

PHẦN IV. TẾ BÀO GỐC

KẾT QUẢ TẠO NGUỒN VÀ ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU DÂY RỖN
TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2012-2021Nguyễn Bá Khanh¹, Trần Ngọc Quế¹, Lê Xuân Thịnh¹
Vũ Thu Huyền¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Máu dây rốn đang trở thành một trong những nguồn tế bào gốc tạo máu hiệu quả tại Viện Huyết học-Truyền máu TW. **Mục tiêu:** Mô tả kết quả tạo nguồn và ứng dụng tế bào gốc từ máu dây rốn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW trong giai đoạn 2012-2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả và theo dõi dọc **Đối tượng:** 5433 đơn vị máu dây rốn được lưu giữ và 40 trường hợp bệnh nhân được ghép từ nguồn này. **Kết quả:** Qua 10 năm triển khai có 5433 đơn vị máu dây rốn gồm cả cộng đồng và dịch vụ được lưu trữ, số lượng mẫu tăng nhanh vào những năm 2014-2016, chậm lại từ năm 2019; số lượng tế bào CD34 của mẫu máu dây rốn trung bình lên tới $48,1 \times 10^5$ tế bào/túi, tế bào có nhân lên tới $132,6 \times 10^7$ tế bào/đơn vị. Có 40 ca được ghép trong đó 35 ca từ máu dây rốn cộng đồng và 05 ca từ máu dây rốn dịch vụ; tỷ lệ ghép thành công ổn định là 17/40 ca, quay lại trạng thái cũ là 04/40 ca và tử vong 17/40 ca; nhóm ghép điều trị lơ xê mi cấp chiếm tỷ lệ cao nhất; Một số hình thức kết hợp thành công giữa máu

dây rốn và các nguồn khác như haplotype (03 ca), dịch tủy xương (01 ca), 02 đơn vị máu dây rốn (01 ca). **Kết luận:** Các kết quả bước đầu cho thấy tế bào gốc từ máu dây rốn rất phù hợp và có hiệu quả trong ứng dụng ghép, cần tiếp tục mở rộng ứng dụng và phát triển.

Từ khóa: tế bào gốc máu dây rốn, máu dây rốn cộng đồng, máu dây rốn dịch vụ, tế bào CD34+.

SUMMARY

RESULTS OF CREATION
AND APPLICATION OF CORD BLOOD
STEM CELL AT NATIONAL
INSTITUTE OF HEMATOLOGY
AND BLOOD TRANSFUSION
FROM 2012-2021

Cord blood has become one of the effective stem cell sources at NIHBT. **Objective:** to describe the result of creation and application of cord blood stem cell at NIHBT in 2012-2021. **Method:** longitudinal descriptive study. **Subjects:** 5433 cord blood units and 40 transplantation patients. **Results:** After 10 years, there were 5433 stored cord blood units including public and private aspects at NIHBT. The number of units rose quickly during 2014-2016 and slowly since 2019, the mean CD34+ cell in each unit was 48.1×10^5 , total nucleated cell was 132.6×10^7 . There were 40 transplantation cases including 35 cases using

¹Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bá Khanh

SĐT: 0986.933.755

Email: khanhhhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2022

Ngày duyệt bài: 06/9/2022

public cord blood and 05 cases using private cord blood. The rate of successful transplantation was 17/40, back to original status was 04/40, mortality was 17/40. Acute leukemia was the most common group. There were some successful combination of stem cell sources including: haplotype (3 cases), bone marrow (01 case), double cord blood units (01 case). **Conclusion:** initial results have showed that cord blood stem cell is very appropriate and effective in transplantation and needed to be widely applied and developed.

Keywords: cord blood, stem cell, public, private, CD34.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu dây rốn là một trong những nguồn tế bào gốc tạo máu phổ biến hiện nay. Mặc dù được phát hiện và ứng dụng sau so với các nguồn máu ngoại vi, dịch tủy xương, tuy nhiên số lượng các ca ghép từ máu dây rốn trên thế giới đã và đang ngày một tăng cao. Các cơ sở trên thế giới đã đưa ra một số phương án ứng dụng máu dây rốn như ghép đơn độc 1 đơn vị, kết hợp 2 đơn vị, kết hợp máu dây rốn và các nguồn khác với kết quả khả quan. Viện Huyết học - Truyền máu TW từ 2012 đã triển khai tạo nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn, trong đó đặc biệt từ 2014 đã xây dựng ngân hàng máu dây rốn cộng đồng [1]. Đến nay, số lượng đơn vị tế bào gốc từ máu dây rốn lưu trữ trong ngân hàng đạt hơn 5000 và đây là cơ sở quan trọng cho việc triển khai ứng dụng ghép lâm sàng điều trị một số bệnh lý cơ quan tạo máu, miễn dịch. Việc tổng kết các hoạt động tạo nguồn và ứng dụng ghép từ máu dây rốn có ý nghĩa rất quan trọng, giúp nhận định được những ưu nhược điểm của quá trình hoạt động và đề ra những giải pháp giúp cải thiện chất lượng trong giai đoạn sau. Vì vậy, chúng tôi tiến

hành nghiên cứu với mục tiêu: “Mô tả kết quả tạo nguồn và ứng dụng tế bào gốc từ máu dây rốn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW trong giai đoạn 2012-2021”.

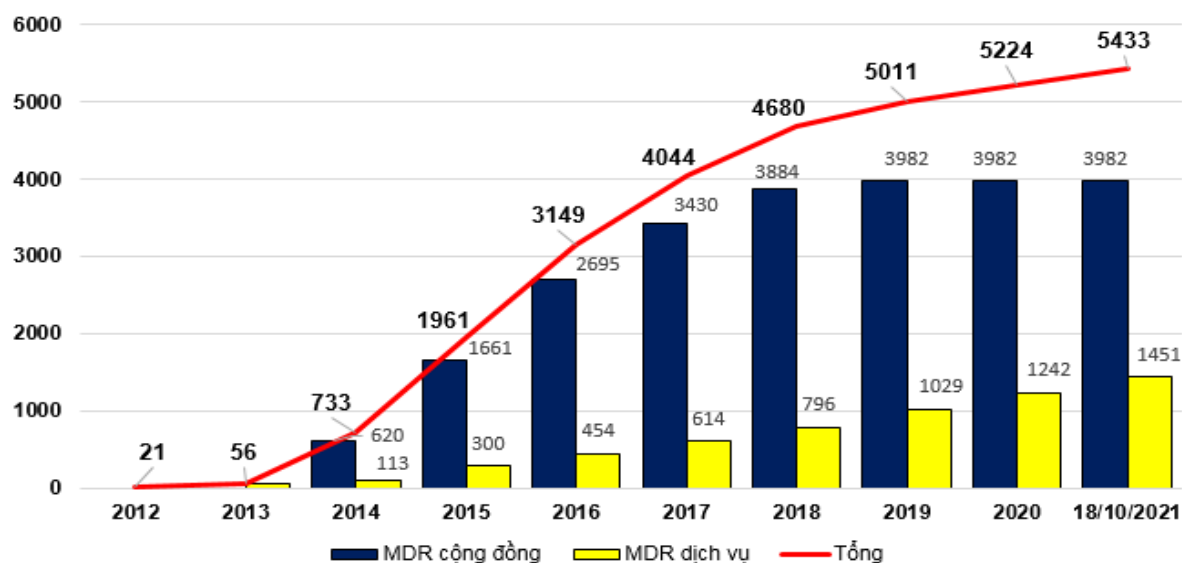
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

5433 đơn vị máu dây rốn được thu thập, xử lý, xét nghiệm, lưu trữ và cấp phát tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học – Truyền máu TW và 40 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn cộng đồng và các khối tế bào gốc dùng để ghép tương ứng.

Thiết kế nghiên cứu: mô tả và theo dõi dọc, thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2012 đến tháng 10/2021. Các thông số nghiên cứu gồm kết quả thu thập máu dây rốn qua các năm, kết quả xử lý máu dây rốn qua các năm, phân nhóm lưu trữ dịch vụ và cộng đồng, chất lượng tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng và dịch vụ qua các năm: số lượng tế bào có nhân, CD34, kết quả ứng dụng: số bệnh nhân đã ứng dụng ghép từ cộng đồng, ghép từ nguồn dịch vụ, các nhóm bệnh đã ứng dụng, tỷ lệ sống, tử vong, trở về trạng thái cũ/tái phát theo từng nhóm.

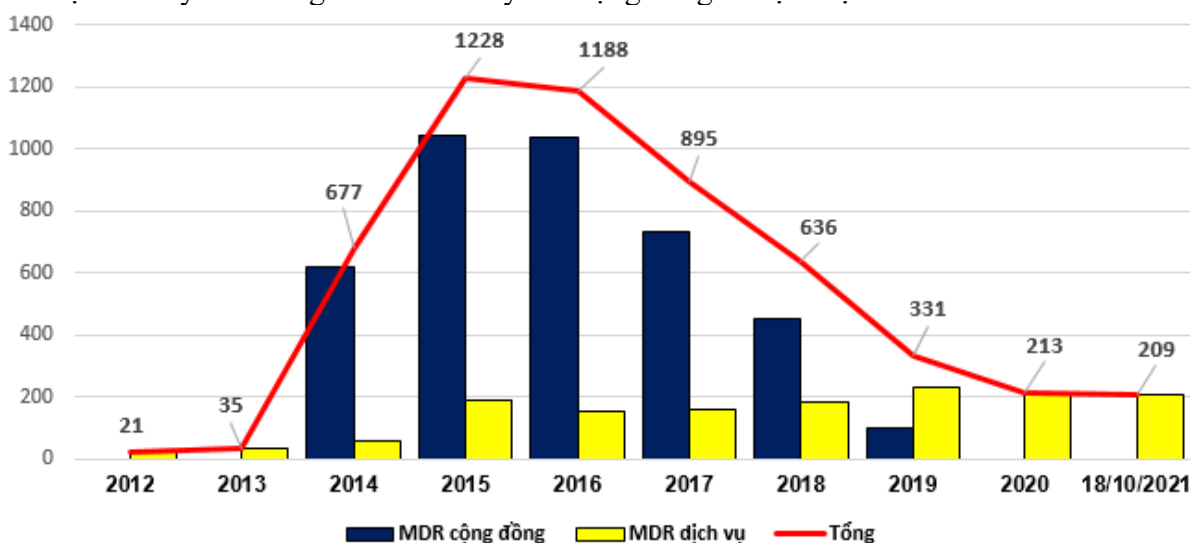
Các bước tiến hành nghiên cứu: lựa chọn mẫu nghiên cứu gồm số lượng tế bào gốc máu dây rốn đã lưu trữ thành công và số lượng mẫu đã cấp phát để ứng dụng; thu thập số liệu: các thông tin chi tiết của mẫu máu dây rốn lưu giữ và ứng dụng, kết quả ứng dụng; phân tích, đánh giá: thống kê số lượng, tỷ lệ, thành phần mẫu lưu trữ, ứng dụng; báo cáo. Nội dung nghiên cứu gồm kết quả tạo nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn: số lượng cộng đồng mẫu máu dây rốn, số lượng tế bào có nhân, CD34 của mẫu máu dây rốn qua các năm, kết quả ứng dụng tế bào gốc máu dây rốn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



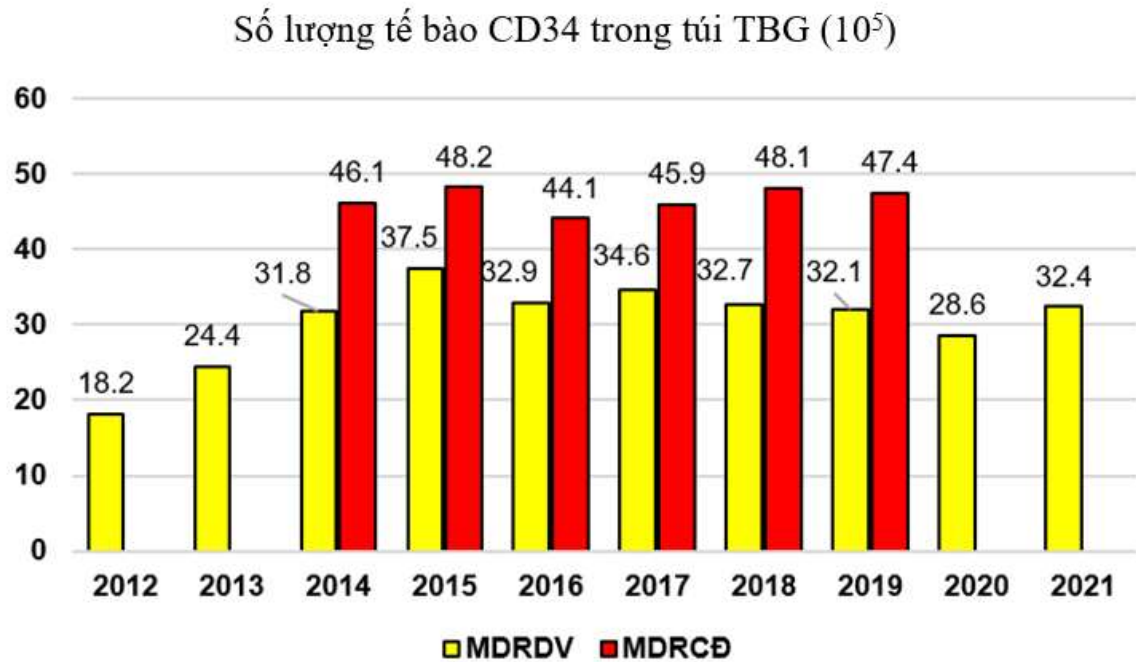
Biểu đồ 1. Số lượng cộng dồn máu dây rốn dịch vụ và cộng đồng đạt tiêu chuẩn lưu trữ qua các năm

Nhận xét: Tổng lượng máu dây rốn lưu trữ tăng dần đều qua các năm, hiện tại có 5340 đơn vị máu dây rốn bao gồm cả máu dây rốn cộng đồng và dịch vụ.



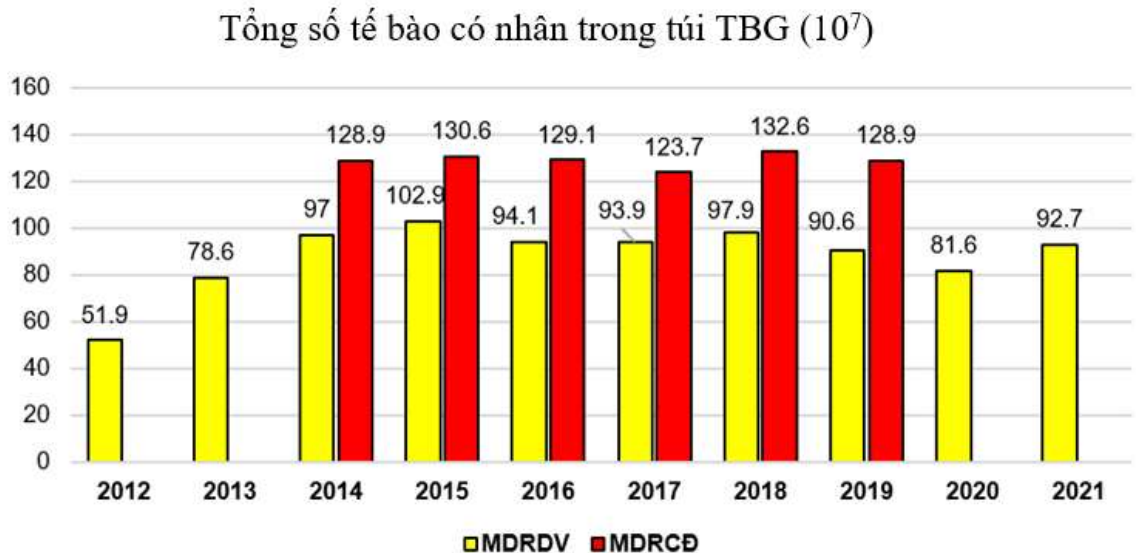
Biểu đồ 2. Số lượng máu dây rốn dịch vụ và cộng đồng lưu trữ tại Ngân hàng Tế bào gốc theo thời gian

Nhận xét: Từ năm 2012 đến năm 2021, số lượng máu dây rốn lưu trữ hàng năm cao nhất là giai đoạn 2015-2016, những giai đoạn sau giảm dần tương ứng với giảm lượng lưu trữ máu dây rốn cộng đồng.



Biểu đồ 3. Số lượng tế bào CD34 của máu dây rốn dịch vụ và cộng đồng sau xử lý

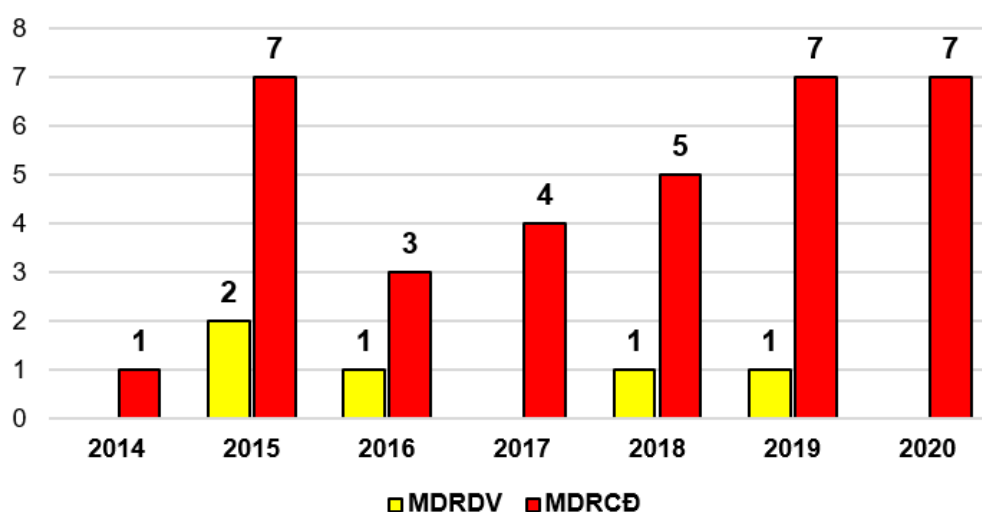
Nhận xét: Số lượng tế bào CD34 trong máu dây rốn cộng đồng ổn định ở mức 44,1-48,1 (10^5 tế bào/đơn vị), trong khi tế bào CD34 trong máu dây rốn dịch vụ dao động ở mức 18,2-37,5 (10^5 tế bào/đơn vị).



Biểu đồ 4. Số lượng tế bào có nhân của máu dây rốn dịch vụ và cộng đồng sau xử lý

Nhận xét: Số lượng tế bào có nhân trong túi TBG của máu dây rốn cộng đồng qua các năm dao động ở mức 123,7 - 132,6 (10^7 tế bào/đơn vị) trong khi đó số lượng tế bào có nhân của máu dây rốn dịch vụ là 51,9 - 102,9 (10^7 tế bào/đơn vị).

Số lượng ca ghép hàng năm



Biểu đồ 5. Số lượng mẫu tế bào gốc từ máu dây rốn dịch vụ, cộng đồng đã ứng dụng ghép

Nhận xét: Từ năm 2014 khi triển khai máu dây rốn cộng đồng đã bắt đầu tiến hành ghép, số ca ghép từ máu dây rốn cộng đồng nhiều nhất vào những năm 2015, 2019 và 2020 với 7 ca/năm. Máu dây rốn dịch vụ ứng dụng được tổng cộng 05 ca vào các năm 2015, 2016, 2018 và 2019.

Bảng 1. Kết quả ứng dụng của các trường hợp ghép từ máu dây rốn

	MDR cộng đồng	MDR dịch vụ	Chung
Tổng số ca ghép	35	5	40
Số ca còn sống ổn định	14	3	17
Sống và quay về trạng thái cũ/tái phát	4	2	6
Tử vong	17	0	17

Nhận xét: Trong số 40 ca đã ứng dụng ghép, có 17 ca (42,5%) hiện tại sống ổn định, 17 ca đã tử vong do thải ghép hoặc biến chứng, còn lại 6 ca quay về trạng thái cũ.

Bảng 2. Kết quả ứng dụng của các nhóm bệnh ghép từ máu dây rốn

	Lơ xê mi cấp	Suy tủy xương	Thalassemia	Rối loạn miễn dịch	Rối loạn sinh tủy
Tổng số	24	5	7	1	3
Còn sống ổn định	11	3	2	1	0
Sống và quay về trạng thái cũ/tái phát	1	0	4	0	1
Tử vong	12	2	1	0	2

Nhận xét: Nhóm bệnh được ứng dụng nhiều nhất là nhóm lơ xê mi cấp với 24 ca được ghép, trong đó có 11 ca thành công (45,8%), các nhóm bệnh còn lại được ứng dụng từ 1-7 trường hợp.

Bảng 3. Kết quả ứng dụng của các hình thức ghép liên quan đến máu dây rốn

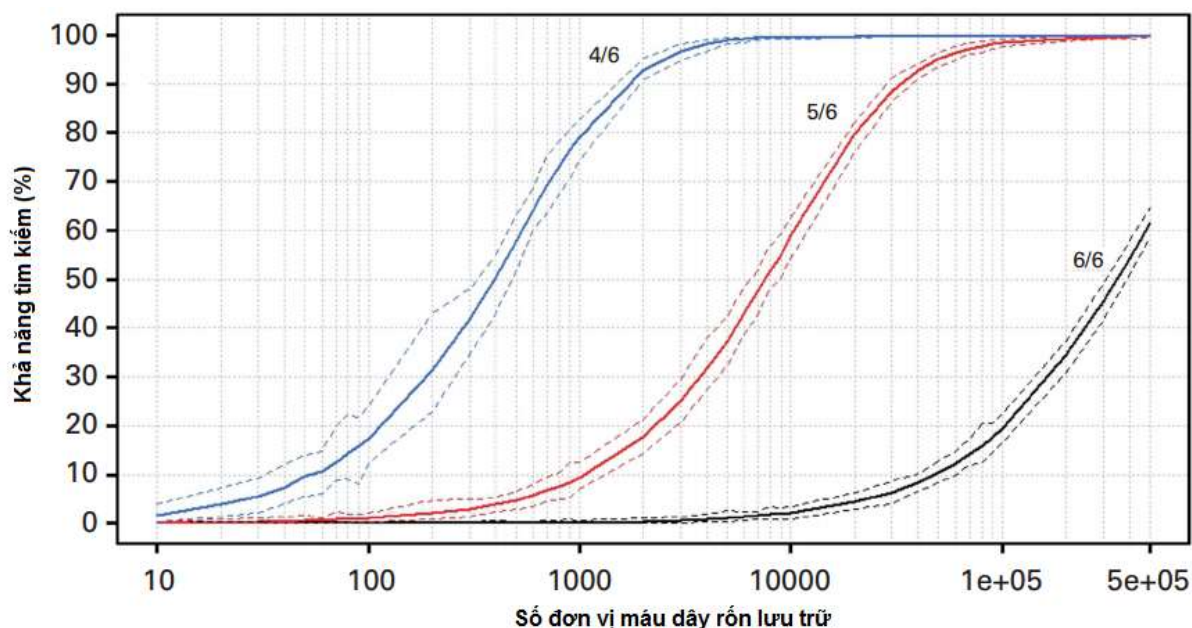
	1 máu dây rốn	2 máu dây rốn	Haplo + MDR	Tủy xương + MDR
Tổng số	35	1	3	1
Còn sống ổn định	12	1	3	1
Sống và quay về trạng thái cũ	6	0	0	0
Tử vong	17	0	0	0

Nhận xét: Đa số các trường hợp được ghép từ 01 đơn vị máu dây rốn với tỷ lệ thành công là 12/35 (34,3%), ngoài ra còn có các hình thức ứng dụng kết hợp như ghép 2 đơn vị máu dây rốn, ghép kết hợp haplotype hoặc dịch tủy xương và đều là những ca thành công (tổng cộng 5 trường hợp)

IV. BÀN LUẬN

Máu dây rốn là nguồn tế bào gốc thay thế phù hợp ứng dụng tại Việt Nam. Từ năm 2012, Ngân hàng Tế bào gốc đã bắt đầu triển khai hoạt động lưu giữ tế bào gốc từ máu dây rốn theo hình thức dịch vụ và đến năm 2014 bắt đầu lưu trữ máu dây rốn cộng đồng. Với các hình thức triển khai trên, số lượng tế bào gốc từ máu dây rốn tăng lên nhanh chóng từ 21 mẫu vào năm 2012 lên đến 5433 mẫu tế bào gốc vào tháng 10 năm 2021 (biểu đồ 1). Tốc độ tăng trưởng nhanh của mẫu lưu trữ chủ yếu liên quan đến máu dây rốn cộng đồng, nhằm tăng nhanh lượng mẫu để có thể tìm kiếm và ứng dụng càng nhanh càng tốt, đáp ứng được nhu cầu cấp thiết của các bệnh nhân đang cần tế bào gốc để ghép. Những năm mới bắt đầu triển khai là giai đoạn tăng mạnh nhất với trên 1000 mẫu/năm vào năm 2015, 2016 (biểu đồ 2). Ở những giai đoạn

sau, số lượng mẫu giảm dần và dừng lại ở năm 2019 khi đã đạt số lượng tối ưu (biểu đồ 2). Các nghiên cứu trên thế giới đều nhận thấy cỡ mẫu của một ngân hàng máu dây rốn cộng đồng liên quan đến khả năng tìm kiếm và ứng dụng tương ứng. Theo đó, cỡ mẫu 3000-4000 mẫu là phù hợp để có thể tìm kiếm được >90% số trường hợp cần tìm kiếm với khả năng hòa hợp HLA giữa bệnh nhân và người hiến tối thiểu 4/6 locus (HLA-A, -B, -DRB1) (biểu đồ 6) [2]. Theo nghiên cứu thực tế tại Ngân hàng Tế bào gốc, với cỡ mẫu 3844 đơn vị tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng thì khả năng tìm kiếm lên tới 100% [3]. Do đó, hoạt động lưu trữ máu dây rốn cộng đồng có thể giảm bớt để tránh tăng chi phí và tiếp tục phát triển hoạt động lưu trữ máu dây rốn dịch vụ để duy trì Ngân hàng (biểu đồ 2).



Biểu đồ 6. Cơ mẫu và khả năng tìm kiếm theo tiêu chuẩn hòa hợp 3 locus HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1 [2]

Chất lượng tế bào gốc của các đơn vị máu dây rốn cộng đồng có thể ghép cho bệnh nhân trung bình 44-48 kg theo liều CD34 ($\geq 1 \times 10^5$ tế bào/kg), hoặc 60-66 kg theo liều tế bào có nhân ($\geq 2 \times 10^7$ tế bào/kg) (biểu đồ 3,4). Chất lượng của máu dây rốn lưu giữ dịch vụ có xu hướng thấp hơn so với máu dây rốn cộng đồng (biểu đồ 3,4). Điều này là do máu dây rốn cộng đồng được chọn lọc về mặt chất lượng qua nhiều bước trong quá trình thu thập, xử lý, bảo quản, trong khi máu dây rốn dịch vụ hầu hết được lưu trữ nếu không có bất thường đặc biệt. Tuy nhiên nhờ các cải thiện về quy trình tạo nguồn tế bào gốc, liều tế bào đã được nâng cao, với cân nặng trung bình cho bệnh nhân ứng dụng ghép đạt 28-37 kg theo liều CD34 hoặc 40-51 kg theo liều tế bào có nhân (biểu đồ 3,4). Trên thực tế, có 05 trường hợp đã ứng dụng

ghép bằng nguồn máu dây rốn dịch vụ và đạt thành công 3/5 ca (bảng 1). Theo nghiên cứu tại Thụy Sĩ và Mỹ (2013), 68-72% mẫu máu dây rốn có số lượng tế bào tế bào có nhân $< 125 \times 10^7$ tế bào, thấp hơn so với các mẫu tế bào gốc tại Ngân hàng Tế bào gốc [4]. Chính vì vậy, Ngân hàng Tế bào gốc có thể chỉ cần sử dụng 01 mẫu là đủ liều trong khi nhiều nơi trên thế giới phải sử dụng 02 mẫu cùng lúc.

Từ năm 2014 sau khi triển khai ngân hàng tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng, đã có 40 trường hợp được cấp phát tế bào gốc và ghép từ nguồn này. Số lượng ca ghép còn khiêm tốn so với lượng mẫu đang lưu trữ (1,03%) có thể là do đây là nguồn tế bào gốc mới và việc chỉ định ứng dụng còn chưa nhiều. Tỷ lệ thành công khi ứng dụng là 17/40 ca (42,5%), các trường hợp còn lại từ

vong hoặc không mọc ghép và trở về trạng thái cũ (bảng 1). Tỷ lệ số bệnh nhân tử vong hoặc trở về trạng thái cũ do thải ghép khá cao (23/40 ca). Điều này là do tế bào gốc từ máu dây rốn có số lượng khá thấp, tính sinh miễn dịch còn non yếu, do đó thời gian mọc ghép chậm và dễ bị thải ghép hơn so với các nguồn khác. Đây là một trong những nhược điểm cần khắc phục của nguồn này và cũng là hạn chế so với một số nguồn tế bào gốc khác từ người hiến trưởng thành. Nhóm bệnh được ghép tương đối đa dạng, trong đó số lượng nhiều nhất là nhóm lơ xê mi cấp với 24 ca, ngoài ra còn các trường hợp bệnh lành tính và ác tính khác như suy tủy xương, thalassemia, rối loạn sinh tủy và thậm chí có 1 ca rối loạn miễn dịch bẩm sinh (bảng 2). Theo EBMT (2019), nhóm các bệnh ác tính ghép tế bào gốc đồng loài nói chung, đặc biệt là lơ xê mi cấp, luôn chiếm tỷ lệ cao nhất, bao gồm cả ghép từ máu dây rốn [5]. Điều này hoàn toàn dễ hiểu vì đây thường là nhóm bệnh có nguy cơ tử vong cao cũng như nhu cầu ghép cấp thiết nhất.

Liều tế bào gốc của các đơn vị máu dây rốn cao nên 35/40 trường hợp ghép chỉ cần sử dụng 01 đơn vị máu dây rốn là đủ (bảng 3). Bên cạnh đó, Viện Huyết học – Truyền máu TW cũng tiến hành một số các hình thức ghép như kết hợp 2 đơn vị máu dây rốn cho bệnh nhân có cân nặng lớn, ghép kết hợp với tế bào gốc từ người hiến haplotype hoặc từ dịch tủy xương. Những kỹ thuật này đã được nhiều nơi trên thế giới áp dụng từ khi triển khai nguồn tế bào gốc máu dây rốn và cho thấy hiệu quả tốt [6],[7],[8]. Cơ sở của các

kiểu kết hợp này là để hạn chế nhược điểm của máu dây rốn do liều thấp, dẫn đến mọc ghép chậm và nguy cơ nhiễm trùng. Qua tổng kết cho thấy các hình thức ghép này đều thành công và chưa có bệnh nhân nào tái phát hoặc tử vong. Những thành công bước đầu sẽ giúp cho việc ứng dụng tế bào gốc từ máu dây rốn càng thêm rộng rãi và hiệu quả trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Kết quả triển khai ngân hàng tế bào gốc máu dây rốn trong 10 năm từ 2012-2021 đã cho thấy những kết luận sau:

- Đã có 5433 đơn vị tế bào gốc từ máu dây rốn được lưu trữ, trong đó lưu trữ cộng đồng là 3982 đơn vị bắt đầu từ 2014, đạt đỉnh từ năm 2019 và dừng bổ sung từ 2020; còn máu dây rốn dịch vụ tiếp tục lưu giữ đều qua các năm với số lượng tổng là 1451 đơn vị.

- Các đơn vị tế bào gốc máu dây rốn có thể ứng dụng ghép cho bệnh nhân người lớn với cân nặng trung bình lên tới 66 kg.

- Đã ứng dụng ghép tế bào gốc từ máu dây rốn cho 40 trường hợp bệnh nhân mắc các bệnh máu ác tính và mạn tính, bao gồm 35 ca ghép từ máu dây rốn cộng đồng và 05 ca ghép từ máu dây rốn dịch vụ. Tỷ lệ bệnh nhân thành công và ổn định lâu dài sau ghép là 17/40 ca (42,5%), số ca còn sống nhưng thải ghép về trạng thái cũ là 4/40 ca, còn lại 17/40 ca tử vong. Một số ca ghép 2 đơn vị máu dây rốn hoặc kết hợp với các nguồn tế bào gốc khác như haplotype, dịch tủy xương đều đem lại hiệu quả tốt.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục thúc đẩy hoạt động ghép tế bào gốc từ máu dây rốn, đồng thời mở rộng nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc từ máu dây rốn với các hình thức kết hợp khác nhau để thấy rõ hơn hiệu quả của nguồn tế bào gốc này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Quế, Nguyễn Bá Khanh, Lê Xuân Thịnh và cộng sự** (2015). Thành công bước đầu trong xây dựng ngân hàng tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng ở Việt Nam. *Y học Việt Nam*, tập 429, 338-44.
2. **EY Song, JY Huh, SY Kim, et al.** (2014). Estimation of size of cord blood inventory based on high-resolution typing of HLAs. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 977-9.
3. **Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Nguyễn Thị Hoàng Đức và cộng sự** (2019). Nghiên cứu khả năng tìm kiếm nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng cho bệnh nhân lơ xê mi cấp có chỉ định ghép tại Viện Huyết Học – Truyền Máu Tw (2015 – 2018). *Y học Việt Nam*, tập 477, 100-8.
4. **Thomas Bart, Michael Boo, Snejana Balabanova, et al.** (2013). Impact of Selection of Cord Blood Units from the United States and Swiss Registries on the Cost of Banking Operations. *Transfus Med Hemother*, 40, 14-20.
5. **Jakob R. Passweg, Helen Baldomero, Grzegorz W. Basak, et al.** (2019). The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplantation*, 54, 1575-85.
6. **Koen van Besien, Andrew Artz, Richard E. Champlin, et al.** (2019). Haploidentical vs haplo-cord transplant in adults under 60 years receiving fludarabine and melphalan conditioning. *Blood advances*, 3, 1858-67.
7. **Anastasia Sideri, Nikolaos Neokleous, Philippe Brunet De La Grange, et al.** (2011). An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *haematologica*, 96(8), 1213-20.
8. **Sandeep Soni, Farid Boulad, Morton J Cowan, et al.** (2014). Combined umbilical cord blood and bone marrow from HLA-identical sibling donors for hematopoietic stem cell transplantation in children with hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer*, 61, 1690-4.

KẾT QUẢ HUY ĐỘNG VÀ THU GOM TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU CD34+ TỪ MÁU NGOẠI VI Ở NGƯỜI BỆNH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B TÁI PHÁT/DAI DẰNG ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ R-GDP

Nguyễn Tuấn Tùng¹, Nguyễn Văn Hưng¹, Tống Văn Giáp¹

TÓM TẮT

Ghép tế bào gốc (GTBG) tạo máu tự thân đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị U lympho ác tính không Hodgkin tái phát, vấn đề quan trọng nhất trong quá trình GTBG tạo máu tự thân là phải thu đủ lượng tế bào gốc (TBG) tạo máu CD34+. Nghiên cứu thực hiện với mục tiêu đánh giá kết quả thu gom và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+ từ máu ngoại vi ở bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tái phát điều trị phác đồ R-GDP. 14 người bệnh U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tái phát được lựa chọn, phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Kết quả: thời gian sử dụng G – CFS trung bình là 12,2 ngày, số lượng tế bào gốc thu gom được trung bình là $8,4 \pm 6,1 \cdot 10^6/\text{kg}$ cân nặng của người bệnh. Phân tích chưa ghi nhận các yếu tố như: tuổi, giới, triệu chứng B, giai đoạn bệnh và chỉ số tiên lượng quốc tế IPI có ảnh hưởng đến quá trình huy động và thu gom tế bào gốc.

Từ khóa: CD34+, ghép tế bào gốc tạo máu, u lympho ác tính không Hodgkin tái phát

SUMMARY

RESULTS MOBILIZATION AND COLLECTION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS CD34+ FROM PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS RELAPSED/REFRACTORY B-CELL LYMPHOMA TREATMENT WITH THE R-GDP REGIMEN

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has proven effective in the treatment of relapsed non-Hodgkin lymphoma. Lack of CD34+ hematopoietic stem cells is the main obstacle to a successful HSCT. The purpose of the study was to assess the outcomes of CD34+ hematopoietic stem cell harvest from peripheral blood and analyze the parameters influencing those outcomes in relapsed B-cell non-Hodgkin lymphoma administer R-GDP regimen. 14 patients with relapsed B-cell non-Hodgkin lymphoma were selected, cross-sectional descriptive study. Results: the average duration of G-CFS was 12.2 days, and an average of $8.4 \pm 6.1 \cdot 10^6$ stem cells per kilogram of the patient's weight were harvested. The analysis overlooked elements that affect the mobilization and harvest of stem cells, including age, gender, symptom B, disease stage, and international prognostic index (IPI).

Keywords: CD34+, hematopoietic stem cell transplantation, relapsed non-Hodgkin lymphoma

¹Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hưng

SĐT: 0927.280.686

Email: nguyenvanhungbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 26/8/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là nhóm bệnh lý ác tính của hệ bạch huyết thường gặp trong chuyên khoa Huyết học. Sự ra đời của Rituximab đã mở ra kỷ nguyên mới trong điều trị ULAKH tế bào B. Tuy vậy, cho đến nay vẫn chưa có phương pháp nào chữa khỏi bệnh ULAKH, bệnh sẽ tái phát trong khoảng thời gian từ 2 đến 5 năm. Giai đoạn này, bệnh rất khó điều trị, tỷ lệ đáp ứng thấp, thời gian sống thêm ngắn [1], [2].

Ghép tế bào gốc (GTBG) tạo máu tự thân đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị ULAKH tái phát. Để có thể tiến hành GTBG tạo máu tự thân thì trước tiên người bệnh phải được điều trị bằng hóa trị liệu, đạt được đáp ứng một phần trở lên và thu đủ lượng tế bào gốc (TBG) tạo máu CD34+ cần thiết. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến quá trình huy động và thu gom tế bào gốc CD34+ như: tia xạ, mật độ tế bào gốc tạo máu CD34+ trong tủy, tế bào u xâm lấn tủy xương, loại hóa chất trong các phác đồ điều trị...[3]. Đối với người bệnh u lympho nhất là giai đoạn tái phát người bệnh đã phải trải qua nhiều đợt đa hóa trị liệu nên rất khó huy động tế bào gốc tạo máu CD34+. Có nhiều phương pháp huy động và thu gom tế bào gốc CD34+ như: sử dụng G - CSF đơn thuần, phối hợp giữa G - CSF và 1 loại hóa chất Cyclophosphamide hoặc Etoposide và huy động tế bào gốc tạo máu CD34+ ngay sau chu kỳ điều trị hóa chất. Từ năm 2013, Trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai tiến hành GTBG tạo máu điều trị bệnh ULAKH và lựa chọn phương pháp huy động tế bào gốc tạo máu CD34+ ngay sau chu kỳ điều trị hóa chất với phác đồ R- GDP. Để đánh giá kết quả huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi bằng pháp này, chúng tôi

tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm hai mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Đánh giá kết quả huy động, thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+ máu ngoại vi ở người bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tái phát điều trị bằng phác đồ R-GDP.

2. Khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi ở người bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tái phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 14 người bệnh ULAKH tế bào B tái phát/dai đẳng điều trị bằng phác đồ R-GDP và huy động, thu gom tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2022

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh

- Tuổi: người bệnh có độ tuổi từ 16 – 65 tuổi

- Chẩn đoán xác định: theo tiêu chuẩn của WHO 2008, chẩn đoán tái phát theo tiêu chuẩn của NCCN năm 2014

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh và gia đình người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2022 tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai.

2.4. Nội dung nghiên cứu

Người bệnh ULAKH thỏa mãn các tiêu chuẩn của đối tượng nghiên cứu được nghiên cứu các nội dung sau:

2.4.1. Các thông số nghiên cứu

- Thông số chung của nhóm nghiên cứu:
Tuổi, giới, điểm toàn trạng, thể bệnh, giai đoạn bệnh, chỉ số tiên lượng quốc tế IPI.
- Các thông số về kết quả huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu
 - + Thời gian sử dụng G- CSF, số lượng bạch cầu
 - + Số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ máu ngoại vi trước thu gom
 - + Số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ thu gom được
 - + Triệu chứng lâm sàng trong quá trình huy động và thu gom tế bào gốc.
 - + Ảnh hưởng của một số yếu tố đến kết quả huy động và thu gom tế bào gốc tạo

2.4.2. Các bước nghiên cứu

- Khám lâm sàng
Đánh giá toàn trạng, khám hạch, các cơ quan, đo chiều cao, cân nặng, diện tích da
- Cận lâm sàng
 - + Xét nghiệm huyết học: tế bào máu ngoại vi, tế bào và mô bệnh học tủy xương
 - + Xét nghiệm hóa sinh: glucose, ure, creatinin, AST, ALT, sắt, ferritin, LDH...
 - + Xét nghiệm vi sinh: HIV, HBsAg, HCV, CMV, EBV...
 - + Chẩn đoán hình ảnh: siêu âm ổ bụng, siêu âm hạch vùng cổ, siêu âm các hạch hoặc khối u các vị trí khác, siêu âm tim, van tim, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, ổ bụng
- Điều trị: người bệnh được điều trị bằng phác đồ R-GDP, chu kỳ 21 ngày

Bảng 2.1. Phác đồ R-GDP và sử dụng G-CFS huy động tế bào gốc tạo máu

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Gemcitabin	1000/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1 và 8
Cisplatin	75 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền tĩnh mạch	1 đến 4
Rituximab	375 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
G- CSF	10 µg/kg/12 giờ	Tiêm dưới da	Từ ngày 9

2.4.3. Huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu tự thân

- Huy động tế bào gốc tạo máu CD34+ra máu ngoại vi

Huy động tế bào gốc tạo máu CD34+ ra máu ngoại vi bằng G-CSF liều 10 µg/kg/ngày tiêm dưới da mỗi 12 giờ ngay sau khi kết thúc liệu trình truyền hóa chất (theo bảng 2.1)

Đếm số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy (flow cytometry) từ ngày thứ 19 trở đi.

- Thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+từ máu ngoại vi

Thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+ bằng máy Cope Spectra, Optia Spectra khi số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ >10 tế

bào/µl. Kết thúc thu gom khi số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ đạt $\geq 3 \cdot 10^6$ /kg cân nặng người bệnh.

2.4.4. Phương tiện, dụng cụ nghiên cứu

- Dụng cụ nghiên cứu
 - + Máy đếm tế bào XN 1000 (Sysmex – Nhật Bản)
 - + Máy thu gom tế bào gốc tạo máu Cope Spectra và Optia Spectra
 - + Máy đếm tế bào dòng chảy Navios EX
- Hóa chất và sinh phẩm
 - + Hóa chất để làm xét nghiệm huyết học, sinh hóa.
 - + Hóa chất để đếm tế bào gốc tạo máu CD34+.

2.4.5. Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

Các kỹ thuật xét nghiệm huyết học như: tế bào máu ngoại vi, xét nghiệm đếm số lượng và thu gom tế bào gốc CD34+ được thực hiện tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai theo quy trình của Bộ Y tế phê duyệt.

2.5. Phương pháp phân tích kết quả

Số liệu nghiên cứu được quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0

2.5.1. Cách mô tả kết quả

- Các biến số định lượng trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn $\bar{X} \pm SD$.

- Các biến số định tính trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm với 2 chữ số thập phân.

2.5.2. So sánh các kết quả

- Sử dụng test χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ, trường hợp giá trị nhỏ sử dụng test χ^2 hiệu chỉnh với Yates.

- Phép so sánh được đánh giá là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. Đạo đức của nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành khi có sự tham gia tự nguyện của người bệnh. Các thông tin về hành chính, kết quả nghiên cứu của người bệnh được đảm bảo bí mật. Kết quả nghiên cứu phục vụ cho công tác điều trị, chăm sóc sức khỏe của nhân dân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm người bệnh nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm của nhóm người bệnh GTBG tự thân (n =14)

Đặc điểm nhóm người bệnh nghiên cứu		Số người bệnh
Tuổi trung bình $\bar{X} \pm SD$ (Min – Max)		48,9 $\pm$ 10,6 (34 -64)
Giới tính	Nam giới	10
	Nữ giới	4
Thể bệnh	Tế bào B lớn lan tỏa	6
	Tế bào B nhỏ	1
	Tế bào áo nang	5
	Tế bào B vùng rìa	1
	Tế bào B thể nang	1
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn II	1
	Giai đoạn III	3
	Giai đoạn IV	10
Triệu chứng B	Có	11
	Không	3
Điểm IPI	2 điểm	4
	3 điểm	9
	4 điểm	1
Xâm lấn tủy xương	Có xâm lấn	7
	Không xâm lấn	7

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nghiên cứu là: 48,3 $\pm$ 10,4; Nam giới chiếm 71,4%
- Về thể bệnh: có 6/14 người bệnh thể B lớn lan tỏa, chiếm tỷ lệ 42,9%

- Giai đoạn IV có 10/14 người bệnh, triệu chứng B là 11/14 người bệnh, tỷ lệ xâm lấn tủy xương là 7/14 người bệnh và có tới 9/14 người bệnh có điểm IPI = 3.

3.2. Đặc điểm về huy động tế bào gốc tạo máu CD34+

Bảng 3.2. Một số đặc điểm về huy động TBG CD34+ (n=14)

Thời gian, số lượng bạch cầu, tế bào gốc	Trung bình $\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất
Thời gian sử dụng G- CFS (ngày)	12,2 $\pm$ 0,7	9	13
Số lượng bạch cầu máu ngoại vi (G/L)	35,3 $\pm$ 10,9	24,6	45,3
Số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+/ μ l máu ngoại vi	66,4 $\pm$ 22,3	28,6	186,3

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): yếu tố tăng trưởng dòng bạch cầu hạt

Nhận xét: Số ngày sử dụng G - CSF trung bình là 12,2 ngày, thấp nhất là 9 ngày, số lượng tế bào gốc CD34+ ở máu ngoại vi trung bình đạt 66,4/ μ l, cao nhất đạt 186,3/ μ l

3.3. Đặc điểm về thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+

Bảng 3.3. Một số đặc điểm về thu gom TBG CD34+ (n=14)

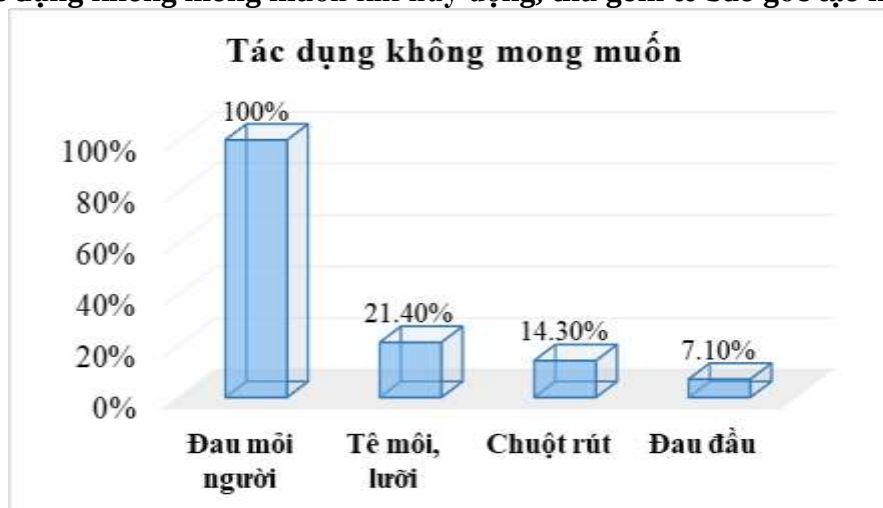
Đặc điểm thu gom tế bào gốc		Số người bệnh
Số lần gạn tách TBG (CD34+)	1 lần	10
	2 lần	3
	3 lần	1
Số lượng TBG thu gom ($\times 10^6$ /kg cân nặng)		8,4 $\pm$ 6,1 (3,1 – 21,5)

Nhận xét:

- 10/14 người bệnh chỉ gạn tách tế bào gốc 1 lần, 2 người bệnh phải gạn tách 2 lần, chỉ có 1 người bệnh phải gạn tách 3 lần

- Số lượng tế bào gốc trung bình đạt 8,4 $\pm$ 6,1 $\times 10^6$ /kg cân nặng của người bệnh; thấp nhất là 3,1 và cao nhất là 21,5 $\times 10^6$ /kg cân nặng.

3.4. Tác dụng không mong muốn khi huy động, thu gom tế bào gốc tạo máu



Biểu đồ 3.1. Một số tác dụng không mong muốn (n=14)

Nhận xét: Tất cả người bệnh đều gặp phải triệu chứng đau môi người, ít gặp các triệu chứng chuột rút, đau đầu

3.5. Ảnh hưởng một số yếu tố đến kết quả huy động và thu gom tế bào gốc**Bảng 3.5. Mối tương quan giữa một số yếu tố với số lượng tế bào gốc**

Yếu tố/chỉ số	Chỉ số r	Chỉ số p
Tuổi	0,2	> 0,05
Giới	0,2	> 0,05
Giai đoạn bệnh	0,2	> 0,05
Triệu chứng B	0,2	> 0,05
Điểm IPI	0,2	> 0,05

Nhận xét: Chưa thấy sự tương quan giữa số lượng tế bào gốc thu gom được với một số yếu tố như: tuổi, giới, giai đoạn bệnh, điểm IPI và triệu chứng B

IV. BÀN LUẬN

Hiện nay, trên thế giới chỉ định GTBG trong điều trị ULKH đứng hàng thứ hai sau bệnh lý đa u tủy xương. Các chỉ định ghép chủ yếu tập trung vào nhóm ULKH tái phát/kháng thuốc. Từ năm 2013 đến nay, Bệnh viện Bạch Mai GTBG cho 14 người bệnh ULKH tế bào B tái phát với các đặc điểm sau: tuổi trung bình là $48,9 \pm 10,6$, ít tuổi nhất là 34 và cao nhất là 64 tuổi, thấp hơn so với tuổi trung bình của bệnh ULKH do để an toàn người bệnh chúng tôi chỉ chọn những người bệnh dưới 65 tuổi như nhiều trung tâm khác trong nước. Hiện nay, trên thế giới các trung tâm GTBG đã nâng độ tuổi ghép lên cao hơn như báo cáo của Buadi, tỷ lệ GTBG cho người cao tuổi (trên 70 tuổi) giai đoạn 1998 -2006 là 7,8% và đến giai đoạn 2007 - 2015 tăng lên là 12,9%. Tỷ lệ Nam/Nữ là 2,5/1, thể DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất 6/14 người bệnh, giai đoạn lan tràn (III, IV) tới 13/14 người bệnh (92,9%), điểm IPI 3 và 4 điểm là 10/14 người bệnh (71,4%), người bệnh có triệu chứng B là 11/14 và xâm lấn tủy xương chiếm 7/14 (50,0%). Điều kiện cần để có thể GTBG là phải thu đủ được số lượng TBG cần thiết, việc huy động và thu gom TBG ở người bệnh ULKH tái phát không dễ bởi 2 lý do sau: bệnh thường có xâm lấn tủy xương, bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ

xâm lấn tủy xương tới 50%, hơn nữa người bệnh thường phải trải qua nhiều chu kỳ hóa trị liệu. Hiện nay, đối với ULAKH trên thế giới và ở Việt Nam đang sử dụng 2 phương pháp huy động TBG ra máu ngoại vi: phương pháp thứ nhất là sử dụng thuốc kích bạch cầu (G-CSF) đơn thuần, phương pháp thứ hai là phối hợp với một loại hoá chất (Cyclophosphamid/Etoposide) hoặc phối hợp đa hóa trị liệu (phác đồ GDP, DHAP, ICE...). Đây là giai đoạn tủy sinh máu đang phục hồi sau khi bị tấn công bởi hóa trị liệu [5], [6].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2, cho thấy, thời gian sử dụng G -CFS trung bình là 12,2 ngày, tương đương với một số tác giả khác như của Philippe Adam [4]. Kết quả ở bảng 3.3. cho thấy số lượng TBG CD34(+) thu gom trung bình là $8,4 \pm 6,1$ ($3,1 - 21,5$), có 10/14 người bệnh chỉ thu gom thu gom 1 lần, 3 người bệnh thu gom 2 lần. Đã có nhiều nghiên cứu về huy động TBG đối với người bệnh ULKH. Nghiên cứu của Jean – Philippe Adam, tác giả dùng G -CFS từ ngày thứ 9 - 10 sau chu kỳ 2 hoặc 3 với phác đồ GDP, kết quả 100% người bệnh đạt $\geq 2 \times 10^6$ tế bào CD34(+)/kg cân nặng, trung bình là 7.4×10^6 tế bào CD34(+)/ kg cân nặng ($2,5 - 54,1$) và thu gom ở ngày 6 ± 2 [4]. Nghiên cứu của Gokamen trên 30 người bệnh ULAKH tái

phát/kháng thuốc điều trị bằng phác đồ GDP, huy động TBG bằng G-CSF sau 2 chu kỳ điều trị, kết quả số lượng TBG trung bình đạt $13,4 \times 10^6$ tế bào CD34(+)/ kg cân nặng (3,0 – 59,0) [10]. Như vậy, huy động TBG máu ngoại vi với phương pháp sử dụng G-CSF đơn thuần ngay sau điều trị bằng hóa trị liệu với phác đồ GDP cho hiệu quả cao.

4.2. Kết quả huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+. Nghiên cứu hồi cứu của Cathetin

Tang về hiệu quả và sự an toàn khi huy động TBG sau hóa trị liệu phác đồ GDP với ULAKH tái phát/kháng thuốc cho kết quả lượng TBG thu được khi sử dụng G-CSF sau điều trị phác đồ GDP là $8,5 \times 10^6$ tế bào CD34+/kg cân nặng cao hơn so với phương pháp huy động sử dụng Cyclophosphamid/ Etoposid kết hợp với G-CSF là $7,1 \times 10^6$ tế bào CD34+/ kg cân nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ [11].

Bảng 4.1. Kết quả huy động và thu gom tế bào gốc trong một số nghiên cứu

Tác giả	Phác đồ	Số người bệnh	Số lượng TBG CD34+(*106/kg)
Jean –Philippe Adam [4]	GDP + G-CSF	27	7,4 (2,5 - 54,1)
Bạch Quốc Khánh (2014) [8]	DHAP + G-CSF	8	4,25 (1,26 - 17,03)
Gokamen [10]	GDP + G-CSF	30	13,4 (3,0 - 59,0)
Cathetin Tang [11]	GDP + G-CSF	210	8,5
	Cyclo/Eto +G-CSF	129	7,1
Nguyễn Văn Hưng	GDP + G-CSF	14	8,4 (3,1 – 21,5)

Cyclo: Cyclophosphamide

Eto: Etoposide

Như vậy, có thể khẳng định huy động TBG máu ngoại vi với phương pháp sử dụng G-CSF đơn thuần ngay sau điều trị bằng hóa trị liệu với phác đồ GDP cho hiệu quả cao và không kém hơn so với các phác đồ khác như ESHAP, DHAP và Cyclophosphamide...

Một tổ triệu chứng không mong muốn khi gặp phải khi huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+ ở người bệnh ULAKH tái phát là đau môi người (100%), các triệu chứng khác ít gặp hơn như: đau đầu, tê lưỡi – môi...Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương [5]. Bảng 3.5 cho ta thấy, kết quả huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+ máu ngoại vi ở người bệnh ULAKH tế bào B tái phát điều trị bằng phác đồ R-GDP chưa có sự liên quan với tuổi, giới, giai đoạn bệnh, triệu chứng B cũng như chỉ số tiên lượng quốc tế IPI.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu kết quả huy động tế bào gốc tạo máu CD34+ người bệnh ULAKH tế bào B tái phát được điều trị bằng phác đồ R-GDP tại trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Thời gian sử dụng G – CFS trung bình là 12,2 ngày, số lượng tế bào gốc thu gom được trung bình là $8,4 \pm 6,1 \times 10^6$ /kg cân nặng của người bệnh.

- Chưa ghi nhận các yếu tố như: tuổi, giới, triệu chứng B, giai đoạn bệnh và chỉ số tiên lượng quốc tế IPI có ảnh hưởng đến quá trình huy động và thu gom tế bào gốc tạo máu CD34+ ở người bệnh ULAKH tế bào B tái phát điều trị bằng phác đồ R- GDP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Minh Phương. U lympho không Hodgkin. Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu. Nhà xuất bản y học, 2019. Trang 323 - 335
2. A. A. Moccia, F. Hitz, P. Hoskins et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 58 (2), 2017. 324-332.
3. John P. Greer, Michael . Williams. Non-Hodgkin Lymphoma in Adults. *Wintrob's clinical hematology* 12th edition, 2009. 2145-2194
4. Adam, Jean-Philippe, et al. "Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin+/-Rituximab (GDP+/-R) Is Highly Effective As a Mobilization Regimen in Relapsed or Refractory Lymphoma (COLLYM STUDY)." *Blood* 132 (2018): 3348.
5. N. Mounier, C. Canals, C. Gisselbrecht et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2012, 18 (5), 788-793
6. Esa Jantunen, Carmen Canals, Alessandro Rambaldi et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (>60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica* 93: 2008. 1837-1842
7. Mikhail G. Kolonin, Paul J. Simmons et al. Stem Cell Mobilization: Methods and Protocols, *Methods in Molecular Biology*, Springer Science & Business Media, USA, 2012. 904, 37-47.
8. Bạch Quốc Khánh. Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào tự thân điều trị bệnh nhân Đa u tủy xương và U lympho ác tính không Hodgkin", Luận văn tiến sĩ y học, Đại học y Hà Nội. 2013
9. Pusic I., Jiang S. Y., Landua S. et al (2008). Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **14 (9)**, 1045-1056.
10. Gokmen A., Soydan E., Gokgoz Z. et al (2018). Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as an effective therapy as salvage and mobilization regimen in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. **36 (15)**, e19517.
11. Tang C., Espin-Garcia O., Prica A. et al (2020). Efficacy and safety of stem cell mobilization following gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 1-8.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN MẠN DO LUPUS BAN ĐỎ

Nguyễn Duy Thăng¹, Phan Thị Diệu Ngân², Tôn Thất Trí¹,
Phan Thị Thuỳ Hoa¹, Đồng Sĩ Sảng¹, Chế Thị Cẩm Hà²

TÓM TẮT

Viêm thận lupus (LN) là biến chứng nghiêm trọng của lupus ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus – SLE). Các chiến lược điều trị hiện tại vẫn chưa đạt yêu cầu về khả năng đáp ứng hoàn toàn của thận, ngăn ngừa tái phát, suy thận và tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối. Liệu pháp tế bào đã trở thành một chiến lược điều trị hấp dẫn đối với nhiều loại bệnh khác nhau và nó đã thu được những kết quả nhất định trong điều trị bệnh SLE. Tế bào gốc trung mô tủy xương của bệnh nhân SLE có biểu hiện giảm khả năng di chuyển, biệt hóa, điều hòa miễn dịch và kiểu hình lão hoá sớm. Trong khi đó, tế bào gốc từ mỡ (AT-MSCs) là nguồn tế bào gốc đa năng, được sử dụng phổ biến nhất trong các ứng dụng lâm sàng trong những năm gần đây. Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá hiệu quả của MSCs trong điều trị SLE bằng các phân tích tổng hợp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo một nam bệnh nhân 35 tuổi, được chẩn đoán viêm thận lupus đã truyền AT-MSCs để cải thiện LN. Trong thử nghiệm này, kết quả chỉ ra rằng sau ghép AT- MSCs bệnh nhân có protein niệu thấp hơn ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 4

tháng, 6 tháng và 18 tháng. Kết luận, AT- MSCs có thể là một tác nhân điều trị đầy hứa hẹn cho bệnh viêm thận lupus.

Từ khóa: Tế bào gốc trung mô, bào gốc trung mô từ mô mỡ, suy thận mãn tính, lupus ban đỏ, ghép tế bào gốc tự thân.

SUMMARY

APPLICATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN TREATMENT FOR LUPUS NEPHRITIS CAUSED BY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Lupus nephritis (LN) is a severe manifestation of systemic lupus erythematosus. Current treatment strategies remain unsatisfactory in terms of complete renal response, prevention of relapses, CKD, and progression to end-stage kidney disease. Cell therapy has become an attractive therapeutic strategy for various types of diseases, and it has achieved certain curative effects in induction therapy in patients with SLE. Bone marrow MSCs from SLE patients exhibit impaired capabilities of migration, differentiation, and immune regulation and display senescent phenotype. Meanwhile, MSCs derived from adipose tissue (AT-MSCs), known as multipotent stem cells, are most commonly used in the clinical applications in recent years. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of MSCs in the treatment of SLE by meta-analysis. In this research, we reported a 35year man diagnosed with lupus nephritis who infused AT-MSCs to improve of LN. In this case, the results

¹Bệnh viện TW Huế

²Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: Chế Thị Cẩm Hà

Email: chethicamha@husc.edu.vn

SĐT: 0362.596.712

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

indicated that AT-MSD infusions had lower proteinuria at 1 month, 3 months, 4 months, 6 months, and 18 months. In conclusion, AT-MSDs might be a promising therapeutic agent for patients lupus nephritis.

Keywords: Mesenchymal stem cells, MSDs derived from adipose tissue, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, autologous stem cell transplant.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus - SLE) là bệnh tự miễn, liên quan đến nhiều loại tự kháng thể, được tạo ra bởi các tế bào B bị hoạt hóa quá mức và lưu thông trong máu ngoại vi hoặc lắng đọng trong các cơ quan. Sự lắng đọng của các tự kháng thể kích hoạt sự hình thành các phức hợp miễn dịch, dẫn đến viêm mô nhiều cơ quan như mạch máu, khớp, thận, da[1]. Mặc dù việc nâng cao kiến thức cơ chế bệnh sinh đã giúp cải thiện các lựa chọn trong quá trình điều trị nhưng kết quả bị hạn chế do liệu pháp ức chế miễn dịch vẫn không thể ngăn ngừa bệnh tái phát chiếm hơn 50% ca bệnh được điều trị. Một số giả thiết liên quan yếu tố kết tủa, bao gồm stress oxy hóa, cytokine, DNA, rối loạn chức năng autophagy/mitophagy và lão hóa tế bào gốc đã được đưa ra. Trong đó, stress oxy hóa và lão hóa MSD được cho là nguyên nhân chính gây viêm thận lupus. [2, 3, 4].

Tế bào gốc trung mô (Mesenchymal stem cells-MSD) có cơ chế điều hòa ức chế miễn dịch mạnh mẽ đối với các phản ứng miễn dịch và ghép MSD giúp cải thiện các triệu chứng bệnh vì vậy MSD là liệu pháp tiềm năng điều trị viêm thận lupus. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã phát hiện các chức năng khiếm khuyết của MSD từ tuỷ xương bệnh nhân viêm thận lupus bởi sự giảm khả năng

tăng sinh qua các lần cấy chuyển sớm hơn nhiều so với tế bào gốc từ người khỏe mạnh [5]. MSD đã được sử dụng trong cả nghiên cứu tiền lâm sàng và giai đoạn sớm suy thận như một lựa chọn điều trị cho các mô hình bệnh thận [6]. Với mục đích thử nghiệm MSD nhằm ngăn chặn quá trình viêm cũng như phục hồi chức năng thận ở bệnh nhân suy thận do SLE thông qua sự điều hoà các tế bào miễn dịch, đồng thời MSD có thể tích hợp sửa chữa và biệt hóa tái tạo các tế bào chức năng thận. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo một trường hợp ghép AT-MSDs tự thân để điều trị bệnh viêm thận lupus, được thực hiện tại trung tâm Huyết học – Truyền máu - bệnh viện Trung Ương Huế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân nam 35 tuổi. Được điều trị và kiểm tra định kỳ trong 8 năm tại Bệnh viện Trung ương Huế do viêm thận mạn lupus giai đoạn 3. Xét nghiệm anti-dsDNA cho kết quả âm tính, nhưng xét nghiệm kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính với (ODserum/ODcontrol là 2,2). Thiếu máu mãn tính, hemoglobin 95 g/L, hồng cầu trung bình là $3,82 \pm 0,25$ triệu/L, sử dụng thường xuyên erythropoietin và vitamin D để giảm nguy cơ xơ cứng, viêm đa khớp.

Vào ngày 3 tháng 4 năm 2020, bệnh nhân bị suy thận nặng được tiên lượng xấu trong tình trạng viêm khớp nặng, sốt cao liên tục, viêm sung các khớp, với BU 15,3 mmol/L, Cr 198 μ mol/L, eGFR 34,13 mL/phút/1,73m² và protein niệu cao 0,68 g/L. Các triệu chứng này đều không có dấu hiệu thuyên giảm về mặt lâm sàng sau hai tháng điều trị liên tục với liều cao cyclosporin và cyclophosphamide. Do đó, bệnh nhân được

chỉ định ghép AT-MSCs dựa trên các tiêu chí lâm sàng phù hợp trong đề tài của chúng tôi. Bệnh nhân được giải thích đầy đủ về các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu và tự nguyện tham gia. Quá trình thực hiện tuân thủ đúng chuẩn mực về đạo đức nghiên cứu y sinh học Việt Nam [7].

Thông số xét nghiệm sinh hóa máu trước ghép: chỉ số urê máu (BU) trung bình là $14,2 \pm 2,3$ mmol/L (bình thường 2,76-8,07 mmol/L), Creatinine huyết thanh (Cr) là $183,3 \pm 5,4$ umol/L (bình thường, 62-106 umol/L), mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) là $36,7 \pm 1,2$ (bình thường > 90 mL/phút/1,73m²), và chỉ số protein niệu là $0,49 \pm 0,12$ g/L (bình thường 0 - 0,15 g/L).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Lấy 5 ml máu tĩnh mạch không chống đông, ly tâm 3000vòng/phút thu nhận huyết thanh. Định lượng creatinin huyết thanh theo phương pháp Jaffe. Định lượng protein niệu. Định lượng ure huyết thanh bằng phương pháp enzyme với salicylate.

- Ghép tế bào gốc mô mỡ tự thân. Liều ghép: $2,6 \times 10^6$ tb/kg. Mô mỡ dưới da ở vùng rốn, phân lập bằng enzyme collagenase, nuôi tăng sinh AT-MSCs và ghép sau 10 ngày. Đánh giá hiệu quả an toàn của phương pháp, các chỉ số huyết học, sinh hóa máu, xét nghiệm ANA và anti dsDNA.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc. Báo cáo trường hợp, thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2019 đến 05/2021. Thời gian theo dõi bệnh nhân sau ghép: 18 tháng.

2.3. Phân lập, nuôi tăng sinh và đánh giá chất lượng ADSC

Mô mỡ dưới da, thu nhận 0,12g dưới rốn. AT-MSC phân lập bằng enzyme collagenase. Nuôi và cấy chuyển trong chai nuôi 175 cm² (Corning) bằng môi trường StemMACS

(Miltenyi – Đức), 37°C, 5% CO₂. Khi các AT-MSC hợp dòng khoảng 80% bề mặt chai nuôi, tiến hành đánh giá chất lượng tế bào và xác định liều ghép/trọng lượng bệnh nhân. AT-MSC được đánh giá dựa trên các tiêu chí tối thiểu xác định bởi Hiệp hội Trị liệu Tế bào Quốc tế (ISCT) [4]. Tế bào sau tăng sinh được kiểm tra về độ vô trùng và kiểm tra nội độc tố, mycoplasma, nhiễm vi khuẩn, nấm và virus trước khi ghép.

Truyền AT-MSC vào tĩnh mạch, số lượng: $2,6 \times 10^6$ tế bào/kg. Tính an toàn và khả năng dung nạp cũng được theo dõi bằng thử nghiệm nội độc tố, phản ứng của bệnh nhân trong và sau quá trình ghép.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0 và ANOVA test để so sánh trung bình các quan sát nếu biến có phân bố chuẩn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

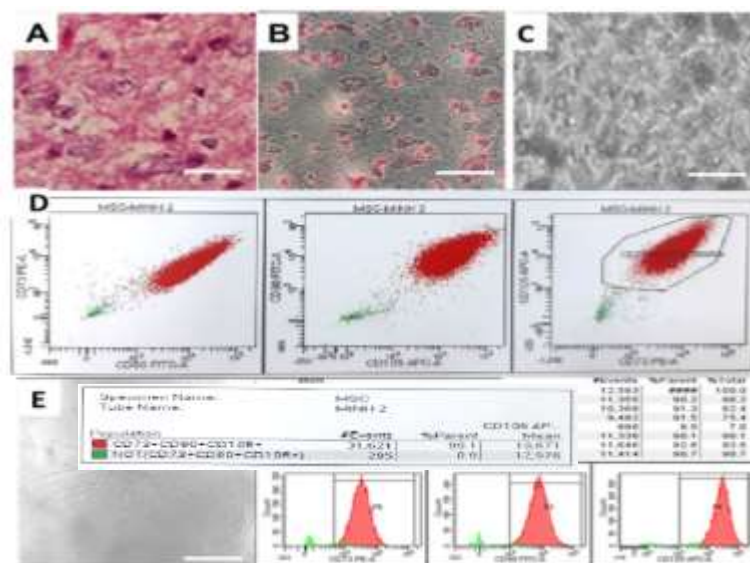
3.1. Đánh giá chất lượng tế bào sau tăng sinh

Tế bào gốc trung mô (MSC) là các tế bào tiền thân đa năng. Khi các AT-MSC hợp dòng, tăng sinh, tiến hành đánh giá tính đồng nhất tế bào và xác định liều ghép/trọng lượng bệnh nhân. Chúng tôi đánh giá chất lượng tế bào AT-MSC dựa theo tiêu chí Hiệp hội Trị liệu Tế bào Quốc tế (ISCT) (Hình 1) [4]. Tế bào AT-MSC trong nghiên cứu của chúng tôi đã biệt hóa thành công thành các tế bào nguyên bào xương, tế bào sụn và tế bào mỡ sau 2 tuần trong điều kiện biệt hóa in vitro. Hình ảnh tế bào AT-MSC được cảm ứng biệt hóa thành tế bào xương (1A), sụn (1B), mỡ (1C). (1D). [8]. Đồng thời, tế bào AT-MSC biểu hiện dương tính với các phân tử bề mặt CD90, CD73 và CD105 và âm tính với CD45, CD34 và HLA-DR. Kết quả nuôi tạo

cụm CFU- F của AT-MSC thứ cấp (1E). Độ đồng nhất sau nuôi cấy thứ cấp P1 > 99% (1F). Các kết quả này là yếu tố quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị, do MSC có thể tiết các exosomes. Các exosomes từ MSC có thể điều chỉnh phản ứng viêm, điều hòa miễn dịch, hình thành mạch, đông máu, tái tạo chất nền ngoại bào và chu trình chết tế bào. Hơn

nữa, exosomes cũng có thể làm giảm nồng độ creatinin (Cr) và urê máu (BUN), cũng như hoại tử các ống thận gần [9,10,11].

Kết luận: với kết quả này chứng minh rằng AT-MSCs là quần thể tế bào gốc trung mô, chúng có khả năng tái tạo và điều hòa miễn dịch.



Hình 1. Đánh giá chất lượng khối tế bào

3.2. Chỉ số huyết học và xét nghiệm sinh hóa máu

Hai tuần sau ghép, xét nghiệm sinh hóa máu được thực hiện cho thấy urê máu (BUN) là 14 mmol/L, creatinine là 180 μ mol/L và eGFR là 37,43 mL/phút/1,73m² đã có giảm.

Xét nghiệm thường quy lupus thông qua kết quả các kháng thể kháng nhân (ANA) âm tính ($OD_{\text{serum}} / OD_{\text{control}} \leq 1$) và kháng thể kháng chuỗi kép (anti dsDNA). Bệnh nhân giảm đau khớp, hết sốt và có thể đi lại. Số lượng hồng cầu được cải thiện với 4,51 triệu tế bào/L và giảm sử dụng erythropoietin.

Bảng 1. Kết quả theo dõi chỉ số trung bình bạch cầu và hồng cầu trước và sau ghép 18 tháng tế bào AT-MSC

Chỉ số	Trước ghép	Sau ghép	Trị số bình thường
Bạch cầu 10^6 tb/ml	$6,5 \pm 0,98$	$7,7 \pm 1,1$	4,0 - 10
Hồng cầu 10^9 tb/ml	$3,8 \pm 0,25$	$4,5 \pm 0,33$	4 - 5,5
Chỉ số	Trước ghép	Sau ghép	Trị số bình thường
Bạch cầu 10^6 tb/ml	$6,5 \pm 0,98$	$7,7 \pm 1,1$	4,0 - 10
Hồng cầu 10^9 tb/ml	$4,6 \pm 0,33$	$4,6 \pm 0,33$	4 - 5,5

Năm tháng sau ghép, xét nghiệm sinh hóa máu cho thấy dữ liệu thấp hơn đáng kể. Mặc dù BU giảm nhẹ ở 13 mmol/L, creatinine (150 $\mu\text{mol/L}$) và eGFR (46,19 mL/phút/1,73m²) đã được cải thiện rõ rệt, đây là nguyên nhân dẫn đến tình trạng suy thận tiến triển nhanh chóng. Xét nghiệm ANA cho kết quả âm tính với bệnh lupus (bảng 2), và dữ liệu huyết học cho thấy sự

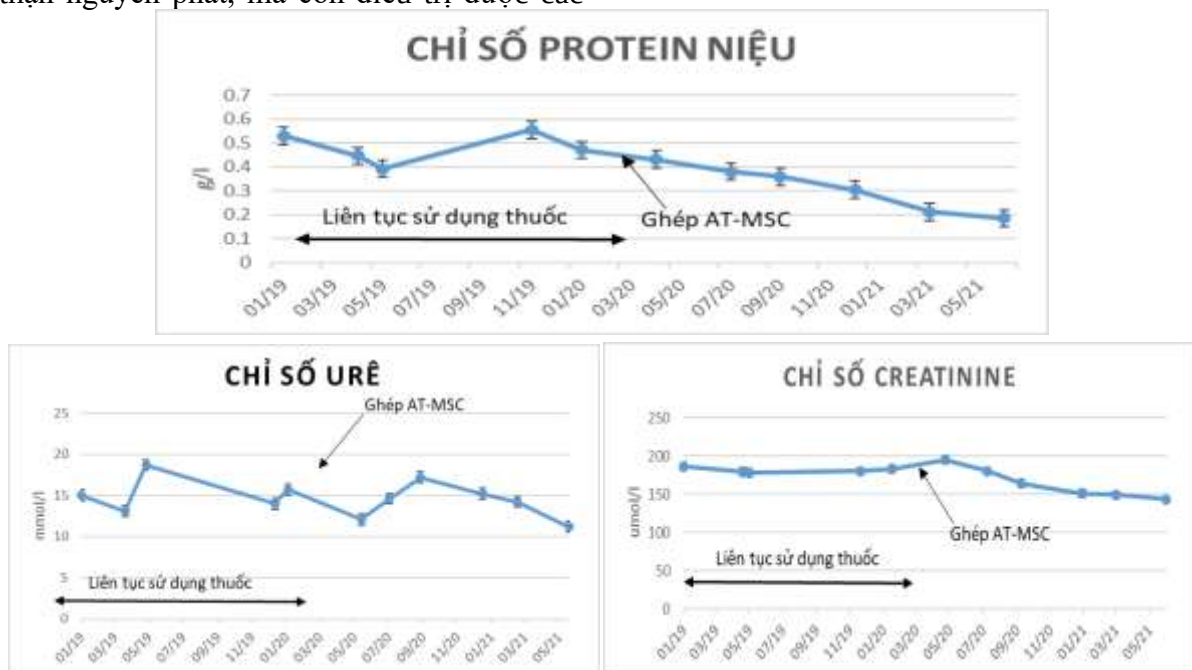
cải thiện của hồng cầu và tế bào lympho hiện ở mức bình thường (bảng 1). Bệnh nhân giảm liều thuốc điều trị lupus và huyết học kể từ một tháng sau ghép AT-MSCs. Mặc dù những dữ liệu này vẫn nằm ngoài phạm vi tiêu chuẩn của sinh lý bình thường, bệnh nhân cho thấy sự cải thiện đáng kể về chức năng thận và giảm đau, các khớp cử động mềm mại (Bảng 2).

Bảng 2. Thay đổi chỉ số ANA trước và sau truyền AT-MSCs tự thân của ca lâm sàng

Chỉ số	5/9/2019	11/20/2019	12/25/2019	5/27/2020	Sau ghép
ANA	(+) OD: 2,2	(+) OD: 1,3	(+) OD: 1,2	(+) OD: 1,2	(-)
Anti-dsDNA	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Các nghiên cứu mới trên thế giới đã tập trung vào điều trị suy thận mạn ở các giai đoạn sớm bằng tế bào gốc. Trong đó, MSC là lựa chọn khả thi nhất bởi khả năng tăng sinh và biệt hóa đa năng thành nhiều loại tế bào. Các nghiên cứu này tuy mới thực hiện ở giai đoạn tiền lâm sàng và lâm sàng pha 2 nhưng đã cho thấy hiệu quả của MSC không chỉ trong điều trị bệnh thận mạn do viêm cầu thận nguyên phát, mà còn điều trị được các

thể chấn thương thận cấp, bệnh cầu thận đái tháo đường, bệnh suy thận lupus[14]. Sandra Villanueva et al. (2019) đã nghiên cứu thử nghiệm ban đầu cung cấp bằng chứng cho thấy ghép AT-MSCs hiệu quả trong điều trị bệnh suy thận, làm giảm bài tiết protein ở bệnh nhân suy thận mạn. Sự giảm protein niệu sau ghép AT-MSC, xảy ra ở 5 trong số 6 bệnh nhân được nghiên cứu [12].



Hình 1. Chỉ số Protein niệu, Creanine và Ure trước (1/2019) và sau khi ghép AT-MSC (6/2021)

Dongwei Liu et al. (2020) đã đánh giá tổng quan về đặc điểm của các loại tế bào gốc khác nhau, bằng chứng hiện có từ các nghiên cứu tiền lâm sàng/ lâm sàng về liệu pháp dựa trên tế bào đối với các bệnh thận. Tế bào gốc trung mô (MSC) có thể là ứng cử viên hứa hẹn nhất cho liệu pháp tế bào gốc đối với các bệnh thận liên quan đến tự miễn dịch [6]. Do MSC trong tủy xương của bệnh nhân SLE có biểu hiện suy giảm khả năng homing, di chuyển, biệt hóa, điều hòa miễn dịch và dấu hiệu lão hoá kiểu hình. Nên ghép dị thân MSCs allogeneic giúp ngăn chặn quá trình tự miễn dịch và phục hồi chức năng thận ở các mô hình chuột và bệnh nhân viêm thận lupus bằng cách tạo ra các tế bào miễn dịch điều hòa và ngăn chặn các phản ứng của tế bào hỗ trợ Th1, Th17, T và tế bào B. Ngoài ra, MSC có thể cư trú ở thận và tích hợp vào các tế bào ống thận và biệt hóa thành các tế bào trung bì [13]. Theo số liệu của Viện sức khỏe quốc gia Mỹ (2015), trong 30 thử nghiệm về liệu pháp tế bào MSC ở bệnh lý thận, liều tế bào MSC ghép đường tĩnh mạch thường được sử dụng là $1 - 5 \times 10^6/\text{kg}$, thời gian theo dõi là 6 - 36 tháng [14]. Từ đó cho thấy liệu ghép sử dụng trong nghiên cứu này là phù hợp, đem lại hiệu quả trong điều trị suy thận lupus. Theo dõi 18 tháng sau ghép, bệnh nhân hoàn toàn không có tác dụng phụ, đặc biệt là cải thiện vận động cơ thể, thiếu máu và giảm dùng thuốc.

IV. KẾT LUẬN

Thử nghiệm lâm sàng này nhấn mạnh tính an toàn và tính khả thi của phương pháp

điều trị tế bào gốc trung mô ở bệnh nhân suy thận - các bệnh tự miễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Liu L. N., Wang P., Guan S. Y., et al.** Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatology International*. 2017;37(12):1991–1998. doi: 10.1007/s00296-017-3827-x.
2. **Sattwika P. D., Mustafa R., Paramaiswari A., Herningtyas E. H.** Stem cells for lupus nephritis: a concise review of current knowledge. *Lupus*. 2018;27(12):1881–1897. doi: 10.1177/0961203318793206. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. **A. Wardowska, M. Komorniczak, B. Bullo-Piontecka, M. A. Dębska-Slizień, and M. Pikula** (2019). Transcriptomic and Epigenetic Alterations in Dendritic Cells Correspond With Chronic Kidney Disease in Lupus Nephritis, *Front Immunol*, vol. 10(pp. 2026).
4. **A. D. Salama and B. Caplin** (2020). Lupus Nephritis and Chronic Kidney Disease, *J Rheumatol*, vol. 47(9), pp. 1303-1304.
5. **Tsai, C. Y., Shen, C. Y., Liao, H. T., Li, K. J., Lee, H. T., Lu, C. S., ... & Yu, C. L.** (2019). Molecular and cellular bases of immunosenescence, inflammation, and cardiovascular complications mimicking “inflammaging” in patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 3878.
6. **Liu, D., Cheng, F., Pan, S., & Liu, Z.** (2020). Stem cells: a potential treatment

- option for kidney diseases. Stem cell research & therapy, 11(1), 1-20.
7. **Trương Việt Dũng** (2014), Thực hành lâm sàng tốt và đạo đức trong nghiên cứu y sinh học có đối tượng là con người, Phương pháp nghiên cứu khoa học, Nhà xuất bản Y học, tr. 86-103.
 8. **Li J., Chen J., Li X., Qian Y.** Vaccination efficacy with marrow mesenchymal stem cell against cancer was enhanced under simulated microgravity. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2017;485(3):606–613. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.136. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 9. **Joo H., Suh J. H., Lee H. J., Bang E. S., Lee J. M.** Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(3):p. 727. doi: 10.3390/ijms21030727. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 10. **Tao H., Chen X., Cao H., et al.** Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for corneal wound repair. Stem Cells International. 2019;2019:9. doi: 10.1155/2019/5738510.5738510 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 11. **Tsuji K., Kitamura S., Wada J.** Immunomodulatory and regenerative effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in renal diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(3):p. 756. doi: 10.3390/ijms21030756. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 12. **Sandra Villanueva, Fernando González, Eduardo Lorca,** Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells for treating chronic kidney disease: A pilot study assessing safety and clinical feasibility, Kidney Res Clin Pract. 2019 Jun 30;38(2):176-185. doi: 10.23876/j.krcp.18.0139.
 13. **Liu, Q. M., Zhao, H. Y., Zhong, X. K., & Jiang, J. G.** (2012). Eclipta prostrata L. phytochemicals: isolation, structure elucidation, and their antitumor activity. Food and Chemical Toxicology, 50(11), 4016-4022.
 14. **Murphy, G., & Isenberg, D. A.** (2019). New therapies for systemic lupus erythematosus—past imperfect, future tense. Nature Reviews Rheumatology, 15(7), 403-412.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC NỬA HOÀ HỢP CÓ SỬ DỤNG CYCLOPHOSPHAMIDE SAU TRUYỀN TẾ BÀO GỐC ĐỂ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH MÁU ÁC TÍNH TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN (2019-2022)

Võ Thị Thanh Bình¹, Nguyễn Vũ Bảo Anh¹, Nguyễn Bá Khanh¹,
Đỗ Thị Thúy¹, Đào Phan Thu Hường¹, Nguyễn Thị Nhung¹,
Nguyễn Mạnh Linh¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Ghép nửa hoà hợp HLA đang tăng đáng kể trong thập kỷ qua với việc phát triển các kỹ thuật mới nhằm kiểm soát các phản ứng dị ghép mạnh mẽ do bất đồng HLA. Trong những năm gần đây tại Viện Huyết học – Truyền máu TW chúng tôi đã đưa kỹ thuật ghép nửa hoà hợp có sử dụng cyclophosphamide sau ghép cho các bệnh nhân bệnh máu ác tính.

Mục tiêu: 1. Đánh giá kết quả ghép tế bào gốc nửa hoà hợp có sử dụng Cy sau truyền tế bào gốc để điều trị một số bệnh máu ác tính; 2. Tìm hiểu một số biến chứng chính sau ghép tế bào gốc nửa hoà hợp có sử dụng Cy sau truyền tế bào gốc để điều trị một số bệnh máu ác tính.

Đối tượng và phương pháp: 28 bệnh nhân chẩn đoán bệnh máu ác tính và được tiến hành ghép TBG nửa hoà hợp.

Kết quả nghiên cứu: 28 bệnh nhân, tuổi trung bình, 31 tuổi (từ 9 - 48 tuổi), với 8 bệnh nhân nhóm nguy cơ cao. Thời điểm mọc bạch cầu và tiểu cầu trung bình là 17 và 21 ngày. Tỷ lệ mọc mảnh ghép ngày D + 30 đạt 89,3%; Tỷ lệ tái

phát tại thời điểm 2 năm là 17,8%; Tỷ lệ nhiễm trùng là 71,4%, CMV tái hoạt động là 92,8%; Tỷ lệ ghép chống chủ (GVHD) độ I đến II và độ III đến IV cấp tính là 14,3% và 14,3%, và mãn tính là 17,8% và 7,1%. Tỷ lệ tử vong không liên quan đến tái phát là 10,7%. OS tại thời điểm 1 và 3 năm là 88,8% và 82,9%, và EFS tại thời điểm 1 và 3 năm là 65,5% và 58,9%.

Kết luận: Ghép tế bào gốc nửa hoà hợp có sử dụng cyclophosphamide sau ghép là phác đồ ghép cho kết quả ghép và những biến chứng trong ghép đạt mức độ chấp thuận được và có thể tiếp tục áp dụng.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc nửa hoà hợp, sử dụng cyclophosphamide sau ghép, bệnh máu ác tính.

SUMMARY

Haploidentical allogeneic stem cell transplantation has increased dramatically over the past decade with the development of new techniques to control GVHD caused by HLA incompatibility. In recent years, at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT), we have introduced the technique of high-dose post transplant cyclophosphamide (PTCy) for patients with hematologic malignancies.

Objectives: 1. Evaluation of haploBMT with PTCy after myeloablative conditioning to treat hematologic malignancies. 2. Learn about some

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Thanh Bình

SĐT: 0906.161.973

Email: binh_c8a@yahoo.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 18/10/2022

major complications after haploBMT with PTCy after myeloablative conditioning to treat hematologic malignancies.

Subjects and methods: 28 patients were diagnosed with hematologic malignancies and performed haploidentical allogeneic stem cell transplantation.

Results: 28 patients, median age, 31 years (range, 9 – 48 years), with 8 patients in the high-risk group of hematologic malignancies. Recovery of neutrophils and platelets occurred at a median of 17 and 21 days. The incidence of engraftment on day D+30 was achieved at 89.3%; The cumulative incidence of relapse at 2 year was 17,8%; The incidence of infection was 71,4%, CMV reactivation was 92,8%; The cumulative incidence of acute graft-versus-host disease (GVHD) grades I to II and grades III to IV was 14,3% and 14,3%, and of chronic GVHD was 17,8% and 7,1%. The incidence of nonrelapse mortality was 10.7%. The overall survival at 1 and 3 years is 88.8% and 82.9%, and event-free survival at 1 and 3 years is 65.5% and 58.9%.

Conclusion: The results showed that haploBMT with PTCy after myeloablative conditioning is safe and efficacious for adult and pediatric patients with hematologic malignancies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép TBG đồng loài là một phương pháp điều trị có tiềm năng chữa khỏi bệnh cho rất nhiều bệnh máu ác tính và lành tính. Từ ca ghép đồng loài đầu tiên vào cuối thập kỷ 50, cho đến năm 2016 đã có hơn 1 triệu ca ghép đã được tiến hành trên toàn thế giới và số lượng ghép mỗi năm hiện nay đạt gần 70.000 ca với xu hướng ngày càng tăng. Tuy nhiên, mỗi bệnh nhân chỉ có 25% cơ hội phù hợp HLA hoàn toàn, đặc biệt với tình trạng như hiện nay ở các gia đình số lượng con thường

ít thì cơ hội đó càng giảm. Điều đó đã đặt ra đòi hỏi cần có nguồn tế bào gốc khác để tiến hành ghép cho bệnh nhân.

Ghép nửa hoà hợp HLA đang tăng đáng kể trong thập kỷ qua. Đã có nhiều kỹ thuật được ra đời nhằm kiểm soát các phản ứng dị ghép mạnh mẽ do bất đồng HLA như: Ghép khối tế bào gốc chọn lọc CD34+ và loại bớt lympho T; tăng cường các thuốc ức chế lympho T như ATG hay cyclophosphamide; sử dụng tế bào NK,... Tuy nhiên sử dụng cyclophosphamide sau ghép (PTCy) đã được Mỹ và quốc tế chấp nhận như một phương pháp hiệu quả, an toàn và chi phí hợp lý để thực hiện ghép haplo, đặc biệt trong điều kiện ghép tại Việt Nam còn nhiều hạn chế.

Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn đó chúng tôi tiến hành đề tài: **“Đánh giá kết quả ghép tế bào gốc nửa hoà hợp có sử dụng cyclophosphamide sau truyền tế bào gốc để điều trị một số bệnh máu ác tính tại Viện Huyết học – Truyền máu TW giai đoạn 2019 - 2022”** với hai mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả ghép tế bào gốc nửa hoà hợp có sử dụng Cy sau truyền tế bào gốc để điều trị một số bệnh máu ác tính.
2. Tìm hiểu một số biến chứng chính sau ghép tế bào gốc nửa hoà hợp có sử dụng Cy sau truyền tế bào gốc để điều trị một số bệnh máu ác tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 28 Bệnh nhân chẩn đoán bệnh máu ác tính bao gồm các bệnh: Lơ xê mi cấp, rối loạn sinh tủy, U lympho,... được tiến hành ghép TBG nửa hoà hợp (Haplo) tại khoa Ghép tế bào gốc, Viện Huyết học – Truyền máu TW giai đoạn từ 01/2019 đến 08/2019 có sử dụng phác đồ ghép có cyclophosphamide sau ghép:

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, theo dõi dọc

2.2.2. Phác đồ điều kiện hóa:

+ Busulfex 3,2 mg/kg/ngày chia 4 lần (truyền trong 2h): D-8 đến D-5

+ Cyclophosphamide 50 mg/kg/ngày: D-3 và D-2 (truyền trong 2h)

+ Cyclophosphamide 50 mg/kg/ngày: D+3, D+4 (truyền trong 2h), sau truyền TBG 60-72h.

2.2.3. Các tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu:

-Tiêu chuẩn mọc mảnh ghép: khi ANC trên 0,5 G/L ít nhất 3 ngày liên tiếp, và TC hồi phục khi số lượng TC trên 20 G/L mà không truyền TC trong 3 ngày liên tiếp.

-Tiêu chuẩn đánh giá tổn thương cơ quan do thuốc: Theo Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI-National Cancer Institution) năm 2006.

-Tiêu chuẩn đánh giá các biến chứng bệnh ghép chống chủ: Theo NIH 2014

2.3. Xử lý số liệu: Phần mềm thống kê y học SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung bệnh nhân và vấn đề liên quan đến ghép

Đặc điểm	Giá trị n(%)
Tuổi: Trung bình (Min - max): 31,6 ± 9,1 (9-48)	
Nhóm bệnh ghép (n=28)	
Lơ xê mi cấp dòng tuỷ	14 (50)
Lơ xê mi cấp dòng lympho	8 (28,6)
Rối loạn sinh tuỷ	3 (10,7)
U lympho	3 (10,7)
Tình trạng bệnh trước ghép	
CR1	20 (71,4)
CR 2 hoặc ĐT tăng cường để đạt lui bệnh (nhóm nguy cơ cao tái phát)	8 (28,6)
Bất đồng giới	
Nữ cho nam	5 (17,9)
Nam cho nữ	7 (25)
Cùng giới	16 (57,1)
Liều TBG (x10⁶ TB/kg cân nặng)	9,9 ± 2,7 (4,8-17,5)

Nhận xét: Bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi từ 9 – 48 tuổi, trong đó chủ yếu là bệnh nhân chẩn đoán LXM cấp, 14 bệnh nhân (50%); có 8 bệnh nhân nguy cơ cao là những bệnh nhân tái phát điều trị đạt lui bệnh lần 2 hoặc tái phát sau ghép tự thân, đồng loài hoặc phải điều trị hoá chất mạnh mới đạt lui bệnh để tiến hành ghép. Liều tế bào gốc tính theo cân nặng BN là: 9,9 ± 2,7 x 10⁶ TB/kg.

3.2. Kết quả ghép

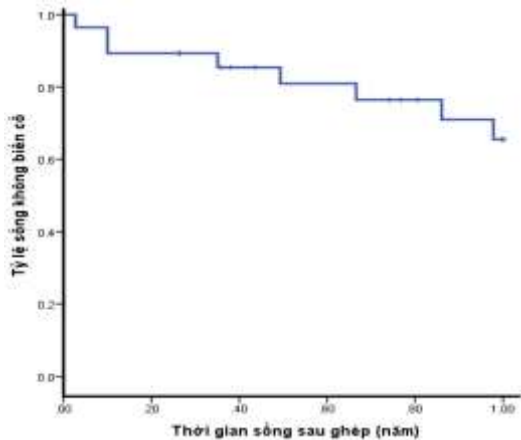
3.2.1. Tình trạng mọc mảnh ghép

Bảng 2: Kết quả mọc mảnh ghép

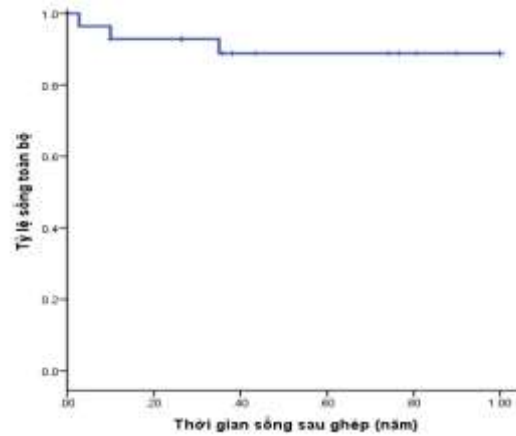
Đặc điểm		Số lượng BN	Tỷ lệ %
Thời gian trung bình mọc mảnh ghép (ngày)	Bạch cầu trung tính	17 (13-27)	
	Tiểu cầu	21 (11-92)	
Mọc mảnh ghép	Có	25	89,3
	Không	3	10,7

Nhận xét: Thời gian trung bình để bạch cầu trung tính và tiểu cầu mọc là 17 và 21 ngày. Tỷ lệ mọc mảnh ghép hoàn toàn ngày D+30 sau ghép là 89,3%; Có 2 bệnh nhân không mọc mảnh ghép do bị thải ghép, 1 BN tử vong ngay trong quá trình điều kiện hóa.

3.2.2. Kết quả OS và EFS

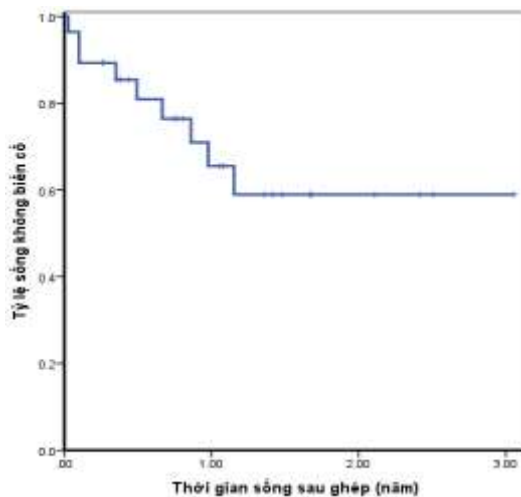


EFS 1 năm: $65,5 \pm 10,2\%$;
ước tính $0,83 \pm 0,06$ năm (CI95: 0,71-0,95)

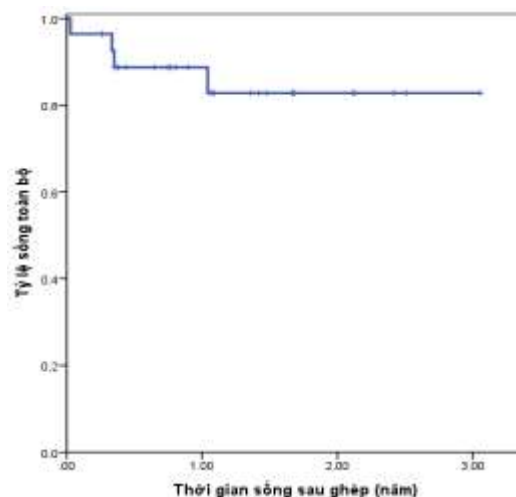


OS 1 năm: $88,8 \pm 6,1\%$
ước tính $0,9 \pm 0,05$ năm, (CI95: 0,8-1,0)

Biểu đồ 1: Thời gian sống sau ghép 1 năm



EFS 3 năm: $58,9 \pm 11,1\%$;
ước tính $2,0 \pm 0,2$ năm (CI95: 1,5-2,6)



OS 3 năm: $82,9 \pm 8,1\%$;
ước tính $2,6 \pm 0,2$ năm (CI95: 2,2-3,0)

Biểu đồ 2: Thời gian sống không sự kiện sau ghép 3 năm

Nhận xét: OS và EFS thời điểm 1 năm sau ghép tương ứng là 88,8% và 65,5%. OS và EFS thời điểm 3 năm tương ứng là: 82,9% và 58,9%.

3.3. Biến chứng và tử vong sau ghép

Bảng 3: Một số biến chứng chính sau ghép

Biến chứng		Số BN	Tỷ lệ %
Nhiễm trùng	Tổng số BN	20	71,4
	Gây tử vong	2	7,1
	Không gây tử vong	18	64,3
Tác nhân nhiễm trùng	Vi khuẩn	17	60,7
	Nấm	6	21,4
	Khác (BK...)	7	25
CMV tái hoạt động		26	92,8
HC tổn thương nội mô (Viêm tắc tĩnh mạch trên gan - VOD/SOD; HC giải phóng cytokin)		4	14,3
Thải ghép		2	7,1
Viêm bàng quang chảy máu		7	25

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm trùng là 71,4%, có 17/28 (60,7%) bệnh nhân nhiễm khuẩn, 6/26 (21,4%) bệnh nhân nhiễm nấm, trong đó có 2 bệnh nhân tử vong do nhiễm trùng. CMV tái hoạt động gặp ở 26 (92,8%) bệnh nhân. Biến chứng tổn thương nội mô do giải phóng các cytokine gặp ở 4 (14,3%) bệnh nhân. Viêm bàng quang chảy máu xuất hiện ở 7 (25%) bệnh nhân. Tình trạng thải ghép gặp ở 2 (7,1%) bệnh nhân.

Bảng 4: Tình trạng ghép chống chủ sau ghép

GVHD		Số BN	Tỷ lệ %
Cấp	Tổng	8	28,6
	I-II	4	14,3
	III-IV	4	14,3
Mạn	Tổng	7	25
	Giới hạn	5	17,8
	Tiến triển	2	7,1
BN bị cả GVHD cấp và mạn		3	10,7

Nhận xét: Biến chứng GVHD cấp: mức độ I-II và III-IV đều gặp ở 4 BN (14,3%); Với GVHD mạn: mức độ nhẹ và trung bình gặp ở 5 BN (17,8%), còn mức độ nặng gặp ở 2 BN (7,1%).

Bảng 5: Tình trạng tái phát sau ghép

Tái phát		Số BN	Tỷ lệ %
Bệnh nhân tái phát		5	17,8
Thời gian	<6 tháng	1	3,6
	6 - 12 tháng	3	10,7
	12 -24 tháng	1	3,6
	>24 tháng	0	0

GVHD	Có	2	7,1
	Không	3	10,7
Yếu tố nguy cơ cao tái phát	Có	3	10,7
	Không	2	20

Nhận xét: Có 1 BN tái phát sớm trước 6 tháng sau ghép; 3 BN tái phát giai đoạn gần 12 tháng và 1 BN tái phát vào tháng 13 sau ghép. Tỷ lệ tái phát tích lũy đến thời điểm 2 năm là 5/28 BN (17,8%).

Bảng 6: Tình trạng tử vong sau ghép

Tử vong	Số lượng BN	Tỷ lệ %
Thời điểm D+100	1	3,6
Thời điểm D+100 đến 1 năm sau ghép	2	7,1
Thời điểm 1-2 năm sau ghép	1	3,6
Nguyên nhân không liên quan đến tái phát	3	10,7
Do tái phát bệnh	1	3,6

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 100 ngày và 1 năm sau ghép tương ứng là: 3,6% và 10,7%. Có 3 BN tử vong liên quan đến ghép, chiếm 10,7%. Có 1 BN tử vong do tái phát bệnh.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm BN nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 31 (trong giới hạn từ 9-48), tuổi ghép là một ưu điểm của phương pháp ghép nửa hoà hợp [1].

Về mặt bệnh máu ác tính được ghép có 14 BN LXM cấp dòng tủy (50%), 8 BN (28,6%) lympho; 3 BN rối loạn sinh tủy và u lympho. Trong 8 BN nguy cơ cao (tái phát điều trị đạt lui bệnh lần 2 hoặc tái phát sau ghép tự thân, đồng loài hoặc phải điều trị hoá chất mạnh mới đạt lui bệnh để tiến hành ghép) có 1 BN LXM cấp dòng tủy tái phát sau ghép hòa hợp hoàn toàn HLA lần 1: 18 tháng và được ghép lần 2 theo phương pháp nửa hoà hợp từ con trai.

4.1.2. Đặc điểm liên quan đến ghép

Trong nghiên cứu có 17,9% BN là nam và nhận TBG từ người hiến là nữ, đây cũng là đặc điểm cần lưu ý về biến chứng GVHD sau ghép đặc biệt ở ghép nửa hoà hợp và nguồn tế bào gốc máu ngoại vi. Đặc biệt khi

liều tế bào gốc của chúng tôi cũng khá cao trung bình $9,9 \times 10^6$ TB/kg cân nặng. Về bất đồng nhóm máu chúng tôi cũng gặp tỷ lệ khá cao là 39,3% nhưng không gặp biến chứng liên quan bất đồng nhóm máu, điều này cũng đúng vì khi ghép phác đồ diệt tủy các trường hợp biến chứng liên quan đến bất đồng nhóm máu thường ít gặp hơn.

4.2. Kết quả ghép

4.2.1. Tình trạng mọc mảnh ghép

Thời gian trung bình để bạch cầu trung tính và tiểu cầu mọc/hồi phục là 17 và 21 ngày. Tỷ lệ mọc mảnh ghép hoàn toàn ngày D+30 sau ghép là 89,3%. Theo NC của Johns Hopkins về ghép nửa hoà hợp sử dụng Cy sau truyền TBG cho 96 BN nhi và người lớn bị bệnh máu ác tính cho kết quả: thời gian trung bình để bạch cầu trung tính và tiểu cầu hồi phục lần lượt là: 24 và 29 ngày; tỷ lệ mảnh ghép > 95% đạt 91% [2].

Có 2 bệnh nhân không mọc mảnh ghép/thải ghép, bao gồm 1 BN LXM cấp dòng tủy và 1 BN rối loạn sinh tủy; cả 2 BN

đều có tình trạng nhiễm trùng, CMV tái hoạt động. Còn 1 tử vong sớm, đó là BN U lympho tế bào B tái phát sau ghép tự thân và được ghép haplo nhưng BN đã bị nhiễm trùng nặng ngay sau điều kiện hoá và tử vong.

4.2.2. OS và EFS

Do thời gian nghiên cứu của chúng tôi còn ngắn nên hiện tại chúng tôi mới thu thập được thông tin OS và EFS tại thời điểm 1 và 3 năm. Trong đó, OS và EFS thời điểm 1 năm sau ghép tương ứng là 88,8% và 65,5%. OS và EFS thời điểm 3 năm tương ứng là: 82,9% và 58,9%. Kết quả này cũng gần giống với các kết quả ghép đồng loài khác, trong nghiên cứu của đề tài cấp nhà nước tại viện Huyết học - truyền máu TW về ghép đồng loài phù hợp HLA từ anh, chị em ruột giai đoạn 2011-2015 trên 14 BN LXM cấp, OS 3 năm là 47,8% và DFS 2 năm là 60,9%. Còn trong nghiên cứu về ghép máu dây rốn cho 18 BN LXM cấp tại viện huyết học (2015-2020), OS 1 năm là 47,6% [3].

4.3. Biến chứng và tử vong sau ghép

4.3.1. Một số biến chứng chính sau ghép

Tổng nhiễm trùng các tác nhân gặp ở 20/28 (71,4%) BN, trong đó chỉ có 2 BN tử vong do nhiễm trùng nặng. Trong các tác nhân thì nhiễm vi khuẩn gặp ở 17 BN (60,7%), trong đó có 3 BN nhiễm trùng nặng phải truyền khối BC hạt nhưng chỉ có 2 BN vượt qua được giai đoạn nặng nguy hiểm đến tính mạng. Chúng tôi chỉ sử dụng G-CSF ở những BN nhiễm trùng nặng nguy hiểm tính mạng, bên cạnh đó chỉ những ca nào nhiễm trùng nặng vi khuẩn đa kháng thuốc và hồi phục bạch cầu kém với G-CSF, thì chúng tôi mới truyền bạch cầu hạt. Nhiễm nấm là tác nhân chúng tôi hay gặp thứ 2 trong nghiên cứu của mình, có 6 BN (21,4%) nhiễm nấm

và tất cả đều nhiễm *Aspergillus* ở đờm hoặc có hình ảnh tổn thương điển hình *Aspergillus* phổi, tuy nhiên các BN đều đáp ứng với điều trị.

Biến chứng CMV tái hoạt động gặp tỷ lệ rất cao 92,8%, điều này hoàn toàn hợp lý vì nhóm ghép nửa hoà hợp là nhóm nguy cơ cao CMV tái hoạt động. Thực tế chúng tôi vẫn cố gắng để điều trị CMV trước khi biểu hiện thành bệnh gây tổn thương các cơ quan, tuy nhiên việc điều trị ganciclovir cũng ảnh hưởng đến việc ức chế tuỷ và làm các tế bào máu.

Biến chứng tổn thương nội mô do giải phóng các cytokine gặp ở 4 BN (14,3%). Thường biểu hiện tràn dịch đa màng, tổn thương gan, ảnh hưởng tế bào máu, xuất hiện ban; tuy nhiên không có bệnh nhân nào tử vong. Viêm bàng quang chảy máu gặp ở 7 BN (25%) ở khoảng tuần thứ 3-4 sau ghép, biến chứng này hay gặp ở BN ghép nửa hoà hợp hơn so với các kiểu ghép khác, điều này cũng có thể do việc điều trị liều cao Cy trong phác đồ điều kiện hoá. Đây là biến chứng mà chúng tôi điều trị chủ yếu bằng bổ sung dịch và lợi tiểu cho BN. Có 2 BN (7,1%) thải ghép nhưng đều được ghép lại lần 2 và mọc mảnh ghép, nhưng chỉ thành công được 1 BN.

Cũng trong NC của Johns Hopkins về ghép nửa hoà hợp sử dụng Cy sau truyền TBG cho 96 BN, tỷ lệ nhiễm trùng tất cả các tác nhân là 68%; nhiễm vi khuẩn 59%, nhiễm nấm 18%, CMV tái hoạt động 51% và viêm bàng quang chảy máu là 20% [2]. Qua đây cho thấy nhiễm trùng là rào cản lớn trong quá trình ghép đồng loài, với 2/28 BN tử vong do nhiễm trùng.

4.3.2. Biến chứng ghép chống chủ cấp và mạn

Chúng tôi thấy GVHD cấp: mức độ I-II và III-IV đều gặp 14,3%, vị trí thường ở da, miệng; có 1 BN biểu hiện mức độ nặng ở đường tiêu hoá gây tử vong. GVHD mạn: mức độ nhẹ và trung bình gặp ở 5 BN (17,8%), còn mức độ nặng gặp ở 2 BN (7,1%). Có 1 BN biểu hiện mức độ nặng ở đường tiêu hoá được điều trị bằng Infliximab và Jakavir, sau đó có biến chứng nhiễm trùng nặng, nhưng sau 5 tháng điều trị BN đã hoàn toàn hồi phục. Tuy nhiên có 1 BN biểu hiện cGVHD ở phổi thể BOS nhưng từ chối đến viện nên đã tử vong.

Trong NC đưa ra năm 2019 Johns Hopkins cho thấy tỷ lệ aGVHD thời điểm 100 ngày sau ghép mức độ II-IV là 11%; mức độ III-IV là 4%; cGVHD trong giai đoạn tháng thứ 6 và 12 là: 4% và 15%, mức độ trung bình đến nặng là 6%. Với kết quả gặp tỷ lệ thấp GVHD cấp và mạn, đã đưa đến cơ hội xem xét rút ngắn thời gian điều trị tacrolimus sau ghép ở những nghiên cứu trong tương lai [2].

4.3.3. Biến chứng tái phát

Trong 28 BN chúng tôi có 1 BN tái phát sớm tháng thứ 5 sau ghép; 3 BN tái phát giai đoạn gần 12 tháng và 1 BN tái phát vào tháng 13 sau ghép; sau 2 năm chưa có BN nào tái phát. Tỷ lệ tái phát tích lũy đến thời điểm 2 năm là 5/28 BN (17,8%). Trong 5 BN tái phát: 2 BN có GVHD, còn 3 BN không có GVHD; có 3/5 BN nhóm nguy cơ cao tái phát sau ghép. Trong 5 BN tái phát, 4 BN được điều trị hoá chất tích cực lại và đạt được đáp ứng hoàn toàn hoặc 1 phần nên vẫn còn sống; còn 1 BN không đồng ý điều trị nên tử vong lúc 13 tháng sau ghép.

Trong nghiên cứu của Johns Hopkins, tỷ lệ tái phát tích lũy thời điểm 1 năm và 3 năm là 35% và 43% [2].

4.3.4. Tử vong

Trong 28 BN chúng tôi có 4 BN tử vong: 1 BN (3,6%) tử vong trong giai đoạn trước 100 ngày sau ghép do nhiễm khuẩn vi khuẩn đa kháng; 2 BN (7,1%) tử vong trong thời gian từ D+100 đến 1 năm sau ghép do GVHD mạn nặng ở phổi và do nhiễm trùng nặng sau GVHD nặng ở đường tiêu hoá. Do đó tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép chứ không do tái phát bệnh là 10,7%. Còn 1 BN tử vong do tái phát bệnh tại thời điểm D+380 (13 tháng) sau ghép. Trong nghiên cứu của Johns Hopkins: tỷ lệ tử vong không liên quan đến tái phát bệnh thời điểm D+100 và 1 năm là 6% và 11%. Nhưng tỷ lệ tử vong tích lũy thời điểm sau ghép 100 ngày và 1 năm ở BN >55 tuổi cao hơn là 11% và 19% [2].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mohammad Faizan Zahid and David Alan Rizzieri.** Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Expanding the Horizon for Hematologic Disorders. *Advances in Hematology* Volume 2016, Article ID 1423493, 8 pages.
2. **Heather J. Symons, Marianna Zahurak, Leo Luznik et al.** Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood advances* (2020): volume 4, number 16.
3. **Nguyễn Bá Khanh và cộng sự** (2020). Một số yếu tố liên quan đến kết quả ghép TBG đồng loài từ máu dây rốn điều trị LXM cấp tại Viện HH-TM TW (2015-2020). *Tạp chí Y học Việt Nam* tập 491, số 2, 122-127

KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI MÁU NGOẠI VI TỪ NGƯỜI HIẾN PHÙ HỢP HOÀN TOÀN HLA ĐIỀU TRỊ BỆNH SUY TUYẾT XƯƠNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG (2010-2022)

Võ Thị Thanh Bình¹, Nguyễn Bá Khanh¹,
Nguyễn Thị Nhung¹, Đỗ Thị Thuý¹, Trần Thị Hồng¹,
Đào Phan Thu Hường¹, Nguyễn Thị Nhài¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Ghép tế bào gốc đồng loài hiện nay là phương pháp duy nhất có thể điều trị khỏi một số bệnh máu lành tính cho như: suy tủy xương. **Mục tiêu:** mô tả một số kết quả ghép tế bào gốc đồng loài máu ngoại vi từ người hiến cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA cho bệnh nhân suy tủy xương. **Đối tượng:** 47 bệnh nhân suy tủy xương (tuổi từ 7-41) được điều trị bằng ghép tế bào gốc đồng loài máu ngoại vi từ người hiến cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA tại khoa Ghép tế bào gốc, Viện HH-TMTW từ năm 2010-2022. Phác đồ điều kiện hoá trong ghép cho suy tủy xương: Cy/Flu/+/ATG ngựa. Tất cả các BN được dự phòng GVHD bằng CSA và MTX liều thấp, ngắn ngày. **Kết quả:** Tỷ lệ mọc mảnh ghép D+30 là 100%. Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và sống bệnh không bệnh (DFS) 5 năm tương ứng là 84,8%, là 91%. Biến chứng GVHD cấp và GVHD mạn tương ứng là 17% và 40,5%, tuy nhiên mức độ nặng của GVHD cấp và mạn cùng là 2,1%; tỷ lệ CMV tái hoạt động gặp ở 96,7%. Tỷ lệ tử vong thời điểm 2 năm là 12,7%. **Kết**

luận: Ghép TBG đồng loài máu ngoại từ anh, chị, em ruột phù hợp HLA cho BN suy tủy xương là phương pháp có hiệu quả và an toàn.

SUMMARY

Hematopoietic SCT is currently the only curative therapy for a range of benign hematologic disorders, including BM failure syndromes and hemoglobinopathies. **Objective:** Describe some results of peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) from sibling donor for SAA patients. **Patients:** 47 patients with SAA (7-41 years old) were treated with PBSCT at the Department of Stem Cell Transplantation, NIHBT, Hanoi, Vietnam between 2010 and 2022. The conditioning regimen were Cy/Flu/with or without hATG. Regarding the GVHD prophylaxis, all patients were used CSA and short course of MTX. **Results:** The incidence of engraftment at day 30 was 100%. The estimated 5-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were 84.8% and 91%. The incidence of acute graft-versus-host disease (aGVHD) and chronic GVHD (cGVHD) were 17% and 40.5%, respectively; Severity of acute and chronic GVHD was only 2.1%. CMV reactivation was observed in 96.7% of patients. The incidence of two-year transplant related mortality was 12.7%. **Conclusions:** Based on these results, we recognized that PBSCT for patients with SAA is an effective and safe

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Thanh Bình

SĐT: 0906.161.973

Email: binh_c8a@yahoo.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 18/10/2022

treatment method if they had HLA matched sibling donor.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Thalassaemia, Severe alpalstic anemia, Pediatrics, Cord blood transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, ghép tế bào gốc (TBG) đồng loài là phương pháp có hiệu quả cao giúp khỏi bệnh cho một số bệnh máu lành tính như suy tủy xương, đái huyết sắc tố, thalassemia. Tỷ lệ bệnh nhân (BN) suy tủy xương đáp ứng tốt với ghép có thể lên đến 95% và tỷ lệ sống thêm sau ghép 5 năm khoảng 80% – 95%, đặc biệt là các BN dưới 40 tuổi [1]. Tuy nhiên, thải ghép là nguyên nhân chính của thất bại ghép, có liên quan đến mức độ nặng của bệnh, truyền máu nhiều trước ghép và việc sử dụng phác đồ điều kiện hoá không thích hợp [2]. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, ca ghép TBG đồng loài đầu tiên được thực hiện năm 2008 và ghép cho bệnh nhân suy tủy xương đã được tiến hành từ 10/2010 [0]. Với mong muốn hoàn thiện hơn nữa phương pháp này để ngày càng có nhiều bệnh suy tủy xương được cứu sống, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: "Đánh giá kết quả

của ghép TBG đồng loài máu ngoại vi từ người hiến cùng huyết thống phù hợp HLA điều trị suy tủy xương 2010-2022".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp:

Nghiên cứu mô tả theo dõi dọc, hồi cứu; từ 10/2010 đến 4/2022, chúng tôi đã tiến hành ghép đồng loài cho 47 BN suy tủy xương mức độ nặng. Quy trình ghép được xây dựng trên cơ sở phác đồ của Viện Sức khoẻ Hoa Kỳ, tham khảo tài liệu các nước có kinh nghiệm ghép cho BN suy tủy xương có sự phù hợp với điều kiện Việt Nam, sau đó được phê duyệt bởi Bộ Y tế.

2.2. Tiêu chuẩn nghiên cứu: Mọc mảnh ghép: Số lượng bạch cầu trung tính (BCTT) > 0,5G/L ít nhất 3 ngày liên tiếp, và số lượng tiểu cầu (TC) hồi phục 3 ngày liên tiếp > 20G/L mà không cần truyền TC. Thất bại mọc mảnh ghép: Số lượng BCTT không đạt > 0,5G/L. Thải ghép: giảm các tế bào máu sau khi đã có mọc mảnh ghép ban đầu. Tác dụng phụ của hóa chất: Theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 1990. Bệnh ghép chống chủ: Sử dụng bảng điểm Gluckberg.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Chỉ số	
Tuổi (năm)		23 ± 1 (7 - 41)	
Số đơn vị máu trung bình truyền trước ghép (tháng)		53 ± 6 đơn vị (8 - 150)	
		Số BN (n = 47)	Tỷ lệ %
Chẩn đoán	Suy tủy xương	45	95,7
	Suy tủy xương/Đái huyết sắc tố	2	4,3
Giới tính	Nữ	23	48,9
	Nam	24	51,1
Bất đồng giới nữ cho nam		6	12,8

Bất đồng nhóm máu ABO	Chính yếu	5	10,6
	Thứ yếu	6	12,8
	Hai chiều	0	0
Số lần ghép	Ghép 1 lần	46	97,9
	Ghép 2 lần	1	2,1
Thời gian theo dõi sau ghép (tháng)		Trung vị 54 (min – max: 2 – 144)	

CSA:cyclosporin A, MMF: mycophenolate mofetil ;MTX: methotrexate

Tuổi trung bình bệnh nhân là 23 tuổi. Ghép bất đồng nhóm máu hệ ABO là 36,2%. Ghép bất đồng giới nữ cho nam chiếm 12,8%. Có 1 BN ghép 2 lần do thải ghép. Tất cả các BN đều truyền máu nhiều trước ghép, trung bình 54 đơn vị.

3.2. Đặc điểm về quy trình ghép

Bảng 2. Đặc điểm về quy trình ghép

Đặc điểm		Chỉ số	
Phác đồ điều kiện hoá	Cy + Flu	6	12,8
	Cy + Flu +ATG ngựa	41	87,2
Dự phòng GVHD	CSA+MTX	47	100
Liều CD34+ (x10 ⁶ TB/ Kg cân nặng)		9,1 ± 0,4 (min-max: 4,8 - 16)	

CSA:cyclosporin A, MTX: methotrexate

Có 6 bệnh nhân được điều kiện hoá bằng phác đồ CY+Flu (12,8%), còn lại điều kiện hoá bằng CY+Flu/ATG ngựa (87,2%). Tất cả đều dự phòng GVHD bằng CSA+MTX liều thấp, ngắn ngày. Liều tế bào gốc máu ngoại vi trung bình là 9,1 ± 0,4 x 10⁶ TB CD34+/kg cân nặng BN, thấp nhất là 4,8.

3.3. Kết quả ghép

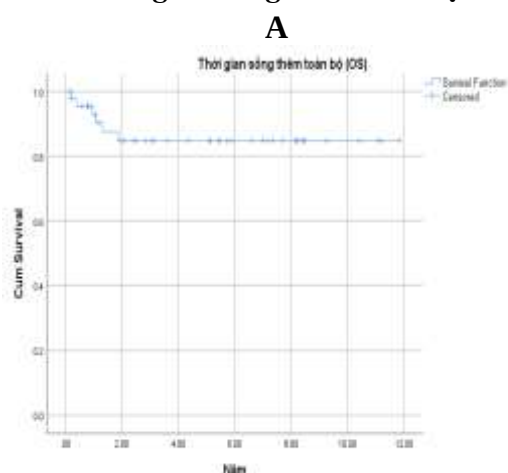
3.3.1. Thời gian mọc mảnh ghép

Bảng 3. Kết quả mọc mảnh ghép

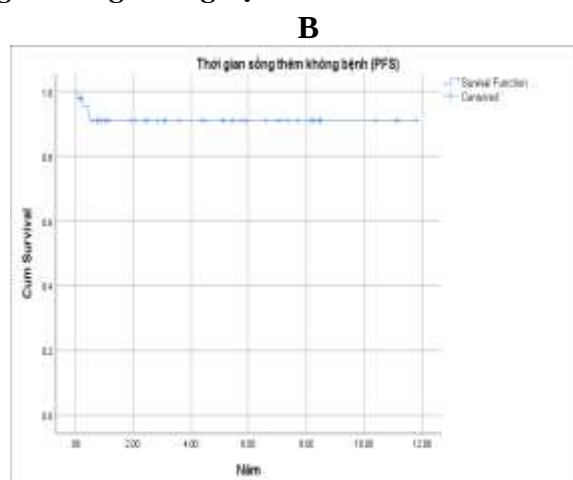
Đặc điểm		Số lượng BN	Tỷ lệ %
Thời gian trung bình hồi phục tế bào máu	Bạch cầu trung tính	14 ± 6 (8-43)	
	Tiểu cầu	16 ± 7 (9-43)	
Mọc mảnh ghép D+30	Có	47	100
	Không	0	0
Tình trạng mảnh ghép	Thải ghép	2	4,3
	Chậm hồi phục dòng hồng cầu	2	4,3
	Mảnh ghép mọc kém	3	6,4

Thời gian trung bình để bạch cầu trung tính hồi phục là 14 ± 6 ngày. Thời gian trung bình để tiểu cầu hồi phục là 16 ± 7 ngày. Tỷ lệ mọc mảnh ghép thời điểm D+30: đối với nhóm suy tuỷ xương là 100%. Tỷ lệ mọc mảnh ghép thời điểm D+30 là 100%. Trong số BN mọc mảnh ghép: có 2 BN (4,3%) thải ghép, 2 BN (4,3%) chậm hồi phục dòng hồng cầu và đều có bất đồng nhóm máu chính yếu; 3 BN (6,4%) mảnh ghép mọc kém.

3.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh



OS tại 5 năm: 84,8%. TG sống thêm trung bình: 11,8 năm (CI95% 9,8 – 11,8)



PFS tại 5 năm: 91,0%. TG sống thêm không bệnh trung bình: 10,8 năm (CI95% 9,8 – 11,8)

Biểu đồ 1: Tỷ lệ sống toàn bộ (A) và sống thêm không bệnh (B) sau 5 năm

Ước tính tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm không bệnh (DFS) 5 năm sau ghép lần lượt là 84,8% và 91%.

3.4. Biến chứng sau ghép

Bảng 4: Kết quả biến chứng chính gặp sau ghép

Biến chứng		Số BN	Tỷ lệ %
Nhiễm trùng	Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống: sốt > 38 độ C, ...	47	100%
	Gây tử vong	5	10,6%
Tác nhân nhiễm trùng	Vi khuẩn	15	31,9%
	Nấm	3	6,4%
	Khác (BK virus..)	4	9,5%
GVHD cấp	Mức độ I-II	7	14,9%
	Mức độ III-IV	1	2,1%
GVHD mạn	Mức độ giới hạn	18	38,3%
	Mức độ tiến triển	1	2,1%
BN bị cả GVHD cấp và mạn		7	14,9%
CMV tái hoạt động (trước năm 2016: 17 BN không làm XN kiểm tra CMV)		29/30 (từ năm 2016)	96,7%

Hầu hết các bệnh nhân có biểu hiện đáp ứng viêm hệ thống trong quá trình ghép, trong đó có 5 BN (10,6%) bị nhiễm khuẩn nặng dẫn đến tử vong. Về tác nhân nhiễm

trùng: 15 BN (31,9%) có bằng chứng nhiễm vi khuẩn; 3 BN (6,4%) có bằng chứng về nhiễm nấm và 4 BN (9,5%) bệnh nhân có bằng chứng nhiễm virus trên xét nghiệm cận

lâm sàng. Tỷ lệ GVHD cấp là 17,0%, trong đó mức độ III-IV chỉ gặp ở 1 BN chiếm tỷ lệ 2,1%. Tỷ lệ GVHD mạn là 40,5%, có 1 BN mức độ tiến triển chiếm 2,1%. Có 7 BN bị cả GVHD cấp và mạn chiếm 14,9%, trong đó có 1 trường hợp BN có tình trạng GVHD mức độ nặng tử vong. Có 17 BN ghép TBG trong thời gian đầu (trước năm 2016) chưa làm được xét nghiệm CMV. Từ năm 2016, tỷ lệ CMV tái hoạt động gặp ở 29/30 BN chiếm 96,7%.

3.5. Tử vong

Đến thời điểm D+100 sau ghép: có 1 BN tử vong do liên quan đến ghép do nhiễm trùng nặng. Đến thời điểm 2 năm sau ghép: có 4 BN tử vong chiếm 8,5%, trong đó 1 BN thải ghép, 1 bệnh nhân có tình trạng mảnh ghép mọc kém; 1 BN tổn thương do GVHD ở phổi và 1 BN tử vong do tai nạn sinh hoạt không liên quan tới ghép.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là 23 tuổi (7 - 41 tuổi). Với nhóm bệnh lành tính, đặc biệt là suy tủy xương, nhiều nghiên cứu trước kia cho thấy kết quả ghép thành công liên quan đến tuổi, càng trẻ hiệu quả càng cao; tỷ lệ điều trị khỏi bằng ghép dao động từ 70-90%. Ngược lại tuổi càng cao nguy cơ ghép chống chủ càng lớn, dẫn đến giảm khả năng sống sót với BN trên 40 tuổi thì tỷ lệ tử vong có thể tới 50%. Tuy nhiên, gần đây trong nghiên cứu của NIH khi có sự thay đổi quy trình ghép về nguồn tế bào gốc, tuổi BN có thể ghép đã tăng lên đến 55 tuổi nếu có người cho phù hợp và 50 nếu ghép

nửa hoà hợp kết hợp với máu dây rốn cộng đồng mà kết quả ghép cũng rất khả quan [4]. Do đó chúng tôi cũng tăng dần tuổi BN suy tủy xương có thể ghép đồng loài vì đã triển khai ghép nửa hoà hợp kết hợp rốn do người hiến có thể là con nên trẻ tuổi.

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều truyền máu nhiều trước ghép trung bình 53 đơn vị và có 1 BN truyền tới 150 đơn vị, do đó nguy cơ thải ghép rất cao, đặc biệt giai đoạn đầu các chế phẩm máu không được tia xạ và không có phin lọc bạch cầu. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ 3 BN có biến chứng thải ghép ở giai đoạn đầu, điều này cho thấy vai trò thêm Fludarabin trong phác đồ điều kiện hoá cho bệnh nhân suy tủy xương đã giúp phòng biến chứng thải ghép. Việc thêm Fludarabin dựa trên nghiên cứu của viện Sức khoẻ Hoa Kỳ ở những BN đã truyền máu nhiều trước ghép [5].

Ghép bất đồng nhóm máu hệ ABO chiếm 22,4%, bất đồng nhóm máu có thể dẫn đến tình trạng tan máu sau ghép và hồi phục chậm của dòng hồng cầu, nặng hơn là tình trạng bất sản dòng hồng cầu (pure red cell aplasia- PRCA) sau ghép. Tỷ lệ PRCA là 10 - 15% ở các trường hợp sử dụng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy và có thể tới 30% trong điều kiện hóa không diệt tủy [6]. Chúng tôi cũng gặp 2 bệnh nhân suy tủy xương ghép bất đồng nhóm máu kiểu chính yếu, dòng hồng cầu hồi phục chậm sau ghép 6-10 tháng.

Chúng tôi có 1 BN bị thải ghép nên phải tiến hành ghép lần 2 bằng chính người hiến và phác đồ điều kiện hoá và đã thành công, BN hiện sau ghép 8 năm hoàn toàn khoẻ

mạnh. Thời gian theo dõi trung vị là 5 tháng, ngắn nhất 2 tháng và lâu nhất 144 tháng.

4.2. Đặc điểm về quy trình ghép

Điều kiện hóa trước ghép: Có 6 BN (12,8%) ở giai đoạn đầu điều kiện hoá bằng Cy+Flu do chưa có ATG ngựa và chúng tôi có 1/6 BN bị thải ghép. Theo nhóm chuyên gia của Viện sức khoẻ Hoa kỳ, kết hợp Fludarabine với Cy/ATG sẽ giảm được nguy cơ thải ghép ở bệnh nhân suy tuỷ xương truyền máu nhiều trước khi ghép [6], [5]. Do đó chúng tôi đã sử dụng Fludarabin để điều kiện hoá ngay từ đầu; còn từ giai đoạn 2013 khi có ATG ngựa chúng tôi đã áp dụng phác đồ điều kiện hoá gồm cả 3 loại thuốc trong ghép cho bệnh nhân suy tuỷ xương, tuy nhiên chỉ có 1/41 BN bị thải ghép, nhưng sau đó ghép lại từ chính người hiến ghép lần 1 và cùng phác đồ điều kiện hoá nhưng đã thành công.

Việc sử dụng phác đồ UCMD sau ghép vừa đủ là một vấn đề quan trọng, không chỉ phòng bệnh GVHD mà còn đảm bảo đủ ức chế miễn dịch ở BN để phòng biến chứng thải ghép. Từ những năm thuộc thập kỷ 80, các chuyên gia đã bắt đầu sử dụng CSA trong ghép TBG đồng loài để làm giảm giảm tỷ lệ BN bị biến chứng GVHD và thải ghép, đồng thời cũng cải thiện thời gian sống thêm cho BN. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến cứu tiến hành so sánh giữa phác đồ phối hợp CSA và MTX với phác đồ CSA đơn thuần, tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép sau 1 năm ở những BN được dự phòng GVHD bằng CSA và MTX so với CSA đơn thuần cho kết quả tương ứng là 3% và 15%. Tỷ lệ sống 5 năm ở nhóm BN được sử dụng phác đồ dự phòng kết hợp hai thuốc là 94%

so CSA đơn thuần là 78%, có sự khác biệt đó là nhờ hiệu quả của MTX. Từ đó, phác đồ chuẩn dự phòng aGVHD và thải ghép trong ghép TBG đồng loài cho bệnh nhân STX có anh, chị, em ruột phù hợp HLA đã được lựa chọn là: CSA kết hợp với MTX [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các BN ghép từ người hiến phù hợp hoàn toàn HLA đều được dự phòng GVHD bằng phác đồ chuẩn gồm CSA và MTX, do đó tỷ lệ GVHD không cao và thường ở mức độ nhẹ và đáp ứng với corticoid, mặc dù chúng tôi đã sử dụng nguồn TBG ngoại vi với liều khá cao, chỉ trừ 1 bệnh nhân có bất đồng HLA-DR.

Liều TBG máu ngoại vi chúng tôi sử dụng để ghép cho BN trung bình $8,9 \pm 3,0$ đều đạt $> 3 \times 10^6$ tế bào CD34+/Kg cân nặng BN. Nghiên cứu của Bittencourt chỉ ra rằng với liều TBG trên 3×10^6 giúp mọc mảnh ghép nhanh hơn, giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép và tăng thời gian sống. Nhưng liều cao tế bào gốc máu ngoại vi liều cao TBG có mối liên quan đến tăng nguy cơ ghép chống chủ mạn và có ảnh hưởng quan trọng đến thời gian sống [7]. Tuy nhiên tại Viện Sức khoẻ Hoa Kỳ, mong muốn tìm ra kiểu ghép với mục đích đảm bảo mọc mảnh ghép tốt nhưng hạn chế biến chứng GVHD khi ghép từ nguồn máu ngoại vi, các chuyên gia đã tiến hành kỹ thuật lấy TBG CD+34 chọn lọc bằng hệ thống máy CliniMACS cho BN suy tuỷ xương phù hợp hoàn toàn HLA ghép từ máu ngoại vi. Kết quả của phương pháp này khá khả quan, có 86% BN được ghép thành công sau theo dõi 3,5 năm. Và khi so sánh với kiểu ghép cùng huyết thống phù hợp HLA từ máu ngoại vi nhưng không xử lý TBG cho 56 BN STX, thì kiểu ghép CD+34

chọn lọc và giảm liều lympho T, sẽ làm chậm mọc mảnh ghép lympho T nên giảm tỷ lệ GVHD cấp mức độ II-IV khoảng 75% (13% so 52%, $p=0,01$) và 82% GVHD mạn (13% so 72%, $p=0,0004$) [8]. Đó là lý do chúng tôi bắt đầu triển khai kỹ thuật lấy CD+34 chọn lọc ở máu ngoại vi với liều $5,0 \times 10^6$ khi BN có điều kiện tiếp cận vì chi phí cao, sau khi dựa trên kết quả tỷ lệ GVHD cấp mức độ II-IV và mạn tương ứng cùng là 13% trong NC của NIH.

4.3. Kết quả ghép

4.3.1. Tình trạng mọc mảnh ghép

Thời gian để BCTT hồi phục $> 0,5$ G/l và TC hồi phục > 20 G/l trung bình là 14 ngày và 16 ngày, trừ có một số BN mảnh ghép mọc kém nên bị chậm. Kết quả của chúng tôi tương tự nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước [2],[0]. BCTT hồi phục càng nhanh thì nguy cơ nhiễm trùng càng thấp và tỷ lệ tử vong do biến chứng này cũng giảm theo.

Tỷ lệ mọc mảnh ghép thời điểm D+30: tỷ lệ mọc mảnh ghép đạt 100%, đây là ưu điểm của nguồn TBG máu ngoại vi. NC của NIH ở 24 BN suy tuỷ xương và đái huyết sắc tố đã truyền máu nhiều được ghép đồng loài từ máu ngoại vi của anh chị em ruột, bằng phác đồ điều kiện hoá Cy/Flu/ATG ngựa: 100% BN mọc mảnh ghép tại thời điểm D+30 với thời gian trung bình mọc tiểu cầu và bạch cầu tương ứng là: 13 và 15 ngày [5].

Một tổng kết lớn nhất của EBMTG trên 71 BN STX ghép rốn không cùng huyết thống từ phác đồ giảm cường độ liều có ATG giai đoạn 1996-2009, cho kết quả OS 3 năm chỉ là 38% kém hơn so ghép từ tuỷ xương không cùng huyết thống [9]. Chính vì vậy

chúng tôi đã không tiến hành ghép máu dây rốn đơn thuần cho BN suy tuỷ xương nếu không có người hiến phù hợp hoàn toàn HLA, mà sẽ ghép kết hợp nửa hoà hợp kết hợp máu dây rốn.

Có 2/47 BN bị thải ghép, trong đó có 1 BN được ghép lần 2 thành công; cả 2 BN đều ở giai đoạn trước năm 2014, còn từ đó chúng tôi không gặp ca thải ghép nào khi các BN đều được điều kiện hoá Cy/Fly/ATG ngựa và các chế phẩm máu trước ghép đều được chiếu xạ, lọc bạch cầu. Gặp tỷ lệ 4,3% chậm hồi phục dòng hồng cầu là biến chứng thường gặp khi ghép phác đồ không diệt tuỷ có bất đồng nhóm máu hệ ABO thể chính yếu cho nhóm bệnh lạnh tính cũng tương tự như y văn đã nói [6].

Có 3 BN bị biến chứng mảnh ghép mọc kém nguyên phát vì BN đã có biểu hiện mọc mảnh ghép, xét nghiệm mảnh ghép là $> 95\%$ nhưng các BN này hồi phục hoặc cả 3 dòng hoặc 1 dòng tế bào máu rất chậm. 1 BN sau đó đã được truyền bổ sung TBG tươi không xử lý nhưng kết quả cũng không được tốt, BN vẫn phải phụ thuộc vào truyền máu và truyền tiểu cầu. Kết quả truyền bổ sung TBG tươi cho BN này chưa đạt được như mong muốn, điều này có thể lý giải là BN chưa được truyền chọn lọc tế bào CD34+. Có 2 BN được điều trị eltrombopag, nhưng chỉ có 1 BN sau đó các tế bào máu hồi phục. Tác giả Larocca (2006) đã nhận xét: mảnh ghép mọc kém vẫn là một biến chứng nặng có thể gây thất bại ghép, tỷ lệ BN có mảnh ghép mọc kém sau ghép TBG đồng loài gặp vào khoảng từ 5 đến 27%; biến chứng mọc mảnh ghép kém có thể dẫn tới tử vong ở BN vì BN

bị nhiễm trùng và xuất huyết. Có nhiều yếu tố liên quan đến biến chứng này như: tình trạng bệnh lúc ghép, BN đã truyền máu nhiều lần trước ghép, cường độ phác đồ điều kiện hoá, liều TBG được truyền, cường độ thuốc UCMD để dự phòng aGVHD. Tác giả này cũng cho rằng: Hầu hết BN trong số 20 BN có mảnh ghép mọc kém mà được truyền bổ sung TBG của người hiến, không cần điều kiện hoá thì đều có sự hồi phục tốt các tế bào máu, ở những BN này tỷ lệ GVHD cấp mức độ II-IV và cGVHD tương ứng là 31% và 50%, thời gian sống thêm 5 năm cho BN là 43% [10]. Truyền bổ sung TBG được chọn lọc hoặc điều trị eltrombopag giúp hồi phục lại cả 3 dòng tế bào máu và hạn chế được biến chứng GVHD [10].

4.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh

Ước tính tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm không bệnh (DFS) 5 năm sau ghép nhóm BN của chúng tôi lần lượt là 84,8% và 91%. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trong và ngoài nước về kết quả ghép cho suy tuỷ xương [3],[9]. Trên thế giới đã có nhiều nước, nhiều trung tâm ghép TBG đã triển khai việc ghép TBG cho bệnh nhân STX khá sớm và tỷ lệ BN ghép thành công là rất khả quan: tỷ lệ BN sống sót trên 5 năm tại một số trung tâm dao động từ 56- 95%, đặc biệt tại một trung tâm ghép TBG tại Vienna, Áo đã có tỷ lệ bệnh nhân STX được ghép thành công, sống sót 15 năm là 95% [9]. So sánh với kết quả giai đoạn 2010 -2014 tại viện Huyết học cho bệnh nhân suy tuỷ xương và

đái huyết sắc tố, OS và DFS 3 năm tương ứng là 76 và 80%, kết quả ghép của chúng tôi ngày càng được cải thiện tốt hơn.

4.4. Biến chứng sau ghép

Biến chứng nhiễm trùng: Thường gặp trong giai đoạn 6 tháng đầu sau ghép, khi hệ miễn dịch chưa hồi phục và ở các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế miễn dịch điều trị GVHD; đặc biệt trong giai đoạn điều kiện hoá và mảnh ghép chưa mọc vì bệnh nhân suy tuỷ xương bạch cầu trung tính gần như không có cho đến khi mọc mảnh ghép hoặc những BN thất bại mọc mảnh ghép, thải ghép. Do đó chúng tôi đã có những bệnh nhân nhiễm trùng nặng nguy kịch tính mạng cần phải truyền bạch cầu hạt và sử dụng G-CSF. Tuy nhiên chúng tôi có 5 BN tử vong do nhiễm trùng nặng và chủ yếu ở BN thất bại mọc mảnh ghép, thải ghép. Còn lại phần lớn BN mọc được mảnh ghép đều vượt qua giai đoạn nhiễm trùng.

Về tác nhân nhiễm trùng, vi khuẩn chiếm 31,9%, sau đó nấm đứng hàng thứ 2 vì BN ghép có nhiều nguy cơ cao nhiễm nấm như: hay tổn thương loét niêm mạc do hoá chất, đặt catheter, điều trị ức chế miễn dịch kéo dài khoảng 12 tháng, điều trị corticoid nếu có biến chứng GVHD.... Tuy nhiên chúng tôi không có BN tử vong do nấm.

Mặc dù BN của chúng tôi ghép từ máu ngoại vi nhưng GVHD cấp chiếm 17%%, trong đó mức độ III-IV chỉ gặp ở 1 BN (2,1%) và GVHD mạn là 40,5%, nhưng hầu hết ở mức độ giới hạn và chỉ có 1 BN mức độ tiến triển chiếm 1,6%, còn lại là mức độ giới hạn. Điều này có thể do phác đồ dự

phòng GVHD bằng CSA/MTX và việc theo dõi sát điều chỉnh liều CSA hợp lý đã giúp cho tỷ lệ BN GVHD mức độ nặng thấp; mặt khác giai đoạn sau chúng tôi đã điều chỉnh liều tế bào gốc vừa đủ để phòng biến chứng GVHD. Đây là phác đồ dự phòng GVHD cấp được sử dụng rộng rãi trên thế giới khi ghép từ anh, chị, em ruột phù hợp HLA vì có hiệu quả cao phòng GVHD cấp so với CSA đơn thuần và tác dụng phụ có thể kiểm soát được [6]. Tuy nhiên tỷ lệ GVHD mạn còn cao nên chúng tôi sẽ cần điều chỉnh quy trình kiểm soát tốt hơn nồng độ thuốc CSA và tiến hành ghép TBG nguồn máu ngoại vi nhưng sử dụng kit CD+34 chọn lọc.

Trong giai đoạn đầu chưa làm được xét nghiệm CMV nên không có kết quả của 17 BN. Tỷ lệ CMV tái hoạt động sau ghép khá cao chiếm 96,7%, thường trong vòng 3 tháng đầu sau ghép có thể một trong những nguyên nhân là có ATG trong phác đồ điều kiện hoá nên gây giảm tế bào T. Theo một nghiên cứu, tỷ lệ CMV tái hoạt động là 39% với thời gian trung bình ngày thứ 50 sau ghép [11]. Tuy nhiên việc theo dõi CMV PC giúp điều trị sớm khi mới tăng bản sao chưa biểu hiện bệnh nên không có BN nào biến chứng nặng dù 100% BN điều kiện hoá có ATG.

4.5. Tử vong

Chúng tôi có 6/47 BN tử vong (12,7%) tính đến thời điểm sau ghép 2 năm, do các nguyên nhân liên quan đến ghép như: thất bại mọc mảnh ghép, nhiễm trùng, GVHD nặng. Có 1 BN sau ghép hơn 1 năm tử vong không liên quan đến ghép, do bị chấn thương sọ não sau ngã; còn 2 BN bị mảnh ghép mọc

kém. Còn sau 2 năm không có BN nào tử vong do đã ghép thành công nên hồi phục hoàn toàn tế bào máu và không có biến chứng GVHD nặng.

V. KẾT LUẬN

Kết quả ghép TBG đồng loài máu ngoại vi từ người hiến phù hợp hoàn toàn HLA cho các bệnh nhân suy tủy xương tại viện Huyết học Truyền máu TW cho thấy:

- Đây là phương pháp điều trị mang lại hiệu quả cao: tỷ lệ mọc mảnh ghép ngày D+30 đạt 100%; OS và DFS 5 năm sau ghép lần lượt là 84,8% và 91%.

- Nhiễm trùng nặng gây tử vong, ghép chống chủ cấp/mạn, CMV tái hoạt động và thải ghép và là những biến chứng chính với tỷ lệ tương ứng là: 10,6%; 17%/40,5%; 96,7% và 4,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Richard Childs.** (2019), Protocol title: Co-Infusion of umbilical cord blood and haploidentical CD34+ cells following nonmyeloablative conditioning as treatment for severe aplastic anemia and MDS associated with severe neutropenia refractory to immunosuppressive therapy. CLINICAL RESEARCH PROJECT, 08-H-0046
2. **Paul V. O'Donnell.** (2009), Engraftment, Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Handbook for Clinicians Bethesda, MD: AABB, p163 - 178.
3. **Võ Thị Thanh Bình và cs,** (2014), Nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào gốc đồng loài bằng Cyclophosphamid kết hợp Fludarabin điều trị bệnh suy tủy xương mức độ nặng, Tạp chí Y học Việt Nam, 2014.

4. **Enkhtsetseg Purev, Georg Aue, Phuong Vo, Neal S. Young, Xin Tian, Richard W. Childs.** Excellent Outcomes of Combined Haploidentical and Cord-Blood (Haplo-Cord) Transplantation and HLA-Matched Sibling (Matched-Sib) Donor Transplantation for High-Risk Patients with Severe Aplastic Anemia (SAA) Refractory to Immunosuppressive Therapy. *Blood* (2016) 128 (22) : 4689.
5. **Ramaprasad Srinivasan, Yoshiyuki Takahashi, J. Philip McCoy, Andreas Lundqvist, A. John Barrett, Neal S. Young, Nancy Geller and Richard W. Childs** (2006). Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 133, 305–314.
6. **Childs R,** (2003), Protocol title: Non-myeloablative Allogeneic Peripheral Blood Mobilized hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Benign Hematological Disorders and solid Tumors. *Americal Society of Hematology Education Program Book, Hematology*: 372-397.
7. **Henrique Bittencourt, Vanderson Rocha.** Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*, 15 April 2002, Vol 99, No.8.
8. **Enkhtsetseg Purev, Neal S. Young, Richard W. Childs.** Allogeneic transplantation using CD34+ selected peripheral blood progenitor cells combined with non-mobilized donor T cells for refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2017 March ; 176(6): 950–960.
9. **Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B et al.** (2000), Current results of bone marrow transplatation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for blood and marrow transplatation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for blood and marrow transplantation, *Acta haematol*; 103:19-25.
10. **Larocca A, Piaggio G, Podesta M et al** (2006). Boost of CD34⁺-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*, 91(17): 935-940.
11. **George B.** (2010), Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transplant infectious disease*, 12, p322-9

GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI LẦN HAI TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC TRƯỜNG HỢP THẢI GHÉP/TÁI PHÁT TẠI BỆNH VIỆN TMHH TP.HCM

Đặng Nguyễn Bảo Trâm¹, Huỳnh Văn Mẫn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả điều trị bằng phương pháp ghép tế bào gốc (ghép TBG) đồng loài lần 2 trên các trường hợp thải ghép hoặc tái phát bệnh.

Đối tượng – Phương pháp: hồi cứu mô tả, báo cáo kết quả ghép TBG đồng loài lần hai cho 3 trường hợp thải ghép và 1 trường hợp tái phát sau ghép lần 1 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. Hồ Chí Minh.

Kết quả: Từ năm 2011 đến năm 2022, chúng tôi có 04 ca bệnh: 02 ca suy tủy xương vô căn, 02 ca bạch cầu cấp dòng tủy được điều trị bằng phương thức ghép TBG đồng loài lần 2. Tuổi lúc được chẩn đoán bệnh trong khoảng từ 10 – 39 tuổi, gồm có 3 BN nữ và 1 BN nam. Thời gian các BN được ghép lần 2 dao động trong khoảng từ 3 – 23 tháng sau ghép lần 1 với người cho ban đầu là chị/em ruột phù hợp HLA 10/10 có cùng nhóm máu hoặc khác nhóm máu minor/major. Phác đồ điều kiện hoá trước ghép lần 2 khác với lần 1 với các phác đồ như Fludarabine – Melphalan, Fludarabine – Melphalan – rATG, Cyclophosphamide – Fludarabine – ATG. Cả 4

BN đều mọc mảnh ghép tốt sau ghép và có ¾ BN đạt được đáp ứng lui bệnh kéo dài, còn sống và khoẻ mạnh tính tới năm 2022. Một BN tiến triển bệnh với tái phát ngoài tủy ở sàng sọ và xương thái dương. BN được chăm sóc giảm nhẹ và tử vong sau đó do nhiễm trùng nặng.

Kết luận: Ghép TBG đồng loài là phương án khả thi và hiệu quả cho những trường hợp thải ghép. Ghép cho BN bạch cầu cấp đã tái phát vẫn chưa được khả quan do nguy cơ tái phát lần 2 vẫn rất cao.

Từ khóa: ghép lần hai, cùng người cho, ghép tế bào gốc đồng loài.

SUMMARY

THE SECOND ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN TREATMENT OF RELAPSE/REJECTION CASES AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL, HO CHI MINH CITY

Aims: To evaluate the effectiveness of the second allogeneic stem cell transplantation (Allo HSCT) in cases of transplant rejection or disease recurrence.

Objects and Methods: Retrospective description, case report. We reported the results of the second allogeneic stem cell transplant for 3 cases of rejection and 1 case of relapse after the 1st transplant at Blood Transfusion and Hematology Hospital, Ho Chi Minh City.

Results: From 2011 to 2022, we have 04 cases: 02 cases of idiopathic bone marrow

¹Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Văn Mẫn

SĐT: 0975.449.818

Email: huynhvmanman@yahoo.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 26/9/2022

failure, and 02 cases of acute myeloid leukemia treated with the second allogeneic stem cell transplant. The age at diagnosis ranged from 10 to 39 years old, including 3 female patients and 1 male patient. The time for patients to receive a second transplant ranges from 3 to 23 months after the first transplant, with the original donor being an HLA 10/10 matched sibling with the same or different minor/major blood type. The second pretransplant conditioning regimen was different from the first with regimens such as Fludarabine - Melphalan, Fludarabine - Melphalan - rATG, Cyclophosphamide - Fludarabine - ATG. All patients had good engraftment after transplantation and $\frac{3}{4}$ of patients achieved a prolonged remission response, and have alive by 2022. One patient progressed disease with an extramedullary relapse in the skull sieve and temporal bone. He was in palliative care and died afterward due to severe infection.

Conclusions: Allogeneic stem cell transplantation is a feasible and effective option for rejection transplant cases. Transplantation for patients with acute leukemia who has relapsed is still not satisfactory as the risk of second relapse is still very high.

Keywords: retransplantation, the same donor, the second hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplant.

I. GIỚI THIỆU

Ghép TBG đồng loài đã trở thành phương thức điều trị khỏi nhiều bệnh lý lành tính và ác tính nhưng vẫn có 1 tỷ lệ nhỏ BN sẽ thải ghép và tái phát. Tỷ lệ thải ghép khác nhau giữa các phương thức ghép, các nghiên cứu và báo cáo. Trong tự ghép, ước tính tỉ lệ thải ghép từ 1 – 3%. Tỷ lệ này cao hơn ở những BN dị ghép, đặc biệt nếu BN được

ghép có HLA không phù hợp hoặc mảnh ghép đã loại bỏ tế bào T hoặc ghép từ máu cuống rốn. Olsson đã báo cáo một nghiên cứu hồi cứu về 967 ca ghép được với tỷ lệ thải ghép toàn thể là 5,6% và tỷ lệ thải ghép cao hơn ở những bệnh nhân bệnh lành tính [8]. Phân tích 23 272 BN từ cơ sở dữ liệu của Trung tâm Nghiên cứu Cấy ghép Tủy và Máu Quốc tế (Center for International Blood and Marrow Transplant Research – CIBMTR) cho thấy tỷ lệ thải ghép nguyên phát tương tự (5,5%) ở BN có bệnh lý ác tính huyết học [7]. Yếu tố nguy cơ của thải ghép bao gồm không phù hợp HLA, bệnh lý nền, phác đồ điều kiện hoá, nguồn tế bào gốc, liều tế bào gốc thấp, sự loại bỏ tế bào T, bất đồng hệ nhóm máu ABO major, người cho TBG là nữ và người nhận là nam, tổng trạng BN lúc ghép. Có nhiều lựa chọn điều trị cho BN tiếp tục sau thải ghép bao gồm thay đổi liệu pháp ức chế miễn dịch, truyền tế bào lympho của người cho, tăng liều CD34, ghép lần 2 [9].

Trên thế giới, có nhiều nghiên cứu đã được công bố về điều trị tiếp tục bằng ghép lần 2. Một bài viết đăng trên tạp chí Clinical Pediatrics vào năm 2009 báo cáo về ba bệnh nhân suy tủy xương vô căn được dị ghép không cùng huyết thống bị thải ghép và được ghép lại 47 – 51 ngày sau ghép TBG lần đầu tiên từ cùng người cho. Phác đồ điều kiện hoá là fludarabine, cyclophosphamide, ATG và/hoặc OKT3 kết hợp với chiếu xạ toàn thân. Tế bào gốc được truyền với liều tối thiểu 8.106/kg tế bào CD34+. Hai bệnh nhân còn sống và khỏe mạnh hơn 3 năm, một bệnh nhân tiến triển bệnh mảnh ghép chống chủ mạn tính (GVHD) kéo dài và chết 34 tháng sau lần ghép TBG thứ hai. Từ đó, người ta đưa ra ý kiến rằng có thể dị ghép lại lần 2 từ người cho không cùng huyết thống ban đầu trong trường hợp không mọc mảnh ghép

hoặc thải ghép ở bệnh nhân trẻ mắc suy tuỷ xương vô căn [3].

Trong điều kiện Việt Nam, khi nguồn người cho hạn chế, việc ghép cứu vớt gặp nhiều khó khăn. Nghiên cứu này nhằm mô tả một số kinh nghiệm ghép tế bào gốc đồng loài lần 2 tại bệnh viện TMHH TP.HCM

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả, báo cáo hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu

BN được chẩn đoán bệnh lí huyết học lành tính hoặc ác tính.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

BN được điều trị bằng ghép TBG đồng loài lần 1 và lần 2.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN không rõ chẩn đoán.

BN không được ghép TBG đồng loài lần 2.

III. KẾT QUẢ

Ca bệnh 1

Bệnh nhân (BN) nữ, 10 tuổi, được chẩn đoán suy tuỷ xương vô căn mức độ nặng vào 03/2021, chưa ghi nhận tiền căn bệnh lí khác.

BN được dị ghép tế bào gốc từ chị gái ruột phù hợp HLA 10/10 và có cùng nhóm máu AB⁺ vào 05/2021 với phác đồ điều kiện hóa là Cyclophosphamide – ATG (Bảng 1). Biến chứng sốt giảm bạch cầu hạt trong quá trình ghép.

Sau 6 tháng dị ghép (11/2021), BN nhập viện trở lại trong tình trạng sốt, được chẩn đoán sốt nhiễm trùng – suy tuỷ xương mức độ nặng – thải ghép. BN được tiếp tục ghép lần 2 từ chị gái ruột ban đầu với phác đồ điều kiện hoá Fludarabine – Melphalan – rATG có biến chứng sốt giảm bạch hạt và loét miệng độ 2 trong quá trình ghép (Bảng 2, 3).

Bệnh khoẻ mạnh và tái khám theo hẹn của bệnh viện tính đến năm 2022.

Ca bệnh 2

BN nam, 39 tuổi, được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy type M2 nhóm tiên lượng trung gian có t(8;21)(q21.3;q22) kèm c-kit, mất nhiễm sắc thể Y vào 05/2019 và được điều trị với phác đồ tấn công A7D3 đạt lui bệnh hoàn toàn.

Sau hoá trị liệu tăng cường 1, BN được dị ghép tế bào gốc từ chị ruột phù hợp HLA 10/10, khác nhóm máu major (bệnh nhân nhóm máu B⁺, người cho nhóm máu AB⁺) với phác đồ điều kiện hoá Busulfan – Fludarabine vào 08/2019 (Bảng 1). BN có kết quả anti HLA với 16% PRA ở class I, 83% PRA ở class II. Sau ghép, BN trải qua nhiều biến chứng sau ghép như GVHD cấp ở da, GVHD mạn ở da, miệng, gan, tái hoạt CMV.

Khoảng 11 tháng sau ghép (09/2020), bệnh nhân đau chân tăng dần, tiểu khó nhập viện với chẩn đoán nhiễm trùng tiểu – bạch cầu cấp dòng tủy type M2 nhóm tiên lượng trung gian tái phát sau dị ghép. Kết quả tuỷ đồ tại thời điểm tái phát: Giảm 3 dòng tế bào tủy bình thường, tỷ lệ blast khoảng 50%. BN kháng trị sau 2 chu kì Venetoclax + Decitabine, tiếp tục điều trị Dauno-FLAG đạt lui bệnh, hoàn tất tăng cường 1.

Do không tìm được người cho tế bào gốc phù hợp, BN được ghép tế bào gốc lần 2 với cùng người cho khi ghép lần 1 vào 03/2021 với phác đồ điều kiện hoá Fludarabine – Melphalan (Bảng 2). Sau ghép, bệnh nhân được điều trị duy trì với 2 đợt Azacitine chu kì 28 ngày.

Sau 2 chu kì Azacitidine, bệnh nhân tái nhập viện được chẩn đoán tái phát ngoài tuỷ xâm lấn sàng sọ và xương thái dương (P) với triệu chứng của viêm ống tai ngoài (P) – liệt

VII ngoại biên (P). Sinh thiết u sùi ống tai ngoài (P) làm giải phẫu bệnh ghi nhận CD34⁺, CD33⁺, CD56⁺, CD38⁺, CD15⁻ phù hợp bạch cầu cấp dòng tủy xâm nhập mô. Lâm sàng bệnh nhân sưng đau má (P), chảy máu tai (P), nuốt nghẹn, ăn uống kém, sốt nhiễm trùng đã được hội chẩn xạ trị để giảm đau cho bệnh nhân. Tuy nhiên, việc xạ trị vùng xâm lấn ở đầu có thể ảnh hưởng xấu lên các vùng cận, gia đình từ chối điều trị tiếp. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị chăm sóc giảm nhẹ tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng (10/2021).

Ca bệnh 3

BN nữ, 36 tuổi, được chẩn đoán suy tủy xương mức độ trung bình vào 08/2011. Tiền căn BN có xuất huyết não cũ vào 07/2011 đã được điều trị ổn định. BN đã được nhập viện bệnh viện Chợ Rẫy điều trị corticoide và cyclosporin A 1 tháng với truyền máu và truyền tiểu cầu (không rõ số lượng). Sau đó bệnh nhân nhập viện bệnh viện Truyền Máu Huyết Học để điều trị tiếp. BN được dị ghép tế bào gốc tại đây từ người em trai, cùng nhóm máu, phù hợp HLA 10/10 với phác đồ điều kiện hoá là Cyclophosphamide – ATG, mọc mảnh ghép hoàn toàn vào N30 và thải

ghép vào N100 (khoảng 3 tháng sau ghép) (Bảng 1). Sau đó, BN được tiếp tục ghép lần 2 từ người cho là em trai này (Bảng 2, 3). Bệnh khoẻ mạnh và tái khám theo hẹn của bệnh viện tính đến năm 2022.

Ca bệnh 4

BN nữ, 33 tuổi, được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy type M2, nguy cơ cao có t(6;9)(p23;q34) dị ghép từ em trai phù hợp HLA 10/10, khác nhóm máu minor với phác đồ điều kiện hoá Busulfan - Cyclophosphomide vào 05/2015 (Bảng 1). Trước ghép, BN được điều trị tấn công với phác đồ A7D3, đạt được lui bệnh và được điều trị thêm 2 đợt tăng cường.

Sau khoảng 15 tháng vào 08/2016, BN nhập viện với hội chứng thiếu máu trên lâm sàng và được chẩn đoán thải ghép. BN được ghép lần 2 với cùng người cho như ghép lần 1 với phác đồ điều kiện hoá Cyclophosphamide – Fludarabine – ATG vào 04/2017 có biến chứng sốt giảm bạch cầu hạt trong quá trình ghép và đạt được lui bệnh hoàn toàn (Bảng 2, 3). Bệnh khoẻ mạnh và tái khám theo hẹn của bệnh viện tính đến năm 2022.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trước ghép

	Ca 1 (N.N.T.T)	Ca 2 (N.V.P)	Ca 3 (V.T.T)	Ca 4 (V.T.T.N)
Tuổi	10	39	36	33
Giới	Nữ	Nam	Nữ	Nữ
Chẩn đoán	Suy tủy xương mức độ nặng	Bạch cầu cấp dòng tủy type M2, nguy cơ trung gian	Suy tủy xương mức độ trung bình	Bạch cầu cấp dòng tủy type M2, nguy cơ cao
Bệnh nền	Không	Không	Xuất huyết não	Không
Điều trị trước ghép lần 1	Truyền chế phẩm máu.	Tấn công A7D3 + tăng cường 1	Truyền chế phẩm máu + orticoid + Cyclosporin A	Tấn công A7D3 + tăng cường 1, 2.

Phác đồ điều kiện hoá lần 1	Cyclophosphamide – ATG	Busulfan – Fludarabine	Cyclophosphamide – ATG	Busulfan – Cyclophosphamide

Bảng 2. Đặc điểm trong quá trình ghép lần 2

	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4
Người cho	Chị gái ruột	Chị gái ruột	Em trai ruột	Em trai ruột
Nhóm máu	AB ⁺	AB ⁺	A ⁺	O ⁺
Cùng nhóm máu	✓	Khác nhóm Major	✓	Khác nhóm minor
Anti HLA	-	+	-	-
Phù hợp HLA	10/10			
Khoảng cách giữa 2 lần ghép	6 tháng	11 tháng	3 tháng	23 tháng
Phác đồ điều kiện hoá	Fludarabine – Melphalan – rATG	Fludarabine – Melphalan	Fludarabine – Melphalan – rATG	Cyclophosphamide – Fludarabine – ATG
Phòng ngừa GVHD	Cyclosporin A + methotrexate	Cyclosporin A + mycophenolate mofetil	Cyclosporin A + methotrexate	Tacrolimus + methotrexate
Loại TBG	Máu ngoại vi			

Bảng 3. Đặc điểm bệnh nhân sau ghép

	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4
Mọc mảnh ghép	Chimerism ngày 28: 100%	Chimerism ngày 25: 100%	FISH: 100% NST XY	FISH: 100% NST XY
Ngày hồi phục bạch cầu hạt	Ngày 14 sau ghép	Ngày 12 sau ghép	Ngày 11 sau ghép	Ngày 15 sau ghép
Ngày hồi phục tiểu cầu	Ngày 23 sau ghép	Ngày 9 sau ghép	Ngày 21 sau ghép	Ngày 21 sau ghép
Biến chứng trong ghép	Sốt giảm bạch cầu hạt, loét miệng độ 2	Sốt giảm bạch cầu hạt, loét miệng độ 3	Sốt giảm bạch cầu hạt, loét miệng độ 3	Sốt giảm bạch cầu hạt, loét miệng độ 3
Đáp ứng sau ghép	Tủy đồ ngày 28: tăng hồng cầu.	Ngày 22: huyết đồ hồi phục	Ngày 28: huyết đồ hồi phục	Ngày 30: mật độ tủy 40%, 3 mẫu tiểu cầu/quang trường 40x → tủy hồi phục

IV. BÀN LUẬN

Trong 4 BN được ghép tế bào gốc lần thứ 2 từ cùng người cho ban đầu có 2 BN suy tủy xương vô căn mức độ trung bình đến nặng và 2 BN bạch cầu cấp dòng tủy type M2 nguy cơ trung gian đến nguy cơ cao độ tuổi < 40. Có 3 BN không có tiền căn bệnh lý và 1 BN có tiền căn xuất huyết não 1 tháng trước lúc được chẩn đoán suy tủy xương vô căn và đã được điều trị ổn định, không để lại tai biến hay biến chứng gì. Theo như nhiều nghiên cứu đã chứng minh được rằng dị ghép tế bào gốc là liệu pháp ngăn ngừa tái phát mạnh nhất ở những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy có di truyền tế bào được xếp vào phân nhóm nguy cơ cao trong lần đạt lui bệnh hoàn toàn đầu tiên thì đối với 2 BN bạch cầu cấp dòng tủy, trước khi ghép đã được điều trị tấn công với phác đồ A7D3 và tăng cường sau A7D3 đạt được lui bệnh trước ghép [5]. Cả 2 BN suy tủy đều được điều trị truyền chế phẩm máu nâng đỡ trước ghép, 1 BN được điều trị corticoid và cyclosporin A.

Tất cả 4 bệnh nhân đều được ghép từ người cho tế bào gốc phù hợp HLA 10/10 là anh, chị, em ruột. Việc ghép này có lợi ích hơn so với việc ghép phù hợp HLA 10/10, 9/10 từ người cho không cùng huyết thống hoặc ghép nửa thuận hợp đã được nhiều nghiên cứu chứng minh rằng giảm nguy cơ GVHD, thời gian phục hồi bạch cầu hạt sau ghép ngắn hơn điều này đã làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng trên BN sau ghép cũng như chưa ghi nhận báo cáo về nguy cơ thải ghép tăng [11].

Đối với suy tủy xương vô căn ghép TBG đồng loài lần 2, phác đồ điều kiện hoá được sử dụng trong các nghiên cứu đã được công bố như chiếu xạ toàn thân liều thấp (TBI) + fludarabine (FLU) + cyclophosphamide

(CTX) + antilymphocyte globulin (ALG) + busulfan (BU) [4]. Đối với bệnh lý bạch cầu cấp dòng tủy thì các phác đồ điều kiện hoá đã được thế giới sử dụng là TBI + cyclophosphamide (CY), BU + CY + ATG, BU + FLU + ATG [1],[2]. Tại BV TMHH TP. HCM sử dụng phác đồ điều kiện hoá lần 2 như Fludarabine + Melphalan, Fludarabine + Melphalan + rATG, Cyclophosphamide + Fludarabine + ATG.

Chúng tôi có 2 BN AML được tái ghép và 1 trong 2 BN diễn tiến tái phát sau đó tử vong. Mặc dù số liệu còn ít để ta có thể thấy được việc ghép lần 2 trên bệnh nhân AML tái phát có kết quả chưa khả quan nhưng điều này đã được chứng minh bởi nghiên cứu của Fevzi F Yalniz và cộng sự công bố năm 2021. Nghiên cứu tiến hành trên 91 BN AML tái phát được ghép lần 2 có người cho là anh, chị, em ruột phù hợp HLA, người cho phù hợp HLA không cùng huyết thống, người cho nửa thuận hợp. Thời gian theo dõi trung bình của những BN sống sót sau ghép lần 2 là 66 tháng với 32% còn sống tại thời điểm phân tích. Nguyên nhân tử vong phổ biến nhất là do bệnh tái phát ($n = 45$ [73%]). Tại thời điểm 2 năm, tỷ lệ BN có thời gian sống toàn thể, thời gian sống không bệnh, tỷ lệ bệnh tiến triển và không tái phát lần lượt là 36%, 27%, 42% và 18% [10]. Một nghiên cứu khác trên trẻ em được Soheil Meshinchi và cộng sự công bố vào năm 2003 trên 25 BN trẻ em AML được ghép đồng loài lần 2. Tỷ lệ GVHD xảy ra chiếm 76% trường hợp, 3 BN tử vong do độc tính liên quan đến ghép trước ngày 100, 9 BN tái phát tại thời điểm 5,4 tháng, 12 BN có đời sống trung bình 9,1 năm. Ước tính khả năng sống sót sau 100 ngày, 1 năm và 10 năm lần lượt là 88%, 56% và 48%. Tỷ lệ sống không bệnh sau 10 năm là 44% [6].

V. KẾT LUẬN

Ghép TBG đồng loài lần 2 là một phương án điều trị hiệu quả cho những trường hợp thải ghép hay tái phát sau ghép lần đầu. Việc lựa chọn cùng người cho có thể khả thi tuy nhiên phải tăng cường ức chế miễn dịch để tránh tình trạng tái phát lần 2. Ghép TBG cứu vớt cho những trường hợp bạch cầu cấp dòng tủy tái phát vẫn còn cho kết quả hạn chế và cần kết hợp nhiều phương pháp điều trị khác để cải thiện dự hậu lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Blau I. W., Basara N., Bischoff M., et al.** (2000), "Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment for leukemia relapsing following a first transplant", *Bone Marrow Transplant*, 25 (1), 41-5.
2. **Choi Y., Choi E. J., Lee J. H., et al.** (2021), "Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation", *Clin Transplant*, 35 (3), e14199.
3. **Führer M., Claviez A., Klein B., et al.** (2009), "Re-transplantation from the same unrelated donor in three adolescents with severe aplastic anemia after graft rejection", *Klin Padiatr*, 221 (6), 358-61.
4. **Han M., Zhou J., Zu Y., et al.** (2020), "Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After Donor Replacement in Children With Severe Aplastic Anemia", *Transplant Proc*, 52 (6), 1860-1863.
5. **Lorentino F., Labopin M., Bernardi M., et al.** (2018), "Comparable outcomes of haploidentical, 10/10 and 9/10 unrelated donor transplantation in adverse karyotype AML in first complete remission", *Am J Hematol*, 93 (10), 1236-1244.
6. **Meshinchi S., Leisenring W. M., Carpenter P. A., et al.** (2003), "Survival after second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia", *Biol Blood Marrow Transplant*, 9 (11), 706-13.
7. **Olsson R. F., Logan B. R., Chaudhury S., et al.** (2015), "Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies", *Leukemia*, 29 (8), 1754-62.
8. **Olsson R., Remberger M., Schaffer M., et al.** (2013), "Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT", *Bone Marrow Transplant*, 48 (4), 537-43.
9. **Ozdemir Z. N., Civriz Bozdağ S.** (2018), "Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation", *Transfus Apher Sci*, 57 (2), 163-167.
10. **Yalniz F. F., Saliba R. M., Greenbaum U., et al.** (2021), "Outcomes of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Myeloid Leukemia", *Transplant Cell Ther*, 27 (8), 689-695.
11. **Zheng X., Tian Z.** (2021), "Which is better, HLA-matched sibling or haploidentical transplantation?", *Cell Mol Immunol*, 18 (5), 1347.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI TRÊN NGƯỜI BỆNH SUY TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Huỳnh Thiện Ngôn¹, Huỳnh Văn Mẫn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, sinh học và điều trị của người bệnh suy tủy trước ghép. Xác định tỷ lệ mọc mảnh ghép, tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS), sống còn không biến cố (EFS), sống còn không tái phát – không GvHD (GRFS) sau 5 năm. Xác định tỷ lệ các biến chứng sau ghép tế bào gốc đồng loài

Đối tượng và phương pháp: Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu 33 bệnh nhân người lớn và trẻ em (16 nam và 17 nữ) được chẩn đoán suy tủy xương và được ghép tế bào gốc đồng loại từ 09/2008 đến 09/2021. Tuổi trung vị là 12 (6.5 – 30.5) tuổi. Chẩn đoán suy tủy độ trung bình lệ thuộc truyền máu (8 bệnh nhân), suy tủy độ nặng (13 bệnh nhân), suy tủy độ rất nặng (12 bệnh nhân). Tỷ lệ người bệnh (NB) có clone PNH kèm theo là 30.3%. 15.2% NB đã được điều trị liệu pháp miễn dịch trước ghép. 21 (63.3%) NB nhận hơn 10 đơn vị máu (hồng cầu lắng và/hoặc tiểu cầu). Thời gian trung vị từ lúc chẩn đoán đến lúc ghép là 2 (1.4 – 3.5) tháng. Tất cả bệnh nhân đều nhận ghép tế bào gốc từ máu ngoại vi. Các phác đồ điều kiện hóa được sử dụng: cyclophosphamide (CY) + anti-thymocyte globulin từ ngựa (h-ATG) (22 NB)), CY + h-

ATG + Fludarabine (FLU) (2 NB), CY + FLU (1 NB), CY (1 NB), CY + r-ATG (1 NB), CY + r-ATG + FLU (6 NB). Tất cả được dự phòng bệnh mảnh ghép chống chủ (GvHD) với cyclosporine (CSA) với methotrexate (MTX).

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ mọc mảnh ghép là 96.9% (32/33). Thời gian trung vị hồi phục bạch cầu và hồi phục tiểu cầu lần lượt là 13 (9-20) ngày và 15 (8 – 28) ngày. Có 9 (27.3%) NB phát triển GvHD cấp, độ II-IV chiếm 66.7% và có 3 NB có GvHD mạn giới hạn, được điều trị tốt với corticoid. Tái hoạt CMV xảy ra ở 14 NB (42.4%), được điều trị với Ganciclovir. Có 3 bệnh nhân thải ghép thứ phát, trong đó có 1 bệnh nhân được ghép lần hai thành công, một bệnh nhân còn lại đạt được đáp ứng một phần sau điều trị với ATG ngựa + Cyclosporin. Tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS), tỷ lệ sống không sự kiện (EFS), tỷ lệ sống không tái phát – không GvHD sau 5 năm lần lượt là 96.9%, 90.5% và 66.6%. Những biến chứng sớm sau ghép bao gồm sốt giảm bạch cầu hạt (96,9%), nhiễm trùng nặng (30.3%), kháng tiểu cầu (3 NB), viêm bàng quang xuất huyết (3 NB), tử vong (01 NB) Suy thận mạn, suy giáp, đục thủy tinh thể, hoại tử chòm xương đùi là những biến chứng muộn hay gặp.

Kết luận: Ghép tế bào gốc đồng loài là phương pháp điều trị khá hiệu quả ở những người bệnh suy tủy xương. Kết quả điều trị này trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương những nghiên cứu khác trước đây.

Từ khóa: suy tủy xương, ghép tế bào gốc đồng loại

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Thiện Ngôn

SĐT: 0909.176.169

Email: ngonht@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

SUMMARY**ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH ACQUIRED APLASTIC ANEMIA AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL**

Aims: Investigating clinical features, laboratories and pre-treatment. Determining rate of engraftment, rate of overall survival time, event-free survival time, GvHD-relapsed free survival, and complications after allogeneic stem cell transplantation in patients with acquired aplastic anemia.

Objects and methods: The clinical data of 33 acquired aplastic anemia (AA) patients (16 male and 17 female) who received MSD allo-HSCT from 09/2008 to 09/2021 were analyzed retrospectively. The median age was 12 (6.5 – 40) years old. Eight patients had transfusion-dependent intermediate aplastic anemia (AA), 13 patients had SAA and 12 patients had very severe aplastic anemia (VSAA). Clone PNH was 30.3%. 21 (63.3%) patients received more than 10 units of transfusions (red blood cells and/or platelets) and five (15.2%) patients failed to respond to the previous immunosuppressive therapy. The median time from diagnosis to HSCT was 2 (range: 1.4 – 3.5) months. All patients received allogeneic peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation (allo-PBSCT). Some various conditioning regimens were used such as cyclophosphamide (CY) + horse anti-thymocyte globulin (h-ATG) (22 patients), CY + h-ATG + Fludarabine (FLU) (2 patients), CY + FLU (1 patient), CY (only one patient), CY + r-ATG + FLU (6 NB), CY + r-ATG (1 NB). Fifteen patients received prophylaxis for graft-versus-host disease (GVHD) with cyclosporine (CSA) plus short-term methotrexate (MTX).

Results: Engraftment was observed in 32 (96.9%) patients. The median time to neutrophil (ANC) recovery and to platelet (PLT) recovery were 13 (range: 9 - 20) days and 15 (range: 8 - 28) days, respectively. 9 (27.3%) patients developed acute GVHD (aGVHD) and 66.7% patients of them had grade II-IV aGVHD. Three patients suffered from chronic GVHD (cGVHD) which was well managed with corticoids. CMV reaction occurred in 14 (42.4%) patients and was controlled with Ganciclovir. Of the patients who had secondary graft rejection, one patient successfully received second stem cell transplantation and the other achieved partial response following with h-ATG + Cyclosporin. The median follow-up time was 27 (5.3 - 127) months. Five-year estimated overall survival (OS), event-free survival (EFS) and GvHD-free relapse-free survival (GRFS) was 96.9%, 90.5% and 66.6% respectively. Early complications after transplantation included febrile neutropenia (32 patients), severe sepsis (30.3% patients), platelet transfusion refractory (3 patients), hemorrhagic cystitis (3 patients) and death (1 patient). Chronic renal failure, hypothyroidism, cataract, and femoral head avascular necrosis were the most common late complications.

Conclusion: MSD allo-HSCT is an effective therapy for patients with acquired AA. The outcome of allogeneic HSCT in patients with acquired AA at our institution was comparable to the results of the other previous studies.

Keywords: acquired aplastic anemia, allogeneic stem cell transplantation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy xương là một rối loạn huyết học được đặc trưng bởi giảm 3 dòng và giảm sản ở tủy xương [1]. Đây vẫn còn một rối loạn hiếm gặp nhưng có khả năng đe dọa tính mạng. Hiệu quả điều trị bệnh nhân suy tủy

được cải thiện đáng kể trong thập kỷ qua. Ngày nay, dùng thuốc ức chế miễn dịch và ghép tủy xương là phương cách điều trị hiệu quả. Ghép tế bào gốc là phương pháp được lựa chọn cho bệnh nhân trẻ tuổi có người cho cùng huyết thống phù hợp HLA. Những cải thiện trong sự lựa chọn nguồn cho tế bào gốc, những phác đồ điều kiện hoá, và điều trị hỗ trợ cùng với những bước tiến trong việc hiểu cơ chế bệnh sinh của bệnh đã góp phần tăng tỷ lệ thành công trong ghép [2, 3]. Gần đây một số nghiên cứu báo cáo cho thấy những bệnh nhân suy tủy độ nặng với độ tuổi từ 40 -50, ghép tế bào gốc từ người cho anh chị em ruột cho tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm 80– 90% [4-6]. Đặc biệt, khi ghép cho trẻ em mắc bệnh suy tủy độ nặng từ người anh chị em trong gia đình, nguy cơ GvHD mạn dưới 10% và 100% bệnh nhân còn sống sót [7]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Võ Thị Thanh Bình và cộng sự về việc đánh giá kết quả ghép tế bào gốc điều trị bệnh suy tủy xương và tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH) với 32 trường hợp suy tủy độ nặng, 7 trường hợp PNH và 3 trường hợp suy tủy phối hợp với PNH đã cho tỷ lệ mọc mảnh ghép chung vào ngày 30 sau ghép là 92.9% và tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và sống không bệnh (DFS) thời điểm 3 năm tương ứng là 76.6% và 72.1% [9]. Tại bệnh viện Truyền máu huyết học, ghép tế bào gốc máu ngoại vi cho bệnh nhân suy tủy trẻ tuổi đã được áp dụng gần 10 năm nay. Sau gần 10 năm thực hiện, chúng tôi muốn tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả dị ghép tế bào gốc với thời gian sống còn và những biến chứng sau ghép ở những bệnh nhân suy tủy xương có người cho cùng huyết thống phù hợp HLA tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BTH).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân chẩn đoán suy tủy được điều trị với phương pháp ghép tế bào gốc tại BTH từ năm 09/2008 đến 09/2021 thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh.

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả hàng loạt ca

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh án những người bệnh bao gồm cả người lớn và trẻ em được chẩn đoán suy tủy đã được ghép tế bào gốc tạo máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Điều trị sau ghép và đánh giá: thời gian mọc mảnh ghép, tỷ lệ mọc mảnh ghép, tỷ lệ thải ghép, các biến chứng, tỷ lệ sống còn toàn bộ, tỷ lệ sống không biến cố, tỷ lệ sống còn không tái phát – không GvHD

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân trước ghép

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, có 33 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, với tỷ lệ Nam/Nữ là 16/17. Tuổi trung vị là 12 (6.5 – 40) tuổi. Những bệnh lý nền của NB được ghi nhận bao gồm: bệnh lý hemoglobin, bệnh Wilson, hở van động mạch chủ, ung thư tuyến giáp, nhiễm lao, viêm gan siêu vi C mạn, rối loạn tiền đình, thiếu men G6PD, viêm gan A, viêm gan do nhiễm trùng, xuất huyết não do chấn thương và chiếm nhiều nhất là viêm gan B mạn (15.2%). 30.3% người bệnh có clone PNH kèm theo. Thời gian trung vị từ lúc chẩn đoán đến ghép là 2 (1.4 – 3.5) tháng. Số người bệnh truyền ≥ 10 đơn vị HCL và/hay TCGT là 21 (63.6%). Tất cả nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi.

Dưới đây là bảng tóm tắt các đặc điểm bệnh nhân trước ghép (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân trước ghép

Đặc điểm		Chỉ số
Độ nặng của bệnh (n, %)	Suy tủy độ trung bình, lệ thuộc truyền máu	8
	Suy tủy độ nặng	13
	Suy tủy độ rất nặng	12
Điều trị trước ghép (n, %)	Không	28 (84.8%)
	Androgens	1 (3.1%)
	ATG và Cyclosporin	4 (12.1%)

Đặc điểm quá trình ghép

Hầu hết NB có người cho cùng huyết thống phù hợp HLA hoàn toàn (10/10) chiếm 96.9%, chỉ duy nhất 1 trường hợp phù hợp HLA 9/10. Có 11 NB (33.3%) có nhiễm trùng trước ghép. Liều tế bào gốc CD34 (+) trung bình được truyền là 6.6×10^6 tế bào CD34+/kg. Sau ghép, tất cả đều được dự phòng GvHD với Cyclosporin A kết hợp Methotrexate.

Quá trình ghép được tiến hành với những đặc điểm được tóm tắt trong bảng (bảng 2) dưới đây.

Bảng 2: Đặc điểm quá trình ghép

Đặc điểm		n = 33
Giới tính người cho (n, %)	Cùng giới	16 (48.5%)
	Khác giới	10 (51.5%)
Nhóm máu người cho (n, %)	Cùng nhóm máu	26 (78.8%)
	Khác nhóm máu minor	4 (12.1%)
	Khác nhóm máu major	3 (9.1%)
Điều kiện hóa trước ghép (n, %)	CY + h-ATG	22 (66.7%)
	CY + h-ATG + FLU	2 (6.1%)
	CY only	1 (3.1%)
	CY + FLU	1 (3.1%)
	CY + r-ATG + FLU	6 (18.2%)
	CY + r-ATG	1 (3.1%)

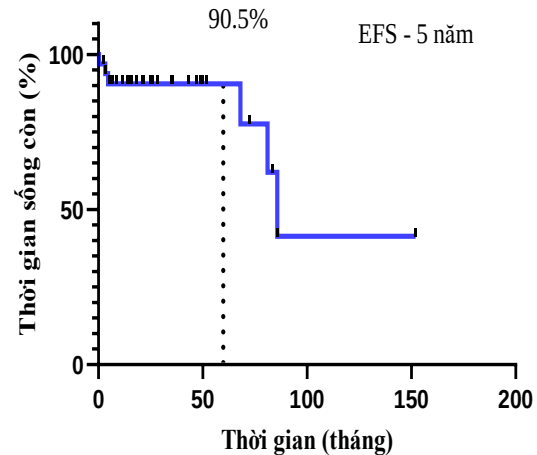
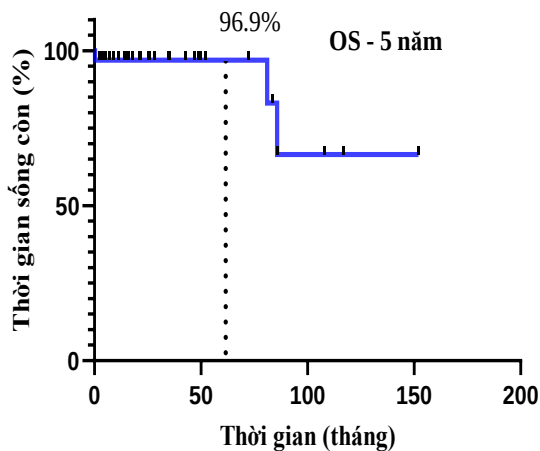
Kết quả mọc mảnh ghép

Kết quả mọc mảnh ghép được tóm tắt trong bảng dưới đây (Bảng 3). Thời gian theo dõi trung vị là 25,7 (0,3 – 152) tháng.

Bảng 3: Kết quả mọc ảnh ghép của tất cả bệnh nhân

Đặc điểm	Kết quả
Tỷ lệ mọc mảnh ghép (Chimerism 100% donor) %	96.9%
Thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung vị (ngày)	13 (9 – 20)
Thời gian hồi phục tiểu cầu trung vị (ngày)	15 (8 – 28)
Tỷ lệ thải ghép (n, %)	3 (9.1%)

Thời gian sống còn



Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ (OS), thời gian sống không biến cố (EFS) và thời gian sống không tái phát – không GvHD (GRFS)

Thời gian theo dõi trung vị là 25.7 (0.3 – 152) tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS), tỷ lệ sống còn không biến cố (EFS), và tỷ lệ

sống còn không tái phát – không GvHD (GRFS) sau thời gian 5 năm lần lượt là 96.9%, 90.5% và 66.6%.

Các biến chứng sau ghép

Các biến chứng sau ghép được tóm tắt trong bảng 4. Biến chứng cấp gặp nhiều nhất là nhiễm trùng.

Bảng 4: Các biến chứng sớm sau ghép

Đặc điểm			N (%)
Các biến chứng sớm sau ghép	Nhiễm trùng	Sốt giảm bạch cầu hạt	18 (54.5%)
		Nhiễm trùng nặng	10 (30.3%)
	Tái hoạt CMV		14 (42.4%)
	GvHD cấp	Độ I	3 (9.1%)
		Độ II-IV	6 (18.2%)

Một số biến chứng sớm khác bao gồm tăng men gan độ II (9.1%), kháng tiểu cầu (9.1%), suy thận cấp (18.2%), tăng huyết áp (9.1%), viêm bàng quang xuất huyết (9.1%), nhịp chậm xoang (3%), nhiễm zona (6.2%) và không có ca VOD. Trong 33 BN theo dõi những biến chứng muộn sau ghép, có 3 BN (9.1%) bị GvHD mạn và có đáp ứng với điều trị corticoid liều chuẩn 1 mg/kg/ngày và tối ưu hóa nồng độ Cyclosporin A. Các biến chứng muộn khác: suy thận mạn (3 NB), đục

thủy tinh thể, hoạt tử chỏm xương đùi, suy giáp.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu cho thấy, kết quả mọc mảnh ghép chimerism vào ngày 30 sau ghép trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác. Thời gian hồi phục bạch cầu và hồi phục tiểu cầu thì tương tự như những nghiên cứu khác. Tại thời điểm nghiên cứu, tất cả bệnh nhân đều còn sống với thời gian sống toàn bộ sau 5 năm là

96.9%, cao hơn các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của Burroughs LM (2012) cũng cho thấy, khi dùng phác đồ có Cyclophosphamide và ATG ngựa trong ghép cùng huyết thống những bệnh nhân suy tủy xương cho tỷ lệ GvHD mãn < 10%, thời gian sống toàn bộ có thể lên đến 100%, đặc biệt trên bệnh nhân trẻ tuổi [7]. Thời gian sống không biến cố (EFS) trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác với 90.5% sống sau 5 năm so với 60%, 75% trong nghiên cứu của Shreenivas [10], Mahdi Jalili [11]. Và thời gian sống không tái phát bệnh – không GvHD (GRFS) sau 5 năm cũng cao với tỷ lệ sống là 66.6%. Tỷ lệ sống sót trong nghiên cứu của chúng tôi cao có lẽ do số lượng bệnh nhân tương đối thấp nhưng được lựa chọn để ghép rất kỹ lưỡng. Lucasciulli và cộng sự (2007) đã cho thấy mối liên quan giữa sự cải thiện sống còn với những yếu tố như trẻ tuổi, ghép từ anh chị em trong gia đình, thời gian trước ghép ngắn và không xạ toàn thân [1].

Trong nghiên cứu chúng tôi, GvHD cấp xảy ra ở 27.3% trường hợp, cao hơn nghiên cứu Shreenivas và Hernandez Boluda. Điều này có thể giải thích là trong nghiên cứu này, tất cả nguồn tế bào gốc được thu thập từ máu ngoại vi nên nguy cơ GvHD tăng lên. Trong nghiên cứu của Eapen (2011) và Bacigalupo (2012) đã so sánh hiệu quả điều trị ghép trên bệnh nhân suy tủy xương từ nguồn tế bào gốc tủy xương và máu ngoại vi cho thấy GvHD cấp xảy ra nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân được ghép tế bào gốc máu ngoại vi [12, 13]. Nhiễm trùng nặng, tái hoạt CMV trong 100 ngày sau ghép chiếm 30.3% và 42.4% trường hợp tương tự như trong nghiên cứu của Shreenivas (2014) ở Ấn Độ, có lẽ do môi trường khí hậu nhiệt đới ở 2 quốc gia này [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì có 1

trường hợp tử vong sau ghép do nhiễm trùng nặng trong ghép và không có trường hợp nào bị VOD. Tử vong sau ghép trong các nghiên cứu khác chủ yếu là do nhiễm trùng.

Ghép tế bào gốc đồng loại là phương pháp điều trị rất hiệu quả cho bệnh nhân suy tủy xương trẻ tuổi có người cho phù hợp HLA phù hợp hoàn toàn và đã cho kết quả khá tốt với tỷ lệ mọc mảnh ghép 96.9%, tỷ lệ sống sót không biến cố sau 5 năm là 90.5% cao hơn hẳn so với phương pháp điều trị ức chế miễn dịch là 77% như trong nghiên cứu của Võ Thị Kim hoa năm 2016 [14]. Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Yangmin Zhu và cộng sự (2020) cho thấy mặc dù ghép tế bào gốc tạo máu cho thời gian sống lâu hơn điều trị IST, tuy nhiên việc lựa chọn ghép ưu tiên vẫn cần đánh giá người cho kỹ, tuổi bệnh nhân, nguy cơ tái phát hay chuyển dòng sau IST, khả năng sử dụng eltrombopag [15]. Một trong những vấn đề quan trọng sau ghép cho những bệnh nhân bệnh suy tủy xương là vấn đề thải ghép với tỷ lệ khoảng 15%. Tỷ lệ thải ghép trong nghiên cứu chúng tôi là 9.1%. Một ca được ghép lần 2 với cùng người cho sau khi thải ghép vào ngày 100 và cho mọc mảnh ghép với chimerism là 100%. Bệnh nhân này 38 tuổi đã được truyền máu với số lượng nhiều trước đó (16 đơn vị HCL và 95 đơn vị TCGT) được ghép tế bào gốc máu ngoại vi với phác đồ điều kiện hoá Cy + ATG và không có phát triển GvHD sau ghép. Một nghiên cứu của Cesaro S và cộng sự (2015) cho thấy ghép đồng loài lần 2 là lựa chọn cứu vớt phù hợp sau thải ghép trong điều trị bệnh suy tủy xương và cho kết quả tốt với thời gian sống toàn bộ sau 5 năm là 60.7% [16]. Một ca thải ghép muộn sau hơn 5 năm với giảm 3 dòng tế bào máu và được điều trị thành công với điều trị ức chế miễn dịch phối hợp ATG ngựa với Cyclosporin A.

Bệnh nhân này được điều trị với phác đồ điều kiện hoá Cy + ATG, có phát triển GvHD cấp độ 2 sau ghép, có chimerism hỗn hợp của cả người cho và người nhận (dựa vào kỹ thuật FISH) sau ghép 5 năm.

V. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc đồng loại là phương pháp điều trị khá hiệu quả ở những bệnh nhân trẻ tuổi mắc bệnh suy tủy xương. Do những biến chứng của bệnh trước khi được ghép lại rất nặng nề vì giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu nếu không tiến hành điều trị kịp thời nên khi bệnh nhân trẻ tuổi được chẩn đoán suy tủy, chúng ta cần chuẩn bị tìm người cho tế bào gốc sớm để lên kế hoạch ghép sớm. Kết quả điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi khá tốt và cho thấy cơ hội chữa khỏi bệnh nếu bệnh nhân được ghép tế bào gốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Locasciulli, R. Oneto, A. Bacigalupo, G. Socie, E. Korthof, A. Bekassy, H. Schrezenmeier, J. Passweg and M. Fuhrer (2007). Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. **92**: 11-8.
2. M. E. Young, V. Potter, A. G. Kulasekararaj, G. J. Mufti and J. C. Marsh (2013). Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia. *Curr Opin Hematol*. **20**: 515-20.
3. Passweg J., Bacigalupo A., L. A. and e. al. (2008). HSCT for aplastic anemia in adults. *Haematopoietic stem cell transplantation*, Forum service editor. **5**: pp 480 - 489.
4. M. Aljurf, H. Al-Zahrani, M. T. Van Lint and J. R. Passweg (2013). Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18-40 years old with an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant*. **48**: 178-9.
5. P. Scheinberg and et al. (2012). Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. **2012**: 292-300.
6. P. Scheinberg and N. S. Young (2012). How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. **120**: 1185-1196.
7. L. M. Burroughs, A. E. Woolfrey, B. E. Storer, H. J. Deeg, M. E. D. Flowers, P. J. Martin, P. A. Carpenter, K. Doney, F. R. Appelbaum, J. E. Sanders and R. Storb (2012). Success of allogeneic marrow transplantation for children with severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*. **158**: 120-128.
8. J. Hernandez-Boluda, P. Marin, E. Carreras, J. Aguilar, A. Granena, C. Rozman and E. Montserrat (1999). Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: the Barcelona Hospital Clinic experience. *Haematologica*. **84**: 26-31.
9. Võ Thị Thanh Bình (2019). Đánh giá kết quả ghép tế bào gốc đồng loại điều trị bệnh suy tủy xương và đái huyết sắc tố niệu tại Viện Huyết học - truyền máu T.Ư. Tạp chí Y học Việt Nam, Kỷ yếu hội nghị khoa học về tế bào gốc toàn quốc lần thứ V. **Tập 477**: 81 - 90.
10. S. S. Raut, S. A. Shah, K. A. Patel, K. M. Shah, A. S. Anand, S. S. Talati, H. P. Panchal, A. A. Patel, S. K. Parikh, B. B. Parekh and S. N. Shukla (2015). Improving Outcome of Aplastic Anaemia with HLA-Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem

- Cell Transplantation: An Experience of Gujarat Cancer and Research Institute (GCRI). *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*. India, Springer India. **31**: 1-8.
11. **Mahdi Jalili, Kamran and et** (2011). Hematopoietic Stem Cell Transplantation in patients with severe acquired aplastic anemia: Iranian experiences. *International Journal of Hematology Oncology and Stem Cell Research*. **5**.
 12. **M. Eapen, J. Le Rademacher, J. H. Antin, R. E. Champlin, J. Carreras, J. Fay, J. R. Passweg, J. Tolar, M. M. Horowitz, J. C. Marsh and H. J. Deeg** (2011). Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. **118**: 2618-21.
 13. **A. Bacigalupo, G. Socié, H. Schrezenmeier, A. Tichelli, A. Locasciulli, M. Fuehrer, A. M. Risitano, C. Dufour, J. R. Passweg, R. Oneto, M. Aljurf, C. Flynn, V. Mialou, R. M. Hamladji and J. C. W. Marsh** (2012). Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica, Ferrata Storti Foundation*. **97**: 1142-1148.
 14. **Võ Thị Kim Hoa** (2016). Đánh giá hiệu quả điều trị suy tuỷ xương với antithymocyte globulin kết hợp cyclosporine trong 10 năm (2005 - 2015). *Tạp chí Y học Việt Nam*: 748 - 759.
 15. **Y. Zhu, Q. Gao, J. Hu, X. Liu, D. Guan and F. Zhang** (2020). Allo-HSCT compared with immunosuppressive therapy for acquired aplastic anemia: a system review and meta-analysis. *BMC Immunol*. **21**: 10.
 16. **S. Cesaro, R. Peffault de Latour, G. Tridello, M. Pillon, K. Carlson, F. Fagioli, J. P. Jouet, M. B. Koh, I. S. Panizzolo, S. Kyrz-Krzemien, J. Maertens, A. Rambaldi, B. Strahm, D. Blaise, A. Maschan, J. Marsh and C. Dufour** (2015). Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. **171**: 606-14.
 17. **S. Maury, A. Bacigalupo, P. Anderlini, M. Aljurf, J. Marsh, G. Socié, R. Oneto and J. R. Passweg** (2009). Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica, Ferrata Storti Foundation*. **94**: 1312-1315.
 18. **R. Srinivasan, Y. Takahashi, J. P. McCoy, I. Espinoza-Delgado, C. Dorrance, T. Igarashi, A. Lundqvist, A. J. Barrett, N. S. Young, N. Geller and R. W. Childs** (2006). Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. **133**: 305-14.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ HUY ĐỘNG TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỪ TỦY XƯƠNG RA MÁU NGOẠI VI Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG

Hồ Xuân Trường¹, Lý Tuấn Khải¹, Nguyễn Thị Minh Phương¹,
Nguyễn Thanh Bình¹, Đào Hồng Nga¹, Phạm Văn Hiệu¹,
Phạm Thị Tuyết Nhung¹, Nguyễn Thuý Nga¹, Nguyễn Văn Tuệ¹,
Đinh Duy Nhân¹, Nguyễn Gia Vũ¹, Nguyễn Phi Song¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả huy động tế bào gốc tạo máu (CD34+) từ tủy xương ra máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương bằng phác đồ Cyclophosphamid (Cy) kết hợp với yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt (G-CSF) tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm tháng 01/2017-12/2021. Đối tượng và phương pháp: phương pháp chọn mẫu thuận tiện với 23 bệnh nhân đa u tủy xương có chỉ định huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hỗ trợ điều trị. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu. Mỗi bệnh nhân được dùng Cyclophosphamid liều 2-3g/m² da vào ngày N0, ngày N3 dùng G-CSF với liều 5µg/kg/12h liên tục tới khi kết thúc huy động. Các chỉ số theo dõi trong quá trình huy động bao gồm: tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm laser (hàng ngày); xét nghiệm các chỉ số đông máu, sinh hóa cơ bản (trước, trong, sau quá trình huy động); xét nghiệm tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi được thực hiện sau khi dùng G-CSF khi số lượng bạch cầu đạt trên 4G/L. Tiến hành gạn tách khi số

lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi >10 tế bào/µl. Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 51,78 ± 8,69 tuổi, tổng số ngày huy động trung bình là 8,96 ± 2,43 ngày và số ngày tách để đạt được liều tế bào cần thiết là 1,74 ± 0,62 ngày. Tỷ lệ huy động thành công 23/23=100%. Số lượng bạch cầu và tỷ lệ thành phần bạch cầu đều có sự thay đổi rõ rệt giữa ngày tách so với trước huy động. Có sự tương quan thuận, chặt chẽ giữa số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi và số lượng tế bào gốc tạo máu trong túi sản phẩm thu được (p<0,001, r=0,86). Giảm số lượng bạch cầu neutrophil và tiểu cầu ở các mức độ khác nhau là tác dụng phụ hay gặp nhất trong quá trình huy động và phục hồi sau khi kết thúc huy động. Kết luận: Đánh giá bước đầu quá trình huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 bằng phác đồ Cyclophosphamid + G-CSF đạt hiệu quả cao và tương đối an toàn

Từ khóa: Huy động, tế bào gốc tạo máu, đa u tủy xương.

SUMMARY

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL MOBILIZATION FROM BONE MARROW TO PERIPHERAL BLOOD IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Objectives: To evaluate the effectiveness of CD34+ hematopoietic stem cell mobilization from the bone marrow into peripheral blood in

¹Bệnh viện TW Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Xuân Trường

SĐT: 0967.830.259

Email: truonghx1003@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 17/8/2022

Ngày duyệt bài: 03/10/2022

patients with multiple myeloma by cyclophosphamide combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) regimen at 108 Military Central Hospital from January 2017 to December 2021. Subjects and methods: convenient sample collection method with 23 patients with multiple myeloma were indicated to mobilize CD34+ hematopoietic stem cell from bone marrow to peripheral blood for supportive treatment. The method study: cross-sectional description study. Each patient received Cyclophosphamid at a dose of 2-3g/m² of skin on day N0. Then G-CSF was used at a dose of 5µl/kg/12h continuously from third day until the end of the mobilization period. Indicators monitored during the mobilization period included: complete blood cell count by laser counter (daily); coagulation, basic biochemistry parameters (before, during, after the mobilization process); CD34+ test in peripheral blood performed after G-CSF administration and peripheral blood leukocyte count above 4G/L. The apheresis process was performed when peripheral blood CD34+ was above 10 cells/µl. Results: The mean age of the study subjects was 51.78 ± 8.69 years old, the average mobilization day was 8.96 ± 2.43 days and the number of days of apheresis process to achieve the required cell dose was 1.74 ± 0.62 days. Successful mobilization rate was 23/23=100%. The number and ratio of white blood cells changed markedly between the day of the apheresis process compared to before mobilization. There was a positive and close correlation between the number of CD34 in peripheral blood and the number of CD34+ in the product bag. Varying degrees of neutrophil leukopenia and thrombocytopenia were the most common adverse effects during mobilization and recovered completely after mobilization. Conclusion: Initial assessment of the process of mobilizing CD34+ hematopoietic stem cells from bone marrow to peripheral blood in patients with multiple myeloma at 108 Military Central

Hospital by Cyclophosphamide + G-CSF regimen is relatively safe and achieve high efficiency.

Keywords: Mobilization, hematopoietic stem cell, multiple myeloma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương là một bệnh tăng sinh có tính chất ác tính của tương bào ở tủy xương và một số cơ quan khác dẫn đến tăng các globulin miễn dịch trong máu, tạo thành nhiều ổ tiêu xương gây gãy xương bệnh lý, rối loạn chức năng nhiều cơ quan: suy thận, thiếu máu, giảm số lượng tiểu cầu và/hoặc bạch cầu, tăng canxi máu, các triệu chứng thần kinh, nhiễm trùng bội nhiễm...[1]

Các phương pháp điều trị đa u tủy xương được áp dụng đồng thời hoặc riêng lẻ bao gồm hóa trị, xạ trị, liệu pháp miễn dịch, liệu pháp tế bào, ghép tế bào gốc tạo máu... Trong đó ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là một trong những phương pháp hỗ trợ điều trị giúp bệnh nhân đạt ổn định bệnh lâu dài.

Quá trình ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu tự thân cơ bản qua các bước: tiến hành huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi sau khi điều trị đạt lui bệnh. Tế bào gốc tạo máu sẽ được gạn tách bằng các hệ thống máy tự động, sau đó bảo quản, truyền lại cho bệnh nhân. Trước khi truyền tế bào gốc tạo máu, bệnh nhân được điều kiện hóa bằng hóa chất liều cao [2].

Tại Việt Nam và trên thế giới, hiện nay các phác đồ huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi đang dùng bao gồm: G-CSF đơn thuần hoặc G-CSF kết hợp với hóa chất. Hóa chất được sử dụng để huy động có thể là đơn hóa chất như Cyclophosphamid (Cyc) hoặc đa hóa chất (phác đồ hóa chất bệnh nhân đang sử dụng để điều trị bệnh) trước khi dùng G-CSF [3].

Mỗi phương pháp huy động đều có ưu điểm, nhược điểm riêng. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Bước đầu đánh giá hiệu quả quá trình huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi ở bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 bằng phác đồ Cyclophosphamid + G-CSF.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

23 bệnh nhân đa u tủy xương có chỉ định ghép tế bào gốc theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế được tiến hành huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hỗ trợ điều trị tại bệnh viện TUQĐ 108 từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2021.

2.2. Thiết kế nghiên cứu:

Thiết kế: Mô tả cắt ngang hồi cứu và tiền cứu.

Phương pháp lấy mẫu: Lấy mẫu thuận tiện.

Mỗi bệnh nhân được dùng Cyclophosphamid liều 2-3 g/m² da vào ngày N0. Ngày N3 trở đi, dùng G-CSF với liều 5µl/kg/12h liên tục tới khi kết thúc huy động. Các xét nghiệm theo dõi trong quá trình huy động gồm: tổng phân tích tế bào máu bằng

máy đếm laser (hàng ngày); xét nghiệm các chỉ số đông máu, sinh hóa cơ bản (trước, trong, sau quá trình huy động); xét nghiệm tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi được thực hiện sau khi dùng G-CSF khi số lượng bạch cầu đạt > 4G/L, tiến hành gạn tách tế bào gốc tạo máu khi số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi > 10 tế bào/µl.

2.3. Các chỉ số nghiên cứu

Thời gian huy động, số ngày tách, số lượng bạch cầu (WBC), công thức bạch cầu, số lượng hồng cầu (RBC), lượng huyết sắc tố (HGB), Hematocrit (HCT), số lượng tiểu cầu (PLT).

Số lượng CD34+, tỉ lệ CD34+, tỉ lệ CD34+ sống.

2.4. Thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

Quá trình tách tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi được thực hiện trên hệ thống Optia Spectra (Terumo, Nhật Bản) với bộ kit vô trùng.

Đánh giá các chỉ số máu ngoại vi thực hiện trên hệ thống phân tích tế bào máu tự động Advia 2120i (Seimens, Đức), CD34 bằng hệ thống flow cytometry Facs Calibur (BD, Hoa Kỳ).

2.5. Thu thập và xử lý số liệu:

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS version 22.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm tuổi giới đối tượng nghiên cứu (n=23)

Nhóm	Nhỏ nhất (tuổi)	Lớn nhất (tuổi)	$\bar{X} \pm SD$ (tuổi)	Tỉ lệ (%)	P
Nam (n=12)	34	62	51,42 ± 8,65	52,17	>0,05
Nữ (n=11)	37	64	52,18 ± 9,13	47,83	
Chung (n=23)	34	64	51,78 ± 8,69	100	

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi trong nghiên cứu là 51,78 ± 8,69 tuổi; không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nhóm bệnh nhân nam và nữ.

Bảng 2: Tỷ lệ huy động thành công, thời gian huy động, số ngày tách trung bình

Chỉ số		Kết quả
Huy động thành công	n, %	23, 100%
Thời gian huy động (ngày)	$\bar{X} \pm SD$	8,96 $\pm$ 1,43
Số ngày tách (ngày)	$\bar{X} \pm SD$	1,74 $\pm$ 0,62

Nhận xét: Tỷ lệ huy động thành công trong nghiên cứu là 100% với số ngày huy động trung bình là 8,96 $\pm$ 2,43 ngày và số ngày tách trung bình là 1,74 $\pm$ 0,62 ngày.

Bảng 3: Một số chỉ số tế bào máu, CD34 máu ngoại vi trước huy động và ngày tách

Chỉ số	Trước huy động (n=23)	Máu ngoại vi ngày tách (n=40*)	p
Số lượng bạch cầu (G/L)	6,57 $\pm$ 3,88	19,85 $\pm$ 11,45	<0,01
Tỷ lệ neutrophil (%)	56,92 $\pm$ 25,46	76,46 $\pm$ 11,85	<0,05
Tỷ lệ lymphocyte (%)	30,06 $\pm$ 20,98	7,55 $\pm$ 5,38	<0,01
Tỷ lệ bạch cầu khác (%)	13,02 $\pm$ 17,17	16,68 $\pm$ 7,85	>0,05
Số lượng hồng cầu (T/L)	4,68 $\pm$ 0,54	4,68 $\pm$ 0,71	>0,05
Huyết sắc tố (g/L)	130,80 $\pm$ 16,05	127,20 $\pm$ 13,21	>0,05
Hematocrit (L/L)	0,411 $\pm$ 0,043	0,394 $\pm$ 0,039	>0,05
Số lượng tiểu cầu (G/L)	343,6 $\pm$ 116,2	68,59 $\pm$ 53,04	<0,01
Tỷ lệ CD34 (%)**		0,69 $\pm$ 0,16	
Số lượng CD34+ (G/L)		68,58 $\pm$ 53,04	
CD34+ Viable (%)		98,57 $\pm$ 2,29	

*: n=40 là tổng số ngày gạn tách tế bào gốc.

** : Mean $\pm$ SE

Nhận xét: Số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu máu ngoại vi, thay đổi có ý nghĩa thống kê trước huy động và ngày gạn tách tế bào gốc tạo máu.

Bảng 4: Một số chỉ số tế bào trong túi sản phẩm

Chỉ số	Túi sản phẩm (n=40)
Số lượng bạch cầu (G/L)	133,04 $\pm$ 34,01
Tỷ lệ neutrophil (%)	50,98 $\pm$ 18,13
Tỷ lệ đơn nhân (%)	44,94 $\pm$ 15,44
Tỷ lệ bạch cầu khác (%)**	5,18 $\pm$ 1,24
Số lượng hồng cầu (T/L)	0,31 $\pm$ 0,07
Huyết sắc tố (g/L)	2,31 $\pm$ 1,30
Số lượng CD34+ (tế bào/ μ L)	1899,87 $\pm$ 1289,18
CD34+ Viable (%)	99,52 $\pm$ 0,79
Tỷ lệ CD34 (%)	1,27 $\pm$ 1,12
Số lượng CD34+/kg cân nặng ($\times 10^6$ tế bào/kg)	7,39 $\pm$ 3,31

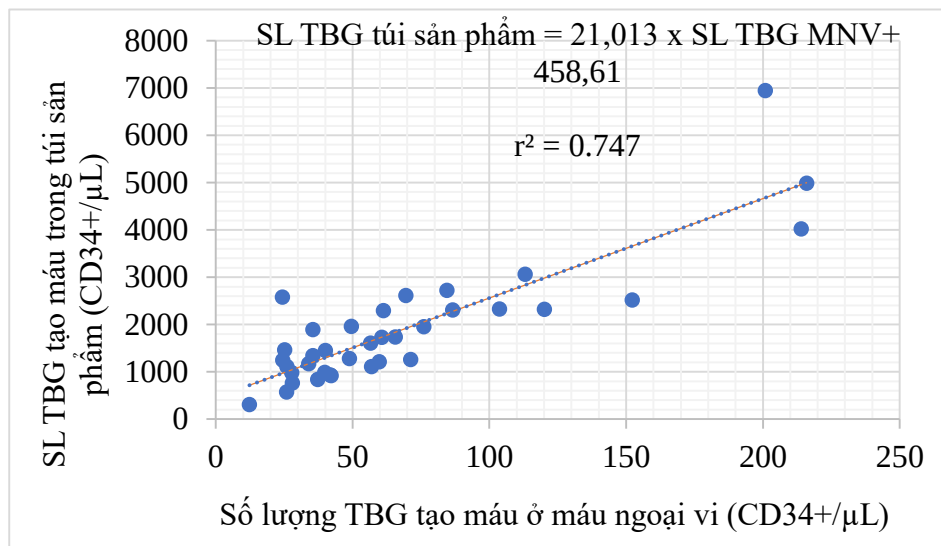
*: n=40 là tổng số ngày gạn tách tế bào gốc; **: Mean $\pm$ SE

Nhận xét: Số lượng bạch cầu trung bình trong túi sản phẩm gạn tách thu được là $133,04 \pm 34,01$ G/L. Tỷ lệ tế bào đơn nhân tương đối cao. Số lượng tế bào gốc tạo máu trung bình là $1899,87 \pm 1289,18$ tế bào/ μ L và số lượng tế bào gốc tạo máu trung bình /kg cân nặng là $7,39 \pm 3,31 \times 10^6$ tế bào.

Bảng 5: Mối tương quan giữa số lượng tế bào gốc tạo máu trong túi sản phẩm và các chỉ số ở máu ngoại vi

Chỉ số		CD34 túi sản phẩm
WBC máu ngoại vi	Pearson Correlation	0,104
	Sig. (2-tailed)	0,682
RBC máu ngoại vi	Pearson Correlation	-0,160
	Sig. (2-tailed)	0,514
HGB máu ngoại vi	Pearson Correlation	-0,226
	Sig. (2-tailed)	0,353
PLT máu ngoại vi	Pearson Correlation	-0,368
	Sig. (2-tailed)	0,121
CD34 máu ngoại vi	Pearson Correlation	0,865**
	Sig. (2-tailed)	0.000

Nhận xét: Có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa số lượng CD34 máu ngoại vi và túi sản phẩm với $r=0,865$; $p<0,001$.



Biểu đồ 1: Phương trình tương quan giữa CD34+ máu ngoại vi và CD34+ túi sản phẩm

Nhận xét: Số lượng CD34+ túi sản phẩm có tương quan với số lượng CD34+ máu ngoại vi theo phương trình $SL\ TBG\ túi\ sản\ phẩm = 21,013 \times SL\ TBG\ máu\ ngoại\ vi + 458,61$.

Bảng 6: Tác dụng phụ trên hệ tạo máu của quá trình huy động (n=23)

Chỉ số	Giảm số lượng bạch cầu neutrophil (n)	Giảm số lượng tiểu cầu (n)
Không giảm	01	02
Độ I	4	12
Độ II	9	5
Độ III	6	4
Độ IV	3	0

Nhận xét: Giảm bạch cầu và tiểu cầu ở các mức độ là 2 tác dụng phụ hay gặp nhất của phác đồ Cyc + G-CSF [4]

IV. BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của 23 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $51,78 \pm 8,69$ tuổi (từ 34 – 64 tuổi), nam chiếm tỉ lệ 52,17% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa nhóm bệnh nhân nam và nữ (Bảng 1). Kết quả này cũng phù hợp vì độ tuổi mắc bệnh của bệnh nhân đa u tủy xương thường ở tuổi trung niên và cao tuổi. Bệnh nhân đa u tủy xương được ghép tế bào gốc tạo máu hỗ trợ điều trị trong nghiên cứu của Van de Wyngaert Z và cộng sự có tuổi trung bình là 59,5 tuổi với tỉ lệ nam/nữ là 1,4; nghiên cứu khác của Nademanee A P và cộng sự có tuổi trung bình là 57 (43-75 tuổi); Huang T C và cộng sự (2019) với tuổi trung bình 54,8 tuổi [5], [6], [7]. Tại bệnh viện Bạch Mai năm 2020, Nguyễn Tuấn Tùng và cộng sự nghiên cứu trên 34 bệnh nhân đa u tủy xương ghép tế bào gốc tự thân có tuổi trung bình là 54,3 tuổi; nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2015 bệnh nhân đa u tủy xương tuổi trung bình là 49,7 tuổi [8], [9]. Có một số khác biệt

về tuổi trung bình và tỉ lệ nam/nữ của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên có thể do nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu nhỏ hơn so với các nghiên cứu của các tác giả trên.

4.2. Bàn về hiệu quả huy động

Quá trình huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi, bệnh nhân được sử dụng cyclophosphamid liều $2-3\text{g/m}^2$ đa vào ngày N0 và sau đó 3 ngày dùng G-CSF liều $5\mu\text{g/kg/12h}$ trong các ngày tiếp theo, với thời gian huy động trung bình là $8,96 \pm 2,43$ ngày (7 đến 12 ngày sau khi dùng cyclophosphamid) đến khi đạt số lượng bạch cầu trên 4G/L (Bảng 2). Thời gian huy động trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với một số nghiên cứu khác như của Milone G và cộng sự là 9 ngày (7-11 ngày) và của Jaime-Perez J C là 7 ngày [10].

Trước khi tiến hành huy động, các bệnh nhân đã được điều trị đạt lui bệnh về lâm sàng cũng như cận lâm sàng. Trong quá trình huy động số lượng bạch cầu, tiểu cầu máu ngoại vi giảm dưới tác động của cyclophosphamid. Dưới tác dụng của G-

CSF, làm tăng nhanh số lượng tế bào dòng bạch cầu hạt đồng thời cũng kích thích tăng sinh mạnh mẽ tế bào gốc tạo máu và giải phóng ra máu ngoại vi với biểu hiện là tăng số lượng bạch cầu cũng như số lượng tế bào gốc tạo máu trong máu ngoại vi (Bảng 3).

Ở ngày tách, số lượng tế bào có nhân trung bình trong nghiên cứu là $19,85 \pm 11,45$ G/L với số lượng tế bào gốc tạo máu là $68,58 \pm 53,04$ tế bào/ μ l. Zannetti B A và cộng sự (2020) cũng sử dụng phác đồ huy động Cy+G-CSF, kết quả cho thấy số lượng tế bào có nhân và số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi trong nghiên cứu này ngày tách là 16,9 G/L và 61 TB/ μ l, kết quả này cũng tương đương so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Milone G chỉ dùng G-CSF đơn thuần, số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi là 45 tb/ μ l thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [11], [12]. Một nghiên cứu khác của Jaime-Perez J C cũng dùng Cy+G-CSF huy động có số lượng tế bào gốc ở máu ngoại vi ngày tách là 51,29-62,3 tế bào/ μ l, cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [12], [10]. Nhiều tác giả khác cũng chỉ ra rằng phác đồ sử dụng Cy+G-CSF có đỉnh tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi thường cao hơn phác đồ dùng G-CSF đơn thuần [13], [14], [15]. Với số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi như vậy, số lượng tế bào gốc tạo máu trong khối sản phẩm của chúng tôi là $1899,87 \pm 1289,18$ tb/ μ l (Bảng 5). Có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa số lượng tế bào gốc tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi và trong khối sản phẩm thu được với $p < 0,001$ và

$r=0,865$. Dựa vào mối tương quan này chúng ta có thể tính một cách tương đối thể tích cần gạn tách để tránh trường hợp phải tách nhiều lần hoặc tách quá nhiều trong một 1 lần. Nồng độ tế bào gốc tạo máu trong các nghiên cứu các khác của túi sản phẩm cũng tương đối thay đổi, phụ thuộc và thời điểm tách, số lượng tách... nhưng cũng đều chỉ ra rằng có mối tương quan thuận giữa tế bào gốc tạo máu trong máu ngoại vi và túi sản phẩm.

4.3. Bàn về tính an toàn, tác dụng phụ của phác đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp tỉ lệ lớn bệnh nhân giảm bạch cầu, tiểu cầu, đau xương ở các mức độ khác nhau. Tác dụng phụ giảm bạch cầu, tiểu cầu rõ rệt gặp do tác dụng diệt tế bào, ức chế tủy xương của Cyclophosphamid. Còn đau xương do tác dụng kích thích tăng sinh tủy của G-CSF. Giảm bạch cầu tiểu cầu thường sẽ hết sau 3-4 ngày dùng G-CSF, khi đó bạch cầu tăng cùng với tế bào gốc tạo máu tăng trong máu ngoại vi và đảm bảo cho quá trình gạn tách thành công. Các tác dụng phụ này thường sẽ hết sau quá trình huy động (Bảng 6).

100% (23/23 bệnh nhân) của chúng tôi huy động tế bào gốc từ tủy xương ra máu ngoại vi thành công, có thể do cỡ mẫu nhỏ do vậy chưa gặp bệnh nhân khó huy động hoặc huy động không thành công (Bảng 2). Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận tỉ lệ thành công và thất bại, như nghiên cứu của Zannetti B A với tỉ lệ thành công khi dùng Cyc liều $2g/m^2$ da là 96,6% 7/188 và dùng G-CSF là 95,7% 3/71; nghiên cứu của Winkelmann N và cộng sự là 83%

(40/48BN) [11],[16]. Dùng phác đồ kết hợp nhiều tác giả cũng ghi nhận tỉ lệ thành công cao hơn phác đồ G-CSF đơn thuần tuy nhiên cũng đi kèm với nhiều tác dụng phụ nguy hiểm hơn như giảm bạch cầu, tiểu cầu và cần phải theo dõi sát.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 23 bệnh nhân đa u tủy xương được huy động tế bào gốc từ tủy xương ra máu ngoại vi bằng phác đồ huy động Cy+G-CSF trong nghiên cứu của chúng tôi có:

Tỉ lệ thành công 23/23=100%; Thời gian huy động: là $8,96 \pm 2,43$ ngày; Số lượng tế bào gốc CD34+ là $1899,87 \pm 1289,18$ TB/ μ L, với tỉ lệ sống là $99,52 \pm 0,79\%$. Có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa số lượng tế bào gốc tạo máu ở máu ngoại vi và trong túi sản phẩm.

Các tác dụng phụ trên hệ tạo máu hay gặp là giảm bạch cầu, tiểu cầu, đau xương ở các mức độ khác nhau nhưng không gây ra nguy hiểm đáng kể và thường phục hồi hoàn toàn sau huy động

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2015) Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Hà Nội, tr. 47-52
2. **Bộ Y tế** (2015) Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Hà Nội, tr. 177-182
3. **Duong H K, Savani B N, Copelan E, et al.** (2014) Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20 (9): 1262-1273.
4. **National Institutes of Health và Institute N C** (2010) Common terminology criteria for adverse events. United States, tr. 3-4
5. **Van de Wyngaert Z, Nerich V, Fouquet G, et al.** (2020) Cost and efficacy of peripheral stem cell mobilization strategies in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 55:
6. **Nademanee A P, DiPersio J F, Maziarz R T, et al.** (2012) Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor versus placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of CD34(+) hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and low peripheral blood CD34(+) cell count: results of a subset analysis of a randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 18 (10): 1564-1572.
7. **Huang T C, Huang S Y, Yao M, et al.** (2019) Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Post-transplant outcomes of Taiwan Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Formos Med Assoc* 118 (1 Pt 3): 471-480.
8. **Tùng N V, Linh Đ Q và Vĩng P Q** (2020) Kết quả ghép tế bào gốc tủy xương tự thân điều trị đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai. *Y học Việt Nam* 496: 899-906.
9. **Khánh B Q, Bình V T, Thảo N T, et al.** (2015) Nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc tủy xương điều trị đa u tủy xương và u lympho tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2006-2014. *Y học Việt Nam* 426: 158-164.

10. **Jaime-Perez J C, Gomez-Galaviz A C, Turrubiates-Hernandez G A, et al.** (2020) Mobilization kinetics of CD34+ hematopoietic stem cells stimulated by G-CSF and cyclophosphamide in patients with multiple sclerosis who receive an autotransplant. *Cytotherapy* 22 (3): 144-148.
11. **Zannetti B A, Saraceni F, Cellini C, et al.** (2021) Low-Dose Cyclophosphamide versus Intermediate-High-Dose Cyclophosphamide versus Granulocyte Colony-Stimulating Factor Alone for Stem Cell Mobilization in Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Multicenter Retrospective Study. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (3): 244.e241-244.e248.
12. **Milone G, Leotta S, Indelicato F, et al.** (2003) G-CSF alone vs cyclophosphamide plus G-CSF in PBPC mobilization of patients with lymphoma: results depend on degree of previous pretreatment. *Bone Marrow Transplant* 31 (9): 747-754.
13. **Moskowitz C H, Glassman J R, Wuest D, et al.** (1998) Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. 4 (2): 311-316.
14. **Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, et al.** (2001) Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. 98 (7): 2059-2064.
15. **Knudsen L, Meldgaard, Jensen L, et al.** (2000) A comparative study of sequential priming and mobilisation of progenitor cells with rhG-CSF alone and high-dose cyclophosphamide plus rhG-CSF. 26 (7): 717-722.
16. **Winkelmann N, Desole M, Hilgendorf I, et al.** (2016) Comparison of two dose levels of cyclophosphamide for successful stem cell mobilization in myeloma patients. 142 (12): 2603-2610.

KẾT QUẢ GẠN TÁCH KHỐI TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU NGOẠI VI HUY ĐỘNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2012-2021

Trần Ngọc Quế¹, Lê Xuân Thịnh¹, Lê Tuấn Anh¹,
Vũ Văn Tình¹, Đỗ Quang Linh¹,
Võ Thị Thanh Bình¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả gạn tách khối tế bào gốc từ máu ngoại vi huy động tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2012-2021.

Đối tượng và phương pháp: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu cắt ngang mô tả 574 lượt gạn tách TB gốc từ máu ngoại vi huy động và được sử dụng để ghép cho bệnh nhân của Viện Huyết học - Truyền máu TW từ 01/2012 đến 12/2021.

Kết quả: Trong giai đoạn 2012-2021, bình quân mỗi năm Ngân hàng Tế bào gốc đã thực hiện gạn tách từ 40 - 80 ca. Đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 39,5 tuổi; cân nặng trung bình là 58,0 kg; trung bình số ngày huy động người hiến đồng loài là 4,8 ngày, tự thân là 7,9 ngày ($p < 0,05$); số lần gạn của người hiến đồng loài là 1,14 lần, tự thân là 1,20 lần; số lượng TB CD34+ trước gạn người hiến đồng loài trung bình là $104,0 \times 10^6$ TB/ μ l, tự thân là $133,9 \times 10^6$ TB/kg; liều TB CD34+ sau gạn là $9,1 \times 10^6$ TB/kg.

Kết luận: Hoạt động gạn tách của Ngân hàng Tế bào gốc cơ bản đã đáp ứng được nhu cầu điều trị ghép TBG cho bệnh nhân tại Viện Huyết học-Truyền máu TW.

Từ khóa: Tế bào gốc máu ngoại vi huy động, bệnh nhân tự thân và người hiến đồng loài, tế bào CD34+.

SUMMARY

RESULTS OF APHERESIS MOBILIZED PERIPHERAL BLOOD STEM CELL AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2011-2021

Objective: To evaluate the results of apheresis mobilized peripheral blood stem cell at National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2012-2021.

Subjects and Methods: A retrospective analysis was made on 574 times of apheresis stem cell from peripheral blood mobilized and used for transplantation of the National Institute of Hematology - Blood Transfusion from January 2012 to December 2021.

Results: During the period 2012-2021, on average, the Stem Cell Bank has performed 40-80 cases of apheresis per year. The age of study was 39.5 years old, the weight was 58.0 kg; the number of days of mobilization of allogeneic donors was 4.8 days, patients was 7.9 days ($p < 0.05$); the number of apheresis in donors was 1.14 times, patients was 1.20 times; the average number of CD34+ cells before apheresis of allogeneic donor was 104.0×10^6 cells/ μ l, autologous patients was 133.9×10^6 cells/kg. The mean dose of CD34+ cells was 9.1×10^6 cells/kg.

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Xuân Thịnh

SĐT: 0904.248.815

Email: thinhhuethoc@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2022

Ngày duyệt bài: 21/9/2022

Conclusion: The apheresis stem cell from peripheral blood mobilized at Stem Cell Bank meet the demand for stem cell transplantation at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Keywords: stem cell from peripheral blood mobilized, autologous patients and allogeneic donor, CD34+ cells.

I. MỞ ĐẦU

Tế bào gốc (TBG) tạo máu từ máu ngoại vi hiện đang là nguồn TBG tạo máu được ứng dụng nhiều nhất trong phương pháp ghép TBG để điều trị bệnh. Trong thời gian qua, các ứng dụng lâm sàng của phương pháp ghép TBG máu ngoại vi đã tăng lên đáng kể, trong đó chủ yếu trong các bệnh lý huyết học với khoảng 50,000 ca ghép mỗi năm [1].

Nguồn TBG tạo máu từ máu ngoại vi huy động chiếm phần lớn các ca ghép TBG tạo máu tự thân và đồng loài. Tạo nguồn TBG là quá trình nhiều bước gồm lựa chọn bệnh nhân hay người hiến, huy động TBG, đếm số lượng tế CD34+, gạn tách TBG từ máu ngoại vi, xử lý và bảo quản đông lạnh. Bước cuối cùng là rã đông khối TBG và truyền trực tiếp cho bệnh nhân. Quá trình thu thập TBG từ máu ngoại vi được thực hiện thông qua thủ thuật gạn tách từ máu toàn phần của bệnh nhân hay người hiến. Với nguyên tắc thu thập TBG nằm trong lớp bạch cầu đơn nhân, các hệ thống gạn tách đã ra đời và ngày càng ưu việt để có hiệu quả thu thập ngày càng tối ưu [2]. Trong đó có thể kể đến một số hệ thống như Spectra Optia, Fresenius COM.TEC, COBE Spectra, ... [3], [4].

Viện Huyết học-Truyền máu TW là một trong những đơn vị đã sớm tiến hành ứng dụng ghép TBG trong điều trị bệnh máu. Tính đến năm 2016, Viện đã tiến hành thực

hiện trên 200 ca ghép [5]. Để đáp ứng nhu cầu điều trị, trong 10 năm qua, hoạt động gạn tách của Ngân hàng Tế bào gốc đã diễn ra thường xuyên, đảm bảo chất lượng đơn vị TBG máu ngoại vi. Nhằm đẩy mạnh hơn nữa hiệu quả của quá trình gạn tách TBG, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với hai mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm người hiến khối TBG từ máu ngoại vi huy động tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2011-2021.

2. Kết quả gạn tách TBG từ máu ngoại vi tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2012-2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

574 lượt gạn tách TBG tự thân và đồng loài từ máu ngoại vi huy động tại Ngân hàng Tế bào gốc - Viện Huyết học-Truyền máu TW từ 01/2012 đến 12/2021.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Cắt ngang mô tả, hồi cứu và tiền cứu.

Phương pháp chọn mẫu:

Thuận tiện, tất cả các lượt gạn tách TBG máu ngoại vi tại Ngân hàng Tế bào gốc – Viện Huyết học-Truyền máu TW trong thời gian nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu:

Từ tháng 01 năm 2012 đến tháng 12 năm 2021.

Các phương tiện và vật liệu nghiên cứu:

- Đơn vị TBG máu ngoại vi;
- Hồ sơ bệnh án của người hiến và bệnh nhân gạn tách TBG;
- Máy gạn tách TB máu Optia Spectra, Comtec Fresenius;
- Máy đếm TB máu DxH800, DxH900;

- Máy đếm TB dòng chảy FC500;
- Các phương tiện, vật liệu hỗ trợ khác.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Lựa chọn bệnh nhân và người hiến;
- Huy động TBG ra máu ngoại vi;
- Gạn tách TBG;
- Xét nghiệm đánh giá chất lượng khối

TBG sau gạn tách.

Các thông số nghiên cứu:

- Đặc điểm của đối tượng: Tuổi, giới, cân nặng;
- Đặc điểm trước gạn tách: Số ngày huy động, số lần huy động, chỉ số huyết học, số lượng TB CD34+;

- Đặc điểm trong gạn tách: Tổng thể tích máu xử lý, số lần lọc máu cơ thể (tổng thể tích máu xử lý/tổng thể tích máu cơ thể), thời gian gạn, thể tích khối TBG thu thập.

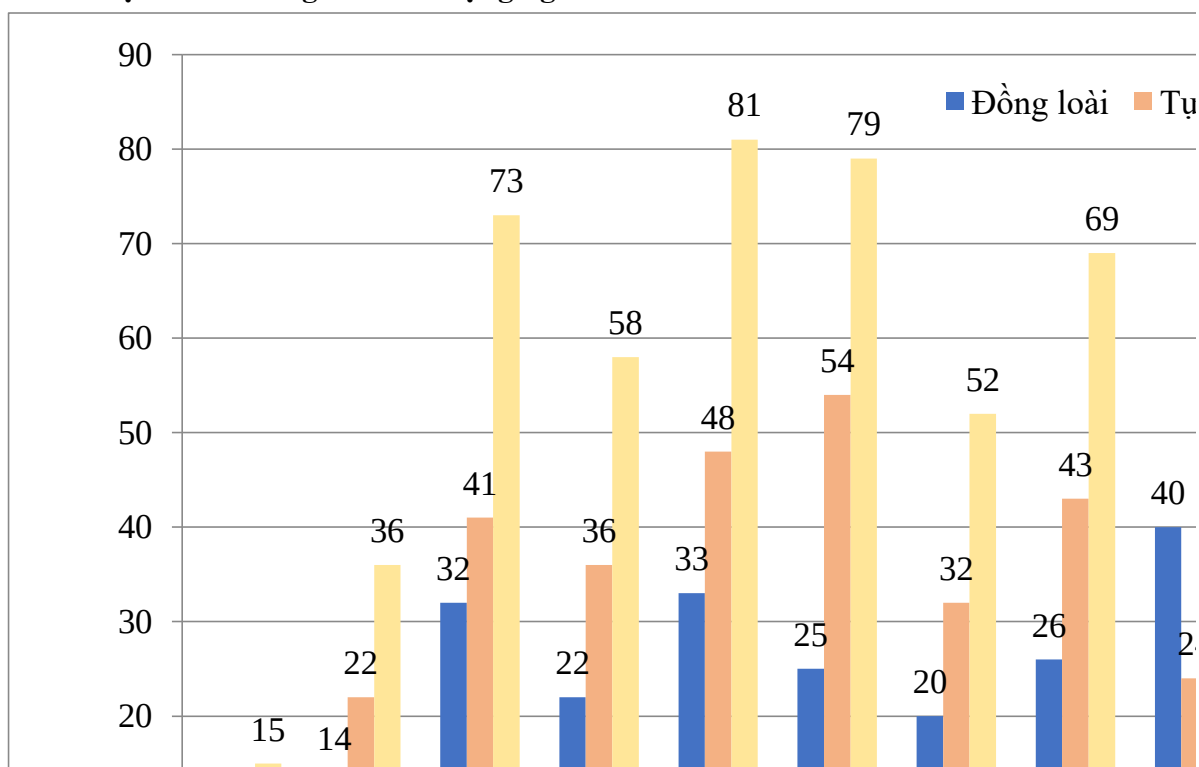
- Đặc điểm sau gạn: Số lượng bạch cầu, số lượng TB CD34+ trong túi sản phẩm, liều TB CD34+/kg.

Thu thập và xử lý số liệu:

Tính các tỷ lệ %, các giá trị trung bình, trung vị, kiểm định T-test, so sánh mối tương quan trên phần mềm SPSS 20,0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1: Số lượng ca gạn tách tại Ngân hàng Tế bào gốc theo từng năm

Nhận xét: Số ca gạn tách TBG máu ngoại vi trong giai đoạn 2012 – 2021 tại Ngân hàng Tế bào gốc biến động theo từng năm, duy trì ở mức khoảng 40 – 80 ca/năm. Số ca gạn tách trên bệnh nhân tự thân chiếm tỷ lệ cao hơn trong giai đoạn 2014 – 2019. Tuy nhiên, từ năm 2020, số ca gạn tách trên người hiến đồng loài chiếm tỷ lệ cao hơn.

Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Lượt người hiến	n	Nam/nữ (%)	Tuổi ($\bar{x} \pm SD$)	Cân nặng ($\bar{x} \pm SD$)
Đồng loài	250	55/45	33,0 $\pm$ 12,3	58,3 $\pm$ 12,5
Tự thân	324	56/44	44,5 $\pm$ 13,8	57,8 $\pm$ 9,0
Chung	574	56/44	39,5 $\pm$ 14,3	58,0 $\pm$ 10,7

Nhận xét: Trong nhóm người hiến TBG, tỷ lệ nam cao hơn nữ (56% so với 44%), độ tuổi trung bình là 39,5 tuổi, cân nặng 58,0 kg. Ở nhóm người hiến đồng loài, trung bình độ tuổi là 33,0 tuổi, với cân nặng là 58,3 kg. Nhóm người hiến tự thân trung bình độ tuổi 44,5 tuổi với cân nặng là 57,8 kg.

3.2. Một số đặc điểm trước gạn tách TBG máu ngoại vi huy động

Bảng 2: Đặc điểm số lần gạn tách

Lần gạn tách	Người hiến đồng loài		Bệnh nhân tự thân	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Lần 1	216	86,4	265	81,8
Lần 2	34	13,6	57	17,6
Lần 3	0	0	2	0,01
Tổng	250	100	324	100
Số lần gạn tách ($\bar{x} \pm SD$)	1,14 $\pm$ 0,34		1,20 $\pm$ 0,45	

Nhận xét: Nhóm người hiến đồng loài có số lần gạn tách trung bình là 1,14 lần, trong đó 86,4% là gạn lần 1 và 13,6% là gạn lần 2. Nhóm người hiến tự thân, số lần gạn trung bình là 1,2 lần với 81,8% là gạn lần 1, 17,6% cần gạn lần 2, có 2 trường hợp gạn lần 3 chiếm 0,01%.

Bảng 3: Một số đặc điểm trước gạn tách

Chỉ số \ Đối tượng người hiến	Đồng loài ($\bar{x} \pm SD$)	Tự thân ($\bar{x} \pm SD$)	p
Số ngày huy động (ngày)	4,8 $\pm$ 0,80	7,9 $\pm$ 3,8	< 0,05
Số lượng bạch cầu trước gạn (G/l)	58,9 $\pm$ 13,26	38,1 $\pm$ 13,6	< 0,05
Số lượng TB CD34 trước gạn (TB/ μ l)	104,0 $\pm$ 55,5	133,9 $\pm$ 46,6	>0,05
n	250	324	

Nhận xét: Trung bình số ngày huy động của người hiến đồng loài là 4,8 ngày, tự thân là 7,9 ngày, sự khác biệt ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); số lượng bạch cầu trước gạn ở người hiến đồng loài trung bình là 58,9 G/l, tự thân là 38,1 G/l, sự khác biệt ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); trung bình số lượng CD34+ trước gạn của người hiến đồng loài là 104,0 TB/ μ l, tự thân là 133,9 TB/ μ l.

Bảng 4: Một số đặc điểm trong quá trình gạn tách TBG máu ngoại vi (n=574)

Chỉ số	Kết quả ($x \pm SD$)	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thể tích xử lý (ml)	10541,6 $\pm$ 2528,6	1448	19920
Thời gian gạn tách (phút)	265,7 $\pm$ 49,9	79	398
Thể tích máu xử lý/Thể tích máu cơ thể (lần)	2,75 $\pm$ 0,55	0,8	3,8

Nhận xét: Thể tích máu xử lý trung bình trong mỗi lần gạn là 10541,6 ml, với số lần lọc máu trung bình là 2,75 lần. Thời gian mỗi lần gạn tách trung bình là 265,7 phút. Trong quá trình thực hiện, chúng tôi gặp một trường hợp có số lượng TB CD34+ trước gạn cao nên trong quá trình gạn tách chúng tôi có thực hiện xử lý 0,8 lần thể tích máu của bệnh nhân, kết quả sau gạn ổn định.

3.3. Kết quả quá trình gạn tách TBG máu ngoại vi

Bảng 5: Kết quả túi sản phẩm sau quá trình gạn tách (n=574)

Chỉ số	Kết quả ($x \pm SD$)	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thể tích túi sản phẩm (ml)	292,8 $\pm$ 82,8	75	480
Tổng số TB CD34+ trong túi sản phẩm ($\times 10^6$ TB)	Trung vị: 405,3	110	9422
Liều TB CD34 ($\times 10^6$ TB/kg)	9,1 $\pm$ 6,2	1,04	34,5
n	574		

Nhận xét: Thể tích túi sản phẩm sau gạn tách trung bình đạt 292,8 ml, với số TB CD34+ đạt 405,28 $\times 10^6$ TB. Liều TB CD34+ trung bình đạt 9,1 $\times 10^6$ TB/kg.

Bảng 6: Kết quả TB CD34+ sau gạn theo số lần gạn tách

Lần huy động	Đồng loài			Tự thân		
	n	Số lượng TB CD34 trước gạn (TB/ μ l) ($x \pm SD$)	Tổng liều TB CD34+ ($\times 10^6$ TB/kg) ($x \pm SD$)	n	Số lượng TB CD34+ trước gạn (TB/ μ l) ($x \pm SD$)	Tổng liều TB CD34+ ($\times 10^6$ TB/kg) ($x \pm SD$)
Lần 1	216	111,4 $\pm$ 54,9	10,1 $\pm$ 5,4	265	139,5 $\pm$ 44,1	9,5 $\pm$ 8,5
Lần 2	34	55,2 $\pm$ 28,1	4,4 $\pm$ 2,1	57	22,9 $\pm$ 2,0	2,3 $\pm$ 1,8
Lần 3	0			2	23,0 $\pm$ 8,6	1,9 $\pm$ 1,1
Tổng		250			324	

Nhận xét: Số lượng TB CD34+ trước gạn và liều CD34+ sau gạn giảm theo số lần gạn tách. Đối với 2 ca tự thân gạn lần 3, kết quả sau gạn khá thấp.

IV. BÀN LUẬN

Viện Huyết học-Truyền máu TW là cơ sở đầu ngành điều trị các bệnh lý huyết học. Ghép TBG máu ngoại vi được áp dụng cho tất cả các ca ghép tự thân và đồng loài. Ghép TBG tự thân được chỉ định cho nhóm bệnh đa u tủy xương, u lympho không Hodgkin [6], [7]. Đối với nhóm bệnh lơ xê mi cấp, suy tủy xương, rối loạn sinh tủy..., ghép đồng loài từ anh, chị, em ruột phù hợp HLA vẫn là lựa chọn đầu tiên nếu có người hiến [8]. Trong giai đoạn từ 2012 đến 2021, bình quân mỗi năm Ngân hàng Tế bào gốc đã thực hiện được từ 40 – 80 ca gan tách, đảm bảo phục vụ nhu cầu điều trị ghép TBG cho bệnh nhân bệnh máu (biểu đồ 1). Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 250 người hiến TBG đồng loài là anh, chị, em ruột phù hợp HLA và 324 người hiến TBG tự thân. Độ tuổi trung bình của người hiến là 39,5 tuổi và tự thân là 44,5 tuổi (bảng 1).

Để có thể thu thập TBG từ người hiến và bệnh nhân cần phải sử dụng G-CSF với liều 10 μ g/kg/ngày huy động với lượng TB CD34+ trong máu ngoại vi thường đạt đỉnh cao vào ngày thứ 4 và thứ 5 theo nghiên cứu của Hölig [9]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận với liều G-CSF với liều 10 μ g/kg/ngày đạt hiệu quả tốt trong thu thập TBG, liều lượng TB CD34+ ở người hiến đồng loài đạt đỉnh cao vào ngày thứ 5 (bảng 3), phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới [9], [10]. Ở nhóm người hiến tự thân số ngày huy động trung bình 7,9 ngày cao hơn nhóm người hiến đồng loài (4,8 ngày), điều này giải thích bệnh nhân sau điều trị hóa chất quá trình huy

động TBG thường khó khăn. Do đó, số lần gan tách của nhóm bệnh nhân có trung bình cao hơn nhóm người hiến (1,20 so với 1,14 lần) (bảng 2). Theo nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số số lượng TB CD34+ ra máu ngoại vi sau khi huy động ở người hiến đồng loài là 104,0 x 10⁶ TB/ μ l, tự thân là 133,9 x 10⁶ TB/ μ l (bảng 3). Với kết quả này thì tất cả các người hiến đều đạt tiêu chuẩn trước gan tách về số lượng TB CD34+ yêu cầu ≥ 10 TB/ μ l [11]. Quá trình gan tách thu thập được thể tích túi sản phẩm trung bình là 292,8ml và chứa 405,3 x 10⁶ TB CD34+ (bảng 5).

Theo AABB, liều ghép TB CD34+ không bảo quản đông lạnh tối thiểu tự thân là 3 x 10⁶ TB/kg, đồng loài là 5 x 10⁶ TB/kg. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều CD34+ trung bình là 9,1 x 10⁶ TB/kg (bảng 5). Do đó, các đơn vị TBG sau gan tách cơ bản đã đáp ứng được nhu cầu điều trị lâm sàng. Tuy nhiên, số lần gan tách càng cao đồng nghĩa với hiệu quả gan tách càng giảm (bảng 6). Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân tự thân có 2 ca bệnh nhân tự thân phải gan 3 lần. Điều này có thể giải thích do quá trình huy động của bệnh nhân thường gặp khó khăn, chỉ số TB CD34+ trước gan thấp kéo theo hiệu quả sau gan không được như mong muốn, dẫn đến phải gan nhiều lần.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu gan tách TB gốc từ máu ngoại vi huy động tại Viện Huyết học - Truyền máu TW trên 574 lượt người hiến (đồng loài chiếm 43,6%, tự thân chiếm 56,4%), chúng tôi thu được kết quả như sau:

- Bình quân mỗi năm Ngân hàng Tế bào gốc đã thực hiện từ 40 đến 80 ca gạn tách TBG. Số ngày huy động trung bình ở người hiến là 4,8 ngày, ở bệnh nhân 7,9 ngày; Số lần gạn trung bình ở người hiến là 1,14 lần, ở bệnh nhân là 1,20 lần;

- Thể tích túi sản phẩm sau gạn trung bình là 292,8ml và chứa $405,3 \times 10^6$ TB CD34+. Liều TB CD34+ trung bình là $9,1 \times 10^6$ TB/kg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **J. R. Passweg, H. Baldomero, C. Chabannon et al** (2020). The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone marrow transplantation*, **55** (8), 1604-1613.
2. **R. Moog** (2004). Apheresis techniques for collection of peripheral blood progenitor cells. *Transfusion and Apheresis Science*, **31** (3), 207-220.
3. **S. Solmaz, S. Kahraman, O. G. Sevindik et al** (2018). A Comparison of Fresenius Com. Tec cell and Spectra Optia cell separators for autologous and allogeneic stem cell collections: single center experience. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, **34** (4), 677-683.
4. **V. Deneys, A. Fabry, M. Van Hooydonk et al** (2017). Efficiency of autologous stem cell collection: comparison of three different cell separators. *Transfusion and Apheresis Science*, **56** (1), 35-38.
5. **Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Vũ Bảo Anh, Nguyễn Thị Nhung và cộng sự** (2017). Kết quả ghép TB gốc tạo máu tại Viện Huyết học-Truyền máu TW trong 10 năm (2006-2016). Kỷ yếu hội nghị khoa học về TB gốc toàn quốc lần thứ IV, *Tạp chí Y học Việt Nam*, **453**, 60-69.
6. **I. Ntanasis-Stathopoulos, M. Gavriatopoulou, E. Kastritis et al** (2020). Multiple myeloma: Role of autologous transplantation. *Cancer treatment reviews*, **82**, 101929.
7. **U. Zahid, F. Akbar, A. Amaraneni et al** (2017). A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*, **12** (3), 217-226.
8. **O. Penack, C. Peczynski, M. Mohty et al** (2020). How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood advances*, **4** (24), 6283-6290.
9. **D. o. I. M. I. Dr. Kristina Hölig, University Hospital Carl Gustav Carus, TU-Dresden**, (2013). G-CSF in Healthy Allogeneic Stem Cell Donors. **40**(4), 225-235.
10. **Moog R.** (2008). Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization. *Transfusion & Apheresis Science*, 229-236.
11. **Sumithira Vasu, Susan F., Leitman et al** (2008). Donor demographic and laboratory predictors of allogeneic peripheral blood stem cell mobilization in an ethnically diverse population. *Blood*, **112**, 2092-2100.

PHẦN V. ĐÔNG MÁU - THALASSEMIA

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG CHẢY MÁU BẰNG EMICIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A CÓ CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỐ VIII TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW NĂM 2020 -2021

Nguyễn Thị Mai¹, Trần Thị Mỹ Dung¹, Nguyễn Văn Nghi¹,
Trần Thị Quyên¹, Phạm Thị Hiền¹, Bạch Quốc Khánh¹

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A là rối loạn đông máu có tính chất di truyền do tổn thương gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X, gây thiếu hụt hoặc bất thường chức năng yếu tố đông máu VIII. Ước tính Việt Nam có trên 10.000 bệnh nhân trong đó hemophilia A chiếm khoảng 85%.

Hemophilia A có nhiều biến chứng, bao gồm: bệnh khớp mạn tính, xuất hiện chất ức chế, lây nhiễm các loại virus do truyền chế phẩm máu... Chảy máu tái phát nhiều lần gây phá hủy khớp, tổn thương khớp không hồi phục, ảnh hưởng đến chức năng sống, thẩm mỹ và tâm lý bệnh nhân, làm họ tàn tật, tự ti, mặc cảm với xã hội, hạn chế khả năng giao tiếp, hòa nhập với cộng đồng.

Điều trị dự phòng bằng cách bổ sung yếu tố đông máu thiếu hụt định kỳ là một phương pháp đã được áp dụng nhiều năm tại các nước phát triển, cho thấy hiệu quả rõ rệt so

với điều trị khi có chảy máu và đã được Liên đoàn Hemophilia Thế giới khuyến cáo như một phương pháp điều trị thiết yếu đối với bệnh nhân. Tuy nhiên, việc phơi nhiễm với yếu tố VIII cô đặc có khả năng dẫn tới sự xuất hiện các kháng thể trung hòa chống lại yếu tố VIII (chất ức chế) ở khoảng 30% bệnh nhân hemophilia A làm cho yếu tố VIII thay thế không còn hiệu quả. Chất ức chế yếu tố VIII hiện đang là nguyên nhân gây tử vong và tàn tật hàng đầu ở bệnh nhân hemophilia A.

Hiện nay, sự ra đời của Emicizumab – kháng thể đơn dòng đặc hiệu kép với tác dụng liên kết yếu tố IXa và yếu tố X nhằm khôi phục chức năng của yếu tố VIIIa bị thiếu hụt ở người mắc bệnh hemophilia A giúp làm giảm bớt khó khăn trong việc điều trị bệnh nhân hemophilia A có chất ức chế [1], [2], [3], [4].

Trên thế giới đã có một số công trình nghiên cứu về điều trị dự phòng Emicizumab trên bệnh nhân hemophilia A có chất ức chế. Mới đây, Liên đoàn Hemophilia Thế giới cũng đã chính thức đưa Emicizumab như một lựa chọn điều trị dự phòng chảy máu ở bệnh nhân hemophilia A vào “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hemophilia bản cập nhật lần thứ ba” [5]. Tuy nhiên tại Việt Nam

¹Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai

SĐT: 0912.360.882

Email: hemophiliavn@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 19/10/2022

đây là phương pháp điều trị mới được lần đầu áp dụng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “*Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng chảy máu bằng Emicizumab trên bệnh nhân hemophilia A có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2020 -2021*” với mục tiêu:

1. *Bước đầu đánh giá kết quả của Emicizumab trong điều trị dự phòng chảy máu trên bệnh nhân hemophilia A có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2020 - 2021.*

2. *Đánh giá tác dụng không mong muốn khi sử dụng Emicizumab cho bệnh nhân hemophilia A có chất ức chế VIII.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Hemophilia – Viện Huyết học Truyền máu TW từ tháng 3/2021 đến tháng 11/2021.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân hemophilia A điều trị tại Trung tâm Hemophilia – Viện Huyết học Truyền máu TW.

➤ **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Chẩn đoán là hemophilia A bẩm sinh mức độ nặng
- ≥ 2 tuổi
- Có chất ức chế yếu tố VIII > 0.6 BU
- Chức năng hệ tạo máu bình thường: tiểu cầu ≥ 100 G/L, Hb ≥ 80 G/L
- Chức năng gan bình thường: Bilirubin toàn phần ≤ 17 mmol/L, AST và ALT ≤ 40 U/L
- Chức năng thận bình thường: Creatinin ≤ 100 mmol/l
- Tình nguyện tham gia nghiên cứu, cam kết tuân thủ điều trị

➤ **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân không đủ các tiêu chuẩn trên.
- Lạm dụng rượu, ma túy trong vòng 48

tuần trước khi tham gia nghiên cứu

- Tiền sử huyết khối, béo phì, BMI ≥ 25
- Mắc bệnh tự miễn
- Sử dụng thuốc điều hòa miễn dịch (interferon, rituximab...)
- Mẫn cảm với các thành phần của Emicizumab
- Chuẩn bị phẫu thuật lớn (trừ thủ thuật nhỏ như nhổ răng, dẫn lưu, đặt catheter...)
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt ca bệnh, tiến cứu, có so sánh trước sau.

2.3.2. Cách chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện: tất cả bệnh nhân điều trị hemophilia A tại Trung tâm Hemophilia – Viện Huyết học Truyền máu TW từ tháng 11/2020 – 11/2021 đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

2.3.3. Phác đồ điều trị

a. *Điều trị dự phòng:* Emicizumab tiêm dưới da

- Liều nạp: 3mg/kg/tuần trong 4 tuần đầu
- Liều duy trì: 6mg/kg/4 tuần, kể từ tuần thứ 5 đến hết tuần thứ 24.
- Ngừng dùng các yếu tố bắc cầu (rFVIIa, APCC) trước khi tiến hành điều trị bằng Emicizumab ít nhất 24h.

b. *Điều trị khi có chảy máu:*

Nếu trong thời gian điều trị dự phòng bằng Emicizumab mà bệnh nhân bị chảy máu thì điều trị như sau:

- Lựa chọn hàng 1: yếu tố rFVIIa, liều 90-120µg/kg x 1-3 liều, mỗi 2-4h, theo dõi và đánh giá tình trạng chảy máu trước khi cho liều tiếp theo. Nếu đã sử dụng 3 liều rFVIIa bệnh nhân vẫn chảy máu thì kết hợp với Tranexamic acid.

- Trường hợp bệnh nhân không đáp ứng với yếu tố rVIIa: Định lượng lại ức chế VIII

bằng phương pháp 2 thì với huyết thanh bò.

+ Nếu hiệu giá ức chế VIII $\leq 5\text{BU}$: Dùng liều cao yếu tố VIII theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2016 [6], theo dõi bằng định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp so màu (hai thì) với huyết thanh bò.

+ Nếu hiệu giá ức chế VIII $> 5\text{BU}$: APCC, liều khởi đầu $\leq 50\text{IU/kg}$, nhắc lại mỗi 8-12h và không quá 100IU/kg/ngày , không kết hợp với Tranexamic acid. Nếu cần dùng APCC trong thời gian $\geq 24\text{h}$ phải kiểm tra hàng ngày các chỉ số: huyết áp, LDH, bilirubin, haptoglobin, chức năng thận, đếm tế bào máu, hồng cầu lưới, D-Dimer tìm mảnh vỡ hồng cầu để theo dõi tình trạng DIC, huyết khối và tắc vi mạch.

c. Điều trị khi có phẫu thuật:

- Phẫu thuật nhỏ (nhỏ răng, đặt catheter, tiêm nội khớp, nội soi...): không cần điều trị dự phòng yếu tố đông máu

- Phẫu thuật lớn: dự phòng và điều trị chảy máu bằng yếu tố đông máu theo phác đồ của Bộ Y tế 9/2016 với lưu ý chỉ dùng aPCC khi không có lựa chọn nào khác và tuân thủ như nguyên tắc điều trị chảy máu ở trên, ngừng điều trị Efficizumab.

d. Theo dõi:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi,
- Đông máu: PT, APTT, TT, fibrinogen, kháng đông nội sinh phụ thuộc và không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ, định lượng yếu tố VIII, định lượng yếu tố ức chế yếu tố VIII bằng phương pháp 1 và phương pháp so màu với huyết thanh bò, Intem, Extem,

- Sinh hoá: ure, đường, creatinin, acid uric, GOT, GPT

- Thời điểm lấy máu: trước khi tiêm Efficizumab ngày 1 và trước tiêm Efficizumab liều tiếp theo với tần suất hàng tuần ở tuần 1-4, mỗi 4 tuần ở tuần 5-24.

- Các bệnh nhân được đánh giá chức

năng khớp dựa vào bảng điểm sức khỏe khớp (Hemophilia Joint Health Score – HJHS) của Liên đoàn Hemophilia Thế giới [5] vào các thời điểm: trước điều trị dự phòng, tuần 13 và tuần 24 bởi các bác sĩ đã được đào tạo.

2.3.4. Các chỉ số theo dõi

a. Đánh giá kết quả điều trị dự phòng bằng Efficizumab

1. Tần suất chảy máu (Annual bleeding rate – ABR)

2. Tần suất chảy máu khớp (Annual Joint Bleeding Rate – AJBR), số khớp dính

3. Điểm chức năng khớp

4. Số ngày nghỉ học/ nghỉ làm

5. Số ngày nằm viện

6. Lượng chế phẩm máu sử dụng

7. Đánh giá ảnh hưởng của Efficizumab lên một số xét nghiệm đông máu

So sánh với số liệu của chính bệnh nhân giai đoạn trước khi điều trị dự phòng.

b. Đánh giá tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng Efficizumab

1. Huyết khối, tắc vi mạch

2. Phản ứng tại chỗ tiêm

3. Sốc phản vệ

4. Tác dụng phụ dẫn đến phải ngừng thuốc

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu sau khi được đọc và làm sạch được nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata, phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu có sự đồng ý của Ban lãnh đạo Viện Huyết học Truyền máu TW

- Thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được bảo mật

- Số liệu đảm bảo tính khoa học, tin cậy và chính xác

- Đảm bảo trích dẫn chính xác về nguồn tài liệu tham khảo

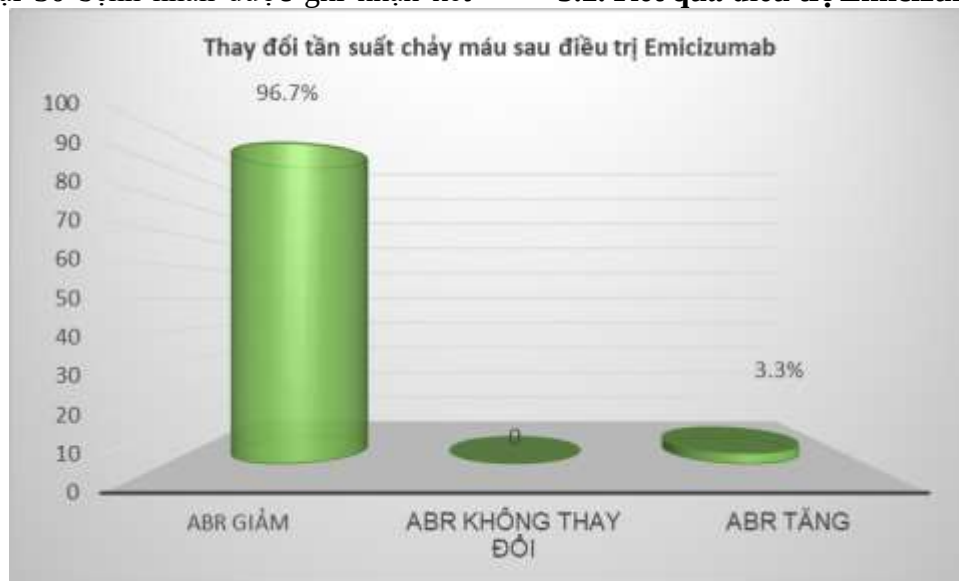
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Có 35 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện tham gia nghiên cứu, tuy nhiên có 5 bệnh nhân không được điều trị đầy đủ theo phác đồ (do ảnh hưởng của dịch COVID – 19), do đó còn lại 30 bệnh nhân được ghi nhận kết

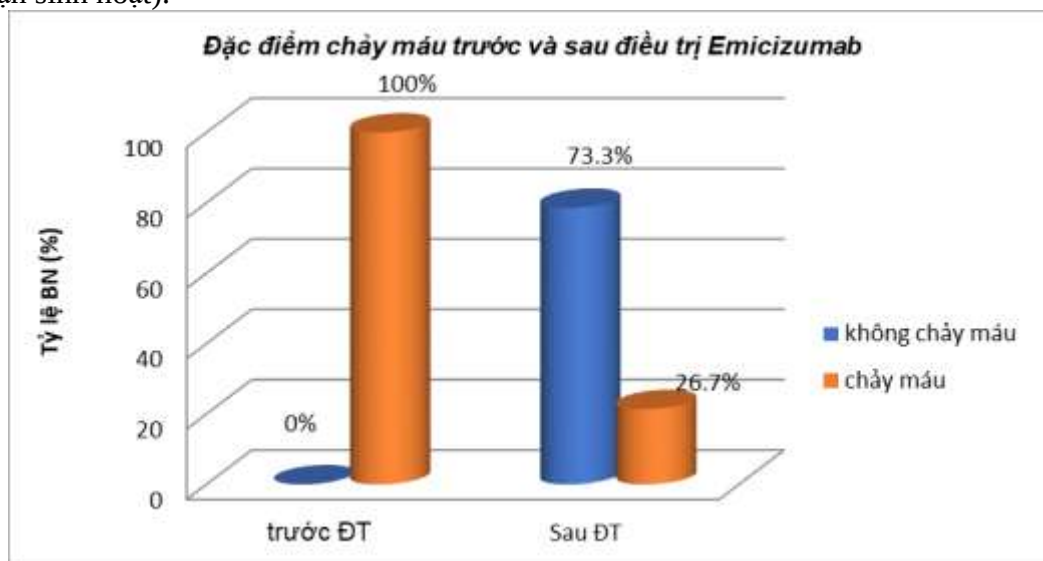
quả điều trị trong nghiên cứu (trong đó, có 01 bệnh nhân bỏ 1 mũi điều trị ở tuần thứ 17 và vẫn được tính vào nhóm nghiên cứu). Tất cả đều là nam giới, tuổi trung bình là $20,1 \pm 14,3$ tuổi, dao động từ 4-66 tuổi; trung vị nồng độ ức chế VIII là 17,9 BU, dao động từ 2-615 BU.

3.2. Kết quả điều trị Emicizumab



Biểu đồ 3.1. Thay đổi tần suất chảy máu sau điều trị Emicizumab

Nhận xét: Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy 96,7% bệnh nhân giảm tần suất chảy máu (ABR), có 1 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 3,3%) có tăng tần suất chảy máu do có 1 lần bị chảy máu (tai nạn sinh hoạt).



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm chảy máu trước và sau điều trị bằng Emicizumab

Nhận xét: Trước điều trị, tất cả 30 bệnh nhân đều bị chảy máu với tần suất lên đến 7,7 lần/ năm (dao động từ 1 – 17 lần). Kết thúc 24 tuần điều trị bằng Efficizumab, 22/30 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 73,3 %) hoàn toàn không bị chảy máu ($p < 0,0001$).

Bảng 3.1. Đặc điểm tần suất chảy máu trước và sau điều trị bằng Efficizumab

Loại hình chảy máu	n	Trước điều trị (lần/năm)		Sau điều trị (lần/năm)		p
		trung vị	min – max	trung vị	min – max	
ABR (tất cả các loại chảy máu được điều trị)	30	7,7	1 - 17	0,6	0 – 2,2	<0,001
AJBR		5,8	0 - 15	0,4	0 – 2,2	<0,001

Ghi chú:

- ABR: Annual Bleeding Rate = tần suất chảy máu/năm
- AJBR: Annual Joint Bleeding Rate = tần suất chảy máu khớp/năm

Nhận xét:

Khi bệnh nhân bị chảy máu và các chảy máu đó được điều trị (gọi là các loại chảy máu được điều trị), chúng tôi nhận thấy đối với tất cả các loại hình chảy máu có ABR giảm 92,2% (từ 7,7 lần/ năm xuống còn 0,6 lần/năm) và đối với chảy máu khớp AJBR giảm 92,6% (từ 5,8 lần/ năm xuống 0,43 lần/năm), sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.2: Một số đặc điểm trước và sau điều trị bằng Efficizumab

	n	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Số lượng khớp đích ($X \pm SD$, min – max)	30	0,5 (0-2)	0	<0,001
Số ngày nghỉ học/nghỉ làm ($X \pm SD$, min – max)	30	15,6 $\pm$ 11,3 (0-36)	10,5 $\pm$ 1,9 (8-19)	0,013
Số ngày nằm viện ($X \pm SD$, min – max)	30	15,6 $\pm$ 11,3 (0-36)	2,0 $\pm$ 1,9 (1-10)	<0,001
Lượng aPCC sử dụng trong 24 tuần/bệnh nhân (trung vị, min – max) (UI)	30	5750 (0 -73.500)	0	<0,001
Lượng rFVIIa sử dụng trong 24 tuần/bệnh nhân (trung vị, min-max) (μ g)	30	7500 (0-93)	0	<0,001

Nhận xét:

Tần suất chảy máu giảm do đó số ngày nghỉ học, nghỉ làm, thời gian nằm viện và số lượng yếu tố “bypass” để điều trị chảy máu của người bệnh cũng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Cụ thể số ngày nghỉ giảm từ 15,6 xuống còn 10,5 ngày; số ngày nằm viện giảm từ 15,6 xuống 2 ngày; Trước điều trị, lượng aPCC sử dụng trong 24 tuần/bệnh nhân là 5750 IU, sau điều trị, chúng tôi không còn phải sử dụng aPCC nữa. Tương

tự, trước điều trị, lượng rFVIIa sử dụng trong 24 tuần/bệnh nhân là 7500 μ g, sau điều trị, chúng tôi không còn phải sử dụng rFVIIa nữa, sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Số lượng khớp đích giảm, trung bình mỗi người bệnh có 0,5 khớp đích ở giai đoạn trước điều trị dự phòng giảm xuống còn 0 khớp đích ở thời điểm kết thúc 24 tuần dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.3: Thay đổi của điểm khớp trước và sau điều trị Efficizumab

	Tuần 1 (1)	Tuần 13 (2)	Tuần 24 (3)	p
HJHS (trung vị, min – max)	17 (0 -78)	11,5 (0 – 65)	11 (0 – 65)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05

Nhận xét: Điểm sức khỏe khớp HJHS có sự cải thiện đáng kể khi so sánh ở thời điểm bắt đầu điều trị và tuần thứ 13, tuần 24 sau điều trị (p<0,001). Không có sự khác biệt về điểm chức năng khớp ở 2 thời điểm sau điều trị tuần thứ 13 và tuần 24 (p> 0,05).

Bảng 3.4: Thay đổi của chỉ số rAPTT và định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp 1 thì

	rAPTT X ± SD, min - max	FVIII (%) trung vị, X ± SD, min - max	p (So sánh rAPTT các thời điểm)	p (So sánh nồng độ FVIII các thời điểm)
Tuần 1	4,78 ± 0,44 (3,64 - 5) (n =30)	0,6 (0,5 – 1) (n =30)	p ₁₋₂ < 0,001	p ₁₋₂ < 0,001
Tuần 2	0,9 ± 0,09 (0,74 – 1,22) (n =30)	171,5 ± 34,9 (99 – 263) (n =29)	p ₂₋₃ <0,001	p ₂₋₃ <0,001
Tuần 3	0,79 ± 0,07 (0,65-0,97) (n =29)	333,8 ± 62 (197 – 474) (n =30)	p ₃₋₄ <0,001	p ₃₋₄ <0,001
Tuần 4	0,73 ± 0,05 (0,63 – 0,82) (n =30)	460,7 ± 115,5 (158 – 788) (n =27)	p ₄₋₅ <0,001	p ₄₋₅ <0,001
Tuần 5	0,71 ± 0,05 (0,61 -0,79) (n =30)	472,7 ± 117,7 (150 – 733) (n =23)	p ₅₋₁₃ <0,001 p ₅₋₁₇ <0,001 p ₅₋₂₁ <0,001 p ₅₋₂₄ <0,001	p ₅₋₁₃ <0,001 p ₅₋₁₇ <0,001 p ₅₋₂₁ <0,001 p ₅₋₂₄ <0,001
Tuần 9	0,74 ± 0,05 (0,6 – 0,87) (n =30)	384,3 ± 91,2 (150 - 498) (n =25)		
Tuần 13	0,75 ± 0,07 (0,59 – 0,92) (n =30)	350,5 ± 83,9 (137 – 463) (n =26)		
Tuần 17	0,77 ± 0,06 (0,63 -0,88) (n =29)	336 ± 61,6 (234 – 481) (n =26)		
Tuần 21	0,76 ± 0,06 (0,6 – 0,95) (n =30)	346,4 ± 75,8 (93,7 – 499) (n =27)	p ₄₋₉ >0,05 p ₄₋₁₃ >0,05 p ₄₋₁₇ >0,05 p ₄₋₂₁ >0,05 p ₄₋₂₄ >0,05	p ₄₋₉ >0,05 p ₄₋₁₃ >0,05 p ₄₋₁₇ >0,05 p ₄₋₂₁ >0,05 p ₄₋₂₄ >0,05
Tuần 24	0,77 ± 0,03 (0,71 – 0,84) (n =15)	338,7 ± 80,7 (199 – 481) (n =15)		

Chú thích: p₁₋₂: So sánh kết quả rAPTT hoặc nồng độ yếu tố VIII tại thời điểm trước tiêm tuần 1 và trước tiêm tuần 2 – tương tự với các p khác.

Nhận xét:

Sau lần tiêm Emicizumab đầu tiên, bắt đầu từ tuần thứ 2 các kết quả xét nghiệm APTT đã có sự thay đổi rõ rệt. Trước điều trị Emicizumab, rAPTT có kết quả là $4,78 \pm 0,44$ (dao động từ 3,64 – 5) đã rút ngắn xuống còn $0,9 \pm 0,09$ (dao động 0,74 – 1,22) (bình thường rAPTT: 0,85 – 1,25). Ở các tuần tiếp theo, giá trị trung bình rAPTT vẫn có xu hướng dần thậm chí còn thấp hơn giá trị bình thường.

Định lượng hoạt tính yếu tố VIII theo phương pháp 1 thì ở tuần đầu tiên là 0,65 %

(dao động 0,5 – 1). Tuy nhiên, bắt đầu từ tuần thứ 2, nồng độ hoạt tính yếu tố VIII tăng rất cao so với giá trị bình thường và tiếp tục có xu hướng tăng sau các mũi tiêm nạp (2,3,4), đạt đỉnh ở tuần thứ 5. Từ tuần thứ 9, rAPTT và nồng độ yếu tố VIII trở về giá trị tương đương với giá trị đo được ở tuần 4. Không có bệnh nhân nào bị kéo dài APTT và giảm nồng độ yếu tố VIII trong quá trình điều trị.

3.2. Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab

Bảng 3.5: Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab

	Đau tại vị trí tiêm	Sốt	Đi ngoài	Đau bụng	Buồn ngủ và khó chịu	Đỏ nơi tiêm	Đau cánh tay	Đỏ mắt	Huyết khối/vi huyết khối
Số lượng	3	1	3	2	1	1	1	1	0
Tỉ lệ (%)	10	3,3	10	6,7	3,3	3,3	3,3	3,3	0

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp nhất là đau tại vị trí tiêm và đi ngoài; 2 triệu chứng này đều gặp ở 3/30 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 10%), đau mức độ trung bình và hết sau 5 phút sau tiêm. Các tác dụng không mong muốn khác là sốt 39 độ (xuất hiện sau tiêm 6h và hết sốt sau 20h), đau bụng nhẹ (hết sau 30 phút), đau đầu, đỏ nơi tiêm (hết sau 1h), buồn ngủ và khó chịu (hết sau tiêm 30 phút), đỏ mắt (xuất hiện sau tiêm mũi thứ năm 2 tuần – hết sau khi tự điều trị thuốc nhỏ mắt 2 ngày). Các tác dụng không mong muốn này đều chỉ gặp ở 1/30 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 3,3%) và gặp ở những bệnh nhân khác nhau. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện huyết khối hoặc vi huyết khối. Không ai bị sốc phản vệ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong số các bệnh nhân được quản lý tại trung tâm Hemophilia viện Huyết học – Truyền máu TW, có 35 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện và đã tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, có 5 bệnh nhân không được điều trị đầy đủ theo phác đồ (do ảnh hưởng của dịch COVID – 19), do đó còn lại 30 bệnh nhân được ghi nhận kết quả điều trị (trong đó, có 01 bệnh nhân bỏ 1 mũi điều trị ở tuần thứ 17 và vẫn được tính vào nhóm nghiên cứu). Tất cả đều là nam giới, tuổi trung bình là $20,1 \pm 14,3$ tuổi, dao động từ 4-66 tuổi; trung vị nồng độ ức chế VIII là 17,9 BU, dao động từ

2 - 615 BU. Tác giả Warren B.B. và cộng sự nghiên cứu trên 68 bệnh nhân hemophilia có chất ức chế bao gồm cả người lớn và trẻ em, độ tuổi trung bình là 12,8 (dao động từ 0,5 – 78 tuổi) [7].

4.2. Kết quả điều trị Emicizumab

Theo biểu đồ 3.1, chúng tôi nhận thấy 96,7% bệnh nhân giảm tần suất chảy máu (ABR), có 1 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 3,3%) có tăng tần suất chảy máu do có 1 lần bị chảy máu (do tai nạn sinh hoạt). Tuy nhiên, sau đó vết thương của bệnh nhân chỉ cần băng ép và sử dụng transamin đã cầm máu được và không cần sử dụng đến yếu tố “bypass”. Do đó, mặc dù sau điều trị có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân tăng ABR, theo chúng tôi kết quả trị Emicizumab trên bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế là rất hiệu quả.

Về đặc điểm không có bất kỳ chảy máu nào trong quá trình điều trị Emicizumab, chúng tôi ghi nhận có 22/30 bệnh nhân (chiếm 73,3%) hoàn toàn không bị chảy máu trong suốt 24 tuần (biểu đồ 3.2). Tác giả J. Oldenburg và cộng sự cũng nhận thấy 62,9% bệnh nhân không có chảy máu nào trong quá trình điều trị trong khi nhóm không điều trị bằng Emicizumab tỷ lệ này chỉ là 5,6% [1]. Tác giả Evelien và cộng sự tổng kết dữ liệu nghiên cứu trong 3 năm từ 21 trung tâm điều trị Hemophilia ở châu Âu cũng ghi nhận 73% bệnh nhân có chất ức chế không có bất kỳ chảy máu nào trong suốt quá trình điều trị Emicizumab [8]. Tác giả Warren B.B. và cộng sự cũng ghi nhận tỷ lệ này là 25/68 (chiếm tỷ lệ 36,8%) [7].

Theo bảng 3.1, chúng tôi nhận thấy có sự giảm rõ rệt về ABR của tất cả các loại chảy máu được điều trị trước và sau điều trị dự

phòng bằng Emicizumab: giảm từ 7,7 lần/năm xuống còn 0,6 lần/năm (giảm 92,2%; $p < 0,001$); đối với chảy máu khớp giảm từ 5,8 lần/năm xuống 0,43 lần/năm (giảm 92,6%; $p < 0,001$). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự tác giả J. Oldenburg và cộng sự nghiên cứu trên 35 bệnh nhân hemophilia A có chất ức chế với liều duy trì Emicizumab 1,5mg/kg hàng tuần, tần suất chảy máu là 2,9 lần/ năm (dao động từ 1,7 – 5,0), giảm 87% so với nhóm không điều trị Emicizumab là 23,3 lần/ năm ($p < 0,001$) [1]. Tác giả Warren B.B. và cộng sự nghiên cứu trên 68 bệnh nhân có chất ức chế ghi nhận 135 lần chảy máu ở 43/68 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 63,2%), ABR của các bệnh nhân điều trị Emicizumab > 6 tháng là 1,21 (0 – 17,8 lần/năm), có sự khác biệt giữa trẻ em (trung vị: 1,9, dao động từ 0 – 15,4 lần/ năm) và người lớn (trung vị: 0, dao động: 0 – 10,7 lần/ năm) ($p < 0,05$) trong đó có 5/68 bệnh nhân ABR > 8 lần/ năm. Các lần chảy máu chủ yếu do chấn thương (95/135 (chiếm 70,4%)) và thường xảy ra trong 10 tuần đầu tiên điều trị Emicizumab [7].

Nghiên cứu HAVEN 2 là nghiên cứu điều trị Emicizumab ở trẻ em <12 tuổi có chất ức chế với 3 phác đồ liều 1,5mg/kg hàng tuần, 3mg/kg mỗi 2 tuần hoặc 6mg/kg mỗi 4 tuần. Các bệnh nhi này trước đó đã được điều trị chảy máu hoặc dự phòng bằng yếu tố đông máu “bắc cầu” (bypassing agent – BPA), tác giả Guy Young và cộng sự tổng kết thấy tần suất chảy máu chỉ còn 0,3 lần/năm (dao động 0,17 – 0,5 lần/năm) và 76,9 % bệnh nhi không có lần chảy máu nào, 94,7% không có lần chảy máu nào cần điều trị. Ngoài ra, khi so sánh trong chính 18 bệnh

nhi trước đó đã được điều trị dự phòng bằng BPA, tần suất chảy máu giảm 99%, tỷ lệ bệnh nhi không có bất kỳ chảy máu nào ở nhóm điều trị dự phòng bằng Emicizumab so với nhóm điều trị bằng PBA là 72,2% và 5,6% [2]. Tương tự, tác giả J. Oldenburg và cộng sự cũng nghiên cứu trên 24 bệnh nhân hemophilia có chất ức chế trước đó được điều trị dự phòng bằng BPA, so sánh của chính các bệnh nhân đó, tần suất chảy máu giảm 79% (từ 15,7 giảm còn 3,3 lần/năm, $p < 0,0001$) và tỷ lệ bệnh nhân không có bất kỳ chảy máu nào trước và sau điều trị lần lượt là 12,5% và 70,8% ($p < 0,0001$) [1].

Như vậy, các kết quả nghiên cứu đều ghi nhận đối với tất cả các loại hình chảy máu và với tất cả các đối tượng bệnh nhân có chất ức chế, thậm chí các bệnh nhân đã được điều trị dự phòng trước đó bằng BPA thì khi điều trị bằng Emicizumab cũng cho hiệu quả rất vượt trội, làm giảm mạnh tần suất chảy máu, tần suất chảy máu không cần điều trị... và tỷ lệ bệnh nhân không có bất kỳ chảy máu nào cũng rất cao [1, 4, 7]. Bên cạnh đó với tổng liều không đổi nhưng ít lần tiêm hơn (6mg/kg mỗi 4 tuần so với 3mg/kg mỗi 2 tuần hoặc 1,5mg/hàng tuần) thì việc tuân thủ của bệnh nhân cũng tốt hơn cũng như tiết kiệm được chi phí đi lại cho người bệnh, phù hợp hơn với điều kiện của Việt Nam.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng khớp dính của các bệnh nhân cũng giảm, từ trung bình mỗi bệnh nhân có 0,5 khớp dính ở giai đoạn trước dự phòng giảm xuống còn 0 khớp dính ở thời điểm kết thúc 24 tuần (bảng 3.2). Trong HAVEN 2, không có khớp dính nào phát sinh trong quá trình điều trị dự phòng Emicizumab. Bên cạnh đó, khi bắt đầu

nghiên cứu có 38,6% bệnh nhân có khớp dính, đến khi kết thúc nghiên cứu cả 45 khớp dính của các bệnh nhân đó đã không còn chảy máu [2]. Hiệu quả có ý nghĩa vượt trội của điều trị dự phòng Emicizumab so với BPA trong việc phòng và giảm chảy máu của các khớp dính đã củng cố cho lý thuyết áp dụng thuốc này trong điều trị dự phòng cho bệnh nhân hemophilia có chất ức chế yếu tố VIII và thất bại với ITI [2] [9].

Số lần chảy máu giảm nên số ngày nghỉ học, nghỉ làm của bệnh nhân cũng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả Mancuso M.E. và cộng sự trong nghiên cứu HAVEN 2: Trước khi điều trị Emicizumab, có 59/85 (75,6%) bệnh nhân có đi học/mẫu giáo. Trong 4 tuần trước khi bắt đầu nghiên cứu, bệnh nhân phải nghỉ 41% (95% CI: 29-53) số ngày mà bệnh nhân dự kiến được đi học. Tuy nhiên đến tuần thứ 49, có 83,3% tham gia đi học cho biết chỉ phải nghỉ 15% số ngày mà bệnh nhân dự kiến được học trong 4 tuần vừa qua (95% CI: 6-24) [9]. Trước điều trị Emicizumab, có 23/59 (39%) bệnh nhân không phải nghỉ học, đến tuần thứ 49 của nghiên cứu, chỉ số này đã tăng lên 39/50 (78%) bệnh nhân. Như vậy, điều trị Emicizumab đã đem lại không chỉ hiệu quả về hạn chế chảy máu cho các bệnh nhân mà còn giúp cải thiện chất lượng sống, giúp bệnh nhân có thể tham gia học tập gần như những trẻ em bình thường khác, giúp bệnh nhân và người thân giảm bớt gánh nặng điều trị, và có thể cho phép trẻ em mắc bệnh hemophilia A có cuộc sống xã hội ít bị hạn chế hơn, tương tự như các bạn đồng trang lứa không có

hemophilia A [7,9].

Cũng theo bảng 3.2, do số lần chảy máu giảm, do đó, thời gian nằm viện và số lượng chế phẩm điều trị chảy máu (aPCC và rFVIIa) của bệnh nhân cũng giảm ngoạn mục. Trước điều trị, trung vị lượng BPA sử dụng trong 24 tuần/bệnh nhân lần lượt là 5.750 IU aPCC (0 -73.500) và 7.500 µg rFVIIa (0-93.000). Khi điều trị Emicizumab, không còn bệnh nhân nào phải sử dụng đến BPA để cầm máu. Có 6 bệnh nhân có chảy máu trong 2 tuần đầu trong đó 4 người được điều trị bằng yếu tố VIII, 2 người chỉ phải theo dõi, không cần điều trị yếu tố đông máu. 1 bệnh nhân có vết thương ở tay do chấn thương ở giai đoạn duy trì cũng không cần điều trị thay thế. Tác giả Silvia Linari và cộng sự ghi nhận trong nghiên cứu HAVEN 1 có 46/113 bệnh nhân được điều trị ít nhất 1 lần rFVIIIa với liều trung bình 100 ± 20 µg/kg, nghiên cứu HAVEN 2 có 11 bệnh nhân có chảy máu được điều trị bằng rFVIIa, tổng liều trung bình/ 1 lần chảy máu là 164,2 µg/kg và số lần điều trị có giá trị trung vị là 1,0 [10]. Như vậy, điều trị dự phòng Emicizumab đã giúp giảm sử dụng lượng rất lớn các yếu tố bắc cầu, trong khi đây là các thuốc có giá thành rất cao và không phải lúc nào cũng sẵn có để điều trị cho bệnh nhân.

Điểm HJHS giúp đánh giá chức năng khớp, điểm càng thấp thể hiện chức năng khớp càng tốt (thấp nhất bằng 0). Các bệnh nhân có chất ức chế của chúng tôi chưa được điều trị dự phòng, lại chỉ được điều trị khi có chảy máu nặng nên đa số đã có tổn thương khớp khá nhiều (có bệnh nhân điểm HJHS đến 78 – nghĩa là tổn thương nhiều khớp và tổn thương mức độ nặng). Tuy nhiên, sau 13

tuần điều trị, chức năng khớp đã có sự cải thiện đáng kể, điểm HJHS đã giảm 35% (trung vị từ 17 ở tuần 1 xuống còn 11 ở tuần 13). Đến tuần thứ 24, mặc dù điểm HJHS tiếp tục giảm so với tuần 1 ($p < 0,001$) nhưng không cải thiện so với tuần 13. Tác giả Warren B.B. và cộng sự ở Colorado, Mỹ nghiên cứu trên 68 bệnh nhân nhận thấy điểm HJHS trung bình ở trẻ em 3- 9 tuổi là 0,7 (0 – 13); trẻ từ 10 – 18 tuổi là 2,4 (0,9 – 6,3) và người > 18 tuổi là 5,6 (0,8 – 10,1) [7]. 47/65 bệnh nhân này khi điều trị Emicizumab ghi nhận cải thiện đáng kể các hoạt động thể lực, không có bệnh nhân nào bị giảm hoạt động thể lực. 12 bệnh nhân báo cáo đã cố gắng thử với các môn thể thao mạnh hơn như đi bộ nhanh đến nâng vật nặng hoặc bóng ném... [7]. Như vậy, hiệu quả điều trị của Emicizumab đã đem lại tác động rất tốt không chỉ đến khả năng dự phòng chảy máu, hạn chế tần suất chảy máu mà còn giúp cải thiện chức năng cơ khớp của bệnh nhân hemophilia rất nhiều ngay từ những tuần đầu tiên của quá trình điều trị. Tuy nhiên, nếu việc điều trị được tiến hành từ khi bệnh nhân chưa có bệnh khớp hemophilia trầm trọng thì hiệu quả cải thiện chức năng khớp có lẽ sẽ cao hơn so với việc bắt đầu muộn.

Bảng 3.4 cho thấy xét nghiệm APTT của các bệnh nhân đã rút ngắn lại, nồng độ yếu tố VIII đo bằng phương pháp 1 thì đã tăng ngay sau mũi tiêm đầu và có xu hướng tiếp tục tăng sau các mũi tiêm nạp. Ở liều duy trì, giá trị rAPTT và nồng độ yếu tố VIII tiếp tục giữ ở mức tương tự như ở thời điểm kết thúc liều nạp: rAPTT $0,73 \pm 0,05$, nồng độ yếu tố VIII $460,7 \pm 115,5\%$. Các nghiên cứu đã cho thấy Emicizumab ảnh hưởng đến các kết quả xét

nghiệm dựa trên APTT như làm APTT rút ngắn, nồng độ yếu tố VIII cao (mặc dù nồng độ VIII thực tế của bệnh nhân thấp) [11] ... Vì vậy, muốn định lượng nồng độ yếu tố VIII và nồng độ ức chế yếu tố VIII thực tế của bệnh nhân phải làm bằng phương pháp 2 thì với huyết thanh bò. Tuy nhiên, có thể sử dụng hai chỉ số này để theo dõi bệnh nhân có kháng thể kháng Emicizumab hay không cũng như theo dõi sự tuân thủ của bệnh nhân trong trường hợp không định lượng được nồng độ Emicizumab. Nếu đang điều trị mà APTT của bệnh nhân có xu hướng dài ra, nồng độ yếu tố VIII đo bằng phương pháp 1 thì giảm thì cần đánh giá lại hai yếu tố trên. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào bị kéo dài APTT và giảm nồng độ yếu tố VIII trong quá trình điều trị. Điều này chứng tỏ không có bệnh nhân nào xuất hiện kháng thể chống Emicizumab. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác trên thế giới [2,4,7]. Bên cạnh đó việc giáo dục bệnh nhân về sự thay đổi của chỉ số xét nghiệm cũng như cấp thẻ cảnh báo cho người bệnh giúp tránh nhầm lẫn khi phân tích kết quả xét nghiệm nếu bệnh nhân phải đến khám, điều trị tại cơ sở y tế khác.

4.3. Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab

Theo bảng 3.5, các tác dụng phụ chúng tôi gặp hay gặp nhất là đau tại vị trí và đi ngoài, đều gặp ở 3/30 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 10%). Một số tác dụng không mong muốn khác là sốt, đau bụng nhẹ, đau đầu, đỏ nơi tiêm, buồn ngủ và khó chịu. Các phản ứng này đều chỉ gặp ở 1/30 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 3,3%) và gặp ở những bệnh nhân khác

nhau, mức độ nhẹ, tự hết và không ảnh hưởng đến quyết định dùng thuốc ở bất cứ bệnh nhân nào. Có 1 bệnh nhân bị đỏ mắt kèm như sau tiêm mũi thứ năm 2 tuần, hết sau khi điều trị bằng thuốc nhỏ mắt. Chúng tôi cho rằng biểu hiện này không liên quan đến Emicizumab. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện huyết khối hoặc vi huyết khối. Không có ai bị sốc phản vệ. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. J. Oldenburg và cộng sự ghi nhận 198 các tác dụng ngoại ý ở 103 bệnh nhân, hầu hết các phản ứng đó là phản ứng tại vị trí tiêm (gặp ở 15% bệnh nhân). Tất cả các phản ứng đều ở mức độ nhẹ và được điều trị khỏi, ngoại trừ một trường hợp mức độ trung bình do xuất hiện tụ máu ở nơi tiêm và hết sau 28 ngày và cũng không phát hiện kháng thể chống Emicizumab [1]. Tác giả Warren B.B. và cộng sự cũng nghiên cứu trên 68 bệnh nhân và gặp các tác dụng phụ chủ yếu là phản ứng tại vị trí tiêm (sưng, đỏ, ngứa, châm chích, bỏng rát), không có phản ứng phản vệ, huyết khối hoặc tử vong [7]. So với hiệu quả giảm chảy máu thì các tác dụng không mong muốn này là chấp nhận được.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hiệu quả của Emicizumab trên 30 bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng có chất ức chế yếu tố VIII chúng tôi rút ra kết luận:

1. Emicizumab tiêm dưới da liệu trình mỗi 4 tuần có hiệu quả tốt trong dự phòng chảy máu ở bệnh nhân hemophilia A có chất ức chế, giảm ngoạn mục tần suất chảy máu so với chính bệnh nhân khi không được điều

trị dự phòng: giảm được 92,2% tần suất tất cả các chảy máu và 92,6% tần suất chảy máu khớp. Có 73,3% bệnh nhân không bị chảy máu trong thời gian điều trị.

2. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra khi điều trị bằng Emicizumab.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Johannes Oldenburg, Johnny N. Mahlangu et al.**, 2017, Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors, *N Engl J Med* 377(9):809 – 818.
2. **Young G, Liesner R et al**, 2019. A Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Emicizumab Prophylaxis in Children With Hemophilia A with Inhibitors. *Blood*. 134(24):2127-2138.
3. **Pipe, Steven W et al.**, 2019. Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics of Emicizumab Prophylaxis given every 4 weeks in People With Haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology*, 6 (6): 295 – 305.
4. **Mahlangu J, Oldenburg J. et al.**, 2018. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 379(9):811-822.
5. **Srivastava, A, Santagostino, et al.**, 2020. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 26(6): 1- 158.
6. **Bộ Y tế**, 2016, Quyết định số 4984/QQĐ-BYT ngày 16/9/2016 về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh hemophilia sửa đổi, bổ sung”.
7. **Warren B.B., Chan Adrian et al.**, 2021. Emicizumab initiation and bleeding outcome in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single – center report. *Res Pract Haemost*, 5: e12571.
8. **Evelien Krumb, Karin Fijnvandraat et al.**, 2021. Adoption of Emicizumab (Hemlibra) for hemophilia in Europe: data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey. *Haemophilia*: 1-8.
9. **Mancuso, M.E., Mahlangu, J.**, 2020. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors—Results from the HAVEN 2 study. *Haemophilia*.
10. **Linari S. Castaman G. et al**, 2020. Concomitant use of rFVIIa and Emicizumab in people with hemophilia A with inhibitors: Current perspectives and emerging clinical evidence. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 16: 461-469.
11. **Midori Shima**, 2021. Studies on factors VIII toward a new therapeutic for hemophilia A. *Jpn J Thromb Hemost*:32 (4):482 – 494.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG CHẢY MÁU BẰNG EMICIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A KHÔNG CÓ CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỔ VIII TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW NĂM 2020 -2021

**Nguyễn Thị Mai¹, Trần Thị Mỹ Dung¹, Nguyễn Văn Nghi¹,
Trần Thị Quyên¹, Phạm Thị Hiền¹, Bạch Quốc Khánh¹**

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A là rối loạn đông máu có tính chất di truyền do tổn thương gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X, gây thiếu hụt hoặc bất thường chức năng yếu tố đông máu VIII. Ước tính Việt Nam có trên 10.000 bệnh nhân trong đó hemophilia A chiếm khoảng 85%.

Hemophilia A có nhiều biến chứng, bao gồm: bệnh khớp mạn tính, xuất hiện chất ức chế, lây nhiễm các loại virus do truyền chế phẩm máu. Chảy máu tái phát nhiều lần gây phá hủy khớp, tổn thương khớp không hồi phục, ảnh hưởng đến chức năng sống, thẩm mỹ và tâm lý người bệnh, làm họ tàn tật, tự ti, mặc cảm với xã hội, hạn chế khả năng giao tiếp, hòa nhập với cộng đồng.

Điều trị dự phòng bằng cách bổ sung yếu tố đông máu thiếu hụt định kỳ là một phương pháp đã được áp dụng nhiều năm tại các nước phát triển, cho thấy hiệu quả rõ rệt so với điều trị khi có chảy máu và đã được Liên đoàn Hemophilia Thế giới khuyến cáo như một phương pháp điều trị thiết yếu đối với

người bệnh. Tuy nhiên, do yếu tố VIII có thời gian bán hủy ngắn nên việc tiêm tĩnh mạch định kỳ 1-3 lần/tuần thực sự là một trở ngại, đặc biệt với các bệnh nhi nhỏ tuổi làm cho việc tuân thủ của người bệnh bị ảnh hưởng. Bên cạnh đó tại Việt Nam, yếu tố VIII vẫn chưa được sử dụng tại nhà vì vậy việc đến bệnh viện để nhận yếu tố đông máu định kỳ không phải dễ thực hiện đối với đa số các trường hợp.

Hiện nay, sự ra đời của Emicizumab – kháng thể đơn dòng đặc hiệu kép với tác dụng liên kết yếu tố IXa và yếu tố Xa nhằm khôi phục chức năng của yếu tố VIIIa bị thiếu hụt ở người mắc bệnh Hemophilia A. Thuốc được dùng định kỳ, theo đường tiêm dưới da từ 1 tuần/lần, hoặc 2 tuần/lần hoặc 4 tuần/lần sau khi đã xong liệu nạp giúp làm giảm bớt khó khăn trong việc điều trị người bệnh Hemophilia A có và không có chất ức chế yếu tố VIII [1], [2], [3].

Trên thế giới đã có một số công trình nghiên cứu về điều trị dự phòng Emicizumab trên người bệnh Hemophilia A có và không có chất ức chế. Mới đây, Liên đoàn Hemophilia Thế giới cũng đã chính thức đưa Emicizumab như một lựa chọn điều trị dự phòng chảy máu ở bệnh nhân hemophilia A vào “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hemophilia bản cập nhật lần thứ ba” [4] . Tuy nhiên tại Việt Nam đây là phương pháp điều trị, mới lần được đầu áp dụng tại Việt

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai

SĐT: 0912.360.882

Email: hemophiliavn@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 19/10/2022

Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng chảy máu bằng Emicizumab trên bệnh nhân Hemophilia A không có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2020 -2021”** với mục tiêu:

1. Bước đầu đánh giá kết quả của Emicizumab trong điều trị dự phòng chảy máu trên bệnh nhân hemophilia A không có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2020 - 2021.

2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của Emicizumab trong điều trị dự phòng chảy máu trên bệnh nhân hemophilia A không có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2020 - 2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học - Truyền máu TW từ tháng 11/2020 đến tháng 11/2021.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

28 bệnh nhân hemophilia A điều trị tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học Truyền máu TW.

➤ Tiêu chuẩn lựa chọn

- Hemophilia A bẩm sinh mức độ nặng
- ≥ 2 tuổi
- Không có chất ức chế yếu tố VIII (Xét nghiệm kháng đông nội sinh có phụ thuộc thời gian/ nhiệt độ: âm tính; Định lượng chất ức chế yếu tố VIII $< 0,6$ BU).

- Tần suất chảy máu: tần suất chảy máu của các bệnh nhân được trích xuất từ số liệu “basement visit” năm 2020 của chương trình đăng kí WBDR - The World Bleeding Disorders Registry:

- Trẻ em ≤ 12 tuổi: Tần suất chảy máu $\geq$

9 lần/6 tháng.

- Người >12 tuổi: Tần suất chảy máu ≥ 9 lần/6 tháng và có ≥ 2 khớp đích.

- Chức năng hệ tạo máu bình thường: tiểu cầu ≥ 100 G/l, Hb ≥ 80 G/l

- Chức năng gan bình thường:

- Bilirubin toàn phần ≤ 17 mmol/L

- AST và ALT ≤ 40 U/L

- Chức năng thận bình thường: Creatinin ≤ 100 mmol/l.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu, cam kết tuân thủ điều trị.

➤ Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh không đủ các tiêu chuẩn trên.

- Lạm dụng rượu, ma túy trong vòng 48 tuần trước khi tham gia nghiên cứu

- Tiền sử huyết khối, béo phì (BMI ≥ 25)

- Mắc các bệnh tự miễn (Lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp...)

- Sử dụng thuốc điều hòa miễn dịch (interferon, rituximab...)

- Mẫn cảm với các thành phần của Emicizumab

- Chuẩn bị phẫu thuật lớn (trừ các thủ thuật như nhổ răng, dẫn lưu, đặt catheter...)

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt ca bệnh, tiến cứu, có so sánh trước sau.

2.3.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện: tất cả người bệnh hemophilia A điều trị tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học - Truyền máu TW từ tháng 2/2021 – 11/2021 đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

2.3.3. Phác đồ điều trị:

a. Điều trị dự phòng: Emicizumab tiêm dưới da

- Liều nạp: 3mg/kg/tuần trong 4 tuần đầu

- Liều duy trì: 6mg/kg/4 tuần kể từ tuần thứ 5 đến hết tuần thứ 24.

Nếu bệnh nhân đang điều trị dự phòng bằng yếu tố VIII thì tiếp tục liệu trình dự phòng đến khi hoàn thành liều nạp Emicizumab thứ 4 thì dừng yếu tố VIII.

b. Điều trị khi có chảy máu:

Nếu trong thời gian điều trị dự phòng bằng Emicizumab mà bệnh nhân bị chảy máu thì điều trị bằng yếu tố VIII theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2016 [4], theo dõi bằng định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp so màu (hai thì) với huyết thanh bò

c. Điều trị khi có phẫu thuật:

+ Phẫu thuật nhỏ (nhổ răng, đặt catheter, tiêm nội khớp, nội soi...): không cần điều trị dự phòng yếu tố đông máu.

+ Phẫu thuật lớn: dự phòng và điều trị chảy máu theo phác đồ của Bộ Y tế 9/2016, ngừng điều trị Emicizumab.

d. Theo dõi:

* Đánh giá lâm sàng

- Các chỉ số sinh tồn: Mạch, nhiệt độ, HA trước mỗi lần tiêm

- Đánh giá tại chỗ các vị trí tiêm trước đó (u cục, nổi mẩn...)

- Bảng điểm HJHS trước khi tiêm Emicizumab, tuần thứ 13 và 24 sau tiêm

- Sàng lọc bệnh lý răng miệng trước khi tiến hành tiêm Emicizumab

* Xét nghiệm:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi,

- Đông máu:

+ Trước tiêm mũi 1: PT, APTT, TT, fibrinogen, kháng đông nội sinh phụ thuộc và không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ, định lượng yếu tố VIII, định lượng yếu tố ức chế

yếu tố VIII bằng phương pháp 1 thì, Intem, Extem

+ Sau tiêm mũi 1: PT, APTT, TT, fibrinogen, định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp 1 thì, Intem, Extem.

+ Khi có chảy máu cần kiểm nồng độ yếu tố VIII và ức chế yếu tố VIII: Định lượng yếu tố VIII và ức chế yếu tố VIII bằng phương pháp 2 thì

- Sinh hoá: ure, Glucose, creatinin, acid uric, GOT, GPT

- Thời điểm lấy máu thường quy: trước khi tiêm emicizumab liều 1 và trước tiêm emicizumab liều tiếp theo với tần suất hàng tuần ở tuần 1-4, mỗi 4 tuần ở tuần 5-24.

2.3.4. Các chỉ số nghiên cứu:

a. Đánh giá kết quả điều trị dự phòng bằng Emicizumab

- Tần suất chảy máu

- Tần suất chảy máu được điều trị

- Tần suất chảy máu khớp

- Số khớp đích

- Điểm chức năng khớp

- Số ngày nghỉ học/ nghỉ làm

- Số ngày nằm viện

- Ảnh hưởng của Emicizumab lên một số xét nghiệm đông máu

So sánh với số liệu của chính bệnh nhân giai đoạn trước khi điều trị bằng Emicizumab.

b. Đánh giá tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab

- Tỷ lệ bệnh nhân có các biến cố huyết khối, tắc vi mạch

- Tỷ lệ phản ứng tại vị trí tiêm

- Tỷ lệ bệnh nhân có shock phản vệ

- Tỷ lệ tác dụng phụ dẫn đến phải ngừng thuốc

2.4. Công cụ và quy trình thu thập thông tin

2.4.1. Công cụ thu thập thông tin

Công cụ thu thập thông tin là bệnh án nghiên cứu được xây dựng sẵn dựa trên việc tham khảo các nghiên cứu trước đó.

Bệnh án nghiên cứu: bao gồm 4 phần

- Các phần về thông tin chung
- Đánh giá hiệu điều trị dự phòng bằng Emicizumab trên người bệnh Hemophilia A có chất ức chế
- Đánh giá các tác dụng phụ của thuốc
- Đánh giá các chỉ số chất lượng cuộc sống của người bệnh và người chăm sóc sau khi điều trị dự phòng Emicizumab.

2.4.2. Xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu sau khi lọc và làm sạch được nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata, phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

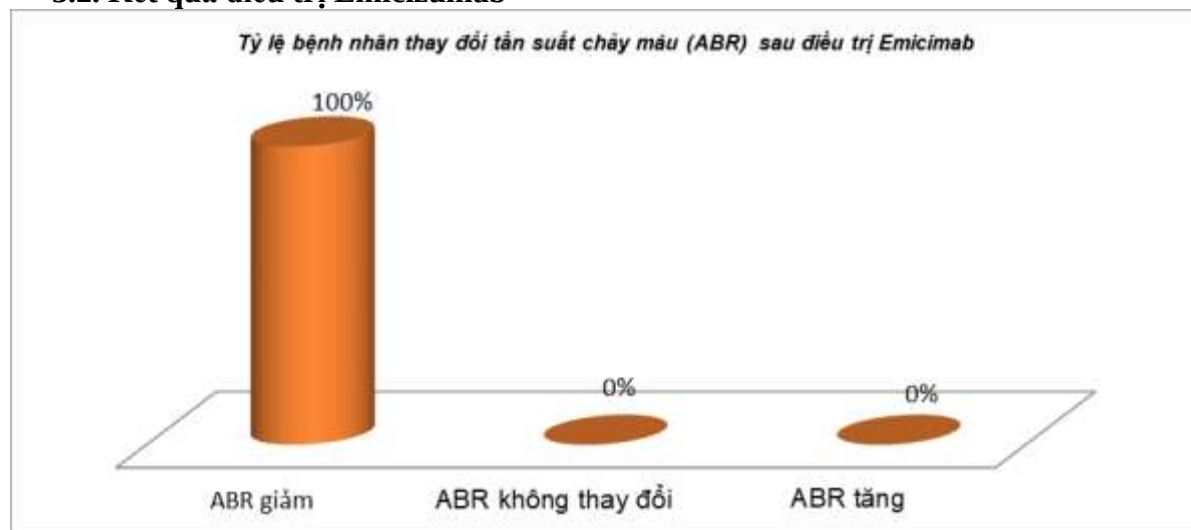
- Nghiên cứu có sự đồng ý của Ban lãnh đạo Viện Huyết học - Truyền máu TW
- Thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được bảo mật.
- Số liệu đảm bảo tính khoa học, tin cậy và chính xác.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm thông tin chung của đối tượng nghiên cứu

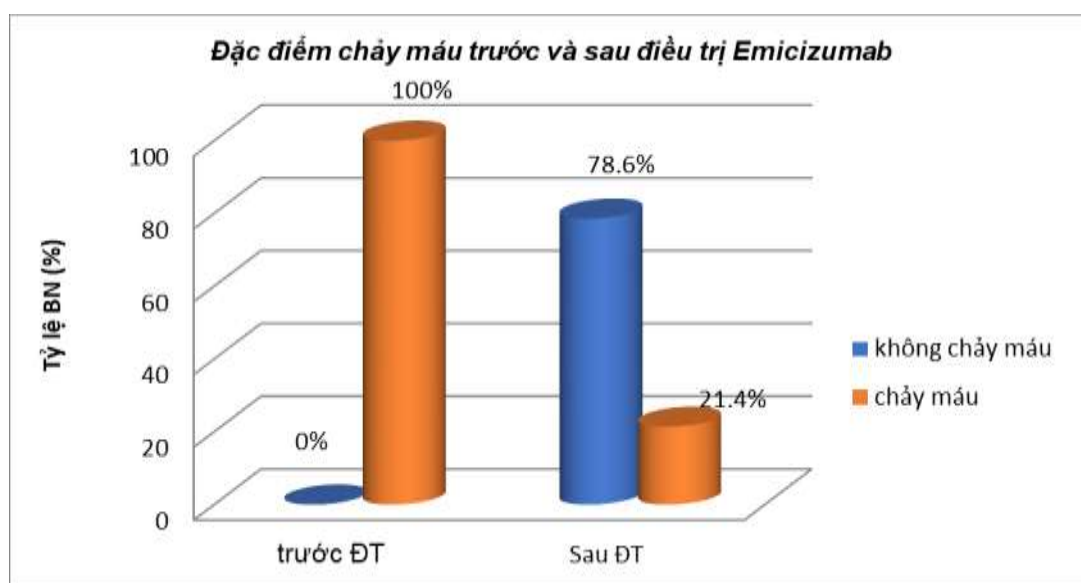
Có 34 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện tham gia nghiên cứu, tuy nhiên có 06 bệnh nhân không được điều trị đầy đủ theo phác đồ (do ảnh hưởng của dịch COVID – 19), do đó còn lại 28 bệnh nhân được ghi nhận kết quả điều trị trong nghiên cứu. Tất cả đều là nam giới, tuổi trung bình là $12,6 \pm 9,9$ tuổi, dao động từ 4- 43 tuổi.

3.2. Kết quả điều trị Emicizumab



Biểu đồ 3.1. Thay đổi tần suất chảy máu sau điều trị Emicizumab

Nhận xét: Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy 28/28 bệnh nhân (chiếm 100%) giảm tần suất chảy máu (ABR) sau điều trị Emicizumab.



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm chảy máu trước và sau điều trị bằng Emicizumab

Nhận xét: Trước điều trị, tất cả 28 bệnh nhân đều bị chảy máu với tần suất lên đến 20,8 lần (dao động từ 5 -37 lần). Kết thúc 24 tuần điều trị bằng Emicizumab, 22/28 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 78,6%) hoàn toàn không bị chảy máu ($p < 0,01$).

Bảng 3.1. Đặc điểm tần suất chảy máu trước và sau điều trị bằng Emicizumab

Loại hình chảy máu	n	Trước điều trị (lần/năm)		Sau điều trị (lần/năm)		p
		trung vị	min – max	trung vị	min – max	
ABR (tất cả các loại chảy máu được điều trị)	28	20,8	5 – 37	0,7	0 – 6,5	<0,001
AJBR		13	2 – 36	0	0– 4,33	<0,001

Ghi chú:

- ABR: Annual Bleeding Rate = tần suất chảy máu/năm
- AJBR: Annual Joint Bleeding Rate = tần suất chảy máu khớp/năm

Nhận xét: Khi bệnh nhân bị chảy máu và các chảy máu đó được điều trị (gọi là các loại chảy máu được điều trị), chúng tôi nhận thấy đối với tất cả các loại hình chảy máu có ABR giảm 96,2% (từ 20,8 lần/ năm xuống còn 0,7 lần/năm) và đối với chảy máu khớp AJBR giảm 100% (từ 13 lần/ năm xuống 0 lần/năm), sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.2: Một số đặc điểm trước và sau điều trị bằng Emicizumab

	n	Trước điều trị		Kết thúc điều trị		p
Số lượng khớp đích (X±SD, min – max)	28	1,32 ± 0,81	0-3	0		<0,001
Số ngày nghỉ học/nghi làm (X±SD, min – max)	28	25,3 ± 14,6	2-54	10,04 ± 3,74	7-27	<0,001
Số ngày nằm viện (trung vị) (min – max)	28	8	0-48	1	1-17	<0,001

Lượng FVIII sử dụng/ 24 tuần/1 bệnh nhân $X \pm SD$ (min – max)	28	12.278,9 $\pm$ 10.249,5	1.750-48.000	535,7 $\pm$ 1.710,1	0 – 8.500	<0,001
Tổng lượng FVIII sử dụng/ 24 tuần (IU)	28	319.25		15		<0,001

Nhận xét:

Tần suất chảy máu giảm do đó số ngày nghỉ học, nghỉ làm, thời gian nằm viện và số lượng yếu tố VIII điều trị chảy máu của người bệnh cũng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Cụ thể số ngày nghỉ giảm từ 25,3 ngày xuống còn 10,04 ngày; số ngày nằm viện giảm từ 8 ngày xuống 1 ngày; số lượng đơn vị yếu tố VIII sử dụng giảm từ

12.278,9 đơn vị yếu tố VIII/1 bệnh nhân xuống còn 535,7 đơn vị/bệnh nhân (giảm 95,3%).

Số lượng khớp đích giảm, trung bình mỗi người bệnh có 1,32 khớp đích ở giai đoạn trước điều trị dự phòng giảm xuống còn 0 khớp đích ở thời điểm kết thúc 24 tuần dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.3: Thay đổi của điểm khớp trước và sau điều trị Efficizumab

	Tuần 1	Tuần 13	Tuần 24	p
HJHS của tất cả các bệnh nhân (trung vị, min – max) (n = 28)	4,5 (0-54)	0 (0-44)	0 (0 – 40)	$P_{1-13} < 0,001$ $P_{1-24} < 0,001$
HJHS của bệnh nhân có tổn thương khớp trước đó (điểm HJHS > 0 ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu) (trung vị, min – max) (n = 11)		11,23 (1 – 44)	9,46 (0-40)	$P_{13-24} < 0,005$

Chú thích: HJHS = Hemophilia Joint Health Score – Điểm chức năng khớp

Nhận xét: Điểm chức năng khớp HJHS có sự cải thiện đáng kể khi so sánh ở thời điểm bắt đầu điều trị và tuần thứ 13, tuần 24 sau điều trị ($p < 0,001$). Đối với 11 người có tổn thương khớp từ trước (HJHS > 0 ở thời điểm bắt đầu) có sự cải thiện về điểm số khớp ở tuần thứ 24 so với tuần thứ 13 ($p < 0,005$).

Bảng 3.4: Sự thay đổi của chỉ số rAPTT và định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp 1 thì

	rAPTT ($X \pm SD$) (min – max)	FVIII đo bằng phương pháp 1 thì (%) ($X \pm SD$, min – max)	P (so sánh rAPTT các thời điểm)	P (so sánh nồng độ yếu tố VIII các thời điểm)
Tuần 1	3,57 $\pm$ 1,14 (1,78 - 5) (n = 28)	2,9 $\pm$ 2,2 (0,5 – 7,2) (n = 28)	$P_{1-2} < 0,01$	$P_{1-2} < 0,001$
Tuần 2	0,87 $\pm$ 0,1 (0,73 – 1,25) (n = 28)	195,2 $\pm$ 36,8 (134,2 – 262,2) (n = 28)	$P_{2-3} < 0,01$	$P_{2-3} < 0,001$
Tuần 3	0,78 $\pm$ 0,06	363,9 $\pm$ 57,1	$P_{3-4} < 0,01$	$P_{3-4} < 0,001$

	(0,68 – 0,89) (n =28)	(260,3 – 474,4) (n =28)		
Tuần 4	0,73 ± 0,06 (0,64 – 0,86) (n =28)	422,4 ± 87,2 (240,8 – 606) (n =19)	P4-5>0,05	P4-5>0,05
Tuần 5	0,72 ± 0,08 (0,63 - 1) (n =28)	478,4 ± 109 (347,4 – 680) (n =9)		
Tuần 9	0,74 ± 0,07 (0,62 – 0,98) (n =28)	398,6 ± 83,4 (259,3 – 485,6) (n =20)		
Tuần 13	0,78 ± 0,08 (0,63 – 0,97) (n =28)	303,3 ± 103,5 (103,6 -480,4) (n =25)		
Tuần 17	0,77 ± 0,08 (0,64 – 0,94) (n =26)	333,4 ± 92,7 (170,3 – 497,7) (n =25)		
Tuần 21	0,76 ± 0,07 (0,62 -0,90) (n =27)	344 ± 80,8 (203,6 – 474,8) (n =26)		
Tuần 24	0,76 ± 0,08 (0,64 – 0,95) (n =23)	318,4 ± 96,2 (142,8 – 453,2) (n =22)		
Tuần từ 5- 24	0,75 ± 0,08 (0,62 – 1)	347 ± 102,6 (103,6 – 680)		

Nhận xét:

Sau lần tiêm Emicizumab đầu tiên, bắt đầu từ tuần thứ 2 các kết quả xét nghiệm APTT và nồng độ yếu tố VIII đã có sự thay đổi rõ rệt. Trước điều trị Emicizumab, rAPTT có kết quả là $3,57 \pm 1,14$ (dao động từ 1,78 - 5) đã rút ngắn xuống còn $0,87 \pm 0,1$ (dao động từ 0,73 – 1,25) (bình thường rAPTT: 0,85 – 1,25). Ở các tuần tiếp theo, giá trị trung bình rAPTT vẫn có xu giảm thậm chí còn thấp hơn giá trị bình thường. Định lượng hoạt tính yếu tố VIII theo phương pháp 1 thì ở tuần đầu tiên là $2,9 \pm 2,2\%$ (dao động từ 0,5 – 7,2) do có một số

bệnh nhân đang được điều trị dự phòng bằng yếu tố VIII). Tuy nhiên, bắt đầu từ tuần thứ 2, nồng độ hoạt tính yếu tố VIII tăng rất cao so với giá trị bình thường và tiếp tục có xu hướng tăng sau các mũi tiêm nạp (2,3,4), đạt đỉnh ở tuần thứ 5 sau đó giảm nhẹ.

Từ tuần thứ 5 trở đi rAPTT và yếu tố VIII vẫn ở mức ngắn hơn và cao hơn so với giá trị bình thường. Không có bệnh nhân nào bị kéo dài APTT và giảm nồng độ yếu tố VIII trong quá trình điều trị.

3.2. Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab

Bảng 3.5: Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng emicizumab

	Đau tại vị trí tiêm	Sốt	Đi ngoài	Đau bụng	Đau đầu	Đỏ nơi tiêm	Buồn ngủ	Khó chịu	Huyết khối/vi huyết khối	Sốc phản vệ
Số lượng	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Tỉ lệ (%)	14,2	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	0	0

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là đau tại vị trí tiêm gặp ở 4 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 14,2%), chủ yếu đau mức độ nhẹ và hết ngay sau khi rút kim hoặc kéo dài 1-2 phút sau tiêm. Các tác dụng không mong muốn khác là sốt sau tiêm 4 ngày (38 – 38,5 độ C) và kéo dài 3 ngày thì hết; đi ngoài phân lỏng (xuất hiện sau 24 giờ sau tiêm và hết trong vòng 24 giờ); đau bụng quặn thành cơn xuất hiện sau tiêm 7 giờ và hết sau 36 giờ; đau đầu xuất hiện sau tiêm 1 giờ và hết sau 1,5 giờ; đỏ nơi tiêm hết sau 3-5 giờ; buồn ngủ và khó chịu kéo dài 2-3 ngày; các tác dụng không mong muốn này gặp ở những bệnh nhân khác nhau. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện huyết khối hoặc vi huyết khối. Không ai bị sốc phản vệ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong số các bệnh nhân được quản lý tại trung tâm Hemophilia viện Huyết học – Truyền máu TW, có 34 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện và đã tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, có 06 bệnh nhân không được điều trị đầy đủ theo phác đồ, do đó còn 28 bệnh nhân. Tất cả đều là nam giới, tuổi trung bình là $12,6 \pm 9,9$ tuổi, dao động từ 4 - 43 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng

tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả G. Giuffrida và cộng sự có tuổi trung bình của bệnh nhân là $18,7 \pm 8,6$ [5].

4.2. Kết quả điều trị Emicizumab

Qua nghiên cứu, với liều nạp là 3mg/ kg/ tuần trong 4 tuần, liều duy trì là 6 mg/kg/ mỗi 4 tuần (Q4W: once every 4 weeks) bắt đầu từ tuần thứ 5 đến hết 24 tuần chúng tôi nhận thấy có sự thay đổi rõ rệt về tình trạng chảy máu của bệnh nhân. Theo biểu đồ 3.1, có 28/28 bệnh nhân (chiếm 100%) giảm tần suất chảy máu (ABR) sau điều trị Emicizumab. Theo biểu đồ 3.2, trước điều trị, không có bệnh nhân nào trong 28 bệnh nhân không có chảy máu. Kết thúc 24 tuần điều trị bằng Emicizumab, 22/28 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 78,6%) hoàn toàn không bị chảy máu ($p < 0,0001$). Tác giả M. Shima và cộng sự cũng ghi nhận ở nhóm Q4W có 5/7 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 71,4%) không có chảy máu nào cần điều trị [7]. Tác giả J. Mahlangu cũng nhận thấy 56% bệnh nhân trong nhóm Q2W và 60% bệnh nhân trong nhóm Q4W không có chảy máu nào cần điều trị trong khi các bệnh nhân không dự phòng bằng Emicizumab đều có chảy máu cần điều trị [8].

Đối với các bệnh nhân vẫn còn gặp tình trạng chảy máu, có sự thay đổi rõ rệt về số lần chảy máu và tần suất chảy máu. Tỷ lệ

bệnh nhân có số lần chảy máu lớn hơn 5 lần giảm từ 96,4% (27/28 bệnh nhân) xuống còn 3,6% (1/28 bệnh nhân) ($p < 0,01$). Tính chung cho tất cả các loại chảy máu, ABR ở nhóm được điều trị giảm 96,2% (từ 20,8 lần/ năm xuống còn 0,7 lần/năm) và đối với chảy máu khớp AJBR giảm 100% (từ 13 lần/ năm xuống 0 lần/năm), sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của tác giả Patrick T. E. cũng nghiên cứu trên 18 bệnh nhân không có chất ức chế có ABR là $0,9 \pm 0,4$ [6]. Trong nghiên cứu HOHOEMI tiến hành ở bệnh nhân hemophilia không có chất ức chế < 12 tuổi, tác giả M. Shima và cộng sự ghi nhận ở nhóm Q4W, ABR các chảy máu cần điều trị là 0,7 (0,2 – 2,6 lần/ năm), các chảy máu này đều do chấn thương và không có chảy máu khớp tự phát. ABR cần điều trị này thấp hơn so với nhóm 3 mg/kg/ mỗi 2 tuần (Q2W: every 2 weeks) có ABR là 1,3 (0,6 -2,9)[7]. Trong nghiên cứu HAVEN 3 là nghiên cứu ở bệnh nhân Hemophilia không có chất ức chế > 12 tuổi, với liều Efficizumab duy trì 3 mg/kg/ mỗi 2 tuần, tác giả J. Mahlangu và cộng sự ghi nhận ABR cần điều trị là 1,3 (0,8 – 2,3 lần/năm), giảm 97% so với nhóm không điều trị Efficizumab có ABR là 38,2 lần/ năm ($p < 0,001$). Tất cả các chảy máu khác đều có ABR thấp hơn so với nhóm không dự phòng Efficizuamb. So sánh trong nhóm 48 bệnh nhân trước đó đã được dự phòng bằng yếu tố VIII (có ABR là 4,8 lần/ năm), các bệnh nhân có dự phòng Efficizumab có ABR là 1,5 (1,0–2,3 lần/năm), giảm 68% [8].

Như vậy, các kết quả nghiên cứu đều ghi nhận đối với tất cả các loại hình chảy máu, cả ở người lớn và trẻ em, thậm chí các bệnh nhân đã được điều trị dự phòng trước đó bằng yếu tố VIII thì khi điều trị bằng Efficizumab cũng cho hiệu quả rất vượt trội, làm giảm mạnh tần suất chảy máu, tần suất chảy máu không cần điều trị,..; tỷ lệ bệnh nhân không có bất kỳ chảy máu nào trong suốt quá trình dự phòng đều $> 50\%$ [1,2,9].

Ngoài việc làm giảm rất rõ rệt ABR so với nhóm không dự phòng Efficizumab, liều duy trì Efficizumab 6 mg/kg/ mỗi 4 tuần (Q4W) dường như đã đem lại hiệu quả cao hơn so với liều duy trì là 3 mg/kg/ mỗi 2 tuần (Q2W), điều này giúp làm giảm số lần điều trị Efficizumab trong 1 tháng cho bệnh nhân, từ đó tạo thuận lợi cho bệnh nhân và người nhà mà vẫn đem lại hiệu quả dự phòng chảy máu rất tốt [7].

Số lượng khớp đích cũng giảm, trung bình mỗi người bệnh có 1,32 khớp đích ở giai đoạn trước điều trị dự phòng giảm xuống còn 0 khớp đích ở thời điểm kết thúc 24 tuần dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.1). Tác giả M. Shima cũng ghi nhận chỉ có 1 bệnh nhân có khớp đích và khớp này không chảy máu trong suốt quá trình điều trị Efficizumab [7].

Tần suất chảy máu giảm do đó số ngày nghỉ học, nghỉ làm, thời gian nằm viện và số lượng yếu tố VIII điều trị chảy máu của người bệnh cũng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Cụ thể số ngày nghỉ giảm từ 25,3 ngày xuống còn 10,04 ngày (bảng 3.2). Trong nghiên cứu HAVEN 4, các tác giả cũng ghi nhận tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, có 28/41 (chiếm tỷ lệ 68,3%) bệnh nhân

có đi làm. Trong thời gian dự phòng Emicizumab, 65,9% bệnh nhân vẫn làm việc từ tuần thứ 4 đến tuần thứ 25, trong đó 92,6% bệnh nhân không phải nghỉ làm, trong khi tỷ lệ này trước nghiên cứu là 78,6% [10]. Số bệnh nhân được đi học trước nghiên cứu và ở tuần thứ 25 tương tự nhau (10/41 bệnh nhân). Tỷ lệ trung bình của số ngày nghỉ học trước nghiên cứu là 0,12 (0,01 – 0,24), đến tuần thứ 25 giảm chỉ còn 0,03 (0,0 – 0,1) [10].

Trong nghiên cứu HOHOEMI, tác giả M. Shima và cộng sự cũng nhận thấy tăng tỷ lệ bệnh nhân đăng ký với các hoạt động thể lực mức độ trung bình cũng như thời gian trung bình cho các hoạt động thể lực có nguy cơ trung bình/cao cũng tăng sau tuần đầu tiên [7]. Như vậy, điều trị Emicizumab đã đem lại không chỉ hiệu quả về hạn chế chảy máu cho các bệnh nhân mà còn giúp bệnh nhân có sức khỏe tốt hơn, có thể tham gia làm việc, học tập, tập luyện thể dục thể thao gần như những người bình thường khác [2, 7, 10].

Cũng theo bảng 3.2, tần suất chảy máu giảm do đó thời gian nằm viện và số lượng yếu tố VIII điều trị chảy máu của người bệnh cũng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Cụ thể, số ngày nằm viện giảm từ 8 ngày xuống 1 ngày; số lượng đơn vị yếu tố VIII sử dụng giảm từ 12.278,9 xuống còn 535,7 đơn vị/bệnh nhân (giảm 95,3%).

Điểm HJHS giúp đánh giá chức năng khớp, điểm càng thấp thể hiện chức năng khớp càng tốt (tốt nhất bằng 0). Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm số chức năng khớp HJHS có sự cải thiện đáng kể khi so sánh thời điểm bắt đầu điều trị, tuần thứ 13 và 24 sau điều trị ($p < 0,001$) (trung vị lần lượt

là 4,5; 0 và 0). Đối với 11 người có tổn thương khớp từ trước (điểm HJHS > 0 ở thời điểm bắt đầu) thì vẫn có sự cải thiện về điểm số khớp ở tuần thứ 24 so với tuần thứ 13 (từ 11,23 xuống 9,46 – ($p < 0,005$)) (bảng 3.3). Kiialainen A trong nghiên cứu HAVEN3 trên những bệnh nhân hemophilia không có chất ức chế cũng nhận thấy sự cải thiện của HJHS: giảm 2,13 (-3,96 - 0,29) ở tuần 49 và duy trì cho đến tuần thứ 97 so với lúc trước điều trị [11]. Mặc dù vậy chúng tôi cho rằng nếu bệnh nhân được điều trị sớm khi chưa có, hoặc có ít tổn thương khớp thì hiệu quả trên chức năng khớp của Emicizumab cũng sẽ được cải thiện hơn.

Ở tuần thứ 1, các kết quả xét nghiệm rAPTT và định lượng yếu tố VIII (theo phương pháp 1 thì) mang đặc trưng của những bệnh nhân hemophilia là APTT kéo dài và yếu tố VIII giảm với rAPTT = $3,57 \pm 1,14$ (dao động từ 1,78 – 5), nồng độ yếu tố VIII trung bình là $2,9 \pm 2,2\%$ (0,5 – 7,2%). Bắt đầu từ tuần thứ 2, xét nghiệm APTT đã rút ngắn rất nhanh (rAPTT giảm mạnh) và ở các tuần tiếp theo, rAPTT vẫn có xu hướng giảm thậm chí còn thấp hơn giá trị bình thường. Nồng độ hoạt tính yếu tố VIII có xu hướng tăng sau các mũi tiêm nạp (1,2,3,4), đạt đỉnh ở tuần thứ 5 (bảng 3.4). Các nghiên cứu đã cho thấy Emicizumab làm APTT rút ngắn rất nhiều mặc dù thực tế nồng độ yếu tố VIII rất thấp [2,4]. Để định lượng nồng độ yếu tố VIII và nồng độ ức chế yếu tố VIII thực tế của bệnh nhân phải làm bằng phương pháp 2 thì với huyết thanh bò. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào bị chảy máu và cần định lượng yếu tố VIII theo phương pháp “2 thì” để điều chỉnh liều

lượng yếu tố VIII trong quá trình điều trị, do đó không có bệnh nhân nào được định lượng yếu tố VIII theo phương pháp “2 thì”. Tuy nhiên, có thể sử dụng APTT và định lượng yếu tố VIII theo phương pháp “1 thì” để theo dõi bệnh nhân có kháng thể kháng Emicizumab hay không cũng như theo dõi sự tuân thủ của bệnh nhân trong trường hợp không định lượng được nồng độ Emicizumab. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào bị kéo dài APTT và giảm nồng độ yếu tố VIII trong quá trình điều trị. Điều này chứng tỏ không có bệnh nhân nào xuất hiện kháng thể chống Emicizumab. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác trên thế giới [2,4,7]. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy cần hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân về sự thay đổi của chỉ số xét nghiệm cũng như cấp thẻ cảnh báo cho bệnh nhân giúp tránh nhầm lẫn khi phân tích kết quả xét nghiệm nếu bệnh nhân phải đến khám, điều trị tại cơ sở y tế khác.

4.3. Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng emicizumab

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là đau tại vị trí tiêm gặp ở 4 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 14,2%), chủ yếu đau mức độ nhẹ và hết ngay sau khi rút kim hoặc kéo dài 1-2 phút sau tiêm. Các tác dụng không mong muốn khác là sốt sau tiêm 4 ngày (38 – 38,5 độ C) và kéo dài 3 ngày thì hết; đi ngoài phân lỏng (xuất hiện sau 24 giờ sau tiêm và hết trong vòng 24 giờ); đau bụng quặn thành cơn xuất hiện sau tiêm 7 giờ và hết sau 36 giờ; đau đầu xuất hiện sau tiêm 1 giờ và hết sau 1,5 giờ; đỏ nơi tiêm hết sau 3-5 giờ; buồn ngủ và khó chịu kéo dài 2-3 ngày; các tác

dụng không mong muốn này gặp ở những bệnh nhân khác nhau. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện huyết khối hoặc vi huyết khối. Không có bệnh nhân nào bị sốc phản vệ (bảng 3.5). Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. J. Oldenburg và cộng sự ghi nhận 543 các tác dụng ngoại ý ở 127 bệnh nhân, hầu hết các phản ứng đó là phản ứng tại vị trí tiêm (gặp ở 15% bệnh nhân). Tất cả các phản ứng đều ở mức độ nhẹ và được điều trị khỏi, ngoại trừ một trường hợp mức độ trung bình được cho là liên quan đến Emicizumab; không có bệnh nhân nào tử vong, bệnh lý huyết khối vi mạch, huyết khối hoặc không có bệnh nhân nào xuất hiện ức chế yếu tố VIII [8]. Tác giả M.Shima và cộng sự cũng nhận thấy ở nhóm các bệnh nhân duy trì liều 6mg/kg/ mỗi 4 tuần có 71 các tác dụng không mong muốn, thường là bầm tím nơi tiêm, viêm mũi họng, đỏ/ nóng rát nơi tiêm,... Không có tác dụng phụ nghiêm trọng hoặc biến cố huyết khối, bệnh lý huyết khối vi mạch... [7].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hiệu quả của Emicizumab trên 28 bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng không có chất ức chế yếu tố VIII chúng tôi rút ra kết luận:

1. Emicizumab tiêm dưới da liệu trình mỗi 4 tuần có hiệu quả tốt trong dự phòng chảy máu ở bệnh nhân hemophilia A không có chất ức chế, giảm ngoạn mục tần suất chảy máu so với chính bệnh nhân khi không được điều trị dự phòng (giảm 96.2% tần suất tất cả các chảy máu và 100% tần suất chảy máu khớp), làm cải thiện chức năng khớp.

2. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra khi điều trị bằng Emicizumab. Có 22 bệnh nhân chiếm 78,6% không bị chảy máu trong thời gian điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **E. Carlos Rodriguez-Merchan, Leonard A. Valentino**, 2019. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*, 2019: 11-20.
2. **Massimo Franchini, Giuseppe Marrano et al.**, 2019. Emicizumab for the treatment of hemophilia A: a narrative review. *Blood Transfusion*, 2019 (17): 223 – 228.
3. **Srivastava, A, Santagostino, et al.**, 2020. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 26(6): 1- 158.
4. **Bộ Y tế**, 2016, Quyết định số 4984/QĐ-BYT ngày 16/9/2016 về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh hemophilia sửa đổi, bổ sung”.
5. **Gaetano Giufida, Daniela Nicolosi et al**, 2021. Use of Emicizumab in patients with hemophilia A with and without inhibitors: A single center experience. *Blood* 138 (1): 42 - 48.
6. **Patrick T. Ebbert, F. Xavier et al.**, 2019. Emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*, 00: 1-6.
7. **Midori Shima, Keiji Nogami et al.**, 2019. A multicenter, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*, 25: 979 – 987.
8. **J. Mahlangu, J. Oldenburg et al.**, 2018. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 379(9):811-822.
9. **Warren B.B., Chan Adrian et al.**, 2021. Emicizumab initiation and bleeding outcome in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single – center report. *Res Pract Thromb Haemost*, 5: e12571.
10. **Pipe, Steven W et al.**, 2019. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology*, 6 (6): 295 – 305.
11. **Kiialainen A, Niggli M, Kempton CL, Castaman G, Chang T, Paz-Priel I, Adamkewicz JI, Levy GG**. Effect of emicizumab prophylaxis on bone and joint health markers in people with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 study. *Haemophilia*. 2022 Jul 29. doi: 10.1111/hae.14642. Epub ahead of print. PMID: 35905294.
12. **Phụ lục: Hemophilia Joint Health Score – Summary Score Sheet**

VAI TRÒ ROTEM TRONG CHẨN ĐOÁN RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU VÀ DỰ ĐOÁN NHU CẦU TRUYỀN MÁU Ở BỆNH NHÂN ĐA CHẤN THƯƠNG

Trần Thị Hằng¹, Nguyễn Văn Chính¹, Trịnh Thị Thu Hiền¹,
Nguyễn Thu Hạnh¹, Đoàn An Sơn¹, Trịnh Hồng Sơn¹, Nguyễn Thị Nữ²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đa chấn thương là cấp cứu ngoại khoa rất nặng, biến chứng thường gặp là rối loạn đông cầm máu phức tạp, xử trí khó và thường tử vong. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm xét nghiệm ROTEM, mối tương quan với xét nghiệm đông máu thường quy và xác định giá trị ngưỡng ROTEM trong dự báo rối loạn đông máu phải điều trị và truyền máu khối lượng lớn ở bệnh nhân đa chấn thương. **Đối tượng và Phương pháp:** Tiến cứu, phân tích mô tả cắt ngang dữ liệu đông máu ở 126 bệnh nhân được chẩn đoán đa chấn thương. **Kết quả:** Có mối tương quan tuyến tính thuận rất chặt chẽ giữa A5 và A10 FIBTEM với fibrinogen ($r=0,86$ và $0,85$). Ngưỡng để dự báo giảm đông ngoại sinh (INR > 1,5) của CFT EXTEM là 170 mm và của A5 EXTEM là 30 mm. Ngưỡng để dự báo số lượng tiểu cầu < 50 G/L của A5 EXTEM là 33 mm và A5 INTEM là 32 mm. Ngưỡng dự báo fibrinogen < 1,5 g/L của A5 EXTEM là 33 mm; A5 FIBTEM là 6 mm có độ tin cậy cao với AUC > 0,9 và có độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Thông số CFT của xét nghiệm INTEM và EXTEM có giá

trị nhất dự báo truyền máu khối lượng lớn với diện tích dưới đường cong là 0,80 và 0,806. **Kết luận:** Giá trị CFT, A5 và A10 của EXTEM tương quan chặt chẽ với đông máu thường quy, dự đoán tin cậy rối loạn đông máu phải điều trị và nhu cầu truyền máu khối lượng lớn ở bệnh nhân đa chấn thương.

Từ khóa: ROTEM; đa chấn thương

SUMMARY

THE ROLE OF ROTEM IN DIAGNOSIS OF COAGULOPATHY AND PREDICT BLOOD TRANSFUSION RISK IN POLYTRAUMA PATIENTS

Background: Polytrauma were severe emergency surgeries and their complication was often coagulopathy complex, which were difficult to deal with and could lead to fatality. **Objective:** Characterization of ROTEM, correlation with routine coagulation test and determination of ROTEM cutoff value in predicting coagulopathy and massive blood transfusion in polytrauma patients. **Subjects and Methods:** Prospective, cross-sectional descriptive analysis of coagulation data in 126 patients diagnosed with polytrauma. **Results:** There is a very close positive linear correlation between A5 and A10 FIBTEM with fibrinogen ($r=0,86$ and $0,85$). The threshold for predicting extrinsic hypocoagulability (INR > 1,5) for CFTEXTM is 170 mm and for A5EXTEM is 30 mm. The threshold for predicting platelets < 50 G/L of A5 EXTEM is 33 mm and A5 INTEM is

¹Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

²Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Phú Quốc

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Chính

SĐT: 0942.718.801

Email: chinhnhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2022

Ngày duyệt bài: 05/10/2022

32 mm. The predicted threshold for fibrinogen < 1,5 g/L of A5 EXTEM is 33 mm; A5 FIBTEM is 6 mm with high reliability with AUC > 0,9 and has high sensitivity and specificity. The CFT parameters of the INTEM and EXTEM tests were the most valuable predictors of massive blood transfusion with the AUC of 0,80 and 0,806. **Conclusions:** EXTEM CFT, A5, and A10 values are strongly correlated with routine coagulation, reliably predicting treatment-requiring coagulopathy and required for massive blood transfusion in polytrauma patients.

Keywords: ROTEM; Poly trauma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa chấn thương là cấp cứu ngoại khoa rất nặng, biến chứng thường gặp là rối loạn đông cầm máu phức tạp, xử trí khó và thường tử vong¹. Rối loạn đông máu ở bệnh nhân đa chấn thương là hậu quả của nhiều yếu tố khác nhau như mất nhiều máu, hòa loãng máu và truyền máu khối lượng lớn. Tỷ lệ rối loạn đông máu ở bệnh nhân đa chấn thương chiếm hơn 50% các trường hợp nhập viện đã được báo cáo ở nhiều nghiên cứu¹⁻³. Những bệnh nhân đến khoa cấp cứu trong tình trạng rối loạn đông máu, nguy cơ tử vong cao gấp 3-4 lần và nguy cơ tử vong trong 24 giờ đầu tiên cao gấp 8 lần. Rối loạn đông máu khi nhập viện không chỉ giới hạn ở tỷ lệ tử vong, mà còn liên quan đến các kết quả xấu khác của chấn thương như tổn thương thận cấp, tổn thương phổi cấp, tăng truyền máu đòi hỏi bệnh nhân phải nằm viện dài ngày.

Phát hiện sớm các rối loạn đông máu vẫn là một thách thức lớn đối với các bác sĩ lâm sàng, đặc biệt trong ngành ngoại khoa. Nhiều năm trở lại đây các xét nghiệm đông máu thường quy: thời gian Prothrombin (PT), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT), fibrinogen và số lượng tiểu cầu

(SLTC) vẫn được sử dụng để phát hiện các rối loạn đông máu của bệnh nhân chấn thương. Tuy nhiên, thời gian xử lý và thực hiện các xét nghiệm trên trong phòng xét nghiệm tương đối dài từ 30-60 phút, hơn nữa khi phát hiện bất thường có thể cần xét nghiệm thêm vòng 2 để xác định nguyên nhân; vì vậy, điều này có thể dẫn đến trì hoãn việc sử dụng các liệu pháp cầm máu kịp thời.

Những năm gần đây bên cạnh xét nghiệm đông máu thường quy, xét nghiệm ROTEM (rotational thromboelastometry – Đo độ đàn hồi cục máu) đánh giá quá trình đông máu ở trạng thái động, có thể làm tại phòng mổ và cho phép tiên lượng được nhiều hơn. Nó cung cấp không chỉ các thông tin về thời gian đông máu mà đồng thời còn cung cấp thông tin về sự ổn định có tính cơ học của cục máu đông và mô phỏng một cách chính xác quá trình đông máu diễn ra trong cơ thể với thời gian trả kết quả nhanh từ 10 – 20 phút từ đó có thể can thiệp điều trị nhanh và đặc hiệu. ROTEM cũng được chứng minh là hữu ích trong việc dự đoán tình trạng đông máu trong ghép gan, chảy máu sản khoa và phẫu thuật tim⁴.

Trên thế giới cũng như ở Việt Nam đã có nhiều công trình nghiên cứu về đa chấn thương, tuy nhiên ứng dụng xét nghiệm ROTEM còn ít được sử dụng trong nước, đặc biệt là vai trò các thông số ROTEM trong phát hiện sớm các rối loạn đông máu, dự báo và hướng dẫn truyền máu. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm xét nghiệm ROTEM ở bệnh nhân đa chấn thương và mối tương quan với xét nghiệm đông máu thường quy.*

2. *Xác định giá trị ngưỡng ROTEM trong dự báo rối loạn đông máu phải điều trị và truyền máu khối lượng lớn ở bệnh nhân đa chấn thương.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân chẩn đoán đa chấn thương tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức trong thời gian 05/2021 – 08/2021

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- BN tuổi từ 17-70
- Được chẩn đoán đa chấn thương với điều kiện ⁵:

- + Có từ 2 thương tổn trở lên.

- + Điểm ISS $\geq$ 16

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân bị rối loạn đông máu khác, đang dùng thuốc chống đông và chống tiêu sợi huyết, bệnh nhân có bệnh lý hệ thống, xơ gan, suy thận, huyết học ác tính.

Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, phân tích mô tả cắt ngang.

- Địa điểm tại khoa xét nghiệm Huyết học - Bệnh viện Việt Đức

- Thời gian: Từ 05/2021 – 08/2021

- Cỡ mẫu: Chọn toàn bộ (n=126) BN đa chấn thương thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

Các xét nghiệm và tiêu chuẩn chẩn đoán sử dụng trong nghiên cứu

Phương tiện và vật liệu nghiên cứu:

Mẫu máu:

- Lấy 2ml máu tĩnh mạch, chống đông natri citrate 3,2%, lấy huyết tương làm các xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen, 2 ml máu toàn phần làm ROTEM.

- Lấy 2 ml máu tĩnh mạch chống đông EDTA (1mg/ml) để đếm tiểu cầu.

- Thời điểm lấy mẫu: Mẫu máu được lấy ngay khi bệnh nhân nhập viện và được thực hiện trong vòng 2 giờ kể từ khi lấy mẫu.

Phương tiện, dụng cụ:

Máy đông máu ACL Top 750 CTS (IL –

Hoa kỳ), máy đếm tế bào tự động ADVIA 2120i (Sysmex-Hoa kỳ), máy xét nghiệm ROTEM delta (Tem International GmbH)

Các xét nghiệm đánh giá

- Xét nghiệm đông máu thường quy: PT (giây, %), INR), APTT (Giây, ratio), fibrinogen (g/L); số lượng tiểu cầu (G/L), các thông số đánh giá bất thường khi: PT<70%; APTT bệnh/chứng >1,2; fibrinogen <2g/L; lượng tiểu cầu <150 G/L.

- Xét nghiệm ROTEM (rotational thromboelastometry – Đo độ đàn hồi cục máu) thực hiện phân tích các thông số trên hệ thống máy ROTEM Delta của hãng Tem Innovations GmbH. Tất cả các bước được thực hiện theo quy trình xét nghiệm ROTEM tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Việt Đức. Bao gồm các xét nghiệm:

- + EXTEM: Đánh giá nhanh sự hình thành của cục máu đông, sợi huyết và tiêu sợi huyết thông qua việc kích hoạt con đường đông máu ngoại sinh.

- + INTEM: Đánh giá nhanh sự hình thành của cục máu đông, sợi huyết và tiêu sợi huyết thông qua việc kích hoạt con đường đông máu nội sinh.

- + FIBTEM: Cho phép đánh giá độ vững bền của cục máu đông hình thành bởi fibrinogen, với loại trừ ảnh hưởng của tiêu cầu (có ức chế tiêu cầu).

- Các thông số được sử dụng: thời gian đông máu (CT), thời gian hình thành cục máu đông (CFT), biên độ cục máu đông ở thời điểm 5 phút sau CT (A5) và 10 phút sau CT (A10), biên độ cực đại cục máu đông (MCF) trong đó các thông số CT, CFT, A5, A10 là thông số ROTEM sớm có giá trị (hình 1).



Hình 1: Các thông số xét nghiệm ROTEM

- Ngưỡng xét nghiệm sử dụng trong hướng dẫn truyền máu ở bệnh nhân đa chấn thương sử dụng theo “Hướng dẫn Châu Âu về quản lý chảy máu nhiều và rối loạn đông máu chấn thương sau: ấn bản thứ năm”⁶.

+ PT% < 45% (INR > 1,5)

+ Số lượng tiểu cầu < 50 G/L hoặc < 100 G/L ở bệnh nhân đang chảy máu.

+ Fibrinogen hoặc 1,5 g/l

- Truyền máu khối lượng lớn (TMKLL): là những trường hợp có yêu cầu truyền máu ≥ 10 đơn vị khối hồng cầu trong vòng 24 giờ.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0

- Các biến liên tục được biểu thị bằng giá

trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($X \pm SD$), hoặc phân nhóm biến nhị phân trình bày theo tỉ lệ (%).

- Mối tương quan giữa thông số ROTEM và xét nghiệm đông máu biểu thị bằng cách sử dụng hệ số tương quan của Pearson (r), kiểm định tương quan với $p < 0,05$.

- Đường cong ROC và diện tích dưới đường cong (AUC) được sử dụng xác định giá trị ngưỡng tối ưu của A5 và A10 trên EXTEM và FIBTEM để dự đoán rối loạn đông máu phải điều trị và truyền máu khối lượng lớn. Sử dụng chỉ số Youden (J) để xác định ngưỡng cắt tối ưu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung, so sánh nhóm TMKLL và không TMKLL (n=126)

Thông số	Chung n=126	TMKLL n=23	Không TMKLL n=103	P
Tuổi	40,8 $\pm$ 14,8	34,7 $\pm$ 13,7	42,1 $\pm$ 14,7	0,029
Nam n (%)	101 (80,2)	81(78,6)	20 (87,0)	0,80
ISS	26,0 $\pm$ 8,9	34,4 $\pm$ 11,8	24,2 $\pm$ 6,9	0,000
Số tạng tổn thương	2,76 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 1,2	2,5 $\pm$ 0,69	0,001
Glasgow	12,09 $\pm$ 3,4	10,6 $\pm$ 4,3	12,4 $\pm$ 3,1	0,072
Huyết áp	113 $\pm$ 17	102 $\pm$ 21	115 $\pm$ 15	0,000
Mạch	91 $\pm$ 19	104 $\pm$ 23	88 $\pm$ 17	0,003

KỶ YẾU CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CHUYÊN NGÀNH HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

Nhịp thở	20±3	21±3	20±3	0,240
Thân nhiệt	36,9±0,4	37,1±0,7	36,9±0,3	0,01
Calci	2,04±0,20	1,68±0,3	2,07±0,17	0,01
pH	7,35±0,09	7,3±0,07	7,4±0,1	0,729
HGB (g/L)	114,9±27,1	96,9±30,7	118,9±24,6	0,003
PLT (G/l)	199,7±123,2	128,1±74,7	213,2±128,1	0,009
INR	1,20±0,25	1,38±0,35	1,16±0,20	0,009
APTT _r	0,89±0,18	0,96±0,23	0,88±0,16	0,165
Fibrinogen (g/l)	2,74±1,46	1,89±1,11	2,93±1,46	0,002
D-dimer	43763±88151	70563±108818	38403±83063	0,147

Nhận xét: Có sự khác biệt giữa các thông số xét nghiệm đông máu thường quy giữa nhóm TMKLL và nhóm không TMKLL.

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm ROTEM ở bệnh nhân đa chấn thương

Thông số	Chung	TMKLL	Không TMKLL	p
	n=126	n=23	n=103	
EXTEM				
CT (giây)	68,8	74,4±24,9	67,7±25,9	0,287
CFT (giây)	139,0	217,3±124,1	123,0±94,7	0,004
Góc α (độ)	66,3±9,9	59,1±11,3	67,9±9,7	0,000
A5 (mm)	37,3±10,5	28,1±10,8	39,0±9,8	0,000
A10 (mm)	47,0±10,4	37,5±9,9	48,8±9,5	0,000
MCF (mm)	55,5±8,8	48,2±9,9	58,4±7,9	0,000
CLI30 (%)	99,6±2,3	100±0	99,4±6,0	0,644
CLI60 (%)	89,7±21,2	87,7±30,1	90,8±18,4	0,659
INTEM				
CT (giây)	192,7±36,2	211,6±40,0	118,9±34	0,01
CFT (giây)	141,0±118,2	237,0±176,8	122,4±96,5	0,007
Góc α (độ)	59,6±12,5	68,6±9,6	57,6±13,2	0,001
A5 (mm)	36,3±10,2	27,2±9,5	38,1±9,4	0,000
A10 (mm)	46,4±10,4	37,2±10,5	48,2±9,5	0,000
MCF (mm)	55,5±8,8	48,2±9,9	56,9±7,8	0,000
CLI30 (%)	99,6±2,3	100±0	99,5±2,5	0,402
CLI60 (%)	89,7±21,2	83,2±35,9	91,02±18,4	0,348
FIBTEM				
CT (giây)	128,7	126,8±197,4	129,0±536,9	0,986
A5 (mm)	10,9±7,4	7,6±4,3	11,6±7,7	0,027
A10 (mm)	12,1±8,1	8,5±4,8	12,7±8,4	0,035
MCF (mm)	13,5±8,8	10,0±5,8	14,10±9,2	0,014
CLI30 (%)	99,6±2,4	99,1±2,9	98,7±10,2	0,870
CLI60 (%)	94,2±21,8	84,8±36,6	95,12±19,6	0,235

Nhận xét:

- Với các thông số CT, CLI30; CLI60 của cả ba xét nghiệm INTEM, EXTEM và FIBTEM không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm TMKLL và nhóm không TMKLL với $p > 0,05$.

- Các thông số góc alpha, CFT và biên độ cục máu đông (Ax) của cả 3 xét nghiệm INTEM, EXTEM, FIBTEM đều cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa nhóm TMKLL và nhóm không TMKLL với $p < 0,05$.

3.2. Mối tương quan xét nghiệm ROTEM và các đông máu thường quy**Bảng 3: Tương quan giữa ROTEM và các xét nghiệm đông máu thường quy**

Thông số	APTT giây	PT giây	PLT (G/l)	Fibrinogen (g/l)
INTEM	CT	$r=0,61; p<0,01$	-	
	CFT	$r=0,65; p<0,01$	$r=-0,33; p=0,00$	$r=-0,54; p=0,00$
	A5	$r=-0,36; p<0,01$	$r=0,61; p=0,00$	$r=0,75; p=0,00$
	A10	$r=-0,38; p<0,01$	$r=0,56; p=0,00$	$r=0,77; p=0,00$
	MCF	$r=-0,39; p<0,01$	$r=0,58; p=0,00$	$r=0,74; p=0,00$
EXTEM	CT	-	$r=0,31; p<0,01$	-
	CFT	-	$r=0,66; p<0,01$	$r=-0,53; p=0,00$
	A5	-	$r=-0,50; p<0,01$	$r=0,61; p=0,00$
	A10	-	$r=-0,56; p<0,01$	$r=0,75; p=0,00$
	MCF	-	$r=-0,55; p<0,01$	$r=0,76; p=0,00$
FIBTEM	A5	-	-	$r=0,74; p=0,00$
	A10	-	-	$r=0,86; p=0,00$
	MCF	-	-	$r=0,85; p=0,00$

*Ghi chú: PLT: Số lượng tiểu cầu; Fib: Fibrinogen; CTEX: CT EXTEM là thời gian đông máu được kích hoạt theo đông máu ngoại sinh; A5, A10EX: A5, A10 EXTEM là biên độ cục máu đông của EXTEM tại thời điểm 5 phút sau CT; A5, A10 FIB: A5, A10 FIBTEM là biên độ cục máu đông của FIBTEM tại thời điểm 5 phút. MCF là biên độ cục máu đông tối đa.

Nhận xét:

- Có mối tương quan thuận mức độ vừa

giữa PT-giây với CFT EXTEM và tương quan thuận giữa APTT-giây với CFT INTEM (r lần lượt là 0,66 và 0,65).

- Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa A5 EXTEM và A10 EXTEM với số lượng tiểu cầu (r lần lượt là 0,61 và 0,50) và với fibrinogen (r lần lượt là 0,75 và 0,76).

- Có mối tương quan tuyến tính thuận rất chặt chẽ giữa A5 và A10 FIBTEM với fibrinogen ($r=0,86$ và 0,85).

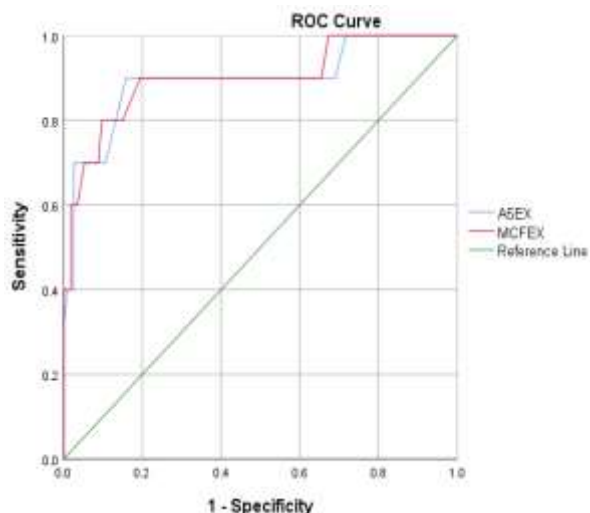
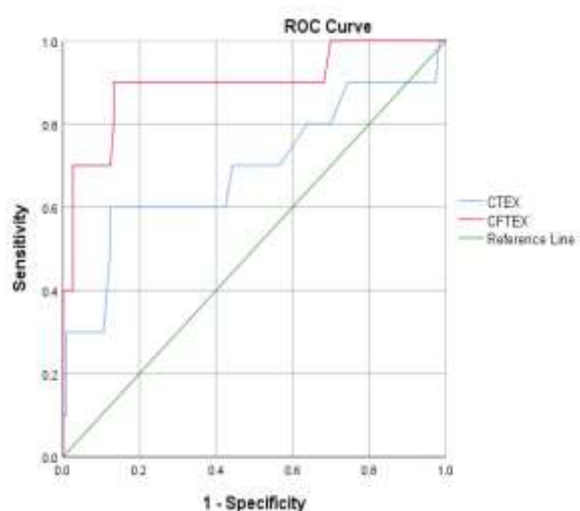
- Chỉ có mối tương quan mức độ trung

bình giữa các thông số CT của EXTEM và INTEM với xét nghiệm PT và APTT (r lần lượt là 0,31 và 0,61).

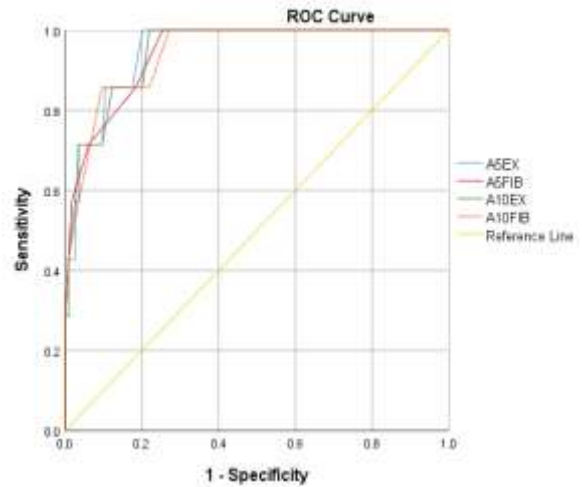
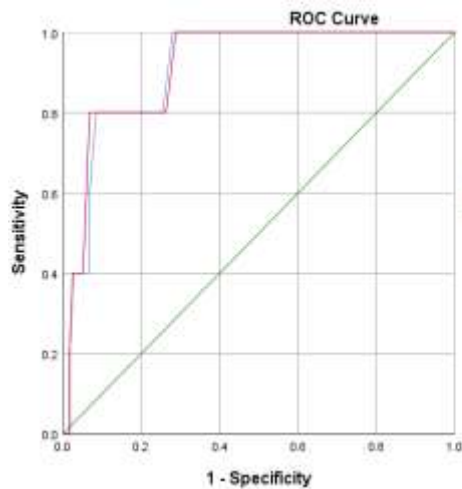
3.3. Giá trị dự báo rối loạn đông máu cần điều trị của các thông số ROTEM sớm

Bảng 4: Giá trị cut-off các thông số ROTEM dự đoán rối loạn đông máu phải điều trị ở bệnh nhân đa chấn thương

Tình trạng	Giá trị dự báo	Giá trị ROTEM	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p
Giảm đông Ngoại sinh	INR > 1,5	CFTEX $\geq$ 170 mm	90%	86,7%	0,897	< 0,01
		A5EXTEM $\leq$ 30 mm	90%	84,1%	0,895	< 0,01
Giảm tiểu cầu	SLTC < 50 G/L	A5EX $\leq$ 33 mm	100%	71,0%	0,910	< 0,01
		A5IN $\leq$ 32 mm	100%	72,0%	0,914	< 0,01
Giảm Fibrinogen	Fibrinogen < 1,0 g/L	A5FIB $\leq$ 6 mm	100%	74,6%	0,943	< 0,01
		A10FIB $\leq$ 7 mm	100%	72,8%	0,942	< 0,01
		A5EX $\leq$ 30 mm	100%	79,8%	0,950	< 0,01
		A10EX $\leq$ 42 mm	100%	78,1%	0,945	< 0,01
Giảm Fibrinogen	Fibrinogen < 1,5 g/L	A5FIB $\leq$ 6 mm	95%	83,2%	0,950	< 0,01
		A10FIB $\leq$ 7 mm	95%	81,2%	0,957	< 0,01
		A5EX $\leq$ 33 mm	90%	81,2%	0,920	< 0,01
		A10EX $\leq$ 44 mm	95%	77,2%	0,925	< 0,01



Biểu đồ 1: ROC các thông số EXTEM dự báo INR > 1.5



Biểu đồ 2: ROC các thông số ROTEM dự báo PLT < 50 G/L và Fibrinogen < 1,5 g/L

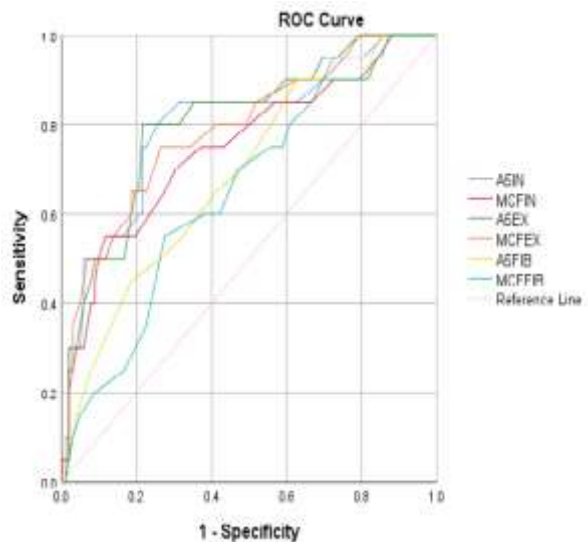
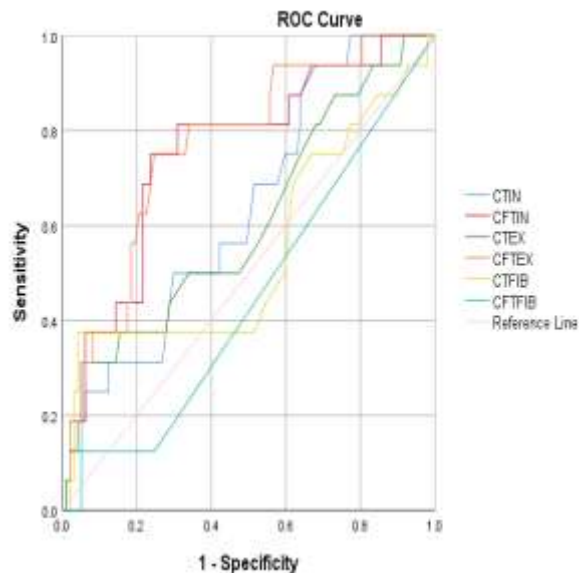
Nhận xét bảng 4 và biểu đồ 1, biểu đồ 2:

- Ngưỡng để dự báo giảm đông ngoại sinh (INR > 1,5) của CFT EXTEM là 170 mm và của A5 EXTEM là 30 mm với độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

- Ngưỡng để dự báo SLTC < 50 G/L của A5 EXTEM là 33 mm và A5 INTEM là 32 mm.

- Ngưỡng dự báo fibrinogen < 1,5 g/L của A5 EXTEM là 33 mm; A10 EXTEM là 44 mm; A5 FIBTEM là 6 mm và A10 FIBTEM là 7 mm có độ tin cậy cao với AUC > 0,9 và có độ nhạy, độ đặc hiệu cao.

3.4. Giá trị dự báo truyền máu, truyền máu khối lượng lớn



Biểu đồ 3: ROC dự báo truyền máu khối lượng lớn của các thông số ROTEM

Bảng 5: Giá trị cut-off các thông số ROTEM dự báo truyền máu khối lượng lớn ở bệnh nhân đa chấn thương

Thông số ROTEM	Ngưỡng Cut-off tối ưu	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p
CT INTEM	≥ 227 mm	35,1%	93,1%	0,662	<0,05
CFT INTEM	≥ 124 mm	80,0%	76,5%	0,80	<0,01
A5 INTEM	≤ 35 mm	80%	73,7%	0,799	<0,01
MCF INTEM	≤ 55 mm	70%	68,9%	0,749	<0,01
CT EXTEM	-	-	-	0,571	>0,05
CFT INTEM	≥ 126 mm	80,0%	74,8%	0,806	<0,01
A5 EXTEM	≤ 34 mm	80,0%	77,7%	0,806	<0,01
MCF EXTEM	≤ 55 mm	75,0%	72,8%	0,789	<0,01
A5 FIBTEM	≤ 9 mm	65,0%	59,4%	0,685	<0,01
MCF FIBTEM	≤ 10 mm	60,0%	62,4%	0,650	>0,05

Nhận xét bảng 5 và biểu đồ 3: Các thông số xét nghiệm ROTEM có khả năng phân biệt nhóm TMKLL và không TMKLL. Trong đó các thông số CFT của xét nghiệm INTEM và EXTEM có giá trị nhất với diện tích dưới đường cong là 0,80 và 0,806, tiếp đến là thông số A5 của EXTEM và A5 của INTEM với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,806 và 0,799, có độ nhạy và độ đặc hiệu khá tốt.

Các thông số CT của EXTEM và INTEM có giá trị dự báo kém với nhu cầu truyền máu khối lượng lớn của bệnh nhân đa chấn thương.

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian từ tháng 05/2021 đến tháng 08/2021, 126 bệnh nhân đa chấn thương tại bệnh viện Việt Đức đủ tiêu chuẩn đưa vào nhóm nghiên cứu. Trong nghiên cứu, bảng 1 ghi nhận bệnh nhân nam chiếm chủ yếu với tỉ lệ 80,2%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu Trần Thị Hằng (84,2%) và cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn

Trường Sơn (72,2%)^{1,3}. Tỉ lệ nam ở nhóm TMKLL là 87,0% cao hơn so với nhóm không TMKLL, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Tỉ lệ nam giới chiếm chủ yếu ở nhóm bệnh nhân đa chấn thương vì các hành vi liên quan đến vận chuyển có hoặc không có sử dụng rượu phổ biến hơn ở nam giới và có khả năng bị tổn thương cao hơn².

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $40,8 \pm 14,8$ (bệnh nhân nhỏ nhất là 16 và bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 70), kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả tại Việt Nam^{1,3} và các nghiên cứu khác trên thế giới^{2,7}. Các tác giả cho rằng chấn thương là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu ở những người từ 5 - 44 tuổi².

Bảng 1 cho thấy những bệnh nhân truyền TMKLL có mức độ chấn thương nặng hơn, điểm ISS là 34,4 cao hơn so với nhóm không TMKLL và có số tạng tổn thương trung bình cao hơn là 3,2 so với 2,5 ở nhóm TMKLL. Các thông số cơ bản cũng cho thấy bệnh

nhân nhóm TMKLL có dấu hiệu sốc rõ rệt hơn. Bảng 2 cho thấy các chỉ số ROTEM bất thường hơn so với nhóm không TMKLL, đặc biệt có sự khác biệt rõ rệt giữa các thông số liên quan đến thời gian phản ánh tốc độ hình thành cục đông (CFT EXTEM; CFT INTEM) và các thông số đánh giá độ bền cục đông (A5, A10, MCF) kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu tác giả Stettler⁸. Tuy nhiên không có sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm TMKLL và không TMKLL với các thông số CT; LI30 và LI60, điều này có thể đã được thể hiện rõ trong bảng 3, khi mà các thông số thời gian hình thành cục đông CT chỉ có mức độ tương quan trung bình với các xét nghiệm đông máu thường quy.

Trong nghiên cứu này bảng 3 cho thấy có sự tương quan mức độ trung bình giữa xét nghiệm PT và thông số CT-EXTEM với hệ số tương quan 0,31; $p < 0,01$. Tác giả David ghi nhận rằng mối tương quan giữa thông số INR và CT EXTEM giảm ở nhóm có mức độ chấn thương nặng ISS > 25 với $r = 0,399$ ⁹. Như vậy, có thể thông số CT không phải là thông số tối ưu cho việc dự báo truyền máu, TMKLL ở nhóm bệnh nhân đa chấn thương, chấn thương nặng, cụ thể trong nghiên cứu này CT EXTEM có giá trị dự báo thấp với diện tích dưới đường cong AUC: 0,571 (Bảng 5). Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với kết quả các nghiên cứu của Hagemo⁷ với AUC của CTEXTTEM là: 0,68 và Stettler với AUC CT EXTEM là 0,71⁸, mặc dù vậy, trong các nghiên cứu đều cho thấy rằng CT EXTEM không phải là thông số có giá trị dự báo tốt nhất cho TMKLL ở bệnh nhân đa chấn thương.

Trong các thông số ROTEM, CFT của INTEM và EXTEM thể hiện mối tương quan khá với APTT và PT tương ứng $r = 0,65$ và $r = 0,66$, mức độ tương quan tốt hơn so với

thông số CT của INTEM và EXTEM. Trong nghiên cứu của Rugeri thông số CFT INTEM và EXTEM cũng cho kết quả tương quan tốt với APTT, PT tương ứng với $r = 0,91$ và $r = 0,62$ trong khi thông số CT có mức độ tương quan kém hơn¹⁰. Như vậy mối tương quan khá chặt chẽ giữa PT và CFT-EXTEM; APTT và CFT INTEM ở bệnh nhân đa chấn thương của nghiên cứu gợi ý rằng CFT có thể là thông số có thể thay thế PT và APTT đáng tin cậy. Với ưu điểm đánh giá quá trình đông máu sử dụng máu toàn phần trong đó ghi nhận sự tương tác giữa cả các yếu tố đông máu, yếu tố chống đông và tế bào. Ngoài ra, do thực hiện trên máu toàn phần nên có thể thực hiện ngay khi lấy mẫu vì vậy thời gian để có kết quả sớm hơn so với đông máu thường quy để phù hợp với yêu cầu khẩn cấp. Khi đánh giá vai trò của CFT trong tiên lượng nhu cầu TMKLL thông số này cũng là những thông số có giá trị nhất với AUC=0,80 của INTEM và 0,806 của EXTEM (bảng 5). Chúng tôi xác định được ngưỡng cut off của CFT INTEM ≥ 124 mm dự báo nhu cầu TMKLL với độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 76,5%. Ngưỡng cut off của CFT EXTEM ≥ 126 mm dự báo nhu cầu TMKLL với độ nhạy 80% và đặc hiệu 74,8%.

Ở bệnh nhân chấn thương giá trị PT (INR > 1,5) được khuyến cáo là sử dụng chế phẩm máu là huyết tương tươi, giá trị tiểu cầu < 50 G/L là ngưỡng được khuyến nghị truyền tiểu cầu và ngưỡng fibrinogen 1,5 g/L đối với việc sử dụng tủa lạnh yếu tố. Đây là những giá trị quan trọng có thể gợi ý các quyết định sử dụng chế phẩm máu của bệnh nhân⁶. Trong nghiên cứu, chúng tôi có thể dự đoán các giá trị quan trọng trên từ các thông số ROTEM một cách đáng tin cậy. Kết quả bảng 4 cho thấy CFT EXTEM ≥ 170 giây và A5 EXTEM ≤ 30 mm là những giá trị dự báo

tốt nhất cho giảm đông ngoại sinh với INR > 1,5 với độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu lần lượt là 86,7% và 84,1%. Các thông số A10 và A15 EXTEM cũng có giá trị dự báo INR PT >1,5 với diện tích dưới đường cong rất cao AUC=0,98, có độ nhạy 87% và độ đặc hiệu lên đến 100%, giá trị ngưỡng của A15 EXTEM ≤ 32 mm đã được báo cáo bởi tác giả Rugeri¹⁰. Trong một nghiên cứu khác thông số A5 EXTEM ≤ 37 mm dự báo rối loạn đông máu ở bệnh nhân đa chấn thương với diện tích dưới đường cong AUC=0,79 và CFT EXTEM cũng có giá trị dự báo rối loạn đông máu tốt với AUC=0,73⁷.

Đề dự báo số lượng tiểu cầu < 50 G/L, ngưỡng khuyến cáo truyền tiểu cầu ở bệnh nhân đa chấn thương, hai thông số A5 EXTEM ≤ 33 mm và A5 INTEM ≤ 32 mm có giá trị dự báo tốt nhất với diện tích dưới đường cong AUC lần lượt là 0,910 và 0,914, độ nhạy 100% độ đặc hiệu đều trên 70% (Bảng 4). Cũng là dự báo tiểu cầu < 50 G/L, nhưng tác giả Rugeri sử dụng thông số A15 INTEM ≤ 46 mm với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 80%, giá trị dự báo rất tốt AUC=0,92¹⁰. Vai trò của thông số A5, A10 cũng đã được chứng minh có hiệu quả trong tiên lượng truyền tiểu cầu ở bệnh nhân ghép gan¹¹, trong nghiên cứu của N.V. Chinh giá trị ngưỡng A5 EXTEM ≤ 23 mm với AUC=0.91 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Nghiên cứu của Hashir cũng ghi nhận vai trò A5 EXTEM trong dự báo giá trị tiểu cầu < 50 G/L với AUC=0,915.

Đối với fibrinogen, giảm fibrinogen máu là thành phần chính của rối loạn đông máu trong chấn thương và có mối liên quan chặt chẽ với tỷ lệ tử vong, tuy nhiên, câu hỏi về thời điểm và cách bổ sung fibrinogen vẫn chưa được giải đáp. Nhiều quy trình về quản lý xuất huyết nặng được công bố trong

những năm gần đây, bao gồm Hướng dẫn của Châu Âu về việc xử lý nhiều máu và rối loạn máu sau chấn thương: ấn bản thứ năm⁶. Khuyến cáo hướng tới nồng độ fibrinogen huyết tương ở mức bình thường, tức là 1,5 g/L. Spagnolello và cộng sự phát triển một phác đồ truyền máu ở bệnh nhân đa chấn thương trong đó hoàn toàn không sử dụng thông số CT vì cho rằng CT có thể kéo dài do giảm fibrinogen, tiểu cầu và các yếu tố đông máu khác ngoài sợi huyết. Tuy nhiên, thiếu hụt yếu tố đông máu khác ngoài fibrinogen thường không phải là đặc điểm của rối loạn đông máu trong chấn thương¹². Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thông số ROTEM sớm bao gồm A5, A10 FIBTEM và A5, A10 EXTEM đều có giá trị rất tốt dự báo fibrinogen < 1,5 g/L với AUC > 0,90. Các ngưỡng được xác định: A5 FIBTEM ≤ 6 mm; A10 FIBTEM ≤ 7 mm; A5EXTEM ≤ 33 mm và A10 EXTEM ≤ 44 mm, tất cả các thông số trên đều dự báo Fibrinogen < 1,5 g/L với độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao. Việc sử dụng các thông số A10 FIBTEM và A10 EXTEM trong dự báo giảm fibrinogen cũng đã được báo cáo ở một số tác giả. Như vậy rõ ràng thông số A5, A10 rất có giá trị trong việc hướng dẫn chỉ định truyền Fibrinogen, chúng tôi lựa chọn thông số A5, A10 vì thông số này cho kết quả trong thời gian ngắn khoảng 5-10 phút giúp các nhà lâm sàng chỉ định truyền máu kịp thời và chính xác.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu xét nghiệm đông máu trên 126 bệnh nhân đa chấn thương tại bệnh viện Việt Đức cho thấy: Có mối tương quan chặt chẽ giữa các thông số ROTEM sớm CFT, A5, A10 của các xét nghiệm ROTEM với thông số đông máu thường quy. Giá trị CFT,

A5 và A10 của EXTEM có thể dự đoán tin cậy rối loạn đông máu phải điều trị và nhu cầu truyền máu khối lượng lớn ở bệnh nhân đa chấn thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Trường Sơn, Trần Quý Phương Linh, Trần Thanh Tùng, Tô Phước Hải.** Khảo sát một số đặc điểm rối loạn đông máu trên bệnh nhân đa chấn thương tại Bệnh viện Chợ rẫy. *Y Học TP Hồ Chí Minh.* 2010;15(4):235-238.
2. **Puranik GN, Verma TYP, Pandit GA.** The Study of Coagulation Parameters in Polytrauma Patients and Their Effects on Outcome. *J Hematol.* 2018;7(3):107-111.
3. **Trần Thị Hằng, Hà Văn Phú, Nguyễn Thu Hạnh, Nguyễn Thị Diễm, Nguyễn Văn Chính.** Khảo sát tình trạng rối loạn đông máu trên bệnh nhân đa chấn thương tại bệnh viện hữu nghị Việt Đức năm 2017. *Y Học Việt Nam.* 2018;567(5):766-774.
4. **Whiting D, DiNardo JA.** TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014;89(2):228-232.
5. **Rau CS, Wu SC, Kuo PJ, et al.** Polytrauma Defined by the New Berlin Definition: A Validation Test Based on Propensity-Score Matching Approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(9).
6. **Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.** The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23(1):98.
7. **Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, et al.** Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care.* 2015;19:97.
8. **Stettler GR, Moore EE, Nunns GR, et al.** Rotational thromboelastometry thresholds for patients at risk for massive transfusion. *J Surg Res.* 2018;228:154-159.
9. **David JS, Durand M, Levrat A, et al.** Correlation between laboratory coagulation testing and thromboelastometry is modified during management of trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery.* 2016;81(2):319-327.
10. **RUGERI L, LEVRAT A, DAVID JS, et al.** Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. 2007;5(2):289-295.
11. **Nguyễn Văn Chính, Trần Thị Hằng, Nguyễn Thị Diễm, et al.** Giá trị của thông số xét nghiệm đo độ đàn hồi cục máu sớm trên bệnh nhân ghép gan. *Y Học TP Hồ Chí Minh.* 2021;25(6):101-108.
12. **Spagnolello O, J Reed M, Dauncey S, et al.** Introduction of a ROTEM protocol for the management of trauma-induced coagulopathy. *Trauma.* 2020;23(4):308-321.

BÁO CÁO 2 TRƯỜNG HỢP VON WILLEBRAND TYPE 2B TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW

Đào Thị Thiết¹, Trần Thị Kiều My², Nguyễn Thị Mai¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả cách tiếp cận với chẩn đoán trường hợp bệnh nhân vWD type 2B

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả 2 ca bệnh chẩn đoán von Willebrand type 2B đầu tiên tại Viện Huyết học - Truyền máu TW.

Trường hợp ca lâm sàng: 2 bệnh nhân nam tuổi lần lượt là 6 và 37 tuổi, có mối quan hệ huyết thống trực hệ (bố - con). Biểu hiện lâm sàng xuất huyết dưới da và niêm mạc kéo dài. Số lượng tiểu cầu giảm dưới 100G/L. Nồng độ hoạt tính vWF giảm rõ rệt, tỷ lệ vWF Act/Ag và vWF: CB/Ag <0,7. Bệnh nhân có tăng đáp ứng với ristocetin và chẩn đoán phân biệt vWD type tiểu cầu bằng ngưng tập với ristocetin ở nồng độ thấp với mẫu trộn.

Từ khóa: bệnh von Willebrand, von Willebrand type 2B.

Objective: Describe the approach to diagnosis of patients with vWD type 2B

Subject and method: Description of 2 cases diagnosed with von Willebrand type 2B at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Clinical case: 2 male patients aged 6 and 37 years, respectively, with a direct blood relationship (father - son) with clinical manifestations of prolonged subcutaneous and mucosal bleeding. Platelet counts fell below 100G/L. The concentration of vWF activity decreased significantly, the ratio vWF: Act/Ag and vWF:CB/Ag <0.7. The patients had an increased response to ristocetin and differential diagnosis of platelet-type WD by aggregation with ristocetin at low concentrations with the mixed sample.

Keywords: von Willebrand disease, von Willebrand type 2B.

SUMMARY

REPORT 2 CASES OF VON WILLEBRAND TYPE 2B AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Von Willebrand (vWD) là bệnh ưa chảy máu di truyền phổ biến trên thế giới, bệnh gặp ở cả 2 giới, di truyền trên NST thường, đặc điểm di truyền tùy thuộc vào type bệnh. Chảy máu niêm mạc kéo dài là đặc điểm lâm sàng thường gặp, tuy nhiên mức độ xuất huyết khác nhau giữa các type bệnh¹.

Bệnh được phân loại thành 3 type trong đó type 1 và type 3 liên quan đến bất thường số lượng yếu tố vWF, type 2 do bất thường các chức năng. Tùy thuộc vào chức năng bất thường, type 2 bao gồm các type 2A, 2B, 2M và 2N, trong đó vWD type 2B là type có đặc

¹Viện Huyết học Truyền máu TW

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thiết

SĐT: 0985.546.228

Email: daothiet.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 24/8/2022

Ngày duyệt bài: 19/10/2022

điểm thường giảm tiểu cầu, giảm vWF trọng lượng phân tử cao².

Để chẩn đoán xác định cũng như phân loại bệnh cần kết hợp nhiều xét nghiệm khác nhau, tuy nhiên hiện nay ở tại Việt Nam chưa đủ phương tiện để phân loại được đầy đủ vWD type 2.

Trong bài, chúng tôi mô tả về đặc điểm 2 ca bệnh vWD type 2B đầu tiên được chẩn đoán tại Viện Huyết học - Truyền máu TW.

II. CÁC KỸ THUẬT SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

Khám lâm sàng, thu thập các đặc điểm về xuất huyết của bệnh nhân và gia đình.

Mẫu xét nghiệm là máu toàn phần được chống đông bằng natri citrate 3,2%, ly tâm với tốc độ 1500g/phút trong 15 phút để thực hiện xét nghiệm đông máu PT, APTT, Fibrinogen, định lượng VIII, vWF: Ag,

vWF: Act trên hệ thống máy ACL TOP 750. Định lượng hoạt tính gắn collagen bằng nguyên lý miễn dịch hóa phát quang trên hệ thống máy HemosIL-Acustar.

Ly tâm tốc độ 170g/phút trong 10 phút để thực hiện xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu với ristocetin (RIPA) trên máy Chronolog 530VS. Xét nghiệm thực hiện ở 2 nồng độ ristocetin bình thường (1,25mg/ml) và nồng độ thấp (0,6mg/ml).

Mẫu chứng khi thực hiện xét nghiệm RIPA trộn là huyết tương giàu tiểu cầu không đáp ứng ngưng tập với ristocetin ở nồng độ 0,6mg/ml.

Tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh von Willebrand³

Thang điểm chảy máu BAT 2010⁴

III. TRƯỜNG HỢP CA BỆNH

Tóm tắt đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của 2 ca bệnh von Willebrand:

Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
Tuổi (năm)	6	37
Giới	Nam	Nam
Vị trí xuất huyết	XHDD, chảy máu mũi	XHDD
Điểm chảy máu (BAT)	11	6
Tiền sử gia đình	Bố bị bệnh	Con bị bệnh

Nhận xét: Bệnh nhân có mối quan hệ huyết thống trực hệ (bố - con), đặc điểm lâm sàng tương tự và tổng điểm chảy máu BAT bất thường.

Bảng 2: Đặc điểm xét nghiệm đông cầm máu vòng đầu

Xét nghiệm	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bình thường
rAPTT (bệnh/chứng)	1,25	1,2	<1,2
Fibrinogen (g/l)	3,68	3,31	2 – 4
Prothrombin time (%)	74	101	70 - 140
Số lượng tiểu cầu (G/L)	96	40	150 - 450
MPV (fl)	11	10,8	7 - 11

Nhận xét: Bệnh nhân có APTT kéo dài. Số lượng tiểu cầu của 2 bệnh nhân đều giảm (<100G/L).

Bảng 3: Đặc điểm một số xét nghiệm chẩn đoán von Willebrand

Xét nghiệm	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bình thường
vWF: Ag (%)	45,4	45,9	>50%
vWF: Act (%)	0	6,7	>50%
vWF: CB (%)	16	18,5	>50%
VIII (%)	22,2	23,3	>50%
Tỷ lệ vWF: Act/Ag	0	0,14	$\geq 0,7$
Tỷ lệ vWF: CB/Ag	0,35	0,4	$\geq 0,7$

Nhận xét: Nồng độ hoạt tính yếu tố vWF bao gồm chức năng gắn GPIb và gắn collagen giảm, tỷ lệ hoạt tính/kháng nguyên bất thường.

Bảng 4: Đặc điểm xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu với ristocetin (RIPA)

Xét nghiệm RIPA	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
RIPA 1,25 mg/ml (%)	62	39
RIPA 0,6 mg/ml (%)	56	40
RIPA 0,6 (PPP + RPP chứng)% (1)	64	45
RIPA 0,6 (RPP BN + Cryo)% (2)	0	3

Nhận xét: BN có đáp ứng với ristocetin ở nồng độ thấp. Mẫu trộn huyết tương nghèo tiểu cầu của bệnh nhân (chứa vWF) với huyết tương chứng giàu tiểu cầu (1) đáp ứng với ristocetin ở nồng độ thấp và không có đáp ứng trên mẫu trộn huyết tương giàu tiểu cầu của bệnh nhân với cryo (2).

IV. BÀN LUẬN

Type 2B chiếm khoảng 5% các trường hợp von Willebrand, gây ra bởi đột biến tại exon 28 của gen vWF trên cánh ngắn NST 12, bệnh di truyền trội với trên 50 đột biến đã được xác định, dẫn đến tình trạng tăng ái lực của vWF với GPIb của tiểu cầu. Vùng A1 của vWF gắn tự phát với GPIb tiểu cầu mà không cần có sự tổn thương của nội mạc, hậu quả là mất vWF trọng lượng phân tử cao và có thể giảm tiểu cầu⁵.

Về lâm sàng, đây là 2 bệnh nhân nam có quan hệ huyết thống trực hệ (cha - con). Bệnh nhân có tiền sử thường xuyên xuất huyết dưới da, chảy máu mũi, chảy máu chân

răng với tổng điểm chảy máu BAT lần lượt là 11 và 6.

Một số xét nghiệm thăm dò vòng đầu của bệnh nhân (bảng 2) cho thấy cả 2 bệnh nhân đều có số lượng tiểu cầu giảm dưới 100G/L, quá trình chúng tôi theo dõi, có thời điểm số lượng tiểu cầu của bệnh nhân giảm xuống trong khoảng 20 - 30 G/L. Tác giả Alessandra Casonato (2017) khi nghiên cứu các ca bệnh vWD 2B có giảm vWF multimer, 8/21 trường hợp có giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu thấp nhất $51 \pm 20,1G/L$ ⁶. Với những trường hợp bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm, khi làm xét nghiệm sàng lọc đông cầm máu, bệnh nhân

có thể bị chẩn đoán nhầm sang xuất huyết giảm tiểu cầu hoặc bất thường chức năng tiểu cầu. Do vậy đứng trước bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm mức độ nhẹ đến trung bình, chúng ta cần khai thác về tiền sử xuất huyết của bệnh nhân và gia đình, cân nhắc để đưa ra những chẩn đoán phân biệt dựa vào những xét nghiệm chuyên sâu, tránh trường hợp bệnh nhân phải nhận những biện pháp điều trị không phù hợp như điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch trong ITP.

Xét nghiệm rAPTT lần lượt là 1,28 và 1,2, tuy nhiên mức độ kéo dài không thực sự nổi trội. Xét nghiệm APTT kéo dài trong vWD liên quan đến mức độ giảm yếu tố VIII. Đối với vWF type 2, tùy thuộc vào loại bất thường chức năng mà yếu tố VIII có thể giảm hoặc bình thường. Từ đó, vấn đề đặt ra rằng, khi chúng ta chỉ định bộ xét nghiệm đông máu cơ bản trong tìm nguyên nhân của chảy máu bất thường, nếu kết quả xét nghiệm của bệnh nhân bình thường, chúng ta loại trừ vWD thì có thể đã bỏ sót một số trường hợp ở nhóm bệnh nhân vWD type 2.

Các xét nghiệm định lượng kháng nguyên và hoạt tính vWF đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán bệnh⁷. Chúng tôi đánh giá đồng thời chức năng gắn GPIb và chức năng gắn collagen. Các xét nghiệm chẩn đoán vWD của bệnh nhân (bảng 3) cho thấy, vWF: Ag giảm nhẹ, vWF: Act và vWF: CB đều giảm rõ rệt. Tỷ lệ vWF: Act/Ag và vWF:

CB/Ag đều bất thường ($<0,7$). Đặc điểm xét nghiệm yếu tố vWF trên phù hợp với vWD type 2.

Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu với ristocetin được chỉ định chọn lọc trong chẩn đoán vWD nhưng có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán vWD type 2B cũng như phân biệt với vWD type tiểu cầu. Phương pháp này sử dụng ristocetin ở các nồng độ khác nhau để xác định mức độ nhạy cảm với ristocetin, nồng độ thấp thường dưới 0,7mg/ml, nồng độ thông thường trong khoảng 1 – 1,5 mg/ml và nồng độ cao trên 1,5mg/ml⁸.

Bệnh nhân được làm xét nghiệm đo độ ngưng tập tiểu cầu với ristocetin ở nồng độ thông thường (1,25mg/ml), cho kết quả ngưng tập bình thường.

Chúng tôi tiến hành xét nghiệm ở nồng độ ristocetin thấp (0,6mg/ml), cả 2 bệnh nhân đều có hiện tượng ngưng tập tiểu cầu. Với kết quả như trên cho thấy có tình trạng tăng ái tính giữa GPIb của tiểu cầu và vWF. Đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân phù hợp với vWD type 2B (bệnh do bất thường khu vực gắn GPIb trên vWF) hoặc vWD type tiểu cầu (do bất thường GPIb α) của tiểu cầu. Cả 2 bệnh lý này đều dẫn đến tăng kết dính giữa GPIb α và vWF, dẫn tới giảm tiểu cầu, giảm vWF trọng lượng phân tử cao. Tuy nhiên, trong điều kiện hiện tại chúng tôi chưa thể làm gen để chẩn đoán xác định.

Bảng 5: Đặc điểm của vWD type 2B và vWD type tiểu cầu⁹

	vWD type 2B	vWD type tiểu cầu
Cơ chế	Bất thường vùng A1 vWF, tăng ái tính GPIb	Bất thường GPIb α , tăng ái tính vWF
Lâm sàng	Xuất huyết dưới da, niêm mạc kéo dài	Xuất huyết dưới da, niêm mạc kéo dài
Xét nghiệm	Tiểu cầu giảm nhẹ, tỷ lệ vWF gắn GPIb/Ag và CB/Ag giảm, Giảm giảm HMW vWF multimer, tăng RIPA	Tiểu cầu giảm nhẹ, tỷ lệ vWF gắn GPIb/Ag và CB/Ag giảm, Giảm giảm HMW vWF multimer, tăng RIPA
Phân biệt	RIPA tăng khi trộn huyết tương BN chứa vWF bất thường với huyết tương giàu TC bình thường RIPA không đáp ứng khi trộn huyết tương giàu TC của BN với cryo (chứa vWF bình thường)	RIPA không đáp ứng khi trộn huyết tương BN chứa vWF với huyết tương giàu TC bình thường RIPA tăng khi trộn huyết tương giàu TC của BN với cryo (chứa vWF bình thường)

Chúng tôi tiếp tục thực hiện xét nghiệm NTTC “trộn” trong 2 điều kiện: huyết tương nghèo tiểu cầu của bệnh nhân (chứa vWF bệnh nhân) trộn cùng huyết tương giàu tiểu cầu chứng (RIPA 0,6mg/ml không ngưng tập) (1), huyết tương giàu tiểu cầu của bệnh nhân trộn cùng với cryo (chứa vWF bình thường) (2). Thực hiện xét nghiệm RIPA ở nồng độ 0,6 ở 2 mẫu (1) và (2), hiện tượng ngưng tập xảy ra ở mẫu (1), kết quả RIPA tương tự như khi thực hiện với huyết tương giàu tiểu cầu của bệnh nhân. Không có hiện tượng ngưng tập ở mẫu trộn (2), là mẫu đã được bổ sung cryo có chứa yếu tố von Willebrand bình thường. Các kết quả xét nghiệm của 2 bệnh nhân phù hợp với vWD type 2B.

Việc chẩn đoán phân biệt vWD 2B và vWF type tiểu cầu có ý nghĩa trong điều trị,

với vWD 2B điều trị bằng bổ sung yếu tố vWF thay thế trong khi với vWD type tiểu cầu truyền tiểu cầu được ưu tiên khi bệnh nhân có chảy máu. Trong vWD type 2B, việc sử dụng DDAVP không được khuyến cáo vì làm tăng tình trạng gắn vWF với GPIb¹⁰.

V. KẾT LUẬN

Như vậy, việc khai thác tiền sử chảy máu của bệnh nhân và gia đình, kết với với các xét nghiệm hiện có, chúng tôi đã xác định được 2 trường hợp vWD type 2B. Với biểu hiện chủ yếu là giảm tiểu cầu, xét nghiệm đông máu cơ bản như APTT có sự thay đổi không rõ rệt, có thể dẫn đến chẩn đoán không đầy đủ cho bệnh nhân. Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu với ristocetin đặc biệt có ý nghĩa trong chẩn đoán vWD type 2B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Margaret, Barbara.** von Willebrand disease. In: Consultative Hemostasis and Thrombosis. Vol 7. 3rd ed. Elsevier; 2013:90.
2. **Giancarlo Castaman, Alberto Toso, and Francesco Rodeghiero.** Von Willebrand disease. In: Practical Hemostasis and Thrombosis. 2nd ed. Wiley - blackwell; :73.
3. **James PD, Connell NT, Ameer B, et al.** ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300. doi:10.1182/bloodadvances.2020003265
4. **Rodeghiero F, Toso A, Abshire T, et al.** ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost JTH. 2010;8(9):2063-2065. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x
5. **Jeraiby MA, Sophie S, Caron C, Campos L, Brigitte T.** Von Willebrand disease type 2B with a novel mutation in the VWF gene. Ann Saudi Med. 2021;41(1):59-61. doi:10.5144/0256-4947.2021.59
6. **Casonato A, Daidone V, Galletta E, Bertomoro A.** Type 2B von Willebrand disease with or without large multimers: A distinction of the two sides of the disorder is long overdue. PLoS ONE. 2017;12(6):e0179566. doi:10.1371/journal.pone.0179566
7. **Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J.** Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. Pathology (Phila). 2016;48(4):303-318. doi:10.1016/j.pathol.2016.03.001
8. **Frontroth JP, Favaloro EJ.** Ristocetin-Induced Platelet Aggregation (RIPA) and RIPA Mixing Studies. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2017;1646:473-494. doi:10.1007/978-1-4939-7196-1_35
9. **Franchini M, Montagnana M, Lippi G.** Clinical, laboratory and therapeutic aspects of platelet-type von Willebrand disease. Int J Lab Hematol. 2008;30(2):91-94. doi:10.1111/j.1751-553X.2007.00978.x
10. **Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al.** ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301-325. doi:10.1182/bloodadvances.2020003264

THIẾU YẾU TỔ VII ĐƠN ĐỘC: BÁO CÁO HAI CA LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Trần Thị Ngọc Anh¹, Bùi Huy Mạnh¹,
Nguyễn Mạnh Khánh¹, Trần Thị Hằng¹, Nguyễn Thị Mai²

TÓM TẮT

Thiếu yếu tố VII bẩm sinh là bệnh lý hiếm gặp gây rối loạn đông máu ở cả nam và nữ với tần xuất khoảng 1:500.000 người. Triệu chứng lâm sàng thay đổi từ không có triệu chứng đến xuất huyết nặng như xuất huyết não, xuất huyết khi chấn thương, phẫu thuật. Tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức năm 2021 có hai trường hợp thiếu yếu tố VII đơn độc được chẩn đoán khi vào viện để phẫu thuật. Người bệnh thứ nhất là nam, 75 tuổi, chẩn đoán gãy cổ xương đùi nhập viện để phẫu thuật thay khớp háng bán phần có nồng độ PT 6,1%, yếu tố VII 2,1%. Người bệnh thứ hai là nữ, 28 tuổi chẩn đoán u não cần phẫu thuật. Xét nghiệm PT 25%, yếu tố VII 6,4%. Xét nghiệm Rotem hai người bệnh có CT_{Extrem} kéo dài, các xét nghiệm APTT, Fibrinogen, số lượng tiểu cầu bình thường. Hai người bệnh được sử dụng yếu tố rFVIIa (NovoSeven) liều 15µg/kg ngay trước phẫu thuật, nồng độ yếu tố VII sau tiêm đạt >150%. Hai người bệnh phẫu thuật an toàn, không chảy máu. Sau phẫu thuật hai người bệnh được truyền huyết tương tươi đông lạnh và theo dõi xét nghiệm PT, yếu tố VII đến khi ra viện hoàn toàn ổn định.

Từ khóa: thiếu yếu tố VII, phẫu thuật.

SUMMARY

FACTOR VII DEFICIENCY: TWO CASES REPORT AT VIETDUC UNIVERSITY HOSPITAL

Factor VII congenital deficiency is the rare coagulation disorders. The frequency of congenital factor VII deficiency is about 1:500,000 people (male and female). Patients with factor VII deficiency have no clinical symptoms or bleeding when trauma, surgery. At Vietduc university hospital, at 2021 we diagnosed random for two patients with factor VII deficiency when they hospitalized for surgery. The first case was a 75-year-old male patient, with a hip fracture with 6.1% of PT, factor VII reaches 2.1%. The second case was a 28 year old female patient with tumor of cerebral. Level of PT was 25%, level of factor VII activity was 6,4%. CT Extrem was longer than normal. Both two patients were normal of APTT, fibrinogen and normal platelet count. For surgery, the patients is infused with factor rVIIa (NovoSeven) 15 µg/kg before surgery, level of factor VII was >150%. After surgery the patients were transfused with fresh frozen plasma and monitored the concentration of PT and factor VII until discharge.

Keywords: factor VII deficiency, surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu yếu tố VII bẩm sinh là bệnh lý rối loạn đông máu thường gặp nhất của nhóm

¹Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ngọc Anh

SĐT: 0904395444

Email: ngocanhbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/7/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 25/8/2022

bệnh rối loạn đông máu hiếm gặp với tần xuất khoảng 1:500.000 người, bệnh gặp ở cả nam và nữ [1]. Triệu chứng lâm sàng của người thiếu yếu tố VII thường thay đổi rất rộng từ không có triệu chứng lâm sàng, đến xuất huyết dưới da, chảy máu cam, chảy máu khi đánh răng, mức độ nặng như xuất huyết não, xuất huyết tiêu hóa, đặc biệt là ở những cơ quan mà việc đông máu phụ thuộc nhiều vào con đường đông máu ngoại sinh như: não, ruột, tử cung, nhau thai, phổi, tim ... Gen quy định tổng hợp yếu tố VII nằm trên nhiễm sắc thể 13 (13q34), yếu tố VII được tổng hợp tại gan dưới dạng chưa hoạt hóa FVII:c. Yếu tố VII là yếu tố đông máu duy nhất có một phần nhỏ khoảng 1-3% lưu hành tự do trong huyết tương dưới dạng hoạt hóa FVIIa [1]. Thông thường, người bệnh có hoạt tính FVII:c <2% có nguy cơ cao bị xuất huyết, người bệnh có hoạt tính FVII:c >20% có nguy cơ bị xuất huyết thấp hơn. Tuy nhiên y văn ghi nhận người có hoạt tính FVII:c < 1% nhưng không có triệu chứng xuất huyết, trong khi có người hoạt tính FVII:c > 20% có triệu chứng xuất huyết [2]. Từ 2011 đến 2021 có 53 người bệnh thiếu yếu tố VII được quản lý và theo dõi tại trung tâm Hemophilia của viện Huyết học truyền máu trung ương [3], ngoài ra người bệnh có thể được chẩn đoán tại các bệnh viện khác khi khám và điều trị [4]. Chẩn đoán thiếu yếu tố VII ở người không có triệu chứng thường tình cờ khi thăm khám, sàng lọc các bệnh lý khác, khi xét nghiệm trước phẫu thuật, thủ thuật. Hai người bệnh được chúng tôi chẩn đoán thiếu yếu tố VII đơn độc khi làm bộ xét nghiệm cơ bản trước phẫu thuật có kết quả PT kéo dài đơn độc, định lượng yếu tố VII thấp trong khi các yếu tố đông máu II, V, IX, X bình thường. Chúng tôi mô tả chi tiết về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hai người bệnh

thiếu yếu tố VII được điều trị và theo dõi trong quá trình phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

*Người bệnh chẩn đoán thiếu yếu tố VII đơn độc có các tiêu chuẩn [5]:

- Xét nghiệm thời gian Prothrombin (PT) kéo dài đơn độc, tỷ lệ PT < 50%.
- Hoạt tính yếu tố FVII:c < 35%
- Các xét nghiệm APTT bình thường, định lượng yếu tố phụ thuộc vitamin K (yếu tố II, yếu tố IX, yếu tố X) bình thường.
- Không sử dụng chống đông kháng vitamin K

*Tiêu chuẩn loại trừ:

Người bệnh mắc bệnh lý gan mật, hệ thống, ung thư hoặc rối loạn đông máu khác.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả ca bệnh

Phương pháp thực hiện

Khám lâm sàng, khai thác tiền sử chảy máu bất thường tự phát hoặc sau chấn thương, phẫu thuật, sau sinh nở.

Xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen và định lượng hoạt tính yếu tố VII, II, V, IX, X trên máy CS 5100 hoặc ACL TOP 750.

Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi trên máy ADVIA 2120i (Siemens).

Các xét nghiệm GOT, GPT trên máy sinh hóa tự động.

Xét nghiệm HBsAg và Anti-HCV trên máy miễn dịch tự động.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Hai người bệnh được chẩn đoán thiếu yếu tố VII trước khi phẫu thuật tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức trong năm 2021.

3.1. Ca lâm sàng 01

Người bệnh Ngô Kiếm B, nam 75 tuổi, địa chỉ tại Hà Nội, nhập viện ngày

11/03/2021 do gãy liên máu chuyển xương đùi bên phải cách 1 ngày và cần phẫu thuật thay khớp háng bên phải. Người bệnh không có tiền sử chảy máu bất thường, đã phẫu thuật viêm ruột thừa cách 15 năm không cần truyền máu. Tăng huyết áp điều trị thường xuyên 10 năm bằng thuốc hạ áp Amlodipin, không sử dụng thuốc chống đông. Tiền sử gia đình không phát hiện thành viên mắc bệnh lý rối loạn đông máu.

Khám lâm sàng: người bệnh cao tuổi, thể trạng trung bình, nặng 57kg, mạch 80 chu kỳ/phút, huyết áp 120/80 mmHg. Da, niêm mạc hồng nhạt, không xuất huyết dưới da, niêm mạc. Sưng đau khớp háng phải, không bầm tím tụ máu.

Kết quả xét nghiệm khi nhập viện 11/03/2021: huyết sắc tố 123 g/L, số lượng tiểu cầu 313 (G/L), PT 87,2 giây, 6,1%, INR 7,76; APTT 30,0 giây, rAPTT 0,99; Fibrinogen 4,95 (g/L). Định lượng các yếu tố phụ thuộc vitamin K có kết quả yếu tố VII 2,1%, các yếu tố II, yếu tố IX, yếu tố X trong giới hạn bình thường (bảng 1). Xét nghiệm đàn hồi đồ cục máu Rotem có kết quả CT_{Extem} và CT_{Fibtem} kéo dài trong khi các thông số biên độ Rotem của Intem, Extem và Fibtem trong giới hạn bình thường (bảng 2). Xét nghiệm kháng đông ngoại sinh âm tính, xét nghiệm HBsAg và Anti-HCV âm tính, AST và ALT trong giới hạn bình thường.

Trong thời gian chờ phẫu thuật thay khớp háng, người bệnh được truyền huyết tương 10ml/kg/ngày duy trì nồng độ PT khoảng 30-40% và nồng độ yếu tố VII đạt 7-12% giúp người bệnh không xuất huyết nặng tại vị trí chấn thương. Xét thấy nồng độ PT và yếu tố VII chưa đảm bảo cho cuộc phẫu thuật thay khớp háng bán phần có thời gian phẫu thuật > 60 phút. Hội chẩn với bác sĩ viện Huyết học Truyền máu TỰ và được chỉ định tiêm

yếu tố VIIa tái tổ hợp 30 phút trước khi phẫu thuật và bổ sung sau phẫu thuật 4-6 giờ bằng yếu tố VIIa hoặc huyết tương tươi đông lạnh. Ngày 18/03/2021, người bệnh tiêm yếu tố hoạt hóa tái tổ hợp rFVIIa (NovoSeven) 1mg x 01 lọ (tương đương 17µg/kg) ngay trước phẫu thuật. Sau tiêm 40 phút, định lượng yếu tố VII đạt 398,3%, các xét nghiệm PT, Rotem về bình thường. Người bệnh được phẫu thuật thay khớp háng bán phần có gây tê tủy sống, thời gian phẫu thuật 60 phút, diễn biến hoàn toàn bình thường, mức độ chảy máu trung bình như người bình thường. Sau mổ, người bệnh có thâm máu băng vết mổ và thiếu máu vừa với nồng độ hemoglobin 88 g/L-96 g/L nên được truyền thêm 2 khối hồng cầu 350mL vào ngày thứ 1 và thứ 3 sau phẫu thuật. Người bệnh được truyền huyết tương tươi đông lạnh mỗi ngày liều 10 ml/kg. Theo dõi nồng độ PT đạt khoảng 20% tại thời điểm trước khi truyền huyết tương. Người bệnh không xuất huyết, không huyết khối, ổn định ra viện sau phẫu thuật 7 ngày.

3.2. Ca lâm sàng 02

Người bệnh Đinh Thị Ph, nữ 28 tuổi, địa chỉ ở Gia Viễn – Ninh Bình, nhập viện 11/05/2021 do u não có chỉ định phẫu thuật. Người bệnh không có tiền sử chảy máu bất thường, kinh nguyệt bình thường, đã sinh hai con 6 tuổi và 3 tuổi bình thường không cần truyền máu. Tiền sử gia đình bình thường, chưa phát hiện rối loạn đông máu ở các thành viên trong gia đình.

Khi vào viện, người bệnh không có triệu chứng xuất huyết, cân nặng 55kg, kết quả xét nghiệm có Hb 133g/L, số lượng tiểu cầu 437 G/L, PT 31,7 giây (25%, INR 2,83); APTT 30,2 giây, rAPTT 0,93; Fibrinogen 5,1 g/L, yếu tố VII 6,4%, hoạt tính các yếu tố II, V, IX, X bình thường (bảng 1).

Xét nghiệm Rotem có CT_{Extm} kéo dài 100 giây và CT_{Fibtem} kéo dài 97 giây trong khi các thông số khác về biên độ cục đông trong Intem, Extm, Fibtem bình thường (bảng 2). Xét nghiệm kháng đông ngoại sinh âm tính, HBsAg và Anti-HCV âm tính, AST và ALT bình thường.

Người bệnh được hội chẩn với bác sĩ viện Huyết học Truyền máu trung ương được chỉ định tiêm rFVIIa khoảng 30 phút trước phẫu thuật, sau đó bổ sung yếu tố VIIa sau 4-6 giờ so với lần tiêm trước hoặc huyết tương tươi đông lạnh thay thế. Ngày 26/5/2021 người bệnh được tiêm 01 lọ NovoSeven 1mg lúc 8h sáng trước khi phẫu thuật (tương đương liều 18µg/kg cân nặng). Người bệnh

được gây mê nội khí quản, quá trình phẫu thuật u não diễn ra thuận lợi, mức độ chảy máu như người bình thường. 9 giờ sau khi tiêm lọ 1, người bệnh được tiêm bổ sung 1 lọ NovoSeven 1mg, nồng độ PT và yếu tố VII sau tiêm đạt > 150%. Sau phẫu thuật, từ ngày 1 đến ngày 4, người bệnh truyền huyết tương tươi đông lạnh 15ml/kg/ngày. Ngày 5 đến ngày 8 sau phẫu thuật truyền 10 ml/kg/ngày. Theo dõi sau truyền PT đạt 28-42%, yếu tố VII đạt 4,3-9,5% ở thời điểm trước lần truyền tiếp theo. Người bệnh không có triệu chứng xuất huyết, ổn định và xuất viện sau phẫu thuật 9 ngày (xuất viện 3/6/2021). Tổng lượng huyết tương được truyền trong 9 ngày sau phẫu thuật là 2300 ml.

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm của hai người bệnh khi nhập viện

Xét nghiệm	Người bệnh 01 (nam 75t)	Người bệnh 2 (nữ 28t)	Khoảng giá trị bình thường
Hb (g/L)	123	133	Nam: 140-160 Nữ: 125-145
SL tiểu cầu (G/L)	313	437	150-450
PT (%)	6,1	25	70-140
rAPTT	0,99	0,93	0,85-1,20
Fibrinogen (g/L)	4,95	5,1	2,0-4,0
GOT (U/L)	20	16	<37
GPT (U/L)	17	15	<40
Yếu tố II (%)	80,9	87,4	70-140
Yếu tố V (%)	113,3	83,4	70-120
Yếu tố VII (%)	2,1	6,4	55-170
Yếu tố IX (%)	206,5	121,1	70-140
Yếu tố X (%)	80,2	116,5	70-120

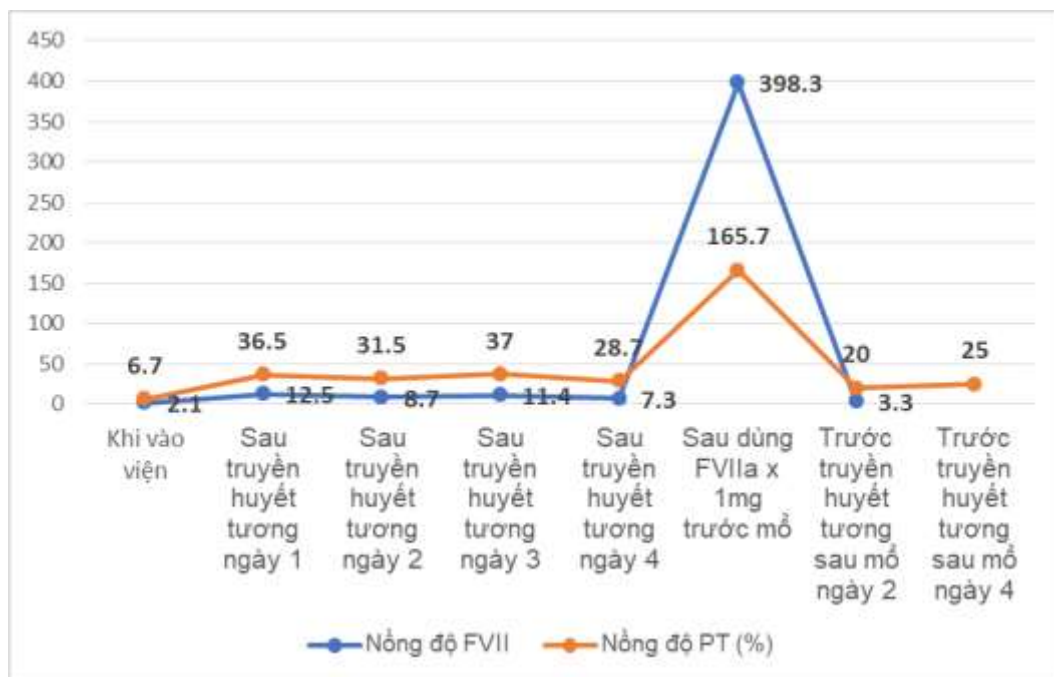
Nồng độ PT và yếu tố VII khi nhập viện của hai người bệnh thấp hơn rất nhiều khoảng giá trị bình thường trong khi các thông số khác bình thường.

Bảng 2: Kết quả Rotem của hai người bệnh khi vào viện

Thông số	Người bệnh 01 (nam 75t)	Người bệnh 02 (nữ 28t)	Giá trị bình thường
Intem			
CT (giây)	198	200	100-240

A5 (mm)	54	53	38-57
A10 (mm)	64	62	44-66
A20 (mm)	69	67	50-71
Extem			
CT	299	100	38-79
A5(mm)	56	60	34-55
A10 (mm)	65	68	43-65
A20	70	72	50-71
Fibtem			
CT	302	97	38-62
A5	17	23	8-17
A10	20	25	12-23
A20	22	26	12-24

Kết quả Rotem của hai người bệnh có thông số CT_{Extem} và CT_{Fibtem} kéo dài hơn khoảng tham chiếu ở người bình thường.



Hình 1: Nồng độ PT% và yếu tố VII % ở người bệnh 1

IV. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, thiếu yếu tố VII đơn độc là bệnh lý rối loạn đông máu hiếm gặp, trong khi đó nhiều người bệnh thiếu yếu tố VII là kết hợp với thiếu các yếu tố phụ thuộc vitamin K [6]. Hai người bệnh được chẩn

đoán thiếu yếu tố VII đơn độc tại bệnh viện Việt Đức khi có đủ tiêu chuẩn như xét nghiệm PT kéo dài đơn độc (tỷ lệ PT <50%) và hoạt tính FVII:c < 35% trong khi APTT và Fibrinogen bình thường, các yếu tố phụ thuộc vitamin K như yếu tố II, yếu tố IX và

yếu tố X bình thường. Đồng thời người bệnh không có tổn thương gan vì yếu tố V bình thường, enzyme AST, ALT bình thường, HBsAg và Anti-HCV âm tính.

Mức độ thiếu yếu tố VII của hai người bệnh trong báo cáo này < 10% nên được xếp vào loại nặng theo ISTH, có nguy cơ xuất huyết nặng khi chấn thương, phẫu thuật nên việc theo dõi và điều trị thiếu yếu tố VII trong và sau phẫu thuật cần được quan tâm, theo dõi chặt chẽ. Tuy yếu tố VII < 10% nhưng cả hai người bệnh không có triệu chứng xuất huyết tự phát và không cần truyền máu khi phẫu thuật viêm ruột thừa ở người bệnh thứ 1 hoặc sau sinh nở của người bệnh thứ 2. Người thiếu yếu tố VII ít có sự tương quan giữa nồng độ yếu tố VII với triệu chứng xuất huyết, nhiều người thiếu yếu tố VII nhưng không có triệu chứng hoặc xuất huyết nhẹ như xuất huyết dưới da, chảy máu cam, chảy máu khi đánh răng, kinh nguyệt nhiều, tỷ lệ người bệnh thiếu yếu tố VII xuất huyết não, xuất huyết tiêu hóa hoặc khớp < 20%. Xuất huyết thường gặp ở người bệnh có hoạt tính yếu tố VII < 2% [1]. Trong số 53 người thiếu yếu tố VII tại viện Huyết học Truyền máu trung ương, 35,8% người không có triệu chứng xuất huyết, 64% người có triệu chứng trong đó thường gặp là rong kinh, xuất huyết dưới da, chảy máu chân răng, chảy máu mũi. 34 người thiếu yếu tố VII mức độ nặng < 10% nhưng có 29,4% bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng. Trong số 53 người thiếu yếu tố VII có 2 người bệnh xuất huyết não và 2 người bệnh chảy máu sau phẫu thuật [3].

Điều trị thiếu yếu tố VII: Theo khuyến cáo ISTH người bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh nên bổ sung rFVIIa liều 15-30 µg/kg trước phẫu thuật, nên hai người bệnh được bổ sung yếu tố VIIa liều lượng 17µg/kg tương

ứng 1 lọ 1mg. Sau tiêm, nồng độ PT và yếu tố VII cao >150% đảm bảo an toàn trong phẫu thuật. Sau phẫu thuật tùy thuộc mức độ mất máu mà bổ sung thêm yếu tố VIIa hoặc điều trị như người không mắc rối loạn đông máu. Người bệnh thứ hai được tiêm 01 lọ yếu tố VIIa sau tiêm mũi 1 khoảng 9 giờ nhằm tránh xuất huyết não sau mổ. Sau phẫu thuật, hai người bệnh được truyền huyết tương với liều 10-15ml/kg/ngày duy trì nồng độ PT 20-40% và yếu tố VII đạt 7-12% sau truyền và 4-10% trước lần truyền tiếp theo giúp tiết kiệm chi phí điều trị, đảm bảo an toàn, không xuất huyết sau phẫu thuật. Hai người bệnh ra viện sau phẫu thuật 7-9 ngày. Nghiên cứu 157 phẫu thuật, thủ thuật ở 83 bệnh nhân thiếu yếu tố VII không được điều trị thay thế cho thấy tỷ lệ xuất huyết gặp 15,3%. Việc bổ sung yếu tố VII cần dựa vào tiền sử chảy máu của người bệnh và đặc điểm của phẫu thuật lớn hay nhỏ, nguy cơ xuất huyết cao hay thấp. F.Benlakhani trong nghiên cứu của mình đã khuyến cáo nên điều trị thay thế cho những trường hợp có yếu tố VII < 10% và phẫu thuật lớn [7]. Hai ca phẫu thuật trong báo cáo này đều là phẫu thuật lớn, ở người có nồng độ yếu tố VII < 10% vì vậy đều được bổ sung yếu tố VII. Liều đầu tiên thường được bổ sung trước mổ 30 phút đến 1 giờ, các liều tiếp theo cách nhau từ 4-6 giờ hoặc có thể kéo dài hơn tùy thuộc đáp ứng của người bệnh. Việc bổ sung rFVIIa ở người bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh hoặc thiếu yếu tố VIII, thiếu yếu tố IX có chất ức chế có thể gây huyết khối vì vậy cần điều trị với liều thích hợp và theo dõi phát hiện sớm huyết khối đặc biệt thuyên tắc phổi [8].

V. KẾT LUẬN

Hai người bệnh được chẩn đoán thiếu yếu tố VII tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức khi

làm xét nghiệm trước phẫu thuật có nồng độ PT thấp đơn độc mức 6,1% và 25%, xét nghiệm yếu tố VII đạt 2,1% và 6,4% tương ứng. Kết hợp điều trị yếu tố VIIa tái tổ hợp và huyết tương trước và sau phẫu thuật đảm bảo an toàn cho người bệnh, không chảy máu, không huyết khối trong thời gian nằm viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pierre-Olivier Sevenet, Daniel A Kaczor, Francois Depasse.** Factor VII deficiency: From basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2017, vol 23(7): 703-710.
2. **Mariasanta Napolitano, Sergio Siragusa, Guglielmo Mariani.** Factor VII deficiency: clinical phenotype, genotype and therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 2017: 6,38: doi:103390/jcm6040038.
3. **Đường Thị Thúy Hương, Trần Thị Kiều My, Nguyễn Thị Mai.** Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đông máu của bệnh nhân thiếu yếu tố VII đơn độc tại Viện Huyết học Truyền máu trung ương. *Tạp chí Sinh lý học Việt Nam*, 2021, tập 25, số 4: 30-35.
4. **Lâm Thị Mỹ, Nguyễn Minh Tuấn.** Đặc điểm chẩn đoán và điều trị bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh tại bệnh viện Nhi đồng 1, thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2014: 115-123.
5. **Eva Zetterberg, Ole Halfdan Larsen, Eva Lenoe et al.** Factor VII deficiency: Practical Nordic guideline for diagnostic and management 2019: 1-33.
6. **Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Thanh Ngọc Bình, Trần Thanh Tùng, Nguyễn Anh Trí, Bạch Quốc Khánh.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân bị thiếu hụt các yếu tố đông máu phụ thuộc Vitamin K tại Viện Huyết học-Truyền máu TW 2010-2016. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2016, tập 446: 387-397.
7. **Benlakhal F, Mura T, Schved JF, Giansily Blaizot M.** A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII deficient patients. *Journal of Thrombosis and haemostasis*, 2011: JTH 9(6): 1149-1156.
8. **Girolami A, Bertozzi I, Rigoni I, Muzzolon R et al.** Congenital FVII deficiency and thrombotic events after replacement therapy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2011, 32(3): 362-367.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐỘT BIẾN GEN GLOBIN GÂY BỆNH THALASSEMIA Ở BỆNH NHÂN THIẾU MÁU HỒNG CẦU NHỎ KHÔNG THIẾU SẮT TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2019-2021

Nguyễn Thị Cúc Nhung¹, Nguyễn Tuấn Tùng¹,
Nguyễn Thanh Bình Minh¹, Đỗ Thị Kiều Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đột biến gen globin gây bệnh thalassemia ở người bệnh có hồng cầu nhỏ nhược sắc không thiếu sắt tại Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến năm 2021, và tìm hiểu mối liên quan một số đặc điểm hồng cầu với các kiểu gen. **Đối tượng:** 82 đối tượng có đặc điểm hồng cầu nhỏ, không thiếu sắt và được sàng lọc đột biến gen globin. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp hồi cứu và tiến cứu. **Kết quả:** Phát hiện các đột biến alpha globin –SEA, $\alpha 2cd142$, –3.7, –4.2. Kiểu gen –SEA dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất 51,8%. Phát hiện các đột biến beta globin Cd26, Cd17, Cd71/72, IVS1.1, Cd95. Kiểu gen Cd26 dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (21,9%). Với kiểu gen alpha globin, Hb thấp nhất ở kiểu gen –SEA/ $\alpha 2cd142$ (73,2 g/l). MCV thấp nhất ở kiểu gen --SEA/-3.7 α ; cao nhất ở kiểu gen --SEA/ $\alpha 2cd142\alpha 2$. MCH thấp nhất ở kiểu gen --SEA/-4.2 α ; cao nhất ở kiểu gen --SEA/ $\alpha\alpha$. Với kiểu gen beta globin số lượng hồng cầu và sắc tố cao nhất ở các kiểu gen C^{d71}/72/ β và C^{d26}/ β . MCV và MCH của kiểu gen C^{d17}/ β cao nhất.

¹Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Cúc Nhung
SĐT: 0368.192.226

Email: drcucnhung@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 04/10/2022

Từ khóa: gen globin, bệnh thalassemia, PCR Strip Assay.

SUMMARY

STUDY ON SOME GLOBIN GENE MUTATIONS CAUSING THALASSEMIA IN PATIENTS WITHOUT IRON DEFICIENCY MICROCYTIC ANEMIA AT BACH MAI HOSPITAL IN 2019-2021

Objective: To investigate the globin gene mutation causing thalassemia in patients with hypochromic microcytic anemia without iron deficiency at Bach Mai Hospital from 2019 to 2021 and to find out the relationship between some indicators of red blood cell characteristics demand for genotypes. **Subjects:** 82 subjects had small red blood cells, no iron deficiency and were screened for globin mutations. **Method:** A cross-sectional descriptive study, combining retrospective and prospective. **Results:** Detecting alpha globin mutations –SEA, $\alpha 2cd142$, –3.7, –4.2. Genotype –SEA heterozygous accounted for the highest rate 51.8%. Detection of beta globin mutations Cd26, Cd17, Cd71/72, IVS1.1, Cd95. The heterozygous Cd26 genotype accounted for the highest rate (21.9%). With the alpha globin genotype, Hb was lowest in the –SEA/ $\alpha 2cd142$ genotype (73.2 g/l). MCV was lowest in genotype --SEA/-3.7 α ; highest in genotype --SEA/ $\alpha 2cd142\alpha 2cd142$. MCH was lowest in genotype --SEA/-4.2 α ; highest in genotype --

SEA/ $\alpha\alpha$. With genotype beta globin Hb lowest in genotype Cd17/ β , highest in genotypes Cd71/72/ β and Cd26/ β . MCV and MCH of the Cd17/ β genotype were highest.

Keywords: globin gene, thalassemia, PCR Strip Assay.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một bệnh di truyền đơn gen phổ biến nhất hiện nay. Theo báo cáo của Liên đoàn Thalassemia quốc tế năm 2008, trên thế giới có khoảng 7% dân số mang gen. Vì thế, nếu được sàng lọc đột biến gen globin tại bệnh viện Bạch Mai, nơi tiếp nhận khám cho hàng ngàn người mỗi ngày, sẽ phát hiện tỷ lệ người bệnh, người mang gen trong cộng đồng cao.

Hiện nay có nhiều kỹ thuật phát hiện đột biến globin gây bệnh thalassemia như Gap-PCR, ARMS-PCR, RMS-PCR... tuy nhiên xét nghiệm PCR Strip Assay có thể phát hiện đồng thời 21 đột biến alpha hoặc 22 đột biến beta trong một lần thực hiện nên rất tiện lợi cho người bệnh. Vì vậy từ năm 2019, chúng tôi triển khai kỹ thuật PCR Strip Assay để phát hiện đột biến gen globin gây bệnh thalassemia tại Bệnh viện Bạch Mai.

Góp phần vào công tác phòng bệnh và hoàn thiện số liệu dịch tễ học của bệnh thalassemia, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Nghiên cứu một số đột biến gen globin gây bệnh Thalassemia ở bệnh nhân thiếu máu hồng cầu nhỏ không thiếu sắt tại bệnh viện Bạch Mai năm 2019-2021”. Với các mục tiêu sau:

1. Khảo sát đột biến gen globin gây bệnh thalassemia ở người bệnh có hồng cầu nhỏ nhược sắc không thiếu sắt tại Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến năm 2021.

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa một số chỉ số về đặc điểm hồng cầu với các kiểu gen.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 8 năm 2021.

- Địa điểm: Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 82 người bệnh đến khám và điều trị.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Đặc điểm hồng cầu nghi ngờ mang gen globin gây bệnh thalassemia trên xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (MCV < 85 fl và/hoặc MCH < 28 pg/l và/hoặc MCHC < 300 g/l)

+ Được chỉ định xét nghiệm phát hiện đột biến globin gây bệnh thalassemia.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân hồng cầu nhỏ nhược sắc do thiếu sắt.

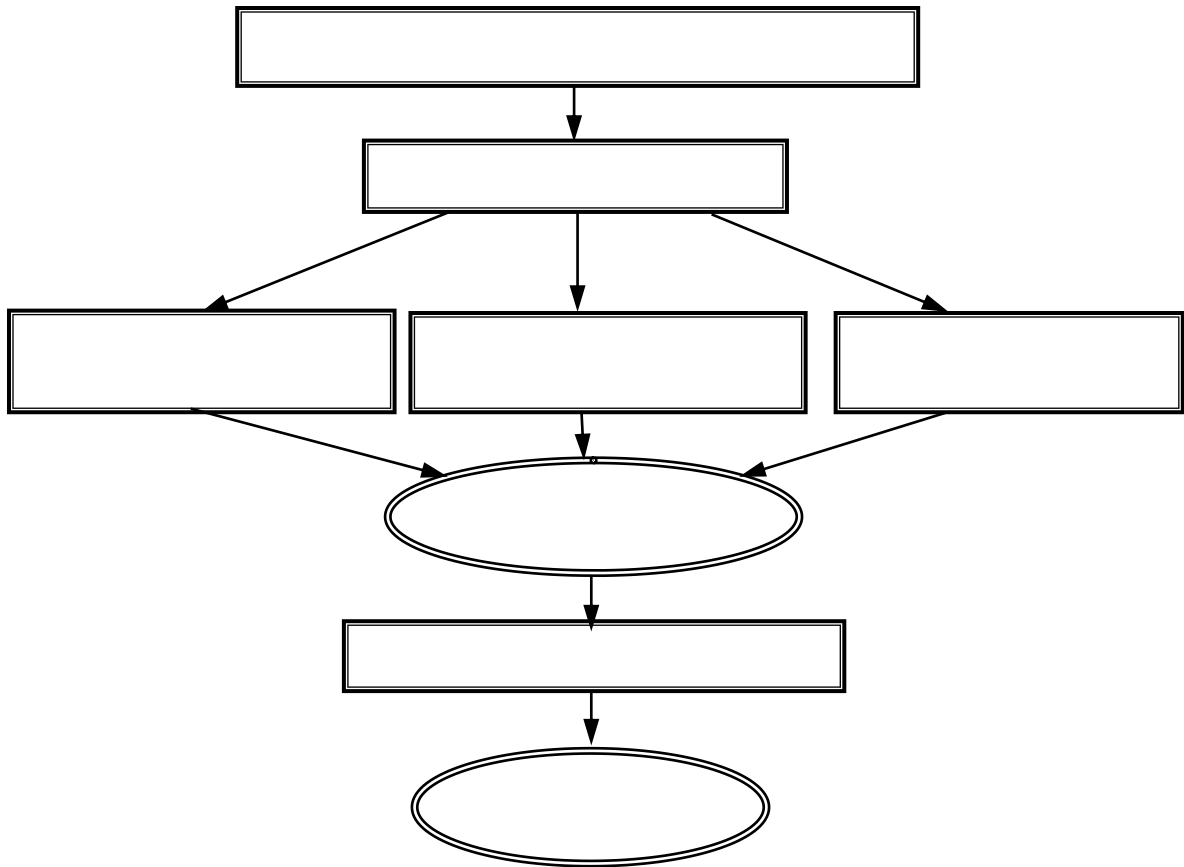
+ Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có hồi cứu, tiến cứu.

2.3.2. Chọn mẫu: Cách chọn mẫu thuận tiện.

2.3.3. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

2.3.4. Chỉ số, biến số nghiên cứu

- Các đột biến globin phát hiện bằng phương pháp PCR Strip Assay:

21 đột biến alpha globin:

STT	Đột biến	Mô tả
1	-3.7	Đột biến mất 1 gene
2	-4.2	
3	-20.5 kb	Đột biến mất 2 gene
4	--MED	
5	--SEA	
6	--THAI	
7	--FIL	
8	$\alpha 1$ cd 14 [G>A]	Đột biến điểm
9	$\alpha 1$ cd 59 [G>A]	Đột biến điểm tạo Hb Adana
10	anti-3.7 gene triplication	Đột biến trao đổi NST, tạo 3 gen α
11	$\alpha 2$ init cd [T>C]	Đột biến điểm
12	$\alpha 2$ cd 19 [-G]	Đột biến điểm

13	$\alpha 2$ IVS 1 -5nt	Đột biến mất đoạn
14	$\alpha 2$ cd 59 [G>A]	Đột biến điểm
15	$\alpha 2$ cd 125 [T>C]	Đột biến điểm tạo Hb Quang Sze
16	$\alpha 2$ cd 142 [T>C]	Đột biến điểm tạo Hb Constan Spring
17	$\alpha 2$ cd 142 [T>A]	Đột biến điểm tạo Hb Icaria
18	$\alpha 2$ cd 142 [A>T]	Đột biến điểm tạo Hb Pakse
19	$\alpha 2$ cd 142 [A>C]	Đột biến điểm tạo Hb Koya Dora
20	$\alpha 2$ poly A-1 [AATAAA>AATAAG]	Đột biến điểm
21	$\alpha 2$ poly A-2 [AATAAA>AATGAA]	Đột biến điểm

22 đột biến β -globin

STT	Đột biến	Mô tả
1	-31 [A>G]	Đột biến điểm
2	-29 [A>G]	
3	-28 [A>G]	
4	cap+1 [A>C]	
5	initiation cd [ATG>AGG]	
6	codon 8/9 [+G]	
7	codon 15 [TGG>TAG]	
8	codon 17 [A>T]	
9	codon 19 [A>G] Malay	
10	codon 26 [G>A] HbE	
11	codon 27/28 [+C]	
12	IVS 1.1 [G>T]	
13	IVS 1.5 [G>C]	
14	codon 41/42 [-TTCT]	Đột biến mất đoạn
15	codon 43 [G>T]	Đột biến điểm
16	codon 71/72 [+A]	
17	codon 89/90 [-GT]	Đột biến mất đoạn
18	codon 90 [G>T]	Đột biến điểm
19	codon 95 [+A]	
20	IVS 2.1 [G>A]	
21	IVS 2.654 [C>T]	
22	codon 121 [G>T]	

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đột biến gen globin**

Có 56 bệnh nhân được sàng lọc đột biến alpha globin

Bảng 1. Các kiểu đột biến α -globin phát hiện được trong nghiên cứu

Đột biến	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
--SEA	40	59,7
-4.2	2	3,0
$\alpha 2$ codon142 ĐHT	5	7,5
-3.7	5	7,5
Không có đột biến α -globin	15	22,3
Tổng	67	100

Nhận xét: Trong 67 kết quả đột biến alpha globin các kiểu đột biến phát hiện được là đột biến – SEA (chiếm tỷ lệ cao nhất 59,7%), sau đó là các đột biến -3.7, $\alpha 2$ codon142 đồng hợp tử (mỗi loại đột biến chiếm 7,5%), thấp nhất là đột biến -4.2 (chiếm 3.0%).

Bảng 2. Tỷ lệ các kiểu gen α -globin trong nghiên cứu

Kiểu gen	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
--SEA/ $\alpha\alpha$	29	51,8
--SEA/-3.7 α	4	7,1
--SEA/-4.2 α	2	3,6
--SEA/ $\alpha 2$ cd142 $\alpha 2$ cd142	5	8,9
-3.7/ $\alpha\alpha$	1	1,8
Không có đột biến α -globin	15	26,8
Tổng	56	100

Nhận xét: Trong 56 đối tượng được sàng lọc đột biến alpha globin, có 15 người (chiếm 26,8%) không phát hiện đột biến. 29 người có kiểu gen –SEA dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (51,8%), 5 người có kiểu gen –SEA dị hợp tử kết hợp $\alpha 2$ cd142 dị hợp tử (chiếm 8,9%), 4 người có kiểu gen –SEA dị hợp tử kết hợp -3.7 dị hợp tử (chiếm 7,1%), 2 người có kiểu gen –SEA dị hợp tử kết hợp -4.2 dị hợp tử (chiếm 3,6%), có 1 người có kiểu gen -3.7 dị hợp tử (chiếm 1,8%).

Có 32 đối tượng được sàng lọc đột biến β -globin

Bảng 3: Các kiểu đột biến β -globin phát hiện được trong nghiên cứu

Đột biến	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Cd26	12	32,4
Cd17	5	13,5
Cd71/72	3	8,1
Cd41/42	3	8,1
IVS1.1	3	8,1
Cd95	1	2,7
Không có đột biến β -globin	10	27,1
Tổng	37	100

Nhận xét: Trong 37 kết quả đột biến β globin, đột biến Cd26 chiếm tỷ lệ cao nhất 32,4%, sau đó là đột biến Cd17 (chiếm 13,5%), tiếp theo là các đột biến Cd71/72, Cd41/42, IVS1.1 (mỗi loại chiếm 8,1%), thấp nhất là đột biến Cd95 (chiếm 2,7%).

Bảng 4: Tỷ lệ các kiểu gen β -globin trong nghiên cứu

Kiểu gen	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Cd26/Cd17	4	12,5
Cd26/Cd41/42	1	3,1
Cd26/ β	7	21,9
Cd17/ β	1	3,1
Cd71/72/ β	3	9,4
Cd41/42/ β	2	6,3
IVS1.1/ β	3	9,4
Cd95/ β	1	3,1
Không có đột biến β -globin	10	31,2
Tổng	32	100

Nhận xét: Trong 32 đối tượng được sàng lọc đột biến β globin, có 10 người không phát hiện được đột biến (chiếm 31,2%). Kiểu gen Cd26 dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (21,9%), tiếp theo là kiểu gen Cd26 dị hợp tử kết hợp Cd17 dị hợp tử (chiếm 12,5%), các kiểu gen Cd71/72 dị hợp tử và IVS1.1 dị hợp tử có tỷ lệ xuất hiện như nhau (mỗi loại chiếm 9,4%), các kiểu gen Cd17 dị hợp tử và Cd95 dị hợp tử xuất hiện 1 lần (mỗi loại chiếm 3,1%).

3.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số về hồng cầu với các kiểu gen

Bảng 5: Kết quả một số chỉ số hồng cầu của các kiểu gen α -globin

Kiểu gen	Tần số	SLHC	Hb	MCV	MCH	P
--SEA/ $\alpha\alpha$	29	4.76 ± 1.05	$101,2 \pm 23,2$	$71,1 \pm 5,1$	$21,5 \pm 1,7$	p>0,05
--SEA/-3.7 α	4	$4,53 \pm 0,79$	$81,5 \pm 11,7$	$61,3 \pm 7,6$	$18,1 \pm 0,7$	
--SEA/-4.2 α	2	$4,91 \pm 1,89$	$92,5 \pm 34,6$	$64,6 \pm 0,1$	$17,5 \pm 1,7$	
--SEA/ $\alpha 2cd142\alpha 2cd142$	5	$3,68 \pm 0,48$	$73,2 \pm 6,9$	$77,2 \pm 8,5$	$20,2 \pm 3,6$	
-3.7/ $\alpha\alpha$	1	3,87	93	75,3	21,1	
Không có đột biến α -globin	17	$4,19 \pm 1,15$	$107,6 \pm 31,6$	$82,4 \pm 8,0$	$26,7 \pm 3,6$	

Nhận xét: Lượng huyết sắc tố trung bình thấp nhất ở kiểu gen --SEA/ $\alpha 2cd142\alpha 2cd142$ (73,2 g/l). Về kích thước hồng cầu: Kiểu gen --SEA/-3,7 α có MCV trung bình thấp nhất (61,3 fl), kiểu gen --SEA/ $\alpha 2cd142\alpha 2cd142$ có MCV trung bình cao nhất (77,2 fl). Kiểu gen --SEA/-4,2 α có MCH trung bình thấp nhất (17,5 pg), kiểu gen --SEA/ $\alpha\alpha$ có MCH trung bình cao nhất (21,5 pg).

Bảng 6: Kết quả một số chỉ số hồng cầu của các kiểu gen β -globin

Đột biến	Tần số	SLHC	Hb	MCV	MCH	p
Cd26/cd17	4	3.82 ± 0.66	75 ± 10.2	69.1 ± 3.2	19.8 ± 1.9	>0,05
Cd26/cd41/42	1	3,59	90	83,5	25,1	
Cd26/ β	6	$5,17 \pm 1,17$	$110,1 \pm 28,5$	$69,5 \pm 4,7$	$21,0 \pm 3,1$	
Cd17/ β	1	1.99	56	84.8	28.1	
Cd71/72/ β	3	$5,46 \pm 1,09$	$111,7 \pm 22,1$	$64,5 \pm 1,5$	$20,5 \pm 0,2$	
Cd41/42/ β	2	$4,23 \pm 0,32$	$85,5 \pm 4,9$	$63,9 \pm 1,6$	$20,2 \pm 0,3$	
IVS1.1/ β	3	$3,19 \pm 0,94$	$65,3 \pm 26,3$	63,7 8.8	$20,1 \pm 3,0$	
Cd95/ β	1	3,9	100	69	18	
Không có đột biến β -globin	10	$4,13 \pm 1,51$	$103,4 \pm 38,8$	$79,0 \pm 16,4$	$26,1 \pm 6,8$	

Nhận xét: Trung bình số lượng hồng cầu và nồng độ huyết sắc tố thấp nhất ở kiểu gen Cd17/ β , cao nhất ở các kiểu gen Cd71/72/ β và Cd26/ β . Tuy nhiên, các MCV và MCH của kiểu gen Cd17/ β là cao nhất (gần như bình thường), còn MCV và MCH trung bình ở các kiểu gen Cd71/72/ β và Cd26/ β rất thấp.

3.3. Ca bệnh mang đột biến trên gen alpha globin và beta globin

Trong 82 đối tượng nghiên cứu có 1 bệnh nhân có đột biến trên cả gen alpha globin và beta globin.

Điện di HST				SLHC	Hb	MCV	MCH	MCHC
HbA: 91,5%	HbA2: 2,3%	HbF: 0,5%	Vùng HbBart's: 1,4%	4,17	66	64,4	15,8	245

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đột biến gen globin

Đột biến Alpha globin

Trong 21 đột biến α -globin trên teststrip α -globin của ViennaLab, Áo, nghiên cứu phát hiện ra 4 đột biến, trong đó đột biến --SEA thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 59,7%, sau đó các đột biến -3.7 và α 2codon142 (Hb Constant Spring) đồng hợp tử thường gặp thứ 2 với tỷ lệ mỗi loại là 7,5%, đột biến -4.2 gặp với tỷ lệ thấp nhất (3,0%).

So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và các cộng sự chúng tôi cũng thấy đột biến --SEA là thường gặp nhất (70,9%), sau đó là α 2codon142 (Hb Constant Spring) (15%), -3.7 (10,2%) và đột biến -4.2 (2,4%). Sự xuất hiện các đột biến tương tự giữa

nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Nguyễn Thị Thu Hà cho thấy những đột biến này là thường gặp ở người Việt Nam.

Trong số 56 người bệnh được sàng lọc đột biến α -globin, kiểu gen --SEA dị hợp tử (--SEA/ $\alpha\alpha$) là thường gặp nhất với 29 người bệnh chiếm 51,8%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự, kiểu gen --SEA dị hợp tử chiếm 29/57 đối tượng (50,9%). Sau đó là 5 người có kiểu gen --SEA dị hợp tử kết hợp α 2cd142 đồng hợp tử (chiếm 8,9%), kết quả của chúng tôi ít hơn kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự là 9/57 (15,8%). 4 người có kiểu gen --SEA dị hợp tử kết hợp -3.7 dị hợp tử (chiếm 7,1%), kết quả của chúng tôi

tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự (4/57 đối tượng chiếm 7,0%). 2 người có kiểu gen --SEA dị hợp tử kết hợp -4.2 dị hợp tử (chiếm 3,6%), có 1 người có kiểu gen -3.7 dị hợp tử (chiếm 1,8%). Trong số những bệnh nhân được sàng lọc đột biến α -globin, có 15 người không phát hiện ra đột biến α -globin, chiếm 26,8%. Khi so sánh với nghiên cứu tại Viện Huyết học truyền máu Trung ương, trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự, tỷ lệ không phát hiện được đột biến của chúng tôi là 26,8% cao hơn so với tỷ lệ của tác giả là 4/57 đối tượng (7,0%). Có sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện đa khoa với nhiều mặt bệnh và nhiều nguyên nhân khác gây ra đặc điểm hồng cầu nhỏ (không do thiếu sắt), còn Viện HHTMTW là bệnh viện chuyên khoa nên bệnh nhân đã được sàng lọc và tư vấn trước khi giới thiệu hoặc chuyển tuyến tới đây.

Đột biến Beta globin

Khi sàng lọc đột biến beta globin cho 32 người bệnh, chúng tôi thấy 37 kết quả kiểu đột biến, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là đột biến Cd26 (32,4%), sau đó là đột biến Cd17 (chiếm 13,5%), tiếp theo là các đột biến Cd71/72, Cd41/42, IVS1.1 (mỗi loại chiếm 8,1%), thấp nhất là đột biến Cd95 (chiếm 2,7%). Đây đều là các đột biến điểm thường gặp ở người Việt Nam. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và các cộng sự, tỷ lệ các đột biến phát hiện được lần lượt là Cd17 (30,6%), Cd42/42 (27,6%), Cd26 (24,5%), IVS1.1 (5,1%), Cd71/72 (3,1%), Cd95 (0,5%), ngoài ra còn phát hiện các đột biến khác như -28, IVS2.654, Cd8/9.

Tuy cùng xuất hiện các đột biến phổ biến tương tự nhau, nhưng nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà, chúng tôi gặp nhiều

nhất là đột biến Cd26. Đột biến điểm thay thế ở codon 26 của gen β globin từ 1 axit amin glutamic thành acid amin lysine tạo Hemoglobin E. Kết quả của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới, nhóm phụ phổ biến nhất của β -thalassemia là HbE/ β -thalassemia, chiếm gần 50% bệnh nhân bị β thalassemia nặng trên toàn thế giới. Hemoglobin E (HbE) là đột biến cấu trúc của gen tổng hợp hemoglobin, phổ biến nhất ở Đông Nam Á bao gồm Thái Lan (10-50% dân số).

Khi sàng lọc 32 người bệnh, có 9 kiểu gen được phát hiện, trong đó kiểu gen Cd26 dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (21,9%), tiếp theo là kiểu gen Cd26 dị hợp tử kết hợp Cd17 dị hợp tử (chiếm 12,5%), các kiểu gen Cd71/72 dị hợp tử và IVS1.1 dị hợp tử có tỷ lệ xuất hiện như nhau (mỗi loại chiếm 9,4%), các kiểu gen Cd17 dị hợp tử và Cd95 dị hợp tử xuất hiện 1 lần (mỗi loại chiếm 3,1%). Tỷ lệ không phát hiện được đột biến beta globin trong các bệnh nhân được sàng lọc là 31,2%.

So sánh với nghiên cứu tại Viện HHTMTW, chúng tôi thấy kiểu gen xuất hiện nhiều nhất là Cd41/42 dị hợp tử (10/63 đối tượng), tiếp đến là Cd17 dị hợp tử (9/63 đối tượng), kiểu gen Cd26 dị hợp tử chỉ chiếm 4/63 đối tượng. Đặc biệt tỷ lệ không phát hiện đột biến trong nghiên cứu tác giả là 3/63 đối tượng chỉ chiếm 4,8%, ít hơn khi so với chúng tôi là 31,2%. Có sự khác biệt này là do khác biệt về địa điểm nghiên cứu tại bệnh viện chuyên khoa và bệnh viện đa khoa chung. Tuy nhiên các kiểu gen phát hiện được thì cũng tương tự nhau khi so sánh giữa hai nghiên cứu. Từ đó chúng mình được tính phổ biến trong cộng đồng của các đột biến này.

4.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số về hồng cầu và các kiểu gen

Alpha globin

Bảng 5 cho chúng ta thấy số lượng hồng cầu trung bình không có sự khác nhau giữa các kiểu gen. Lượng huyết sắc tố trung bình thấp nhất ở kiểu gen --SEA/ α 2cd142 α (73,2 g/l). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Ngô Diễm Ngọc năm 2017, tác giả cũng thấy lượng huyết sắc tố ở kiểu gen --SEA/ α 2cd142 α là thấp nhất (75,37 $\pm$ 14,46 g/l). Nhóm không phát hiện đột biến α -globin có lượng HST trung bình cao nhất (107.6 g/l) tuy nhiên không ở mức bình thường vì có một số đối tượng trong nhóm phát hiện được đột biến β -globin.

Về kích thước hồng cầu, kiểu gen --SEA/-3.7 α có MCV trung bình thấp nhất (61.3 fL), kết quả này tương tự nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc, MCV trung bình của kiểu gen --SEA/-3.7 α là 67,9 $\pm$ 10,46 fL, tuy nhiên kiểu gen có MCV trung bình thấp nhất là kiểu gen --SEA/-4.2 α (54,12 $\pm$ 5,13 fL). Kiểu gen --SEA/ α 2cd142 α có MCV trung bình cao nhất (77.2 fL), kết quả này cũng tương tự kết quả của tác giả Ngô Diễm Ngọc với MCV trung bình cao nhất là kiểu gen --SEA/ α 2cd142 α (77,75 $\pm$ 16,77 fL). Kiểu gen --SEA/-4.2 α có MCH trung bình thấp nhất (17.5 pg), kiểu gen --SEA/ $\alpha\alpha$ có MCH trung bình cao nhất (21.5 pg). Kiểu gen --SEA/ α 2cd142 α có MCHC trung bình thấp nhất (264 g/L), 2 kiểu gen --SEA/ $\alpha\alpha$ và -3.7 α / $\alpha\alpha$ có MCHC > 300 g/L. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Ngô Diễm Ngọc.

Từ những kết quả trên chúng tôi thấy rằng kiểu gen --SEA/-3.7 α có MCV thấp nhất, kiểu gen --SEA/-4.2 α có MCH thấp nhất, lượng huyết sắc tố trung bình của 2 kiểu gen --SEA/-3.7 α (81,5 g/l), --SEA/-4.2 α (92,5 g/l) cao hơn của kiểu gen --SEA/ α 2cd142 α (73,2 g/l).

Beta globin

Bảng 6 cho chúng ta thấy số lượng hồng cầu và nồng độ huyết sắc tố trung bình thấp nhất ở kiểu gen Cd17/ β , cao nhất ở các kiểu gen Cd71/72/ β và Cd26/ β . Tuy nhiên, các MCV và MCH của kiểu gen Cd17/ β là cao nhất (gần như bình thường), còn MCV và MCH trung bình ở các kiểu gen Cd71/72/ β và Cd26/ β rất thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đình Duy và cộng sự (2018).

Từ những kết quả nghiên cứu đạt được, chúng tôi nhận thấy khi xem một kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, chỉ cần có một trong các chỉ số về đặc điểm hồng cầu như MCV, MCH, MCHC nhỏ hơn ngưỡng bình thường và không tìm thấy nguyên nhân khác thì nên sàng lọc đột biến globin gây bệnh thalassemia.

4.3. Ca bệnh mang cả đột biến alpha globin và beta globin

Trong nghiên cứu có 1 người bệnh có kết quả xét nghiệm điện di huyết sắc tố là HbA1 91,5%, HbA2 2,3%, HbF 0,5%, HbE 4,3%, biến thể alpha vùng HbBart's 1,4%. Từ kết quả điện di huyết sắc tố và lược đồ hướng dẫn chẩn đoán thalassemia, người bệnh được sàng lọc cả đột biến α -globin và β -globin. Kết quả người bệnh mang đột biến cả 4 gen α -globin với kiểu gen là SEA/ α 2cd142 α và mang cả đột biến trên gen β -globin với kiểu gen là Cd26 dị hợp tử. Chính từ kết quả đột biến cả 4 gen α -globin như trên nên có thể tạo ra một loại huyết sắc tố khó xác định và xuất hiện ở vùng HbBart's với tỷ lệ thấp. Loại huyết sắc tố đặc biệt này thuộc nhóm EFA Bart's. Đồng thời vì vừa mang đột biến α -globin và Cd26 dị hợp tử nên sự mất cân bằng giữa các chuỗi α -globin và β -globin không nhiều dẫn đến tỷ lệ huyết sắc tố E giảm thấp hơn các trường hợp chỉ có đột biến Cd26 thông thường. Kết quả này phù hợp với

nghiên cứu của Suthat Fuchareon, tác giả mô tả nhóm rối loạn như bệnh nhân này có tên gọi là bệnh HbAE Barts's với kết quả điện di huyết sắc tố có giảm tỷ lệ HbE ($13\pm 2,1\%$) và xuất hiện tỷ lệ thấp Hb Bart's ($4,5\pm 1,9\%$), và bản chất do đột biến Cd26 dị hợp tử và tồn tương 3-4 gen α -globin. Nhóm nghiên cứu sẽ tiếp tục thu thập số liệu để có thể tìm hiểu rõ hơn về nhóm bệnh nhân mang cả đột biến alpha globin và beta globin.

V. KẾT LUẬN

- 56 bệnh nhân được sàng lọc đột biến α -globin, trong đó:

26,8% không phát hiện đột biến.

Kiểu gen -SEA dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất 51,8%.

Các kiểu gen -SEA dị hợp tử kết hợp $\alpha 2cd142$ đồng hợp tử; -SEA dị hợp tử kết hợp -3.7 dị hợp tử; -SEA dị hợp tử kết hợp -4.2 dị hợp tử; -3.7 dị hợp tử lần lượt chiếm tỷ lệ 8,9%; 7,1%; 3,6%; 1,8%.

- 32 bệnh nhân được sàng lọc đột biến β -globin, trong đó:

31,2% không phát hiện được đột biến.

Kiểu gen Cd26 dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (21,9%), tiếp theo Cd26 dị hợp tử kết hợp Cd17 dị hợp tử (12,5%), các kiểu gen Cd71/72 dị hợp tử và IVS1.1 dị hợp tử mỗi loại chiếm 9,4%, các kiểu gen Cd17 dị hợp tử và Cd95 dị hợp tử mỗi loại chiếm 3,1%.

- Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm của các kiểu gen globin đột biến.

Alpha globin

Hb thấp nhất ở kiểu gen -SEA/ $\alpha 2cd142$ (73,2 g/l), cao nhất ở nhóm không phát hiện đột biến α -globin (107,6 g/l)

MCV thấp nhất ở kiểu gen --SEA/-3.7 α ; cao nhất ở kiểu gen --SEA/ $\alpha 2cd142\alpha$.

MCH thấp nhất ở kiểu gen --SEA/-4.2 α ; cao nhất ở kiểu gen --SEA/ $\alpha\alpha$.

Beta globin

SLHC và HST thấp nhất ở kiểu gen Cd17/ β , cao nhất ở các kiểu gen Cd71/72/ β và Cd26/ β .

MCV và MCH của kiểu gen Cd17/ β cao nhất.

- Có 1 bệnh nhân có cả đột biến alpha globin và beta globin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Đình Duy, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Ngọc Dũng và cộng sự (2018). Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen thalassemia độ tuổi từ 12 đến 15 tại Việt Nam. Tạp chí y học Việt Nam, 466 (455-465).
2. Nguyễn Thị Thu Hà (2017). Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen globin và theo dõi điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2013 – 2016, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Ngô Diễm Ngọc (2017). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kiểu gen của bệnh HbH và chẩn đoán trước sinh bệnh α Thalassemia, Luận án Tiến sỹ y học , Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Phạm Quang Vinh (2006). Bệnh huyết sắc tố. Bài giảng Huyết học Truyền máu. Nhà xuất bản Y học. 124–147.
5. Nienhuis A.W. và Nathan D.G. (2012). Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β -Thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med, 2(12).
6. S. Fucharoen (2011). Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology and clinical management (3rd ed.). Cambridge University Press, 1147–1148.
7. Thalassemia International Federation annual report 2013.
8. Wittaya J., Goonnapa F., Kanokwan S. và cộng sự (2015). Hemoglobin Constant Spring among Southeast Asian Populations: Haplotypic Heterogeneities and Phylogenetic Analysis. Plos one, 10(12).

ĐẶC ĐIỂM VỀ THỂ BỆNH CỦA BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2020 – 2022

Lại Thị Dung¹, Nguyễn Thị Thu Hà², Lê Quang Chiêm²,
Bạch Quốc Khánh², Nguyễn Hà Thanh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả sự phân bố về thể bệnh của bệnh nhân Thalassemia tại Viện Huyết học Truyền máu TW giai đoạn 2020 – 2022. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 3097 bệnh nhân Thalassemia điều trị tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học Truyền máu TW từ 01/2020 đến 03/2022. **Kết quả:** Thể β -Thalassemia/HbE chiếm tỉ lệ cao nhất (55,9%), tiếp đến là α -Thalassemia (19%) và β -Thalassemia mức độ nặng (18,6%), β -Thalassemia thể trung bình (6,6%). Độ tuổi trung bình của nhóm β -Thalassemia thể nặng là thấp nhất (10 tuổi). Thể bệnh β -Thalassemia được tạo nên bởi sự phối hợp của 2 trong 12 đột biến trên gen β -globin gồm Cd17, Cd41/42, -28, Cd71/72, IVS1-1, IVS2-654, Cd95, Cd43G, -29, Cd8/9, -90 và Cd26 (HbE), trong các đột biến β -thalassemia thì Cd17 chiếm 38,43%, Cd 41/42 chiếm 36,86%, -28 (6,86%), Cd71/72 (6,11%). Thể bệnh α -Thalassemia được tạo nên bởi sự phối hợp của 2 trong 7 đột biến trên gen α -globin gồm SEA, THAI, HbCs, 3.7, 4.2, HbQs, C2delT, trong đó đột biến SEA chiếm 49,74, HbCs chiếm 29,54% và 3.7 chiếm 8,58%. Bệnh nhân dân tộc

Thái, Mường đến từ các tỉnh vùng Tây Bắc Bộ có tỷ lệ thể bệnh β -Thalassemia/HbE cao, lần lượt là 76,9% và 75,9%. Bệnh nhân dân tộc Tày, Nùng, Dao, Sán Dìu đến từ các tỉnh vùng Đông Bắc Bộ có tỷ lệ thể bệnh β -Thalassemia mức độ nặng cao, lần lượt là 37,3%, 37,4%, 39,3% và 40%, tính chung cả vùng là 31,9%. Bệnh nhân dân tộc Kinh có thể bệnh β -Thalassemia/HbE (54,7%), β -Thalassemia mức độ nặng (13,6%), β -Thalassemia mức độ trung bình (6,5%) và α -Thalassemia (25,3%). **Kết luận:** Có khác biệt về sự phân bố các thể bệnh ở các dân tộc và độ tuổi. Bệnh nhân β -Thalassemia mức độ nặng có độ tuổi thấp và chiếm tỷ lệ cao ở các dân tộc Tày, Nùng Dao, Sán Chay. Thể bệnh β -Thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ cao ở dân tộc Kinh, Thái, Mường. SEA, HbCs là 2 đột biến phổ biến nhất ở bệnh nhân α -thalassemia; Cd17 và Cd41/42 là 2 kiểu đột biến thường gặp nhất ở bệnh nhân β -Thalassemia.

Từ khóa: Thalassemia, Viện Huyết học – Truyền máu TW, thể bệnh, dân tộc thiểu số.

SUMMARY

DISEASE FORM CHARACTERISTICS OF THALASSEMIA PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FOR THE PERIOD 2020 - 2022

Objectives: To describe the distribution of Thalassemia patients at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion for the period 2020 - 2022. **Subjects and methods:** A

¹Bệnh viện đa khoa tỉnh Điện Biên

²Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Lại Thị Dung

SĐT: 0973.316.298

Email: bsdungbvttdienbien@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 18/8/2022

Ngày duyệt bài: 12/10/2022

cross-sectional study was conducted on 3097 Thalassemia patients treated at the Thalassemia Center, National Institute of Hematology and Blood Transfusion, from January 2020 to March 2022. **Results:** β -Thalassaemia/HbE accounted for the highest percentage (55.9%), followed by α -Thalassaemia (19%), β -Thalassaemia major (19%), and β -Thalassemia moderate (6.6) %). The average age of the β -thalassemia major group was the lowest (10 years old). β -Thalassaemia is caused by a combination of 2 out of 12 mutations in the β -globin gene including Cd17, Cd41/42, -28, Cd71/72, IVS1.1, IVS2.654, Cd95, Cd43G, - 29, Cd8/9, -90 and Cd26 (HbE). In β -thalassemia mutants, Cd17 accounted for 38.43%, Cd 41.42 accounted for 36.86%, -28 and Cd 71.72 accounted for 6.86% and 6.11%, respectively. α -Thalassaemia is caused by the combination of 2 out of 7 mutations on the α -globin gene including SEA, THAI, HbCs, 3.7, 4.2, HbQs, C2delT, in which the SEA mutation accounted for 49.74%, HbCs accounted for 29.54% and 3.7 accounted for 8.58%. Thai and Muong ethnic patients from the Northwestern provinces had a high rate of β -Thalassaemia/HbE (76.9% and 75.9%, respectively). Patients of the Tay, Nung, Dao, and San Diu ethnic groups from the Northeastern provinces had a high rate of severe β -Thalassaemia (37.3%, 37.4%, 39.3%, and 40%, respectively). This proportion for the whole region was 31.9%. Patients of Kinh ethnicity had a β -Thalassaemia/HbE rate of 54.7%, severe β -Thalassaemia (13.6%), moderate β -Thalassaemia (6.5%) and α -Thalassaemia (25.3%). **Conclusion:** There were differences in Thalassemia type distributions among ethnic groups and age groups. Patients with β -Thalassaemia major had the lowest age and higher proportion in the Tay, Nung Dao, and San Chay ethnic groups. β -Thalassaemia/HbE had a higher rate in Kinh, Thai, and Muong ethnic

groups. SEA, HCs were common mutations in α -Thalassaemia, Cd17 and Cd41.42 were common mutations in β -Thalassaemia patients.

Keywords: Thalassemia, National Institute of Hematology and Blood Transfusion, disease form

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Thalassemia thuộc nhóm bệnh rối loạn tổng hợp huyết sắc tố, là bệnh di truyền phổ biến nhất trên thế giới và ước tính khoảng 7% dân số mang gen bệnh [1]. Bệnh thalassemia liên quan đến nguồn gốc dân tộc, phân bố khắp toàn cầu song có tính địa dư rõ rệt, thường gặp ở vùng Địa Trung Hải, khu vực Trung Đông và Đông Nam Á [1],[2]. Việt Nam có 54 dân tộc, đa số các dân tộc thiểu số có xu hướng sinh sống tập trung tại một số khu vực. Có hai thể bệnh chính là Alpha Thalassemia và Beta Thalassemia và sự phối hợp của thalassemia với bệnh huyết sắc tố khác.

Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học Truyền máu TW là nơi tập trung điều trị các bệnh nhân Thalassemia của các tỉnh miền Bắc. Viện cũng là nơi thực hiện được đầy đủ các xét nghiệm chuyên sâu chẩn đoán thể bệnh, gen đột biến bệnh thalassemia cho bệnh nhân Thalassemia. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm về thể bệnh ở bệnh nhân Thalassemia điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu TW giai đoạn 2020 – 2022; 2. Tìm hiểu mối liên quan giữa thể bệnh với một số đặc điểm dịch tễ học bệnh Thalassemia.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

3097 bệnh nhân Thalassemia điều trị tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học

Truyền máu TW từ tháng 01/2020 đến 03/2022.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán bị bệnh Thalassemia.

- Bệnh án của bệnh nhân có đủ thông tin về đặc điểm nhân khẩu học, kiểu đột biến gen globin.

*** Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân tan máu bẩm sinh khác không phải là thalassemia như thiếu men G6PD, bệnh hồng cầu hình cầu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

*** Thiết kế nghiên cứu:** mô tả, cắt ngang

*** Phương pháp chọn mẫu:** chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn và điều trị tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học Truyền máu TW từ tháng 01/2020 đến 03/2022

*** Một số chỉ số nghiên cứu:** Độ tuổi, nơi sống, dân tộc, thể bệnh thalassemia, kiểu đột biến gen globin.

*** Tiêu chuẩn chẩn đoán thể bệnh**

- β -Thalassemia thể nặng: β^0/β^0

- β -Thalassemia thể trung bình: β^0/β^+ , β^+/ β^+

- β -Thalassemia/HbE: β^0/β^E , β^+/β^E

- α -Thalassemia: $--/-\alpha$, $--/\alpha^T\alpha$

*** Kỹ thuật xét nghiệm**

- Các xét nghiệm đột biến gen globin được thực hiện bằng phương pháp PCR, Strip Assay hoặc giải trình tự gen.

*** Xử lý số liệu:** bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

- Biến số định tính: trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ phần trăm.

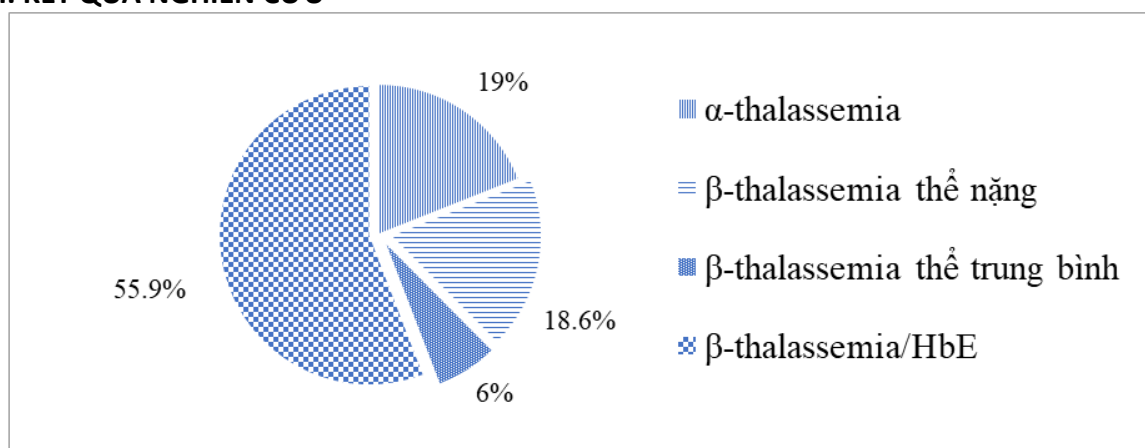
- Biến số định lượng: trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn.

- So sánh nhiều giá trị trung bình bằng ANOVA test, posthoc Turkey để so sánh từng cặp giá trị trung bình.

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

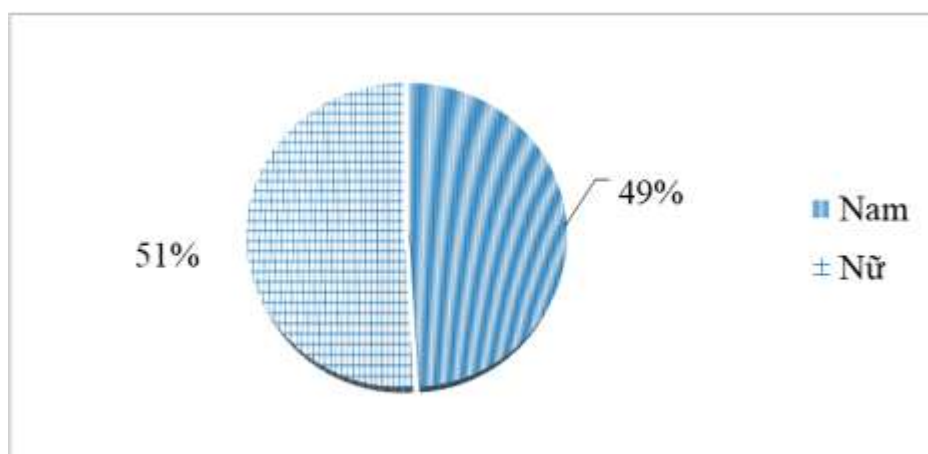
*** Đạo đức nghiên cứu:** Các thông tin về bệnh nhân được bảo mật, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục tiêu xây dựng kế hoạch để kiểm soát tốt hơn bệnh thalassemia, ngoài ra không có mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Đặc điểm về các thể bệnh Thalassemia (n=3097)

Nhận xét: Thể phối hợp β -Thalassemia/HbE chiếm tỉ lệ cao nhất (55,9%), 19% α -Thalassemia, 18,6% β -Thalassemia thể nặng và β -Thalassemia thể trung bình chỉ chiếm 6,6%.



Biểu đồ 2. Đặc điểm bệnh nhân thalassemia theo giới tính

Nhận xét: Đối tượng nghiên cứu có tỉ lệ nam là 49% và nữ là 51%, là tương đương nhau.

Bảng 1. Đặc điểm về địa bàn cư trú

Khu vực	Địa phương	n	%
Đồng bằng sông Hồng (n=770; 24,9%)	Hà Nội	268	8,7
	Nam Định	93	3,0
	Hải Dương	74	2,4
	Vĩnh Phúc	73	2,4
	Thái Bình	59	1,9
	Hà Nam	54	1,7
	Hưng Yên	53	1,7
	Bắc Ninh	44	1,4
	Ninh Bình	34	1,1
	Hải Phòng	18	0,6
Tây Bắc Bộ (n=1133; 36,6%)	Sơn La	494	16,0
	Hòa Bình	310	10
	Yên Bái	120	3,9
	Điện Biên	87	2,8
	Lào Cai	84	2,7
	Lai Châu	38	1,2
Đông Bắc Bộ (n=878; 28,4%)	Lạng Sơn	157	5,1
	Bắc Giang	154	5,0
	Cao Bằng	123	4,0
	Tuyên Quang	115	3,7
	Bắc Kạn	107	3,5
	Thái Nguyên	68	2,2
	Phú Thọ	61	2,0
	Quảng Ninh	49	1,6
	Hà Giang	44	1,4

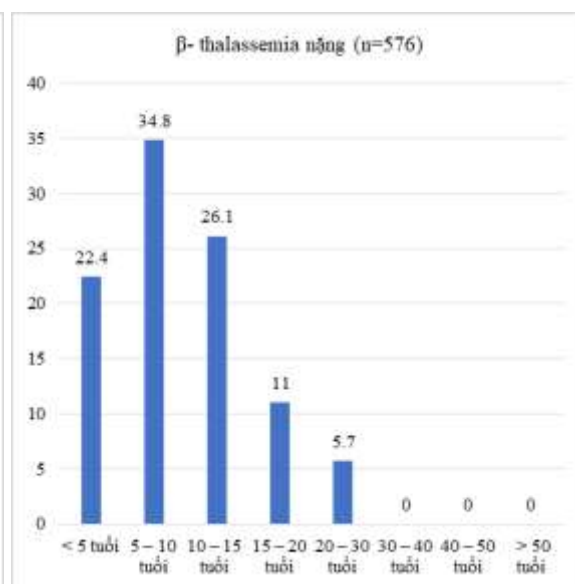
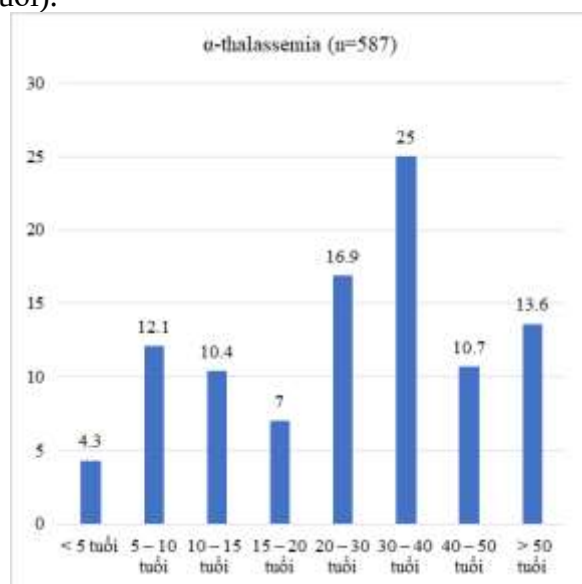
Bắc Trung Bộ (n=316; 10,2%)	Thanh Hóa	224	7,2
	Nghệ An	50	1,6
	Hà Tĩnh	42	1,4

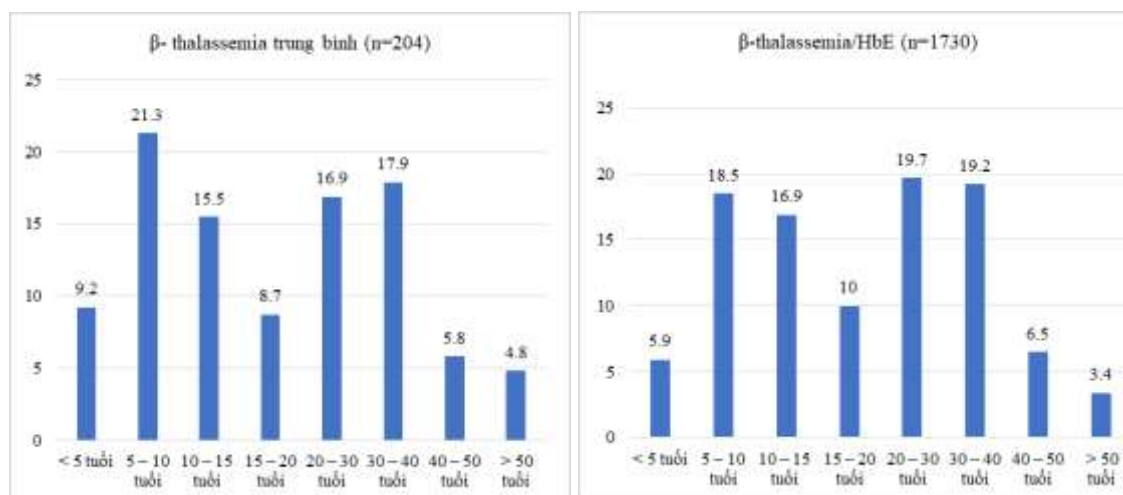
Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân sinh sống ở khu vực Tây Bắc Bộ chiếm tỷ lệ cao nhất (lên tới 36,6%). Tiếp đến là khu vực Đồng bằng sông Hồng và Đông Bắc Bộ (chiếm tỷ lệ khoảng 25 – 28%). Khu vực Bắc Trung Bộ chỉ chiếm tỷ lệ khoảng 10%. Một số tỉnh có số lượng bệnh nhân cao như Sơn La có 494 bệnh nhân, chiếm 16%, Hòa Bình có 310 bệnh nhân chiếm 10%.

Bảng 2. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân thalassemia theo thể bệnh

Thể bệnh	Độ tuổi trung bình	Min - Max
α -Thalassemia (1)	$29,7 \pm 17,7$	1,2 – 85
β -Thalassemia thể nặng (2)	$10,0 \pm 6,0$	0,6 – 29,9
β -Thalassemia thể trung bình (3)	$21,2 \pm 15,4$	1,4 – 79,2
β -Thalassemia/HbE (4)	$21,7 \pm 13,6$	0,9 – 71,3
Chung	$21,0 \pm 14,9$	0,6 - 85
P	$P(1)(2) < 0,001$ $P(1)(3) < 0,001$ $P(1)(4) < 0,001$ $P(2)(3) < 0,001$ $P(2)(4) < 0,001$ $P(3)(4) > 0,05$	

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của nhóm β -Thalassemia thể nặng là thấp nhất (10 tuổi), tiếp đến là β -Thalassemia thể trung bình và β -Thalassemia/HbE (độ tuổi trung bình lần lượt là 21,2 và 21,7 tuổi). Nhóm α -Thalassemia có độ tuổi trung bình cao nhất (29,7 tuổi). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi trung bình giữa các thể bệnh với nhau với $p < 0,001$ (trừ nhóm β -Thalassemia thể trung bình với β -Thalassemia/HbE không có sự khác biệt về độ tuổi).





Biểu đồ 3. Phân bố nhóm tuổi theo thể bệnh

Nhận xét: Ở nhóm β-Thalassemia thể nặng 100% số bệnh nhân có độ tuổi dưới 30, 57,2% bệnh nhân dưới 10 tuổi. Bệnh nhân β-Thalassemia/HbE và β-Thalassemia thể trung bình có độ tuổi đa dạng, với tỷ lệ trên 80% trong độ tuổi từ 5 đến 40 tuổi. Bệnh nhân α-Thalassemia có độ tuổi cao nhất với 66,2% trên 20 tuổi.

Bảng 3. Đặc điểm các thể bệnh thalassemia theo dân tộc

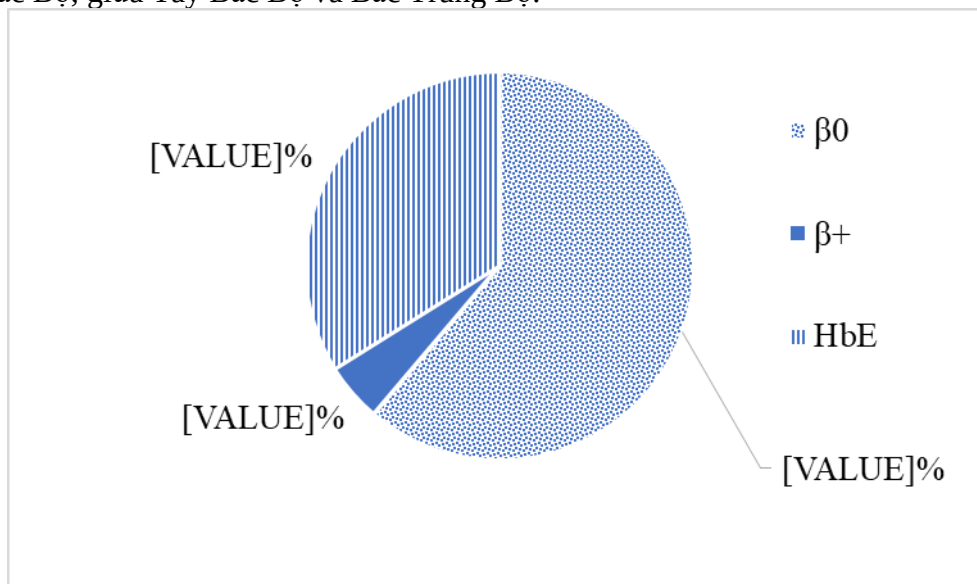
Thể bệnh Dân tộc	α-thalassemia (n=587)		β- thalassemia nặng (n=576)		β- thalassemia trung bình (n=204)		β-thalassemia/ HbE (n=1730)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kinh (n=1361)	344	25,3	185	13,6	87	6,4	745	54,7
Thái (n=537)	49	9,1	59	11,0	16	3,0	413	76,9
Mường (n=444)	32	7,2	55	12,4	20	4,5	337	75,9
Tày (n=448)	95	21,2	167	37,3	42	9,4	144	32,1
Nùng (n=139)	28	20,1	52	37,4	24	17,3	35	25,2
Dao (n=61)	14	23,0	24	39,3	9	14,7	14	14,7
Sán Dìu (n=40)	15	35,0	16	40,0	4	10,0	6	15,0
Khác (n=66)	10	16,4	18	26,9	2	3,0	36	53,7

Nhận xét: Bệnh nhân dân tộc Kinh có tỷ lệ β-Thalassemia/HbE là 54,7%, β-Thalassemia thể nặng là 13,6%. Bệnh nhân dân tộc Thái, Mường có tỷ lệ thể bệnh β-Thalassemia/HbE chiếm đến 76,9% và 75,9%. Dân tộc như Tày, Nùng, Dao, Sán Dìu có tỷ lệ bệnh nhân β-Thalassemia thể nặng là cao nhất trong các dân tộc đó, tương ứng là 37,3%, 37,4%, 39,3% và 40%.

Bảng 4. Đặc điểm độ tuổi bệnh nhân β -Thalassemia mức độ nặng theo khu vực sống

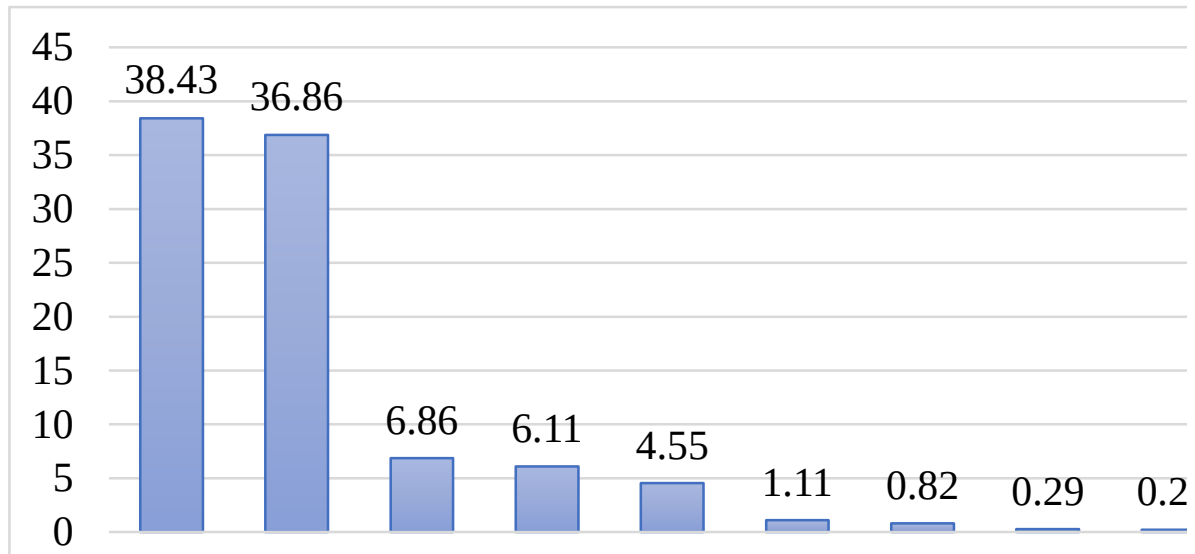
Khu vực	Số BN	Độ tuổi trung bình	Min - Max
Đồng bằng Sông Hồng (1) (n= 770)	111 (14,4%)	13,3 $\pm$ 7,0	1,2 – 29,9
Tây Bắc Bộ (2) (n= 1133)	162 (14,3%)	8,6 $\pm$ 4,9	1,2 – 27,4
Đông Bắc Bộ (3) (n=878)	280 (31,9 %)	9,2 $\pm$ 5,5	0,6 – 29,7
Bắc Trung Bộ (4) (n= 316)	23 (7,3%)	12,1 $\pm$ 7,1	3,8 – 29,9
p		P (1)(2) < 0,001 P (1)(3) < 0,001 P (1)(4) > 0,05 P (2)(3) > 0,05 P (2)(4) < 0,05 P (3)(4) > 0,05	

Nhận xét: Trong số các bệnh nhân β -Thalassemia thể nặng, khu vực đồng bằng sông Hồng có độ tuổi trung bình cao nhất (13,3 tuổi), khu vực Tây Bắc Bộ có độ tuổi trung bình thấp nhất (8,6 tuổi), khu vực Đông Bắc Bộ có độ tuổi trung bình là 9,2 tuổi. Sự khác biệt về độ tuổi trung bình có ý nghĩa thống kê giữa khu vực đồng bằng sông Hồng với Tây Bắc Bộ và Đông Bắc Bộ; giữa Tây Bắc Bộ và Bắc Trung Bộ.



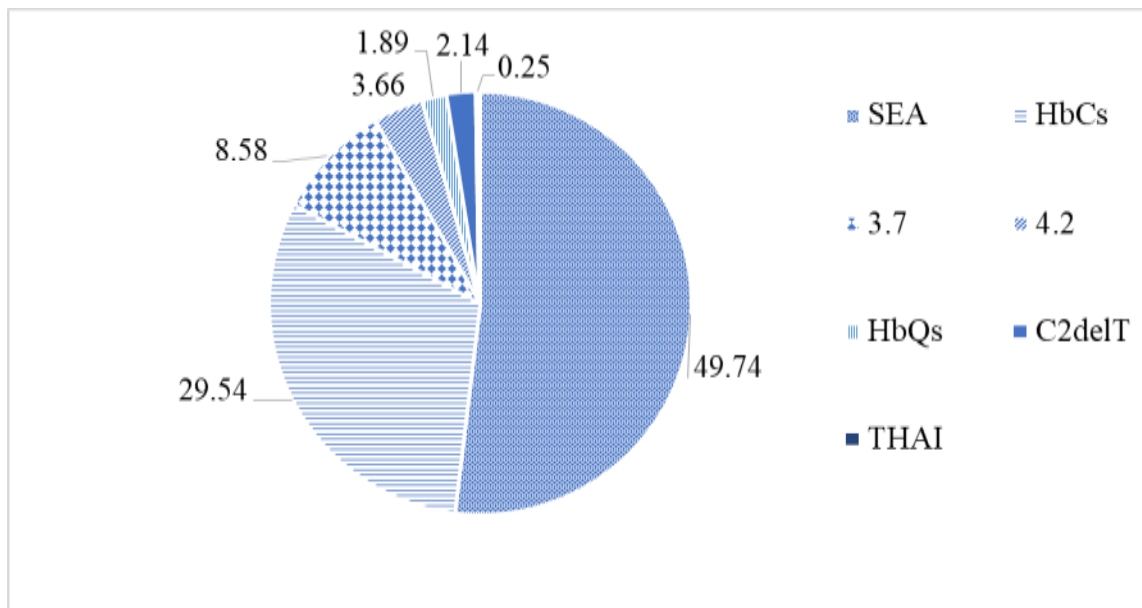
Biểu đồ 4: Tỷ lệ các kiểu hình đột biến gen β -globin ở bệnh nhân β -thalassemia và β -thalassemia/HbE

Nhận xét: Trong số các đột biến gen β -thalassemia và HbE, tỉ lệ đột biến thuộc nhóm β^+ -thalassemia chiếm 4,9%; tỉ lệ đột biến thuộc nhóm β^0 -thalassemia chiếm 61,2% và HbE chiếm 33,9%.



Biểu đồ 5: Tỷ lệ các đột biến gen β -thalassemia

Nhận xét: Hai kiểu đột biến gen thường gặp nhất của β -thalassemia là Cd17 và Cd41/42 (với tỉ lệ lần lượt là 38,43% và 36,86%). Các đột biến còn lại chiếm tỉ lệ thấp.



Biểu đồ 6: Tỷ lệ các đột biến gen α -globin ở bệnh nhân α -thalassemia

Nhận xét: Hai kiểu đột biến gen thường gặp nhất của α -thalassemia là SEA và HbCs (với tỉ lệ lần lượt là 49,74% và 29,54%). Các đột biến còn lại chiếm tỉ lệ thấp.

IV. BÀN LUẬN

Thalassemia là bệnh lý huyết học phổ biến nhất ở Việt Nam. Theo nghiên cứu của Viện Huyết học Truyền máu TW năm 2017, ước tính tỷ lệ mang gen thalassemia/ bệnh huyết sắc tố là 13,8%. Chính vì tỷ lệ mang gen cao như vậy nên số lượng bệnh nhân thalassemia cũng ngày càng nhiều ở mọi miền trên cả nước. Trong thời gian từ 2020 đến 2022, tại Trung tâm Thalassemia – Viện Huyết học Truyền máu đã điều trị cho 3097 bệnh nhân Thalassemia. Những bệnh nhân này đến từ các tỉnh đồng bằng Sông Hồng, miền núi phía Bắc và Bắc Trung Bộ.

Trong 3097 bệnh nhân Thalassemia, thể phối hợp β -Thalassemia/HbE chiếm tỉ lệ cao nhất (55,9%), tiếp đến là α -Thalassemia (19%) và β -Thalassemia thể nặng (18,6%), β -Thalassemia thể trung bình chỉ chiếm 6,6% (biểu đồ 1). Việt Nam và một số nước Đông Nam Á là nơi có tỷ lệ lưu hành đồng thời β – thalassemia và HbE tương đối cao. Tần suất mang gen HbE ở Thái Lan, Lào và Campuchia trong khoảng 50 – 60% [3]. Tại các dân tộc ở miền Bắc Việt Nam tỷ lệ mang gen HbE từ 1,5% đến 61%, tỷ lệ mang gen α^0 - thalassemia từ 1% đến 18%, tỷ lệ mang gen β -thalassemia từ 0% đến 11,9% [4]. Như vậy, tỷ lệ về thể bệnh của bệnh nhân tại Viện Huyết học - Truyền máu TW là phù hợp với đặc điểm tỷ lệ mang gen Thalassemia và HbE trong cộng đồng các tỉnh miền Bắc.

Kết quả bảng 1 cho thấy số lượng bệnh nhân sinh sống ở khu vực Tây Bắc Bộ từ 6 tỉnh chiếm tỉ lệ cao nhất với 1133 bệnh nhân chiếm 36,6%, trong đó Sơn La có 494 bệnh

nhân (16%), Hòa Bình có 310 bệnh nhân (10%), Yên Bái có 120 bệnh nhân (3,9%). Vùng Đông Bắc Bộ có 878 bệnh nhân chiếm 28,4%, trong khu vực này các tỉnh có trên 100 bệnh nhân là Lạng Sơn (157 BN – 5,1%), Bắc Giang (154 BN – 5%), Cao Bằng (123 BN - 4%), Tuyên Quang (115 BN – 3,7%). Vùng Đồng bằng sông Hồng với 10 tỉnh có 770 bệnh nhân (24,9%), trong đó Hà Nội có 268 bệnh nhân (8,7%). Khu vực Bắc Trung Bộ có 316 bệnh nhân (10,2%), trong đó chủ yếu từ Thanh Hóa với 224 bệnh nhân (7,2%). Như vậy, mặc dù dân số tại vùng Tây Bắc và Đông Bắc Bộ thấp hơn vùng Đồng bằng Sông Hồng và Bắc Trung Bộ, nhưng số lượng bệnh nhân lại nhiều hơn. Điều này cho thấy bệnh nhân thalassemia vẫn đang còn rất phổ biến ở các tỉnh miền núi phía Bắc Việt Nam, là những nơi còn rất khó khăn. Bệnh Thalassemia đã đang gây gánh nặng cho các tỉnh miền núi phía Bắc.

Kết quả ở bảng 3 cho thấy sự khác nhau khá rõ rệt về thể bệnh theo dân tộc. Trong 1361 bệnh nhân dân tộc Kinh, tỷ lệ thể bệnh β -Thalassemia/HbE là 54,7%, β -Thalassemia thể nặng là 13,6% và Alpha Thalassemia là 25,3%. Trong 537 bệnh nhân dân tộc Thái, 444 bệnh nhân dân tộc Mường, tỷ lệ thể bệnh β -Thalassemia/HbE chiếm đến 76,9% và 75,9%. Số lượng bệnh nhân của các dân tộc Tày, Nùng, Dao, Sán Dìu lần lượt là 448, 139, 61 và 40 bệnh nhân, tỷ lệ thể bệnh β -Thalassemia mức độ nặng tương ứng là 37,3%, 37,4%, 39,3% và 40%. Theo nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh và cộng sự năm 2017 cho thấy tỷ lệ người Kinh mang gen

gen α^0 thalassemia là 3,5%, α^+ thalassemia là 3,3%, β^0 -thalassemia là 0,7%, HbE là 2,6%. Dân tộc Thái có tỷ lệ mang gen α^0 thalassemia là 15,6%, α^+ thalassemia là 6,9%, β^0 -thalassemia là 2,9%, HbE là 18,7%. Dân tộc Mường có tỷ lệ mang gen α^0 thalassemia là 16,1%, α^+ thalassemia là 6,9%, β^0 -thalassemia là 5,7%, HbE là 19,9%. Dân tộc Tày có tỷ lệ mang gen α^0 thalassemia là 9,1%, α^+ thalassemia là 12,1%, β^0 -thalassemia là 6,2%, HbE là 1,5%. Dân tộc Nùng có tỷ lệ mang gen α^0 thalassemia là 9,1 %, α^+ thalassemia là 11,3%, β^0 -thalassemia là 5,5%, HbE là 0,8%. Dân tộc Sán Dìu có tỷ lệ mang gen α^0 thalassemia là 14,5%, α^+ thalassemia là 0,7%, β^0 -thalassemia là 6,5%, HbE là 5,1% [4]. Dân tộc Kinh chiếm 85% dân số cả nước, có ở tất cả các tỉnh thành, tại vùng Đồng bằng Sông Hồng thì đại đa số là người dân tộc Kinh. Tại Sơn La, người dân tộc Thái chiếm 53,2% dân số. Tỉnh Hòa Bình là có tỷ lệ người Mường là 63,9%. Lạng Sơn, Cao Bằng, Tuyên Quang, Bắc Kạn, Lạng Sơn có tỷ lệ người dân tộc Tày chiếm từ 25% - 53%, dân tộc Nùng chiếm 10% - 43%. Sán Dìu (số dân ít) tập trung nhiều ở Thái Nguyên, chiếm 3,93% dân số Thái Nguyên.

Từ những kết quả ở bảng 1, 3, 4 cho thấy, những tỉnh vùng Đông Bắc Bộ có tỷ lệ bệnh nhân β -thalassemia mức độ nặng cao là do các dân tộc sinh sống chủ yếu ở đó là Tày, Nùng, Dao có tỷ lệ mang gen β^0 -thalassemia cao. Bệnh nhân vùng Tây Bắc Bộ có tỷ lệ thể bệnh β -Thalassemia/HbE cao là do dân tộc Thái và Mường – là dân tộc chiếm số đông ở

vùng đó, có cả tỷ lệ β^0 -thalassemia và HbE cao. Như vậy, đặc điểm bệnh nhân của các dân tộc, các tỉnh, vùng miền trong nghiên cứu này có mối liên quan rất rõ nét với đặc điểm dịch tễ gen bệnh Thalassemia của các dân tộc và đặc điểm cư trú của các dân tộc đó. Từ những dữ liệu này, các tỉnh có thể định hướng can thiệp chủ động trong điều trị cho người bệnh được hiệu quả hơn và có biện pháp phòng bệnh thalassemia cho đời sau tại địa phương mình, đặc biệt là các dân tộc Tày, Nùng, Dao, Thái, Mường.

Khi khảo sát độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu, chúng tôi thấy độ tuổi trung bình của nhóm β -Thalassemia thể nặng là thấp nhất (10 tuổi), tiếp đến là β -Thalassemia thể trung bình và β -Thalassemia/HbE (độ tuổi trung bình lần lượt là 21,2 và 21,7 tuổi). Nhóm α -Thalassemia có độ tuổi trung bình cao nhất (29,7 tuổi). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi trung bình giữa các thể bệnh với nhau (bảng 2). Khi phân độ tuổi của đối tượng nghiên cứu thành các nhóm tuổi ở biểu đồ 3, chúng tôi nhận thấy 100% số bệnh nhân β -Thalassemia thể nặng có độ tuổi dưới 30 (trong đó 57,2% bệnh nhân dưới 10 tuổi). Bệnh nhân β -Thalassemia/HbE và β -Thalassemia thể trung bình có độ tuổi đa dạng, với tỷ lệ trên 80% trong độ tuổi từ 5 đến 40 tuổi. Bệnh nhân α -Thalassemia có độ tuổi cao nhất với 66,2% trên 20 tuổi. Nghiên cứu của Phan Thị Thùy Hoa và cộng sự năm 2010 tại bệnh viện TW Huế cho thấy tỉ lệ bệnh nhân dưới 6 tuổi chiếm 39,8%, tỉ lệ bệnh nhân trên 25 tuổi chiếm 24,2% [6].

Theo Liên đoàn Thalassemia quốc tế, những nước thực hiện tốt chương trình kiểm soát Thalassemia thì độ tuổi trung bình bệnh nhân β -Thalassemia thể nặng trên 25 tuổi. Tại Iran, bệnh nhân β -thalassemia mức độ nặng có tuổi thọ trung bình là 50 tuổi và 100% bệnh nhân sống đến 35 tuổi, có sự khác nhau giữa các vùng, những vùng có điều kiện kinh tế tốt hơn thì tuổi thọ của bệnh nhân cao hơn [7]. Tại Malaysia năm 2018, có 7.984 người bệnh đang sống, trong đó tỷ lệ bệnh nhân độ tuổi dưới 26 tuổi chiếm 70%, có tỷ lệ nhỏ bệnh nhân β -thalassemia mức độ nặng sống trên 45 tuổi [8]. Như vậy, độ tuổi trung bình của bệnh nhân β -thalassemia mức độ nặng tại Viện Huyết Truyền máu TW còn thấp so với một số nước trong khu vực, điều này chứng tỏ bệnh nhân Thalassemia ở các tỉnh phía Bắc đã chưa được điều trị đầy đủ, đồng thời số lượng trẻ sinh ra bị bệnh thể nặng còn cao, với 329 trẻ dưới 10 tuổi. Đây thực sự là một cảnh báo và cần sự can thiệp sớm, đặc biệt đối với các dân tộc có tỷ lệ mang gen β^0 -thalassemia cao như dân tộc Tày, Nùng, Dao, Sán Dìu.

Theo cảnh báo của Liên đoàn Thalassemia quốc tế, nếu bệnh nhân β -Thalassemia mức độ nặng không được truyền máu thì tuổi thọ dưới 10 tuổi, nếu bệnh nhân được truyền máu, nhưng không được thải sắt thì tuổi thọ thường không được 20 tuổi. Tại bảng 4, chúng tôi thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân β -Thalassemia mức độ nặng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các vùng miền, tại khu vực Đồng bằng Sông Hồng là 13,3 tuổi, vùng Tây Bắc Bộ là 8,6 tuổi, vùng

Đông Bắc Bộ là 9,2 tuổi. Kết quả ở bảng 4 cũng cho thấy, số lượng bệnh nhân ở vùng Đông Bắc (280 bệnh nhân), Tây Bắc (162 bệnh nhân) cao hơn rất nhiều so với số lượng bệnh nhân tại Khu vực Đồng bằng Sông Hồng và Bắc Trung Bộ. Điều này cho thấy bệnh nhân β -Thalassemia mức độ nặng tại Đông Bắc Bộ và Tây Bắc Bộ là những vùng sâu, vùng xa nên việc tiếp cận với điều trị tại bệnh viện là rất khó khăn nên hầu hết bệnh nhân không thể tuân thủ điều trị đầy đủ được. Chính vì lý do này, các bệnh viện tuyến tỉnh, tuyến huyện cần quan tâm hơn nữa để bệnh nhân có thể được điều trị truyền máu và thải sắt tại bệnh viện gần nơi sinh sống của họ.

Thể bệnh và mức độ nặng nhẹ của bệnh nhân là do sự phối hợp của các đột biến gen globin. Biểu đồ 4 và biểu đồ 5 cho thấy những bệnh nhân β -thalassemia và β -thalassemia/HbE tại Viện Huyết học Truyền máu được phát hiện có 12 đột biến trên gen β -globin ở gồm Cd17, Cd41/42, -28, Cd71/72, IVS1.1, IVS2.654, Cd95, Cd43G, -29, Cd8/9, -90 và Cd26 (HbE). Trong 12 đột biến này chỉ có 3 đột biến thuộc nhóm β^+ -thalassemia là -28, -29 và -90, tổng cộng chiếm 4,9%, 9 đột biến còn lại thuộc nhóm β^0 -thalassemia (61,2%) và HbE (33,9%). Trong các đột biến β -thalassemia, tỷ lệ cao là Cd17 chiếm 38,43%, Cd 41/42 chiếm 36,86%, Cd71/72 (6,11%). Với đặc điểm tỷ lệ đột biến β^0 -thalassemia là chủ yếu nên sự phối hợp 2 đột biến β^0 -thalassemia sẽ tạo nên thể β -thalassemia mức độ nặng. Đột biến β^0 -thalassemia phối hợp với HbE tạo nên thể bệnh β -thalassemia/HbE, đây là thể bệnh có

mức độ biểu hiện lâm sàng rất đa dạng từ trung bình đến nặng.

Biểu đồ 6 cho thấy trên những bệnh nhân α -thalassemia được phát hiện có 7 đột biến trên gen α -globin gồm SEA, THAI, HbCs, 3,7, 4,2, HbQs, C2delT, trong đó đột biến SEA chiếm 49,74% HbCs chiếm 29,54%, 3,7 chiếm 8,58%. Trong lâm sàng bệnh nhân Alpha thalassemia có đột biến SEA kết hợp với HbCs hoặc HbQs hoặc C2delT (gọi là HbH không mất đoạn) có biểu hiện lâm sàng từ trung bình đến nặng. Bệnh nhân Alpha thalassemia có đột biến SEA phối hợp với 3.7 hoặc 4.2 (HbH mất đoạn) thường có biểu hiện lâm sàng mức độ nhẹ, nên đa số bệnh nhân HbH không cần nhập viện. Tỷ lệ phân bố các đột biến gen globin này hoàn toàn phù hợp với tỷ lệ các kiểu đột biến gen của các dân tộc miền Bắc Việt Nam [9], [10] và cũng tương đồng với nghiên cứu của He S. và cộng sự (2018) khi nghiên cứu về tỷ lệ đột biến trên những người mang gen Thalassemia ở khu vực miền nam Trung Quốc với Cd41/42 (43,31%) và Cd17 (34,58%); SEA, 3.7, và HbCs là những đột biến thường gặp trong α -thalassemia với tỷ lệ lần lượt là 51,9%; 19,9% và 10,58% [11].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 3097 bệnh nhân Thalassemia điều trị tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học – Truyền máu TW giai đoạn 2020 - 2022, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

5.1. Đặc điểm thể bệnh Thalassemia của bệnh nhân:

- Thể β -Thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ cao nhất (55,9%), tiếp đến là α -Thalassemia (19%) và β -Thalassemia mức độ nặng (18,6%), β -Thalassemia thể trung bình (6,6%).

- Độ tuổi trung bình của nhóm β -Thalassemia thể nặng là thấp nhất (10 tuổi). Ở nhóm β -Thalassemia thể nặng, 100% số bệnh nhân có độ tuổi dưới 30, 57,2% dưới 10 tuổi.

- Thể bệnh β -Thalassemia được tạo nên bởi sự phối hợp của 2 trong 12 đột biến trên gen β -globin gồm Cd17, Cd41/42, -28, Cd71/72, IVS1.1, IVS2.654, Cd95, Cd43G, -29, Cd8/9, -90 và Cd26 (HbE), trong các đột biến β -thalassemia thì Cd17 chiếm 38,43%, Cd 41.42 chiếm 36,86%, -28 (6,86%), Cd71.72 (6,11%).

- Thể bệnh α -Thalassemia được tạo nên bởi sự phối hợp của 2 trong 7 đột biến trên gen α -globin gồm SEA, THAI, HbCs, 3.7, 4.2, HbQs, C2delT, trong đó đột biến SEA chiếm 49,74, HbCs chiếm 29,54% và 3.7 chiếm 8,58%.

5.2. Mối liên quan giữa thể bệnh Thalassemia của bệnh nhân với dịch tễ bệnh thalassemia tại các tỉnh miền Bắc

- Bệnh nhân dân tộc Thái, Mường chủ yếu đến từ các tỉnh vùng Tây Bắc Bộ có tỷ lệ thể bệnh β -Thalassemia/HbE cao, lần lượt là 76,9% và 75,9%.

- Bệnh nhân dân tộc Tày, Nùng, Dao, Sán Dìu chủ yếu đến từ các tỉnh vùng Đông Bắc Bộ có tỷ lệ thể bệnh β -Thalassemia mức độ nặng cao, lần lượt là 37,3%, 37,4%, 39,3% và 40%, tính chung cả vùng là 31,9%.

- Bệnh nhân dân tộc Kinh có thể bệnh β -Thalassemia/HbE (54,7%), β -Thalassemia mức độ nặng (13,6%), β -Thalassemia mức độ trung bình (6,5%) và α -Thalassemia (25,3%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Soteriades Elpidoforos, Weatherall David** (2014). The Thalassemia International Federation: a global public health paradigm. *Thalassemia Reports*, 4.
2. **Fucharoen S., Winichagoon P.** (2011). Haemoglobinopathies in southeast Asia. *Indian J Med Res*, 134(4): 498-506.
3. **Fucharoen Suthat, Winichagoon Pranee** (2011). Haemoglobinopathies in Southeast Asia. *Indian Journal of Medical Research*, 134(4): 498-506.
4. **Bach Khanh Q, Nguyen Ha TT, Nguyen Thanh H, et al.** (2022). Thalassemia in Viet Nam. *Hemoglobin*, 46(1): 62-65.
5. **Nguyễn Thị Thu Hà Ngô Mạnh Quân, Bạch Quốc Khánh, Ngô Huy Minh, Dương Quốc Chính, Nguyễn Ngọc Dũng, Lê Xuân Hải, Nguyễn Anh Trí** (2021). Khảo sát nguy cơ di truyền gen bệnh huyết sắc tố và Thalassemia ở 6 dân tộc sống tại một số tỉnh miền Bắc. *Y học Việt Nam*, 502(Số chuyên đề): 103 - 111.
6. **Hoa Phan Thị Thùy** (2010). Nghiên cứu một số đặc điểm bệnh nhân Thalassemia điều trị tại Bệnh viện TW Huế. *Y học Việt Nam*, 2: 92 - 96.
7. **Ansari-Moghaddam A., Adineh H. A., Zareban I., et al.** (2018). The survival rate of patients with beta-thalassemia major and intermedia and its trends in recent years in Iran. *Epidemiol Health*, 40: e2018048.
8. **Mohd Ibrahim H., Muda Z., Othman I. S., et al.** (2020). Observational study on the current status of thalassaemia in Malaysia: a report from the Malaysian Thalassaemia Registry10(6): e037974.
9. **Bạch Quốc Khánh Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Vũ Hải Toàn, Nguyễn Thị Chi, Nguyễn Ngọc Dũng, Dương Quốc Chính, Nguyễn Anh Trí** (2021). Khảo sát tình hình mang gen bệnh Thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở 6 dân tộc thiểu số thuộc khu vực Đông Bắc Bộ. *Y học Việt Nam*, 502(Số chuyên đề): 49 - 57.
10. **Bạch Quốc Khánh Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Vũ Hải Toàn, Lê Khánh Quỳnh, Lê Thị Thu Huyền, Nguyễn Thị Dinh, Nguyễn Anh Trí** (2021). Khảo sát tình hình mang gen bệnh Thalassemia và huyết sắc tố ở 7 dân tộc thiểu số thuộc khu vực Tây Bắc Việt Nam. *Y học Việt Nam*, 502(Số chuyên đề): 58 - 65.
11. **He Sheng, Li Jihui, Li Dong Ming, et al.** (2018). Molecular characterization of α - and β -thalassemia in the Yulin region of Southern China. *Gene*, 655: 61-64.

MỘT SỐ BIẾN CHỨNG TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI TRUNG TÂM HUYẾT HỌC- TRUYỀN MÁU BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Phạm Thị Hằng¹, Nguyễn Thị Lan Hương¹, Khổng Nam Hương²,
Bùi Thu Hương¹, Trần Phương Vinh¹, Nguyễn Tuấn Tùng¹

TÓM TẮT

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị thalassemia nhưng quá tải sắt vẫn được coi là thách thức lớn và biến chứng tim mạch vẫn còn là nguyên nhân tử vong chính của những bệnh nhân thalassemia. Do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng một số biến đổi tim mạch ở bệnh nhân thalassemia. 2. Mối liên quan giữa các biến đổi đó và tình trạng quá tải sắt. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. **Đối tượng nghiên cứu:** 30 bệnh nhân thalassemia được điều trị tại Trung tâm HH-TM, Bệnh viện Bạch Mai từ 11/2019 đến 6/2021. **Kết quả:** Triệu chứng lâm sàng về tim mạch là khó thở (43,3%), đau tức ngực (13,3%), mạch nhanh (16,7%), rối loạn nhịp tim (30%) và tiếng thổi tim (13,3%). Trên Xquang ngực, 30% bệnh nhân có bóng tim to. Trên điện tâm đồ, 20% nhịp tim nhanh và 20% biến đổi liên quan thất trái. Trên siêu âm tim, 83,3% bệnh nhân có biến đổi tim mạch. Các tổn thương thất trái gồm buồng thất trái giãn (11/30), giảm phân suất tống máu (2/30), giảm co cơ (2/30), rối loạn chức năng tâm trương (24/30). 53,3% bệnh nhân

có tăng áp lực động mạch phổi tâm thu. 53,3% trường hợp có tổn thương van tim. Mối tương quan đồng biến chặt chẽ được ghi nhận giữa quá tải sắt ở tim (chỉ số T2*) với đường kính tâm thu thất trái (LVDd) (n=24, r= 0,65, p_r=0,000), đường kính tâm trương thất trái (LVDs) (n=24, r= 0,51, p_r=0,006), thể tích tâm thu thất trái (LVVd) (n=24, r= 0,7, p_r=0,000), thể tích tâm trương thất trái (LVVs) (n=24, r= 0,65, p_r=0,000). **Kết luận:** Biến chứng tim mạch ở bệnh nhân thalassemia bao gồm suy tim, rối loạn nhịp tim, tăng áp lực động mạch phổi, tổn thương van tim. Mối liên quan đồng biến chặt chẽ giữa quá tải sắt ở tim và một số biến đổi thất trái.

Từ khóa: Thalassemia, biến chứng tim mạch, quá tải sắt.

SUMMARY

CARDIAC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH THALASSEMIA IN HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION CENTER, BACH MAI HOSPITAL

Background: Despite the major improvement in therapeutic management of thalassemia, iron overload is considered a challenging conundrum in these patients and heart disease still remains a major cause of morbidity and mortality in these patients. Therefore, the purpose of this study is to investigate the prevalence of cardiovascular complications and the relationship with iron overload status in thalassemia patients in Vietnam. **Method:** This is a cross-sectional

¹Trung tâm Huyết học-Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

²Viện tim mạch quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Hằng

SĐT: 0363075969

Email: drphamhang@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 04/10/2022

description. Thirty thalassemia patients 16 years of age or older without congenital heart disease were admitted to The Hematology and Blood transfusion center in Bach Mai hospital, from November 2019 to June 2021. **Results:** Clinical cardiac symptoms included: hard breathless (43,3%), chest pain (13,3%), arrhythmia (30%), systolic murmur (13,3%). On chest X-ray: 30% of cases had cardiomegaly. On electrocardiography (ECG): 20% of cases had tachycardia, 20% had abnormal ECG patterns of the left ventricular. The doppler echocardiography was finding 83,3% of cases had cardiac abnormality. The change in left ventricular were included: 11 of 30 cases had left ventricular dilatation, 2 of 30 cases had decreased ejection fraction, 2 of 30 cases had decreased contractility, 24 of 30 cases had diastolic dysfunction. 53,3% of cases had pulmonary hypertension. 53,3% of cases had heart valve injury. A strong positive relationship was found between cardiac iron overload (T2* index) and left ventricular dimension in diastole (LVDd) (n=24, r= 0,65, pr=0,000), left ventricular dimension in systole (LVDs) (n=24, r= 0,51, pr=0,006), Left ventricular volumes at end cardiac diastole (LVVd) (n=24, r= 0,7, pr=0,000), Left ventricular volumes at end cardiac systole (LVVs) (n=24, r= 0,65, pr=0,000). **Conclusions:** Cardiac complication in patients with thalassemia included: heart failure, arrhythmia, pulmonary hypertension, heart valves injury. A strong positive relationship was found between cardiac iron overload and some left ventricular abnormality.

Keywords: Thalassemia, cardiac complications, iron overload.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một nhóm bệnh lý hemoglobin di truyền trên nhiễm sắc thể

thường, do thiếu hụt hoặc không tổng hợp được một hay nhiều chuỗi globin của hemoglobin người bình thường. Đây là bệnh di truyền phổ biến nhất trên thế giới với ước tính khoảng 7% dân số mang gen bệnh¹.

Một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu của bệnh nhân thalassemia là biến chứng suy tim do quá tải sắt. Ngoài suy tim, các biến chứng tim mạch khác như rối loạn nhịp tim, tăng động mạch phổi cũng dần được quan tâm. Hướng dẫn chẩn đoán điều trị thalassemia phụ thuộc truyền máu của Liên đoàn thalassemia thế giới 2014 cũng đã đề cập đến các biến chứng tim mạch². Tuy nhiên, tại Việt Nam có ít nghiên cứu về biến chứng tim mạch ở bệnh nhân thalassemia. Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng một số biến chứng tim mạch ở bệnh nhân thalassemia.
2. Tìm hiểu mối liên quan giữa biến chứng tim mạch và tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân thalassemia.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân thalassemia được điều trị tại Trung tâm Huyết học- Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11/2019 đến tháng 6/2021 đủ tiêu chuẩn:

- Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên
- Được chẩn đoán xác định thalassemia
- Bệnh nhân đồng ý tham gia làm xét nghiệm

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân bị bệnh tim bẩm sinh

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang
- Chọn mẫu thuận tiện

2.2.2. Các phương pháp tiến hành:

- Thăm khám lâm sàng, khai thác bệnh sử, tiền sử

• Tiếp xúc với bệnh nhân và hỏi bệnh: lý do vào viện, ngất, tình trạng khó thở theo NYHA, ho về đêm, tiền sử cắt lách, tiền sử truyền máu, thải sắt.

• Thăm khám phát hiện rale ở phổi, tràn dịch màng phổi, phù cổ chân, mạch, huyết áp, nhịp tim, tiếng thổi...

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi khi nhập viện, điện tim đồ, siêu âm doppler tim, van tim, Chụp MRI T2* đánh giá tình trạng quá tải sắt tại gan và tim.

- Thu thập số liệu nghiên cứu theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Xử lý số liệu và báo cáo.

2.2.3. Các tiêu chuẩn trong nghiên cứu

a. Chẩn đoán thalassemia, chẩn đoán quá tải sắt theo hướng dẫn của liên đoàn thalassemia quốc tế năm 2014².

Bảng 2.1. Mức độ quá tải sắt theo Ferritin, LIC và T2* tim

Mức độ	Ferritin(ng/ml)	LIC (mg sắt/ g gan khô)	T2* (ms)
Bình thường	≤ 600	≤ 2	>20
Quá tải sắt nhẹ	601 – 1000	> 2 – 7	>15 - 20
Quá tải sắt trung bình	1001 – 2500	> 7 – 15	> 10 -15
Quá tải sắt nặng	> 2500	> 15	≤ 10

b. Tiêu chuẩn chẩn đoán một số biến chứng tim mạch

- Chẩn đoán suy tim theo Hội tim mạch Châu Âu 2016³

- Phân loại suy tim theo NYHA³

- Chẩn đoán rối loạn nhịp tim theo khuyến cáo của Hội tim mạch Hoa Kỳ/Tổ chức đại học tim mạch Hoa Kỳ/ Hội nhịp tim về tiêu chuẩn chẩn đoán điện tâm đồ năm 2009⁴

- Giảm buồng tim trái xác định trên siêu âm tim khi đường kính thất trái thì tâm trương lớn hơn giới hạn trên bình thường, có hay không kèm theo bóng tim to trên X quang hay hình ảnh lớn thất trái trên điện tâm đồ.

- Giảm chức năng tâm thu toàn bộ thất trái, rối loạn chức năng tâm trương thất trái, suy chức năng tâm thu thất phải: theo khuyến cáo của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ và Hiệp hội Hình ảnh tim mạch Châu Âu⁵

- Tăng áp lực động mạch phổi: chẩn đoán dựa vào Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng áp động mạch phổi của Hội tim mạch Châu Âu/ Hội hô hấp Châu Âu 2015⁶

- Các xét nghiệm huyết học được tiến hành tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai. Quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn ISO 15189.

- Điện tim đồ, siêu âm doppler tim, van tim được thực hiện theo quy trình tại Viện tim mạch quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai

- Chụp Xquang ngực thẳng, chụp MRI T2* đánh giá quá tải sắt được thực hiện theo quy trình tại Trung tâm Điện quang, Bệnh viện Bạch Mai

2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu: các số liệu được thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu, xử lý theo phương pháp thống kê y học trên phần mềm SPSS 25.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung: Trong số 30 bệnh nhân thalassemia nghiên cứu:

3.1.1. Tuổi: Tuổi trung bình là $38,30 \pm 12,76$ (tuổi), cao nhất là 68 tuổi và thấp nhất là 16 tuổi.

3.1.2. Giới: Tỷ lệ nam/ nữ là 1,7.

3.1.3. Thể bệnh:

- Tỷ lệ bệnh nhân beta thalassemia là cao nhất, chiếm 66,7%. Bệnh nhân alpha thalassemia và bệnh nhân beta thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ lần lượt là 23,3% và 10%.

- 13,3% bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu; 86,7% bệnh nhân không phụ thuộc truyền máu.

3.1.4. Đặc điểm quá tải sắt:

Bảng 3.1. Mức độ quá tải sắt theo Ferritin, LIC và T2* tim

Mức độ		Ferritin	LIC	T2*
Số Bn ở các mức độ quá tải sắt	Bình thường	0	0	18
	Quá tải sắt nhẹ	3	3	2
	Quá tải sắt trung bình	8	16	2
	Quá tải sắt nặng	19	5	2
Tổng cộng (Bệnh nhân)		30	24	24
X $\pm$ SD		3798,20 $\pm$ 2664,95	9,34 $\pm$ 4,04	29,33 $\pm$ 13,11
Min-Max		844,4 - 13176	2,09 – 19,00	7,2 - 58,6

Nhận xét: Trong số 30 bệnh nhân nghiên cứu có 24 bệnh nhân chụp MRI T2* đánh giá quá tải sắt ở gan, tim. 100% bệnh nhân có quá tải sắt theo ferritin huyết thanh và trong gan. Theo ferritin huyết thanh, tỷ lệ quá tải sắt nặng là cao nhất (19/30 bệnh nhân). Tại gan, tỷ lệ quá tải sắt theo LIC mức trung bình là cao nhất (16/24 bệnh nhân). Có 6/24 bệnh nhân có quá tải sắt tại tim.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng biến đổi tim mạch

3.2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Các triệu chứng lâm sàng về tim mạch bao gồm: khó thở khi gắng sức (43,3%), rối

loạn nhịp tim (30%), mạch nhanh (16,7%), đau tức ngực (13,3%), tiếng thổi tim (13,3%). Có 1 bệnh nhân có triệu chứng tụt huyết áp, bao gồm cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương.

- Bệnh nhân có suy tim độ II chiếm 36,6%. Có 2/30 bệnh nhân có suy tim độ III. Không có bệnh nhân suy tim độ IV.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

a. Trên Xquang ngực thẳng: Tỷ lệ bệnh nhân thalassemia có bóng tim to là 9/30 (chiếm 30%).

b. Trên điện tim đồ:

Bảng 3.2. Tỷ lệ biến đổi tim trên điện tâm đồ

STT	Các loại tổn thương	Tần số (n=30)	Tỷ lệ (%)
1	Tăng gánh thất phải	2	6,7
2	Tăng gánh thất trái	4	13,3
3	Dày thất trái	2	6,7
4	Block nhánh trái	1	3,3
5	Block nhánh phải	1	3,3
6	Block nhĩ thất	2	6,7
7	Ngoại tâm thu trên thất, ngoại tâm thu thất	1	3,3
8	Tần số tim nhanh	6	20

Nhận xét: Các biến đổi tim khá đa dạng trên điện tim đồ. Biến đổi thường gặp nhất là nhịp tim nhanh (chiếm 20%) và các biến đổi liên quan đến thất trái (chiếm 20%). Có 1 trường hợp có block nhĩ thất cấp II đã phải đặt máy tạo nhịp.

c. Trên siêu âm tim

- 25/30 bệnh nhân (83,3%) có biến đổi tim.

- Thất trái:

Bảng 3.3. Tỷ lệ tổn thương thất trái trên siêu âm tim

STT	Tổn thương	Tần số (n=30)	Tỷ lệ %
1	Buồng thất trái giãn	11	36,7
2	Giảm phân suất tống máu	2	6,7
3	Giảm co cơ	2	6,7
4	Rối loạn chức năng tâm trương thất trái	24	80
5	Tổn thương thất trái chung	24	80

Nhận xét: Biến đổi tim thường gặp nhất là rối loạn chức năng tâm trương thất trái (80%). Tỷ lệ buồng thất trái giãn là 36,7%. Tỷ lệ giảm chức năng tâm thu thất trái với giảm phân suất tống máu, giảm co sợi cơ là 6,7%.

- Thất phải: Giá trị trung bình của biên độ vận động của vòng van 3 lá thì tâm thu là: $22,43 \pm 2,19$ (mm). Giá trị cao nhất và thấp nhất là 26 mm và 18 mm. Như vậy, không có bệnh nhân suy chức năng tâm thất phải.

- Áp lực động mạch phổi thì tâm thu: 53,3% bệnh nhân có tăng áp lực động mạch phổi tâm thu, bao gồm: 43,3% tăng độ I và 10% tăng độ II.

- Biến đổi van tim: 53,3% có tổn thương van tim, bao gồm: 26,7% hở van 2 lá, 20% hở van động mạch chủ, 10% hở van 3 lá. Có 1 bệnh nhân có hở van động mạch phổi, chiếm 3,3%. Mỗi bệnh nhân có thể có nhiều tổn thương van trên siêu âm tim.

3.3. Mối liên quan giữa biến đổi tim mạch và tình trạng quá tải sắt

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa T2* tim với chỉ số thất trái trên siêu âm tim

Chỉ số	T2* tim (ms)	N	X $\pm$ SD	p	R, p _r
Đường kính thất trái thì tâm thu (LVDD) (mm)	≤ 20	6	47,67 $\pm$ 3,98	p = 0,021	R=0,65 (p _r =0,000)
	>20	18	51,50 $\pm$ 3,03		
Đường kính thất trái thì tâm trương (LVDs) (mm)	≤ 20	6	29,50 $\pm$ 1,76	p = 0,016	R= 0,51 (p _r =0,006)
	>20	18	33,83 $\pm$ 3,88		
Thể tích thất trái thì tâm thu (LVVd) (ml)	≤ 20	6	107,50 $\pm$ 19,00	p= 0,039	R= 0,7 (p _r =0,000)
	>20	18	125,61 $\pm$ 16,98		
Thể tích thất trái thì tâm trương (LVVs) (ml)	≤ 20	6	33,83 $\pm$ 4,79	p= 0,032	R=0,52 (p _r =0,005)
	>20	18	46,22 $\pm$ 12,79		
Phân suất tống máu (EF) (%)	≤ 20	6	70,00 $\pm$ 2,10	p > 0,05	R=0,24 (p _r >0,05)
	>20	18	64,78 $\pm$ 6,10		

Nhận xét: Giá trị trung bình của các chỉ số LVDd, LVDs, LVVd, LVVs ở nhóm có quá tải sắt ở tim thấp hơn nhóm không có quá tải sắt ở tim, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Các chỉ số LVDd, LVDs, LVVd, LVVs và chỉ số T2* tim có mối tương quan đồng biến chặt chẽ ($0,5 < R < 0,7$), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Phân suất tổng máu ở nhóm có quá tải sắt ở tim và nhóm không có quá tải sắt ở tim khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Phân suất tổng máu và chỉ số T2* tim có mối tương quan mức thấp, không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Triệu chứng lâm sàng của biến chứng tim mạch ở bệnh nhân thalassemia:

Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân thalassemia cho thấy, các triệu chứng cơ năng thường gặp là khó thở khi gắng sức, cảm giác trống ngực. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kể cả với những bệnh nhân suy tim, hầu hết các triệu chứng này xuất hiện trước khi bệnh nhân được truyền máu định kì, và giảm đi khi đã được truyền máu đầy đủ. Do vậy, khó phân định được các triệu chứng này do suy tim hay do thiếu máu gây ra.

Các triệu chứng thực thể khác như mạch nhanh (4/30 bệnh nhân), tiếng thổi tâm thu (4/30 bệnh nhân), loạn nhịp tim, ngoại tâm thu (9/30 bệnh nhân). Tần suất gặp tiếng thổi tâm thu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Ứng Văn Mạnh (2016): tỷ lệ bệnh nhân có tiếng thổi tâm thu là 16/37⁷. Có sự khác nhau là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân thalassemia từ 16 tuổi trở lên, trong khi các

nghiên cứu trên có đối tượng là trẻ em. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân có triệu chứng tụt huyết áp, bao gồm cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, chiếm 3,3%. Bệnh nhân này cần điều trị tích cực với sự phối hợp của các chuyên khoa huyết học, tim mạch và hồi sức. Theo tác giả Bosi, nguyên nhân dẫn đến tình trạng huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương của những bệnh nhân thalassemia giảm là do kháng lực mạch máu hệ thống giảm⁸.

Phân mức độ suy tim theo NYHA, độ 2 chiếm 36,6%. Những bệnh nhân này có hạn chế nhẹ vận động thể lực, khỏe khi nghỉ ngơi; mệt, hồi hộp, khó thở, đau ngực khi vận động thể lực thông thường. Có 2/30 bệnh nhân (tương ứng 6,7%) có NYHA độ III, tức là hạn chế nhiều về vận động thể lực. Như vậy, 43,3% bệnh nhân đã có biểu hiện suy tim trên lâm sàng.

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng:

4.2.1. Xquang ngực: Tỷ lệ bệnh nhân có bóng tim to trên Xquang ngực trong nghiên cứu của chúng tôi là 9/30 (chiếm 30%), thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Ứng Văn Mạnh (62,2%)⁷, Mã Phương Hạnh (87,5%)⁹. Sự khác biệt do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân thalassemia người lớn, còn đối tượng nghiên cứu của các tác giả là bệnh nhi beta thalassemia chủ yếu thể nặng.

4.2.2. Điện tim đồ:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các biến đổi tim trên điện tâm đồ khá đa dạng bao gồm: tăng gánh thất phải, tăng gánh thất trái, dày thất trái, block nhánh trái, block nhánh phải, block nhĩ thất, ngoại tâm thu trên thất, ngoại tâm thu thất và tần số tim nhanh. Tỷ lệ nhịp tim nhanh là 20%, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Ứng Văn Mạnh (75,6%)⁷ và Mã Phương Hạnh (56,25%)⁹.

Đặc biệt, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ rối loạn dẫn truyền và rối loạn nhịp là 5/30 bệnh nhân (16,7%) bao gồm block nhánh trái (1/30 bệnh nhân), block nhánh phải (1/30 bệnh nhân), block nhĩ thất (2/30 bệnh nhân), ngoại tâm thu trên thất và ngoại tâm thu thất (1/30 bệnh nhân). Trong đó có 1 bệnh nhân có block nhĩ thất cấp II phải đặt máy tạo nhịp. Theo tác giả Suree Lekawanvijit và cộng sự, các rối loạn điện tim thay đổi theo giai đoạn bệnh. Giai đoạn đầu, các phát hiện thường tình cờ bao gồm nhịp tim chậm, thay đổi ST-T, co bóp nhĩ hoặc thất không thường xuyên, block nhĩ thất cấp I, dấu hiệu phì đại thất trái. Ở giai đoạn muộn, thường xuyên có cơn co thất tâm nhĩ hoặc tâm thất sớm, nhịp nhanh trên thất ngắn, cuồng và rung nhĩ, nhịp nhanh thất và block tim cấp độ II hoặc hoàn toàn. Trong những rối loạn này, nhịp nhanh thất liên tục chủ yếu liên quan đến tử vong do tim.¹⁰

4.3. Siêu âm tim:

Tỷ lệ bệnh nhân có biến đổi tim mạch trong nghiên cứu của chúng tôi là 25/30 bệnh nhân (83,3%), cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Ứng Văn Mạnh (27%)⁷. Biến đổi thất trái chiếm 80%, bao gồm: buồng thất trái giãn, giảm phân suất tổng máu, giảm co cơ và rối loạn tâm trương thất trái.

Tỷ lệ bệnh nhân có buồng thất trái giãn là 36,7%. Giãn buồng tim là hậu quả của quá trình bù trừ cho tình trạng thiếu máu mạn, quả tim tăng sức co bóp cơ tim, tăng nhịp tim để tăng cung lượng tim trong giai đoạn đầu và cuối cùng là giãn buồng tim. Giãn buồng tim cũng là hậu quả của ứ sắt khi tình trạng ứ sắt làm cơ tim bị xơ hóa dưới tác động của các gốc oxy hóa tự do trên tế bào cơ tim.

Giảm chức năng tâm thu thất trái là một yếu tố tiên lượng nặng đối với bệnh nhân thalassemia. Các chỉ số đánh giá chức năng

tâm thu thất trái bao gồm chỉ số phân suất tổng máu và phân suất co ngắn sợi cơ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số phân suất tổng máu trung bình: $64,17 \pm 7,76$ (%), 2/30 bệnh nhân (6,67%) có phân suất tổng máu giảm. Phân suất co ngắn sợi cơ %D trung bình: $34,67 \pm 6,12$ (%), 2/30 bệnh nhân (6,67%) có phân suất co ngắn sợi cơ giảm. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị Thu (2019) tiến hành trên 57 bệnh nhân HbE/ β thalassemia cho thấy có 6 bệnh nhân bị giảm sức bóp cơ tim chiếm 10,5%¹¹.

Phát hiện EF và sự phát triển của bệnh tim có triệu chứng là 3,5 năm, cũng là khoảng thời gian cho phép để can thiệp sớm¹².

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 53,3% bệnh nhân có tổn thương van tim và mỗi bệnh nhân có thể có nhiều tổn thương van tim trên siêu âm tim.

4.4. Mối liên quan giữa một số biến đổi tim mạch và tình trạng quá tải sắt

Giá trị trung bình của các chỉ số LVDd, LVDs, LVVd, LVVs ở nhóm có quá tải sắt ở tim thấp hơn nhóm không có quá tải sắt ở tim, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, tình trạng quá tải sắt ở tim có ảnh hưởng đến đường kính và thể tích thất trái ở thì tâm thu và tâm trương. Các chỉ số LVDd, LVDs, LVVd, LVVs và chỉ số T2* tim có mối tương quan đồng biến chặt chẽ ($0,5 < R < 0,7$), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân suất tổng máu ở nhóm có quá tải sắt ở tim và nhóm không có quá tải sắt ở tim khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Phân suất tổng máu và tình trạng quá tải sắt ở tim có mối tương quan mức thấp, không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tác giả Lê Thị Thu (2019) cho thấy trong số 57 bệnh nhân

nguyên cứu, tỷ lệ bệnh nhân giảm sức bóp cơ tim ở nhóm có quá tải sắt tại tim cao hơn so với nhóm không bị quá tải sắt tại tim, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05^{11}$.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân thalassemia chúng tôi nhận thấy các biến đổi tim mạch ở bệnh nhân thalassemia bao gồm suy tim, rối loạn nhịp tim, tăng áp lực động mạch phổi, tổn thương van tim. Có mối liên quan đồng biến chặt chẽ giữa quá tải sắt ở tim và một số biến đổi về đường kính và thể tích thất trái. Việc định kỳ tiến hành các thăm dò cận lâm sàng là cần thiết để phát hiện sớm các biến đổi tim mạch, đặc biệt là chụp cộng hưởng từ đánh giá quá tải sắt ở tim giúp tiên lượng các biến đổi tim mạch ở bệnh nhân thalassemia.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thalassemia International Federation annual report 2013.**
2. **Cappellini MD, Vip Viprakasit, và Cohen A (2014).** Guidelines for Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). Thalassemia International Federation.
3. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
4. **ACC/AHA/HRS 2008** Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities | *Circulation*. Accessed September 17, 2021. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189742>
5. **Lang RM, Badano LP, Afilalo J, et al.** Khuyến cáo về lượng giá chức năng tim bằng siêu âm ở người lớn trưởng thành. :100.
6. **ESC Guidelines on Pulmonary Hypertension (Diagnosis and Treatment of).** Accessed September 18, 2021. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>
7. **Ứng Văn Mạnh (2016),** Biến đổi tim mạch ở bệnh nhân β - thalassemia tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2016, Đại học Y Hải Phòng, Hải Phòng.
8. **Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, et al.** Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart*. 2003;89(7):762-766. doi:10.1136/heart.89.7.762
9. **Mã Phương Hạnh, (2009),** “Đặc điểm bệnh nhân thalassemia thể nặng có ứ sắt tại bệnh viện Nhi Đồng 1“, *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, phụ bản tập 13 số 1, chuyên đề Nhi khoa, tr.167-173.
10. **Lekawanvijit S, Chattipakorn N.** Iron overload thalassemic cardiomyopathy: Iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol*. 2009;25(4):213-218.
11. **Lê Thị Thu (2019),** Nghiên cứu tình trạng quá tải sắt và một số biến chứng cơ quan do quá tải sắt trên bệnh nhân HbE/ β thalassemia tại viện Huyết học- Truyền máu trung ương năm 2018, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
12. **Davis BA, O’Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB (2004),** Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*. 263 - 269.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HUYẾT HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN BETA GLOBIN CỦA NGƯỜI MANG GEN BETA THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW TỪ NĂM 2015 ĐẾN 2022

Đặng Thị Vân Hồng¹, Nguyễn Thị Thu Hà¹,
Dương Quốc Chính¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm huyết học của người mang gen Beta thalassemia. 2. Mô tả đặc điểm đột biến gen của người mang gen Beta thalassemia.

Phương pháp: mô tả cắt ngang trên 1022 trường hợp mang gen beta thalassemia đến khám tại viện Huyết học-Truyền máu TW từ 1/2015 đến 30/8/2020 được xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, fe, ferritin huyết thanh, thành phần huyết sắc tố, xác định đột biến gen Beta thalassemia.

Kết quả: Trong 1022 đối tượng nghiên cứu mang gen Beta thalassemia. Tỷ lệ mang gen β^0 -thal 85,7%, β^+ -thal 14,3%. Người mang gen β^0 -thal có lượng Hb trung bình là 116,8 g/l (85-152); 99,1% các trường hợp có MCV <75 fl; MCH < 25 pg. Người mang gen β^+ -thal có chỉ số Hb trung bình là 124,1 g/l (92-157), 69,6% có MCV <75 fl là 25,3% có MCV 75 - <80 fl, 5,1% MCV 80-85 fl; MCH < 27 pg là 100%. Thành phần huyết sắc tố: HbA2 trung bình ở tất cả các nhóm đều > 3,5%. Đột biến gen β^0 -thal hay gặp là: Cd41/42 (39,8%), Cd17 (39,7%), Cd71/72 (8%); IVSI-1 (2,5%), IVSII-654 (1,4%), Cd95 (1,1%).

Đột biến gen β^+ -thal: - 28 (6%) là đột biến hay gặp ở Việt Nam, -29, -30, -88, -90 chiếm tỷ lệ thấp dưới 1%. 15,9% người mang gen β -thal có phối hợp mang gen α -thal.

Kết luận: Người mang gen beta thalassemia thường không thiếu máu hoặc thiếu máu nhẹ, hầu hết có hồng cầu nhỏ MCV < 85 fl, MCH < 27 pg. Thành phần huyết sắc tố HbA2 tăng > 3,5% có ý nghĩa chẩn đoán người mang gen β -thal. Các đột biến hay gặp: β^0 -thalassemia là: Cd41/42, Cd17, Cd71/72, IVSI-1, IVSII-654, Cd95. Đột biến gen β^+ -Thalassemia hay gặp: -28, các đột biến ít gặp - 29, -30, -88, -90. Người mang gen β -thal có thể phối hợp mang gen α -thal.

Từ khóa: mang gen beta thalassemia, tan máu bẩm sinh, sàng lọc thalassemia.

SUMMARY

Objectives: 1. To describe hematological characteristics of beta thalassemia carriers. 2 To describe genetic mutations of beta thalassemia carriers. **Methods:** Cross-sectional description on 1022 beta thalassemia carriers at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2015 to 8/2020 who were tested for total blood cell analysis, fe, blood ferritin serum, hemoglobin type, and beta thalassemia gene mutations.

Result: In 1022 studied subjects with β -thal mutations. The rate of β^0 -thal carriers was 85.7%. β^+ -thal was 14.3%. Carriers of β^0 -thal mutation had average Hb as 116.8 g/l (85-152), 99,1% carriers had MCV <75 fl and MCH < 25

¹Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Vân Hồng
SĐT: 0986.202.052

Email: hongdvtv.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 18/10/2022

pg. Carriers of the β^+ - thal gene had an average Hb as 124.1 g/l (92-157), 69,6% of carrier had MCV <75 fl and MCV 75 - <80 fl accounted for 25,3%; 5,1% MCV 80-85 fl; 100% carriers had MCH < 27 pg. Hemoglobin types: The mean HbA2 in all groups was >3.5%. The mutations in the β^0 - thal were Cd41/42 (39.8%), Cd17(39.7%), Cd71/72 (8%); IVSI-1(2.5%), IVSII-654(1.4%), Cd95 (1.1%). The β^+ -thal gene mutations encountered for- 28 (6%) -29, -30, -88, -90 with rate of less than 1%. 15.9% of β -thal carriers were compound heterozygous of α/β thal.

Conclusion: β -thal carriers were usually not anemic or mildly anemic, most of them had small red blood cells MCV < 80 fl, MCH < 27 pg. The hemoglobin HbA2 proportion was higher than 3.5%. The most common mutations in β^0 -thal included Cd41/42, Cd17, Cd71/72, IVSI-1, IVSII-654, Cd95. Mutations in the β^+ -thal were - 28, -29, -30, -88, -90. β -thal carriers could be coinherited with α -thal.

Keywords: beta thalassemia carrier.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh rối loạn đơn gen phổ biến nhất trên toàn thế giới. Tỷ lệ người mang bệnh thalassemia cao ở các khu vực như Địa Trung Hải, Trung Đông, Ấn Độ, Đông Nam Á và Nam Trung Quốc [1]. Thalassemia ảnh hưởng đến khoảng 4,4 trong số 10.000 ca sinh sống trên khắp thế giới. Khoảng 7% dân số trên toàn thế giới có sự biến đổi gen alpha hoặc beta của phân tử hemoglobin [2]. Người mang gen thường không có biểu hiện lâm sàng. Đây chính là nhóm đối tượng có nguy cơ truyền gen bệnh sang thế hệ sau. Để phòng bệnh hiệu quả, một biện pháp quan trọng là xác định được người mang gen và hạn chế việc truyền gen cho thế hệ sau, tiến tới không sinh ra trẻ bị bệnh hoặc mang gen bệnh. Chúng tôi tiến

hành nghiên cứu đề tài: Nghiên cứu đặc điểm huyết học và đột biến gen Beta globin của người mang gen Beta thalassemia tại viện Huyết học-Truyền máu TW từ năm 2015 đến 2022. Với 2 mục tiêu nghiên cứu sau:

1. *Mô tả đặc điểm huyết học của người mang gen Beta thalassemia*
2. *Mô tả đặc điểm đột biến gen của người mang gen Beta thalassemia.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 1022 người khỏe mạnh khám tại viện Huyết học-Truyền máu TW được xác định mang gen bệnh Beta thalassemia và có đủ thông tin của chỉ số nghiên cứu. Đối tượng loại trừ: bị bệnh thalassemia, bệnh lý viêm nhiễm khác, dưới 15 tuổi.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: 1/2015 – 30/8/2022
- Địa điểm: Viện Huyết học – Truyền máu TW.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.3.2. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu

- ❖ Nội dung và chỉ số nghiên cứu
 - Thông tin chung: Tuổi, giới.
 - Chỉ số hồng cầu máu ngoại vi: Hb, MCV, MCH.
 - Sinh hóa máu: Fe, Ferritin huyết thanh.
 - Thành phần huyết sắc tố.
 - Kiểu đột biến gen β globin.
- ❖ Phương tiện, dụng cụ
 - Máy đếm tế bào tự động ADVIA 2120 (Siemen - Đức).
 - Ferritin huyết thanh được thực hiện theo kỹ thuật điện hóa phát quang dựa trên nguyên lý Sandwich. Xét nghiệm định lượng

Sắt huyết thanh được thực hiện theo nguyên lý đo quang.

- Xác định thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật HPLC.

- Xác định đột biến gen globin bằng phương pháp PCR đơn và strip assay, giải trình tự gen.

2.3.3 Xử lý số liệu: Bằng phần mềm Microsoft Excel, SPSS 18.0 và các test thống kê thông dụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Các biến số	n (%) (1022, 100%)	
Tuổi trung bình	28,6 (15 – 85)	
Nhóm 16-40 tuổi	697 (79,6%)	
Giới tính	Nam	377 (36,9)
	Nữ	645(63,1)

Trong 1022 đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 15-85, độ tuổi từ 16-40 chiếm tỷ lệ cao: 79,6%, lệ Nam: Nữ là 36,9%: 63,1%.

Bảng 3.2. Tỷ lệ người mang gen β^0 -thal và β^+ -thal

Thể bệnh	n	(%)
β^0 -thal	876	85,7%
β^+ -thal	146	14,3%
Tổng	1022	100%

Nghiên cứu 1022 mẫu tỷ lệ mang gen β^0 -thal là 85,7% và β^+ -thal: 14,3%

3.2. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu của người mang gen Beta-thalassemia

Bảng 3.3. Đặc điểm về mức độ thiếu máu ở người mang gen beta thalassemia

Thể bệnh MD thiếu máu	Mang gen β^0 -thal (n, %) (1)	Mang gen β^+ thal (n, %) (2)	Mang gen β -thal và α -thal (n, %) (3)	Mang gen β -thal và thiếu sắt (n, %) (4)
Không thiếu máu	515(69,7)	56(77,8)	146 (89)	29 (61,7)
Thiếu máu nhẹ	194 (26,2)	14(19,4)	16 (9,8)	17 (36,2)
Thiếu máu trung bình	30 (4,1)	2(2,7)	2 (1,2)	1 (2,1)
Thiếu máu nặng	0	0	0 (0)	0
Tổng (n=1022)	739 (100)	72 (100)	164(100)	47(100)
p	<0,05			

Phần lớn người mang gen β -thal không thiếu máu. Nhóm mang gen β^0 -thal có 4,1% thiếu máu mức độ trung bình, β^+ -thal có 26,2% thiếu máu nhẹ; nhóm mang gen β -thal và α -thal chỉ có thiếu máu nhẹ - 9,8% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Bảng 3.4. Đặc điểm chỉ số MCV và Hb ở người mang gen β -thal

	n	MCV < 75 (fl), (n, %)	MCV 75- < 80 (fl) (n, %)	MCV 80 - 85(pg), (n, %)	MCV trung bình	Hb (g/l) trung bình
Mang gen β^0 -thal (1)	781	774 (99,1)	7 (0,9)	0	64,3 (54,4-79,8)	116,8 (85 -152)
Mang gen β^+ -thal (2)	79	55 (69,6)	20 (25,3)	4 (5,1)	72,9 (56-84,8)	124,1 (92-157)
Mang gen β -thal và α -thal (3)	162	145 (89,5)	13 (8)	4 (2,5)	66,6 (59,1- 84,8)	120,6 (105 -148)
P	P(1,2); P(1,3); P(2,3) <0,05					

Nhóm Mang gen β^0 -thal có 99,1% có MCV < 75 fl, không có trường hợp nào MCV > 80 fl, MCV trung bình 64,3 (54,4-79,8) fl, Hb trung bình 116,8 (85 -152) g/l. Mang gen β^+ -thal: MCV 75-80 (fl) là 25,3%, 5,1% có MCV từ 80-85fl, MCV trung bình 72,9 (56-84,8). Nhóm Mang gen β -thal và α -thal có MCV <75 fl là 89,5%, MCV trung bình 66,6 (59,1-84,8); Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.5. Đặc điểm chỉ số MCH ở người mang gen β -thal

	n	MCH < 25 (pg), (n, %)	MCH 25 - <27 (pg) (n, %)	MCH 27- 28 (pg), (n, %)	MCH trung bình
Mang gen β^0 -thal (1)	781	774 (99,1)	7 (0,9)	0	19,7 (16,7- 25,5)
Mang gen β^+ -thal (2)	79	75 (94,9)	4 (5,1)	0	22,7 (17,6- 26,5)
Mang gen β -thal và α -thal (3)	162	162 (100)	0	0	20,1 (17,8-21,9)
P	P(1,2); P(1,3); P(2,3) < 0,05				

Nhóm Mang gen β^0 -thal có 99,1% có MCH < 25 pg, không có trường hợp nào MCH > 28 fl, MCH trung bình 19,7 (16,7-25,5) pg Mang gen β^+ -thal có MCH <25 (pg) là 94,9%, 5,1% có MCH từ 25-27pg, MCH trung bình 22,7pg (17,6- 26,5). Nhóm Mang gen β -thal và α -thal có MCH <25 pg là 100%, MCH trung bình 20,1 (17,8-21,9) pg.

3.3. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố ở người mang gen β -thal

Bảng 3.6. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố ở người mang gen β -thal

Đột biến	Số mẫu	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	P
Mang gen β^0 -thal (1)	739	94,3 (72,7-97,5)	5,2 (1,9-6,7)	0,46 (0-23,8)	p(1,2)=0,9
Mang gen β^+ -thal (2)	72	92,9 (28,7-96)	5,2 (3-7,5)	1,22 (0-14,4)	
Mang gen β -thal	152	94,5	5,2	0,32	

và α -thal (3)		(86,5-96,2)	(3,8-7,2)	(0-9,1)	
β -thal có thiếu sắt (4)	47	94,5 (90,2-96,6)	5,04 (3,4-6,1)	0,39 (0-4,7)	P(1,4) = 0,358
β -thal và α -tha có thiếu sắt (5)	12	94,9 (93,7-95,6)	5,02 (4,4-6,3)	0	
Tổng	1022	Tỷ lệ HbA2, P các nhóm > 0,05			

Các nhóm mang gen β -thal có HbA2 trung bình là 5, 02% đến 5,2% (1,9-6,7) sự khác biệt về HbA2 giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.7. Đặc điểm tỷ lệ % HbA2 và HbF của đối tượng nghiên cứu

	Số mẫu	HbA2 tăng đơn thuần (HbA2 >3,5%)	HbF tăng đơn thuần (HbF > 2%)	Tăng HbA2 và HbF (HbA2>3,5% và HbF > 2%)	HbA2 bình thường, HbF bình thường (HbA2 ≤ 3,5%; HbF ≤ 2)
		(n,%)	(n,%)	(n,%)	(n,%)
Mang gen β^0 -thal	781	694 (88,9)	0	86 (11)	1 (0,1)
Mang gen β^+ -thal	79	57 (72,1)	1 (1,3)	21 (26,6)	0
Mang gen β -thal và α -thal	162	153 (94,4)	0	9 (5,6)	0

Trong các đối tượng nghiên cứu: nhóm mang gen β^0 -thal có 88,9% tăng HbA2 đơn thuần; 11% tăng cả HbA2 và HbF, có 1 trường hợp có HbA2, HbF bình thường. Nhóm gen β^+ -thal có 72,1% tăng HbA2 đơn thuần, 26,6 % tăng cả HbA2 và HbF, có 1 trường hợp tăng HbF đơn thuần. Nhóm mang cả gen β -thal và α -thal có 94,4% tăng HbA2 đơn thuần, 5,6% tăng cả HbA2 và HbF.

3.4. Đặc điểm đột biến gen beta globin trong các đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.8. Tỷ lệ các đột biến gen beta globin

Tên đột biến	Kiểu gen	n	%
Cd41/42	β^0	407	39,8%
Cd17	β^0	406	39,7%
Cd71/72	β^0	82	8%
IVS1-1	β^0	26	2,5%
IVSII-654	β^0	14	1,4%
Cd95(	β^0	11	1,1%
Mất đoạn gen β^0	β^0	2	0,2%
-28 ()	β^+	61	6%
-29	β^+	6	0,6%
-90	β^+	4	0,4%

-88	β^+	2	0,2%
-30	β^+	1	0,1%
Tổng		1022	100.%

Tỷ lệ các đột biến gặp trong nghiên cứu cao nhất là: β^0 là: Cd41/42 (39,8%); Cd17 (39,7%), Cd71/72 (8%); β^+ - 28 (6%).

Bảng 3.9. Đặc điểm đột biến gen α -globin ở người mang gen β -thalassemia

Tên đột biến	n	%
SEA	93	57,4%
3.7	47	29,0%
HbCs	11	6,8%
4.2	10	6,2%
THAI	1	0,6%
Tổng	162	100,0%

Các đột biến alpha đi kèm với đột biến beta thalassemia: SEA (57,4%); 3.7 (29%); HbCs (6,8%); 4.2 (6,2%); THAI (0,6%)

IV. BÀN LUẬN

β -thalassemia là bệnh di truyền phổ biến, đặc trưng bởi giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi Beta globin. Bệnh hay gặp ở nhóm dân số có nguy cơ cao đến từ Địa Trung Hải, Trung Đông và Đông Nam Á trong đó có Việt Nam [1]. Trên thế giới đã có nhiều nước thực hiện chương trình Thalassemia quốc gia và mang lại hiệu quả rất cao. Để tầm soát được tình trạng mang gen bệnh dựa vào các chỉ số hồng cầu, điện di huyết sắc tố và xác định các đột biến gen globin.

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Thalassemia là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, bệnh gặp ở cả nam và nữ với nguy cơ như nhau. Nghiên cứu này được thực hiện tại viện Huyết học – Truyền máu TW. Đối tượng là những người dân khỏe mạnh đến khám sức khỏe sàng lọc Thalassemia. Theo kết quả ở bảng 3.1, độ

tuổi người tham gia nghiên cứu đa dạng từ 15 -85 tuổi, tuy nhiên nhóm 16 đến 40 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 79,6% vì đây là lứa tuổi tiền hôn nhân và độ tuổi sinh đẻ.

Gen β -globin nằm trên nhiễm sắc thể số 11, gen α -globin nằm trên nhiễm sắc thể số 16, nên người mang gen β - thalassemia có thể mang cả gen α -thalassemia. β^0 -thalassemia là các đột biến làm mất chức năng gen β -globin nên không tổng hợp được chuỗi β -globin. β^+ thalassemia là các đột biến làm giảm chức năng gen β -globin nên giảm tổng hợp chuỗi β -globin ở nhiều mức độ khác nhau.

Theo bảng 3.2 và 3.3 qua nghiên cứu: 1022 mẫu tỷ lệ mang gen β^0 -thalassemia đơn thuần là 92,7%, β^+ - thalassemia là 14,3% và vừa mang gen α và β thalassemia. Từ kết quả trên cho thấy sự đa dạng của người mang gen thalassemia.

4.2. Đặc điểm huyết học của người mang gen beta thalassemia

4.2.1. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu ở người mang gen β -thal

Chỉ số hồng cầu máu ngoại vi có giá trị sàng lọc, chẩn đoán người mang gen bệnh/bị bệnh thalassemia đó là nồng độ huyết sắc tố (Hb), MCV, MCH. Trong số 1022 người mang đột biến gen ở nhóm nghiên cứu chúng tôi phân tích sự khác nhau giữa các chỉ số hồng cầu ở các nhóm β^0 , β^+ . Theo bảng 3.4 nhóm Mang gen β^0 -thal có 99,1% có MCV < 75 fl, không có trường hợp nào MCV > 80 fl, MCV trung bình 64,3 (54,4-79,8) fl, Hb trung bình 116,8 (85-152) g/l. Mang gen β^+ -thal: MCV 75- < 80 (fl) là 25,3%; 5,1% có MCV từ 80-85fl, MCV trung bình 72,9 (56-84,8). Nhóm Mang gen β -thal và α -thal có MCV < 75 fl là 89,5%, MCV trung bình 66,6 (59,1-84,8), Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Với kết quả ở bảng 3.5 nhóm Mang gen β^0 -thal có 99,1% có MCH < 25 pg, không có trường hợp nào MCH > 28 fl, MCH trung bình 19,7 (16,7-25,5) pg Mang gen β^+ -thal có MCH < 25 (pg) là 94,9%, 5,1% có MCH từ 25-27pg, MCH trung bình 22,7 (17,6- 26,5) pg. Nhóm Mang gen β -thal và α -thal có MCH < 25 pg là 100%, MCH trung bình 20,1 (17,8-21,9) pg, Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy việc sử dụng ngưỡng MCV, MCH ở trên là phù hợp để định hướng chẩn đoán người mang gen β^0 -thal và β^+ -thal. Theo các nghiên cứu ở Trung Quốc, Hồng Kông, Thái Lan đề xuất tiêu chí sàng lọc MCV < 80 fl, MCH < 27pg. Nghiên cứu của chúng tôi gặp 5,1% các trường hợp có MCV từ 80 - < 85 fl mang gen β^+ -thal. Như vậy nếu áp dụng ngưỡng MCV < 80 fl, MCH < 27 pg để sàng lọc trong cộng đồng thì có thể bỏ sót người mang gen β^+ -

thal. Nếu những người này kết hôn với 1 người β^0 -thal thì con có nguy cơ bị bệnh thể trung bình đến nặng và phải điều trị.

Khi đánh giá 1022 đối tượng đến khám tại viện phát hiện được số người có mang β -thal và có thiếu sắt kèm theo. Theo bảng 3.3 có 4,1% người mang gen β^0 -thal có thiếu máu mức độ trung bình, 26,2% thiếu máu mức độ nhẹ, 69,7% không có thiếu máu. Nhóm β^+ -thal có 2 trường hợp (2,7%) có thiếu máu mức độ trung bình. Nhóm vừa mang đồng thời gen β^0 -thal và α^0 -thal; β^0 -thal và α^+ -thal có kèm theo thiếu sắt đều không thiếu máu. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm và mức độ thiếu máu với $p > 0,05$ có thể do số lượng mẫu nghiên cứu còn thấp. Sắt là nguyên liệu tổng hợp Hemoglobin do đó nếu thiếu sắt thì quá trình tổng hợp globin bị giảm tổng hợp hoặc không tổng được chuỗi dẫn tới tình trạng thiếu máu.

4.2.2. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố của nhóm nghiên cứu

Ở người bình thường HbA ($\alpha_2\beta_2$) chiếm khoảng 96% -98%. HbA2($\alpha_2\delta_2$) chiếm 2-3,5%; HbF ($\alpha_2\gamma_2$) < 2%. Khi có rối loạn tổng hợp huyết sắc tố do đột biến trên các gen α -globin hay không α -globin sẽ làm mất cân bằng tỷ lệ các Hb bình thường. Theo hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia thế giới dựa vào thành phần huyết sắc tố có giá trị định hướng đột biến gen globin. Khi HbA2 tăng (>3,5%) và hoặc F tăng ($\geq 2\%$) là tiêu chuẩn để chẩn đoán mang gen β -thal [3]. Theo bảng 3.6 ta thấy thành phần HbA2 trung bình ở tất cả các nhóm đều >3,5% phù hợp với tiêu chuẩn của chẩn đoán người mang gen β -thal. Nhóm vừa mang gen beta và α -thal có

ngưỡng HbA2 từ 3,8% đến 7,2% những trường hợp này nếu chỉ xét thông thường mà không tầm soát gen thì có thể bỏ sót gen alpha vì trong một số trường hợp vẫn có thể có kèm theo gen alpha thalassemia do các đột biến mất 1 gen hoặc 2 gen alpha thường chỉ gây hồng cầu nhỏ chứ không thay đổi thành phần huyết sắc tố nên không biểu hiện ra thành phần huyết sắc tố.

Theo bảng 3.7: Trong các đối tượng nghiên cứu, nhóm mang gen β^0 -thal có 88,9% tăng HbA2 đơn thuần; 11% tăng cả HbA2 và HbF. Nhóm gen β^+ -thal có 72,1% tăng HbA2 đơn thuần, 26,6 % tăng cả HbA2 và HbF, có 1 trường hợp tăng HbF đơn thuần. Nhóm mang cả gen β^0 -thal và α^0 -thal có 94,4% tăng HbA2 đơn thuần, 5,6% tăng cả HbA2 và HbF. Như vậy HbA2 là và HbF là những xét nghiệm rất có giá trị để chẩn đoán người có mang gen β -thal.

4.3. Đặc điểm đột biến gen globin của đối tượng nghiên cứu.

Gen globin có kích thước nhỏ, gồm có 3 exon và 2 intron. Sự thay đổi biểu hiện gen globin được kiểm soát thông qua hoạt động của các vùng khởi động (promoter), tăng cường (enhancer) và bất hoạt (silencer) trên mỗi gen globin và ở các vùng trình tự điều khiển cụm gen. Họ gen β -globin nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 11 gồm có 5 gen chức năng, nó có cơ chế điều hòa phức tạp động ở mức độ đơn gen cũng như toàn bộ cụm gen tạo nên β^0 -thal và β^+ -thal.

Qua nghiên cứu 1022 đối tượng đến khám sàng lọc thalassemia tại viện chúng tôi thu nhận được kết quả ở bảng 3.8 như sau: Tỷ lệ các đột biến gặp trong nghiên cứu cao

nhất là β^0 -thal gồm Cd41/42 (39,8%), Cd17 (39,7%); Cd71/72 (8%); IVSI-1 (2,5%), IVSII-654 (1,4%); Cd95 (1,1%). Những đột biến này làm mất chức năng tổng hợp globin nên không tổng hợp được chuỗi Beta globin. Những trường hợp mang gen β^0 này có thể có thiếu máu mức độ nhẹ hoặc không thiếu máu, các chỉ số hồng cầu MCV, MCH đều thấp hơn ngưỡng bình thường.

Cũng theo bảng 3.8 nhóm đột biến gen β^+ -thal gặp: -28 (6%) là đột biến hay gặp ở Việt Nam. Đột biến ít gặp: -29, -30, -88, -90 chiếm tỷ lệ thấp dưới 1%, các đột biến này làm giảm chức năng gen β -globin dẫn đến làm giảm tổng hợp chuỗi β -globin ở nhiều mức độ khác nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 2 trường hợp chiếm (0,2%) có mất đoạn gen β^0 -thal, hai trường hợp này đều có HbF tăng, 1 trường hợp có HbF 9,1% và A2 là 4,4% và 1 trường hợp có tỷ lệ HbF là 23,8% và HbA2 3,5%. Cả 2 trường hợp này đều phải tìm đột biến gen bằng phương pháp giải trình tự gen. Theo một số tác giả cho rằng những trường hợp mất đoạn gen β -thal thường có tỷ lệ HbF tăng nhưng tỷ lệ HbA2 không tăng. Do đó cần chú ý ở những trường hợp có chỉ số hồng cầu MCV, MCH thấp và điện di huyết sắc tố có tỷ lệ HbF tăng nếu kết quả PCR âm tính thì cần làm xét nghiệm giải trình tự gen để phát hiện các trường hợp đột biến mất đoạn.

Theo thống kê và nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước. Những đối tượng mang gen β -thalassemia có thể vẫn có gen alpha thalassemia kèm theo, nhưng không biểu hiện qua xét nghiệm thành phần huyết sắc tố [19], [20], [21].

Theo bảng 3.9 chúng tôi phát hiện 162/1022 trường hợp chiếm 15,9% có đột biến gen alpha thalassemia đi kèm các đột biến của gen beta thalassemia. Các đột biến gen α -globin chủ yếu là SEA (57,4%). Đây là đột biến mất 2 gen phổ biến ở Việt Nam, Trung Quốc và Đông Nam Á. Bên cạnh đột biến α^0 -thalassemia, trong nghiên cứu còn gặp đột biến α^+ -thal: 3.7 (29%); 4.2 (6,2%) và đột biến điểm HbCs: 6,8% cũng được xếp loại như α^+ -thal đây là đột biến làm giảm tổng hợp chuỗi α -globin.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu ở trên chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

❖ **Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:**

- Trong 1022 đối tượng nghiên cứu mang gen β -thal, nhóm 16 đến 40 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 79,6%. Tỷ lệ mang gen β^0 -thal là 85,7%, β^+ -thal là 14,3%

❖ **Đặc điểm các chỉ số huyết học:**

- Người mang gen β^0 -thal có lượng Hb trung bình là 116,8 g/l (85-152), 99,1% các trường hợp có MCV <75fl; MCH < 25pg. Người mang gen β^+ -thal có chỉ số Hb trung bình là 124,1g/l (92-157), 69,6% có MCV <75fl và 25,3% có MCV 75 - < 80 fl; 5,1% MCV 80-85 fl; MCH < 27 pg là 100%.

Thành phần huyết sắc tố: tỷ lệ HbA2 trung bình > 3,5% ở tất cả các nhóm

❖ **Đặc điểm đột biến gen beta globin:**

- Đột biến gen β^0 -thal là: Cd41/42 (39,8%); Cd17 (39,7%); Cd71/72 (8%); IVS1-1 (2,5%), IVS2-654 (1,4%), Cd95 (1,1%). Đột biến gen β^+ -thal gặp: - 28 (6%)

là đột biến hay gặp ở Việt Nam, -29, -30, -88, -90 chiếm tỷ lệ thấp dưới 1%.

- 15,9% người mang gen β -thal có phối hợp mang gen α -thal.

VI. KIẾN NGHỊ

Người mang gen beta thalassemia có thể kèm mang gen α -thal, vì vậy cần xét nghiệm sinh học phân tử để xác định chính xác đột biến gen α -globin để có thể tư vấn di truyền được đầy đủ và chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chi - Kong Li (2016). New trend in the epidemiology of thalassaemia.
2. Adele Timbs Shirley Henderson , Janice McCarthy, Alice Gallienne, Margaretha Van Mourik, Gillian Masters, Alison May, Mohamed S M Khalil, Anna Schuh, John Old (2009). Incidence of haemoglobinopathies in various populations - the impact of immigration.
3. Elliott vichinsky Ali Taher, Khailed musallam, Maria domenica Cappellini, Vip Viprakasit. (2014). Guidelines for the management of non transfusion dependent Thalassemia (NTDT). 1-19.
4. Darlison M Modell B (2008). Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. . Bull World Health Organ, 86:480-7.
5. Origa R Viprakasit V, Fucharoen S. (2014). Genetic basis, pathophysiology and diagnosis. In: Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). 3rd ed. Cyprus Thalassemia International Federation, TIF publishers., p.
6. Williams Sir David J. Weatherall (2010). The Thalassemias: Disorders of Globin

- Synthesis. Hematology, 8 edit, Chapter 47, p.
7. **Nguyễn Công Khanh (2004).** Bệnh hemoglobin. . Huyết học lâm sàng Nhi khoa, , trang 124-147.
 8. **Phạm Quang Vinh (2006).** Cấu trúc, chức năng tổng hợp huyết sắc tố. . Bài giảng Huyết học Truyền máu. Nhà xuất bản Y học, , p. trang 69 - 74.
 9. **Preeti Mansukhani Kunal Sehgal (1015).** Sehgal index: A new index and its comparison with other complete blood count-based indices for screening of beta thalassemia trait in a tertiary care hospital. Hematology Laboratory, Mumbai, Maharashtra, India.
 10. **Borque L Urrechaga E, Escanero JF (2011).** The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and β -thalassemia screening. Am J Clin Pathol
 11. **Naumaan M Zahid H, Chughtai AS (2005).** Diagnostic significance of red cell indices in beta-thalassemia trait. Biomedica.
 12. **Lelani Reniarti and et. Ani Melani Maskoen (2019).** Shine & Lal index as a predictor for early detection of β -thalassemia carriers in a limited resource area in Bandung, Indonesia. BMC Med Genet. v. 20; , p.
 13. **Mehnaz Khakwani Shagufta Tabassum, . and et (2022).** Role of Mentzer index for differentiating iron deficiency anemia and beta thalassemia trait in pregnant women. Pak J Med Sci. Volume 38(4Part-II); Mar-Apr 2022, p.
 14. **Amina Bibi and et Chaina A Sahli (2013).** Red cell indices: differentiation between β -thalassemia trait and iron deficiency anemia and application to sickle cell disease and sickle cell thalassemia. National Library of Medicine.
 15. **Sikka M. (2017).** Coexisting Iron Deficiency Anemia and Beta thalassemia Trait: Effect of Iron Therapy on Red cell Parameters and Hemoglobin Subtypes. . ISRN Hematology, 1.
 16. **Muthitair G. Tahir., and et. (2017).** Differentiation of Beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. Pakistan Journal of Medical Sciences. 33 (3), p. 665.
 17. **WHO (2006).** Management of hemoglobin disorders. Report of a joint Who-march meeting. Geneva, Switzerland.
 18. **Q.H.Mo Liao C, J.Li, et al (2005).** Carrier screening for alpha and beta thalassemia in pregnancy: The results of an 11-year prospective program in Guangzhou Maternal and Neonatal hospital. Prenat.Diagn, 25: .
 19. **Nguyễn Thị Thu Hà (2019).** Khảo sát tình hình mang gen Thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở một số dân tộc ít người ở miền núi phía Bắc Việt Nam. Y học Việt Nam. 477, p.
 20. **Munkongdee T. (2016).** Molecular Epidemiology of Hemoglobinopathies in Cambodia. Hemoglobin. 40, p. 163.
 21. **Sayphonh Phanmany. (2019).** Molecular prevalence of thalassemia and hemoglobinopathies among the Lao Loum Group in Lao People's Democratic Republic. Int J Lab Hematol. . pp 1.

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ GAN TRÊN BỆNH NHÂN THALASSEMIA PHỤ THUỘC TRUYỀN MÁU

Nguyễn Thị Hồng Hoa¹, Nguyễn Phạm Bảo Trân¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thalassemia phụ thuộc truyền máu (Transfusion dependent Thalassemia) (TDT) là một trong hai nhóm bệnh chính của Thalassemia – bệnh lý thiếu máu tán huyết di truyền phổ biến nhất trên thế giới. Do sự phụ thuộc vào truyền máu định kỳ, người bệnh TDT thường chịu gánh nặng quá tải sắt, ứ sắt ở các cơ quan gây ra biến chứng nặng, đặc biệt là tại gan – cơ quan đích chủ yếu nhất trong số các cơ quan bị tổn thương do quá tải sắt.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ biến chứng bệnh lý gan, tình trạng quá tải sắt trên người bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu và nhóm có biến chứng gan. Từ đó khảo sát mối liên quan giữa các biến số SF, LIC, nhiễm HBV/HCV, APRI, Fibroscan và cắt lách với tình trạng bệnh gan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang hàng loạt ca các trường hợp TDT khám và điều trị tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 3/2020 đến tháng 5/2020.

Kết quả: Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được 269 bệnh nhân. Tuổi trung vị là 23 tuổi, trẻ em dưới 16 tuổi có 56 (20,8%) trường hợp. Trong đó có 41(15,2%) trường hợp có tăng men gan kéo dài. Trong nhóm tăng men gan kéo dài,

có 4 (9,8%) trường hợp được xác định xơ gan, 37 (90,2%) trường hợp viêm gan mãn. Thể bệnh chủ yếu của nhóm tăng men gan kéo dài là β Thalassemia thể nặng với 33 (80,5%) trường hợp, có 13 (31,7%) trường hợp đã cắt lách, 7 (17,1%) có nhiễm siêu vi C, ghi nhận gan to ở 37 (90,2%) trường hợp. Khảo sát tình trạng ứ sắt, theo chỉ số SF và LIC lần lượt là trong nhóm bệnh nhân TDT có 53,1% (SF) (Serum Ferritin), 56,9% (LIC) (Liver Iron concentration: nồng độ sắt ở gan) bệnh nhân có ứ sắt mức độ trung bình đến nặng, ở nhóm có tăng men gan là 87,8% (SF), 87,8% (LIC). Giá trị quá tải sắt của nhóm bệnh nhân TDT theo SF là 1100 ng/ml, LIC là 8,15 mg/gdw, so với nhóm có tăng men gan lần lượt là 4394 ng/ml và 20,74 mg/gdw.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy tình trạng tăng men gan có mối liên hệ với chỉ số SF và LIC. Việc xác định nhóm bệnh có yếu tố nguy cơ cao để tầm soát sớm từ đó có chiến lược điều trị phù hợp giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và hiệu quả điều trị bệnh nhân TDT. Song song đó, cần tầm soát HBV, HCV. Nếu không thể thực hiện LIC thì chỉ số SF >2500 ng/ml cũng là một chỉ dấu có ý nghĩa để tiên lượng sớm bệnh gan.

Từ khóa: TDT, quá tải sắt, SF, LIC.

SUMMARY

A SURVEY ABOUT LIVER DISEASES IN TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA PATIENTS

Introduction: TDT (Transfusion Dependent Thalassemia) is one of the two main groups of Thalassemia - the most common hereditary hemolytic anemia in the world. Due to the

¹Bệnh viện Truyền máu huyết học TP. Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phạm Bảo Trân
SĐT: 0937.480.993

Email: xanhdatroi_87@yahoo.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 23/9/2022

dependence on routine blood transfusion, TDT patients often bear the burden of iron overload, iron overload in organs causing serious complications, especially in the liver - the most important target organ among the organs damaged by iron overload.

Objective: Calculate the rate of liver disease complications, iron overload in transfusion-dependent thalassemia patients and groups with liver complications. Thus, the relationship between variables SF, LIC, HBV/HCV infection, APRI, Fibroscan and splenectomy with liver disease was investigated.

Subjects and methods: A cross-sectional description of a series of TDT cases examined and treated at Blood transfusion hematology hospital from March 2020 to May 2020.

Results: Our study included 269 patients. Median age was 23 years old including 56 (20.8%) children under 16 years old. In which, 41 (15.2%) cases had persistent elevation of liver enzymes. In the group of persistent elevation of liver enzymes, there were 4 (9.8%) cases of cirrhosis, 37 (90.2%) cases of chronic hepatitis. The main disease form of the group with persistent elevation of liver enzymes was β Thalassemia major with 33 (80.5%) cases, 13 (31.7%) cases of splenectomy, 7 (17.1%) cases of Hepatitis C Virus infection, hepatomegaly was recorded in 37 (90.2%) cases. Survey of iron overload, according to the SF and LIC index, respectively, in the TDT group, 53.1% (SF) 56.9% (LIC) patients had moderate to severe iron overload, in the group of patients with iron overload, liver enzymes increased 87.8% (SF), 87.8% (LIC). The iron overload value of TDT patients according to SF is 1100 ng/ml, LIC is 8.15 mg/gdw, compared with the group with elevated liver enzymes of 4394 ng/ml and 20.74 mg/gdw, respectively.

Conclusion: Research shows that elevated liver enzymes have a relationship with SF and LIC. Identifying the group of diseases with high risk factors for early screening, thereby having an appropriate treatment strategy to improve the quality of life and the effectiveness of treatment of TDT patients. At the same time, it is necessary to screen for HBV and HCV. If LIC cannot be performed, SF > 2500 ng/ml is also a significant indicator for early prognosis of liver disease.

Keywords: TDT, iron overload, SF, LIC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh lý thiếu máu tán huyết di truyền phổ biến nhất trên Thế Giới. Người bệnh TDT phụ thuộc vào truyền máu để duy trì cuộc sống. Từ đó dẫn đến quá tải sắt, sắt dư lắng đọng tại các cơ quan như tim, gan, tuyến nội tiết... làm suy yếu các cơ quan này và là nguyên nhân chính có thể dẫn đến tử vong. Xơ gan và carcinoma tế bào gan ngày càng trở nên phổ biến hơn ở người bệnh TDT⁽¹⁾. Quản lý thalassemia hiệu quả cần phải đánh giá toàn diện người bệnh, về tình trạng lượng máu, quá tải sắt, các biến chứng, khía cạnh tâm lý... bệnh lây nhiễm như HCV, HBV, HIV. Việc xác định chính xác biến chứng gan của người bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu góp phần giúp tiên lượng kết quả đầu ra của người bệnh. Ngoài ra, đánh giá sớm biến chứng gan còn giúp bác sĩ chọn lựa được phác đồ thải sắt phù hợp cũng như phối hợp điều trị chuyên khoa gan đúng lúc trên từng người bệnh⁽²⁾. Đây là lý do chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: xác định tỷ lệ biến chứng bệnh lý gan, tình trạng quá tải sắt trên người bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu và nhóm có biến chứng gan. Từ đó khảo sát mối liên quan giữa các biến số SF, LIC, nhiễm

HBV/HCV, APRI, Fibroscan và cắt lách với tình trạng bệnh gan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: người bệnh TDT được điều trị tại BTH từ tháng 3/2020 đến tháng 5/2020.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: tuổi ≥ 6 tuổi có chẩn đoán xác định là β thalassemia thể nặng, β thalassemia/HbE thể nặng, bệnh HbH thể phụ thuộc truyền máu. Đã truyền máu ≥ 20 lần, LIC $> 1,8$ mg/gdw hay Ferritin huyết thanh > 1000 ng/ml và được làm xét nghiệm theo dõi LIC, SF, APRI, HBV, HCV.

Tiêu chuẩn loại trừ: tuổi < 6 tuổi, bệnh nhân có thiết bị nhân tạo như máy tạo nhịp, máy khử rung và phụ nữ có thai.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang hàng loạt ca.

Phương pháp thu thập số liệu

Cách thu thập: dùng bảng thu thập ghi nhận các biến số trên hồ sơ bệnh án, từ tháng 3/2020 đến tháng 5/2020.

Các biến số được đo lường: các biến số định tính như giới, thể bệnh Thalassemia, cắt

lách, nhiễm HBV, nhiễm HCV, phân độ Fibroscan, APRI (Aspartate transaminase to platelet ratio index: tỷ lệ AST và tiểu cầu). Các biến số định lượng như tuổi, Hb, LIC, SF, ALT, AST, giá trị kPa.

Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: các số liệu được xử lý bằng phần mềm STATA 12.0, với độ tin cậy 95%, ngưỡng $p < 0,05$. Biến số định tính được trình bày dưới dạng số tuyệt đối và tỷ lệ %. Biến số định lượng được trình bày dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất) (nếu là phân phối bình thường) hay số trung vị và tứ phân vị 25% và 75% (nếu là phân phối không bình thường). Kết quả được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ. Sự khác biệt của biến số được phân tích bằng phép kiểm t nếu là biến số định lượng, phép kiểm χ^2 hay Fisher nếu là biến số định tính.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng y đức bệnh viện Truyền máu Huyết học, quyết định số: 1598/QĐ-TMHH ngày 04 tháng 09 năm 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu nhận được 269 bệnh nhân vào mẫu nghiên cứu sau khi phân tích số liệu:

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm mẫu nghiên cứu toàn thể nhóm TDT (n=269)

Các biến số		Tổng số bệnh nhân (n=269)
Có tăng men gan > 2 ULN kéo dài ≥ 6 tháng (n, %)		41 (15,2)
Không có bệnh lý gan (n, %)		228 (84,8)
Bệnh gan được xác định	Viêm gan mãn	37 (13,8)
	Xơ gan	4 (1,5)
	Carcinom tế bào gan	0 (0)
Tuổi (trung vị, 25%-75%)		23 (17-33,5)
Trẻ em (< 16 tuổi) (n, %)		56 (20,8)
Người lớn (≥ 16 tuổi) (n, %)		213 (79,2)

Có 41 trường hợp (15,2%) bệnh nhân ghi nhận có tăng men gan > 2 lần ULN kéo dài ≥ 6 tháng. Trong đó có 4 trường hợp (1,5%) bệnh nhân được xác định là xơ gan. Tuổi trung vị là 23. Có 56 trường hợp (20,8%) trẻ em.

Bảng 2: Đặc điểm nhóm bệnh có tăng men gan > 2 lần ULN kéo dài ≥ 6 tháng

Các biến số		Nhóm có tăng men gan* (n=41)
Bệnh gan được xác định	Viêm gan mãn	37 (90,2)
	Xơ gan	4 (9,8)
	Carcinom tế bào gan	0
Tuổi (trung vị, 25%-75%)		25 (17-32)
Trẻ em (< 16 tuổi) (n, %)		7 (17,1)
Người lớn (≥ 16 tuổi) (n, %)		34 (82,9)
Thể bệnh (n, %)	β Thalassemia thể nặng	33 (80,5)
	HbE/ β Thalassemia thể nặng	3 (7,3)
	Bệnh HbH thể phụ thuộc truyền máu	5 (12,2)
Cắt lách (n, %)		13 (31,7)
Nhiễm siêu vi viêm gan (n, %)	HBV	0
	HCV	7 (17,1)
Gan to (n, %)		37 (90,2)

* tăng men gan > 2 lần ULN (upper limit normal: giới hạn trên bình thường) kéo dài ≥ 6 tháng.

Tuổi trung vị là 25 tuổi. Có 7 trường hợp (17,1%) trẻ em. Bệnh β Thalassemia thể nặng là chủ yếu với 33 trường hợp bệnh nhân (80,5%). Có 13 bệnh nhân (31,7%) đã được cắt lách. Có 37 bệnh nhân (90,2%) có tình trạng gan to. Có 7 bệnh nhân (17,1%) bệnh nhân nhiễm siêu vi C.

Tình trạng quá tải sắt trên bệnh nhân TDT

Bảng 3: Mức độ quá tải sắt

	Mức độ	Tổng số TDT (n=269)	Nhóm có tăng men gan* (n=41)
SF (ng/dl) (n, %)	Bình thường (< 300)	38 (14,1)	0 (0)
	Thấp (300 - <1000)	88 (32,7)	5 (12,5)
	Trung bình (1000 - < 2500)	73 (27,1)	32 (78)
	Nặng (≥ 2500)	70 (26)	4 (9,8)
LIC (mg/gdw) (n, %)	Bình thường (< 1,8)	9 (3,3)	3 (7,3)
	Thấp (1,8 - < 7)	107 (39,3)	2 (4,9)
	Trung bình (7- < 15)	84 (31,2)	6 (14,6)
	Nặng (≥ 15)	69 (25,7)	30 (73,2)

Trong tổng số bệnh nhân TDT: mức độ ứ sắt trung bình đến nặng theo SF và LIC lần lượt là 53,1% và 56,9%. Nhóm bệnh nhân có tăng men gan: mức độ ứ sắt trung bình đến nặng theo SF và LIC lần lượt là 87,8% và 87,8%.

Bảng 4: Giá trị quá tải sắt

Chỉ số sắt	Tổng số TDT (n=269)	Nhóm có tăng men gan* (n=41)
SF (ng/ml) (trung vị, 25%-75%)	1100 (458– 2600)	4394 (2739 – 7614)
LIC (mg/gdw) (trung vị, 25%-75%)	8,15 (4,21 – 15,39)	20,74 (11,5 – 23,54)

Tổng số bệnh nhân TDT: Giá trị trung vị của SF và LIC lần lượt là 1100ng/ml, 8,15 mg/gdw.

Nhóm có tăng men gan: Giá trị trung vị của SF và LIC lần lượt là 4394 ng/ml, 20,74 mg/gdw.

Mối liên quan giữa bệnh gan và các biến số

Bảng 5: Tương quan giữa SF và tăng men gan*

SF (ng/ml)	Có tăng men gan*	Không tăng men gan	Tổng cộng	P
SF ≥ 2500	32 (45,7)	38 (54,3)	70 (100)	< 0,001
SF < 2500	9 (4,5)	190 (95,5)	199 (100)	
Tổng cộng	41	228	269	

Tình trạng tăng men gan* có mối liên hệ với tình trạng ứ sắt SF với $p < 0,001$.

Bảng 6: Tương quan giữa LIC và tăng men gan*

LIC (mg/gdw)	Có tăng men gan*	Không tăng men gan	Tổng cộng	p
LIC ≥ 15	30 (42,9)	40 (57,1)	70 (100)	< 0,001
LIC < 15	11 (5,5)	188 (94,5)	199 (100)	
Tổng cộng	41	228	269	

Tình trạng tăng men gan* có liên quan đến LIC với $p < 0,001$.

Tương quan giữa các biến số và xơ gan: (phân tích trong 41 ca)

Tình trạng xơ hóa tế bào gan

Bảng 7: Tình trạng xơ hóa tế bào gan

Fibroscan (n, %)	F1 (5 - < 7,1 kPa)	3 (7,3)
	F2 (7,1 - < 8,7 kPa)	7 (17,1)
	F3 (8,7 - < 14,5 kPa)	18 (43,9)
	F4 (≥ 14,5 kPa)	13 (31,7)
Fibroscan (kPa) (trung vị, 25%-75%)		11,2 (8,75-16,95)

Có 13 bệnh nhân (31,7%) có tình trạng xơ gan (F4). Giá trị trung vị của Fibroscan là 11,2 kPa

Bảng 8: Tương quan giữa xơ gan và Fibroscan

F	Xơ gan	Không xơ gan	Tổng	p
F4	4 (30,4)	9 (69,2)	13 (100)	0,02
F1, F2, F3	0 (0)	28 (100)	28 (100)	
Tổng	4	37	41	

Có 4 bệnh nhân có tình trạng xơ gan được xác định đều có chỉ số F4.

Chỉ số Fibroscan F4 có mối liên hệ với tình trạng xơ gan ($p=0,02$).

Tương quan giữa xơ gan và HCV, SF, LIC, chỉ số APRI và tình trạng cắt lách

Bảng 9: Tương quan giữa xơ gan và các chỉ số khác.

Chỉ số	Xơ gan	Không xơ gan	Tổng cộng	p
HCV	(+)	1 (14,3)	6 (85,7)	0,657
	(-)	3 (8,8)	31 (91,2)	
SF	≥ 2500	4 (12,5)	28 (87,5)	0,264
	< 2500	0 (0)	9 (100)	
LIC	$LIC \geq 15$	4 (13,3)	26 (86,7)	0,202
	$LIC < 15$	0 (0)	11 (100)	
APRI	$\geq 0,5$	3 (8,8)	31 (91,2)	0,657
	$< 0,5$	1 (14,3)	6 (85,7)	
Cắt lách	Có	1 (7,7)	12 (92,3)	0,762
	Không	3 (10,7)	25 (89,3)	
Tổng cộng	4	37	41	

Tình trạng xơ gan độc lập với HCV, SF, LIC, chỉ số APRI và tình trạng cắt lách.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mô tả tình trạng bệnh lý gan trên nhóm bệnh nhân TDT và xác định tình trạng quá tải sắt theo 2 thông số SF và LIC. Từ đó khảo sát mối tương quan giữa bệnh gan với tình trạng quá tải sắt qua thông số SF, LIC. Trong khoảng thời gian từ 01/03/2020 đến 01/05/2020, chúng tôi thu nhận được 269 bệnh nhân, với 41 bệnh nhân có tình trạng tăng men gan > 2 lần ULN kéo dài ≥ 6 tháng, bệnh lý gan được xác định chiếm 15,2% (bảng 1), 4 trường hợp (1,5%) xơ gan. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Li CK⁽³⁾ ghi nhận tỷ lệ xơ hóa gan là 30%, hay nghiên cứu của Di

Marco⁽⁴⁾ từ 10-20%. Sự khác biệt này có thể do các bài nghiên cứu trên đã được thực hiện trong khoảng thời gian từ 2002 đến 2008, các tác giả dựa vào số liệu của 4 thập kỷ trước đó. Hơn nữa việc điều trị và quản lý TDT đã có những bước phát triển dài với sự ra đời của thế hệ thuốc Deferasirox, hiệu quả và dễ sử dụng, dẫn đến việc tuân thủ điều trị được cải thiện rõ rệt. Theo Di Marco⁽⁵⁾ nhận thấy thải sắt đầy đủ là yếu tố bảo vệ gan không bị xơ hóa trên nhóm bệnh không có HCV và giảm nguy cơ xơ gan nặng trên nhóm bệnh nhân có nhiễm HCV. Với chiến lược thải sắt phù hợp đã làm gia tăng chất lượng cuộc sống của nhóm bệnh nhân TDT và giảm thiểu tối đa biến chứng gan với 15,2% có

tăng men gan, tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà⁽⁶⁾ với 26,7% có tăng men gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, SF và LIC có tương quan với tình trạng bệnh lý gan được xác định ($p < 0,001$), đây là một chỉ dấu quan trọng. Đối với nhóm bệnh nhân có LIC tăng ≥ 15 mg/gdw cần lưu ý để tầm soát bệnh lý gan sớm để có biện pháp can thiệp kịp thời. Ở những trung tâm chưa có điều kiện làm MRI đo LIC thì SF tăng cao ≥ 2500 ng/ml cũng là một chỉ dấu sinh học đơn giản để tầm soát sớm những trường hợp có nguy cơ cao dẫn đến bệnh lý gan^(4,7,8). Trong nhóm bệnh nhân có tăng men gan ≥ 2 lần ULN ($n=41$ bệnh nhân) chúng tôi ghi nhận có 7 trường hợp (17,1%) trong nhóm có viêm gan C (bảng 2) tỷ lệ này cao hơn tỷ lệ nhiễm HCV trung bình trên thế giới (khoảng 3%) và ở Việt Nam (khoảng 3-5%). Đặc biệt, chúng tôi không ghi nhận nhiễm HBV trên nhóm bệnh nhân này. Vì nghiên cứu của chúng tôi là mô tả cắt ngang trong một khoảng thời gian, do đó có thể có bệnh nhân nhiễm HBV nhưng chưa đến khám. Bên cạnh đó, hiện tại bệnh nhân đã được nâng cao nhận thức, kết hợp với chương trình tiêm chủng mở rộng, từ đó dẫn đến tỷ lệ HBV của bệnh nhân không cao, nên có thể không ghi nhận được tình trạng HBV.

4.2. Tình trạng quá tải sắt trên bệnh nhân TDT

Về mức độ quá tải sắt trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận SF trên nhóm bệnh có tăng men gan chủ yếu ở mức trung bình đến nặng 87,8% trên tổng số tăng men gan (bảng 3) cao hơn nhiều so với tỷ lệ trên tổng số bệnh nhân (53,1%). Tương tự với LIC với

87,8% so với 56,9%. Điều này phù hợp với ý kiến, đã xác định tình trạng SF và LIC cao có liên hệ với tăng men gan và dẫn đến bệnh lý gan^(3,9). Về giá trị quá tải sắt thể hiện sự chênh lệch rõ rệt trong 2 nhóm, trên nhóm TDT SF trung vị là 1100 ng/ml (bảng 4), LIC trung vị là 8,15 mg/gdw (bảng 4), thấp hơn nhiều so với nhóm có tình trạng tăng men gan với SF trung vị là 4394 ng/ml, LIC trung vị là 20,74 mg/gdw. Cho thấy tình trạng ứ sắt độ nặng thể hiện qua SF và LIC có ý nghĩa chỉ dấu tình trạng gan có sự rối loạn cần được can thiệp kịp thời^(3,9).

4.3. Mối liên quan giữa bệnh gan được xác định và SF, LIC

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự tương quan giữa SF và tình trạng bệnh gan được xác định, tỷ lệ có bệnh gan trên nhóm bệnh nhân có SF ≥ 2500 ng/ml là 45,7% cao hơn nhóm bệnh nhân có SF < 2500 ng/ml là 4,5% ($p < 0,001$) (bảng 5). Định lượng SF là phương pháp phổ biến và rẻ tiền nhất để chẩn đoán mức độ quá tải sắt trong cơ thể và đã có nhiều nghiên cứu chứng minh SF có tương quan với nồng độ sắt tại các tổ chức. Việc xác định mối tương quan giữa SF và tình trạng tăng men gan trong nghiên cứu này củng cố điều đó. Điều này có ý nghĩa rất lớn trong thực hành lâm sàng ở với các nước đang phát triển mà việc thực hiện thường quy MRI cũng là vấn đề khó khăn. Tương tự như vậy chúng tôi cũng ghi nhận được có sự tương quan giữa LIC và tình trạng bệnh gan được xác định, tỷ lệ có bệnh gan trên nhóm LIC ≥ 15 mg/gdw là 42,9% cao hơn nhóm bệnh nhân có LIC < 15 mg/gdw là 5,5% ($p < 0,001$) (bảng 5). Nếu có thể kết hợp giữa 2 chỉ số trên thì càng làm

tăng giá trị tiên lượng bệnh gan trên nhóm bệnh TDT. Điều này phù hợp với các y văn đã công bố trước đó^(3,5,9) các chuyên gia nhận thấy rằng nếu theo dõi định kỳ SF và LIC, xác định nhóm đối tượng có yếu tố nguy cơ cao rối loạn chức năng gan sau đó can thiệp kịp thời có thể cải thiện các tình trạng bệnh lý gan, nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống còn. Wang⁽⁹⁾ đã xác định rằng, việc theo dõi chỉ dấu SF và LIC định kỳ có thể giúp tiên lượng các trường hợp quá tải sắt có liên quan đến xơ hóa tế bào gan sớm, để có thể can thiệp sớm các trường hợp này. Điều này giúp cho các bác sĩ lâm sàng trong quá trình thực hành có thể sớm đưa ra quyết định kịp thời nhằm nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân TDT.

4.4. Mối liên quan giữa các biến số và xơ gan

Liên quan giữa xơ gan và Fibroscan

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận chỉ số Fibroscan cao trung vị là 11,2 kPa (bảng 7), trong đó có 13 bệnh nhân (31,7%) được xác định xơ gan trên Fibroscan (F4). Và có 4 bệnh nhân trong nhóm F4 xác định xơ gan theo chuyên khoa. Chỉ số Fibroscan có mối liên hệ với tình trạng xơ gan được xác định ($p=0,02$) (bảng 8). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các y văn đã được công bố^(7,10,11) các tác giả ghi nhận rằng Fibroscan có độ đặc hiệu đến 89% ở những trường hợp xơ hóa gan nặng.

Liên quan giữa xơ gan và HCV, SF, LIC, APRI, tình trạng cắt lách

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tình trạng xơ gan độc lập với nhiễm HCV, SF, LIC, APRI và tình trạng cắt lách (bảng 9). Điều này tương tự với tác giả Dimitroios

Kountouras⁽⁸⁾, Mirella⁽¹⁰⁾. Cho thấy xơ gan là hậu quả của nhiều yếu tố kết hợp, cần tầm soát và điều trị toàn diện bệnh nhân, phát hiện sớm và thải sắt hiệu quả để giảm thiểu tối đa nguy cơ rủi ro có thể xảy ra.

V. KẾT LUẬN – KIẾN NGHỊ

Chúng tôi thu nhận được 269 bệnh nhân, với 41 bệnh nhân có bệnh lý gan được xác định chiếm 15,2%. Trong nhóm TDT giá trị trung vị của SF và LIC lần lượt là 1100 ng/ml, 8,15 mg/gdw. Trong nhóm bệnh lý gan được xác định giá trị trung vị của SF và LIC lần lượt là 4394 ng/ml và 20,74 mg/gdw. Mức độ quá tải sắt từ trung bình đến nặng trong nhóm TDT là 53,1%, trong nhóm có tăng men gan là 87,8%. Nồng độ SF và LIC có liên quan đến bệnh lý gan. Với $SF \geq 2500$ ng/ml hoặc $LIC \geq 15$ mg/gdw tương quan có ý nghĩa ($p<0,001$). Xơ gan độc lập với tình trạng nhiễm HCV, mức độ SF, LIC, chỉ số APRI và cắt lách. Xơ gan có liên quan đến chỉ số Fibroscan F4 ($p=0,02$).

Mức độ ứ sắt SF và LIC có liên quan đến tình trạng rối loạn chức năng gan. Cần xác định nhóm bệnh có yếu tố nguy cơ cao ($SF \geq 2500$ ng/ml hoặc $LIC \geq 15$ mg/gdw) để tầm soát sớm và có chiến lược điều trị phù hợp giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và hiệu quả điều trị trên bệnh nhân TDT. Để chẩn đoán biến chứng gan sớm trên bệnh nhân TDT cần phải làm xét nghiệm thường quy SF và LIC và tầm soát HBV, HCV. Dựa vào các chỉ số này chúng ta có thể tiên lượng được nguy cơ bệnh gan và có chiến lược điều trị phù hợp và kịp thời. Nếu không thể thực hiện LIC thì chỉ số $SF \geq 2500$ ng/ml cũng là một chỉ dấu có ý nghĩa để tiên lượng sớm bệnh gan. Chỉ số Fibroscan có thể được dùng để củng cố xác định chẩn đoán xơ gan với mối liên hệ có ý nghĩa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Voskaridou E., Ladis V., Kattamis A., Hassapopoulou E., Economou M., Kourakli A., et al. (2012). A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deducted demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol*, 91(9):1451-1458.
2. Maira D., Cassinerio E., Marcon A., Mancarella M., Fraquelli M., Pedrotti P., et al. (2017). Progression of liver fibrosis can be controlled by adequate chelation in transfusion-dependent thalassemia (TDT). *Annals of Hematology*, 96(11):1931-1936.
3. Li Chi, Chik K., Lam Ka Chun, To K., Yu Simon, Lee V., et al. (2002). Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. *Archives of disease in childhood*, 86(5):344-347.
4. Di Marco V., Capra M., Angelucci E., Borgna-Pignatti C., Telfer P., Harmatz P., et al. (2010). Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood*, 116(16):2875-2883.
5. Di Marco V., Capra M., Gagliardotto F., Borsellino Z., Cabibi D., Barbaria F., et al. (2008). Liver disease in chelated transfusion-dependent thalassemics: the role of iron overload and chronic hepatitis C. *Haematologica*, 93(8):1243-1246.
6. Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự (2015). Khảo sát tình trạng bệnh lý gan mật ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học-Truyền máu trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 434:48-54.
7. Cappellini, M. D., Cohen, A., Porter, J., Taher, A., Viprakasit, V. (Eds.) (2014). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), pp.1-253. Nicosia (CY).
8. Kountouras D., Tsagarakis N. J., Fatourou E., Dalagiorgos E., Chrysanthos N., Berdoussi H., et al. (2013). Liver disease in adult transfusion-dependent beta-thalassaemic patients: investigating the role of iron overload and chronic HCV infection. *Liver Int*, 33(3):420-427.
9. Wang M., Liu R., Liang Y., Yang G., Huang Y., Yu C., et al. (2017). Iron overload correlates with serum liver fibrotic markers and liver dysfunction: Potential new methods to predict iron overload-related liver fibrosis in thalassemia patients. *United European Gastroenterol J*, 5(1): 94-103.
10. Fraquelli Mirella, Cassinerio Elena, Roghi Alberto, Rigamonti Cristina, Casazza Giovanni, Colombo Massimo, et al. (2010). Transient elastography in the assessment of liver fibrosis in adult thalassemia patients. *American Journal of Hematology*, 85(8):564-568.
11. Trần Bảo Nghi (2016). Nghiên cứu xơ hóa gan ở bệnh nhân bệnh gan mạn bằng đo đàn hồi gan thoáng qua đối chiếu với mô bệnh học, 1-113. Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.

THEO DÕI HIỆU QUẢ THẢI SẮT BẰNG DEFERASIROX TRONG 5 NĂM Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2016-2020

Nguyễn Thị Thu Hà¹, Đặng Thị Vân Hồng¹, Vũ Thị Hương¹

TÓM TẮT

Quá tải sắt là biến chứng thường gặp và là nguyên nhân chính gây tổn thương các cơ quan trong cơ thể và có thể dẫn đến tử vong ở bệnh nhân thalassemia [1]. Điều trị thải sắt là phương pháp duy nhất để giảm lượng sắt trong cơ thể của bệnh nhân, tuy nhiên việc điều trị cần phải liên tục trong suốt cuộc đời người bệnh. **Mục tiêu:** 1. Mô tả tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia bằng ferritin huyết thanh. 2. Đánh giá hiệu quả thải sắt bằng thuốc Deferasirox ở bệnh nhân Thalassemia. **Phương pháp:** Thiết kế nghiên cứu mô tả, hồi cứu. Nghiên cứu trên 84 bệnh nhân Thalassemia từ 6 tuổi trở lên, có quá tải sắt điều trị tại Viện Huyết học-Truyền máu TW từ 1/2016 đến 12/2020 được điều trị bằng Deferasirox trong thời gian nghiên cứu. Chỉ số nghiên cứu: Ferritin huyết thanh, Hb khi BN vào viện, lượng thuốc dùng, thể tích máu truyền, chức năng gan, thận ít nhất 3 tháng một lần. **Kết quả:** có 84 bệnh nhân nghiên cứu với tuổi trung bình là 14,7 tuổi (7-46); nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu (TDT) là 76,2%. Bệnh nhân β -Thalassemia và β -thalassemia/HbE chiếm 91,7%. Tình trạng quá tải sắt của BN tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu: 39,3% quá tải sắt mức độ nặng,

50% quá tải sắt trung bình và 10,7% quá tải sắt nhẹ. Sau 5 năm điều trị thải sắt bằng Deferasirox với liều lượng trung bình là 15,1 mg/kg/ngày và lượng máu được truyền trung bình là 65,7 ml/kg/ngày. **Kết quả:** 87% BN có giảm nồng độ Ferritin, 13% BN bị tăng Ferritin. Tỷ lệ bệnh nhân bị quá tải sắt mức độ nặng giảm từ 39,3% xuống 21,4%, quá tải sắt mức độ trung bình giảm từ 50% xuống 36,9%, có 9,5% BN đạt được nồng độ ferritin trong giới hạn bình thường. **Kết luận:** Deferasirox có hiệu quả thải sắt trong việc giảm ferritin huyết thanh ở bệnh nhân Thalassemia có quá tải sắt và duy trì truyền máu định kỳ.

SUMMARY

IRON CHELATION WITH DEFERASIROX IN THALASSEMIA PATIENTS AT VIETNAM NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION DURING 5 YEAR'S FOLLOW-UP FROM 2016 TO 2020

Iron overload is a leading cause of morbidity and mortality in patients with thalassemia and related complications at the important organs. Iron chelation therapy is the only method to reduce iron overload in thalassemia patients, but treatment should be continued throughout the patient's life. **Objective:** 1. To determine iron overload in thalassemia patients by serum ferritin; 2. To evaluate long term iron chelation efficiency in thalassemia patients treated with Deferasirox. **Methods:** Descriptive, retrospective study. We conducted a study on 84 thalassemia

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà
SĐT: 0985.826.986

Email: nguyenthuhanihb@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 18/10/2022

patients aged from 6 years with iron overload treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 2016 to December 2020 who were treated by Deferasirox during the study period. These patients were clinically examined, evaluated monthly serum ferritin, Hb, transfused blood volume, drug dose, drug side effects, liver and kidney function throughout the study period. **Results:** 84 patients in this study with the average age of 14.7 years old (7-46); Blood transfusion dependent patients contributed 76.2% and β -Thalassemia and β -Thalassemia/ HbE accounted for 91,7%. Iron overload status of patients at the beginning of the study was 39.3% severe iron overload, 50% moderate iron overload and 10.7% mild iron overload. After 5 years of iron chelation therapy with Deferasirox with an average dose of 15.1 mg/kg/day and a mean blood transfusion of 65.7 ml/kg/day, the results: Ferritin levels was decreased in 87% of patients and increased in 13% of patients. The proportion of patients with severe iron overload decreased from 39,3% to 21,4%, moderate iron overload decreased from 50% to 36,9%, and 9,5% of patients had no iron overload. The average ferritin concentration decreased gradually over the years, with the figure of the transfusion-dependent Thalassemia (TDT) group reduced to 1215 ng/ml while that of non transfusion-dependent thalassemia (NTDT) group reduced to 884 ng/ml. The average of both groups decreased to 1136 ng/ml.

Conclusion: Deferasirox is effective in reducing serum ferritin in thalassemia patients who suffer from iron overload as well as undergo regularly blood transfusion.

Keywords: Thalassemia, iron overload, deferasirox

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh tan máu di truyền do

thiếu hoặc mất tổng hợp một loại chuỗi globin. Thể bệnh thalassemia thường gặp là α -Thalassemia, β -Thalassemia và thể phối hợp Beta Thalassemia/HbE. Hai nguyên nhân chính làm tăng lượng sắt trong cơ thể bệnh nhân thalassemia là do truyền máu và do cơ thể tăng hấp thu từ đường tiêu hóa. Lượng sắt thừa sẽ lắng đọng tại các tổ chức trong cơ thể và là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong ở BN thalassemia nếu không được điều trị thải sắt. Phương pháp điều trị chính hiện nay là truyền máu, thải sắt. Tại Việt Nam, việc truyền máu đã có nhiều tiến bộ trong những năm qua và số lượng bệnh thalassemia được điều trị thải sắt ngày càng tăng. Hiện nay có 3 loại thuốc thải sắt được dùng cho bệnh nhân Thalassemia trong đó Deferasirox được coi là lựa chọn hàng đầu để thải sắt. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài: **Theo dõi hiệu quả thải sắt của Deferasirox trong 5 năm ở bệnh nhân Thalassemia điều trị tại viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn năm 2016 đến 2020**

Với 2 mục tiêu sau:

1. Mô tả tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia bằng ferritin huyết thanh.
2. Đánh giá hiệu quả thải sắt ở bệnh nhân Thalassemia điều trị bằng thuốc Deferasirox trong thời gian 5 năm liên tục qua xét nghiệm ferritin huyết thanh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 84 bệnh nhân thalassemia điều trị tại TT Thalassemia từ 1/2016 - 12/2020, bệnh nhân có truyền máu và chỉ thải sắt bằng deferasirox trong thời gian nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mang thai, nhiễm khuẩn, bệnh nhân dưới 6 tuổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

○ Nghiên cứu hồi cứu và theo dõi dọc.

2.2.2. Các chỉ số nghiên cứu

- Chỉ số lâm sàng: tuổi, giới, cân nặng.
- Xét nghiệm
- + Nồng độ Hb trung bình khi vào viện
- + Nồng độ ferritin huyết thanh tại các khoảng thời gian mỗi 6 tháng điều trị
- + Nồng độ sắt huyết thanh tại các khoảng thời gian mỗi 6 tháng điều trị
- + Nồng độ men gan: GOT, GPT, chức năng thận.
- + Số ml KHC máu đã truyền (tính theo máu toàn phần)
- + Lượng thuốc đã dùng (mg)

2.3. Thuốc Deferasirox (DFX)

- Chỉ định
- ✓ Người bệnh đã nhận trên 10 đơn vị hồng cầu khối.
- ✓ Ferritin huyết thanh ≥ 500 ng/ml và người bệnh có nguy cơ tăng tích lũy sắt như tiếp tục phải truyền máu.

✓ Xét nghiệm MRI gan, tim có bằng chứng quá tải sắt (LIC > 5 mg/g).

- Tiêu chuẩn ngừng điều trị khi ferritin huyết thanh < 300 ng/ml hoặc LIC < 3 mg/gdw.

- Liều lượng và cách dùng: Liều lượng thuốc khởi đầu từ 10 - 15 mg/kg/ngày, tùy theo mức độ quá tải sắt có thể dùng liều tối đa đến 40 mg/kg/ngày với trường hợp quá tải sắt nặng.

2.4. Chỉ số nghiên cứu và kỹ thuật xét nghiệm

Lượng huyết sắc tố: thực hiện trên Máy đếm tế bào tự động, tại khoa Tế bào Tổ chức học.

Ferritin huyết thanh thực hiện trên máy sinh hoá tự động Olympus AU 640, tại khoa Sinh hóa.

2.5. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán

- Tiêu chuẩn chẩn đoán thể bệnh, mức độ bệnh thalassemia: Theo hướng dẫn của Liên đoàn thalassemia quốc tế [1],[2]
- Tiêu chuẩn chẩn đoán quá tải sắt: Theo hướng dẫn của Liên đoàn thalassemia quốc tế [1],[2]

Bảng 2.1. Chỉ số ferritin huyết thanh theo các mức độ quá tải sắt

Ferritin huyết thanh (ng/ml)	Mức độ quá tải sắt
≤ 600	Bình thường
601 - 1000	Nhẹ
1001 - 2500	Trung bình
> 2500	Nặng

2.6. Xử lý số liệu

Các số liệu trên được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình SPSS, excell.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Các biến số	Đặc điểm		n (%)
Tuổi trung bình (Min – Max)	Chung 14,7 (7-46)	TDT 12,5 (6-26)	NTDT 21,8 (12-46)
Giới tính	Nam:		34 (40,5)
	Nữ:		50 (59,5)
Thể bệnh	TDT		64 (76,2)
	NTDT		20 (23,8)
	Alpha-thal		7 (8,3)
	Beta-thal và Beta-thal/HbE		77 (91,7)

- TDT: Phụ thuộc truyền máu. NTDT: Không phụ thuộc truyền máu.

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 14,7 tuổi; tỷ lệ bệnh nhân phụ thuộc truyền máu là 76,2% và không phụ thuộc truyền máu là 23,8%. Nhóm bệnh nhân Beta Thalassemia là 91,7%.

3.2. Đặc điểm quá tải sắt của bệnh nhân khi bắt đầu nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm mức độ quá tải sắt trước điều trị

Mức độ quá tải sắt (ng/ml)	TDT (n, %)	NTDT (n, %)	Chung (n, %)
Không (< 600 ng/ml)	0	0	0
Nhẹ 600 < 1000 ng/ml)	7 (10,9)	2 (10)	9 (10,7)
Trung bình (1000–2500 ng/ml)	35 (54,7)	7 (35)	42 (50)
Nặng (> 2500 ng/ml)	22 (34,4)	11 (55)	33 (39,3)
Tổng	64 (100)	20 (100)	84 (100)

Tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt từ mức độ nhẹ đến nặng, mức độ quá tải sắt trung bình chiếm tỷ lệ 50%, mức độ nặng là 39,3%.

3.3. Đặc điểm điều trị truyền máu và thải sắt

Bảng 3.3. Đặc điểm thể tích máu truyền trung bình 5 năm (ml KHC/kg/năm)

Nhóm V (ml/kg/năm)	TDT (n, %)	NTDT (n, %)	Chung (n, %)
< 50	3 (4,7)	5 (25)	8 (9,5)
50 -100	32 (50)	13 (65)	45 (53,5)
100 - 150	22 (34,4)	2 (10)	24 (28,6)
150 - 200	6 (9,4)	0 (0)	6 (7,1)
> 200	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,2)
Tổng	64 (100)	20 (100)	84 (100)
V KHC TB trong 5 năm (ml/kg/năm)	80,3 (36,5 – 131)	58,4 (29,2 – 118,2)	65,7 (29,2 – 131)

Thể tích máu truyền trung bình 5 năm là 65,7 ml/kg/năm, mức 50 - 100 ml/kg/năm chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,5%. Nhóm TDT có 34,4% BN truyền 100 -150 ml/kg/năm, 50% BN truyền 50 – 100 ml/kg/năm.

Bảng 3.4. Lượng sắt tích lũy trung bình do truyền máu mỗi năm (mg/kg/ngày)

mg sắt /ngày Năm	TDT	NTDT	Chung
	$\bar{X} \pm SD$ (min – max)	$\bar{X} \pm SD$ (min – max)	$\bar{X} \pm SD$ (min – max)
Năm 1 (1)	0,16 $\pm$ 0,03 (0,05 - 0,18)	0,08 $\pm$ 0,029 (0,046 - 0,17)	0,09 $\pm$ 0,02 (0,046 - 0,17)
Năm 2 (2)	0,11 $\pm$ 0,02 (0,05 - 0,15)	0,079 $\pm$ 0,03 (0,04 - 0,18)	0,088 $\pm$ 0,03 (0,04 - 0,17)
Năm 3 (3)	0,11 $\pm$ 0,029 (0,06 - 0,15)	0,08 $\pm$ 0,03 (0,04 - 0,17)	0,085 $\pm$ 0,03 (0,04 - 0,18)
Năm 4 (4)	0,109 $\pm$ 0,03 (0,05 - 0,015)	0,08 $\pm$ 0,03 (0,04 - 0,16)	0,087 $\pm$ 0,03 (0,04 - 0,17)
Năm 5 (5)	0,108 $\pm$ 0,033 (0,05 – 0,16)	0,076 $\pm$ 0,03 (0,04 - 0,17)	0,084 $\pm$ 0,035 (0,04 - 0,16)
TB 5 năm	0,11 (0,05 – 0,162)	0,08 (0,04 – 0,18)	0,09 (0,04 – 0,18)

Sự tích lũy sắt ở nhóm bệnh nhân TDT là 0,11 mg sắt/kg/ngày, nhóm NTDT là 0,08 mg sắt/kg/ngày.

Bảng 3.5. Đặc điểm về liều lượng Deferasirox (mg/kg/ngày) trung bình trong 5 năm

Liều thuốc (mg/kg/ngày)	TDT (n,%)	NTDT (n,%)	Chung (n,%)
< 20	50 (78,1)	13 (65)	63 (75)
$\geq$ 20	14 (21,9)	7 (35)	21 (25)
Tổng	64 (100)	20 (100)	84 (100)

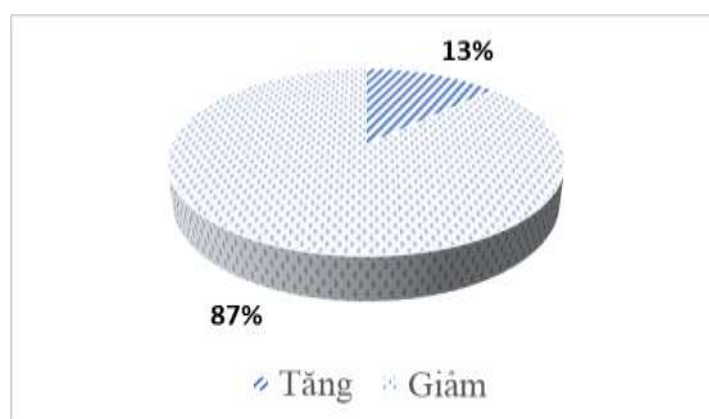
Liều thuốc trung bình trong 5 năm điều trị của nhóm nghiên cứu với 75% bệnh nhân được sử dụng với liều < 20 mg/kg/ngày, 25% dùng liều > 20 mg/kg/ngày.

Bảng 3.6. Liều thuốc Deferasirox trung bình (mg/kg/ngày) trong 5 năm

Nhóm bệnh	TDT	NTDT	Chung
Liều thuốc mg/kg/ngày	14,3 (5-30)	16,7 (10 -30)	15,1 (5- 30)

Liều thuốc trung bình trong 5 năm điều trị của nhóm TDT là 14,3 mg/kg/ngày, NTDT 16,7 mg/kg/ngày, tính chung: 15,1 mg/kg/ngày.

3.4. Theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt



Biểu đồ 3.1 Tỷ lệ số BN có thay đổi ferritin huyết thanh sau 5 năm

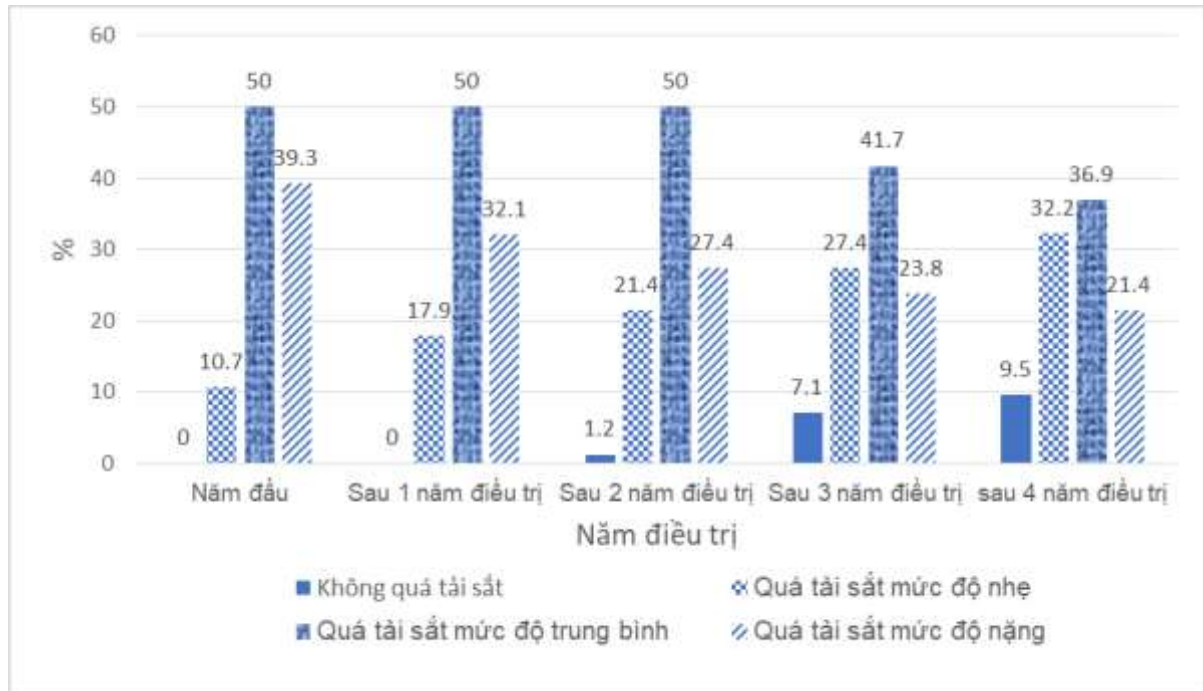
Sau 5 năm, có 87% bệnh nhân giảm nồng độ ferritin huyết thanh và có 13% bệnh nhân tăng nồng độ ferritin huyết thanh.

Bảng 3.7 Sự thay đổi Ferritin huyết thanh ở nhóm TDT và NTDT

Năm	Ferritin (ng/ml)	Nhóm TDT (n=64)	Nhóm NTDT (n = 20)
		$\bar{X}$ (min – max)	$\bar{X}$ (min – max)
Năm 1 (1)		2554,9 (586 – 7891)	2499,8 (762 - 7718)
Năm 2 (2)		2307,1 (570 – 5905)	2029,6 (521 – 6445)
Năm 3 (3)		2268, 7 (569 – 8234)	1946,6 (760 -6876)
Năm 4 (4)		2232,1 (500 – 6015)	1772,9 (658 – 7852)
Năm 5 (5)		1790,6 (344 – 4919)	1736,1 (483 – 7642)
Δ^* trung bình Ferritin năm 1 và năm 5		1215 (24 – 6506)	884 (27 – 2449)
Δ^* trung bình Ferritin năm 1 và năm 5 của 2 nhóm		1136 (24 – 6481)	
p		P (1,2) > 0,05 P (1,3) > 0,05 P (1,4) < 0,01 P (1,5) < 0,001	P (1,2) > 0,05 P (1,3) > 0,05 P (1,4) < 0,05 P (1,5) < 0,05

Δ^* : Hiệu số nồng độ ferritin năm 1 và năm 5.

Sau 5 năm, nồng độ ferritin huyết thanh trung bình giảm được 1.136 ng/mL, nhóm TDT giảm được 1.215 ng/ml; nhóm NTDT giảm được 884 ng/ml, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 với năm 4 và năm 1 với năm 5 với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân theo các mức độ quá tải sắt qua các năm điều trị

Mức độ quá tải sắt qua các năm điều trị có xu hướng tốt lên, giảm tỷ lệ mức độ quá tải sắt nặng, tăng tỷ lệ bệnh nhân có quá tải sắt nhẹ và không bị quá tải sắt. Sau 5 năm điều trị đã có 9,5% không quá tải sắt, mức độ quá tải sắt nặng giảm 39,3% xuống còn 21,4%.



Biểu đồ 3.3: Nồng độ ferritin huyết thanh (ng/mL) trung bình qua các năm điều trị

Ferritin trung bình có xu hướng giảm dần sau các năm điều trị. Năm 1: 2541 ng/mL, năm thứ 5: 1847 ng/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 với năm 4 và năm 5 với P là $0,01 < 0,05$. Một tỷ lệ nhỏ có ferritin tăng qua các năm điều trị.

Bảng 3.8. Đặc điểm lượng sắt tích lũy và liều lượng thuốc

Đặc điểm	Giảm nồng độ ferritin (n = 73)	Tăng nồng độ ferritin (n=11)
Lượng sắt tích lũy trung bình trong 5 năm (mg sắt/kg/năm)	0,09	0,12
Liều lượng thuốc trung bình đã điều trị (mg/kg/ngày)	14,8	17,2

Với lượng sắt tích lũy 0,09 mg/kg/năm và liều thuốc 14,8 mg Deferasirox/kg/ngày vẫn có hiệu quả giảm được ferritin huyết thanh.

IV. BÀN LUẬN

Tình trạng thừa sắt ở bệnh nhân là hậu quả chủ yếu của việc truyền hồng cầu thường xuyên và có thể dẫn đến lượng sắt tích lũy thêm lên đến 10 g mỗi năm [1]. Thừa sắt cũng có thể do tăng hấp thu sắt ở ruột, đặc biệt ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian mặc dù ít truyền máu nhưng vẫn tăng tích lũy sắt [1].

4.1 Đặc điểm chung và mức độ quá tải sắt của bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả ở bảng 3.1 cho thấy 84 bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình 14,7 tuổi, dao động từ 7 đến 47 tuổi. Ở lứa tuổi này có đặc điểm là vẫn phải đi học, đi làm nên việc điều trị dùng thuốc Deferasirox uống 1 lần/ngày đã giúp bệnh nhân có tuân thủ điều trị tốt hơn và vẫn có thể học tập và làm việc. Nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu (TDT) là 76,2% có độ tuổi trung bình là 12,5 (6-26) tuổi, nhóm bệnh nhân không phụ thuộc truyền máu (NTDT) chiếm 23,8% có độ tuổi cao hơn, trung bình là 21,8 (12-46) tuổi. Nhóm β -thalassemia và β -thalassemia/HbE chiếm 91,7%.

Theo bảng 3.2 tất cả 84 bệnh nhân đều có quá tải sắt từ mức độ nhẹ đến nặng, mức độ quá tải sắt trung bình chiếm tỷ lệ 50%, mức độ nặng là 39,3%. Nhóm TDT có 54,7% quá tải sắt mức độ trung bình và 34,4% quá tải

sắt nặng. Nhóm NTDT có 35% quá tải sắt mức độ trung bình và 55% quá tải sắt nặng. Bệnh nhân NTDT mặc dù không truyền máu nhiều như nhóm TDT nhưng nhóm bệnh nhân này có độ tuổi cao hơn nên ngoài quá tải sắt do truyền máu thì bệnh nhân đã có thời gian bị tích lũy sắt do tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa.

4.2. Đặc điểm điều trị truyền máu và thải sắt

Truyền máu là phương pháp điều trị cơ bản đối với bệnh nhân thalassemia, việc truyền máu phải thực hiện định kỳ, tùy theo thể bệnh của người bệnh mà tần suất truyền máu khác nhau, với nhóm bệnh nhân TDT được khuyến cáo định kỳ 2 – 5 tuần/ đợt [2]. Nhóm bệnh nhân NTDT thì tần suất truyền máu thưa hơn phụ thuộc vào tính cá thể của người bệnh [1]. Cứ 1ml khối HC nguyên chất có 1,08mg sắt, do đó với thể máu trung bình bệnh nhân đã được truyền trong 5 năm là 65,7 ml KCH/kg/năm thì lượng sắt bệnh nhân bị tích lũy thêm trung bình trong 5 năm là 0,09 mg/kg/ngày (bảng 3.3 và 3.4). Nhóm TDT có 34,4% BN truyền 100 -150 ml/kg/năm, 50% BN truyền 50 – 100 ml/kg/năm, trung bình là 80,3 ml KHC/kg/năm, lượng sắt tích lũy trung bình trong 5 năm là 0,11 mg sắt/kg/ ngày. Nhóm bệnh nhân NTDT có 65% được truyền trung bình 50 - 100ml KHC/kg/năm, 25% bệnh nhân

được truyền dưới 50 ml/kg/năm, lượng sắt tích lũy trung bình trong 5 năm là 0,08 mg sắt/kg/ngày (bảng 3.3 và 3.4).

Deferasirox là thuốc thải sắt đường uống với thời gian bán hủy dài 8-16 giờ, cho phép sử dụng một lần/ngày. Thuốc được hấp thu nhanh và có sinh khả dụng khoảng 70%. Thuốc được đào thải chủ yếu qua phân (84% liều dùng) sau khi được chuyển hóa bằng quá trình glucuronid hóa và bài tiết qua mật. Liều cao nhất của deferasirox được FDA và hầu hết các cơ quan y tế chấp thuận là 40 mg/kg/ngày [5],[6]. Mặc dù liều lượng thuốc Deferasirox thông thường cho BN thalassemia là 20 – 30mg/kg/ngày, tuy nhiên phần lớn người bệnh sống xa bệnh viện và điều kiện sống còn nhiều khó khăn, nên không thể đi khám và điều trị đúng hẹn, vì vậy liều lượng thuốc trung bình hàng ngày cho cả năm thấp hơn khuyến cáo nhiều. Kết quả ở bảng 3.5, 3.6 cho thấy liều thuốc Deferasirox trung bình mà bệnh nhân thực tế được dùng rất thấp, ở nhóm TDT là 14,3 mg/kg/ngày (từ 5 đến 30 mg/kg/ngày), nhóm NTDT là 16,7 mg/kg/ngày (từ 10 đến 30mg/kg/ngày). Nhóm TDT có 78,1% bệnh nhân được điều trị với liều dưới 20 mg/kg/ngày/năm, 21,9% bệnh nhân được điều trị với liều > 20mg/kg/ngày. Nhóm NTDT có 65% bệnh nhân được điều trị với liều < 20mg/kg/ngày và 35% bệnh nhân được điều trị với liều > 20mg/kg/ngày.

Theo dõi bệnh nhân trong 5 năm liên tục từ 2016 đến 2020, 84 bệnh nhân thalassemia vừa được truyền máu và thải sắt bằng Deferasirox, chúng tôi ghi nhận có 73 bệnh nhân (87%) giảm được nồng độ ferritin huyết thanh và có 11 bệnh nhân bị tăng ferritin huyết thanh (biểu đồ 3.1). Khi tính chung nồng độ Ferritin huyết thanh trung bình của tất cả bệnh nhân nghiên cứu thì có xu hướng

nồng độ Ferritin giảm dần sau các năm điều trị. Cụ thể nồng độ ferritin huyết thanh trung bình ở thời điểm đầu bắt đầu nghiên cứu, sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 2.541ng/ml, 2.221ng/ml, 2.141ng/ml, 2.122ng/ml và 1.847ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê từ sau 3 năm điều trị. Sau 4 năm điều trị, nồng độ ferritin huyết thanh nhóm TDT giảm được 1.215 ng/ml, nhóm NTDT giảm được 885 ng/mL, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 với năm 4 và năm 1 với năm 5 với $p < 0,05$. Đánh giá về mức độ quá tải sắt của nhóm bệnh nhân sau các năm điều trị cũng có xu hướng tốt lên: cụ thể khi bắt đầu nghiên cứu có 39,3% bệnh nhân quá tải sắt nặng, 50% quá tải sắt mức độ trung bình, 10,7% quá tải sắt nhẹ. Sau 5 năm, 9,5% bệnh nhân không còn quá tải sắt, tỷ lệ bệnh nhân có quá tải sắt nhẹ tăng lên 32,2%, tỷ lệ bệnh nhân quá tải sắt mức độ nặng giảm từ 39,3% xuống còn 21,4%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu khác. Như theo nghiên cứu nhân mở, kéo dài 1 năm, ESCALATOR thời điểm trước nghiên cứu ferritin huyết thanh trung bình là 3356ng/ml, sau 1 năm điều trị bằng deferasirox, ferritin huyết thanh trung bình giảm được 341ng/ml và phần lớn bệnh nhân (78,1%) dùng liều trên 20mg/kg /ngày, chủ yếu là 30 mg/kg/ngày [6]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hà năm 2017 đánh giá sau 1 năm điều trị Deferasirox với liều $18,5 \pm 3,6$ mg/kg/ngày Ferritin huyết thanh giảm được 625,5 ng/ml [7]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Hoa năm 2015, 33bệnh nhân Thalassemia phụ thuộc truyền máu được điều trị bằng Deferasirox với liều $20,9 \pm 1,9$ mg/kg/ngày trong 1 năm, ferritin huyết thanh từ 2926 ± 1610 ng/ml đã giảm được 485 ± 1102 ng/ml [8].

Tìm hiểu mối liên quan giữa hiệu quả giảm nồng độ ferritin với lượng sắt tích lũy do truyền máu và liều lượng thuốc Deferasirox trên 2 nhóm bệnh nhân có giảm và tăng nồng độ ferritin. Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy ở nhóm có hiệu quả thải sắt tốt, lượng sắt tích lũy thêm là 0,09 mg sắt/kg/ngày và liều lượng thuốc trung bình là 14,8mg/kg/ngày, trong khi ở nhóm hiệu quả kém thì lượng sắt tích lũy thêm trung bình là 0,12mg sắt/kg/ngày và liều lượng thuốc trung bình là 17,2 mg/kg/ngày. Biểu đồ 3.3 cho thấy nhóm hiệu quả tốt, nồng độ ferritin huyết thanh giảm từ 2.541 ng/ml xuống còn 1.847ng/ml, nhóm không có hiệu quả thì nồng độ ferritin tăng từ 2.341 lên 2.491ng/mL.

Như vậy, mặc dù bệnh nhân thalassemia vẫn bị tích lũy thêm sắt do cần phải truyền máu và liều lượng thuốc thải sắt điều trị không đạt được theo khuyến cáo nhưng nồng độ ferritin huyết thanh vẫn giảm dần và giảm có ý nghĩa sau 5 năm điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu và bàn luận ở trên chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

❖ Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân bị quá tải sắt nặng là 39,3%, mức độ trung bình là 50% và mức độ nhẹ là 10,7%.

❖ Sau 5 năm điều trị thải sắt bằng Deferasirox với liều trung bình 15,1 mg/kg/ngày kết quả:

✓ 87% bệnh nhân có giảm nồng độ ferritin huyết thanh, 13% bệnh nhân bị tăng ferritin huyết thanh.

✓ Tỷ lệ bệnh nhân bị quá tải sắt mức độ nặng giảm từ 39,3% xuống 21,4%, quá tải sắt mức độ trung bình giảm từ 50% xuống 36,9%, có 9,5% bệnh nhân đạt được ferritin trong giới hạn bình thường.

✓ Nồng độ Ferritin trung bình giảm dần qua các năm, nhóm TDT giảm được 1215

ng/ml, nhóm NTDT giảm được 884 ng/ml, trung bình cả 2 nhóm giảm 1136 ng/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ali Taher, E Vichinsky, Khaled Musallam và các cộng sự. (2014)**, "Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT)".
2. **Maria-Domenica Cappellini, Alan Cohen, John Porter và các cộng sự. (2014)**, Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus.
3. **James P Kushner, John P Porter và Nancy F Olivieri (2001)**, "Secondary iron overload", ASH Education Program Book, **2001(1)**, tr. 47-61.
4. **Ali Taher, Hussain Isma'eel và Maria D Cappellini (2006)**, "Thalassemia intermedia: revisited", Blood Cells, Molecules, and Diseases, **37(1)**, tr. 12-20.
5. **Hanspeter Nick, Pierre Acklin, René Lattmann và các cộng sự. (2003)**, "Development of tridentate iron chelators: from desferrithiocin to ICL670", Current medicinal chemistry, **10(12)**, tr. 1065-1076.
6. **Preeti Chaudhary và Vinod Pullarkat (2013)**, "Deferasirox: appraisal of safety and efficacy in long-term therapy", Journal of blood medicine, **4**, tr. 101.
7. **Nguyễn Thị Thu Hà (2017)**, "Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen globin và theo dõi điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2013 - 2016", Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
8. **Nguyễn Thị Hồng Hoa và et. (2015)**, "Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị thải sắt bằng Deferasirox trên bệnh nhân Thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện Truyền máu - Huyết học HCM", Tạp chí Y học Việt Nam, **Tập 19 - Số 4**.

SỰ THAY ĐỔI FERRITIN HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA ĐIỀU TRỊ BẰNG DEFERIPRONE TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW TỪ 2018-2020

Đặng Thị Vân Hồng¹, Nguyễn Thị Thu Hà¹, Vũ Thị Hương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Đánh giá tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân thalassemia. 2. Đánh giá hiệu quả thải sắt ở bệnh nhân thalassemia điều trị bằng thuốc Deferiprone thông qua xét nghiệm ferritin huyết thanh.

Phương pháp: Thiết kế nghiên cứu mô tả, hồi cứu. Nghiên cứu trên 84 bệnh nhân Thalassemia từ 10 tuổi trở lên có quá tải sắt điều trị tại viện Huyết học-Truyền máu TW từ 1/2018 đến 12/2020 được sử dụng Deferiprone trong thời gian nghiên cứu. Những bệnh nhân này được khám lâm sàng, đánh giá tác dụng phụ của thuốc, thể tích máu truyền, lượng thuốc dùng, kiểm tra xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, ferritin huyết thanh, chức năng gan, thận hàng tháng trong suốt thời gian nghiên cứu.

Kết quả: 84 bệnh nhân nghiên cứu với tuổi trung bình 30,2 (10-67) tuổi. Tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt; 39,3% quá tải sắt mức độ nặng; 60,7% quá tải sắt mức độ trung bình. Sau 3 năm điều trị bằng Deferiprone với liều trung bình 44,2 mg/kg/ngày và truyền máu 103,7 ml/kg/năm thu được kết quả: 95,4% BN có giảm nồng độ Ferritin, 4,6% BN bị tăng Ferritin. Nồng độ Ferritin trung bình giảm dần qua các năm:

Nhóm NTDT giảm được 469,9 ng/ml sau 1 năm; giảm 951,9 ng/ml sau 3 năm. Nhóm TDT giảm được 545,2 ng/ml sau 1 năm, giảm 1033,3 sau 3 năm. Tính chung giảm được 518 ng/ml sau 1 năm, sau 3 năm giảm được 1004,3 ng/ml.

Kết luận: Deferiprone có hiệu quả thải sắt trong việc giảm ferritin huyết thanh ở bệnh nhân Thalassemia có quá tải sắt đồng thời truyền máu định kỳ. Thuốc an toàn, ít tác dụng phụ và được dung nạp tốt.

SUMMARY

IRON CHELATION BY DEFERIPRONE IN THALASSEMIA PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2018 TO 2020

Objective: 1. To evaluate iron overload in Thalassemi patients by serum ferritin. 2. To value iron chelation efficiency in Thalassemia patients treated with Deferiprone through serum ferritin test.

Methods: Descriptive, retrospective study design. We conducted a study on 84 Thalassemia patients aged 10 years and older with iron overload treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 2018 to December 2020 who used Deferiprone during the study period. These patients were clinically examined, evaluated monthly volume of blood transfused, amount of drug administered, complete blood count, serum ferritin, liver and kidney function and drug side effects, a during throughout the study period.

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Vân Hồng

SĐT: 0986.202.052

Email: hongdvtv.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 18/10/2022

Results: 84 patients in the study with the average age of patients were 30,2 years old (10-67). All patients were iron overloaded; 39,3% were severe iron overload; 60,7% were moderate iron overload. After 3 years of Deferiprone treatment with an average dose of 44.2 mg/kg/day and blood transfusion 103,7 ml/kg/year, the result: 95,4% patients had reduced serum ferritin levels, 4,6% patients had increased serum ferritin. The median serum ferritin decreased year by year: in the NTDT group, median serum ferritin decreased by 469,9 ng/ml after 1 year; 951,9 ng/ml after 2 years. In the TDT group median serum ferritin reduced by 545,2 ng/ml after 1 year, and 1033,3 ng/ml after 3 years. Overall, reduction in median serum ferritin was 518 ng/ml after 1 year and 1004,3 ng/ml after 3 years.

Conclusion: Deferiprone is an effective chelation agent in reducing serum ferritin in thalassemia patients with iron overload who undergo regular blood transfusion. The drug is safe and well tolerated.

Keywords: Thalassemia, iron overload, deferiprone.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh thiếu máu di truyền phổ biến nhất trên thế giới do giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi globin dẫn đến tình trạng thiếu máu. Người mắc bệnh phải truyền máu định kỳ cả đời gây nên hậu quả là quá tải sắt, nếu người bệnh không được thải sắt tốt sẽ dẫn đến nhiều biến chứng nặng nề cho tim mạch, gan, tuyến nội tiết. Theo cảnh báo của liên đoàn Thalassemia thế giới, quá tải sắt là nguyên nhân chính gây tử vong cho bệnh nhân Thalassemia (khoảng 70%) [1].

Điều trị thải sắt cho bệnh nhân Thalassemia là quá trình liên tục, suốt đời

với người bệnh truyền máu định kỳ. Hiệu quả thải sắt phải được theo dõi trong thời gian dài. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **Sự thay đổi ferritin huyết thanh ở bệnh nhân Thalassemia điều trị thải sắt bằng Deferiprone tại viện Huyết học – Truyền máu TW từ năm 2018 -2020** với mục tiêu nghiên cứu sau:

1. Đánh giá tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia thông qua chỉ số ferritin huyết thanh.
2. Đánh giá hiệu quả thải sắt ở bệnh nhân Thalassemia điều trị bằng thuốc Deferiprone thông qua xét nghiệm ferritin huyết thanh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- 84 bệnh nhân thalassemia điều trị tại TT Thalassemia từ 1/2018 - 31/12/2020.

- Cách chọn mẫu và cỡ mẫu: chọn tất cả bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn, có 84 bệnh nhân thalassemia có truyền KHC, chỉ thải sắt bằng Deferiprone trong suốt thời gian nghiên cứu, từ 10 tuổi trở lên. Các bệnh nhân tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang và có theo dõi dọc.

2.2.2. Các chỉ số nghiên cứu: Lâm sàng: Tuổi; Giới tính; Cân nặng; buồn nôn, nôn, đau khớp, mẩn ngứa. **Xét nghiệm:** Nồng độ Hb trung bình, bạch cầu, tiểu cầu, ferritin huyết thanh. Số ml KHC máu đã truyền (tính theo máu toàn phần); Liều lượng thuốc/kg/ngày.

2.2.3. Một số tiêu chuẩn đánh giá

- a. Tiêu chuẩn chẩn đoán quá tải sắt

Bảng 2.1. Đánh giá mức độ ứ sắt bằng ferritin [2]

Ferritin huyết thanh (ng/ml)	Mức độ quá tải sắt
< 600	Bình thường
600 – 1.000	Nhẹ
1.000 – 2.500	Trung bình
≥ 2500	Nặng

2.2.4. Một số kỹ thuật, phương pháp xét nghiệm

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (phân tích các chỉ số Hb, MCV, MCH) được thực hiện tại khoa Tế bào tổ chức học, Viện Huyết học - Truyền máu TW. Lấy máu tĩnh mạch khi bệnh nhân mới vào viện, làm trên máy đếm tế bào tự động ADVIA 2120i của hãng Siemens.

- Các xét nghiệm hóa sinh được thực hiện tại khoa Sinh hóa, Viện Huyết học - Truyền máu TW. Các chỉ tiêu sinh hóa thông thường được xét nghiệm trên máy Olympus AU 2007 (Beckman Counter, Mỹ).

2.3. Phác đồ điều trị Deferipron

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị thải sắt khi có 1 trong 3 tiêu chuẩn:

▪ Ferritin trên 800ng/ml hoặc và LIC >5mg/g hoặc sau 10 - 20 lần truyền máu.

+ Điều trị bằng Deferipron với liều 50 – 75 mg/kg/ngày, Thuốc dùng hàng ngày, uống ngày chia 3 lần

+ Ngừng điều trị khi ferritin < 300 ng/ml hoặc LIC < 3 mg/gdw.

- Đánh giá kết quả điều trị: BN được làm các XN tại thời điểm trước và sau điều trị.

+ Ferritin huyết thanh làm trước điều trị, sau đó mỗi tháng/lần.

+ Đánh giá kết quả điều trị bước đầu qua sự thay đổi các chỉ số ferritin, so sánh hiệu quả giữa nhóm TDT và NTDT.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu trên được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình SPSS, excell.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu****Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Các biến số		n (%)
Tuổi trung bình	30,2 (10 – 67)	
Giới tính	Nam	35 (41,7)
	Nữ	49 (58,3)
Thể bệnh	TDT	30 (35,7)
	NTDT	54 (64,3)
	Alpha Thal	20 (23,8)
	Beta Thal	10 (11,9)
	Beta Thal /HbE	54 (64,3)

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 30,2 tuổi; nhóm bệnh nhân không phụ thuộc truyền máu là 64,3%. Các thể bệnh là α -thal, β -thal và β -thal/HbE với tỷ lệ là 23,8%, 11,9% và 64,3%.

3.2. Đặc điểm về quá tải sắt và tích lũy sắt của bệnh nhân**3.2.1. Đặc điểm mức độ quá tải sắt trước điều trị**

Bảng 3.2. Đặc điểm mức độ quá tải sắt trước điều trị

Mức độ quá tải sắt	TDT (n, %)	NTDT (n, %)	Chung (n, %)
Không (< 300 ng/ml)	0	0	0
Nhẹ (300 < 1000 ng/ml)	0	0	0
Trung bình (1000–2500 ng/ml)	23 (76,7)	28 (51,9)	51 (60,7)
Nặng (> 2500 ng/ml)	7 (23,3)	26 (48,1)	33 (39,3)
Tổng	30 (100)	54 (100)	84 (100)

Tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt từ mức độ trung bình đến nặng, nhóm BN bị QTS mức độ trung bình chiếm 60,7% và nặng chiếm tỷ lệ cao 39,3%.

3.2.2 Đặc điểm thể tích KHC qua các năm điều trị.

Bảng 3.3: Đặc điểm thể tích máu truyền trung bình (ml KHC/kg/năm)

Nhóm V ml/kg/năm	TDT (n= 30)	NTDT (n= 54)	Chung (n=84)
Năm 1	127,6 (89- 198)	105,7 (78- 178)	113,5 (78- 198)
Năm 2	115,1 (90- 176)	102,5 (80- 167)	106,9 (80- 176)
Năm 3	106,1 (89- 156,1)	99,2 (76- 189)	101,6 (76- 189)
TB 3 năm	116,3 (91- 170)	102,5 (78- 162)	107,3 (78- 170)

Thể tích máu truyền trung bình 3 năm từ 101,6 đến 113,5 ml/kg/năm. Nhóm TDT thể tích máu truyền lớn hơn nhóm NTDT.

Bảng 3.4 Lượng sắt trung bình hàng ngày tích lũy do truyền máu mỗi năm (mg/kg/ngày)

mg sắt/kg/ngày Năm	TDT	NTDT	Chung
	$\bar{X} \pm SD$ (min – max) (n= 30)	$\bar{X} \pm SD$ (min – max) (n= 54)	$\bar{X} \pm SD$ (min – max) (n=84)
Năm 1 (1)	0,35 (0,24- 0,54)	0,28 (0,22- 0,46)	0,31 (0,21- 0,54)
Năm 2 (2)	0,31 (0,25- 0,48)	0,27 (0,21- 0,63)	0,29 (0,22-0,48)
Năm 3 (3)	0,29 (0,24- 0,43)	0,28 (0,21- 0,49)	0,27 (0,21-0,63)
TB 3 năm	0,31 (0,25-0,47)	0,27 (0,21- 0,44)	0,29 (0,21-0,47)
p	(1,2); (1,3): 0,000	(1,2); (1,3): 0,000	(1,2); (1,3): 0,000

Sự tích lũy mg sắt/kg/ngày ở nhóm bệnh nhân TDT cao hơn nhóm NTDT, trung bình 3 năm là 0,31 mg/kg/ngày và nhóm chung 0,29 mg/kg/ngày, sự tích lũy sắt giảm dần theo năm điều trị giữa các nhóm.

3.2.3 Đặc điểm dùng thuốc thải sắt của nhóm nghiên cứu

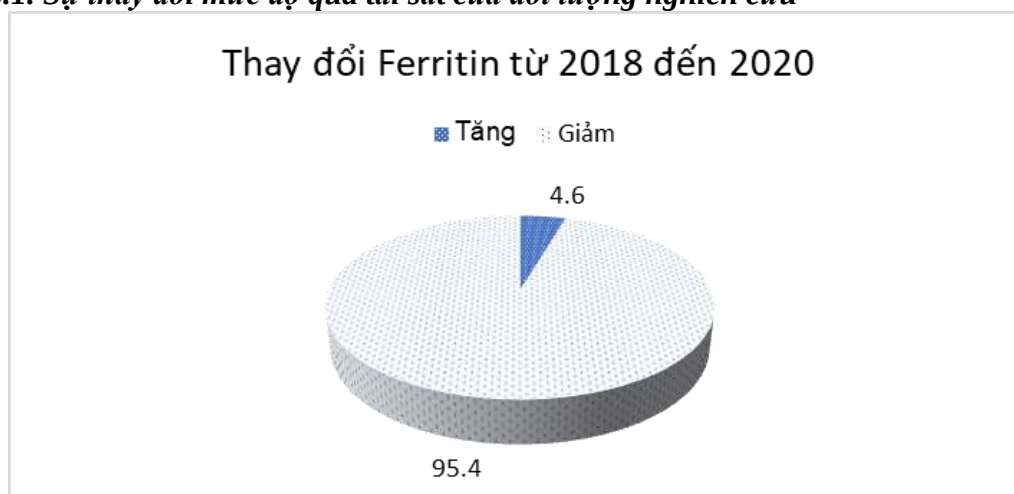
Bảng 3.5. Liều thuốc Deferipron trung bình (mg/kg/ngày) trong 3 năm

Nhóm bệnh Năm	TDT (n = 30)	NTDT (n = 54)	Chung (n = 84)
Năm 1	43,2 (34- 55)	43 (29,7- 59,5)	43,1 (29,7-59)
Năm 2	45,1 (33- 51)	45,4 (35,4- 52,1)	45,3 (33,4-52,1)
Năm 3	44,8 (37- 54)	53,3 (41-54)	50,3 (37-53)
TB 3 năm	44,2 (33,8- 54,5)	45,3 (32- 54,8)	44,2 (32,5-54,7)

Liều thuốc Deferipron trung bình trong 3 năm điều trị của toàn bộ đối tượng nghiên cứu là 44,2 mg/kg/ngày, ở nhóm TDT là 44,2 mg/kg/năm, NTDT là 45,3 mg/kg/năm.

3.3. Đánh giá hiệu quả của thuốc thải sắt

3.3.1. Sự thay đổi mức độ quá tải sắt của đối tượng nghiên cứu



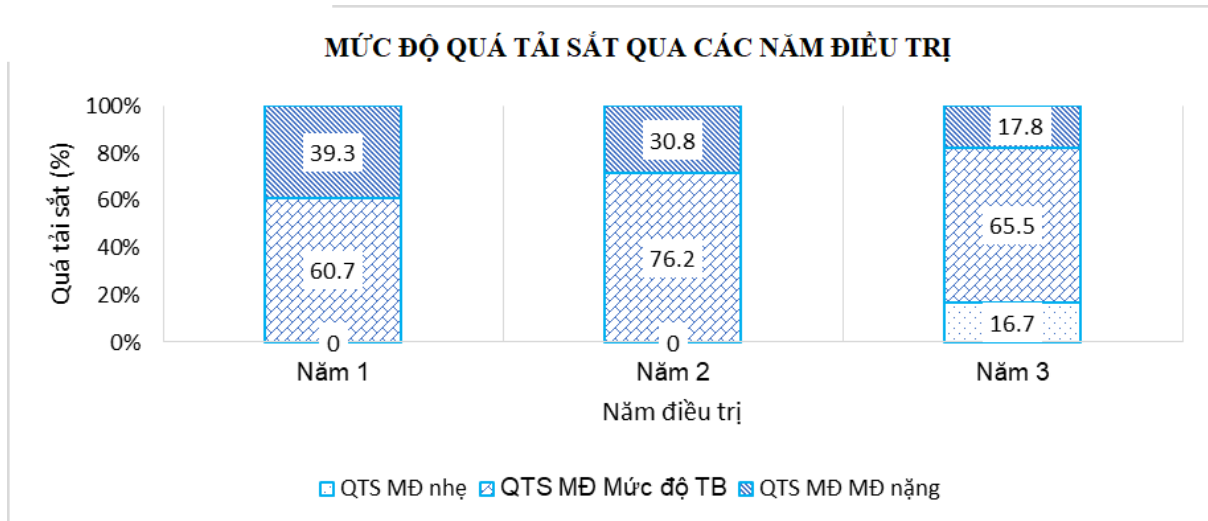
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ số BN có thay đổi ferritin huyết thanh giữa năm 1 với năm 3.

Trong 84 BN nghiên cứu, có 95,4% bệnh nhân ferritin giảm, 3,6% BN bị tăng ferritin sau 3 năm điều trị.

Bảng 3.6. Sự thay đổi Ferritine huyết thanh của nhóm TDT và NTDT

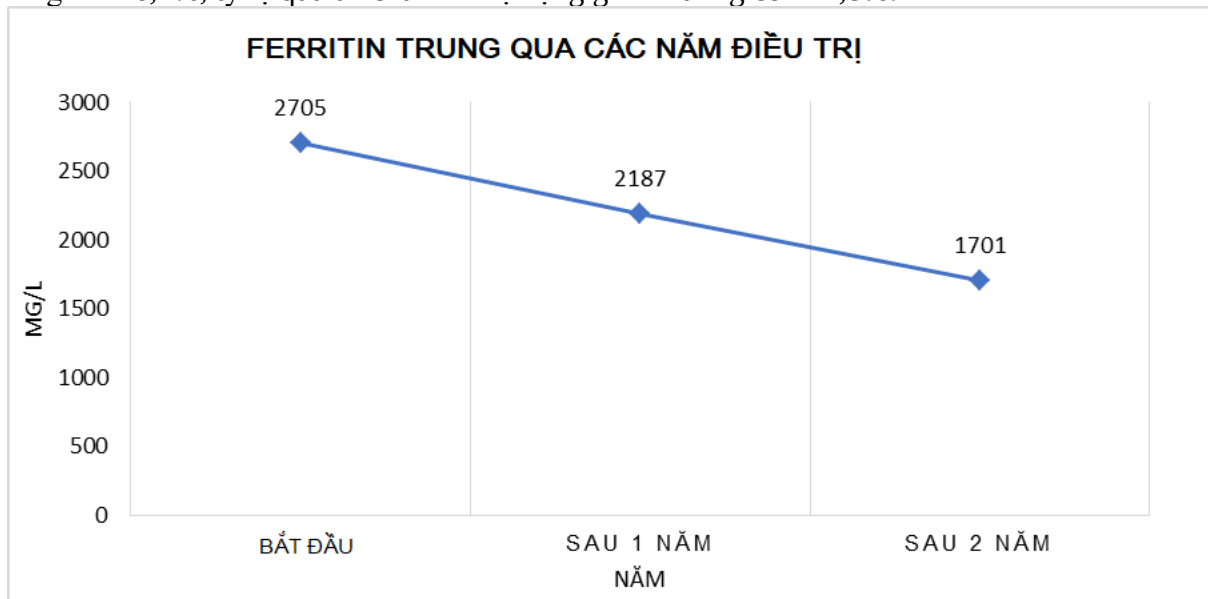
Ferritin (ng/ml) Năm	Nhóm TDT (n= 30)	Nhóm NTDT (n = 54)	Nhóm chung (n= 84)
	$\bar{X}$ (min – max)	$\bar{X}$ (min – max)	$\bar{X}$ (min – max)
Năm 1 (1)	2874,4 (1634 - 6707)	2401,3 (1457- 4576)	2705,6 (1457-6707)
Năm 2 (2)	2329,3 (1132 - 6012)	1931 (1019- 4034)	2187,2 (1019-6012)
Năm 3 (3)	1841,2 (502- 5064)	1449,3 (690- 3630)	1701,3 (502-5062)
Δ^* trung bình Ferritin năm 1 và năm 2	545,2 (100- 1531)	469,9 (136- 824)	518,3 (100-1531)
Δ^* trung bình Ferritin năm 1 và năm 3	1033,3 (1232- 2410)	951,9 (194,3- 1820)	1004,3 (1232-2410)
p	P (1,2) < 0,05 P (1,3) =< 0,05 P Δ (1,2) < 0,05 P Δ (1,3) < 0,05	P (1,2) < 0,05 P (1,3) =< 0,05 P Δ (1,2) < 0,05 P Δ (1,3) < 0,05	P (1,2) < 0,05 P (1,3) =< 0,05 P Δ (1,2) < 0,05 P Δ (1,3) < 0,05

Nhóm bệnh nhân TDT và NTDT giảm ferritin qua các năm điều trị, Delta ferritin trung bình nhóm chung sau điều trị 1 năm giảm 518,3 ng/ml, sau 2 năm giảm được 1004,3 ng/ml. Δ^* : Hiệu số ferritin



Biểu đồ 3.2 Mức độ quá tải sắt qua các năm điều trị

Mức độ quá tải sắt sau các năm điều trị có xu hướng tốt, có sự dịch chuyển tỷ lệ mức độ quá tải sắt sau các năm điều trị. Sau 3 năm điều trị tỷ lệ bệnh nhân quá tải sắt mức độ nhẹ tăng lên 16,7%, tỷ lệ quá tải sắt mức độ nặng giảm xuống còn 17,8%.



Biểu đồ 3.3: Ferritin trung bình qua các năm điều trị

Ferritin trung bình giảm dần sau các năm điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 với năm 2 và năm 3 với P là $0,01 < 0,05$

IV. BÀN LUẬN

Tình trạng thừa sắt ở bệnh nhân thalassemia là hậu quả của việc truyền máu nhiều lần và tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa. Nhóm bệnh nhân thalassemia phụ thuộc

truyền máu, do phải truyền máu thường xuyên (2- 5 tuần/lần) ngay từ khi còn rất nhỏ tuổi, do đó bệnh nhân rất nhanh chóng bị quá tải sắt. Ở nhóm bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu (mức độ trung bình,

mức độ nhẹ), tình trạng thiếu oxy tổ chức kéo dài và hiện tượng tăng sinh hồng cầu ở tủy xương đã ức chế gan tổng hợp hepcidin. Heparidin giảm sẽ làm tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa [3], [4],[5] để lại hậu quả hết sức nặng nề. Chính vì vậy quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia cần được điều trị tích cực để hạn chế các biến chứng liên quan đến quá tải sắt [6].

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Theo khuyến cáo của liên đoàn Thalassemia thế giới, thuốc deferipron được sử dụng tốt nhất cho bệnh nhân bị quá tải sắt từ 10 tuổi trở lên [7]. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 30,2 tuổi trong đó nhỏ tuổi nhất là 10 tuổi và lớn tuổi nhất là 67 tuổi, các bệnh nhân này được đánh giá đủ tiêu chuẩn trước khi dùng thuốc. Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này đa số là học sinh và người đi làm nên việc được phát thuốc tự uống tại nhà đã giúp cho bệnh nhân vừa được điều trị vừa đảm bảo nhu cầu đi học, đi làm.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này bao gồm các thể bệnh Beta Thalassemia/HbE (64,3%), Beta Thalassemia 11,9% và Alpha Thalassemia (23,8%). Thể phụ thuộc truyền máu là 35,7% và nhóm không phụ thuộc truyền máu chiếm tỷ lệ cao (64,3%), Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này của chúng tôi cũng bao gồm tất cả các thể bệnh với tỷ lệ tương tự như tỷ lệ các thể bệnh chung cho tất cả các bệnh nhân tại trung tâm Thalassemia năm theo Nguyễn Thị Thu Hà năm 2020 [8] .

4.2. Đặc điểm quá tải sắt và đánh giá hiệu quả của thuốc điều trị quá tải sắt.

Theo khuyến cáo của Liên đoàn Thalassemia thế giới, bệnh nhân thalassemia mức độ nặng cần được truyền từ 100 đến 200

ml/kg/năm và mỗi 1 ml khối hồng cầu (KHC) chứa 1 mg sắt. Như vậy, sau một năm truyền máu, cơ thể sẽ bị nhận thêm một lượng sắt tích lũy gấp hai lần lượng sắt của người bình thường và gây ra tình trạng thừa sắt [9]. Với thể không phụ thuộc truyền máu mặc dù lượng máu truyền không nhiều nhưng tình trạng bệnh nhân Thalassemia bị tăng hấp thu sắt ở đường tiêu hóa nên vẫn gây nên tình quá tải sắt.

Theo bảng 3.2: tất cả bệnh nhân đều có quá tải sắt mức độ trung bình đến nặng, tỷ lệ quá tải sắt mức độ trung bình là 60,7%, nặng là 39,3%. Nhóm TDT: Bệnh nhân quá tải sắt mức độ nặng là 23,3%, mức độ trung bình là 76,7%. Nhóm NTDT có quá tải sắt mức độ nặng là 48,1%, mức độ trung bình là 51,9%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà năm 2013-2014 trên 229 bệnh nhân có 98,7% bệnh nhân có quá tải sắt.

TDT là nhóm bệnh nhân nặng thuộc thể Beta Thalassemia major và Beta Thalassemia/HbE mức độ nặng, thường tuổi thọ trung bình thấp từ 10-15 tuổi. Nhóm NTDT mặc dù truyền máu ít hơn nhưng độ tuổi trung bình cao hơn, nên tỉ lệ bệnh nhân NTDT có quá tải sắt mức độ nặng cao hơn.

Theo bảng 3.3 thể tích máu trung bình cần truyền trong 3 năm của bệnh nhân nhóm TDT là 116,3 m³/kg/năm, nhóm NTDT là 102,5 ml/kg/năm, tính chung 107,3 ml/kg/năm. Với lượng máu truyền như vậy ta có thể tính được lượng sắt tích lũy theo năm. Vì cứ 1ml khối hồng cầu nguyên chất có 1,08 mg sắt, Theo đó tính được lượng sắt trung bình tích lũy hàng ngày của bệnh nhân do truyền máu theo bảng 3.4 là 0,31 (0,21 -

0,54) mg/kg/ngày trong năm đầu và sau 3 năm lượng sắt tích lũy hàng ngày do truyền máu của bệnh nhân giảm xuống 0,27.

Lượng tích lũy sắt do truyền máu ở nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu cao hơn nhóm không phụ thuộc truyền máu, cụ thể năm đầu nhóm TDT là 0,35 (0,24 -0,54) mg/ngày, bệnh nhân NTDT là 0,28 (0,22-0,46). Sau 3 năm điều trị thì lượng sắt tích lũy ở nhóm TDT là 0,31 (0,25 – 0,47) mg/kg/ngày, NTDT là 0,27 (0,21 – 0,44) mg/kg/ngày, tính chung là 0,29 (0,21– 0,47) mg/kg/ngày, và cũng giảm dần sau các năm điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm và giữa các năm.

Người bình thường, mỗi ngày có khoảng từ 1 đến 2 mg sắt được hấp thu từ đường ruột. Bệnh nhân thalassemia, do hepcidine giảm, nên lượng sắt hấp thu từ đường tiêu hóa tăng, có thể gấp tới trên 5 lần người bình thường [3], [4], [5] . Nhóm bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu, mặc dù rất ít truyền máu, nhưng mỗi ngày hấp thu từ 3 đến 4 mg sắt thì chỉ sau 1 năm lượng sắt tích lũy thêm khoảng 1.000 mg, lượng sắt tích lũy vào gan là $0,38 \pm 0,49$ mg Fe/g gan trọng lượng khô. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà năm 2013-2014 trên 229 bệnh nhân cho kết quả 98,7% bệnh nhân có quá tải sắt. Và cũng theo tác giả Nguyễn Thị Hồng Hoa và cộng sự nghiên cứu trên 88 bệnh nhân từ 1/2015 đến 6/2019 tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt từ nhẹ đến nặng. Với tình trạng quá tải sắt như vậy thì bệnh nhân gặp rất nhiều biến chứng như tim mạch, nội tiết, biến dạng xương...

Điều trị thải sắt là phương pháp điều trị cơ bản và xuyên suốt trong cuộc đời bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.5 liều thuốc trung bình mỗi năm ở 2 nhóm TDT và NTDT khá tương đồng từ 43,4 mg/kg/ngày đến 53,3 mg/kg/ngày, liều trung bình trong 3 năm của cả 2 nhóm là 44,2 mg/kg/ngày là chưa đủ so với khuyến cáo của Liên đoàn Thalassemia. Do bệnh nhân có biểu hiện đau khớp khi dùng liều khuyến cáo 75mg/kg/ngày và bệnh nhân chưa đi đều được đúng lịch hẹn khám do vậy không được uống thuốc đủ 365 ngày/năm. Theo biểu đồ 3.1 trong 84 bệnh nhân nghiên cứu từ năm 2018 đến hết năm 2020 thì có 95,4% bệnh nhân có hiệu quả giảm ferritin huyết thanh, chỉ có 1 tỷ lệ nhỏ 4,6% bệnh nhân có tăng ferritin huyết thanh, các bệnh nhân có ferritin tăng đều thuộc nhóm phụ thuộc truyền máu và có lượng máu truyền trên 180 ml/kg/năm. Như vậy hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng tốt với thuốc thải sắt deferiprone và hạn chế được các biến chứng.

Hiệu quả của việc dùng thuốc thải sắt: theo bảng 3.6 cho thấy sự thay đổi ferritin trung bình giữa các nhóm và tính chung giảm dần sau các năm điều trị. Ở nhóm TDT ferritin năm 1 là 2874,41 ng/ml đến năm 3 còn 1841,2 ng/ml, delta ferritin giữa năm 1 và năm 2 là 545,2 ng/ml và delta ferritin năm 1 với năm 3 là 1033,3 ng/ml sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm NTDT, ferritin trung bình năm 1 là 2404,3 đến năm 3 còn 1449,3 ng/ml, delta ferritin năm 1 với năm 2 là 469,9 ng/ml và delta ferritin năm 1 với năm 3 là 951,9 ng/ml. Tính chung ferritin cũng giảm dần qua các năm, delta ferritin giữa năm 1 với năm 2 là 518,3 ng/ml, năm 1

với năm 3 là 1004,3 ng/ml. Ferritin ở năm 3 giảm nhiều hơn so với năm 2 là do quá trình thải sắt được liên tục, bệnh nhân đáp ứng tốt đã mang lại hiệu quả đáng kể.

Cũng theo biểu đồ 3.3 hiệu quả quá tải sắt thể hiện ở sự dịch chuyển mức độ quá tải sắt qua các năm, năm đầu không có bệnh nhân nào không có quá tải sắt mức độ nhẹ đến năm 3 quá tải sắt mức độ nhẹ tăng lên 16,7%. Quá tải sắt mức độ nặng dịch chuyển sang nhóm quá tải sắt mức độ trung bình, nhóm quá tải sắt mức độ nặng năm đầu là 39,3 giảm xuống còn 30,8% ở năm 2 và năm 3 còn 17,8%. Ferritin trung bình qua các năm giảm đáng kể; năm đầu là 2705 ng/ml đến năm 2 còn 2187 ng/ml và giảm xuống 1701 ng/ml ở năm 3, sự giảm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu ngẫu nhiên theo dõi tác dụng của Deferiprone thông qua xét nghiệm ferritin huyết thanh đã được báo cáo từ những năm 1990 Pennell 2006, Ha 2006, Gomber 2004, Maggio 2002, Olivieri 1997). Phân tích gộp cho thấy sự giảm ferritin huyết thanh có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 6 tháng. Trong các nghiên cứu này, nồng độ ferritin huyết thanh giảm đáng kể ở những bệnh nhân có giá trị ban đầu trên 2500 $\mu\text{g/L}$ (Viprakasit 2013, Olivieri 1995, Al-Refaie 1992, Agarwal 1992). Trong một nghiên cứu của Vip 2013 gần đây từ Thái Lan, chỉ ra rằng 45% bệnh nhân thalassemia trẻ em (tuổi > 2) có nồng độ ferritin huyết thanh giảm đáng kể sau 1 năm với liều trên 79 mg / kg / ngày (Viprakasit 2013). Trong nghiên cứu này, Ferritin huyết thanh ban đầu là yếu tố chính dự đoán hiệu quả lâm sàng; bệnh nhân có Ferritin ban đầu > 3.500 $\mu\text{g/L}$ có

ferritin giảm đáng kể nhất sau 1 năm. Kết quả trên cũng tương tự với tác giả George J Kontoghiorghes, Katia Neocleous và Annita Kolnagou (2003) và M.A. Tanner, R. Galanello (2007) lợi ích của dùng Deferiprone rất nhiều đặc biệt là những trường hợp quá tải sắt trong tim, thuốc đem lại hiệu quả cao khi phối hợp cùng với Deferoxamin [10].

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu ở trên chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

❖ Tình trạng quá tải sắt ở BN tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu: tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt; 39,3% QTS mức độ nặng; 60,7% QTS mức độ trung bình.

❖ Sau 3 năm điều trị bằng Deferiprone với liều trung bình 44,2 mg/kg/ngày và truyền máu 103,7 ml/kg/năm thu được kết quả:

✓ 95,4% BN có giảm nồng độ Ferritin, 4,6% BN bị tăng Ferritin.

✓ Nồng độ Ferritin trung bình giảm dần qua các năm: Nhóm NTDT giảm được 469,9 ng/ml sau 1 năm; giảm 951,9 ng/ml sau 3 năm. Nhóm TDT giảm được 545,2 ng/ml sau 1 năm, giảm 1033,3 sau 3 năm. Tính chung giảm được 518 ng/ml sau 1 năm, sau 3 năm giảm được 1004,3 ng/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ali Taher, E Vichinsky, Khaled Musallam, Maria-Domenica Cappellini, et al. (2014). Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT).
2. TIF, Hướng dẫn xử trí lâm sàng bệnh Thalassemia. 2008, Hồ Chí Minh: NXB Y học.

3. **Sara Gardenghi, Maria F Marongiu, Pedro Ramos, Ella Guy, et al. (2007).** Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 109, p. 5027-5035.
4. **Toshihiko Tanno, Natarajan V Bhanu, Patricia A Oneal, Sung-Ho Goh, et al. (2007).** High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nature medicine*. 13, p. 1096-1101.
5. **Khaled M Musallam, Ali T Taher, Lorena Duca, Claudia Cesaretti, et al. (2011).** Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with β thalassemia intermedia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 47, p. 232-234.
6. **Vip Viprakasit, Chan Lee-Lee, Quah Thuan Chong, Kai-Hsin Lin, et al. (2009).** Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives. *International journal of hematology*. 90, p. 435-445.
7. **E Vichinsky Ali Taher, Khaled Musallam và các cộng sự,** Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). 2014.
8. **Nguyễn Thị Thu Hà (2020).** Một số đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân Thalassemia điều trị tại viện Huyết học - Truyền máu TW. *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học về bệnh Thalassemia*. Tập 502- tháng 5.2021, p. 151-158.
9. **Maria-Domenica Cappellini, Alan Cohen, John Porter, Ali Taher, et al.,** Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 2014: Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus.
10. **MA Tanner, R Galanello, Cv Dessi, GC Smith, et al. (2007).** A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 115, p. 1876-1884.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM HUYẾT HỌC VÀ THÀNH PHẦN HUYẾT SẮC TỐ CỦA NGƯỜI MANG GEN BỆNH HUYẾT SẮC TỐ E

Nguyễn Thị Thu Hà¹, Vũ Hải Toàn¹, Trần Thị Vân¹,
Hoàng Thị Hoa¹, Lê Xuân Hải¹, Nguyễn Ngọc Dũng¹,
Nguyễn Hà Thanh¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm một số chỉ số hồng cầu máu ngoại vi và thành phần huyết sắc tố ở người mang Huyết sắc tố E đơn thuần hoặc phối hợp đột biến gen α -thalassemia tại Viện Huyết học-Truyền máu TW. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 2221 người mang gen bệnh huyết sắc tố E (đột biến Cd26 (GAG>AAG)) tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. **Kết quả:** Lượng huyết sắc tố trung bình (Hb) của người mang HbE dị hợp tử (β^E/β) và đồng hợp tử (β^E/β^E) lần lượt là 132,3g/L và 117,5g/L. MCV trung bình của nhóm mang gen HbE dị hợp tử không và có kèm mang gen α -thal là 77,7 fL và 77 fL, với tỷ lệ các trường hợp có MCV < 80pg là 74,2% và 60,9%. MCV trung bình của nhóm mang gen HbE đồng hợp tử không và có kèm mang gen α -thal là 60,5 fL và 65,7fL với 100% trường hợp có MCV < 80fL. MCH trung bình của nhóm mang gen HbE dị hợp tử không và có kèm mang gen α -thal là 24,9 pg và 24 pg, với tỷ lệ các trường hợp có MCH < 28pg là 99,7% và 99,8%. MCH trung bình của nhóm mang gen HbE đồng hợp tử không và có kèm mang gen α -thal là 19,6 pg và

20,9pg với 100% trường hợp MCH < 27pg. 100% các trường hợp mang gen Cd26 (G>A) HbE có tỷ lệ HbE trong thành phần huyết sắc tố. Tỷ lệ HbE < 39,25% được chẩn đoán mang gen HbE dị hợp tử, HbE > 58,35% được chẩn đoán HbE đồng hợp tử với độ nhạy và độ đặc hiệu 100%. Điểm cắt tỷ lệ HbE là 21,85% có giá trị phân biệt HbE dị hợp tử đơn thuần (trên ngưỡng) và HbE dị hợp tử có phối hợp với đột biến gen α -thal (dưới ngưỡng) với độ nhạy là 90,3%, độ đặc hiệu là 84,7%.

SUMMARY

Objective: To describe some red blood cell indices and hemoglobin typing in Hemoglobin E carriers solely or in combination with α -thalassemia at the NIHBT. **Methodology:** A cross-sectional study on 2221 hemoglobin E carriers (Cd26 mutation (GAG>AAG)) at the NIHBT. **Results:** The mean hemoglobin (Hb) of heterozygous HbE (β^E/β) and homozygous HbE (β^E/β^E) carriers were 132.3g/L and 117.5g/L, respectively. The mean MCV of heterozygous HbE carriers with and without α -thal carriers was 77.7 fL and 77 fL, with the proportion of cases with MCV < 80fL being 74.2% and 60.9%, respectively. The mean MCV of homozygous HbE carriers with and without α -thal carriers were 60.5 fL and 65.7fL, in which 100% of cases having MCV < 80fL. The mean MCH of the heterozygous HbE carrier with and without the α -thal carrier was 24.9 pg and 24 pg, and the rates of cases with MCH < 28fL being 99.7% and 99.8%, respectively. The mean MCH of homozygous HbE carriers with and without α -

²² ¹Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà
SĐT: 0985.826.986

Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 18/8/2022

Ngày duyệt bài: 17/10/2022

thal carriers was 19.6 pg and 20.9pg with 100% of cases MCH < 27pg. 100% of HbE carriers have HbE proportion in hemoglobin types. The proportion of HbE < 39.25% was diagnosed with a heterozygous HbE, HbE > 58.35% was diagnosed with homozygous HbE with 100% sensitivity and specificity. The HbE proportion cutoff of 21.85% is a valuable to differentiate between solely heterozygous HbE alone (above threshold) and heterozygous HbE combined with α -thal (below threshold) and has a sensitivity of 90,3%, the specificity of 84.7%.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Huyết sắc tố E (HbE) là một thể bệnh trong nhóm bệnh lý huyết sắc tố, rất phổ biến ở các nước khu vực Đông Nam Á. Đây là một biến thể β -globin, có kiểu hình của một dạng bệnh β thalassemia nhẹ. Sự tương tác của HbE với các dạng đột biến α -thalassemia khác nhau thường không có biểu hiện lâm sàng nhưng có sự đa dạng trên xét nghiệm, còn sự kết hợp của HbE với đột biến β -thalassemia tạo nên thể bệnh gọi là bệnh β thalassemia/HbE, là dạng bệnh phổ biến nhất của bệnh nhân β thalassemia ở châu Á và trên toàn cầu. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm: **“Khảo sát đặc điểm một số chỉ số dòng hồng cầu máu ngoại vi và thành phần huyết sắc tố ở người mang Huyết sắc tố E đơn thuần hoặc phối hợp đột biến gen α -thalassemia tại Viện Huyết học-Truyền máu TW”.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC)

- Tiêu chuẩn lựa chọn: 2221 người được xác định mang gen bệnh Huyết sắc tố E -có đột biến Cd26 (GAG-AAG) tại viện Huyết học – Truyền máu TW.
- Tiêu chuẩn loại trừ:
 - + Bị bệnh β -Thalassemia

- + Thiếu sắt
- + Đang trong giai đoạn viêm, nhiễm trùng cấp hoặc mạn tính
- + Có bệnh nền mạn tính
- + Dưới 15 tuổi

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: 2015 – 2022

Địa điểm: Viện Huyết học – Truyền máu TW.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Cỡ mẫu và chọn mẫu: thuận tiện, tiến hành thu thập trên các đối tượng có độ tuổi từ 15 trở lên.
- Biến số nghiên cứu và kỹ thuật xét nghiệm
 - + Chỉ số hồng cầu máu ngoại vi: Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, thực hiện trên máy đếm tế bào tự động ADVIA 2120 (Siemen - Đức).
 - + Thành phần huyết sắc tố, thực hiện bằng kỹ thuật HPLC.
 - + Kiểu đột biến Cd26 (GAG>AAG) trên gen β -globin và đột biến gen α globin được xác định bằng phương pháp PCR đơn và strip assay.

2.4. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán và một số thang tham chiếu [1]

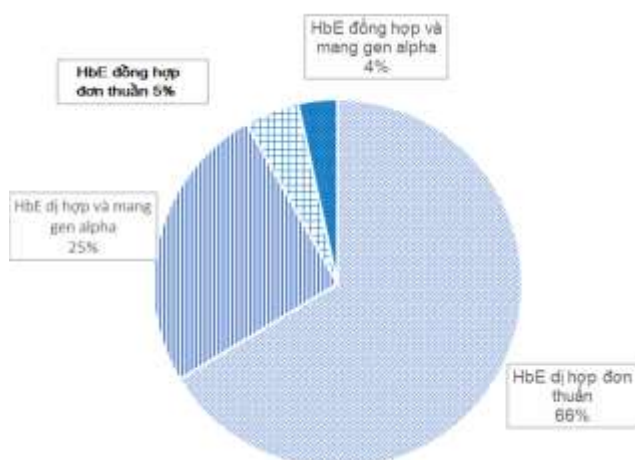
- Giá trị bình thường của một số chỉ số HC: MCV 85 – 95 (fl), MCH 28 – 32 (pg), MCHC 320 – 360 (g/l).
- Giá trị bình thường các thành phần của huyết sắc tố: HbA1 96-98%, HbA2 0,5-3,5%, HbF 0,1-0,5%.
- Chẩn đoán thiếu sắt: Ferritin huyết thanh ≤ 30 μ g/l

2.5. Quản lý và xử lý số liệu

Bảng phân mềm Microsoft Excel, SPSS 18.0 và các test thống kê thông dụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ HbE dị hợp tử đơn thuần chiếm 66%. HbE dị hợp tử phối hợp đột biến gen α -thal là 25%. HbE đồng hợp tử đơn thuần là 5%, đồng hợp tử kết hợp đột biến gen α -thal là 4%.

3.2. Đặc điểm một số chỉ hồng cầu của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm một số chỉ số hồng cầu của đối tượng nghiên cứu

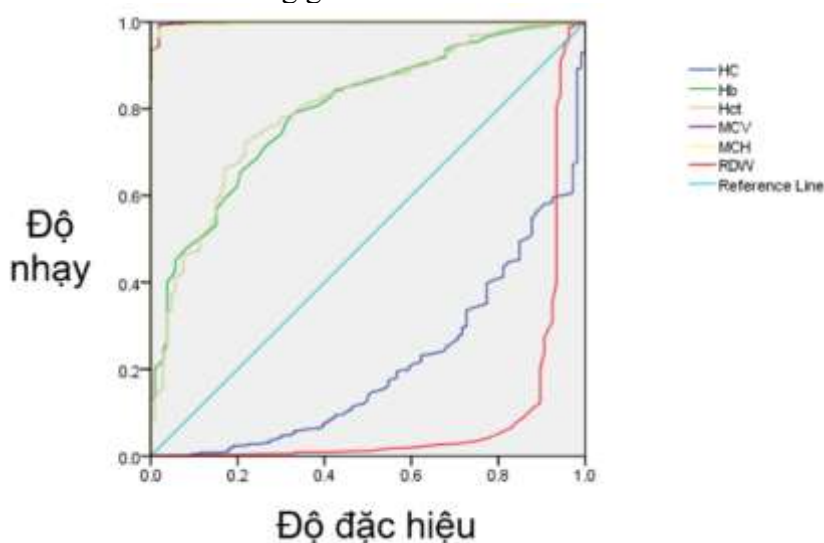
	SL HC (T/L) (X $\pm$ SD) (Min – Max)	Hb (g/L) (X $\pm$ SD) (Min – Max)	Hct (%) (X $\pm$ SD) (Min – Max)	MCV (fL) (X $\pm$ SD) (Min – Max)	MCH (pg) (X $\pm$ SD) (Min – Max)
HbE dị hợp tử (n = 1474) (1)	5,3 $\pm$ 0,6 (3,6 – 7,1)	132,3 $\pm$ 13,5 (91 – 176)	0,41 $\pm$ 0,04 (0,27 – 0,54)	77,7 $\pm$ 3,7 (61 – 90)	24,9 $\pm$ 1,3 (17 – 29)
HbE dị hợp tử và mang gen α thal (n = 564) (2)	5,4 $\pm$ 0,65 (4,1 – 9,4)	128,8 $\pm$ 12,0 (99 – 163)	0,41 $\pm$ 0,04 (0,3 – 0,53)	77,0 $\pm$ 7,2 (46 – 91)	24,0 $\pm$ 2,4 (15 – 29)
HbE đồng hợp tử (n = 106) (3)	6,0 $\pm$ 0,6 (4,4 – 7,8)	117,5 $\pm$ 11,2 (92 – 148)	0,36 $\pm$ 0,04 (0,29 – 0,47)	60,5 $\pm$ 4,3 (47 – 72)	19,6 $\pm$ 1,3 (15 – 24)
HbE đồng hợp tử và mang gen α -thal (n = 77) (4)	5,9 $\pm$ 0,6 (4,8 – 7,6)	122,1 $\pm$ 11,8 (104 – 161)	0,38 $\pm$ 0,04 (0,31 – 0,47)	65,7 $\pm$ 5,1 (47 – 77)	20,9 $\pm$ 1,4 (14 – 24)
p	p (1,2) < 0,05 p (1,3) < 0,05 p (3,4) >0,05	p (1,2) < 0,05 p (1,3) < 0,05 p (3,4) < 0,05	p (1,2) > 0,05 p (1,3) < 0,05 p (3,4) < 0,05	p (1,2) < 0,05 p (1,3) < 0,05 p (3,4) < 0,05	p (1,2) < 0,05 p (1,3) < 0,05 p (3,4) < 0,05

Lượng Hb trung bình nhóm HbE dị hợp trong giới hạn bình thường. Chỉ số MCV, MCH của nhóm HbE dị hợp tử cao hơn nhóm HbE đồng hợp tử.

Bảng 3.2. Đặc điểm chỉ số MCV, MCH của người mang gen HbE

	MCV (fL) (n, %)			MCH (pg) (n, %)		
	< 80	80 – 85	≥ 85	< 27	27 – 28	≥ 28
HbE dị hợp tử (n = 1474) (1)	1094 (74,2%)	349 (23,7%)	31 (2,1%)	1411 (95,7%)	59 (4%)	4 (0,3%)
HbE dị hợp tử và mang gen α -thal (n = 564) (2)	343 (60,9%)	156 (27,6%)	65 (11,5%)	514 (91,2%)	49 (8,7%)	1 (0,2%)
HbE đồng hợp tử (n=106) (3)	106 (100%)	0	0	106 (100%)	0	0
HbE đồng hợp tử và mang gen α -thal (n = 77) (4)	77 (100%)	0	0	77 (100%)	0	0
Tổng (n = 2221)	1620 (72,9%)	505 (22,7%)	96 (4,3%)	2108 (94,9%)	108 (4,9)	5 (0,2%)

100% người có HbE đồng hợp tử có MCV < 80 fL và MCH < 27pg. Trong khi nhóm HbE dị hợp tử tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có MCV < 80 fL là 74,2% và 60,8% với nhóm có kèm mang gen α -thal. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu ở nhóm HbE dị hợp tử có MCH < 27pg là 95,7% và 91,2% với nhóm kèm mang gen α -thal.



Biểu đồ 3.2. Các chỉ số hồng cầu của 2 nhóm HbE dị hợp tử và đồng hợp tử đơn thuần

Nhận xét: Có sự khác biệt các chỉ số hồng cầu giữa 2 nhóm HbE đồng hợp tử và dị hợp tử đơn thuần. Trong đó MCV và MCH là 2 chỉ số có giá trị cao nhất để phân biệt 2 nhóm này.

Bảng 3.3. Giá trị cut off của MCV và MCH phân biệt HbE đồng hợp và dị hợp tử

	AUC	Điểm cut off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
MCV (fL)	0,998	68	99,4	98,1
MCH (pg)	0,996	22,15	98,2	98,1

Điểm cắt MCV là 68 fL có giá trị phân biệt HbE đồng hợp tử đơn thuần và dị hợp tử đơn thuần với độ nhạy 99,4% và độ đặc hiệu 98,1%. Điểm cắt MCH là 22,15 pg có giá trị phân biệt HbE đồng hợp tử và dị hợp tử với độ nhạy 98,2% và độ đặc hiệu 98,1%.

3.3. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố của người mang gen bệnh HbE

Bảng 3.4. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố của người mang gen HbE

	HbA1 (%) (X ± SD)	HbA2 (%) (X ± SD)	HbE (%) (X ± SD) (Min – Max)	HbF (%) (X ± SD)
HbE dị hợp tử (n = 1474) (1)	74,2 ± 3,4	0,5 ± 0,7	25,2 ± 3,4 (18 – 34)	0,1 ± 0,6
HbE dị hợp tử có đột biến gen alpha (n = 565) (2)	80,7 ± 4,6	0,7 ± 1	18,3 ± 4,2 (6 – 31)	0,1 ± 0,8
HbE đồng hợp tử (n = 106) (3)	10,4 ± 1,6	0,3 ± 1,3	88,0 ± 2,5 (73 – 91)	1,3 ± 2,4
HbE đồng hợp tử có đột biến gen alpha (n = 77) (4)	10,6 ± 1,5	0,5 ± 1,8	88,3 ± 2,6 (75 – 92)	0,6 ± 1,2
Khi so sánh tỷ lệ HbE giữa các nhóm cho kết quả như sau: p12 < 0,05 p13 < 0,05 p24 < 0,05 p34 > 0,05				

Tỷ lệ HbE trung bình ở nhóm HbE đồng hợp tử (đơn thuần và mang gen α -thal) là 88% với mức thấp nhất là 73% và cao nhất là 92%, không có sự khác nhau giữa 2 nhóm với p > 0,05.

Tỷ lệ HbE trung bình ở nhóm mang gen HbE dị hợp tử đơn thuần là 25,2%, thấp nhất

là 18%, cao nhất là 34%. Tỷ lệ HbE trung bình ở nhóm mang gen HbE dị hợp tử phối hợp mang gen α -thal 18,4% với giá trị thấp nhất 6%, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 3.5. Giá trị cut off của tỷ lệ HbE (%) phân biệt người mang gen huyết sắc tố E dị hợp tử và đồng hợp tử.

AUC	Điểm cắt 1	Điểm cắt 2	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
1	39,25	58,35	100	100

HbE < 39,25% có giá trị chẩn đoán HbE dị hợp tử với độ nhạy và độ đặc hiệu là 100%. HbE > 58,35% có giá trị chẩn đoán HbE đồng hợp tử với độ nhạy và độ đặc hiệu là 100%.

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của đột biến gen alpha lên thành phần huyết sắc tố ở người mang gen HbE dị hợp tử

	HbA1 (%)	HbA2 (%)	HbE (%)	HbF (%)
β^E/β và $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ (n = 14754) (1)	74,2 ± 3,4	0,5 ± 0,73	25,2 ± 3,4 (18 – 34)	0,1 ± 0,6
β^E/β và $-\alpha/\alpha\alpha$ (n = 318) (2)	78,1 ± 2,9	0,5 ± 0,7	21,1 ± 2,4 (14 – 31)	0,1 ± 0,7

	HbA1 (%)	HbA2 (%)	HbE (%)	HbF (%)
β^E/β và - -/ $\alpha\alpha$ (n = 128) (3)	83,9 $\pm$ 5,6	1,09 $\pm$ 1,5	14,7 $\pm$ 4,1 (6 – 24)	0,3 $\pm$ 1,3
β^E/β và - α / - α (n = 113) (4)	84,1 $\pm$ 1,7	0,7 $\pm$ 0,8	15,1 $\pm$ 1,6 (11 – 22)	0,1 $\pm$ 0,5
β^E/β và - -/ - α (n = 6) (5)	88,1 $\pm$ 3,1	1,1 $\pm$ 0,9	10,2 $\pm$ 3,4 (8 – 17)	0,5 $\pm$ 1,3
Tỷ lệ HbE: p3,4 > 0,05 p1,2 < 0,05; p2,3 < 0,05; p2,4 < 0,05; p3,5 < 0,05; p4,5 < 0,05				

Người bình thường có kiểu gen $\alpha\alpha/\alpha\alpha$, mất 1 gen α kí hiệu là - $\alpha/\alpha\alpha$, mất 2 gen α trên cùng 1 nhiễm sắc thể kí hiệu là - -/ $\alpha\alpha$, mất 2 gen alpha trên 2 nhiễm sắc thể khác nhau kí hiệu là - α / - α , mất 3 gen α kí hiệu là - -/ - α

Ở người mang gen HbE dị hợp tử kết hợp với mang gen α -thal, số lượng đột biến gen α -thal càng nhiều thì tỷ lệ HbE càng thấp, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về tỷ lệ HbE giữa 2 nhóm HbE kết hợp --/ α và HbE kết hợp - α /- α .

Bảng 3.7. Giá trị cut off của tỷ lệ HbE (%) phân biệt người mang gen huyết sắc tố E dị hợp tử đơn thuần và dị hợp tử kết hợp với mang gen alpha

AUC	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
93,1	21,85	90,3	84,7

Điểm cắt tỷ lệ HbE là 21,85% có giá trị phân biệt người mang gen huyết sắc tố E dị hợp tử đơn thuần và HbE dị hợp tử kết hợp với gen α -thal.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bệnh Huyết sắc tố E (HbE) là một biến thể β -globin, có kiểu hình của một dạng bệnh β thalassemia nhẹ. Bệnh α -thalassemia là đột biến làm giảm tổng hợp chuỗi α -globin. Vì hai gen α -globin và β -globin nằm trên 2 nhiễm sắc thể khác nhau nên một người có thể có đột biến trên cả 2 loại gen globin. Sự tương tác của HbE với các dạng đột biến α -thalassemia thường không có biểu hiện lâm sàng, tuy nhiên có sự thay đổi khá đa dạng trên xét nghiệm huyết học. Việt Nam là nước có tỷ lệ mang gen HbE cao như dân tộc Xinh Mun (61%), Ê đê (49,6%), Khơ Me (29,7%), Mường (19,9%), Thái (18,7%) và đồng thời cũng có tỷ lệ mang gen α^0 -thalassemia cao,

như dân tộc Xinh Mun (16,1%), Mường (16,1%), Thái (15,6%), và tỷ lệ mang gen α^+ -thalassemia cao như dân tộc Ê đê (65,1%), Khơ me (18,1%),... Vì sự phổ biến của cả 2 dạng đột biến gen globin này trong cộng đồng nên trong đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn là những người mang gen HbE, có tới 29% có kèm theo đột biến gen α -thalassemia kết hợp. Điều này thể hiện sự đa dạng trong đặc điểm di truyền của các bệnh lý Thalassemia và huyết sắc tố ở Việt Nam².

4.2. Đặc điểm một số chỉ số tế bào máu của đối tượng nghiên cứu

Những chỉ số hồng cầu máu ngoại vi có ý nghĩa trong sàng lọc người mang gen/bị bệnh thalassemia/ bệnh huyết sắc tố, đặc biệt là nồng độ huyết sắc tố, MCV, MCH. Mỗi tế

bào hồng cầu trưởng thành chứa hàng triệu phân tử hemoglobin, chiếm 33% trọng lượng hồng cầu. Mỗi phân tử hemoglobin có bốn dưới đơn vị mà mỗi dưới đơn vị gồm hai phần là hem và globin. Globin là một chuỗi polypeptid được tổng hợp dựa trên khuôn mẫu gen globin, có nhiều loại globin thuộc hai nhóm: α globin được quy định bởi 2 gen trên nhiễm sắc thể 16; không α globin (β , δ , γ) do 1 gen trên nhiễm sắc thể 11 quy định. Ở người bình thường, HbA ($\alpha_2\beta_2$) chiếm 93,5 – 98%. Gen α -globin hoặc gen β -globin bị đột biến dẫn đến giảm tổng hợp chuỗi α -globin hoặc chuỗi β -globin làm giảm lượng huyết sắc tố trong mỗi tế bào hồng cầu dẫn đến kích thước hồng cầu giảm, trọng lượng trung bình hồng cầu giảm, mức độ giảm tùy thuộc vào số lượng chuỗi globin bị thiếu³. Đồng thời, sự mất cân bằng của 2 loại chuỗi càng lớn thì chuỗi dư thừa sẽ lắng đọng trên màng hồng cầu gây ra biến dạng hình thái hồng cầu. Vì vậy, đặc điểm huyết đồ của những người mang gen HbE được đặc trưng bởi sự xuất hiện các hồng cầu kích thước nhỏ, hồng cầu hình bia bắn, có thể có thiếu máu nhẹ.

Kết quả nghiên cứu này ở bảng 3.1 và 3.2 cho thấy, người mang gen HbE không bị thiếu máu nặng kể cả những người có kết hợp với đột biến gen α -thal, với giá Hb trị trung bình từ 117g/l đến 132g/L, chỉ có 10 trường hợp có Hb từ 90 đến 100 g/L thường liên quan đến thai sản. Nhưng chỉ số MCV và MCH thì thấp hơn giá trị trung bình. Nhóm HbE dị hợp tử đơn thuần có MCV trung bình là 77,7fl, với 74,2% trường hợp có MCV < 80fL, 23,7% có MCV từ 80 – 85 fL và 31 trường hợp (2,1%) có MCV > 85 fL. Chỉ số MCH trung bình là 24,9pg với 95,7% trường hợp có MCH < 27pg, 4% trường hợp trong khoảng 27 – 28pg và 4 trường hợp (0,3%) có MCH > 28pg. Nhóm

HbE dị hợp tử kèm mang gen α -thal có MCV trung bình là 77 fl, với 60,9% trường hợp có MCV < 80fL, 27,6% có MCV từ 80 – 85 fL và 11,5% có MCV > 85 fL. Chỉ số MCH trung bình là 24 pg với 91,2% trường hợp có MCH < 27pg, 8,7% trường hợp trong khoảng 27 – 28pg và 1 trường hợp (0,2%) có MCH > 28pg. Nhóm HbE đồng hợp tử đơn thuần có MCV trung bình là 60,5 fL với 100% trường hợp có MCV < 80fL. Chỉ số MCH trung bình là 19,6 pg với 100% trường hợp có MCH < 27pg. Nhóm HbE đồng hợp tử kèm mang gen α -thal có MCV trung bình là 65,7 fL với 100% trường hợp có MCV < 80fL. Chỉ số MCH trung bình là 20,9 pg với 100% trường hợp có MCH < 27pg.

Như vậy với nhóm HbE dị hợp tử thì chỉ số MCH (< 28 pg) có giá trị sàng lọc cao hơn chỉ số MCV (<85fL).

Biểu đồ 3.2 cho thấy: Có sự khác biệt khá rõ ràng về các chỉ số tế bào hồng cầu giữa 2 nhóm mang gen HbE dị hợp tử và đồng hợp tử. Trong đó MCV và MCH là 2 chỉ số có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất để phân biệt giữa 2 nhóm này. Điểm cắt MCV có giá trị phân biệt HbE dị hợp tử và đồng hợp tử với độ nhạy 99,4% và độ đặc hiệu 98,1%. Điểm cắt MCH có giá trị phân biệt HbE đồng hợp tử và dị hợp tử với độ nhạy 98,2% và độ đặc hiệu 98,1% (bảng 3.3). Mặc dù độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao nhưng thực tế lâm sàng không sử dụng 2 chỉ số MCV và MCH để phân biệt 2 nhóm với nhau mà phải dùng kết quả xét nghiệm điện di huyết sắc tố.

4.3. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố của đối tượng nghiên cứu

Về đặc điểm thành phần huyết sắc tố, bình thường hồng cầu của người trưởng thành thành phần Hb A ($\alpha_2\beta_2$) chiếm trên 96%. Khi có rối loạn tổng hợp huyết sắc tố do đột biến trên các gen α -globin hay không

α -globin sẽ làm mất cân bằng tỷ lệ của chuỗi α -globin và β -globin tạo nên các Hb bất thường hoặc bất thường về tỷ lệ các loại Hb bình thường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.4 cho thấy 100% trường hợp người mang gen HbE (có đột biến Cd26 (G>A)) đều có tỷ lệ HbE trong kết quả điện di huyết sắc tố, tuy nhiên tỷ lệ HbE có sự khác nhau giữa các nhóm nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Sheila với kết luận là trong thành phần huyết sắc tố của người trưởng thành không có HbE, khi xuất hiện HbE thì người đó được xác định là người mang gen HbE với bất cứ tỷ lệ nào ⁴.

Nhóm mang gen HbE đơn thuần có tỷ lệ HbE trung bình là $25,2 \pm 3,4$ %, nhóm HbE dị hợp tử kèm mang gen α -thal có tỷ lệ HbE trung bình là $18,3 \pm 4,2$ %, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ HbE trung bình ở nhóm HbE đồng hợp tử không và có kèm mang gen α -thal lần lượt là 88% và 88,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5 cho thấy có sự khác biệt về tỷ lệ HbE giữa nhóm HbE đồng hợp tử và dị hợp tử đơn thuần, điểm cắt HbE $< 39,25\%$ có giá trị cao để chẩn đoán mang gen HbE dị hợp tử với độ nhạy và độ đặc hiệu là 100%, điểm cắt HbE $> 58,35\%$ có giá trị cao để chẩn đoán mang gen HbE dị hợp tử với độ nhạy và độ đặc hiệu là 100%. Không trường hợp nào trong thành phần điện di huyết sắc tố có tỷ lệ HbE nằm trong khoảng từ 39,25% đến 58,35%. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Suthat Fucharoen and David J. Weatherall⁵.

Điện di huyết sắc tố bằng phương pháp mao quản có khả năng tách hoàn toàn HbA2 khỏi HbE. Tỷ lệ HbA2 tăng lên ở những bệnh nhân dị hợp tử với HbE có thể

được giải thích là do bản chất β -thalassemia của đột biến HbE. Quá trình thay thế lysine cho axit glutamic ở vị trí 26 của phân tử β -globin không chỉ tạo ra một phân tử hemoglobin có sự di chuyển điện di khác mà còn giảm sản xuất chuỗi β . Giả thuyết này được hỗ trợ bởi sự gia tăng hơn nữa HbA2 được ghi nhận ở những bệnh nhân đồng hợp tử với HbE. Ở người mang gen HbE dị hợp tử phối hợp α -thalassemia, sự giảm tương đối của α -globin được tạo ra sẽ có lợi cho sự liên kết của chuỗi δ bình thường so với biến thể β -globin, dẫn đến tăng phần trăm HbA2, làm giảm tỷ lệ HbE⁶. Điều này cũng giải thích cho kết quả ở bảng 3.6, 3.7: So với người mang gen HbE dị hợp tử đơn thuần, người mang gen HbE dị hợp tử phối hợp với đột biến gen alpha có tỷ lệ HbE thấp hơn. Điểm cắt HbE $< 21,85\%$ có giá trị để phân biệt HbE dị hợp tử đơn thuần và HbE dị hợp tử có kết hợp đột biến gen α -thal, càng nhiều đột biến gen α -thal thì tỷ lệ HbE càng thấp. Không có sự khác biệt về tỷ lệ HbE giữa nhóm HbE đồng hợp tử đơn thuần và HbE đồng hợp tử phối hợp mang gen alpha.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát một số chỉ số hồng cầu máu ngoại vi và thành phần huyết sắc tố ở 2221 người mang gen bệnh huyết sắc tố E (đột biến Cd 26) tại viện Huyết học – Truyền máu TW, chúng tôi thu được những kết luận sau:

5.1. Đặc điểm một số chỉ số hồng cầu

- Lượng huyết sắc tố trung bình của nhóm mang gen HbE dị hợp tử không và có kèm mang gen α -thal, nhóm mang gen HbE đồng hợp tử không và có kèm mang gen α -thal lần lượt là 132,3 g/L, 128,8 g/L, 117,5 g/L và 122,1 g/L.

- MCV trung bình của của nhóm mang gen HbE dị hợp tử không và có kèm mang

gen α -thal là 77,7 fL và 77 fL, với tỷ lệ các trường hợp có MCV < 80fL là 74,2% và 60,9%.

- MCV trung bình của của nhóm mang gen HbE đồng hợp tử không và có kèm mang gen α -thal là 60,5 fL và 65,7fL với 100% trường hợp có MCV < 80fL.

- MCH trung bình của của nhóm mang gen HbE dị hợp tử không và có kèm mang gen α -thal là 24,9 pg và 24 pg, với tỷ lệ các trường hợp có MCH < 28fL là 99,7% và 99,8%.

- MCH trung bình của của nhóm mang gen HbE đồng hợp tử không và có kèm mang gen α -thal là 19,6 pg và 20,9pg với 100% trường hợp MCH < 27pg.

5.2. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố của đối tượng nghiên cứu

- 100% các trường hợp mang gen HbE có tỷ lệ HbE trong thành phần huyết sắc tố.

- Chẩn đoán mang gen HbE dị hợp tử khi tỷ lệ HbE < 39,25%, chẩn đoán mang gen HbE đồng hợp tử khi tỷ lệ HbE > 58,35%, với độ nhạy và độ đặc hiệu 100%.

- Đột biến gen α -thal phối hợp làm giảm tỷ lệ HbE ở người mang gen HbE dị hợp tử, càng nhiều đột biến gen α -thal thì tỷ lệ HbE càng thấp. Điểm cắt tỷ lệ HbE là 21,85% có giá trị phân biệt HbE dị hợp tử đơn thuần (trên ngưỡng) và HbE dị hợp tử có phối hợp với đột biến gen α -thal (dưới ngưỡng) với độ nhạy là 90,3%, độ đặc hiệu là 84,7%.

VI. KIẾN NGHỊ

Người mang gen HbE có thể kèm mang gen α -thal, vì vậy cần xét nghiệm sinh học

phân tử để xác định chính xác đột biến gen α -globin để có thể tư vấn di truyền được đầy đủ và chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học, Nhà xuất bản y học.
2. **Bach KQ, Nguyen HTT, Nguyen TH, Nguyen MB, Nguyen TA.** Thalassemia in Viet Nam. Hemoglobin. 2022;46(1):62-65. doi:10.1080/03630269.2022.2069032
3. **Thomas C, Lumb AB.** Physiology of haemoglobin. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2012;12(5):251-256. doi:10.1093/bjaceaccp/mks025
4. **Anemia Associated with Hemoglobin E.** Cancer Therapy Advisor. Published January 17, 2019. Accessed September 25, 2022. <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/labmed/anemia-associated-with-hemoglobin-e/>
5. **Fucharoen S, Weatherall DJ.** The Hemoglobin E Thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(8):a011734. doi:10.1101/cshperspect.a011734
6. **Mais DD, Gulbranson RD, Keren DF.** The Range of Hemoglobin A2 in Hemoglobin E Heterozygotes as Determined by Capillary Electrophoresis. American Journal of Clinical Pathology. 2009;132(1):34-38. doi:10.1309/AJCPP50JIXXZVLSS

ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC VÀ GEN GLOBIN Ở CẶP BỐ MẸ VÀ THAI NHI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2016 – 2020

Tạ Minh Nguyễn¹, Vũ Hải Toàn², Nguyễn Thị Thu Hà²,
Đặng Thị Vân Hồng², Lê Thị Thanh Tâm², Nguyễn Ngọc Dũng²,
Dương Quốc Chính², Bạch Quốc Khánh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm xét nghiệm huyết học và đột biến gen globin của thai phụ và chồng; Xác định kiểu gen globin của thai nhi. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, 399 cặp vợ chồng đã được xác định đều là người mang gen thalassemia. **Kết quả:** * **Về đặc điểm xét nghiệm huyết học và đột biến gen globin của bố mẹ:** Trong 399 cặp vợ chồng (798 người) tham gia nghiên cứu có 237 (29,7%) người mang gen α thalassemia, 369 (46,2%) người mang gen β thalassemia, 118 (14,8%) người mang gen HbE và 74 (9,3%) người còn lại mang gen phối hợp các đột biến α và β thalassemia. Giá trị trung bình MCV của các nhóm mang kiểu hình α^+ , α^0 , β^E và β^0 lần lượt là 81,2fl; 67,8fl; 77,4fl và 64,7f; Giá trị trung bình MCH của các nhóm mang kiểu hình α^+ , α^0 , β^E và β^0 lần lượt là 26,5pg; 21,5pg; 25,4pg và 20,2pg; Người mang gen α thalassemia có tỉ lệ HbA2 bình thường hoặc giảm nhẹ. Nhóm mang gen β thalassemia (β^+ , β^0 và β thalassemia phối hợp α thalassemia) đều có tỉ lệ HbA2 tăng trung bình

là 5%; * **Về đặc điểm đột biến gen globin của thai nhi:** 21,8% không mang đột biến gen globin, 55,2% dị hợp tử (người lành mang gen bệnh), có 23% thai nhi bị bệnh; Với đột biến gen α -thalassemia, đột biến $--^{SEA}$ là phổ biến nhất, các đột biến khác ít gặp hơn: $-\alpha^{3,7}$, HbCs, $-\alpha^{4,2}$; phát hiện 2 trường hợp mang đột biến hiếm gặp ở người Việt Nam ($C_{2del}T$). Có 20 thai nhi bị bệnh mức độ rất nặng (Hb Bart's) có kiểu gen $--^{SEA}/--^{SEA}$; Với đột biến gen β -thalassemia, 62 trường hợp thai nhi bị bệnh mức độ nặng, phổ biến nhất là kiểu đột biến là $Cd41/42$ đồng hợp tử, $Cd17$ đồng hợp tử, dị hợp tử kép $\beta^{Cd17}/\beta^{Cd41/42}$. Phát hiện 3 loại đột biến phổ biến hay gặp Việt Nam cũng như tại khu vực Đông Nam Á là $Cd17$, $Cd41/42$ và $Cd26$.

Từ khóa: Đột biến gen, thalassemia.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF TESTING OF HERMOLOGY AND GLOBIN GENES IN PARENTS AND FUNDS AT THE NIHBT FOR 2016 - 2020

Objectives: Describe some characteristics of hematological tests and globin gene mutations of pregnant women and husbands; Determine the globin genotype of the fetus. **Method:** A cross-sectional descriptive study, 399 couples were identified as carriers of thalassemia gene. **Results:** * Regarding hematological characteristics and globin gene mutations of parents: Among 399 couples (798 people)

¹Bệnh viện đa khoa Phú Thọ

²Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Minh Nguyễn

SĐT: 0979.144.797

Email: nguyenbspt@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2022

Ngày duyệt bài: 07/10/2022

participating in the study, 237 (29.7%) carriers of α thalassemia gene, 369 (46.2%) carriers of β thalassemia gene, 118 (14.8%) carriers of the gene. HbE and 74 (9.3%) of the remaining people carried genes with a combination of α and β thalassemia mutations. The mean MCV values of the groups carrying phenotypes α^+ , α^0 , β^E and β^0 were 81.2fl, respectively; 67.8fl; 77.4fl and 64.7f; The mean value of MCH of groups carrying phenotypes α^+ , α^0 , β^E and β^0 is 26.5pg, respectively; 21.5pg; 25.4pg and 20.2pg; Carriers of the α thalassemia gene have a normal or slightly decreased HbA2 ratio. The group carrying the β thalassemia gene (β^+ , β^0 and β thalassemia combined with α thalassemia) all had an average increase in HbA2 rate of 5%; * Regarding fetal globin gene mutation characteristics: 21.8% did not carry globin gene mutations, 55.2 % heterozygous (heterozygous carriers), 23% of fetuses are affected; With the α -thalassemia gene mutation, the --SEA mutation is the most common, the other mutations are less common: - α 3.7, HbCs, - α 4.2; detected 2 cases of rare mutation in Vietnamese (C2del T). There were 20 fetuses with very severe disease (Hb Bart's) with genotype --SEA/--SEA; With mutations in the β -thalassemia gene, 62 cases of severe disease in fetuses, the most common mutations are homozygous Cd41/42, homozygous Cd17, double heterozygous β Cd17/ β Cd41/42. Detecting 3 common mutations that are common in Vietnam as well as in Southeast Asia are Cd17, Cd41/42 and Cd26.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là nhóm bệnh di truyền gặp phổ biến nhất trên thế giới và có thể phòng bệnh được bằng phương pháp sàng lọc trước sinh. Đặc điểm đột biến gen bệnh

Thalassemia ở Việt Nam rất đa dạng tạo nên nhiều loại kiểu hình khác nhau. Việc sàng lọc trước sinh đã góp phần phòng bệnh từ đó giảm tỉ lệ sinh những trẻ bị bệnh. Việt Nam đã sàng lọc trước sinh bệnh thalassemia từ 2009. Viện Huyết học Truyền máu TW đã thực hiện sàng lọc trước sinh từ năm 2013. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu: 1. Mô tả một số đặc điểm xét nghiệm huyết học và đột biến gen globin của thai phụ và chồng. 2. Xác định kiểu gen globin của thai nhi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

+ 399 cặp vợ chồng đã được xác định đều là người mang gen bệnh.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Các cặp vợ chồng đã được xác định đều là người mang gen bệnh thalassemia.

+ Tuổi thai từ 16 đến 20 tuần.

+ Thai phụ đã đủ điều kiện chọn ối theo hội chẩn của Bác sỹ sản khoa.

+ Không có bất đồng nhóm máu Rh mẹ và con.

+ Người mẹ (thai phụ) không có rối loạn đông máu.

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu: từ 2016 - 2020

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Thalassemia - Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm xét nghiệm huyết học và đột biến gen của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm thể bệnh thalassemia của thai phụ và chồng

Đặc điểm	Tần suất	Tỷ lệ %
Mang gen α^+ thal	38	4,8
Mang gen α^0 thal	191	23,9
Mang gen β thal	369	46,2
Mang gen HbE dị hợp tử	113	14,2
Mang gen α và β thal	40	5,0
Mang gen α thal và HbE	22	2,8
Bệnh Beta Thal/ HbE	12	1,5
Bệnh HbH	7	0,9
HbE đồng hợp tử	5	0,6
Mang 2 gen α^+ thal	1	0,1
Tổng	798	100

Nhận xét: Trong 399 cặp vợ chồng tham gia sàng lọc trước sinh, nhóm mang gen β -thalassemia chiếm tỉ lệ cao nhất 46,2%.

Bảng 3.2. Đặc điểm một số chỉ số hồng cầu trên người có đột biến globin

Thể bệnh	Hb (g/l) X $\pm$ SD (Min-Max)	MCV(fl) X $\pm$ SD (Min-Max)	MCH(pg) X $\pm$ SD (Min-Max)
Mang gen α^+ thal (n=38)	131,9 $\pm$ 16,7 (108 - 163)	81,2 $\pm$ 4,3 (73,4 - 89,1)	26,5 $\pm$ 1,8 (22,9-30,5)
Mang gen α^0 thal (n=191)	123,5 $\pm$ 16,4 (93 - 155)	67,8 $\pm$ 3,3 (62 - 89,2)	21,5 $\pm$ 1,2 (18,9 - 28,2)
Bệnh HbH (n=7)	91,1 $\pm$ 11,6 (68 - 109)	68,2 $\pm$ 7,6 (59,2 - 79,2)	19,8 $\pm$ 2,8 (17 - 24,5)
Mang gen β thal (n=369)	115,7 $\pm$ 16,2 (82 - 152)	64,7 $\pm$ 3,8 (55,7 - 78,5)	20,2 $\pm$ 1,3 (17,7 - 25,1)
Mang gen HbE dị hợp tử (n=113)	130,1 $\pm$ 17,1 (101 - 170)	77,4 $\pm$ 4,1 (64 - 90,9)	25,4 $\pm$ 1,5 (19,7 - 30)
HbE đồng hợp tử	105,2 $\pm$ 17,4 (91-135)	61,2 $\pm$ 4,4 (55,8-67,8)	19,9 $\pm$ 1,1 (19,6-21,3)
Bệnh β thal / HbE (n=12)	78,7 $\pm$ 11,3 (60-96)	66,9 $\pm$ 6,7 (56,2-79,8)	19,8 $\pm$ 1,4 (17,4-21,5)

Nhận xét:

- Lượng Hb trung bình ở nhóm mang gen β thal, nhóm mang gen HbE đồng hợp tử, nhóm bệnh β thal / HbE và α^0 thal đều thấp hơn giới hạn bình thường.

- Chỉ số trung bình MCV và MCH của nhóm đột biến β thalassemia đều nhỏ hơn giới hạn bình thường (MCV<85 và MCH<27).

Bảng 3.3 Đặc điểm thành phần huyết sắc tố trên người có đột biến globin

Thể bệnh	HbA(%) X ± SD (Min-Max)	HbA2(%) X ± SD (Min-Max)	HbE(%) X ± SD (Min-Max)	HbF(%) X ± SD (Min-Max)	HbH (%) X ± SD (Min-Max)
Mang gen α^+ thal (n=39)	98 ± 0,9 (96,1- 98,8)	1,8 ± 0,4 (1,2 - 2,6)		0,1 ± 0,5 (0 - 2,4)	-
Mang gen α^0 thal (n=191)	98,2 ± 0,6 (92 - 98,8)	1,8 ± 0,3 (1,2 - 2,8)		0 ± 0,2 (0 - 2,2)	-
Bệnh HbH (n=7)	90,3 ± 2,9 (86,2 – 95)	1,1 ± 0,3 (0,8 – 1,3)		-	8,5 ± 3,7 (5 – 12,8)
Mang gen β thal (n=369)	94,2 ± 1,5 (85,5 - 95,8)	5,3 ± 0,5 (3,4-7,5)	-	3,6 ± 1,8 (0-9,1)	-
Mang gen HbE dị hợp tử (n=113)	73,2 ± 3,2 (66,2-79)	1,4 ± 0,6 (0,7-4,6)	25,7 ± 3,6 (18,7-32,4)	2,2 ± 0,5 (1,8 - 3)	-
HbE đồng hợp tử	10,5 ± 1,1 (9,2-11,9)	1,0 ± 0,1 (0,9 -1,0)	87,2 ± 2,3 (85,2-90,8)	4,8 ± 0,9 (0-4,8)	-
Bệnh β thal / HbE (n=12)	19,7 ± 16,3 (6,7 – 59,5)	1,8 ± 0,6 (1,2 - 2,5)	47,3 ± 12,8 (16,2 – 64,9)	32,4 ± 14,4 (5,7 – 51,4)	-

Nhận xét:

- Tỷ lệ HbA2 trung bình ở 3 nhóm mang đột biến α -globin đều nhỏ hơn giới hạn bình thường. Ở nhóm bệnh HbH có tỷ lệ HbA giảm và xuất hiện HbH.

- Tỷ lệ HbA2 trung bình ở nhóm mang gen β thal tăng (5,3%).

Bảng 3.4. Tỷ lệ các alen α -globin đột biến của thai phụ và chồng

Đột biến	n	%
SEA	253	82,4
HbCs	32	10,4
$\alpha^{3.7}$	8	2,6
HbQs	5	1,6
C2delT	5	1,6
$\alpha^{4.2}$	2	0,7
THAI	1	0,3
Hb Pakse	1	0,3
Tổng số	307	100

Nhận xét: Đột biến phổ biến ở cặp vợ chồng mang gen α thalassemia là đột biến --^{SEA} (82,4%).

Bảng 3.5. Tỷ lệ các alen β -globin đột biến của thai phụ và chồng

Đột biến	n	%
Cd17	171	29,4
Cd41/42	163	28,1
Cd26 (HbE)	159	27,4
Cd71/72	23	4,0
-28	23	4,0
IVS1 – 1	17	2,9
IVS2 – 654	14	2,4
Cd95	3	0,5
Cd43G	3	0,5
IVS 1-5	2	0,3
-90	1	0,2
-88	1	0,2
Cd15	1	0,2
Tổng số	581	100

Nhận xét: Đột biến phổ biến ở cặp vợ chồng mang gen β thalassemia là đột biến Cd17 (29,4%), tiếp theo là các đột biến Cd41/42 (28,1%).

3.2. Kết quả sàng lọc trước sinh kiểu gen globin của thai nhi

Bảng 3.6. Kết quả chẩn đoán bệnh thalassemia của thai

TT	Kiểu hình	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
1	Không có gen bệnh	87	21.8
2	Có 1 đột biến gen α globin	69	17.3
3	Có 1 đột biến gen β globin	92	23.1
4	Đột biến HbE	43	10.8
5	Phối hợp đột biến α globin và β globin	16	4.0
6	Bệnh Beta thalassemia	30	7.5
7	Bệnh Beta thalassemia / HbE	32	8.0
8	Bệnh Alpha thalassemia (HbH)	10	2.5
9	Bệnh Alpha thalassemia (Hb Bart's)	20	5.0
10	Tổng số	399	100,0

Nhận xét: Có 21,8% thai nhi không có gen bệnh thalassemia, 23% thai nhi bị bệnh (gồm 5% bệnh Hb Bart's, 2,5% bệnh HbH, 7,5% bị bệnh beta thalassemia, 8,0% bệnh beta thalassemia/HbE).

Bảng 3.7. Đặc điểm thể bệnh Alpha thalassemia của thai nhi

Kiểu hình	Kiểu gen	n	%	Tổng (%)
Bệnh Hb Bart's	-- α^{SEA} /-- α^{SEA}	20	20,2	20,2
Bệnh HbH	-- α^{SEA} /-- $\alpha^{3.7}$	3	3,0	10,1
	-- α^{SEA} / $\alpha\alpha^{Cs}$	7	7,1	
Dị hợp tử α^0 thalassemia	-- α^{SEA} / $\alpha\alpha$	55	55,6	55,6

Dị hợp tử α^+ thalassemia	$\alpha\alpha^{\text{HbCs}}/\alpha\alpha$	9	9,1	14,1
	$\alpha\alpha^{\text{C2delT}}/\alpha\alpha$	2	2,0	
	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	1	1,0	
	$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	1	1,0	
	$\alpha\alpha^{\text{HbQs}}/\alpha\alpha$	1	1,0	
Tổng số		99	100	100

Nhận xét: Trong 99 thai nhi được chẩn đoán có gen α thalassemia có 20 thai nhi bị Hb Bart's chiếm 20,2%, bệnh HbH (α^0/α^+) có 10 thai nhi chiếm 10,1%.

Bảng 3.8. Đặc điểm thể bệnh Beta thalassemia của thai nhi

Kiểu hình	Kiểu gen	n	%	Tổng (%)
Bệnh β -thalassemia	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{\text{Cd41/42}}$	6	3,1	15,7
	$\beta^{\text{Cd41/42}}/\beta^{\text{Cd41/42}}$	6	3,1	
	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{\text{Cd17}}$	4	2,1	
	$\beta^{\text{Cd71/72}}/\beta^{\text{Cd41/42}}$	2	1,0	
	$\beta^{\text{Cd41/42}}/\beta^{-28}$	2	1,0	
	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{-28}$	2	1,0	
	$\beta^{\text{Cd41/42}}/\beta^{\text{IVS1-1}}$	1	0,5	
	$\beta^{\text{Cd71/72}}/\beta^{\text{IVS1-1}}$	1	0,5	
	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{\text{Cd43}}$	1	0,5	
	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{\text{IVS1-1}}$	1	0,5	
	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{\text{IVS2-654}}$	1	0,5	
	$\beta^{\text{Cd41/42}}/\beta^{\text{IVS2-654}}$	1	0,5	
	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{\text{Cd95}}$	1	0,5	
	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{-88}$	1	0,5	
Bệnh β -thalassemia/ HbE	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}$	15	7,9	16,8
	$\beta^{\text{Cd41/42}}/\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}$	11	5,8	
	$\beta^{\text{Cd71/72}}/\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}$	2	1,0	
	$\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}/\beta^{\text{IVS2-654}}$	2	1,0	
	$\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}/\beta^{-28}$	1	0,5	
	$\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}/\beta^{\text{IVS1-5}}$	1	0,5	
HbE đồng hợp tử	$\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}/\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}$	1	0,5	0,5
Mang gen bệnh	$\beta^{\text{Cd17}}/\beta$	36	18,8	67
	$\beta^{\text{Cd41/42}}/\beta$	39	20,4	
	$\beta^{\text{Cd26 (HbE)}}/\beta$	36	18,8	
	$\beta^{\text{IVS2-654}}/\beta$	5	2,6	
	$\beta^{\text{IVS1-1}}/\beta$	4	2,1	
	$\beta^{\text{Cd71/72}}/\beta$	4	2,1	
	β^{-28}/β	3	1,6	
	β^{-90}/β	1	0,5	
Tổng số		191	100	100

Nhận xét: Có 191 thai nhi chẩn đoán có đột biến β globin, có 30 thai nhi bị bệnh beta thalassemia chiếm 15,7%, 32 thai nhi bị Beta thalassemia/HbE chiếm 16,8%.

IV. BÀN LUẬN

Thalassemia là bệnh di truyền phổ biến nhất trên thế giới, bệnh biểu hiện thiếu máu, vàng da, quá tải sắt và nhiều biến chứng. Việc sàng lọc trước sinh là biện pháp phòng bệnh cấp 1 để ngăn chặn sinh những đứa trẻ bị bệnh. Viện Huyết học Truyền máu trung ương đã thực hiện chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia bằng tế bào ối từ năm 2013.

4.1. Về đặc điểm xét nghiệm huyết học và đột biến gen globin của bố mẹ

Trong nghiên cứu này ở bảng 3.1 cho thấy 798 người (399 cặp vợ chồng) có 10 dạng có gen thalassemia/huyết sắc tố khác nhau. Thể mang gen β -thalassemia chiếm tỷ lệ cao nhất với 369 người chiếm 46,2%, tiếp đến là những người mang gen α^0 -thalassemia có 191 người chiếm 23,9%, có 12 người bị bệnh β thalassemia/HbE và 7 người bị bệnh α -thalassemia (HbH). Đặc biệt có 40 người mang đồng thời gen α -thalassemia và β -thalassemia, chiếm 7,8%. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013), trong 756 thai phụ có đột biến gen thalassemia thì có 4,2% thai phụ có phối hợp đột biến α -globin và β -globin [1]. Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy 7 người bị bệnh α -thalassemia (HbH) có thiếu máu nhẹ trung bình là 91g/l thấp nhất là 68g/l, các chỉ số MCV rất thấp trung bình là 68,2 fL và MCH trung bình là 19,8 pg. 191 thai phụ và chồng mang gen α^0 -thalassemia có Hb trung bình là 123,5g/l, thấp nhất là 93 g/l gặp ở thai phụ và cao nhất là 155g/l gặp ở người chồng. Chỉ số MCV trung bình là 67,8fl, thấp nhất là 62 fL và cao nhất là 89,2 fL; chỉ số MCH trung bình là 21,5 pg (từ 18,9 đến 28,2pg). Có 38 người mang gen α^+ -thalassemia có Hb trung

bình là 131,9g/l, thấp nhất là 108g/l và cao nhất là 163 g/l; chỉ số MCV trung bình là 81,2 fl (từ 73,4 đến 89,1 fl); chỉ số MCH trung bình là 26,5 pg (từ 22,9 đến 30,5pg). Về thành phần huyết sắc tố của những người có đột biến gen α -globin ở bảng 3.3 cho thấy người bệnh HbH có chỉ số HbH trung bình là 8,5% (từ 5 đến 12,8%). Còn những người mang gen α^0 -thalassemia và α^+ -thalassemia đều có thành phần huyết sắc tố trong giới hạn bình thường hoặc tỉ lệ HbE giảm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Viprakasit năm 2013 [2], Nguyễn Thị Thu Hà năm 2016[3] và Nguyễn Kiều Giang năm 2016 [4]. Có 499 người có đột biến gen β -globin, trong đó 12 người là bệnh nhân β -thalassemia/ HbE có Hb trung bình là 78,7g/l (từ 60 đến 96g/l), chỉ số MCV trung bình là 66,9 fl (từ 56,2 đến 79,8 fl), chỉ số MCH trung bình là 19,8 pg (từ 17,4 đến 21,5 pg). Có 5 người đồng hợp tử HbE có Hb trung bình là 105,2 g/l, MCV trung bình là 61,2fl, MCH trung bình là 19,9pg. Có 369 người mang gen β -thalassemia có Hb trung bình là 115,7 g/l (từ 82 đến 152 g/l), MCV trung bình là 64,7 (từ 55,7 đến 78,5 fl), MCH trung bình là 20,2 pg (từ 17,7 đến 25,1pg). Có 113 mang gen HbE, với HbE trung bình là 130,1 g/l, MCV trung bình là 77,4 fl (từ 64 đến 90,9fl), MCH trung bình là 25,4pg (từ 19,7 đến 30pg). Thành phần huyết sắc tố của người có đột biến gen β -globin trong bảng 3.3 cho thấy, tất cả 4 nhóm thể bệnh đều có bất thường thành phần huyết sắc tố. Nhóm mang gen β -thalassemia có thành phần HbA2 tăng trung bình là 5,3% (từ 3,4% đến 7,5%), kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác

giả Nguyễn Khắc Hân Hoan năm 2013 với người mang gen β -thalassemia có tỷ lệ HbA₂ trung bình là 5,5% [1]. Tác giả Vip Viprakasit năm 2013 nghiên cứu trên 88 người thalassemia dị hợp tử β -thalassemia thấy tỷ lệ HbA₂ dao động từ 4,7 – 6,5% [2], nhóm mang gen HbE dị hợp tử có thành phần HbE trung bình là 25,7% (từ 18,7% đến 32,4%), nhóm bệnh HbE đồng hợp tử có tỷ lệ HbE trung bình là 87,2% (từ 85,2% đến 90,8%). Nhóm bệnh nhân β -thalassemia/HbE có tỷ lệ HbE trung bình 47,3% và HbF trung bình 32,4%, cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Phan Thị Thùy Hoa năm 2015 [5].

Theo bảng 3.4 trong 237 người mang gen α thalassemia có 307 alen đột biến. Đột biến --SEA (α^0) chiếm tỉ lệ cao nhất (82,4%), tiếp đến là các đột biến HbCs (10,4%) $-\alpha^{3.7}$ (2,6%), HbQs (1,6%), C2delT (1,6%), $-\alpha^{4.2}$ (0,7%). Nếu cả hai vợ chồng đều có đột biến α^0 thalassemia (SEA hoặc THAI) thì mỗi lần sinh sẽ có 25% khả năng thai nhi bị Hb Barts gây phù thai. Nếu một người là vợ hoặc chồng có đột biến α^0 thalassemia, người kia có đột biến α^T thalassemia (HbCS hoặc HbQs hoặc Hb Pakse hoặc C2delT) thì mỗi lần sinh con có 25% khả năng con bị HbH mức độ trung bình. Nếu một người là vợ hoặc chồng có đột biến α^0 thalassemia, người kia có đột biến α^+ thalassemia (3.7 hoặc 4.2), thì mỗi lần sinh con có 25% khả năng con bị HbH mức độ nhẹ, có 7 người là HbH (bảng 3.1). Còn vợ/chồng mang gen α^0 thalassemia, mỗi lần sinh con có 25% khả năng thai nhi bị phù, 25% khả năng con bị HbH, 50% khả năng con mang gen. Ngoài ra ở Bảng 3.1 và 3.5 cho thấy trong 561 người có đột biến β -

globin bao gồm 581 alen đột biến, đột biến β^0 chiếm chủ yếu với tỷ lệ 68,3%, đột biến Cd26 (HbE) chiếm 27,4% và β^+ chiếm 4,3%. Các đột biến có tỉ lệ cao lần lượt là Cd17 (29,4%), Cd41/42, (28,1%), Cd26 (27,4%), Cd71/72 (4%). Đột biến β^+ có tỷ lệ thấp với -28 (4%), -90 (0,2%), -88 (0,2%). Nếu cả 2 vợ chồng đều mang đột biến β^0 thì mỗi lần sinh con có 25% khả năng con bị bệnh β thalassemia major là thể nặng, những đứa trẻ bị bệnh thể này sẽ bị thiếu máu nặng và biểu hiện rất sớm trước 2 tuổi; 50% khả năng con mang gen β^0 thalassemia.

4.2. Về đặc điểm đột biến gen globin của thai nhi

Theo kết quả bảng 3.6, bảng 3.7 trong 125 thai phụ được sàng lọc trước sinh bệnh α -thalassemia, kết quả có 99 thai nhi được chẩn đoán có gen bệnh α -thalassemia gồm có 20 thai nhi bị Hb Bart's (phù thai) có kiểu gen -- $\alpha^{SEA}/--\alpha^{SEA}$, 7 thai nhi bị bệnh HbH(HbCs) có kiểu gen -- α^{SEA}/α^{Cs} đây là kiểu gen gây bệnh mức độ trung bình đến nặng, 3 thai nhi bị HbH có kiểu gen -- $\alpha^{SEA}/-\alpha^{3.7}$, thường có biểu hiện lâm sàng nhẹ. Có 69 (69,7%) trường hợp thai nhi có 1 đột biến gen α -globin, trong đó 55 (55,6%) trường hợp mang đột biến SEA dị hợp tử, tiếp đến là đột biến HbCs, C2delT, 3.7, 4.2 và HbQs. Có 3 trường hợp dị hợp tử kép bị bệnh mức độ trung bình, mất đoạn 3 gen, những trường hợp này biểu hiện thiếu máu mức độ trung bình, không phụ thuộc vào truyền máu, chỉ truyền máu ở những thời điểm nhất định như tuổi dậy thì, nhu cầu máu tăng lên cho sự phát triển, khi có thai hoặc khi có biểu hiện nhiễm trùng, khi kết hợp với bệnh khác gây thiếu máu,...

Kết quả ở bảng 3.6, bảng 3.8 cho thấy có 30 thai nhi bị bệnh β -thalassemia, 32 thai nhi bị bệnh β -thalassemia/HbE, 92 thai nhi mang gen β -thalassemia và 43 thai nhi mang gen HbE. Về kiểu gen của 191 thai nhi có đột biến gen β -globin, trong 30 thai nhi bị bệnh β -thalassemia có đến 28 thai nhi bị có đột biến kiểu β^0/β^0 , các đột biến chủ yếu là $\beta^{Cd17}/\beta^{Cd41/42}$ (8 trường hợp), $\beta^{Cd41/42}/\beta^{Cd41/42}$ (6 trường hợp), $\beta^{Cd17}/\beta^{Cd17}$ (4 trường hợp), thể bệnh này sẽ gây biểu hiện lâm sàng là mức độ nặng, trẻ bị thiếu máu nặng từ rất sớm dưới 2 tuổi. Có 32 thai nhi bị bệnh β -thalassemia/HbE, 34 trường hợp là β^0/β^E , phổ biến nhất là đột biến $\beta^{Cd17}/\beta^{Cd26}$ (HbE) (16 trường hợp), tiếp đến là $\beta^{Cd41/42}/\beta^{Cd26}$ (HbE) (11 trường hợp). Thể bệnh này có biểu hiện lâm sàng từ trung bình đến nặng. Có một thai nhi bị bệnh HbE đồng hợp tử, thể bệnh này thường không gây biểu hiện lâm sàng, có thể là thiếu máu nhẹ. 92 thai nhi mang gen β -thalassemia, trong đó chủ yếu là kiểu gen $\beta^{Cd41/42}/\beta$ (39 trường hợp), β^{Cd17}/β (36 trường hợp). Đặc điểm các kiểu đột biến này phù hợp với đặc điểm tỷ lệ các đột biến ở các dân tộc Kinh, Tày, Nùng, Thái, Mường[6].

V. KẾT LUẬN

Chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia bằng tế bào ối là một phương pháp hiệu quả để ngăn không sinh ra trẻ bị bệnh thalassemia

ở những cặp vợ chồng cùng mang gen thalassemia.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Khắc Hân Hoan**, Nghiên cứu tầm suất và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia. Luận án tiến sỹ Y khoa, 2013.
2. **Viprakasit V, Alpha thalassemia syndromes:** from clinical and molecular diagnosis to bedside management. Hematology Education programme: the education programme for annual congress of the European Hematology Association 2013. 7: p. 11-19.
3. **Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự**, Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học - truyền máu Trung ương. Y học Việt Nam tập 448 số chuyên đề, 2016: p. 169-176.
4. **Nguyễn Kiều Giang và cộng sự**, Thực trạng mang gen bệnh tan máu bẩm sinh ở phụ nữ dân tộc Tày tại huyện Định Hóa tỉnh Thái Nguyên. Y học Việt Nam tập 448 số chuyên đề, 2016: p. 13-20
5. **Phan Thị Thùy Hoa và cộng sự**, Nghiên cứu một số đặc điểm bệnh nhân thalassemia điều trị tại bệnh viện TW Huế. Y học Việt Nam tập 373 tháng 9 năm 2010, 2010.
6. **Nguyễn Thị Thu Hà**, Khảo sát nguy cơ di truyền gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia ở 6 dân tộc sinh sống tại một số tỉnh Miền Bắc. Y học Việt Nam, 2019. tập 477: p. 232-240.

ĐẶC ĐIỂM HUYẾT KHỐI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đỗ Tiến Dũng¹, Phạm Quang Vinh²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở Mỹ cho cả hai giới nam và nữ. Huyết khối tĩnh mạch là nguyên nhân thứ 2 dẫn đến tử vong ở bệnh nhân ung thư.

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đông máu ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát có tình trạng huyết khối.

Đối tượng và phương pháp: 137 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát mới, chưa điều trị. Phương pháp nghiên cứu tiền cứu

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ huyết khối là 19,0%; vị trí biểu hiện huyết khối chủ yếu là nhồi máu não chiếm 34,62%; chủ yếu là xuất hiện huyết khối tại thời điểm chẩn đoán UTP là 61,5%; ở nhóm bệnh nhân có biểu hiện huyết khối có nồng độ D-dimer $\geq 2,88\text{mg/L}$ ở nhóm huyết khối là 30,8% cao hơn ở nhóm không có biểu hiện huyết khối là 10,8% (với $p < 0,01$). Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm không biểu hiện huyết khối là $16,4 \pm 8,2$ và nhóm có biểu hiện huyết khối là $12,1 \pm 8,7$ (với $p < 0,05$).

Kết luận: Tỷ lệ huyết khối là 19,0%, thời gian xuất hiện huyết khối chủ yếu ngay tại thời điểm làm chẩn đoán UTP là 61,5%. Tỷ lệ bệnh

nhân có nồng độ D-dimer $\geq 2,88\text{mg/L}$ của nhóm huyết khối cao hơn và thời gian sống thêm trung bình ở ngắn hơn với $p < 0,05$.

Từ khóa: Huyết khối, ung thư phổi.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF THROMBOSIS IN PRIMARY LUNG CANCER AT BACH MAI HOSPITAL

Introductions: Lung cancer is the leading cause of cancer death in the United States for both men and women. Venous thrombosis is the second leading cause of death in cancer patients.

Objectives: Study on clinical characteristics and coagulation tests in primary lung cancer patients with thrombosis.

Patients and Methods: 137 patients were diagnosed with new, untreated primary lung cancer. Research Method is prospective.

Results: The rate of thrombosis is 19.0%; The location of thrombosis is mainly cerebral infarction, accounting for 34.62%; mainly thromboembolism at the time of diagnosis of lung cancer is 61.5%; In the thrombosis patients, D-dimer concentration $\geq 2.88\text{mg/L}$ was 30.8% higher than that in the group without thrombotic manifestations was 10.8% (with $p < 0.01$). The overall survival time in the group without thrombosis was 16.4 ± 8.2 and in the group with thrombosis was 12.1 ± 8.7 (with $p < 0.05$).

Conclusions: The rate of thrombosis was 19.0%, the time of major thrombosis at the time of diagnosis was 61.5%. The proportion of patients with a D-dimer concentration $\geq 2.88\text{mg/L}$ in the thrombotic group was higher and the

¹Bệnh viện Nội tiết TW

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Tiến Dũng.

SĐT: 0912.123.369.

Email: dtdunghemostasis@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 12/9/2022

overall survival time was shorter with $p < 0.05$.

Keywords: Thrombosis, lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở Mỹ cho cả hai giới nam và nữ với hơn 56.000 người đã tử vong năm 2011. Nó cũng là một trong những bệnh lý ác tính có liên quan đến huyết khối tĩnh mạch, bao gồm cả nhồi máu phổi, với tỷ lệ ước tính HKTM khoảng 3-13,8% và NMP khoảng hơn 3,8% [1].

Huyết khối tĩnh mạch (HKTM) là nguyên nhân thứ 2 dẫn đến tử vong ở bệnh nhân ung thư. Bệnh nhân ung thư có HKTM thường có nguy cơ cao bị huyết khối tái diễn và chảy máu trong quá trình điều trị thuốc chống đông.

Ở bệnh nhân ung thư tỷ lệ HKTM tăng lên gấp 4-7 lần so với nhóm không ung thư. Tỷ lệ này tăng lên nhanh do nhiều yếu tố, bao gồm: loại ung thư, bệnh nhân đặt catheter tĩnh mạch trung tâm (TMĐT) trong quá trình điều trị ung thư, phương pháp điều trị ung thư như phẫu thuật, hoá trị liệu...[2].

Điều trị HKTM ở bệnh nhân ung thư là phức tạp vì điều trị hệ thống có thể dẫn đến tương tác của thuốc, từ đó làm thay đổi hiệu quả chống ung thư hoặc chống đông, và có thể gây giảm số lượng tiểu cầu (SLTC), tăng nguy cơ chảy máu. Dự phòng HKTM ở bệnh nhân ung thư là một thách thức không nhỏ vì rất nhiều yếu tố nguy cơ gây HKTM hoặc chảy máu khác nhau ở mỗi loại ung thư, giai đoạn bệnh và thuốc điều trị chống ung thư. Chúng tôi thực hiện đề tài này với 2 mục tiêu:

- Mô tả đặc điểm của huyết khối ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát được điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai.

- Phân tích một số xét nghiệm đông máu ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát có tình trạng huyết khối.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 137 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTP được điều trị tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 3 năm 2014 đến 31 tháng 12 năm 2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTP nguyên phát có kết quả mô bệnh học là UTP:

Từ 16 tuổi trở lên;

Tự nguyện tham gia vào nghiên cứu;

Vào điều trị lần đầu;

Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

Có chẩn đoán ung thư phổi thứ phát do di căn từ ung thư khác về phổi.

Có chống chỉ định điều trị hóa chất: suy gan, suy thận, mắc một số bệnh cấp và mạn tính trầm trọng và có nguy cơ tử vong gần.

Phụ nữ có thai hoặc đang nuôi con bú.

Có kết hợp với bệnh ung thư khác.

Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Đánh giá giai đoạn bệnh theo tumor, metastasis, lympho node (TNM)

Giai đoạn I (gồm IA, IB), giai đoạn II (gồm IIA, IIB), giai đoạn III (gồm IIIA, IIIB) là giai đoạn bệnh nhân chưa có di căn xa (M0), và giai đoạn IV là giai đoạn bệnh nhân có di căn xa (M1).

Xác định thời gian sống thêm

* Thời gian sống thêm toàn bộ:

Cách tính: là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi có thông tin cuối cùng hoặc BN tử vong.

Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống toàn bộ tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm sau điều trị.

Đối với BN tử vong mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong.

Đối với BN mất thông tin: sử dụng thông tin ở lần theo dõi cuối cùng.

Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm sau điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu.

- Chọn mẫu: chọn ngẫu nhiên.

- Các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán huyết khối.

+ Chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu

• Siêu âm Duplex tĩnh mạch: duplex là kỹ thuật không xâm lấn thường qui, có độ nhạy tốt và đặc hiệu nhất. Chúng tôi dùng kỹ thuật này để đánh giá tĩnh mạch đùi chung và tĩnh mạch khoeo cho những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ huyết khối.

• Chụp CLVT, MRI tĩnh mạch: chụp CLVT xoắn ốc dành cho những trường hợp nghi huyết tắc phổi.

+ Chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch não

• Các biểu hiện lâm sàng: tăng áp lực nội sọ, đau đầu, nhìn mờ, phù gai thị, liệt dây thần kinh IV.

• Chụp CLVT: sự phồng ra khu trú hay lan tỏa của tĩnh mạch; tăng đậm độ xoang tĩnh mạch và những tĩnh mạch vỏ não; những tổn thương nhu mô, thường đa ổ, các tổn thương giảm đậm độ thấp có phù và xuất huyết (đậm độ cao). Đôi thị và hạch nền bị ảnh hưởng nếu huyết khối tĩnh mạch não trong.

• Chụp MRI: Cấp tính: không có những dòng chảy trống trong xoang màng cứng (đồng tỉ trọng trên T1W nhưng giảm tỉ trọng trên T2W). Bán cấp: các xoang tăng tỉ trọng trên T1W và T2W. Tổn thương nhu mô là tăng tỉ trọng trên T2W/FLAIR có phù±xuất huyết±trương phòng khu trú hay lan tỏa [3], [4].

- Các kỹ thuật xét nghiệm huyết học và đông máu

• Vật liệu nghiên cứu: lấy 2ml máu ngoại vi của bệnh nhân được chống đông bằng EDTAK3 và vừa đủ 2,0ml được chống đông với natri citrate 3,2% để thực hiện xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu

• Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi được thực hiện trên máy phân tích huyết học tự động XN 3000 (Sysmex - Nhật).

• Xét nghiệm đông máu được thực hiện trên máy phân tích đông máu tự động CS2500 (Sysmex - Nhật).

- Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: các số liệu thu thập sẽ được mã hoá và xử lý, phân tích trên chương trình SPSS 16.0.

+ Biến định lượng được tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.

+ Biến định tính được tính tỷ lệ %

+ So sánh giữa các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định T-test,

+ Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

- Vấn đề y đức: Đề tài được thông qua Quyết định số 186/QĐ-ĐHYHN về việc công nhận đề tài nghiên cứu và người hướng dẫn NCS khoá 32 năm 2013 của Hiệu trưởng ĐHYHN ký ngày 10 tháng 01 năm 2014.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm huyết khối ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.****Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới**

Chỉ số		Bệnh nhân (n=137)	Tỷ lệ %
Tuổi (năm)		58,6 ± 9,0	-
Giới	Nam	112	81,8%
	Nữ	25	18,2%
	Tỷ lệ nam/nữ	4,5	-
Tỷ lệ huyết khối	Huyết khối	26	19,0%
	Không bị huyết khối	111	81,0%

Nhận xét:

+ Trong nhóm UTP, bệnh nhân nam (chiếm 81,8%), gấp nhiều hơn bệnh nhân nữ (chiếm 18,2%) và tỷ lệ nam:nữ là 4,5.

+ Tỷ lệ gặp bệnh nhân có biểu hiện huyết khối là 26/137 chiếm 19%.

Bảng 3.2. Vị trí biểu hiện huyết khối

Tỷ lệ và vị trí huyết khối	n	Tỷ lệ (%)
Nhồi máu não	9	34,62
Xơ vữa động mạch	4	15,38
Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới	4	15,38
Huyết khối động mạch phổi	3	11,54
Huyết khối tĩnh mạch cảnh	2	7,69
Huyết khối động mạch trụ 2 bên	1	3,85
Nhồi máu lách	1	3,85
Huyết khối tĩnh mạch phổi	1	3,85
Huyết khối tĩnh mạch đùi chung	1	3,85
Tổng số	26	100,00

Nhận xét: vị trí huyết khối hay gặp nhất là nhồi máu não (34,62%), tiếp đến là HKTM sâu chi dưới và xơ vữa động mạch có tỷ lệ bằng nhau đều chiếm 15,38%, huyết khối động mạch phổi chiếm 11,54%.

Bảng 3.3. Thời gian biểu hiện huyết khối

Thời gian biểu hiện huyết khối	n	Tỷ lệ (%)
Xuất hiện khi chẩn đoán UTP	16	61,5
Xuất hiện trong 6 tháng đầu sau khi chẩn đoán UTP	4	15,4
Xuất hiện từ sau 6 tháng đến 12 tháng sau chẩn đoán UTP	6	23,1
Tổng số	26	100,0

Nhận xét: tỷ lệ huyết khối được phát hiện cùng với thời gian làm chẩn đoán UTP chiếm chủ yếu là 61,5%.

Bảng 3.4. Biểu hiện huyết khối theo thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học	n	Huyết khối	Tỷ lệ (%)	p
UTBM tuyến	104	19	18,3	>0,05
UTBM vảy	13	4	30,8	
UTBM tế bào nhỏ	16	2	12,5	
UTBM thần kinh nội tiết	4	1	25,0	
Tổng số	137	26	19,0	

Nhận xét: tỷ lệ huyết khối cao nhất là nhóm UTBM vảy là 4/13 bệnh nhân (chiếm 30,8%), tiếp theo là UTBM thần kinh nội tiết là 1/4 bệnh nhân (chiếm 25%) và sau đó là UTBM tuyến là 19/104 bệnh nhân (chiếm 18,3%).

Bảng 3.5. Biểu hiện huyết khối theo giai đoạn bệnh

Giải phẫu bệnh	Giai đoạn	n	Huyết khối	Tỷ lệ (%)	p
UTPKTBN	II	3	0	0,0	>0,05
	III	29	3	10,3	
	IV	89	21	23,6	
UTPTBN	Khu trú	5	0	0,0	>0,05
	Lan tràn	11	2	18,2	
Tổng số		137	26	19,0	

Nhận xét: tỷ lệ huyết khối gặp chủ yếu ở nhóm bệnh nhân UTP giai đoạn muộn (giai đoạn IV là 21/89 bệnh nhân chiếm 23,6% và giai đoạn lan tràn là 2/11 bệnh nhân chiếm 18,2%).

3.2. Phân tích một số xét nghiệm đông máu ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát có tình trạng huyết khối.

Bảng 3.6. Liên quan của một số chỉ số theo mô hình Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối

Nhóm Chỉ số	Không huyết khối (n=111)		Có huyết khối (n=26)	p
	Điểm cắt	n (%)	n (%)	
HST (g/L)*	<100	3 (2,7)	1 (3,8)	>0,05
	≥100	108 (97,3)	25 (96,2)	
SLTC (G/L)*	<350	70 (63,1)	19 (73,1)	>0,05
	≥350	41 (36,9)	7 (26,9)	
SLBC (G/L)*	≤11	74 (66,7)	17 (65,4)	>0,05
	>11	37 (33,3)	9 (34,6)	
D-dimer (mg/L)*	<2,88	99 (89,2)	18 (69,2)	<0,01
	≥2,88	12 (10,8)	8 (30,8)	
BMI**	≤20,0	49 (44,1)	6 (23,1)	<0,05
	>20,0	62 (55,9)	20 (76,9)	

(*): giá trị điểm cắt theo Khorana và Ay. (**): giá trị điểm cắt của tác giả

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ D-dimer $\geq 2,88\text{mg/L}$ ở nhóm huyết khối là 30,8% cao hơn ở nhóm không có biểu hiện huyết khối là 10,8% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số BMI > 20 ở nhóm huyết khối là 76,9% cao hơn ở nhóm không có biểu hiện huyết khối là 55,9% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.7. Một số chỉ số ROTEM theo biểu hiện huyết khối

Chỉ số ROTEM \ Nhóm	Không huyết khối		Có huyết khối		P
	n	$\bar{X} \pm \text{SD}$	n	$\bar{X} \pm \text{SD}$	
CT _{INTEM} (giây)	111	181,8 $\pm$ 33,6	26	172,0 $\pm$ 24,6	$> 0,05$
A5 _{INTEM} (mm)	111	49,9 $\pm$ 9,4	26	54,4 $\pm$ 9,2	$< 0,05$
MCF _{INTEM} (mm)	111	65,4 $\pm$ 7,3	26	69,1 $\pm$ 6,5	$< 0,05$
TPI _{INTEM}	111	103,9 $\pm$ 63,6	26	142,7 $\pm$ 88,4	$< 0,05$
CT _{EXTEM} (giây)	111	62,2 $\pm$ 15,5	26	60,7 $\pm$ 10,3	$> 0,05$
A5 _{EXTEM} (mm)	111	52,4 $\pm$ 10,6	26	55,5 $\pm$ 10,0	$> 0,05$
MCF _{EXTEM} (mm)	111	67,1 $\pm$ 7,9	26	70,7 $\pm$ 6,5	$< 0,05$
TPI _{EXTEM}	111	120,0 $\pm$ 83,4	26	154,4 $\pm$ 104,8	$> 0,05$
CT _{FIBTEM} (giây)	111	55,5 $\pm$ 12,2	26	57,5 $\pm$ 10,0	$> 0,05$
A5 _{FIBTEM} (mm)	111	21,3 $\pm$ 9,4	26	25,0 $\pm$ 10,4	$> 0,05$
MCF _{FIBTEM} (mm)	111	24,7 $\pm$ 11,0	26	29,7 $\pm$ 12,0	$< 0,05$
TGST (tháng)	111	16,4 $\pm$ 8,2	26	12,1 $\pm$ 8,7	$< 0,05$

Nhận xét:

- Chỉ số A5_{INTEM}, MCF_{INTEM}, TPI_{INTEM}, MCF_{EXTEM} và MCF_{FIBTEM} trung bình của nhóm huyết khối cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số A5_{INTEM}, MCF_{INTEM} và TPI_{INTEM} trung bình của nhóm không có biểu hiện huyết khối và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm bệnh nhân UTP không có biểu hiện huyết khối dài hơn có ý nghĩa so với nhóm có biểu hiện huyết khối với $p < 0,05$.

Bảng 3.8. Điểm nguy cơ theo Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối

Điểm \ Lâm sàng	Không huyết khối (n=111), n (%)	Có huyết khối (n=26), n (%)	P
0-1	82 (73,9)	21 (80,8)	$> 0,05$
2-3	29 (26,1)	5 (19,2)	

Nhận xét: không thấy có sự khác biệt về điểm dự đoán nguy cơ huyết khối theo mô hình Khorana và Ay theo biểu hiện lâm sàng huyết khối và nhóm không có biểu hiện huyết khối.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về biểu hiện huyết khối

Tỷ lệ huyết khối trong quần thể chung chiếm khoảng 1-3%, yếu tố nguy cơ huyết khối đã được xác định hoặc là do bất thường

di truyền, hoặc do bất thường mắc phải hoặc có thể cả hai. Trong những bất thường gây huyết khối thì ung thư là một trong những yếu tố nguy cơ rõ ràng và quan trọng nhất, chúng có thể làm tăng nguy cơ huyết khối 2-

4 lần. Có đến 18% bệnh nhân ung thư tử vong do NMP [5].

Trong 137 bệnh nhân UTP được điều trị và theo dõi tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu chúng tôi ghi nhận có 26 bệnh nhân có biểu hiện huyết khối (chiếm 19,0%).

Vị trí biểu hiện huyết khối, theo bảng 3.2 cho thấy nhồi máu não là gặp nhiều nhất chiếm 34,62%, tiếp theo là xơ vữa động mạch và huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới đều chiếm tỷ lệ như nhau là 15,38%. Nhồi máu động mạch phổi là 11,54% và huyết khối tĩnh mạch phổi là 3,85%.

Biểu hiện huyết khối theo thời gian điều trị, kết quả cho thấy trong 26 bệnh nhân được chẩn đoán huyết khối thì có 16/26 trường hợp (chiếm 61,5%) được phát hiện tại thời điểm chẩn đoán UTP, 4/26 (chiếm 15,4%) trường hợp xuất hiện huyết khối trong 6 tháng tiếp theo và có 6/26 (chiếm 23,1%) trường hợp biểu hiện huyết khối từ tháng thứ 6 đến tháng 12 sau khi được chẩn đoán UTP (bảng 3.3).

Tỷ lệ huyết khối trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tỷ lệ huyết khối của một số tác giả nước ngoài như Blom W.J và cs (2004) gặp bệnh nhân có biểu hiện huyết khối là 39/678 (chiếm 5,75%) trong đó chủ yếu là HKTM sâu có 17 bệnh nhân (43,6%), nhồi máu phổi 15 bệnh nhân (38,5%) và 7 bệnh nhân vừa có HKTM sâu vừa bị NMP (17,9%), tỷ lệ huyết khối cao hơn ở nhóm UTBM tuyến so với UTBM vảy (HR=3,1). Tỷ lệ huyết khối tăng lên trong giai đoạn hóa trị liệu, hoặc xạ trị hoặc khi có biểu hiện di căn xa. Tác giả cũng đề xuất nên điều trị chống đông cho bệnh nhân UTP hoặc bệnh nhân UTP có xuất hiện di căn xa để dự phòng huyết khối [5]. Theo Walker A.J và cs (2016) nghiên cứu 10.598 bệnh nhân UTP có HKTM là 364 bệnh nhân (chiếm 3,6%),

trong đó tỷ lệ gặp HKTM cao nhất ở UTBM tuyến là 27,5%, UTBM vảy 20,3%, UTBM tế bào nhỏ 9,1%. Thời gian trung vị chẩn đoán huyết khối là 107 ngày, trong đó nguy cơ huyết khối trong 6 tháng đầu là 76,7/1000 người/năm và 15,8/1000 người/năm trong 1 năm đầu sau chẩn đoán. Tỷ lệ huyết khối ở UTBM tuyến cao hơn so với UTBM vảy với HR=1,9. Tỷ lệ huyết khối ở nhóm di căn xa cao hơn so với nhóm không có di căn xa với HR=1,8. Tác giả thấy có liên quan giữa huyết khối với giải phẫu bệnh với $p=0,017$ [6]. Theo nghiên cứu của Chew H.K và cs (2008) nghiên cứu trên 91.933 bệnh nhân UTP thấy khoảng 3% bệnh nhân UTP biểu hiện HKTM trong vòng 2 năm đầu [81]. Buosi R (2013) nghiên cứu trên 307 bệnh nhân UTPKTBN có biểu hiện huyết khối là 36/307 (chiếm 11,7%) [7].

4.2. Một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát có biểu hiện huyết khối

Biểu hiện huyết khối theo mô bệnh học, cho thấy tỷ lệ huyết khối ở nhóm bệnh nhân UTBM vảy là 4/13 (chiếm 30,8%), UTBM thần kinh nội tiết là 1/4 (chiếm 25%), UTBM tuyến 19/104 (chiếm 18,3%) và UTBM tế bào nhỏ có 2/16 (chiếm 12,5%) (bảng 3.4).

Biểu hiện huyết khối theo giai đoạn bệnh, cho thấy huyết khối gặp chủ yếu ở nhóm bệnh nhân UTP giai đoạn muộn (giai đoạn IV ở nhóm UTPKTBN là 21/89 bệnh nhân chiếm 23,6%; giai đoạn lan tràn ở nhóm UTPTBN là 2/11 bệnh nhân chiếm 18,2%) (bảng 3.5).

Có nhiều yếu tố nguy cơ có thể gây ra huyết khối ở bệnh nhân ung thư, chẳng hạn như bệnh nhân bị bất động, sau phẫu thuật, tăng tiết các yếu tố tiền đông từ tế bào ung thư, phá hủy tế bào nội mô do hóa trị liệu, kích thích các tế bào nội mạc tiết các chất

tiền đông máu. Một số nghiên cứu thấy tỷ lệ huyết khối cao hơn ở nhóm UTBM tuyến. Điều này có thể được lý giải là do chất nhầy ung thư có thể hoạt hóa tiểu cầu và tạo cục huyết khối nhỏ. Do đó, phản ứng giữa chất nhầy ung thư với L-selectin của bạch cầu và P-selectin của tiểu cầu mà không cần tạo thrombin đi kèm [5].

Một số yếu tố nguy cơ theo thang điểm Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối cho thấy 100% bệnh nhân đều có chỉ số BMI<35. Vì vậy, chúng tôi xác định điểm cắt tối ưu dựa vào phân tích đường cong ROC. Qua phân tích 5 yếu tố nguy cơ chúng tôi thấy có mối liên quan giữa nồng độ D-dimer và chỉ số BMI với biểu hiện huyết khối đều có $p<0,05$ (bảng 3.6).

Xét nghiệm ROTEM với biểu hiện huyết khối, qua bảng 3.7 thấy hình ảnh tăng đông rất rõ rệt ở nhóm bệnh nhân có biểu hiện huyết khối. Tuy nhiên, chỉ có một số chỉ như $A5_{INTEM}$, MCF_{INTEM} , TPI_{INTEM} , MCF_{EXTM}

và MCF_{FIBTEM} là có khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có biểu hiện huyết khối với nhóm không có biểu hiện huyết khối ($p<0,05$).

Các tế bào ung thư có thể tiết các yếu tố đông máu, TF, những yếu tố này tham gia vào quá trình đông máu, hoạt hóa prothrombin trở nên tăng đông, tạo thuận lợi cho tế bào ung thư phát triển và tạo huyết khối. Chính tình trạng tăng đông làm tăng khả năng kết dính giữa tế bào u với thành mạch máu của cơ quan đích, từ đó làm tăng khả năng di căn xa của tế bào ung thư [8].

Thời gian sống trung bình ở nhóm bệnh nhân huyết khối 12,1 tháng ngắn hơn có ý nghĩa so với thời gian sống trung bình của nhóm không huyết khối là 16,4 tháng với $p<0,05$ (bảng 3.7).

Qua phân tích thang điểm Khorana và Ay với nguy cơ biểu hiện huyết khối, cho thấy chưa có mối liên quan giữa thang điểm nguy cơ theo Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối với $p>0,05$ (bảng 3.8).

Bảng 4.1. Yếu tố nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân ung thư theo thang điểm của Khorana và Ay

		Thông số		Điểm
		Nguy cơ rất cao	Dạ dày, tụy	
Khorana và cs	Vị trí ung thư	Nguy cơ cao	Phổi, u lymphô, phụ khoa, mật, tinh hoàn	1
		SLTC		≥350 G/L
	HST hoặc dùng thuốc kích sinh hồng cầu		<100g/L	1
	SLBC		>11 G/L	1
	BMI		≥35kg/m ²	1
	Ay và cs	D-dimer		≥1,44µg/ml (≈2,88mg/L FEU)
sP-Selectin		>53.1ng/ml	1	

Theo thang điểm này, chúng được cộng dồn và phân nhóm nguy cơ như sau: nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp (0 điểm) thì nguy cơ huyết khối là 0,3% trong thời gian 2,5

tháng; nhóm nguy cơ trung bình (1-2 điểm) thì nguy cơ huyết khối là 2%; nhóm nguy cơ cao (≥ 3 điểm) thì nguy cơ huyết khối là 6,7% [9], [10], [11], [12].

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả thu được, huyết khối là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân UTP và thường đi kèm với tiên lượng xấu cụ thể là:

+ Tỷ lệ huyết khối là 19,0%, thời gian xuất hiện huyết khối chủ yếu ngay tại thời điểm làm chẩn đoán 61,5%.

+ Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ D-dimer $\geq 2,88\text{mg/L}$ ở nhóm huyết khối là 30,8% cao hơn ở nhóm không có biểu hiện huyết khối là 10,8% (với $p < 0,01$).

+ Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm không biểu hiện huyết khối là $16,4 \pm 8,2$ và nhóm có biểu hiện huyết khối là $12,1 \pm 8,7$ (với $p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tamara A. Sussman, Mohamed E. Abazeed, Keith R. McCrae, Alok A. Khorana** (2019). RNA expression and risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:117–123.
2. **Carolina Vitale, Maria D'Amato, Paolo Calabrò, Anna Agnese Stanziola, Mauro Mormile and Antonio Molino** (2015). Multidisciplinary Respiratory Medicine 10:28, 1-9.
3. **Trần Thanh Tùng** (2015). Nghiên cứu hoạt tính một số yếu tố đông máu và kháng đông sinh lý trên bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu và CS** (2012). Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa. tr 318-322.
5. **Blom J.M, Osanto S, Rosendaal F.R** (2004). The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1760-1765.
6. **Walker A.J, Baldwin D.R, Card T.R et al** (2016). Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data. *Br J Cancer*, 115(1), 115-121.
7. **Buosi R, Borra G, Oscar A et al** (2013). Venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients: retrospective analysis of cases treated at the Oncology Day Hospital of Novara, Italy. *Italian Journal of Medicine*, 7(2), 113-117.
8. **Yang L., Dong H., Li Z et al** (2018). Correlation between circulating tumor cells and D-D and platelet in patients with pulmonary malignancies. *Oncol Lett*, 15(2), 2169-2172.
9. **Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E et al** (2008). Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 111 (10), 4902-4907.
10. **Ay C., Dunkler D., Marosi C et al** (2010). Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*, 116 (24), 5377-5382.
11. **Ay C and Pabinger I** (2015). VTE risk assessment in cancer. Who needs prophylaxis and who does not? *Hamostaseologie*, 35 (4), 319-324.
12. **Kuderer N.M and Lyman G.H** (2014). Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thrombosis Research*, 133, S122-S127.

ĐẶC ĐIỂM ĐÀN HỒI CỤC MÁU ĐỒ (ROTEM) TRÊN BỆNH NHÂN MỔ TIM HỞ TẠI BỆNH VIỆN TW HUẾ

Lê Thị Xuân Thăng³, Phan Thị Thuỳ Hoa²
Nguyễn Đắc Duy Nghiê¹, Phan Hoàng Duy², Lê Phan Minh Triết¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm đông cầm máu bằng xét nghiệm ROTEM trên bệnh nhân mổ tim hở và khảo sát mối tương quan giữa xét nghiệm ROTEM với lượng máu mất sau mổ trên bệnh nhân mổ tim hở. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 68 bệnh nhân mổ tim hở tại khoa Ngoại Tim mạch - Lồng ngực, Bệnh viện Trung ương Huế. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $56,20 \pm 17,95$ và bệnh lý mạch vành chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,6%. Chảy máu có ý nghĩa lâm sàng và không có ý nghĩa lâm sàng chiếm tỉ lệ lần lượt là 22,1% và 77,9%. Thời gian chảy máu kéo dài của INTEM, EXTEM và FIBTEM chiếm tỷ lệ lần lượt là 25%, 16% và 48,5%. Các chỉ số A5, A10 của INTEM, EXTEM, FIBTEM giảm với tỷ lệ lần lượt là 17,6%, 10,3%, 13,2%, 8,8%, 2,9%, 10,3%. Các chỉ số thời gian đông máu, góc anpha, A5 của INTEM, EXTEM và FIBTEM khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng và không có ý nghĩa lâm sàng ($p \leq 0,05$). Chỉ số A10 của INTEM và FIBTEM khác biệt có ý nghĩa thống

kê giữa 2 nhóm trên ($p < 0,05$) nhưng của EXTEM thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số INTEM CT, EXTEM CT và FIBTEM CT có mối tương quan thuận với lượng máu mất sau mổ ($r > 0$, $p < 0,05$), ngược lại các chỉ số INTEM ANPHA, INTEM A5, INTEM A10, FIBTEM ANPHA, FIBTEM A5, FIBTEM A10 có tương quan nghịch với lượng máu mất sau mổ ($r < 0$, $p < 0,05$).

Từ khóa: mổ tim hở, ROTEM, INTEM, EXTEM, FIBTEM.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF ROTATIONAL THROMBOELASTOMETRY (ROTEM) OF OPEN-HEART SURGERY PATIENTS AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Background: To describe the characteristics of hemostasis and coagulation by ROTEM of open-heart surgery patients and investigate the correlation between ROTEM test and hemorrhage in these patients. **Materials and method:** A descriptive cross-sectional study of 68 open-heart surgery patients at department of Thoracic-Cardiovascular Surgery – Hue Central from March of 2020 to July of 2021. **Results:** The mean age of the study group was $56,20 \pm 17,95$ and coronary heart disease accounted for the highest rate, accounting for 42,6%. Clinically significant and non-clinical hemorrhage were 22,1% and 77,9%, respectively. Prolonged clotting time (CT) of INTEM, EXTEM and FIBTEM accounted for 25%, 16% and 48,5%, respectively. Indexes A5, A10 of INTEM, EXTEM, FIBTEM decreased by 17,6%, 10,3%,

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

²BV TW Huế

³Bệnh viện Minh Thiện

Chịu trách nhiệm chính: Lê Phan Minh Triết

SĐT: 0913.434.802

Email: lpmtriet@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 03/10/2022

13,2%, 8,8%, 2,9%, 10,3%, respectively. Indexes of CT, alpha angle, A5 of INTEM, EXTEM and FIBTEM have statistically significant differences between the two hemorrhage groups with and without clinical significance ($p \leq 0,05$). The A10 index of INTEM and FIBTEM had a statistically significant difference between the two groups ($p < 0,05$), but the difference of EXTEM was not statistically significant ($p > 0,05$). INTEM CT, EXTEM CT and FIBTEM CT indexes had a positive correlation with postoperative hemorrhage ($r > 0$, $p < 0,05$), in contrast to INTEM ANPHA, INTEM A5, INTEM A10, FIBTEM ANPHA, FIBTEM A5, FIBTEM A10 had negative correlation with postoperative hemorrhage ($r < 0$, $p < 0,05$).

Keywords: open-heart surgery, ROTEM, INTEM, EXTEM, FIBTEM.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay nhu cầu mổ tim hở trên thế giới cũng như Việt Nam ngày càng gia tăng. Ở Việt Nam, hằng năm có khoảng 6.500 trẻ sơ sinh bị tim bẩm sinh, 10.000 người bị bệnh van tim mắc phải, trong đó gần 50% cần phải can thiệp phẫu thuật [2].

Mổ tim hở là một lĩnh vực hết sức đặc thù, đòi hỏi trình độ chuyên môn kỹ thuật cao trong chẩn đoán, hồi sức, tuần hoàn ngoài cơ thể và trong phẫu thuật. Do tính phức tạp của cuộc mổ, thời gian kéo dài và sử dụng máy tuần hoàn ngoài cơ thể, nhiều bất thường về đông máu, số lượng và chức năng tiểu cầu, tiêu sợi huyết đã xảy ra và gây hậu quả chảy máu nặng nề. Số lượng tiểu cầu thấp khi kết thúc phẫu thuật có liên quan đến chảy máu trầm trọng trong phẫu thuật tim mạch sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể. Tỷ lệ mổ lại chiếm từ 3 - 14% trong các trường hợp chảy máu, trong đó nguyên nhân chảy máu có thể điều chỉnh bằng mổ lại chỉ chiếm 67% [3], [7], [11].

Tiện ích lâm sàng của các xét nghiệm đông cầm máu chuẩn bị hạn chế bởi thời gian thực hiện quá lâu, không đánh giá được tiêu sợi huyết quá mức và việc sử dụng heparin trong tuần hoàn ngoài cơ thể gây khó khăn trong việc đánh giá thiếu các yếu tố đông máu. Xét nghiệm đàn hồi cục máu đông (ROTEM) tỏ ra hữu hiệu để đánh giá cầm máu và hướng dẫn truyền các sản phẩm máu ở bệnh nhân chảy máu [4]. Để góp phần dự phòng và điều trị các rối loạn đông cầm máu cũng như tạo tiền đề cho việc ứng dụng ROTEM vào việc hướng dẫn truyền máu trong phẫu thuật tim hở chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu mô tả đặc điểm đông cầm máu bằng xét nghiệm ROTEM trên bệnh nhân mổ tim hở và khảo sát mối tương quan giữa xét nghiệm ROTEM với lượng máu mất sau mổ trên bệnh nhân mổ tim hở.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 68 bệnh nhân mổ tim hở tại Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện TW Huế từ 03/2020 đến 07/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang có theo dõi.

Phương tiện nghiên cứu: hệ thống ROTEM delta (của hãng TEM InnoV - Ations GmbH - Đức, pipette tự động và Cốc (cuvette) đựng máu xét nghiệm (đi kèm theo máy ROTEM® delta), dung dịch phản ứng: in-tem®, ex-tem®, fib-tem®, ap-tem®/t ap-tem® và hap-tem® (được cung cấp bởi TEM InnoV-Ations GmbH).

Xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm về chẩn đoán của mẫu nghiên cứu****Bảng 1. Đặc điểm về chẩn đoán của mẫu nghiên cứu**

Chẩn đoán	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Bệnh lý mạch vành	29	42,6
Bệnh lý van 2, 3 lá	16	23,5
Bệnh van động mạch chủ	12	17,6
Bệnh van tim phối hợp	6	8,8
Tứ chứng Fallot	2	2,9
Thông liên thất	3	4,4
Tổng cộng	68	100

Trong nhóm bệnh nghiên cứu thì bệnh lý mạch vành chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm tỷ lệ 42,6% và thấp nhất là tứ chứng Fallot với tỷ lệ 2,9%.

3.2. Phân bố về mức độ chảy máu**Bảng 2. Phân bố về mức độ chảy máu**

Chảy máu	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Có ý nghĩa lâm sàng	15	22,1
Không có ý nghĩa lâm sàng	53	77,9
Tổng	68	100%

Chảy máu có ý nghĩa lâm sàng gặp ở 15 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 22,1%, chảy máu không có ý nghĩa lâm sàng gặp ở 53 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 77,9%.

3.3. Đặc điểm đông cầm máu trên máy ROTEM**Bảng 3. Phân bố về giá trị CT (Clotting Time)**

Tên xét nghiệm	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
INTEM CT		
Bình thường	51	75,0
Kéo dài	17	25,0
EXTEM CT		
Bình thường	52	76,5
Kéo dài	16	23,5
FIBTEM CT		
Bình thường	34	50,0
Kéo dài	33	48,5
Ngắn	1	1,5

Xét nghiệm con đường đông máu nội sinh có INTEM CT kéo dài ở 17 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 25%, xét nghiệm con đường đông máu ngoại sinh có EXTEM CT kéo dài ở 16 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 23,5%, FIBTEM CT kéo dài ở 33 bệnh nhân (48,5%) và rút ngắn ở 1 bệnh nhân (1,5%).

3.4. Phân bố về biên độ cục đông**Bảng 4. Phân bố về biên độ cục đông A5, A10**

Tên xét nghiệm	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
INTEM A5		
Bình thường	51	75,0
Giảm	12	17,6
Tăng	5	7,4
INTEM A10		
Bình thường	55	80,9
Giảm	7	10,3
Tăng	6	8,8
EXTEM A5		
Bình thường	52	76,5
Giảm	9	13,2
Tăng	7	10,3
EXTEM A10		
Bình thường	54	79,4
Giảm	6	8,8
Tăng	8	11,8
FIBTEM A5		
Bình thường	46	67,6
Giảm	2	2,9
Tăng	20	29,4
FIBTEM A10		
Bình thường	51	75
Giảm	7	10,3
Tăng	10	14,7%

Các chỉ số A5 của INTEM, EXTEM, FIBTEM giảm với tỷ lệ lần lượt là 17,6%, 13,2%, 2,9%. Các chỉ số A10 của INTEM, EXTEM, FIBTEM giảm với tỷ lệ lần lượt là 10,3%, 8,8%, 10,3%.

3.5. So sánh các chỉ số INTEM, EXTEM, FIBTEM giữa nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng và nhóm chảy máu không có ý nghĩa lâm sàng**Bảng 5. So sánh các chỉ số INTEM, EXTEM, FIBTEM giữa nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng và nhóm chảy máu không có ý nghĩa lâm sàng**

	Chảy máu có ý nghĩa lâm sàng (n = 15)	Chảy máu không có ý nghĩa lâm sàng (n = 53)	p
INTEM CT	375,13 ± 328,58	193,40 ± 27,71	p < 0,05
INTEM ANPHA	63,73 ± 19,43	75,45 ± 3,97	p < 0,05
INTEM A5	36,87 ± 14,59	46,74 ± 6,69	p < 0,05

INTEM A10	44,67 ± 16,3	56,62 ± 6,01	p < 0,05
EXTEM CT	101,53 ± 30,31	62,09 ± 11,30	p < 0,05
EXTEM ANPHA	67,87 ± 10,32	74,85 ± 6,03	p < 0,05
EXTEM A5	36,87 ± 10,91	45,08 ± 7,7	p < 0,05
EXTEM A10	48,67 ± 13,22	54,72 ± 7,18	p > 0,05
FIBTEM CT	73,60 ± 12,67	60,11 ± 14,56	p < 0,05
FIBTEM ANPHA	62,33 ± 20,06	73,83 ± 11,93	p < 0,05
FIBTEM A5	8,6 ± 7,84	17,81 ± 8,47	p < 0,05
FIBTEM A10	9,87 ± 8,01	19,68 ± 8,90	p < 0,05

Các chỉ số thời gian đông máu, góc anpha, A5 của INTEM, EXTEM và FIBTEM khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng và không có ý nghĩa lâm sàng ($p \leq 0,05$). Chỉ số A10 của INTEM và FIBTEM khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm trên ($p < 0,05$) nhưng của EXTEM thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.6. Tương quan giữa các chỉ số ROTEM với lượng máu mất sau mổ

Bảng 6. Tương quan giữa các chỉ số ROTEM với lượng máu mất sau mổ

	Hệ số tương quan r	P
INTEM CT	0,372	p < 0,05
INTEM ANPHA	0,345	p < 0,05
INTEM A5	0,318	p < 0,05
INTEM A10	0,311	p < 0,05
EXTEM CT	0,596	p < 0,05
EXTEM ANPHA	0,233	p > 0,05
EXTEM A5	0,230	p > 0,05
EXTEM A10	0,107	p > 0,05
FIBTEM CT	0,317	p < 0,05
FIBTEM ANPHA	0,271	p < 0,05
FIBTEM A5	0,329	p < 0,05
FIBTEM A10	0,320	p < 0,05

Chỉ số INTEM CT, EXTEM CT và FIBTEM CT có mối tương quan thuận với lượng máu mất sau mổ ($r > 0$, $p < 0,05$), ngược lại các chỉ số INTEM ANPHA, INTEM A5, INTEM A10, FIBTEM ANPHA, FIBTEM A5, FIBTEM A10 có tương quan nghịch với lượng máu mất sau mổ ($r < 0$, $p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về mẫu nghiên cứu

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $56,2 \pm 17,9$. Trong các nghiên cứu quan sát của các tác giả Bakhshandeh H và cộng sự (n = 25), Aurora Espinosa và

cộng sự (n = 35), Rik H.G. Olde Engberink và cộng sự (n = 97) độ tuổi trung bình lần lượt là $56,04 \pm 12,49$, 63, 62 [6], [9], [10]. So với kết quả từ các nghiên cứu trên, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là gần tương đương nhau. Theo bảng 1 cho thấy

trong nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ bệnh mạch vành chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 42,6%). Tỷ lệ này cao hơn so với tác giả Hoàng Thị Anh Thư (2010) là 7,5% [5]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh lý van 2 lá, 3 lá và bệnh lý van động mạch chủ chiếm tỷ lệ lần lượt là 23,5% và 17,6% cao hơn so với tác giả Hoàng Thị Anh Thư (bệnh van tim chiếm 12,3%), có thể do chúng tôi lấy mẫu bất kỳ, không chú trọng đến bất kỳ bệnh lý nào cụ thể.

4.2. Đặc điểm về lượng máu mất của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 15 trên tổng số 68 bệnh nhân chảy máu có ý nghĩa lâm sàng sau mổ, chiếm 22,1%. Kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Meesters Michael I cùng cộng sự [12]. Theo nghiên cứu này, bệnh nhân chảy máu có ý nghĩa lâm sàng sau phẫu thuật tim có tuần hoàn ngoài cơ thể chiếm 11,4%. Kết quả khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Meesters Michael I. có thể do ngưỡng chảy máu có ý nghĩa lâm sàng sau mổ khác nhau. Định nghĩa về mất máu đáng kể khác nhau giữa các nghiên cứu, không chỉ các giá trị giới hạn và thời gian đo lượng máu mất, việc bao gồm dẫn lưu ống ngực trong mổ và truyền sản phẩm máu cũng khác nhau. Việc phân loại tình trạng mất máu sau phẫu thuật vẫn còn khó khăn mặc dù đã cố gắng đi đến một định nghĩa chung cho chảy máu sau phẫu thuật có ý nghĩa lâm sàng [8].

4.3. Đặc điểm của xét nghiệm đông cầm máu trên máy ROTEM

4.3.1. Đặc điểm xét nghiệm INTEM

Theo bảng 3 và bảng 4 kết quả INTEM CT tăng ở 17 bệnh nhân chiếm tỷ lệ (25%), INTEM A5 giảm ở 12 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 17,6%, INTEM A10 giảm ở 7 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 10,3% thể hiện tình trạng giảm đông. Theo bảng 5 xét nghiệm INTEM CT ở nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng dài hơn, góc anpha nhỏ hơn và các chỉ số A5, A10 ngắn hơn nhóm chảy máu không có ý nghĩa lâm sàng, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu của Trương Phạm Hồng Diễm về chỉ số ROTEM trên 40 bệnh nhân phẫu thuật tim trẻ em có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể ghi nhận các chỉ số CT, CFT dài hơn và các chỉ số A5, A10, A20, A30, MCF ở ngắn hơn ở nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng so với nhóm chảy máu không có ý nghĩa lâm sàng, phản ánh sự thiếu hụt yếu tố đông máu nội sinh và ảnh hưởng của heparin trong quá trình chạy tuần hoàn ngoài cơ thể, đồng thời phản ánh sự thiếu hụt fibrinogen, tiểu cầu, yếu tố XIII [1].

4.3.2. Đặc điểm xét nghiệm EXTEM

Ở nghiên cứu của chúng tôi, ở bảng 3 và bảng 4 ghi nhận chỉ số EXTEM CT kéo dài ở 16 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 23,5%, chỉ số EXTEM A5, EXTEM A10 giảm lần lượt ở 9 và 6 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 13,2% và 8,8%.

Theo bảng 5 các chỉ số của xét nghiệm EXTEM gồm CT dài hơn, góc ANPHA nhỏ hơn, các chỉ số A5, ngắn hơn ở nhóm bệnh nhân chảy máu có ý nghĩa lâm sàng, và sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, chỉ số A10 khác biệt

không ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Trương Phạm Hồng Diễm và cộng sự. Ở nghiên cứu này, chỉ số EXTEM CT dài hơn ở nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, chỉ số EXTEM A5, A10 ngắn hơn ở nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,035, 0,041 [1].

4.3.3. Đặc điểm xét nghiệm FIBTEM

Theo nghiên cứu của chúng tôi, ở bảng 4 ghi nhận chỉ số FIBTEM CT dài hơn, các chỉ số FIBTEM ANPHA, FIBTEM A5, FIBTEM A10 ngắn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân chảy máu có ý nghĩa lâm sàng so với nhóm bệnh nhân chảy máu không có ý nghĩa lâm sàng. Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Trương Phạm Hồng Diễm và cộng sự, thực hiện trên bệnh nhân phẫu thuật tim trẻ em, ở nghiên cứu này các chỉ số CT dài hơn, A5, A10, A20, A30, MCF ngắn hơn ở nhóm bệnh nhân chảy máu có ý nghĩa lâm sàng [1].

4.4. Mỗi tương quan giữa các chỉ số ROTEM với lượng máu mất sau mổ

4.4.1. Mỗi tương quan giữa INTEM với lượng máu mất sau mổ

Theo nghiên cứu của chúng tôi chỉ số INTEM CT có mối tương quan thuận trung bình với lượng máu mất sau mổ với $r = 0,372$, các xét nghiệm INTEM ANPHA, INTEM A5, INTEM A10 có tương quan nghịch trung bình với lượng máu mất sau mổ ($0,3 < |r| < 0,5$). Kết quả này cho thấy sự ảnh hưởng của thiếu hụt các yếu tố đông máu

đường nội sinh, fibrinogen, tiểu cầu và kháng đông lên lượng máu mất sau mổ. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của Trương Phạm Hồng Diễm [1]. Ở kết quả này ghi nhận có mối tương quan trung bình giữa các trị số CT, A5, A10, tuy nhiên CFT, góc ANPHA có mối tương quan mạnh với lượng máu mất 12 giờ sau mổ.

4.4.2. Mỗi tương quan giữa EXTEM với lượng máu mất sau mổ

Chỉ số EXTEM CT có tương quan trung bình với lượng máu mất sau mổ, trong đó các chỉ số ANPHA, A5, A10 không có tương quan với lượng máu mất. Chỉ số EXTEM khác biệt có ý nghĩa thống kê và có tương quan với lượng máu mất sau mổ 6 giờ, cho thấy sự ảnh hưởng của thiếu hụt yếu tố đông máu con đường ngoại sinh, fibrinogen, tiểu cầu, yếu tố XIII lên chảy máu sau mổ. Nghiên cứu của chúng tôi khác với Trương Phạm Hồng Diễm, ở nghiên cứu này các chỉ số CT, CFT, ANPHA, A5 và A10 có tương quan với lượng máu mất 12 giờ sau phẫu thuật, trong đó các chỉ số CT, CFT và ANPHA có tương quan mạnh, các chỉ số A5 và A10 có tương quan trung bình với máu mất sau mổ.

4.4.3. Mỗi tương quan giữa FIBTEM với lượng máu mất sau mổ

Các chỉ số FIBTEM CT, FIBTEM A5, FIBTEM A10 có tương quan trung bình với lượng máu mất sau mổ ($0,3 < |r| < 0,5$), chỉ số FIBTEM ANPHA có mối tương quan yếu với lượng máu mất sau mổ. Kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu của Trương Phạm Hồng Diễm, ở nghiên cứu này, các chỉ

số của FIBTEM đều có mối tương quan mạnh với lượng máu mất sau mổ [1]. Sự tương quan giữa các chỉ số FIBTEM với lượng máu mất sau mổ góp phần phản ánh cơ chế chảy máu chính sau phẫu thuật tim liên quan đến fibrinogen. Xét nghiệm ROTEM phản ánh tất cả các thành phần và điều kiện của quá trình cầm máu, bao gồm tiểu cầu, các yếu tố đông máu, các chất ức chế tự nhiên trong máu toàn phần và các tương tác của nó, cũng như tiêu sợi huyết. Và các yếu tố này đều bị rối loạn sau THNCT. Do đó, xét nghiệm FIBTEM tỏ ra ưu thế hơn xét nghiệm định lượng fibrinogen bằng phương pháp Clauss trong việc tiên đoán chảy máu sau mổ.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm đông cầm máu bằng xét nghiệm ROTEM trên 68 bệnh nhân mổ tim hở với tuần hoàn ngoài cơ thể, chúng tôi đi đến một số kết luận sau:

- Các chỉ số INTEM, EXTEM, FIBTEM thay đổi có ý nghĩa thống kê trên nhóm chảy máu có ý nghĩa lâm sàng.

- Tương quan giữa đông máu chuẩn và ROTEM với lượng máu mất sau mổ: các chỉ số INTEM CT, INTEM ANPHA, INTEM A5, INTEM A10, FIBTEM CT, FIBTEM ANPHA, FIBTEM A5, FIBTEMA10 có mối tương quan trung bình với lượng máu mất sau mổ với hệ số tương quan r lần lượt là 0,372, - 0,345, - 0,318, - 0,311, - 0,317, - 0,271, - 0,329, - 0,320. EXTEM CT có mối tương quan mạnh với lượng máu mất sau mổ $r = 0,596$.

VI. KIẾN NGHỊ

Tiến hành kiểm tra chức năng đông máu cho những bệnh nhân mổ tim hở với tuần hoàn ngoài cơ thể bằng xét nghiệm ROTEM để đánh giá tổng quát hơn về quá trình đông máu của bệnh nhân, qua đó giúp phát hiện sớm và điều trị kịp thời các rối loạn đông máu xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trương Phạm Hồng Diễm**, Nghiên cứu đánh giá vai trò của xét nghiệm đàn hồi cục máu đông (ROTEM) trên bệnh nhân phẫu thuật tim trẻ em có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể tại bệnh viện Chợ Rẫy, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú - Chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Thành phố Hồ Chí Minh, Trường Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, 2019.
2. **Nguyễn Khánh Dur**, "Tình hình mang tính thời sự của phẫu thuật tim ở Việt Nam", Tạp chí Tim mạch học, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học - Đại hội tim mạch học quốc gia lần thứ VIII, 2000, tr. 186 - 187.
3. **Nguyễn Ngọc Minh**, "Duyệt xét lại các ứng dụng xét nghiệm cầm máu đông máu, sử dụng máu và chế phẩm trong phẫu thuật lồng ngực tim mạch", Kỷ yếu hội nghị khoa học, 2011, tr. 255 - 275.
4. **Nguyễn Huy Thạch và Nguyễn Thị Thanh**, "Rối loạn đông máu ở bệnh nhân đa chấn thương, vai trò xét nghiệm ROTEM trong chẩn đoán và điều trị", Tạp chí Y học Việt Nam, Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành huyết học - Truyền máu, 446, 2016, tr. 521 - 526.
5. **Hoàng Thị Anh Thư**, Nghiên cứu sự biến đổi một số chỉ số huyết học trên bệnh nhân mổ tim hở có tuần hoàn ngoài cơ thể tại bệnh

- viện Trung ương Huế, Luận văn thạc sỹ y học - Chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Huế, Trường Đại học Y Dược Huế, 2011.
6. **Bakhshandeh H., Mostafa A., Behshid G., et al.**, “Role of ROTEM in Hemostatic Management During Adult Cardiac Surgery”, *Research in Cardiovascular Medicine*, 2016, Inpress.
 7. **Despotis G.J., Heinrich J., Lawrence T.G.**, “Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes”, *Clinical Chemistry*, 43(9), 1997, pp. 1684 - 1696.
 8. **Dyke C., Solomon A., Wulf D., et al.** Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery Elsevier, 2014.
 9. **Engberink Rik HG Olde, Gerhardus JAJM Kuiper, Rick JH Wetzels, et al.**, “Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery”, *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 28(2), 2014, pp. 210 - 216.
 10. **Espinosa A., Roar S., Vibeke V.**, “Comparison of three point-of-care testing devices to detect hemostatic changes in adult elective cardiac surgery: a prospective observational study”, *BMC Anesthesiology*, (7), 2014, pp. 1 - 7.
 11. **Ichikawa J., Yoshiko O., Mitsuharu K., et al.**, “Association between platelet count and postoperative blood loss in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and fresh frozen plasma administration guided by thromboelastometry”, *Circulation Journal*, 82(3), 2018, pp. 677 - 683.
 12. **Meesters Michael I., David B., et al.**, “Prediction of postoperative blood loss using thromboelastometry in adult cardiac surgery: cohort study and systematic review”, *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 32(1), 2018, pp. 141 - 150.

NHẬN XÉT HOẠT TÍNH GẮN COLLAGEN CỦA YẾU TỐ VON WILLEBRAND Ở BỆNH NHÂN VON WILLEBRAND TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW

Trần Thị Kiều My^{1, 2}, Đào Thị Thiết¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hoạt tính gắn collagen của yếu tố von Willebrand ở bệnh nhân von Willebrand di truyền tại Viện Huyết học Truyền máu TW.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 41 bệnh nhân chẩn đoán von Willebrand (vWD) di truyền tại Viện Huyết học Truyền máu TW.

Kết quả: Nồng độ hoạt tính gắn collagen đều giảm ở đối tượng nghiên cứu, cao nhất ở type 1 và thấp nhất ở type 3. Tỷ lệ vWF CB/Ag ở bệnh nhân type 2 thấp hơn so với type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong các bệnh nhân type 2, 20% có tỷ lệ vWF CB/Ag bình thường, phù hợp với type 2M. Nồng độ vWF: CBA và vWF: Act có mối tương quan chặt chẽ với $r = 0,88$.

Từ khóa: bệnh von Willebrand, hoạt tính von Willebrand, von Willebrand gắn collagen

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF COLLAGEN BINDING ACTIVITY OF VON WILLEBRAND FACTOR IN PATIENTS

¹*Viện Huyết học Truyền máu TW*

²*Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thiết

SĐT: 0985.546.228

Email: daothiet.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 24/8/2022

Ngày duyệt bài: 19/10/2022

WITH VON WILLEBRAND DISEASE AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: To evaluate collagen binding activity of von Willebrand factor in patients with hereditary von Willebrand disease in NIHBT

Method: This prospective study included 41 patients with hereditary vWD in NIHBT.

Results:

Collagen-binding activity reduced in all patients and the levels were highest in type 1 and lowest in type 3. vWF CB/Ag ratio of vWD type 2 was significantly lower compared to type 1 ($p < 0,001$). 20% of patients with vWD type 2 had normal CB/Ag ratio, consistent with type 2M. Activities determined with HaemosIL correlated with collagen-binding ($r = 0,88$, $p < 0.0001$)

Keywords: von Willebrand disease, von Willebrand Activity, Collagen binding

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Von Willebrand (vWD) là bệnh lý ưa chảy máu di truyền phổ biến trên thế giới, ước tính ảnh hưởng đến khoảng 1% dân số thế giới. Chẩn đoán xác định cũng như phân loại bệnh von Willebrand cần kết hợp nhiều phương pháp xét nghiệm phức tạp.^{1,2}

Xét nghiệm yếu tố von Willebrand (vWF) bao gồm đánh giá kháng nguyên và chức năng là những xét nghiệm không thể thiếu trong chẩn đoán vWD, trong đó có chức năng gắn với GPIb của tiểu cầu và chức năng gắn collagen (vWF: CB – collagen binding)³. Mặc dù 2 chức năng này là độc

lập, tuy nhiên trong các hướng dẫn chẩn đoán vWD hiện nay, chủ yếu vẫn tập trung vào xét nghiệm đánh giá chức năng gắn GPIIb của tiểu cầu. Xét nghiệm đánh giá khả năng gắn collagen (vWF: CB) đã chứng minh được vai trò của nó qua nhiều nghiên cứu trên thế giới, đặc biệt có ứng dụng trong phân loại von Willebrand. Hiện nay tại Việt Nam, xét nghiệm chẩn đoán von Willebrand gồm có xét nghiệm kháng nguyên và chức năng gắn GPIIb. Trong nghiên cứu này, xét nghiệm vWF: CB trên nhóm bệnh nhân vWD lần đầu tiên được thực hiện tại Việt Nam. Trong nghiên cứu, chúng tôi tiến hành đồng thời 2 xét nghiệm đánh giá hoạt tính vWF, từ đó nhận xét hoạt tính gắn collagen của bệnh nhân vWD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 41 bệnh nhân chẩn đoán vWD khám và điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu - TW.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ bao gồm 41 bệnh nhân chẩn đoán von Willebrand di truyền tại Viện Huyết học - Truyền máu TW.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Khám, thu thập các thông tin bệnh nhân như tuổi, giới, thể bệnh, xuất huyết.

Lấy mẫu trước khi bệnh nhân truyền chế phẩm. Mẫu xét nghiệm là máu toàn phần được chống đông bằng natri citrate 3,2% sau đó ly tâm với tốc độ 1500g/phút trong 15 phút. Xét nghiệm đánh giá chức năng gắn collagen vWF: CB thực hiện bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang trên hệ thống máy HemosIL-Acustar. Định lượng kháng nguyên yếu tố von Willebrand (vWF: Ag) sử dụng các hạt latex gắn kháng thể đặc hiệu với vWF và xét nghiệm liên quan đến chức năng gắn GPIIb tiểu cầu (vWF activity: Act) với các hạt latex được gắn kháng thể đặc hiệu với vị trí gắn với GPIIb trên phân tử vWF, 2 xét nghiệm này được thực hiện trên máy xét nghiệm đông máu tự động ACL-TOP 750.

Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh von Willebrand theo tiêu chuẩn ASH- ISTH – NHF -WFH 2021²

Ngưỡng cut – off nồng độ yếu tố von Willebrand: bình thường $\geq 50\%^2$

Tỷ lệ vWF: CB/Ag và vWF: Act/Ag: Bình thường $\geq 0,7^2$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=41)

Đặc điểm	Kết quả
Cỡ mẫu	41
Tuổi (năm)	$21,1 \pm 14,9$ (2– 68)
Giới	Nam/Nữ: 19 (46,3%)/ 22 (53,7%)
Type vWD	
1	4 (9,7%)
2	15 (36,6%)
3	22 (53,7%)

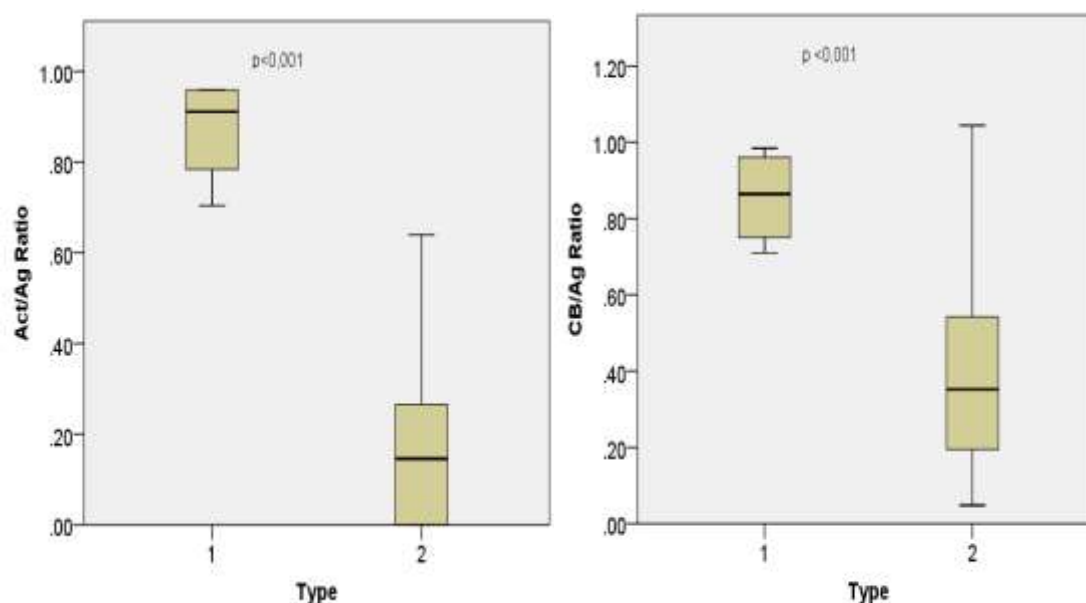
Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu $21,1 \pm 14,9$, tỷ lệ nam/nữ là 1/1,15; Bệnh nhân type 3 chiếm tỷ lệ cao nhất.

3.2. Đặc điểm xét nghiệm yếu tố von Willebrand

Bảng 2: Nồng độ yếu tố von Willebrand của đối tượng nghiên cứu (n = 41)

Chỉ số xét nghiệm vWF	$\bar{x} \pm SD$	(1) Type 1 (n=4)	(2) Type 2 (n = 15)	(3) Type 3 (n = 22)	p
vWF: CB (%)	$7,6 \pm 10,9$ (0 – 40)	$33,3 \pm 6,4$ (27,5 – 40)	$11,1 \pm 7,1$ (1,5 – 24,5)	$0,6 \pm 1,6$ (0 – 7,7)	p(1)(2)<0,05 p(1)(3)<0,05 p(2)(3)<0,05
vWF: Act (%)	$5,8 \pm 10,7$ (0 – 37,4)	$33,9 \pm 5,9$ (25 – 37,4)	$5,9 \pm 6,8$ (0 – 22)	$0,5 \pm 1,1$ (0 – 3,2)	p(1)(2)<0,05 p(1)(3)<0,05 p(2)(3)<0,05
vWF: Ag (%)	$17,1 \pm 19,8$ (0 – 72,1)	$38,7 \pm 2,9$ (35,5 – 42,7)	$33,7 \pm 17,9$ (8,0 – 72,1)	$1,9 \pm 1,5$ (0 – 5,0)	p(1)(2)>0,05 p(1)(3)<0,05 p(2)(3)<0,05

Nhận xét: Trung bình nồng độ vWF (kháng nguyên và hoạt tính) của nhóm nghiên cứu đều giảm. Nồng độ hoạt tính ở các type có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



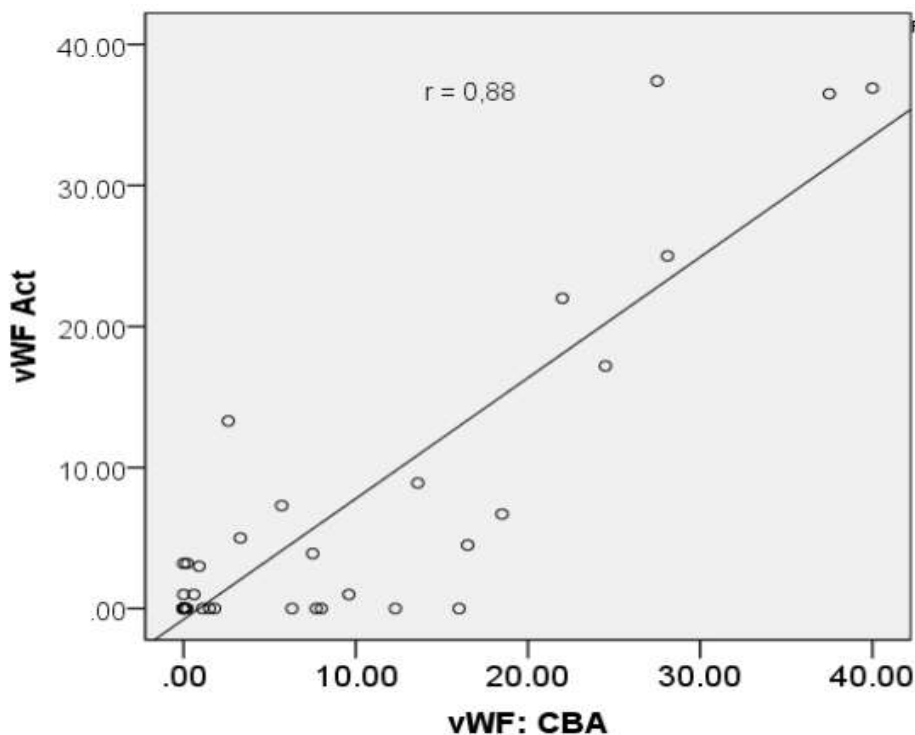
Biểu đồ 1: Tỷ lệ vWF: CB/Ag và vWF: Act/Ag ở bệnh nhân type 1 và type 2

Nhận xét: Tỷ lệ vWF: CB/Ag và vWF: Act/Ag ở bệnh nhân type 2 thấp hơn so với type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3: Đặc điểm phân bố tỷ lệ vWF: CB/Ag và vWF: Act/Ag ở bệnh nhân type 2 (n = 15)

Act/Ag \ CB/Ag	CB/Ag <0,7	CB/Ag ≥0,7	Tổng
Act/Ag <0,7	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)
Act/Ag ≥0,7	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Nhận xét: Trong các BN type 2, có 80% trường hợp có tỷ lệ vWF: CB/Ag <0,7.



Biểu đồ 2: Mối tương quan giữa vWF: CBA và vWF: Act

Nhận xét: vWF: CB và vWF: Act có mối tương quan chặt chẽ với $r = 0,88$

IV. BÀN LUẬN

Von Willebrand là một glycoprotein có cấu trúc phức tạp, đóng vai trò quan trọng trong quá trình dính của tiểu cầu với collagen của thành mạch khi bị tổn thương⁴.

Giảm số lượng và chức năng của yếu tố von Willebrand dẫn đến bệnh von Willebrand. Dựa vào đặc điểm bất thường, vWD được phân loại thành 3 type, trong đó type 1 và 3 liên quan đến giảm số lượng, type 2 do bất thường chức năng. Trong vWD

type 2, dựa vào các đặc điểm bất thường chức năng của vWF, type 2 được phân thành 2A, 2B, 2M, 2N¹.

Chẩn đoán cũng như phân loại bệnh von Willebrand cần kết hợp nhiều kỹ thuật xét nghiệm phức tạp và các hướng dẫn vẫn liên tục được nghiên cứu và cập nhật để khả năng chẩn đoán được chính xác hơn. Trong các kỹ thuật xét nghiệm hiện nay, xác định kháng nguyên và chức năng của vWF là kỹ thuật không thể thiếu trong chẩn đoán vWD³. Trong nghiên cứu này, 2 chức năng của vWF được đánh giá là khả năng gắn với GPIb của tiểu cầu gián tiếp sử dụng phương pháp miễn dịch gắn hạt latex và chức năng gắn collagen (CB) bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang.

Đối tượng nghiên cứu là 41 bệnh nhân được chẩn đoán vWD, trong độ tuổi trung bình $21,1 \pm 14,9$ tuổi, bệnh phân bố đồng đều ở cả nam và nữ. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm di truyền bệnh vWD do đột biến gen nằm trên NST thường¹. Trong 41 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân type 3 chiếm tỷ lệ cao nhất (53,7%) trong khi đó bệnh nhân type 1 chỉ chiếm 9,7%. Tỷ lệ phân bố thể bệnh của chúng tôi khác với các nghiên cứu đã công bố trên thế giới về thể bệnh vWD, type 1 chiếm tỷ lệ cao nhất. Sự khác biệt đó được giải thích do ở tại Việt Nam, hầu hết các bệnh nhân được tiếp cận với chẩn đoán khi có biểu hiện xuất huyết rõ rệt trên lâm sàng trong khi với vWD type 1 biểu hiện lâm sàng khá kín đáo, có những bệnh nhân không có biểu hiện xuất huyết rõ ràng.

Thực hiện đồng thời xét nghiệm yếu tố von Willebrand bao gồm kháng nguyên

vWF, hoạt tính liên quan đến gắn GPIb (vWF: Act) và khả năng gắn collagen (CB) trên 41 bệnh nhân (bảng 2). Nồng độ hoạt tính của vWF bao gồm hoạt tính gắn collagen và gắn GPIb đều giảm ở các bệnh nhân, trong đó thấp nhất ở type 3 và cao nhất ở type 1. Hoạt tính vWF giảm rõ rệt ở bệnh nhân type 2 so với type 1 ($p < 0,05$). Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm của các type vWD: thiếu hụt gần như hoàn toàn yếu tố vWF trong type 3 hoặc thiếu hụt một phần trong type 1 trong khi đó type 2 do bất thường chức năng yếu tố vWF nên nồng độ kháng nguyên vWF của type 2 và type 1 trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tỷ số hoạt tính vWF/Ag được sử dụng trong phân loại type 1 và type 2 với ngưỡng cut – off $\geq 0,7$ với type 1 và $< 0,7$ trong type 2. Biểu đồ 1 cho thấy tỷ lệ vWF: CB/Ag và vWF: Act/Ag ở bệnh nhân type 2 thấp hơn so với type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Để phân loại vWD type 2 cần phải làm xét nghiệm đánh giá von Willebrand multimer để xác định có thiếu hụt von Willebrand trọng lượng phân tử cao hay không. Tuy nhiên, kỹ thuật này thực hiện rất phức tạp, chi phí lớn, khó khăn trong việc triển khai nên vấn đề đặt ra là có thể sử dụng xét nghiệm khác để thay thế xét nghiệm von Willebrand multimer hay không³. Nghiên cứu của Veronica khi phân tích trên 574 trường hợp bao gồm 146 người khỏe mạnh, 351 type 1 và 77 type 2 với mục tiêu so sánh vWF: CB và vWF multimer. Tỷ lệ vWF: CB/Ag trung bình 1,1 với nhóm multimers bình thường, 0,51 với nhóm có phân bố

multimer bất thường ($p < 0,001$). Với ngưỡng cut off vWF: CB/Ag là 0,7, độ nhạy của tỷ lệ này là 99% với bất thường multimer ở nhóm nghiên cứu⁵. Qua nghiên cứu này, các tác giả khuyến nghị có thể dùng vWF: CB thay thế cho xét nghiệm đánh giá vWF multimer, tuy nhiên cần thêm những nghiên cứu để đánh giá đầy đủ hơn vai trò của vWF: CB. Theo tác giả Favaloro, vWF: CB có mối tương quan tốt hơn với sự hiện diện của vWF trọng lượng phân tử cao và nên kết hợp vWF: CB cùng với xét nghiệm hoạt tính gắn GPIb tiểu cầu trong chẩn đoán. Tỷ lệ vWF: CB/Ag bình thường và vWF Act/Ag giảm, khả năng cao do bất thường GPIb trong type 2M; Cả 2 tỷ số này đều giảm thì khả năng do thiếu vWF trọng lượng phân tử cao gặp trong type 2A, 2B⁶.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng tỷ số vWF: CB/Ag và vWF: Act/Ag trong phân loại vWD type 2. Theo bảng 3, 80% bệnh nhân type 2 có giảm đồng thời vWF: CB/Ag và vWF: Act/Ag, 3 bệnh nhân (20%) có giảm vWF: Act/Ag nhưng vWF: CB/Ag bình thường. Đặc điểm xét nghiệm của 3 bệnh nhân này phù hợp với vWD type 2M, tức là có giảm hoạt tính gắn GPIb nhưng không thiếu vWF trọng lượng phân tử cao.

Về mặt chức năng, vWF ngoài gắn với GPIb còn có chức năng gắn với collagen ở lớp nội mạc mạch tổn thương, do vậy nếu chỉ đánh giá chức năng gắn GPIb đơn độc có thể bỏ sót chẩn đoán hoặc phân loại nhầm. Sự gắn với collagen chỉ xảy ra được khi vị trí gắn với collagen trên vWF nguyên vẹn và vWF: CB ưu tiên gắn với vWF trọng lượng

phân tử cao. Khi sử dụng vWF: CB trong panel chẩn đoán và sử dụng thêm các tỷ lệ hoạt tính vWF gắn GPIb/Ag và CB/Ag có thể giúp chẩn đoán cũng như phân loại tốt hơn. Và một điều quan trọng, vWF: CB có mối tương quan với vWF trọng lượng phân tử cao, do vậy có thể hỗ trợ trong phân loại bệnh trong khi chưa triển khai được xét nghiệm vWF multimer⁷.

Chức năng gắn collagen và gắn với GPIb tiểu cầu là 2 chức năng độc lập, bất thường 1 trong 2 chức năng thì tiểu cầu đều không thể gắn với collagen thành mạch bị tổn thương. Biểu đồ 2 cho thấy mối tương quan rất chặt chẽ giữa vWF: CB và vWF: Act với hệ số r là 0,88. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Christoph Sucker khi phân tích 300 mẫu bệnh nhân, hệ số tương quan giữa 2 chỉ số này là 0,91⁸.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 41 bệnh nhân von Willebrand tại viện Huyết học Truyền máu TW, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có giảm nồng độ hoạt tính gắn collagen, thấp nhất ở type 3 và cao nhất ở type 1.
- Tỷ lệ vWF: CB/Ag ở bệnh nhân type 2 thấp hơn so với type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong các bệnh nhân type 2, trong đó 20% có vWF: CB/Ag bình thường, phù hợp với đặc điểm của type 2M.
- vWF: CBA và vWF: Act có mối tương quan rất chặt chẽ với $r = 0,88$.

VI. KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu, chúng tôi xin đưa kiến nghị bổ sung xét nghiệm vWF:CB vào bộ xét nghiệm chẩn đoán và phân loại vWD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ng C, Motto DG, Di Paola J.** Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015;125(13):2029-2037. doi:10.1182/blood-2014-08-528398
2. **James PD, Connell NT, Ameer B, et al.** ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5(1):280-300. doi:10.1182/bloodadvances.2020003265
3. **Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J.** Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology (Phila)*. 2016;48(4):303-318. doi:10.1016/j.pathol.2016.03.001
4. **Federici AB.** Current and emerging approaches for assessing von Willebrand disease in 2016. *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:41-49. doi:10.1111/ijlh.12540
5. **Flood VH, Gill JC, Friedman KD, et al.** Collagen binding provides a sensitive screen for variant von Willebrand disease. *Clin Chem*. 2013;59(4):684-691. doi:10.1373/clinchem.2012.199000
6. **Favaloro EJ.** Utility of the von Willebrand factor collagen binding assay in the diagnosis of von Willebrand disease. *Am J Hematol*. 2017;92(1):114-118. doi:10.1002/ajh.24556
7. **Favaloro EJ, Bonar R, Chapman K, Meiring M, Funk (adcock) D.** Differential sensitivity of von Willebrand factor (VWF) 'activity' assays to large and small VWF molecular weight forms: a cross-laboratory study comparing ristocetin cofactor, collagen-binding and mAb-based assays. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1043-1054. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04729.x
8. **Sucker C, Senft B, Scharf RE, Zotz RB.** Determination of von Willebrand factor activity: evaluation of the HaemosIL assay in comparison with established procedures. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2006;12(3):305-310. doi:10.1177/1076029606291428

PHẦN VI. MIỄN DỊCH – DI TRUYỀN – SHPT

MỘT SỐ BIẾN ĐỔI NHIỄM SẮC THỂ Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI GIAI ĐOẠN 2016-2021

Nguyễn Thanh Bình Minh¹, Nguyễn Tuấn Tùng¹,
Nguyễn Thị Cúc Nhung¹, Nguyễn Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số đột biến nhiễm sắc thể thường gặp ở bệnh nhân Đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai, giai đoạn 2016-2021.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 363 bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tủy xương theo tiêu chuẩn của IMWG 2014 tại bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả: 35,3% bệnh nhân ĐUTX có biến đổi về công thức nhiễm sắc thể (NST). Trong đó:

+ 82,8% là dạng đột biến phức tạp, tiên lượng xấu, kết hợp cả về số lượng và cấu trúc NST.

+ Tần suất đột biến gain(1q) là 39,84%, sau đó là đột biến del(13q)/-13 (24,2%) và 21,9% là các đột biến liên quan đến vùng gen IGH (14q32).

+ Đột biến trisomy/tetrasomy chủ yếu xảy ra ở các NST lẻ, với tần suất cao nhất là + 9 (28,57%),

+ Hầu hết các đột biến monosomy của mỗi NST xảy ra với tần suất dưới 10%, ghi nhận tần suất

-13 cao nhất (23,31%).

Từ khóa: Đa u tủy xương (ĐUTX), nhiễm sắc thể (NST)

SUMMARY

ABNORMAL CHROMOSOME IN MULTIPLE MYELOMA AT BACH MAI HOSPITAL BETWEEN JUNE 2016 AND 2021

Objective: To identify some common chromosomal mutation in patients with Multiple myeloma at Bach Mai hospital, between June 2016 and June 2021.

Methods: We reviewed the cytogenetic results from 363 patients who were diagnosed with MM by IMWG 2014 at Bach Mai hospital.

Results: Clonal chromosome abnormalities were detected in 35,3% (128/363) of the patients. Among these results, 128 cases (82,8%) had both numerical and structural chromosome abnormalities. Hyperdiploidy with structural cytogenetic aberrations was the most common finding (42,19%), followed by hypodiploidy with structural aberrations (23,44%).

Amplification of the long arm of chromosome 1, loss 13/ del(13q) and abnormality involving 14q32 were the most frequent abnormalities which were observed in 39,84%, 24,2% and 21,9%.

The most common numerical abnormalities were gains of chromosomes 9 with 28,57%.

Keywords: Multiple Myeloma, Chromosome.

¹Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Bình Minh

SĐT: 0987.680.224

Email: binhminhnt112@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là một bệnh lý ác tính của hệ tạo máu do sự tăng sinh đơn dòng các tế bào plasmato (tương bào) trong tủy xương. Bệnh được đặc trưng bởi những biến đổi phức tạp về di truyền ở cấp độ tế bào và phân tử. Những tiến bộ về Di truyền trong những năm gần đây đã cung cấp nhiều hiểu biết hơn về cơ chế bệnh sinh đồng thời cũng cung cấp các cơ sở lý luận cho việc phân loại nguy cơ trong bệnh ĐUTX [1] [2].

Hiện nay, tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu bệnh viện Bạch Mai, kỹ thuật nuôi cấy dịch tủy xương (DTX) để phân tích công thức NST tủy và kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) để xác định đột biến gen là xét nghiệm thường quy với các bệnh nhân ĐUTX. Đã có một số tác giả nghiên cứu về biến đổi NST cũng như các đột biến gen ở nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên cỡ mẫu của các nghiên cứu này còn thấp và các bất thường phát hiện được (đặc biệt là đột biến NST) còn hạn chế.

Nhằm góp phần tìm hiểu sâu hơn về một số đột biến NST thường gặp trong bệnh ĐUTX, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: “Xác định một số biến đổi nhiễm sắc

thể ở bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai, giai đoạn 2016- 2021”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu: 363 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ĐUTX đến khám và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 06/2016 đến tháng 06/2021.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ĐUTX theo IMWG 2014 [3] tại trung tâm Huyết học- Truyền máu, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 06/2016 đến tháng 06/2021 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 6 năm 2021.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

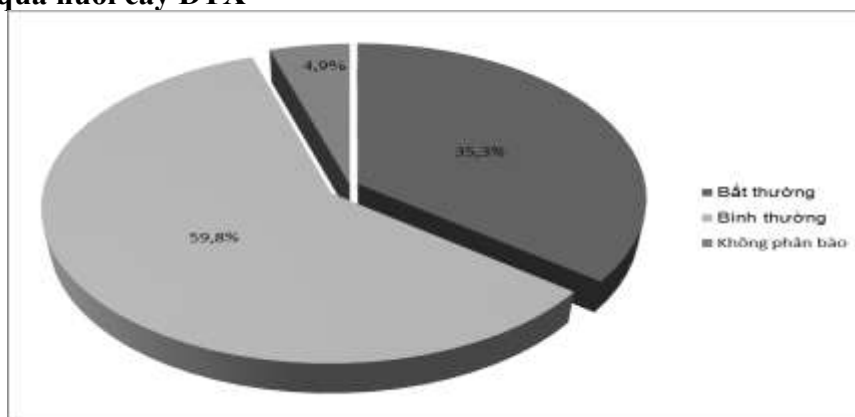
Nghiên cứu mô tả cắt ngang có hồi cứu, tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập kết quả Phân tích công thức NST của các bệnh nhân ĐUTX được khám và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nuôi cấy DTX



Biểu đồ 3.1. Kết quả nuôi cấy DTX

Nhận xét: Biểu đồ 3.1 cho thấy sau nuôi cấy 363 mẫu ĐTX, thu được 128 mẫu (35,3%) có cho kết quả công thức NST bất thường, 217 mẫu cho kết quả công thức NST bình thường (chiếm 59,8%). Có 4,9% (18 mẫu) nuôi cấy không phân bào.

3.2. Các dạng đột biến NST thu được

Bảng 3.1. Các dạng đột biến NST thu được

Dạng đột biến	N	%
Chỉ đột biến số lượng NST	13	10,16
Tăng bội	7	5,47
Thiếu bội	6	4,69
Chỉ đột biến cấu trúc NST	9	7,03
Phối hợp cả dạng đột biến số lượng và cấu trúc NST	106	82,81
Gần tứ bội (81-103)	3	2,34
Gần tam bội (58-80)	11	8,59
Tăng bội (47-57)	54	42,19
Thiếu bội (39-45)	30	23,44
Nhị bội/ Giả nhị bội	8	6,25
TỔNG SỐ BỆNH NHÂN CÓ ĐỘT BIẾN	128	100%

Nhận xét: Trong số 128 trường hợp có biến đổi công thức NST, dạng đột biến phối hợp cả số lượng và cấu trúc chiếm tỷ lệ cao nhất (82,81%).

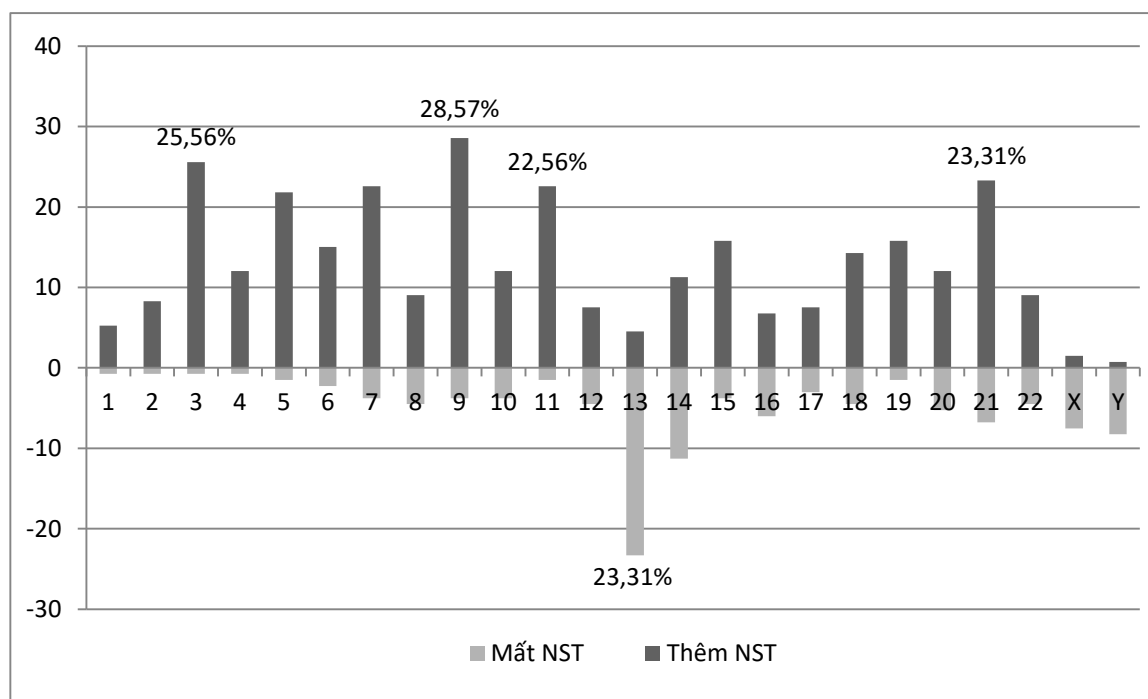
3.3. Tần suất một số dạng đột biến thường gặp trong ĐUTX



Biểu đồ 3.2. Tần suất một số dạng đột biến thường gặp trong ĐUTX

Nhận xét: Tần suất đột biến gain(1q) là 39,84%, sau đó là đột biến del(13q)/-13 (24,2%) và các đột biến liên quan đến vùng gen IGH (14q32). Thấp nhất là tần suất đột biến del(17p)/-17 (3,13%).

3.4. Tần suất đột biến số lượng của từng NST trong bệnh ĐUTX



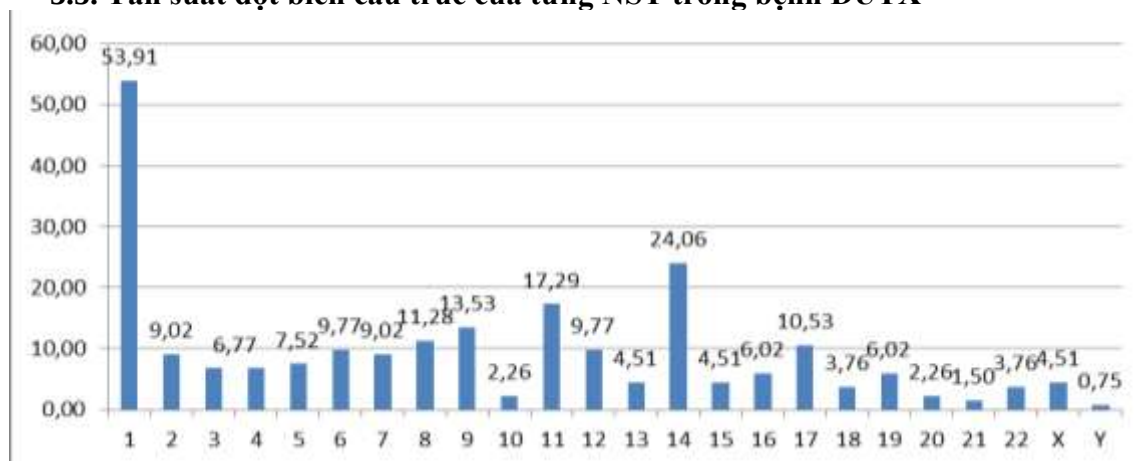
Biểu đồ 3.3. Tần suất đột biến số lượng của từng NST

Nhận xét:

Đối với đột biến thêm NST (Trisomy hoặc Tetrasomy): Các NST có tần suất thêm nhiều nhất theo thứ tự là 9 (28,57%), 3(25,56%), đột biến thêm các NST 21,7,11,5 có tần suất tương đương nhau (23,31%; 22,56%; 22,56%; 21,8%). Tần suất thêm NST Y thấp nhất trong số các NST (0,75%).

Đối với đột biến mất NST (Monosomy): Mất NST 13 có tần suất cao nhất (23,31%), sau đó là mất NST 14 (11,28%). Các NST còn lại đều có tần suất Monosomy dưới 10%.

3.5. Tần suất đột biến cấu trúc của từng NST trong bệnh ĐUTX



Biểu đồ 3.4. Tần suất đột biến cấu trúc của từng NST trong bệnh ĐUTX

Nhận xét: Đột biến cấu trúc NST 1 xảy ra với tần suất cao nhất (48,87%), cao thứ 2 là đột biến cấu trúc NST 14 (21,9%), sau đó là NST 11 với tần suất đột biến cấu trúc là 17,29%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả nuôi cấy DTX

Ưu điểm của phương pháp phân tích công thức NST là có thể quan sát được tổng thể tất cả các NST trong cụm phân bào, ngoài các đột biến đặc hiệu, còn phân tích được nhiều tổn thương di truyền khác.

Theo biểu đồ 3.1, trong số 363 bệnh nhân ĐUTX được nuôi cấy dịch tủy xương để phân tích công thức NST, có 220 bệnh nhân cho kết quả CTNST bình thường, 18 mẫu nuôi cấy không phân bào (chiếm 4,9%), 35,3% mẫu nuôi cấy cho kết quả bất thường khi phân tích (128 mẫu).

Sự biến đổi di truyền của bệnh nhân ĐUTX là yếu tố quan trọng trong tiên lượng bệnh. Bất thường NST được tìm thấy ở 30-50% ca bệnh ĐUTX [1], [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đột biến NST nằm trong khoảng trên, cao hơn so với tỷ lệ 12% trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Phương [5] và tương đương kết quả 33,2% của tác giả Maria J. Calasanz, Juan C.Cigudosa [6]. Cũng trong nghiên cứu này, tác giả có 19 mẫu nuôi cấy thất bại (chiếm 6,8%) [6], cao hơn so với tỷ lệ 4,9% của chúng tôi.

4.2. Các dạng đột biến công thức NST thu được

Khi phân tích cụ thể 128 mẫu có biến đổi về công thức NST, chúng tôi thấy có hơn 80% số mẫu mang cả đột biến về số lượng và cấu trúc NST (bảng 3.1) tương tự kết quả nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] cũng có 80% ca đột biến cả về cấu trúc và số lượng NST.

Tác giả Anwar N.Mohamed và cộng sự [8] cũng chỉ ra rằng 77/120 ca (chiếm 64,2%) bất thường công thức NST trong bệnh ĐUTX là đột biến tăng bội (bao gồm cả các đột biến đa bội). Tương tự, đột biến tăng bội cũng

chiếm 54% trong nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7]. Tỷ lệ loại đột biến này trong nghiên cứu của chúng tôi là 58,6%, tương đương với các tác giả trên.

Đột biến thiếu bội ($\leq 45\text{NST}$) trong bệnh ĐUTX thuộc nhóm tiên lượng xấu (không bao gồm mất NST Y) [9], loại đột biến này trong nghiên cứu của chúng tôi gặp ở 36/128 bệnh nhân, chiếm 28,13%, tương tự tỷ lệ 28% mà tác giả Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] đưa ra, cũng như tỷ lệ 22% trong nghiên cứu của CS Debes-Marun [10] và cao hơn so với con số 14% theo nghiên cứu của Maria J. Calasanz, Juan C.Cigudosa [6].

Đột biến giả nhị bội là loại đột biến mà cụm NST có số lượng 46 NST, tuy nhiên vẫn xảy ra hiện tượng thêm hoặc mất các NST trong bộ NST của bệnh nhân. Loại đột biến này chiếm tỷ lệ rất thấp trong nghiên cứu của chúng tôi (6,25%), tương đương với kết quả 4% trong nghiên cứu của tác giả Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7], và thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của tác giả Maria J. Calasanz, Juan C.Cigudosa (29/72) [6] cũng như tác giả Tác giả Anwar N.Mohamed (13/120) [8].

Đột biến chỉ tăng bội (47-57 NST) (không bao gồm đột biến cấu trúc) thuộc nhóm tiên lượng chuẩn theo phân loại nguy cơ trong bệnh ĐUTX [2]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 10,1% bệnh nhân thuộc nhóm đột biến này, thấp hơn rất nhiều với tỷ lệ 36% trong nghiên cứu của CS Debes-Marun, GW Dewald [10] đồng thời cao hơn tỷ lệ 6% trong nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7].

Sự khác biệt về tỷ lệ của các loại đột biến giữa các nghiên cứu có thể do sự khác nhau về thời gian, cỡ mẫu, hoặc do các đối tượng nghiên cứu có phân bố địa lý ở các vùng khác nhau.

4.3. Tần suất một số dạng đột biến

thường gặp trong ĐUTX

Khuếch đại của 1q được xác định là đột biến phổ biến trong các nghiên cứu di truyền của ĐUTX và có liên quan đến tiên lượng kém theo hầu hết các nghiên cứu. Cơ chế khuếch đại vùng q12-q23 liên quan đến các chu kỳ đứt gãy- dung hợp- kết nối (BFB, Breakage-Fusion-Bridge) của 1q12 với các dải băng trên nhánh dài NST số 1, kết quả dẫn đến sự lặp lại liên tục của vùng q12-q23 trên NST số 1, cùng với đó là sự khuếch đại một số lượng lớn các gen trong khoảng 10-15 Megabase trải rộng ở vùng 1q12-q23. Sự lặp lại của 1q12 tạo điều kiện cho việc biến đổi tiếp theo của vùng khuếch đại này sang các nhiễm sắc thể khác [1].

Trong số nghiên cứu của chúng tôi, tần suất gain(1q) đạt 39,84%, tần suất del(1p) là 11,72% (biểu đồ 3.2). Kết quả này khác biệt không nhiều so với nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] với tần suất gain(1q) và del(1p) lần lượt là 50%, và 6%.

Các tác giả McKenna R.W, Kyle R.A, Kuehl W.M, Harris N.L, Coupland R.W, Fend F [2] cho rằng các chuyển đoạn liên quan đến vùng gen IgH trên NST 14q32 có mặt ở 55-70% bệnh nhân ĐUTX. Trong đề tài này, chúng tôi ghi nhận các biến đổi liên quan đến vùng 14q32 có tần suất 21,9% (bảng 3.2), tương tự tần suất 23% của tác giả Calasanz và cộng sự [6], thấp hơn không đáng kể so với tần suất 36% mà nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] đưa ra.

Theo Anwar N.Mohamed và các cộng sự [8], 52% số ca ĐUTX biến đổi công thức NST có mang đột biến mất đoạn nhánh dài NST 13 hoặc mất cả NST số 13 (monosomy 13). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tần suất thấp hơn là 24,2%, tần suất này cũng thấp hơn so với con số 40% của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7].

4.4. Tần suất đột biến số lượng từng NST trong bệnh ĐUTX

Đột biến tăng bội gặp ở 50-60% số bệnh nhân có biến đổi về công thức NST, được đặc trưng bởi sự cộng thêm của các NST số lẻ như 3,5,7,9,11,15,19 [1]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đưa ra tỷ lệ cộng thêm xảy ra chủ yếu ở các NST lẻ, trong đó trisomy (hoặc tetrasomy) 9 có tần suất cao nhất (28,57%), các NST khác như 3,5,7,11,21 có tần suất trong khoảng 21-25% (biểu đồ 3.3). Tác giả Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [7] cũng đưa ra kết quả nghiên cứu với tần suất thêm NST cao nhất là +9, sau đó là các NST 15,19,5,7,3 (xếp thứ tự giảm dần về tần suất đột biến). Nghiên cứu trên 120 ca ĐUTX có kết quả công thức NST bất thường, Anwar Mohamed và cộng sự [8] cũng kết luận tỷ lệ của nhóm đột biến tăng bội thường có tần suất cộng thêm cao hơn của các NST số 3,5,7,9,11,15,19,21. Như vậy kết quả về tần suất cộng thêm các NST trong nghiên cứu này tương đương với 2 tác giả trên.

Biểu đồ 3.3 cho thấy, tần suất monosomy thấp hơn tần suất trisomy/tetrasomy ở hầu hết các NST. Trong đó -13 gặp nhiều nhất với 31/128 trường hợp (23,31%), sau đó là -14 (11,28%), -16 (6,02%). Cũng trong nghiên cứu của Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim [34], tác giả chỉ ra rằng, đột biến mất NST phổ biến nhất là -13 (37/100 bệnh nhân), sau đó thường là việc mất các NST X, 14,16,17. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Shuhua Li [7] cũng có sự khác biệt không nhiều so với kết quả nghiên cứu của Anwar N.Mohamed [8], với tần suất monosomy phổ biến theo thứ tự là -13 (38%), -14 (19%), -8(25%).

4.5. Tần suất đột biến cấu trúc từng NST trong bệnh ĐUTX

Biểu đồ 3.4 chỉ ra tần suất đột biến cấu trúc của từng NST mà chúng tôi ghi nhận được trong nghiên cứu này. Kết quả cho thấy, đột biến cấu trúc NST số 1 có tần suất

cao nhất (48,87%), bao gồm cả gain(1q), del(1p), và các chuyển đoạn của NST số 1 với các NST khác. Điều này đã được bàn luận tại mục 4.2.

V. KẾT LUẬN

- 35,3% BN ĐUTX có biến đổi về công thức NST. Trong đó:

+ 82,81% là dạng đột biến phức tạp, tiên lượng xấu, kết hợp cả về số lượng và cấu trúc NST.

+ Tần suất đột biến gain(1q) cao nhất đạt 39,84%, sau đó là đột biến del(13q)/-13 (24,2%) và 21,9% là các đột biến liên quan đến vùng gen IGH (14q32). Tần suất đột biến del(17p)/-17 thấp nhất (3,13%).

+ Đột biến trisomy/tetrasomy chủ yếu xảy ra ở các NST lẻ, với tần suất cao nhất là + 9 (28,57%), sau đó lần lượt là các NST +3, +21, +5, +7, +11, +19.

+ Hầu hết các đột biến monosomy của mỗi NST xảy ra với tần suất dưới 10%, ghi nhận tần suất cao nhất là -13 (23,31%), -14 (11,28%).

+ Tần suất đột biến cấu trúc của NST số 1 cao nhất, đạt (48,87%), NST 14 đạt 21,9 %, NST số 11 đạt 17,29%, các NST còn lại có tần suất đột biến cấu trúc dưới 15%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sawyer, JR.** (2011) "The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma", *Cancer Genet* 2011;204;3-12.
2. **McKenna R.W, Kyle R.A, Kuehl W.M, Harris N.L, Coupland R.W, Fend F** (2017), "Plasma cell neoplasms", *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, p.241-249.
3. **S.Vincent Rajkuma, Meletios A Dimopoulos, Antonion Palumbo, et al** (2014) "International Myeloma Working Group update criteria for the diagnosis of multiple myeloma", *Lancet Oncol* 2014; 15:e538-48.
4. **Viguié, F.** (2004) "Multiple myeloma", *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2004;8;255-257.
5. **Nguyễn Thị Lan Phương** (2012), " Nghiên cứu đặc điểm giai đoạn bệnh theo hệ thống phân loại giai đoạn quốc tế ISS trong bệnh Đa u tủy xương tại Viện huyết học truyền máu trung ương ", Luận văn thạc sỹ y học.
6. **Maria J. Calasanz, Juan C. Cigudosa, Maria D. Odero, Carmen Ferreira, et al** (1997) "Cytogenetic Analysis of 280 Patients With Multiple Myeloma and Related Disorders: Primary Breakpoints and Clinical Correlations", *Genes, Chromosomes & cancer* 18:84–93.
7. **Shuhua Li, Hyeon-Ho Lim, Kwang-Sook Wool, Sung-Hyun Kim, and Jin-Yeong Han** (2016) "A retrospective analysis of cytogenetic alterations in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a single center study in Korea", *Blood Res* 2016; 51(2): 122-126.
8. **Anwar N. Mohamed, Gail Bentley, Michelle L. Bonnett,1 Jeff Zonder, and Ayad Al-Katib,** (2007) "Chromosome aberrations in a series of 120 multiple myeloma cases with abnormal karyotypes", *American Journal of Hematology*, p1080-1087.
9. **Syed M. Kazmi, MD, Maliha Nusrat, MD, Hilal Gunaydin, MD, Amanda M. Cornelison, et al** (2015) "Outcomes Among High-Risk and Standard-Risk Multiple Myeloma Patients Treated with High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation", *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 November; 15(11): 687–693.
10. **CS Debes-Marun, GW Dewald, S Bryant, E Picken1, R Santana-Da´vila, N Gonza´lez-Paz, JM Winkler1, RA Kyle1, MA Gertz, TE Witzig, A Dispenzieri, MQ Lacy** (2003) "Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma", *Leukemia* (2003) 17, p.427–436.

BƯỚC ĐẦU ỨNG DỤNG KỸ THUẬT LUMINEX SINGLE ANTIGEN BEADS ĐỂ THEO DÕI KHÁNG THỂ ĐẶC HIỆU HLA Ở NGƯỜI BỆNH SUY THẬN MẠN ĐƯỢC LỌC HUYẾT TƯƠNG TRƯỚC GHEP THẬN

Lưu Thị Tố Uyên¹, Vi Quỳnh Hoa¹, Vũ Anh Đức¹,
Phạm Đức Trường¹, Đỗ Thị Nga¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định loại kháng thể (KT) kháng HLA đặc hiệu với kháng nguyên (KN) người cho ở người bệnh suy thận mạn được lọc huyết tương trước ghép thận tại Bệnh viện HN Việt Đức. **Đối tượng và phương pháp:** 03 người bệnh suy thận mạn được theo dõi các KT kháng HLA và cường độ huỳnh quang tương ứng trước và sau lọc huyết tương tại bệnh viện Việt Đức. **Kết quả nghiên cứu:** 03 người bệnh có KT đặc hiệu với người cho (DSA), sau lọc huyết tương: Người bệnh 01 có KT anti-A*33 có MFI giảm từ 2336 xuống 576; Người bệnh 02 có KT anti-B*46 có MFI giảm từ 3330 xuống 1929; Người bệnh 03 có KT anti-B*44 có MFI giảm từ 5030 xuống 1313. 03 người bệnh sau đó được tiến hành ghép thận, được theo dõi sau ghép. Hiện tại các thận ghép của 3 bệnh nhân theo thứ tự sau 5 năm, 3 năm, 3 tháng đều ổn định. **Kết luận:** Cả 3 người bệnh sau lọc huyết tương đều có MFI của DSA dưới 2000, là mức KT thấp, thuận lợi cho ghép thận. Phương pháp lọc huyết tương kết hợp với việc theo dõi KT trong huyết thanh người bệnh bằng kỹ thuật L-SAB làm tăng cơ hội được ghép thận ở những người bệnh có

xét nghiệm KT kháng HLA dương tính ở mức độ trung bình và cao.

Từ khóa: Luminex, single antigen beads, kháng thể kháng HLA, ghép thận.

SUMMARY

INITIAL APPLICATION OF LUMINEX SINGLE ANTIGEN BEADS TECHNIQUE TO MONITOR HLA- SPECIFIC ANTIBODIES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE UNDERGOING PLASMAPHERESIS PRIOR TO KIDNEY TRANSPLANTATION

Objectives: To identify donor-specific anti-HLA antibodies in patients with chronic renal failure undergoing plasmapheresis prior to kidney transplantation at Viet Duc hospital. **Subjects and methods:** 03 patients with chronic renal failure were monitored for anti-HLA antibodies and corresponding fluorescence intensity before and after plasmapheresis at Viet Duc hospital. **Research results:** 03 patients had donor-specific antibodies (DSA), after plasmapheresis: Patient 01: MFI of anti-A*33 antibodies had decreased from 2336 to 576; Patient 02: MFI of anti-B*46 antibodies had decreased from 3330 to 1929; Patient 03: MFI of anti-B*44 antibodies had decreased from 5030 to 1313. 03 patients then underwent kidney transplantation, followed up post-transplant. Currently, the transplanted kidneys of 3 patients are stable after 5 years, 3 years and 3 months

¹Bệnh viện Hữu Nghị Viện Đức

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Thị Tố Uyên

SĐT: 0975.857.166

Email: uyenltt.vd@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 18/8/2022

Ngày duyệt bài: 21/9/2022

respectively. **Conclusion:** All 3 patients after plasmapheresis had an MFI of DSA below 2000, which is a safe level for kidney transplantation. Plasma filtration method combined with monitoring of antibodies in the patient's serum by L- SAB increases the chance of a kidney transplant in patients with a positive anti-HLA antibody test.

Keywords: Luminex, single antigen beads, anti-HLA antibody, kidney transplant.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, ghép thận được xem là một trong những giải pháp thay thế hiệu quả nhất trong điều trị bệnh suy thận mạn giai đoạn cuối. Tuy nhiên với người bệnh có KT kháng HLA dương tính, việc tìm được thận ghép hoà hợp là vô cùng khó khăn do trong huyết thanh của người bệnh có KT chống lại nhiều loại KN khác nhau. Để giảm thời gian chờ đợi và nâng cao chất lượng cuộc sống cho những người bệnh này, hiện tại lọc huyết tương là giải pháp được lựa chọn để làm giảm số lượng KT và cường độ huỳnh quang tương ứng, đặc biệt là KT đặc hiệu với người cho trong huyết thanh của những người bệnh này. Xét nghiệm KT kháng HLA bằng sinh phẩm KN đơn với công nghệ Luminex giúp định danh chính xác các loại KT tương ứng trong huyết thanh của người bệnh, đặc biệt là KT đặc hiệu với KN của người cho (DSA), đồng thời xác định được giá trị cường độ huỳnh quang trung bình của từng KT, từ đó giúp phân biệt KT mức độ mạnh, trung bình,

yếu. Kỹ thuật này kết hợp với các phương pháp chẩn đoán khác và tiền sử bệnh lý của người bệnh là công cụ quan trọng trong việc điều trị và quản lý người bệnh suy thận mạn có xét nghiệm KT kháng HLA dương tính.

Trong nghiên cứu này chúng tôi báo cáo ba trường hợp người bệnh ghép thận có xét nghiệm định danh KT kháng HLA trước ghép dương tính. Người bệnh được sử dụng xét nghiệm định danh KT kháng HLA bằng phương pháp L-SAB để sàng lọc trước ghép và theo dõi hiệu quả của phương pháp lọc huyết tương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 03 người bệnh suy thận mạn có kết quả KT kháng HLA dương tính ở mức trung bình và cao được lọc huyết tương và điều trị tại Bệnh viện HN Việt Đức.

2.2. Phương pháp tiến hành: 3 người bệnh được xét nghiệm định danh KT kháng HLA bằng kỹ thuật Luminex L-SAB:

- Lần 1: Để xác định KT đặc hiệu (DSA) và MFI tương ứng. MFI > 8000 (mức cao), 2000 < MFI < 8000 (mức trung bình), MFI < 2000 (mức thấp).

- Lần tiếp theo: Người bệnh có MFI > 2000 được tiến hành lọc huyết tương và theo dõi MFI trước và sau lọc. Khi MFI dưới 2000, người bệnh được làm thủ tục xét ghép thận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Kết quả HLA người cho và KT kháng HLA đặc hiệu của người bệnh

	Cặp ghép số 1		Cặp ghép số 2		Cặp ghép số 3	
	HLA người cho	DSA người nhận	HLA người cho	DSA người nhận	HLA người cho	DSA người nhận
Lớp 1	A*11;A*33	Anti-A*33	A*24;A*24	Không	A*33;A*33	Không
	B*15;B*44	Không	B*15; B*46	Anti-B*46	B*44;B*58	Anti-B*44
Lớp 2	DRB1*07; DRB1*12	Không	DRB1*09; DRB1*15	Không	DRB1*03; DRB1*07	Không

Nhận xét: Ở 3 cặp ghép, người nhận có KT đặc hiệu kháng KN người cho

Bảng 2. Kết quả định danh KT kháng HLA bằng kỹ thuật L-SAB trước và sau lọc huyết tương của Nguyễn Thị H-70T

L-SAB	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)
Lớp 1	Cw1	7771	3479	A29	2790		A25	2466	
	B58	6437	1414	Cw10	2773	1242	A34	2437	
	B57	6063	1666	A74	2557		A33	2336	576
	A23	2957	819	A31	2550		Cw18	2092	964
	A32	2947		A66	2537		A43	2083	
	Cw9	2946	1271	A69	2502	3134	A26	1962	
	A24	2812	2797	A25	2466	-	-	-	-
Lớp 2	DR53	1130	2625	-	-	-	-	-	-
	DR4	658	1936	-	-	-	-	-	-
	DR9	531		-	-	-	-	-	-

Nhận xét: Còn 12 KT sau lọc huyết tương so với 23 KT ban đầu

- MFI của KT anti-A*33 (DSA) từ 2336 giảm xuống còn 576 sau lọc huyết tương

Bảng 3. Kết quả định danh KT kháng HLA bằng kỹ thuật L-SAB trước và sau lọc huyết tương của Nguyễn Bích Ng-59T

L-SAB	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)
Lớp 1	B71	5790	6132	B75	3963	3961	B62	2502	6163
	A32	5052	2467	B13	3682	3439	A3	2389	-
	B35	4995	4117	B78	3597	2440	B59	2309	-
	B56	4938	6246	B51	3561	3457	B38	1893	-
	B50	4573	6089	B72	3379	6459	B82	1356	-
	B76	4535	2175	B52	3342	2648	A25	1098	-
	B53	4495	3242	B46	3330	1929	-	-	-

	B77	4483	4036	B57	3080	3775	-	-	-
	B63	4394	4551	B49	2743	5451	-	-	-
	B58	4198	2420	Cw15	2655	-	-	-	-
Lớp 2	DR12	5033	4887	DP14	3881	1831	DP5	3063	-
	DR18	4898	2998	DP3	3829	1972	DR7	2996	4382
	DR17	4604	2931	DP20	3786	-	DP11	2778	-
	DQ2	4270	3384	DP6	3598	1880	DR16	2679	2130
	DP9	4216	1974	DR51	3521	2331	DP10	2673	-
	DR52	4062	4149	DP1	3232	-	DP13	2560	-
	DP17	4015	1777	DP19	3198	-	DQ7	2548	3047
		-	-	-	-	-	DR11	1547	-

Nhận xét: Còn 34 KT sau lọc huyết tương so với 48 KT ban đầu

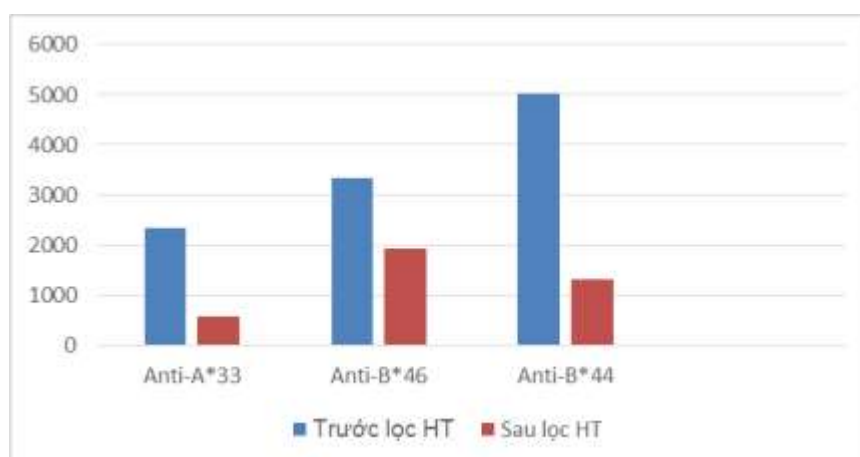
- MFI của KT anti-B*46 (DSA) từ 3330 giảm xuống còn 1929 sau lọc huyết tương

Bảng 4. Kết quả định danh KT kháng HLA bằng kỹ thuật L-SAB trước và sau lọc huyết tương của Trịnh Bá D-32T

L-SAB	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)	KT	Trước (MFI)	Sau (MFI)
Lớp 1	A2	29993	23422	B60	25279	16616	CW17	4923	-
	A68	28349	19288	B27	23437	13945	B45	4666	-
	A23	27761	19057	A66	23373	13643	CW5	4395	-
	A69	27599	15819	B48	21813	12009	B41	4320	-
	A24	27526	16364	A1	21724	7029	B51	4205	-
	B76	26777	9100	B81	21547	12972	B75	4098	-
	B61	26204	16942	B13	18553	9804	CW8	3164	-
	A80	25714	10644	B47	18298	8758	B78	2751	-
	B73	25713	13275	CW2	13599	5790	B18	2588	-
	B7	25627	16050	B44	5030	1313	-	-	-
Lớp 2	DR8	20357	6351	DP9	6877	-	DP3	5737	-
	DR13	13295	3672	DP14	6725	-	DP20	5282	-
	DQ6	11835	2843	DP17	6322	-	DP19	5212	-
	DQ5	9850	3059	DP11	6199	1920	DP13	5187	-
	DR4	9036	2088	DP1	6160	1737	DQ4	2790	-
	DR11	8367	2325	DP6	6009	-	DP18	2035	-
	DP5	7573	-	DP10	5910	-	-	-	-

Nhận xét: Còn 28 KT sau lọc huyết tương so với 49 KT ban đầu

- MFI của KT anti-B*44 (DSA) từ 5030 giảm xuống còn 1313 sau lọc huyết tương



Biểu đồ 1: MFI của DSA trước và sau lọc huyết tương của 3 người bệnh

Nhận xét: Sau lọc huyết tương, cường độ huỳnh quang trung bình của KT đặc hiệu với KN của người cho của 3 người bệnh đều giảm xuống dưới 2000.

IV. BÀN LUẬN

Trong ghép tạng nói chung và ghép thận nói riêng, một trong các biến chứng liên quan nhiều nhất đối với thất bại mỗi ca ghép là thải ghép. Cơ chế dẫn đến hiện tượng thải ghép thường do 2 cơ chế chính: miễn dịch qua trung gian tế bào với vai trò chủ yếu của tế bào lympho T và miễn dịch dịch thể liên quan đến tác dụng của các KT kháng HLA¹. Thải ghép cấp liên quan đến KT kháng HLA xuất hiện ở khoảng 1 - 6% người bệnh. Tuy nhiên khả năng này tăng đến 21 - 55% ở người bệnh có KT kháng HLA đặc hiệu trước ghép và người bệnh được điều trị ức chế miễn dịch trước ghép². Sự tái xuất hiện hoặc tồn tại dai dẳng những KT này sau ghép cũng đe dọa đến thận ghép thực hiện chức năng. Một số nghiên cứu gần đây cũng cho thấy 60% các ca thải ghép muộn có nguyên nhân liên quan đến KT kháng HLA, đây cũng là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây mất sự sống và chức năng của thận ghép³. Vì vậy, KT kháng HLA cần được theo dõi từ trước ghép, trong khi điều trị giải mẫn cảm, sau khi tiếp xúc với các yếu tố gây tăng nhạy cảm miễn dịch và theo dõi điều trị sau ghép⁴.

Kết quả bảng 1 cho thấy, 3 người bệnh có xét nghiệm KT kháng HLA đặc hiệu người cho theo thứ tự là KT anti-A*33; anti-B*46; anti-B*44. Những người bệnh này được lọc huyết tương 5 lần, được đánh giá hiệu quả sau lọc huyết tương bằng xét nghiệm L-SAB. Những người bệnh có kết quả L-SAB dương tính với nhiều loại KT có nồng độ trung bình đến cao có hai bất lợi chính: (i) Kết quả độ chéo thường dương tính nên người bệnh phải chờ rất lâu để tìm được người hiến phù hợp (ii) Nồng độ KT cao có tác động bất lợi trên sống còn của mảnh ghép⁵. Tuy nhiên những trường hợp có KT HLA đặc hiệu vẫn còn cơ hội ghép thận bằng hai cách: (i) lựa chọn người hiến không mang KN HLA tương ứng với KT kháng HLA của người nhận hoặc (ii) sau khi người bệnh được giải mẫn cảm⁶. Ở đây 03 người bệnh nghiên cứu được điều trị giải mẫn cảm bằng phương pháp lọc huyết tương để làm giảm nồng độ KT đặc hiệu.

Ở người bệnh 1: người bệnh tìm được 2 người cho. Hai người cho lần lượt có KN A*33, A*24 đặc hiệu với KT anti-A*33 (MFI=2336), KT anti-A*24 (MFI=2812) của người bệnh. Người bệnh được lọc huyết

tương; làm lại xét nghiệm KT anti-A*33 giảm xuống mức thấp (MFI= 576), KT anti-A*24 vẫn ở mức trung bình (MFI=2797), lựa chọn người cho thứ nhất để tiến hành ghép thận.

Ở người bệnh thứ 2, 3: là 2 người bệnh ghép thận lần 2

Theo bảng 3: Người bệnh thứ 2 có kết quả KT anti-B*46 đặc hiệu với KN B*46 của người cho. Sau khi giải miễn cảm MFI giảm từ 3330 xuống 1929.

Theo bảng 4: Người bệnh thứ 3 có kết quả KT anti-B*44 đặc hiệu với KN B*44 của người cho. Sau khi giải miễn cảm MFI giảm từ 5030 xuống 1313.

Những người bệnh được ghép thận lần 2 và lại có KT đặc hiệu với người cho có nguy cơ thải ghép cao hơn nhiều so với các người bệnh ghép thận lần 1, vì vậy đòi hỏi phác đồ điều trị trước và sau ghép cũng nghiêm ngặt hơn. Tuy nhiên, sau ghép 3 năm với người bệnh thứ 2, và 3 tháng với người bệnh thứ 3 tình trạng 2 thận ghép này vẫn ổn định. Người bệnh thứ 3 vẫn được theo dõi chặt chẽ sau ghép

Biểu đồ 1: Kết quả MFI của DSA của 3 người bệnh sau lọc huyết tương đều giảm dưới 2000. Với phương pháp lọc huyết tương việc giảm chỉ số MFI của DSA được cho là tiêu chí đánh giá hiệu quả. Dựa trên thực tế của các đánh giá DSA với MFI < 2500 có thể không gây lắng đọng và gây ra các thiệt hại lâm sàng cho các phẫu thuật. Do đó, mặc dù tùy thuộc vào từng cơ sở, MFI của DSA được chấp nhận trước khi phẫu thuật vào khoảng 2000⁷ trong ghép thận.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 3 người bệnh sau lọc huyết tương đều có MFI của DSA dưới 2000, là mức an toàn để cấy ghép thận. Cả 3 người bệnh theo thứ tự sau 5

năm, 3 năm, 3 tháng thận ghép vẫn hoạt động tốt. Như vậy, phương pháp lọc huyết tương kết hợp với việc theo dõi KT trong huyết thanh người bệnh bằng kỹ thuật L-SAB làm tăng cơ hội ghép thận ở những người bệnh có xét nghiệm KT kháng HLA dương tính mức độ trung bình và cao, giảm thời gian chờ đợi thận ghép, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho các người bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Morath C, Opelz G, Zeier M et al.** Clinical relevance of HLA antibody monitoring after kidney transplantation. *Journal of immunology research*. 2014, S. 1-5lefaccher.
2. **Lefaucher C, Loupy A, Hill GS et al.** Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict outcome in Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of nephrology*. 2010, Bd.21, 8, S.1398-1406
3. **Einecke G, Sis B, Reeve J et al.** Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 9, 2009, S.2520-31
4. **Susal C, Opelz G, Morath C.** Role and value of Luminex- detected HLA antibodies before and after kidney transplantation. *Transfusion medicine and hemotherapy*. 40, 2013, S.190-5
5. **Nam, Hội ghép tạng Việt.** Hướng dẫn ghép tạng Việt Nam. s.l.:NXB Y học, 2017. S.6
6. **C Morath, J Beimler, G Opelz, et al.** An intergrative approach for the transplantation of high-risk sensitized patients. *Transplantation* 90645-5
7. **Nakamura T, Ushigome H, Watabe K, et al.** In-fluences of pre-formed donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies in living-donor renal transplantation: Results with graft Immunocomplex capture fluorescence analysis. *Transplantation Proceedings*. 2017; 49 (5): 955-958.

KHẢO SÁT ĐỘT BIẾN FLT3-ITD BẰNG KỸ THUẬT DELTA-PCR

Châu Thúy Hà¹, Cao Văn Động¹,
Phù Chí Dũng¹, Phan Thị Xinh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Triển khai kỹ thuật Delta-PCR trong khảo sát đột biến FLT3-ITD.

Đối tượng: Mẫu người bệnh có 2 đột biến FLT3-ITD đã chẩn đoán bằng kỹ thuật tạo dòng T-vector phối hợp với kỹ thuật giải trình tự Sanger.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả triển khai kỹ thuật mới.

Kết quả: Chúng tôi đã thành công ứng dụng Delta-PCR (Polemerase Chain Reaction: phản ứng khuếch đại chuỗi) để khảo sát đột biến FLT3-ITD (Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3-internal tandem duplication: đột biến lặp đoạn gen FLT3). Kích thước đoạn chèn xác định bằng kỹ thuật Delta PCR ở cả 4 người bệnh đều hoàn toàn phù hợp với kỹ thuật tạo dòng và giải trình tự Sanger. Kỹ thuật này có thể định danh các dòng và xác định tỉ lệ các dòng đột biến FLT3-ITD với giới hạn phát hiện thấp đến 0,1%.

Kết luận: Kỹ thuật này ưu thế trong việc xác định các dòng minor, là công cụ tiềm năng trong ứng dụng theo dõi tồn lưu tế bào ác tính mang đột biến FLT3-ITD.

Từ khóa: FLT3-ITD, Delta-PCR .

SUMMARY

DETECTING FLT3-ITD MUTATIONS BY USING DELTA-PCR TECHNIQUE

Objectives: To perform Delta-PCR technique in detecting FLT3-ITD mutations.

Subjects: Patient samples with 2 types of FLT3-ITD mutations were diagnosed by T-vector cloning associated with Sanger sequencing.

Method: Prospective case series.

Results: We have successfully applied Delta-PCR technique in detecting FLT3-ITD mutations. The size of ITDs identified by Delta PCR in all of 4 patients were similar to the results of cloning and Sanger sequencing techniques. This method could identify FLT3-ITD mutant clones and determine FLT3 allele ratio with limit of detection as low as 0.1%.

Conclusion: Delta-PCR could detect FLT3-ITD mutant clones at low level, so it will be useful device in monitoring measurable disease posttreatment.

Keywords: FLT3-ITD, Delta-PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu cho phép đánh giá đáp ứng điều trị, phát hiện sớm các đợt tái phát, từ đó có thể xác định những người bệnh cần tái điều trị sớm hay thay đổi phác đồ điều trị. Một trong những đột biến gen xuất hiện với tần suất cao trong bạch cầu cấp dòng tủy là FLT3-ITD. Do đó, có thể dùng đột biến này như một chỉ điểm để theo dõi tồn lưu tế bào ác tính. FLT3-ITD còn tồn lưu tại thời điểm dị ghép tế bào gốc dự báo nguy cơ tái phát cao hơn có ý nghĩa thống kê

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Đại Học Y dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Châu Thúy Hà

SĐT: 0939.162.969

Email: drthuyha@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

so với nhóm mất FLT3-ITD trước ghép [1]. Tuy nhiên, đột biến FLT3-ITD thường không ổn định, ở thời điểm tái phát, đột biến này có thể biến mất hoặc biểu hiện 1 kiểu lặp đoạn khác với ban đầu [2]. Mặt khác, đột biến FLT3-ITD có thể biểu hiện nhiều dòng lúc chẩn đoán, chính những dòng minor này không được phát hiện bởi kỹ thuật giải trình tự, có thể kháng với điều trị và gây nên tình trạng tái phát [3].

Sự đa dòng cũng như tính biến thiên dòng đột biến FLT3-ITD đòi hỏi cần có 1 kỹ thuật đủ nhạy và đặc hiệu để khảo sát đầy đủ các dòng đột biến FLT3-ITD ở thời điểm chẩn đoán, đồng thời, có thể theo dõi động học của các dòng này sau điều trị. Do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài “Khảo sát đột biến FLT3-ITD bằng kỹ thuật Delta-PCR” trên người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy để hoàn thiện quy trình xác định các dòng đột biến gen FLT3-ITD và đánh giá khả năng ứng dụng để chẩn đoán và theo dõi sau điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mẫu nghiên cứu:

Mẫu người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy đã được chẩn đoán có đột biến FLT3-ITD bằng kỹ thuật Sanger hoặc kỹ thuật tạo dòng T-vector

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Di truyền học phân tử, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Thời gian: Từ 10/2021 đến 4/2022

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu triển khai kỹ thuật mới

Kỹ thuật Delta-PCR gồm các bước như sau:

- Ly trích DNA từ 200 uL mẫu tủy xương chứa trong ống EDTA với kit Promega (Mỹ).

- Thực hiện phản ứng khuếch đại chuỗi bằng Takara Taq (Mỹ) với 1 mỗi xuôi và 2 mỗi ngược, các môi tự thiết kế và điều kiện bắt cặp môi sẽ được thử ở 58°C, 60°C và 62°C.

- Điện di mao quản bằng máy 3500, ghi nhận kích thước và diện tích các đỉnh đặc hiệu.

Các bước tiến hành nghiên cứu

- Thử điều kiện phối hợp và bắt cặp môi trên 1 mẫu người bệnh có 2 đột biến FLT3-ITD đã xác định bằng giải trình tự Sanger.

- So sánh kết quả định danh đoạn chèn với kỹ thuật tạo dòng phối hợp giải trình tự Sanger trên 4 mẫu người bệnh có 2 đột biến FLT3-ITD.

- Xác định giới hạn phát hiện trên các mẫu có tỉ số alen FLT3-ITD/WT ở các mức 5%, 3%, 1%, 0,1%

Thu thập và xử lý số liệu

Dữ liệu giải trình tự sau khi phân tích bằng phần mềm GeneMapper được chúng tôi tiến hành tổng hợp và báo cáo số liệu.

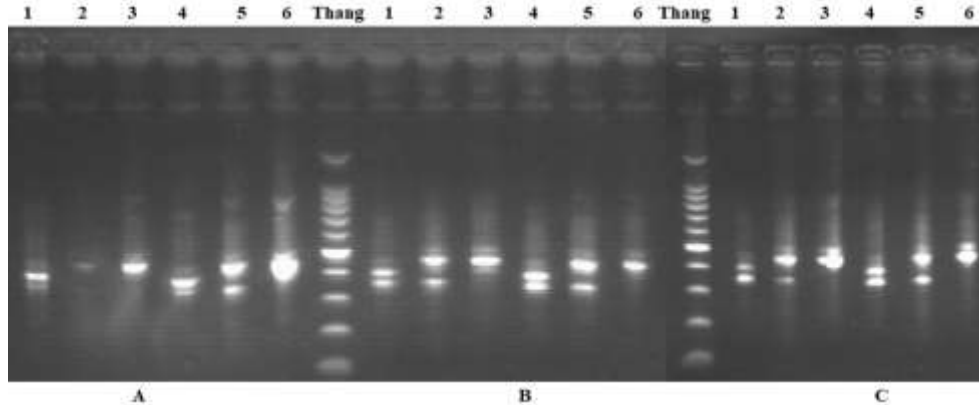
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Dựa trên tham khảo bài báo của Arab và cộng sự [4], chúng tôi đã thiết kế một số môi dùng trong phản ứng này với trình tự

F1: 5'-TGCAGAACTGCCTATTCC-3', F2: 5'-GCCTATTCCTAACTGACT-3',

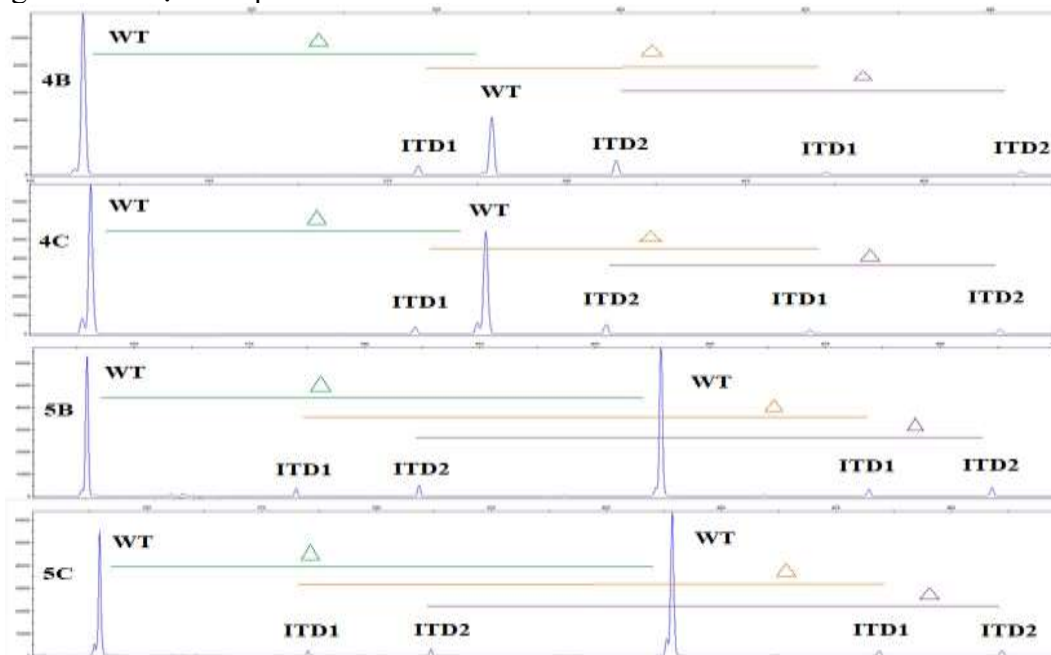
R1:5'-6FAM-CCTGGATTGAGACTCCTGTTTTG-3'; R2:5'-6FAM-GCTGTCCTTCCACTATACTGT-3';R3:5'-6FAM-AGAGAAGAAGGCATGGGTGGG-3', các môi F1 và F2 ở intron 13, môi R1, R2 và R3 ở intron 15. Thử điều kiện phản ứng PCR trên 1 mẫu DNA của người bệnh 14354 có 2 kiểu đột biến FLT3-ITD là c.1815_1816ins36bp và c.1832_1833ins57bp đã được xác định trước bằng giải trình tự Sanger, với sự phối hợp các môi với kích

thước băng FLT3-WT mục tiêu là (1) F1/R1 (354 bp), F1/R2 (398 bp); (2) F1/R1 (354 bp), F1/R3 (453 bp); (3) F1/R2 (398 bp), F1/R3 (453 bp); (4) F2/R1 (344 bp), F2/R2 (388 bp); (5) F2/R1 (344 bp), F2/R3 (443 bp); (6) F2/R2 (388 bp), F2/R3 (443 bp). Thực hiện PCR với 3 điều kiện nhiệt độ bắt cặp mỗi lần lượt là A: 58°C, B: 62°C, C: 60°C. Chúng tôi thu được sản phẩm PCR như hình 1.



Hình 1. Kết quả điện di trên thạch các sản phẩm thử điều kiện

Kết quả cho thấy với sự phối hợp mỗi F2 và R1 + R2 (4); F2 và R1 + R3 (5) ở nhiệt độ bắt cặp của mỗi 62°C (B) và 60°C (C), phản ứng PCR tạo 2 sản phẩm FLT3-WT có hình ảnh điện di cho 2 băng rõ, đậm đều. Tiếp tục đem các sản phẩm 4B, 4C, 5B, 5C điện di mao quản, chúng tôi thu được kết quả như hình 2.



Hình 2. Kết quả điện di mao quản các sản phẩm thử điều kiện

Chúng tôi nhận thấy ở sự phối hợp 5B, 2 đỉnh sản phẩm FLT3-WT có kích thước tương đối đều nhau, do đó chúng tôi chọn sự phối hợp mỗi F2 và R1 + R3 với nhiệt độ bắt cặp là 62°C.

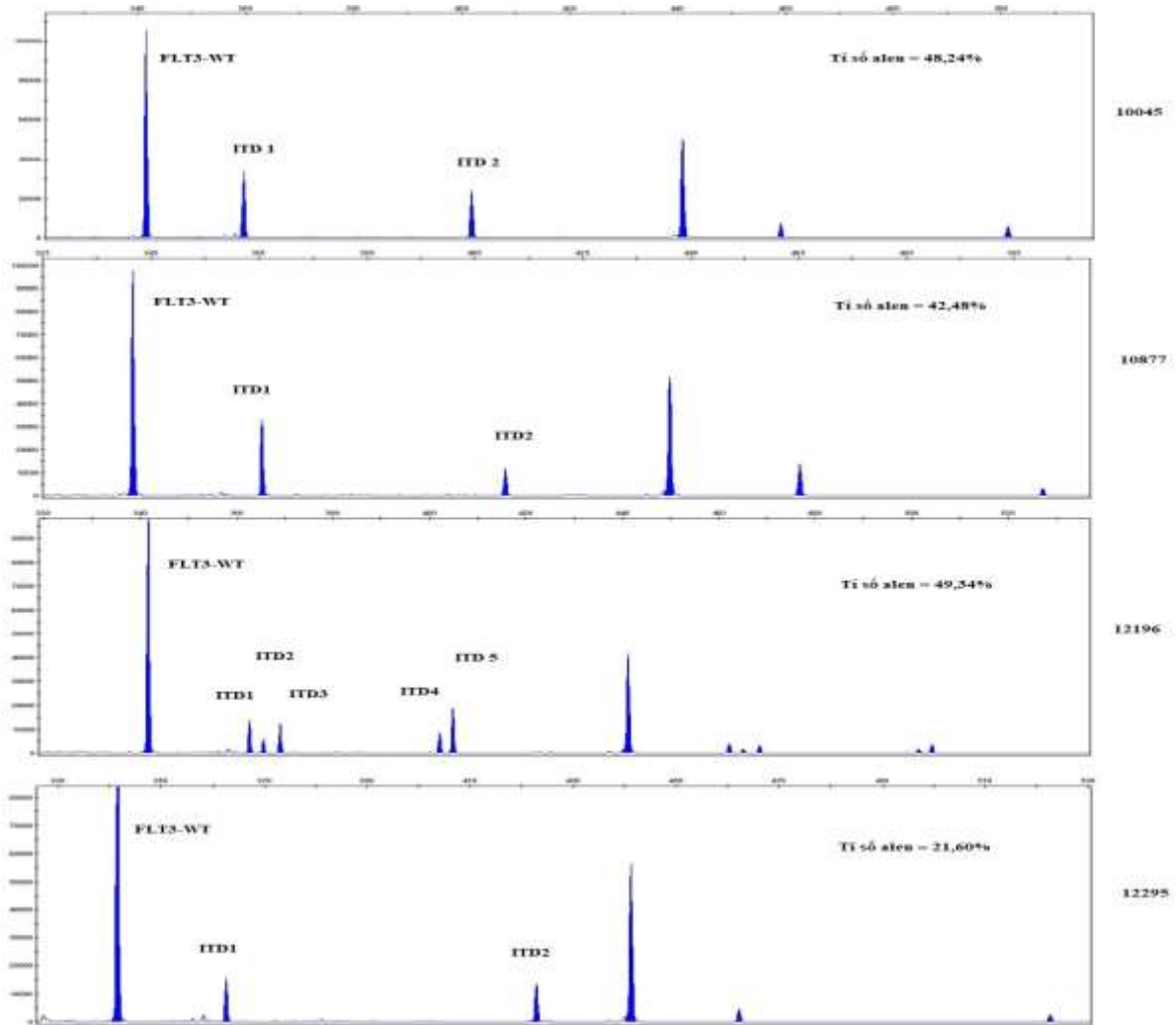
Định danh các dòng và xác định tỉ lệ các dòng đột biến FLT3-ITD.

Thực hiện Delta PCR với điều kiện đã chuẩn hóa như trên cho 4 mẫu người bệnh có 2 kiểu đột biến FLT3-ITD đã xác định bằng kỹ thuật tạo dòng T-vector phối hợp giải trình tự Sanger, chúng tôi ghi nhận kết quả như bảng 1.

Bảng 1. So sánh kết quả thu được bằng Delta PCR so với phương pháp tạo dòng và giải trình tự Sanger

Mã NB	Delta PCR	Tạo dòng + Sanger
10045	FLT3-WT FLT3-ITD1 ins18bp FLT3-ITD2 ins60bp	FLT3-WT FLT3-ITD1 c.1800_1801ins18bp FLT3-ITD2 c.1803_1804ins60bp
10877	FLT3-WT FLT3-ITD1 ins24bp FLT3-ITD2 ins69bp	FLT3-WT FLT3-ITD1 c.1818_1819ins24bp FLT3-ITD2 c.1824_1825ins69bp
12196	FLT3-WT FLT3-ITD1 ins21bp FLT3-ITD2 ins24bp FLT3-ITD3 ins27bp FLT3-ITD4 ins60bp FLT3-ITD5 ins63bp	FLT3-WT FLT3-ITD1 c.1770_1771ins21bp FLT3-ITD2 c.1842_1843ins63bp
12295	FLT3-WT FLT3-ITD1 ins21bp FLT3-ITD2 ins81bp	FLT3-WT FLT3-ITD1 c.1794_1795ins21bp FLT3-ITD2 c.1827_1828ins81bp

Như vậy, so với phương pháp tạo dòng và giải trình tự Sanger, kỹ thuật Delta PCR cho kết quả định dòng đột biến tương đồng, tuy nhiên hạn chế của kỹ thuật này là không cho biết vị trí chèn đoạn. Trong trường hợp người bệnh 12196, Delta PCR ghi nhận thêm 3 dòng minor khác là chèn đoạn 24, 27 và 60 bp với khoảng delta đặc hiệu, điều này không phát hiện được bằng Sanger. Mặt khác, với Delta PCR, chúng tôi có thể xác định tỉ số FLT3-ITD/FLT3-WT dựa trên tỉ số diện tích đỉnh như hình 3.



Hình 3. Kết quả Delta PCR của 4 người bệnh trong nghiên cứu

Xác định giới hạn phát hiện của kỹ thuật Delta-PCR trong khảo sát đột biến FLT3-ITD

Mẫu người bệnh có 1 kiểu đột biến FLT3-ITD dị hợp tử sẽ dùng phương pháp tạo dòng T-vector để tạo 2 dòng tế bào mang kiểu gen FLT3-ITD và FLT3-WT. Ly trích DNA FLT3-ITD và FLT3-WT từ plasmid của các dòng này. Tính số bản sao FLT3-ITD và FLT3-WT thu nhận được. Sau đó chúng tôi pha loãng FLT3-ITD và FLT3-WT theo các mức tỉ số alen 5%, 3%, 1%, 0,1%. Phản ứng Delta-PCR sẽ thực hiện lặp lại 20 lần ở

mỗi mức nồng độ này, để khảo sát giới hạn phát hiện của Delta-PCR. Nếu có từ 95% số lần khảo sát trở lên cho kết quả dương tính thì giới hạn phát hiện đó được xác nhận. Kết quả ghi nhận được Delta-PCR có thể theo dõi tồn lưu đến mức tỉ số alen là 0,1%.

IV. BÀN LUẬN

Với sự phối hợp môi F2 và R1 + R3 trong điều kiện phản ứng PCR có nhiệt độ bắt cặp là 62°C, chúng tôi thu được 2 đỉnh FLT3-WT, 2 đỉnh FLT3-ITD1 và 2 đỉnh FLT3-ITD2 với diện tích các cặp đỉnh tương

đồng nhau, không có sự xuất hiện các đỉnh sản phẩm không đặc hiệu, các kiểu FLT3-ITD đồng nhất với kiểu chèn đoạn đã được xác định bằng phương pháp tạo dòng T vector phối hợp giải trình tự Sanger. Điều này cho thấy sự phối hợp môi và điều kiện bắt cặp phù hợp để đạt hiệu suất PCR mong muốn. Nhiệt độ bắt cặp trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Arab và cộng sự [4]. Điều đáng lưu ý là quy trình thực hiện kỹ thuật này đơn giản và nhanh hơn nhiều so với quy trình tạo dòng và giải trình tự. Do đó có thể triển khai dễ dàng ở các phòng xét nghiệm, đồng thời đạt lợi ích về hiệu quả và chi phí cho người bệnh. Tuy nhiên, mặt hạn chế của kỹ thuật này là không xác định được vị trí chèn đoạn. Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của Arab và cộng sự [4]. Dù vậy, kỹ thuật này có thể cho biết diện tích đỉnh, nhờ đó có thể xác định tỉ số alen đồng thời. Điểm ưu thế vượt trội của kỹ thuật Delta là xác định các dòng minor của người bệnh, tương tự trường hợp 12196, Delta khảo sát được thêm 3 dòng đột biến FLT3-ITD minor trong khi kỹ thuật Sanger không thể khảo sát được. Chính các dòng này có thể trở nên nổi trội khi tái phát [5].

Chúng tôi nhận thấy Delta-PCR có thể khảo sát đột biến FLT3-ITD với tỉ số alen khoảng 0,1%. Các nghiên cứu cho thấy kỹ thuật này nhạy và đặc hiệu hơn kỹ thuật fragment tiêu chuẩn, ưu thế trong việc xác định dòng minor ở thời điểm chẩn đoán và theo dõi sau điều trị [4]. Fragment có thể khảo sát đến tỉ số alen từ 3-5% trong khi Sanger chỉ xác định được khi tỉ số alen đột biến cao hơn, từ 10-20% [6].

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật Delta-PCR có thể định danh các dòng và xác định tỉ lệ các dòng đột biến

FLT3-ITD, đặc biệt ưu thế trong việc xác định các dòng minor, là công cụ tiềm năng giúp theo dõi tồn lưu tế bào ác tính mang đột biến FLT3-ITD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Helbig, G., et al.,** Pre-transplant FLT3/ITD status predicts outcome in FLT3-mutated acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation. *Annals of hematology*, 2020. **99**(8): p. 1845-1853.
2. **Warren, M., et al.,** Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Modern Pathology*, 2012. **25**(10): p. 1405-1412.
3. **Ding, L., et al.,** Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*, 2012. **481**(7382): p. 506-510.
4. **Arab, M., et al.,** Comparison of Delta-PCR and Conventional Fragment Analysis for the Detection of FLT3-ITD Mutations in Paired Diagnosis-Relapse Samples of Patients with Acute Myeloid Leukemia. *JOURNAL OF ADVANCES IN MEDICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH*, 2019. **27**(123): p. 38-44.
5. **Beierl, K., et al.,** Detection of minor clones with internal tandem duplication mutations of FLT3 gene in acute myeloid leukemia using delta-PCR. *Diagn Mol Pathol*, 2013. **22**(1): p. 1-9.
6. **Lee, G., et al.,** Fragment Analysis for Detection of the FLT3 -Internal Tandem Duplication: Comparison with Conventional PCR and Sanger Sequencing. *Laboratory Medicine Online*, 2017. **7**: p. 13.

KẾT QUẢ ỨNG DỤNG CÁC STR TRONG THEO DÕI MỘC MẢNH GHÉP TRÊN NGƯỜI BỆNH GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỒNG LOÀI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2018 – 6/2022

Nguyễn Thùy Trang¹, Nguyễn Thanh Ngọc Bình¹,
Bùi Thuý Hương¹, Ngô Thu Hằng¹, Vũ Thị Bích Hương¹,
Võ Thị Thanh Bình¹, Dương Quốc Chính¹

TÓM TẮT

Trong ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, theo dõi mộc mảnh ghép là xác định tỷ lệ phần trăm tế bào máu của người cho trong cơ thể người nhận. Kỹ thuật phân tích đoạn ADN kết hợp với PCR sử dụng các STR là kỹ thuật được sử dụng phổ biến nhất trong hai thập kỷ qua. Kỹ thuật này đã được ứng dụng tại Khoa Di truyền - Sinh học phân tử, Viện HH – TM TW để theo dõi mộc mảnh ghép cho người bệnh tại Viện.

Mục tiêu nghiên cứu: đánh giá các giá trị thông tin của STR và ứng dụng của STR trong theo dõi mộc mảnh ghép ở người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài. **Đối tượng nghiên cứu:** 87 người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu tại Khoa Ghép tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2018 - 6/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh, chọn mẫu thuận tiện. Mẫu theo dõi mộc mảnh ghép được tách ADN, sau đó thực hiện PCR khuếch đại 24 STR trong bộ kit Globalfiler và điện di mao quản để phân tích chimerism. **Kết quả:** Trong 24 STR sử dụng, STR có số lượng alen biểu hiện ít nhất là 5 alen

và cao nhất là 25 alen. Các STR có tần suất sử dụng cao (> 70%) gồm: D2S1338, SE33, D18S51, D12S391, D1S1656, D10S1248. STR có tần suất sử dụng thấp nhất là TPOX (31%). Mỗi cặp ghép đều có ít nhất 6 STR có giá trị thông tin để theo dõi mộc mảnh ghép. 24 STR được ứng dụng hiệu quả trong theo dõi mộc mảnh ghép trên dòng tế bào lympho T và tế bào dòng tuỷ.

SUMMARY

RESULTS OF APPLICATION STR IN MONITORING OF CHIMERISM FOR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2018 TO 6/2022

In allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, monitoring of chimerism is the determination of the percentage of blood donor's cells in the blood recipient's cells. The technique of DNA fragment analysis combined with PCR using STRs has been the most used technique in the past two decades. This technique has been applied at the Department of Cytogenetics and Molecular Biology, National Institute of Hematology and Blood transfusion (NIHBT) to monitor chimerism for patients. **Research objective:** to evaluate the informational value of STR and its application in monitoring chimerism

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thùy Trang
SĐT: 0983.442.185

Email: thuytrang.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 31/8/2022

Ngày duyệt bài: 05/10/2022

in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. **Research subjects:** 87 hematopoietic stem cell transplant patients at the Department of Stem Cell Transplantation, NIHBT for the period 2018 – 6/2022. **Research methods:** retrospective study, case series description, convenience sampling. The samples were isolated DNA, then performed PCR amplification of 24 STR in the Globalfiler kit and capillary electrophoresis for chimerism analysis. **Results:** Of the 24 STRs used, the STR had at least 5 alleles and the highest was 25 alleles. The STRs with high frequency of use (>70%) include: D2S1338, SE33, D18S51, D12S391, D1S1656, D10S1248. The STR with the lowest frequency of use was TPOX (31%). Each recipient/donor couple has at least 6 valuable STRs to analysis chimerism. 24 STR has been applied effectively in the monitoring of chimerism on T-lymphocytes and myeloid cells.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài (GTBGTMĐL) đã mở ra một cơ hội điều trị khỏi bệnh đối với người bệnh bị mắc bệnh máu. Phương pháp chữa bệnh này đã được thực hiện thường quy tại Việt Nam và Viện HH – TM TW hiện đang dẫn đầu cả nước về số ca ghép thực hiện. Sự thành công của mỗi ca ghép được đánh giá thông qua nhiều chỉ số. Trong đó, tỷ lệ mọc mảnh ghép (chimerism) hay tỷ lệ tế bào người cho trong cơ thể người nhận là một chỉ số quan trọng, đánh giá mức độ thành công của ca ghép, hỗ trợ chẩn đoán sớm thải ghép và biến chứng. Tỷ lệ mọc mảnh ghép được xác định thông qua việc phát hiện và định lượng tỷ lệ các tế bào tạo máu có nguồn gốc từ người cho so với các tế bào tạo máu có nguồn gốc từ người nhận trong máu ngoại vi hoặc tủy xương (1). Mảnh ghép có thể được theo dõi

bằng kỹ thuật có độ nhạy trung bình như phân tích tế bào sử dụng các kháng nguyên bề mặt tới các kỹ thuật có độ nhạy cao hơn như lai huỳnh quang tại chỗ nhiễm sắc thể giới FISH (FISH: Fluorescent In Situ Hybridization) X/Y hoặc phân tích chuyên sâu sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử.

Với độ nhạy được báo cáo là 1 - 5%, kỹ thuật phân tích đoạn ADN trên điện di mao quản sử dụng các chỉ thị phân tử STR đã trở thành phương pháp được sử dụng phổ biến nhất trong hai thập kỷ qua và là lựa chọn của nhiều phòng xét nghiệm trên thế giới (2). Hiện nay, có nhiều bộ STR thương mại được sử dụng trong phân tích chimerism như Powerplex 16 kit, AmpFISTR Profiler SGM kit, Triplex AFS kit, Global filer kit... Các bộ xét nghiệm này thường chứa các locus đặc trưng thường dùng trong pháp y để phân biệt cá thể và được thiết kế phù hợp với tính đa dạng của các quần thể dân cư trên thế giới. Do đó, nhiều locus có ít thông tin hơn để phân tích chimerism trong một số quần thể nhất định (3).

Tại Khoa Di truyền – Sinh học phân tử (DT – SHPT) thuộc Viện HH – TM TW, chúng tôi sử dụng bộ Global filer. Bộ xét nghiệm này chứa 24 locus gồm các locus cố định dùng trong định danh cá thể và một số locus được khuyến nghị thêm như Yindel, TPOX, vWA.... Trong phân tích chimerism, thông tin các locus có giá trị theo dõi mang tính cá nhân hoá cho từng cặp ghép dựa trên các locus khác biệt giữa người hiến và người nhận tế bào gốc. Do đó, trong tất cả các trường hợp, việc lựa chọn các chỉ thị STR hay các locus có giá trị thông tin đối với từng cặp ghép rất quan trọng để đảm bảo kết quả chính xác và tin cậy. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu “**Kết quả ứng dụng**

các STR trong theo dõi mọc mảnh ghép trên bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Viện HH – TM TW giai đoạn 2018 – 6/2022” với mục tiêu đánh giá các giá trị thông tin của các STR sử dụng và ứng dụng của STR trong theo dõi mọc mảnh ghép ở người bệnh GTBGTMDL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 87 người bệnh đã thực hiện ghép TBGTMDL tại Khoa Ghép tế bào gốc, Viện HH – TM TW giai đoạn 2018 – 6/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh và chọn mẫu thuận tiện. Mẫu máu toàn phần chống đông EDTA của người cho/người nhận trước ghép (mẫu D0) hoặc bệnh nhân sau ghép (mẫu D+) được tách bạch cầu bằng dung dịch ly giải hồng cầu, tách dòng tế bào lympho T sử dụng CD3 Microbead và tách dòng tế bào tủy sử dụng CD33 Microbead. Sau đó, mẫu được tách ADN tổng số bằng kit E.Z.N.A Blood DNA (Omega). Phản ứng PCR khuếch

đại các STR sử dụng kit GlobalFiler (Thermo Fisher). Sản phẩm PCR được điện di mao quản trên hệ thống ABI3500 với bộ mao quản 8 kênh, 36 cm và POP-4 (Thermo Fisher). Thang chuẩn là GeneScan – 600 LIZ size standard 2.0 (Thermo Fisher). Kết quả điện di mao quản được phân tích bằng phần mềm ABI3500 và ChimerMarker. Số liệu nghiên cứu được thống kê và xử lý bằng phần mềm MS Excel và SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về thể bệnh, giới, tuổi

Người bệnh nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ lần lượt là 62,1% và 37,9%. Người bệnh GTGTMDL gặp ở tất cả các lứa tuổi, trong đó tuổi lớn nhất là 62 tuổi, nhỏ nhất là 5 tuổi và tuổi trung bình là $30,40 \pm 13,71$. Độ tuổi trung bình của nam là $31,33 \pm 13,82$ và độ tuổi trung bình của nữ là $28,88 \pm 13,59$. Kết quả được thể hiện ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới tính của đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Chung	Nam	Nữ
n	87	54	33
Tỷ lệ %	100	62,1	37,9
Tuổi trung bình ($X \pm SD$)	$30,40 \pm 13,71$	$31,33 \pm 13,82$	$28,88 \pm 13,59$

Phân bố thể bệnh gồm 67 người GTBTMDL thuộc nhóm bệnh máu ác tính và 20 người GTBTMDL thuộc nhóm bệnh máu lành tính. Trong nhóm bệnh máu ác tính: bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy có 30 người chiếm tỷ lệ cao nhất (36,8%); bệnh Lơ xê mi

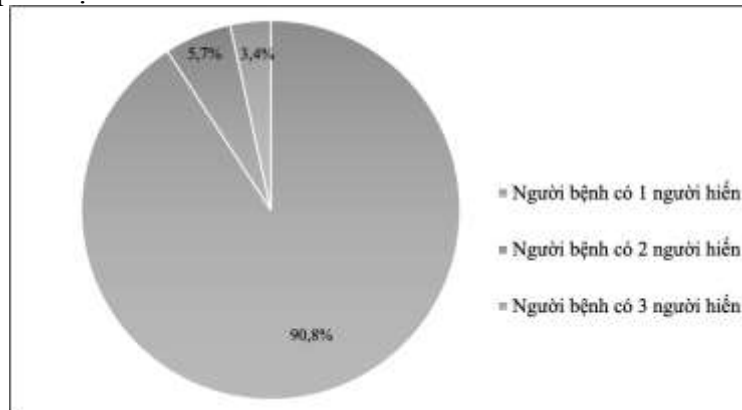
cấp lai tủy - lympho có 1 người chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,1%). Nhóm bệnh máu lành tính có tỷ lệ GTBGDL cho người bệnh suy tủy xương cao hơn người bệnh tan máu bẩm sinh, lần lượt là 18,4% và 4,6%. Kết quả cụ thể được trình bày tại bảng 3.2.

Bảng 3.2. Phân bố thể bệnh của đối tượng nghiên cứu

	Thể bệnh	Số lượng (n = 87)	Tỷ lệ %
Bệnh máu ác tính	Lơ xê mi cấp dòng tủy	32	36,8%
	Lơ xê mi cấp dòng lympho	17	19,5%
	Lơ xê mi lai tủy - lympho	1	1,1%
	Hội chứng rối loạn sinh tủy	12	13,8%
	Hội chứng tăng sinh tủy	2	2,3%
	U lympho	3	3,4%
Bệnh máu lành tính	Tan máu bẩm sinh	4	4,6%
	Suy tủy xương	16	18,4%

3.1.2. Đặc điểm các cặp ghép

Tỷ lệ người bệnh có 1 người hiến TBGTMĐL chiếm 90,8%. Người bệnh có nhiều hơn 1 người hiến là 9,2% gồm 5,7% là người bệnh có 2 người hiến và 3,4% là người bệnh có 3 người hiến. Kết quả được biểu diễn ở biểu đồ 3.1.



Biểu đồ 3.1. Số lượng người hiến TBGTMĐL trên 1 người bệnh

Tổng số có 98 người hiến TBGTMĐL. Trong đó, 87 người là người hiến lần 1 cho người bệnh, 5 người là người hiến lần 2 và 3 người là người hiến lần 3. Nguồn hiến TBGTMĐL bao gồm 87,8% là người có quan hệ huyết thống với người bệnh, 12,2% là máu dây rốn. Kết quả được thể hiện chi tiết ở bảng 3.3.

Bảng 3.3. Nguồn hiến tế bào gốc tạo máu đồng loài

Nguồn hiến tế bào gốc tạo máu đồng loài	Người hiến có quan hệ huyết thống	Máu dây rốn
Số lượng	86	12
Tỷ lệ % (n = 98)	87,8%	12,2%

3.2. Đánh giá các STR sử dụng

3.2.1. Số lượng các alen xuất hiện trong mỗi locus STR

Ngoại trừ các locus xác định giới tính gồm Y indel, Amelogenin và DYS391 thì locus SE33 có số lượng alen phát hiện nhiều nhất với 25 alen, kế tiếp là D18S51 và D12S391 với 12 alen; D1S1656 có 11 alen; D21S11, FGA và D2S1338 có 10 alen; ít nhất là D3S1358 với 5 alen. Kết quả được thể hiện ở bảng 3.4.

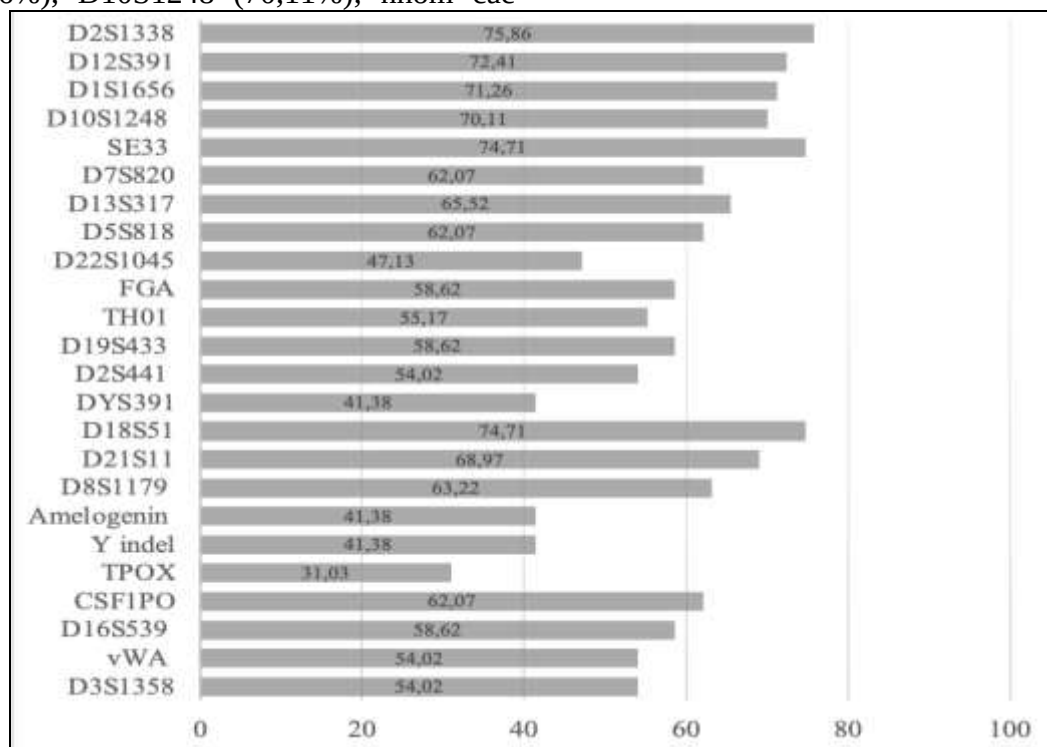
Bảng 3.4. Số lượng alen trong mỗi locus STR

TT	Locus	Số lượng alen	TT	Locus	Số lượng alen	TT	Locus	Số lượng alen
1	D3S1358	5	9	D2S441	7	17	SE33	25
2	vWA	8	10	D19S433	10	18	D10S1248	6
3	D16S539	7	11	TH01	6	19	D1S1656	11
4	CSF1PO	9	12	FGA	10	20	D12S391	12
5	TPOX	6	13	D22S1045	8	21	D2S1338	10
6	D8S1179	9	14	D5S818	7	22	Y indel	Không tính locus xác định giới tính
7	D21S11	10	15	D13S317	7	23	Amelogenin	

3.2.2. Tần suất các STR có giá trị

Trong 87 người bệnh GTBGTMDL, các STR có giá trị dùng trong theo dõi mọc mảnh ghép có sự khác nhau về tần suất. Nhóm các locus STR có tần suất cao (>70%) gồm D2S1338 (75,86%), SE33 (74,71%), D18S51 (74,71%), D12S391 (72,41%), D1S1656 (71,26%), D10S1248 (70,11%); nhóm các

locus STR có tần suất thấp (<50%) gồm TPOX (31,03%), Y indel (41,38%), Amelogenin (41,38%), DYS391 (41,38%) và D22S1045 (47,13%). Những locus STR còn lại có tần suất nằm trong khoảng từ 50% - 70%. Kết quả được biểu diễn chi tiết ở biểu đồ 3.2.

**Biểu đồ 3.2. Tần suất các STR có giá trị trong phân tích chimerism**

3.2.3. Số lượng các STR có giá trị

Tất cả các cặp ghép TBGTMDL đều có ít nhất 6 STR có giá trị trong phân tích theo dõi mọc mảnh ghép. Trong đó, phần lớn các cặp ghép có từ 11 – 15 STR có giá trị thông tin (56,3%); chỉ có 6,9 % các cặp ghép TBGTMDL có số lượng STR có giá trị phân tích theo dõi mọc mảnh ghép là từ 21 – 24. Kết quả được thể hiện ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Số lượng các STR có giá trị trong phân tích chimerism

Số lượng các STR có giá trị	Số cặp ghép (n = 87)	Tỷ lệ %
1 – 5	0	0,0
6 – 10	12	13,8
11 – 15	49	56,3
16 – 20	20	23,0
21 – 24	6	6,9

3.3. Đánh giá ứng dụng của các STR trong theo dõi mảnh ghép

3.3.1. Đánh giá các ca ghép TBGTMDL

14 trường hợp người bệnh tái phát hoặc tử vong sau GTGTMDL, gồm 5,7% bị tái phát sau ghép đang điều trị và 10,3% đã tử

vong. Tuy nhiên, tỷ lệ người bệnh đang theo dõi sau ghép 1 năm vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất là 40%. Số người bệnh còn lại đang trong giai đoạn theo dõi từ 6 tháng – 1 năm sau ghép (37,9%). Kết quả thể hiện chi tiết ở bảng 3.6.

Bảng 3.6. Kết quả các ca ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài

	Đang theo dõi từ 6 tháng - 1 năm sau GTGTMDL	Đang theo dõi trên 1 năm sau GTGTMDL	Tái phát	Tử vong
Số lượng người bệnh	33	40	5	9
Tỷ lệ % (n = 87)	37,9%	46,0%	5,7%	10,3%

3.3.2. Kết quả mọc mảnh ghép của người bệnh tại các thời điểm

Trong nghiên cứu này, người bệnh được theo dõi mảnh ghép TBGTMDL từ thời điểm 1 tháng sau GTGTMDL và lâu nhất là tới 36 tháng. Hầu hết người bệnh đều có kết quả mảnh ghép mọc một phần cao hoặc mọc hoàn toàn từ thời điểm 1 tháng sau ghép. Kết quả được thực hiện trên mẫu dòng tế bào

lympho T và tế bào dòng tủy. Những trường hợp có kết quả mọc mảnh ghép mọc một phần thấp hoặc không mọc đều có hiện tượng thải ghép hoặc tái phát hoặc bị ghép chống chủ. Kết quả ứng dụng STR để theo dõi mọc mảnh ghép của người bệnh từ giai đoạn 1 tháng – 36 tháng sau GTGTMDL được thể hiện chi tiết tại bảng 3.7 và bảng 3.8.

Bảng 3.7. Kết quả mọc mảnh ghép qua mẫu tế bào Lympho T của những người bệnh khảo sát tại các thời điểm xét nghiệm

Thời điểm xét nghiệm sau ghép TBGTMĐL	Người bệnh có mảnh ghép mọc hoàn toàn (> 95%)		Người bệnh có mảnh ghép mọc một phần cao (từ 50 – 95%)		Người bệnh có mảnh ghép mọc một phần thấp (từ 5 – 50%)		Người bệnh có mảnh ghép không mọc (< 5%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 tháng	56	64,37	27	31,03	2	2,30	2	2,30
3 tháng	65	80,25	12	14,81	3	3,70	1	1,23
6 tháng	75	87,21	11	12,79	0	0	0	0
9 tháng	57	87,69	8	12,31	0	0	0	0
12 tháng	54	93,10	4	6,90	0	0	0	0
18 tháng	36	90,00	4	10,00	0	0	0	0
24 tháng	21	87,50	3	12,50	0	0	0	0
30 tháng	8	88,89	1	11,11	0	0	0	0
36 tháng	11	84,62	2	15,38	0	0	0	0

Bảng 3.8. Kết quả mọc mảnh ghép qua mẫu tế bào tủy của những người bệnh khảo sát tại các thời điểm xét nghiệm

Thời điểm xét nghiệm sau ghép TBGTMĐL	Người bệnh có mảnh ghép mọc hoàn toàn (> 95%)		Người bệnh có mảnh ghép mọc một phần cao (từ 50 – 95%)		Người bệnh có mảnh ghép mọc một phần thấp (từ 5 – 50%)		Người bệnh có mảnh ghép không mọc (< 5%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 tháng	78	90,70	6	6,98	1	1,18	1	1,16
3 tháng	75	91,46	6	7,32	1	1,23	0	0
6 tháng	76	91,57	6	7,23	1	1,22	0	0
9 tháng	55	88,71	6	9,68	1	1,64	0	0
12 tháng	53	92,98	4	7,02	0	0	0	0
18 tháng	34	87,18	5	12,82	0	0	0	0
24 tháng	23	95,83	1	4,17	0	0	0	0
30 tháng	8	88,89	1	11,11	0	0	0	0
36 tháng	12	92,31	1	7,69	0	0	0	0

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của người bệnh là $30,40 \pm 13,71$. Tuổi của người bệnh có liên quan tới thành công của GTBGMĐL. Độ tuổi người bệnh càng trẻ thì hiệu quả ghép càng cao, ngược lại tuổi càng cao nguy cơ ghép chống chủ

càng lớn, dẫn đến giảm khả năng sống sót (4). Nhóm bệnh được chỉ định GTBGMĐL khá đa dạng gồm cả thể bệnh máu ác tính và thể bệnh máu lành tính. Bệnh sẽ diễn tiến nặng theo thời gian và dẫn tới tử vong nếu người bệnh không được ghép sớm. Chính vì vậy, ngoài nguồn hiến là người cùng huyết

thống gồm người hiến hoả hợp HLA và ghép nửa hoả hợp, Viện HH – TM TW còn thực hiện GTBGTMDL trên máu dây rốn để tăng cơ hội ghép cho người bệnh.

Những năm gần đây, phương pháp kết hợp kỹ thuật PCR để khuếch đại các STR với phân tích đoạn ADN để sử dụng trong phân tích chimerism đã được ứng dụng rộng rãi và có nhiều nghiên cứu đã được báo cáo trên toàn thế giới. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng bộ xét nghiệm Globalfiler gồm 24 locus STR. Bộ xét nghiệm đã được cải tiến giúp giảm tỷ lệ nhiễu của tín hiệu, cho phép khuếch đại đồng thời và phân tách hiệu quả tất cả 24 locus trong quá trình phân tích đoạn ADN tự động. Trong 24 locus sử dụng, ngoại trừ các locus xác định giới tính, tần suất sử dụng locus TPOX là thấp nhất (31,03%). Đặc biệt, nhóm STR gồm D2S1338, SE33, D18S51, D12S391, D1S1656, D10S1248 đều có tần suất trên 70%. Đây đều là những STR có giá trị phân biệt cao và đã được công bố trong nhiều báo cáo trong nước và trên thế giới (5)(6)(7)(8)(9)(10). Các giá trị tần suất, số lượng alen trong nghiên cứu quần thể được sử dụng cho các tính toán liên quan tới chỉ số nhận dạng cá thể và chỉ số quan hệ huyết thống. Do vậy, mặc dù nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện trên những người bệnh GTBGTMDL nhưng kết quả của nghiên cứu cũng góp phần cung cấp thêm cơ sở dữ liệu về đặc tính di truyền quần thể người Việt Nam với những đặc trưng riêng.

Các STR có giá trị dùng để theo dõi mọc mảnh ghép là những STR khác biệt giữa người cho và người nhận. Số lượng các STR có giá trị trong phân tích mảnh ghép đối với mỗi cặp người cho/ người nhận càng cao thì giá trị thông tin càng chính xác và có độ tin cậy cao. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện với 24 locus STR. Trong 24 locus sử dụng có

3 STR dùng để xác định giới tính là Y indel, Amelogenin và DYS391 nên các cặp ghép khác giới luôn có lợi thế hơn các cặp ghép đồng giới về các STR khác biệt là 3 STR. Kết quả của chúng tôi cho thấy không có cặp ghép nào có dưới 6 STR khác biệt. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Trần Nam An và cộng sự khi trong nghiên cứu có những cặp ghép chỉ có 1 STR khác biệt khi sử dụng 18 STR để sàng lọc (bộ xét nghiệm PowerPlex 18D System) (11). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với Ariffin H. (2007) và Thiede C. (2004) (12)(13). Có thể nói, số lượng STR có giá trị thông tin có ý nghĩa rất lớn trong theo dõi mọc mảnh ghép TBGTMDL. Việc sử dụng bộ xét nghiệm có 24 locus STR đã giúp tăng số lượng STR có giá trị trong theo dõi mọc mảnh ghép làm tăng tính chính xác của kết quả.

Dựa vào các STR khác biệt giữa người cho/ người nhận, mảnh ghép có thể phân tích theo hai chiều. Nếu tính theo các STR khác biệt của người cho thì kết quả chimerism sẽ phản ánh tình trạng mọc của mảnh ghép. Ngược lại, nếu phân tích theo các STR của người nhận thì kết quả sẽ cho thấy tình trạng thái ghép. Ngoài ra, trong trường hợp người bệnh có nhiều người hiến hoả hoặc ghép phổi hợp máu dây rốn và nửa hoả hợp thì kỹ thuật phân tích đoạn ADN sử dụng chính các STR khác biệt của cặp ghép sẽ cho biết chính xác mảnh ghép đang mọc là tế bào của người hiến nào. Đây chính là những ưu điểm để kỹ thuật này trở nên phổ biến trên toàn thế giới.

Mảnh ghép có thể được theo dõi trên dòng tế bào lympho T và dòng tế bào tuỷ từ giai đoạn rất sớm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mảnh ghép được phân tích lần đầu tại thời điểm sau ghép 1 tháng. Mảnh ghép TBGTMDL không mọc là một trong những nguyên nhân chính của thất bại ghép. Trong

vòng 100 ngày đầu sau ghép, mảnh ghép của người bệnh được theo dõi liên tục vì giai đoạn này người bệnh dễ xảy ra biến chứng như thất bại mọc mảnh ghép, ghép chống chủ, tái phát sau ghép và virus CMV tái hoạt động. Do đó, tỷ lệ phần trăm mọc mảnh ghép trên dòng tế bào T và dòng tủy sẽ là một thông tin quan trọng cho bác sỹ điều chỉnh thuốc. Trong giai đoạn 3 tháng sau GTBGTMDL, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ mọc mảnh ghép hoàn toàn (chimerism >95%) giữa dòng tế bào lympho T và dòng tế bào tủy. Mảnh ghép theo dõi trên dòng tế bào T có sự phát triển chậm hơn so với trên dòng tủy có thể do tế bào lympho T đã bị suy giảm sau phác đồ điều kiện hoá nên cần thời gian hơn so với dòng tủy để hồi phục.

Xét nghiệm theo dõi mọc mảnh ghép bằng kỹ thuật phân tích đoạn ADN sử dụng các STR tại Khoa DT – SHPT đã được kiểm định ngoại kiểm ngay từ khi áp dụng thường quy. Kết quả này đảm bảo tính chính xác, độ tin cậy của xét nghiệm khi được sử dụng để theo dõi mọc mảnh ghép phục vụ cho người bệnh GTBGTMDL tại Viện.

V. KẾT LUẬN

24 STR sử dụng đều có giá trị thông tin và đủ điều kiện để theo dõi mọc mảnh ghép: Về mức độ biểu hiện: Mỗi locus biểu hiện ít nhất là 5 alen (D3S1358) và cao nhất là 25 alen (SE33); Về tần suất: Các locus có tần suất xuất hiện thấp nhất là 31% (TPOX), trong đó nhóm có tần suất cao (>70%) gồm: D2S1338, SE33, D18S51, D12S391, D1S1656, D10S1248; Mỗi cặp ghép đều có ít nhất 6 STR có giá trị thông tin, thể hiện

tính ưu việt của bộ xét nghiệm 24 STR trong việc để theo dõi mọc mảnh ghép TBGTMDL. Các STR trong nghiên cứu được ứng dụng hiệu quả để theo dõi mọc mảnh ghép trên dòng tế bào lympho T và tế bào tủy

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lejman M, Zaucha-Prażmo A, Zawitkowska J, Mroczkowska A, Grabowski D, Kowalczyk JR, et al.** Impact of early chimerism status on clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *BMC Cancer*. 2019;19(1):4–11.
2. **Kristt D, Israeli M, Narinski R, Or H, Yaniv I, Stein J, et al.** Hematopoietic chimerism monitoring based on STRs: Quantitative platform performance on sequential samples. *J Biomol Tech*. 2005;16(4):378–89.
3. **Chia WC, Khoo TS, Abdul Wahid SFS, Razak NFA, Alauddin H, Raja Sabudin RZA, et al.** Multiplex STR panel for assessment of chimerism following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Ann Hematol*. 2019;98(5):1279–91.
4. **Bình, Võ Thị Thanh; Anh, Nguyễn Vũ Bảo; Nhung, Nguyễn Thị; Khanh, Nguyễn Bá; Linh, Nguyễn Mạnh; Phương, Nguyễn Lan; Hương, Tống Thị; Thảo, Nguyễn Thị; Chiến, Nguyễn Hữu; Khánh, Bạch Quốc; Trí NA.** Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương trong 10 năm (2006-2016). *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2017;453:60–9.
5. **Rodriguez JJRB, Salvador JM, Calacal GC, Laude RP, De Ungria MCA.** Allele frequencies of 23 autosomal short tandem repeat loci in the Philippine population. *Leg Med [Internet]*. 2015;17(4):295–7. Available

- from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.legalmed.2015.02.005>
6. **Nakamura Y, Samejima M, Minaguchi K, Nambiar P.** Population Genetics of Identifiler System in Malaysia. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2016;57(4):233–9.
 7. **Rerkamnuaychoke B, Rinthachai T, Shotivaranon J, Jomsawat U, Siriboonpiputtana T, Chaiatchanarat K, et al.** Thai population data on 15 tetrameric STR loci - D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818 and FGA. *Forensic Sci Int.* 2006;158(2–3):234–7.
 8. **Than KZ, Muisuk K, Woravatin W, Suwannapoom C, Srikumool M, Srithawong S, et al.** Genetic Structure and Forensic Utility of 23 Autosomal STRs of the Ethnic Lao Groups From Laos and Thailand. *Front Genet.* 2022;13(July):1–14.
 9. **Mai, Đỗ Thị Xao; Hiệp TT.** Nghiên cứu tần suất alen 21 locus đa hình STR ở quần thể người Kinh Việt Nam. *Tạp chí Y học quân sự* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://yhqs.vn/nghien-cuu-tan-suot-alen-21-locus-da-hinh-str-o-quan-the-nguoi-kinh-viet-nam/>
 10. **Vu TTH, Do TTM, Nguyen TH, Luyen QH.** Allele frequencies of 23 short tandem repeat loci in the Vietnamese Kinh population. *Forensic Sci Int Reports* [Internet]. 2021;3(xxxx):100210. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fsir.2021.100210>
 11. **An NTN.** Khảo sát các dấu ấn STR sử dụng cho phân tích chimerism trên bệnh nhân dị ghép tế bào gốc tạo máu. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh.* 2015;19(4):497–502.
 12. **Ariffin H, Daud SS, Mohamed Z, Ibrahim K, Lee TF, Chong LA.** Evaluation of two short tandem repeat multiplex systems for posthaematopoietic stem cell transplantation chimerism analysis. *Singapore Med J.* 2007;48(4):333–7.
 13. **Thiede C, Bornhäuser M, Ehninger G.** Evaluation of STR informativity for chimerism testing - Comparative analysis of 27 STR system in 203 matched related donor recipient pairs. *Leukemia.* 2004;18(2):248–54.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG SINH HỌC PHÂN TỬ SAU 3 THÁNG ĐIỀU TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY MỚI CHẨN ĐOÁN

Lê Vũ Hà Thanh¹, Dương Thị Minh Nhật¹,
Nguyễn Thị Kim Ngân¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trong những năm gần đây, việc đánh giá đáp ứng phân tử sớm, được định nghĩa là BCR-ABL lúc 3 tháng $< 10\%$ đã trở thành một công cụ hữu ích để đánh giá tiên lượng bệnh. Vì vậy, một bệnh nhân đạt đáp ứng sinh học phân tử sớm (EMR- early molecular response) ở giai đoạn 3 tháng sau điều trị (BCR-ABL $< 10\%$) dự đoán khả năng đạt được đáp ứng phân tử sâu cũng như khả năng không triệu chứng bệnh khi ngưng thuốc là rất lớn. Vì lý do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sau 3 tháng điều trị trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy mới chẩn đoán.

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng về sinh học phân tử tại thời điểm 3 tháng sau khi điều trị Imatinib trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy tại bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành Phố Hồ Chí Minh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu 63 bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn mới chẩn đoán tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 6 năm 2020 đến tháng 2 năm 2021.

Kết quả: Tuổi trung vị là 40,94 (12-72). Tại thời điểm 3 tháng sau khi điều trị Imatinib, số

lượng bệnh nhân có BCR/ABL $\leq 10\%$ chiếm tỉ lệ là 76,2% (48/63), số lượng bệnh nhân BCR/ABL $> 10\%$ chiếm tỉ lệ là 23,8% (15/63). Có mối tương quan giữa thang điểm ELTS và EMR có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy điều trị Imatinib 400 mg/ngày đạt đáp ứng về sinh học phân tử sớm sau 3 tháng chiếm tỉ lệ trên 50%. Tuy nhiên, bệnh nhân không đạt được EMR sau 3 tháng là 23,8%. Đây là vấn đề cần đặt ra để thay đổi chiến lược điều trị cho bệnh nhân bằng cách sử dụng những thuốc TKI thế hệ sau nhằm giúp bệnh nhân đạt được đáp ứng sinh học phân tử tốt hơn.

Từ khóa: đáp ứng sớm về sinh học phân tử, bạch cầu mạn dòng tủy, Imatinib.

SUMMARY

ASSESSMENT OF MOLECULAR BIOLOGICAL RESPONSE AFTER 3 MONTHS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Introduction: In recent years, assessment of early molecular response, defined as BCR-ABL at 3 months $< 10\%$ has become a useful tool for assessing prognosis. Thus, a patient achieving an early MR at 3 months post-treatment (BCR-ABL $< 10\%$) predicts the likelihood of achieving a deep molecular response as well as the possibility of asymptomatic disease on drug discontinuation is very high. For this reason, we conducted a study to assessment of molecular

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP HCM
Chịu trách nhiệm chính: Dương Thị Minh Nhật
SĐT: 0836.901.779
Email: drminhnhat89@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/8/2022
Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022
Ngày duyệt bài: 23/9/2022

biological response after 3 months of treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia.

Objective: The aim of the present work was to undertake an assessment of early molecular response to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in blood transfusion and hematology hospital.

Subjects and methods: Retrospective descriptive study of 63 newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients in chronic phase at blood transfusion and hematology hospital from June 2020 to February 2021.

Results: Median age is 40.94 (12-72). At 3 months, the number of patients with BCR/ABL $\leq 10\%$ accounted for a high rate of 76.2% (48/63 patients), the number of patients with BCR/ABL $> 10\%$ accounted for 23.8% (15/63). The correlation between the IELTs scores and EMR is statistically significant.

Conclusion: Chronic myeloid leukemia treated with imatinib 400 mg/day achieved an early biological molecular response after 3 months, accounting for over 50%. However, the number of patients who did not achieve EMR after 3 months of treatment was 23.8%. The problem that needs to be raised is to change the treatment strategy for the patient by using the next generation TKIs so that the patient achieves a better molecular biological response.

Keywords: chronic myeloid leukemia, early molecular response, imatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính do bất thường về tế bào gốc tạo máu. Bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph), do sự chuyển đoạn của nhiễm sắc thể 9 và nhiễm sắc thể 22, tạo

ra tổ hợp gen BCR/ABL, gen BCR/ABL mã hóa protein 210 KDa gọi là p210^{BCR/ABL} – là protein tyrosine kinase hoạt hóa có vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự phát triển của tế bào. Imatinib mesylate (IM) là thuốc thuộc thế hệ đầu tiên đã chứng minh được hiệu quả điều trị với trên 80% bệnh nhân sống không biến cố và trên 95% bệnh nhân sống không tiến triển bệnh sau 8 năm⁽¹¹⁾. Trong những năm gần đây, việc đánh giá đáp ứng phân tử sớm (EMR), được định nghĩa là BCR-ABL lúc 3 tháng $< 10\%$ (IS) đã trở thành một công cụ hữu ích để đánh giá tiên lượng bệnh. Vì vậy, một bệnh nhân đạt MR sớm ở giai đoạn 3 tháng sau điều trị (BCR-ABL $< 10\%$) dự đoán khả năng đạt được đáp ứng phân tử sâu (DMR) cũng như khả năng không triệu chứng bệnh khi ngưng thuốc (TFR) là rất lớn. Bên cạnh đó theo ELN 2020 cũng cho thấy vai trò quan trọng của việc đánh giá đáp ứng sớm về mặt sinh học phân tử khi định lượng gen BCR/ABL thay cho việc đánh giá bằng kỹ thuật FISH trong những tháng đầu sau điều trị Imatinib. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sau 3 tháng điều trị trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy mới chẩn đoán.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: là người bệnh được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy tại BV TMHH trong khoảng thời gian từ tháng 6/2020 đến tháng 02/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh mới được chẩn đoán xác định BCMDT giai đoạn mạn có đột biến gen BCR/ABL hoặc có NST Ph từ tháng 06/2020 đến tháng 02/2021. Bệnh

nhân được điều trị với Imatinib 400 mg/ngày ít nhất 3 tháng. Chức năng gan, thận, tim mạch trong giới hạn bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ bệnh án không đầy đủ, rõ ràng.

Cỡ mẫu: 63 trường hợp

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu

Phương pháp tiến hành: Bệnh nhân được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn, có NST Ph hoặc gen BCR/ABL. Điều trị với Imatinib 400 mg/ngày. Sau đó, đánh giá đáp ứng về huyết học, nồng độ gen BCR/ABL của bệnh nhân tại thời điểm sau 3 tháng điều trị.

Định nghĩa các biến số:

Tuổi (trung bình – năm): biến số liên tục có nhiều giá trị, xác định vào lúc chẩn đoán bệnh.

Giới: biến số định tính, có 2 giá trị nam và nữ.

Chỉ số tiên lượng ELTS: là biến số không liên tục, dựa vào tuổi (năm), chiều cao lách (cm), số lượng tiểu cầu ($\times 10^9/L$) và số lượng tế bào non trong máu ngoại vi (%) lúc chẩn đoán.

Công thức tính chỉ số ELTS:

$= 0,0025 \times (\text{tuổi theo năm} / 103) + 0,0615 \times \text{kích thước lách dưới bờ sườn} + 0,1052 \times \text{tế bào non trong máu ngoại vi} + 0,4104 \times (\text{số lượng tiểu cầu} / 1000)^{-0.5}$

Được chia thành 3 nhóm: Nguy cơ thấp < 1,5680, nguy cơ trung bình $\leq 2,2185$, nguy cơ cao > 2,2185

Thời gian ngưng thuốc: nhận 3 giá trị: không ngưng thuốc, ngưng thuốc < 2 tuần, ngưng thuốc ≥ 2 tuần.

Tình trạng đáp ứng Huyết học với Imatinib: nhận 2 giá trị: đáp ứng huyết học và không đáp ứng huyết học

Sinh học phân tử: thực hiện bằng kỹ thuật RQ-PCR, định lượng gen BCR/ABL theo chuẩn IS, để đánh giá đáp ứng tối ưu hay không, biến số liên tục, chia làm 2 nhóm $\leq 10\%$ và > 10%.

Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: Các số liệu đã thu thập được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình Excel 2016 và SPSS. Các biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỉ lệ %. Các biến số định lượng được diễn bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất) (nếu là phân phối bình thường) hay số trung vị và tứ phân vị 25% và 75% (nếu là phân phối không bình thường). Kết quả được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ. Sự khác biệt của biến số được phân tích bằng phép kiểm t nếu là biến số định lượng, phép kiểm χ^2 hay Fisher nếu là biến số định tính

Vấn đề y đức: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức BV TMHH, quyết định số: 1835/QĐ-TMHH ngày 02 tháng 11 năm 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 06/2020 đến 02/2021, tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học có 63 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tuổi trung vị là 40,94. Tuổi lớn nhất là 72, nhỏ nhất là 12 tuổi. Nam và nữ chiếm tỉ lệ tương đương

Đặc điểm mẫu nghiên cứu lúc chẩn đoán

Bảng 1: Đặc điểm mẫu nghiên cứu (N = 62)

Các biến số	Tổng số bệnh nhân (N=62)
Giới tính	
Nam	32 (50,7%)
Nữ	30 (49,3%)
Tuổi	
≤ 40 tuổi	34 (54%)
> 40 tuổi	29 (46%)
Nhóm nguy cơ theo ELTS, n (%)	
Nguy cơ thấp	5 (7,9%)
Nguy cơ trung bình	40 (63,5%)
Nguy cơ cao	18 (28,6%)
FISH	
t(9;22) chuẩn	54 (85,7%)
t(9;22) + kèm bất thường khác của NST 9 hoặc 22	8 (12,7%)
Không thực hiện	1 (1,6%)
Nhiễm sắc thể	
NST Ph + chuẩn	40 (63,5%)
NST Ph không điển hình +/- ACA	6 (9,5%)
Không thực hiện	17 (27%)
RT-PCR	
Major BCR/ABL	57 (90,5%)
Minor BCR/ABL	0 (0%)
Không thực hiện	6 (9,5%)

Nhận xét: Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình theo thang điểm ELTS là chiếm tỉ lệ cao nhất là 40 (63,5%). Bệnh nhân có Major BCR/ABL chiếm tỉ lệ cao nhất là 57 bệnh nhân (90,5%), NST Ph không điển hình +/-ACA là 6 bệnh nhân (9,5%).

Đặc điểm mẫu nghiên cứu sau 3 tháng điều trị Imatinib 400 mg/ngày

Bảng 2: Tác dụng phụ và thời gian ngưng thuốc trong 3 tháng điều trị Imatinib

Các biến số	Tổng số bệnh nhân (N=63)
Tác dụng phụ huyết học	
Giảm hồng cầu	18 (28,6%)
Giảm bạch cầu	17 (27%)
Giảm tiểu cầu	14 (22,2%)
Tác dụng phụ không phải huyết học	
Khó tiêu	2 (3,17%)
Dị ứng	3 (4,76%)
Nôn ói	2 (3,17%)
Phù	6 (9,5%)
Đau cơ khớp	14 (22,2%)
Tăng men gan	9 (14,3%)
Tăng đường huyết	8 (13%)
Suy thận	1 (1,59)
Thời gian ngưng thuốc	
Không ngưng thuốc	43 (68,4%)
Ngưng thuốc < 2 tuần	12 (19%)
Ngưng thuốc $\geq$ 2 tuần	8 (12,6%)

Nhận xét: 18 bệnh nhân là thiếu máu (28,6%), 17 bệnh nhân là giảm bạch cầu (27%), 14 bệnh nhân giảm tiểu cầu (22,2%). 43 bệnh nhân (68,4%) không ngưng thuốc.

Bảng 3: Đáp ứng về huyết học và sinh học phân tử sau 3 tháng điều trị

Các biến số	Tổng số bệnh nhân (N=63)
Đáp ứng về huyết học hoàn toàn	100%
Đáp ứng về sinh học phân tử sau 3 tháng	
BCR/ABL $\leq$ 10%	48 (76,2%)
BCR/ABL > 10%	15 (23,8%)

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân đều đáp ứng huyết học là 100%. 48 bệnh nhân đạt EMR (76,2%).

Tương quan giữa các biến số lâm sàng với đáp ứng sớm SHPT (EMR) sau điều trị Imatinib

Bảng 3: Tương quan giữa các biến số lâm sàng với đáp ứng sớm SHPT (EMR) sau điều trị Imatinib

	Biến số	Đạt EMR	Mức ý nghĩa thống kê, p
Tuổi, n (%)	≤ 40 tuổi (n=34)	24 (70,6)	0,428
	> 40 tuổi (n=29)	23 (79,3)	
Giới tính, n (%)	Nam (n=32)	23 (71,9%)	0,613
	Nữ (n=31)	24 (77,4%)	
Nhóm nguy cơ theo ELTS, n (%)	Nguy cơ thấp (n= 5)	4 (80%)	0,017
	Nguy cơ trung bình (n= 40)	34 (85%)	
	Nguy cơ cao (n=18)	9 (50%)	
Thời gian ngưng thuốc, n (%)	Không ngưng thuốc (n = 44)	34 (77,3%)	0,669
	Ngưng thuốc < 2 tuần (n = 11)	8 (72,7%)	
	Ngưng thuốc ≥ 2 tuần (n = 8)	5 (62,5%)	

Chúng tôi nhận thấy có mối tương quan giữa nhóm nguy cơ theo ELTS với tỷ lệ đạt EMR, trong đó nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ đạt EMR kém hơn nhiều so với nhóm nguy cơ thấp – trung bình ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 06/2020 đến 02/2021, có 63 bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy (CML) điều trị Imatinib liều 400 mg/ngày sau 3 tháng điều trị thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào phân tích trong nghiên cứu. Chúng tôi có một số bàn luận sau:

Số lượng bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ gần tương đương nhau. So sánh với một vài nghiên cứu, chẳng hạn trong nghiên cứu của F Castagnetti, tỉ lệ nam/nữ là 1.5: 1⁽²⁾. Tuy nhiên sự khác biệt này không đáng kể và không ảnh hưởng đến dự hậu của bệnh. Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy quần thể bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy điều trị Imatinib tương đối trẻ, thể hiện ở tuổi trung bình trong nghiên cứu khoảng 40,94 tuổi và

số bệnh nhân dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ là 54%. Chúng tôi nhận thấy độ tuổi trong nghiên cứu tương đối trẻ so với những nghiên cứu nước ngoài như nghiên cứu của F Castagnetti, tuổi trung bình là 52⁽²⁾. Sự khác biệt này có thể là do ảnh hưởng của gen và chủng tộc.

Một vài năm gần đây người ta so sánh thang điểm Sokal và thang điểm ELTS thì nhận thấy rằng thang điểm ELTS đánh giá rõ ràng hơn giữa các nhóm nguy cơ. Qua nghiên cứu của chúng tôi, theo thang điểm ELTS nhóm nguy cơ thấp chiếm tỉ lệ thấp nhất là 7,9%, nhóm nguy cơ trung bình chiếm cao nhất là 63,5%, còn lại là nhóm nguy cơ cao là 28,6%. So sánh nghiên cứu của nước ngoài, trong nghiên cứu của Richard E. Clack và cs (N= 2949) thì nhóm

nguy cơ thấp chiếm cao nhất là 57,2%, kể đến là nhóm nguy cơ trung bình là 28,9%, nhóm nguy cơ cao là 13,9%⁽³⁾. Tuy có sự chênh lệch giữa nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình giữa 2 nhóm là có thể do số mẫu nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Nguy cơ cao có thể do bất ổn định về mặt di truyền so với nhóm nguy cơ thấp và trung bình, điều đó có thể phát sinh đột biến trong quá trình điều trị và làm kháng thuốc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng các xét nghiệm sinh học phân tử để xác định nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính là FISH, RT-PCR, nhiễm sắc thể đồ. Đối với kỹ thuật FISH, bệnh nhân có t(9;22) chuẩn chiếm tỉ lệ là 85,7%, còn những bệnh nhân có t(9;22) và kèm bất thường khác chiếm tỉ lệ là 12,7%. So sánh với những nghiên cứu khác, thì tỉ lệ gần tương đương nhau. Trong khoảng 90% trường hợp, sự tái sắp xếp BCR/ABL được biểu hiện về mặt di truyền bởi nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph), đó là sự chuyển vị tương hỗ t(9;22) (q34; q11.2). Đối với các trường hợp còn lại, sự chuyển đoạn có thể phức tạp hơn vì có liên quan đến nhiễm sắc thể thứ ba ngoài nhiễm sắc thể số 9 và 22 của tác giả Walid Al Achkar⁽⁴⁾. Hiện chưa có nghiên cứu nào thấy có sự khác biệt ý nghĩa thống kê được quan sát thấy giữa những bệnh nhân có phát hiện di truyền tế bào tiêu chuẩn và những bệnh nhân có thêm bất thường nhiễm sắc thể về PFS và OS, nhưng có một số nghiên cứu ghi nhận có sự khác biệt về đáp ứng sớm trên bệnh nhân có Phil chuẩn và Phil không điển hình và hoặc ACA

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vì tác dụng phụ huyết học của bệnh nhân với mức độ 3 hoặc 4 làm cho bệnh nhân bắt buộc phải ngưng thuốc. Như vậy, cũng có thể ảnh hưởng hoặc làm chậm giảm tế bào ác tính còn lại sau 3 tháng điều trị. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân ngưng thuốc ≥ 2 tuần chỉ có 8 bệnh nhân chiếm tỉ lệ thấp là 12,6%, điều này cũng hay xảy ra với các nghiên cứu nước ngoài khác.

Tại thời điểm 3 tháng, 63 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá sinh học phân tử với tỉ lệ BCR-ABL, có kết quả cho thấy tỉ lệ BCR-ABL $\leq 10\%$ là 76,2%, BCR-ABL $> 10\%$ là 23,8%. So sánh với những nghiên cứu của nước ngoài, chẳng hạn như nghiên cứu của F Castagnetti (N=693) tại thời điểm 3 tháng, kết quả cho thấy tỉ lệ BCR-ABL $< 1\%$ là 31%, BCR-ABL 1-10% là 41% và BCR-ABL $> 10\%$ là 28%⁽²⁾. Trong nghiên cứu của tác giả Susan Branford, thì BCR-ABL $\leq 10\%$ chiếm tỉ lệ 81%, còn BCR-ABL $> 10\%$ chiếm tỉ lệ là 19%⁽⁵⁾. Như vậy, bệnh nhân có tỉ lệ BCR-ABL $\leq 10\%$, BCR-ABL $> 10\%$ so sánh nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của nước ngoài thì tỉ lệ này gần tương đương nhau. Thuốc TKI thế hệ thứ hai đạt EMR tốt hơn TKI thế hệ thứ nhất. Chẳng hạn trong nghiên cứu của Cortes và cộng sự, bệnh nhân điều trị dasatinib đạt EMR là 84% cao hơn imatinib đạt EMR là 64%⁽⁶⁾. Trong nghiên cứu của Hochhaus và cộng sự, Bệnh nhân sử dụng điều trị Nilotinib đạt EMR là 91% cao hơn imatinib là 67%⁽⁷⁾.

Thang điểm tiên lượng hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị. Trong nghiên cứu của Richard thì nhận thấy rằng thang điểmELTS đánh giá tốt hơn thang điểm Sokal⁽³⁾. Chúng tôi nhận thấy có mối tương quan giữa nhóm nguy cơ theoELTS với tỷ lệ đạt EMR, trong đó nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ đạt EMR kém hơn nhiều so với nhóm nguy cơ thấp – trung bình ($p < 0,05$). Hiện nay trong ELN khuyến cáo bệnh nhân cóELTS nguy cơ cao nên điều trị bước đầu bằng TKI thế hệ 2 thì bệnh nhân đạt được EMR lẫn DMR tốt hơn⁽⁸⁾. Vì vậy, phân nhóm nguy cơ dựa trên thang điểmELTS ban đầu sẽ giúp cho việc lựa chọn điều trị bệnh nhân tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu này, bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị Imatinib 400 mg/ngày đạt đáp ứng về sinh học phân tử sớm sau 3 tháng chiếm tỉ lệ trên 50%. Tuy nhiên bệnh nhân không đạt được EMR sau 3 tháng là 23,8%. Đây là vấn đề cần đặt ra để thay đổi chiến lược điều trị cho bệnh nhân bằng cách sử dụng những thuốc TKI thế hệ sau nhằm giúp bệnh nhân đạt được đáp ứng sinh học phân tử tốt hơn. Trong tương lai, chúng tôi tiếp tục thực hiện đề tài với thời gian theo dõi kéo dài hơn, cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá toàn diện hơn về đáp ứng sinh học phân tử, thời gian sống còn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Richard A. Larson, Michael Deininger vs cs** (2009). International Randomized Study of interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in patients with

Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML- CP) treated with imatinib. *Blood*, 114 (22):1126.

2. **F Castagnetti, G Gugliotta, M Breccia, et al** (2015). Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*, 29(9):1823-1831.
3. **Richar E. Clack, et al** (2020), the EUTOs long-term survival (ELTs) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34: 2138-2149.
4. **Walid Al Achkar, Abdulsamad Wafa, Bashar Yousef Ali, Marina Manvelyan, Thomas Liehr** (2010). A rare chronic myeloid leukemia case with Philadelphia chromosome, BCR-ABL e13a3 transcript and complex translocation involving four different chromosomes. *Oncol Lett*, 1(5):797-800.
5. **Susan Branford, David T. Yeung, Wendy T. Parker, et al** (2014). Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood*, 124(4):511-518.
6. **Jorge E Cortes, et al** (2016). Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*, 34 (20): 2333-2340.
7. **Hochhaus A, Saglio G, et al** (2016). Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*, 30(5): 1044-1054.
8. **Hochhaus A, et al** (2020). European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34(4): 966-984

KHẢO SÁT BẤT THƯỜNG GEN TRONG CÁC BỆNH LÝ HUYẾT HỌC ÁC TÍNH DÒNG TÚY BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Cao Văn Đông¹, Châu Thuý Hà¹, Phan Nguyễn Thanh Vân²,
Ngô Ngọc Ngân Linh¹, Huỳnh Nghĩa^{1,3},
Nguyễn Tấn Bình¹, Phù Chí Dũng¹, Phan Thị Xinh^{1,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chẩn đoán các bệnh lý huyết học ác tính dòng tủy cần sự kết hợp của nhiều xét nghiệm chẩn đoán và lâm sàng. Trong báo cáo này, chúng tôi xác định các bất thường gen trong các bệnh lý huyết học ác tính dòng tủy bằng kỹ thuật giải trình tự NGS. Các kết quả được sử dụng để hướng dẫn điều trị và cải thiện chăm sóc bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện trên 14 người bệnh huyết học ác tính dòng tủy, với bộ panel được thiết kế để đánh giá 40 gen (DNA) và 29 gen tổ hợp với hơn 600 đối tác dung hợp gen (RNA). Dữ liệu được so sánh với các kỹ thuật di truyền khác (FISH, RT-PCR, giải trình tự Sanger).

Kết quả: Kết quả của chúng tôi ghi nhận có 30 biến thể gây bệnh mới hoặc có khả năng gây bệnh đã được mô tả, bao gồm các biến thể của các gen ASXL1, DNMT3A, CSF3R, STAG2, RUNX1 và TET2...

Kết luận: Chúng tôi đã ứng dụng thành công kỹ thuật giải trình tự NGS để khảo sát các bất thường di truyền trong các bệnh lý huyết học ác tính dòng tủy, giúp bác sĩ lâm sàng phân nhóm tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

SUMMARY

DETECTION OF GENETIC ABNORMALITIES IN MYELOID MALIGNANCIES USING NEXT GENERATION SEQUENCING AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Diagnosis of Myeloid malignancies integrates multiple diagnostic testing and clinical Analysis. In this report, we detected genetic abnormalities in Myeloid malignancies using Next Generation Sequencing. The results were used to guide individualized treatment and improvement of the patient care.

Methods: Fourteen patients with Myeloid malignancies were detected abnormal genetics using NGS panel. The gene panel designed to assess 40 genes (DNA), and 29 fusion driver genes with over 600 gene fusion partners (RNA). Data compared with results of other genetic techniques (FISH, RT-PCR, Sanger Sequencing).

Results: Our results indicate that 30 new or potentially pathogenic variants have been described, including variants of ASXL1, DNMT3A, CSF3R, STAG2, RUNX1 and TET2 genes...

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM

²Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

³Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

Điện thoại: 0932.728.115

Email: bsphanthixinh92@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

Conclusions: We have successfully applied NGS testing to investigate genetic abnormalities in myeloid malignancies. Results of this study help to risk stratification and select suitable treatment protocol.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh lý huyết học ác tính dòng tủy bắt nguồn từ các tế bào tiền thân tạo máu và được đặc trưng bởi sự rối loạn biệt hóa của các tế bào đầu dòng tủy [10]. Việc chẩn đoán, điều trị các bệnh lý ác tính dòng tủy đã phát triển đáng kể trong vài thập kỷ qua. Trong các phác đồ, hình thái tế bào máu, di truyền tế bào và các bất thường di truyền phân tử là rất quan trọng để bác sĩ lâm sàng chẩn đoán và tiên lượng bệnh ung thư dòng tủy. Ngày nay, sự gia tăng số lượng các nghiên cứu về đột biến gen, các điều hòa ngoại gen hay biểu hiện gen sẽ giúp xác định các dấu ấn mới trong bệnh lý ác tính dòng tủy. Theo hướng dẫn của Mạng Lưới Ung Thư Quốc Gia của Hoa Kỳ (NCCN: National Comprehensive Cancer Network) và Mạng lưới nghiên cứu bệnh bạch cầu châu Âu (ELN: European Leukemia Net), các bất thường di truyền phân tử được sử dụng để xác định, phân nhóm tiên lượng và/hoặc đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu của các bệnh lý này bao gồm tình trạng bất thường của các gen như JAK2 (Janus Kinase 2), MPL (Myeloproliferative Leukaemia) và CALR (Calreticulin) cho nhóm bệnh tân sinh tăng sinh tủy (TSTST); Các gen ASXL1 (Additional sex combs like 1), CEBPA (CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha), DNMT3A (DNA Methyltransferase 3 Alpha), FLT3 (Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3), IDH1 (Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 1), IDH2 (Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 2),

KIT (KIT Proto-Oncogene), KMT2A (Lysine Methyltransferase 2A), NPM1 (Nucleophosmin 1), RUNX1 (Runt-related transcription factor 1), TET2 (Ten-Eleven Translocation 2), TP53 (Tumor Protein P53) và WT1 (Wilms' tumor suppressor gene1) đối với bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT); những bất thường di truyền liên quan đến hội chứng loạn sinh tủy (HCLST) như ASXL1, DNMT3A, EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2), RUNX1, SF3B1 (Splicing Factor 3b Subunit 1), SRSF2 (Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2), TET2, TP53 và U2AF1 (U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1), và ASXL1, CBL (Casitas B-lineage Lymphoma), EZH2, NRAS (Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) / KRAS (Kirsten Ras), RUNX1, SETBP1 (SET Binding Protein 1), SRSF2 và TET2 trong bệnh bạch cầu mạn dòng mono tủy [8].

Các bệnh lý huyết học ác tính dòng tủy nói chung là không đồng nhất về mặt di truyền, do đó cần cái nhìn tổng thể về bất thường phân tử để hiểu rõ sinh bệnh học của bệnh cũng như có phác đồ điều trị thích hợp. Giải trình tự thế hệ mới (NGS) đem đến giải pháp cho việc giải trình tự toàn bộ bộ gen, exon và transcriptome của tế bào ung thư trong thời gian ngắn và ít tốn kém với độ nhạy cao, giúp cho việc chẩn đoán, phân nhóm tiên lượng bệnh và trị liệu cá thể. Hiện có nhiều nền tảng NGS được phát triển bao gồm giải trình tự toàn bộ bộ gen (WGS), cho phép giải trình tự toàn bộ bộ gen; giải trình tự toàn bộ exon (WES), tập trung vào các vùng mã hóa (exon), chiếm khoảng 2,5% tổng bộ gen người; và giải trình tự nhắm mục tiêu (NGS mục tiêu, NGS panels), tập trung vào một số gen nhất định, thường liên quan đến sinh bệnh học của một bệnh cụ thể [9].

NGS panel được sử dụng rộng rãi cho các ứng dụng lâm sàng, vì giảm về chi phí, đồng thời chúng cho phép giải trình tự sâu hơn và phát hiện các dòng đột biến có tỷ lệ nhỏ. Trong bệnh lý huyết học ác tính dòng tủy, đã có nhiều panel NGS khác nhau được phát triển bởi các nhóm nghiên cứu trên toàn thế giới, giúp xác định đột biến soma lặp lại và nhiều đột biến khác nhau xuất hiện ở hầu hết những người bệnh Bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT), cũng như cho phép phát hiện các đột biến ở khoảng 90% bệnh nhân Hội chứng loạn sinh tủy (HCLST) [7].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phân tích 14 người bệnh với các bệnh lý TSTST, BCCDT và HCLST. Những người bệnh này đã được thực hiện phân tích đồng thời các kỹ thuật di truyền tế bào (Karyotype, FISH), di truyền phân tử (RT-PCR, giải trình tự Sanger) và NGS. Panel NGS được sử dụng là Ampliseq Myeloid (Illumina), một kit thương mại có sẵn, để kiểm tra các biến thể của 40 gen (17 gen đầy đủ và 23 gen với các điểm thường xảy ra đột biến), cùng với 29 gen tổ hợp (với hơn 600 đối tác) đã được xác định có liên quan đến cơ chế bệnh sinh và/hoặc là nguyên nhân gây ra các bệnh huyết học ác tính dòng tủy.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 14 người bệnh là bệnh mới, được chẩn đoán là các bệnh Tân sinh tăng sinh tủy, bạch cầu cấp dòng tủy và Hội chứng loạn sinh tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

2.2.2. Phương pháp tiến hành

Mẫu tủy của người bệnh trong chống đông bằng EDTA, sẽ được ly trích RNA và DNA bằng các kit hoá chất Maxwell® RSC simplyRNA Blood Kit và ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System kit (Promega, Mỹ). Sản phẩm thu được sau đó được định lượng bằng máy Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific). Những bệnh nhân có báo cáo karyotype và lai tại chỗ huỳnh quang (FISH), RT-PCR và giải trình tự Sanger được ghi nhận kết quả trong nghiên cứu này để đối chiếu so sánh.

Giải trình tự NGS được thực hiện trên 40 gen của ung thư dòng tủy theo kit Ampliseq for Illumina Myeloid panel (Illumina, Mỹ). Các gen được liệt kê trong Bảng 1. Trình tự được tổng hợp và đọc trên hệ thống MiSeq theo hướng dẫn của nhà sản xuất với bộ hóa chất Miseq Reagent Kit V2 (Illumina, San Diego, Mỹ). Phân tích dữ liệu và đánh giá chất lượng để gọi các biến thể đơn nucleotide và phân tích các mất đoạn, chèn đoạn, các tổ hợp gen... được thực hiện trên phần mềm CLC Genomics Workbench 20. Các biến thể được ghi nhận để đưa vào các phân tích tiếp theo nếu độ phủ tại vị trí đó tối thiểu đạt 100x, với tần suất alen trên 2 %.

Các biến thể được phân tích tiếp theo với các cơ sở dữ liệu như Clinvar, InterVar, PolyPhen-2, MutationTaster và Exome Aggregation Consortium (ExAC) và các cơ sở dữ liệu khác. Một số biến thể đã biết tại các vùng thường xảy ra đột biến hoặc các biến thể có liên quan đến lâm sàng hoặc cơ chế bệnh sinh được phát hiện dưới các ngưỡng trên được xác minh bằng các phương pháp giải trình tự Sanger.

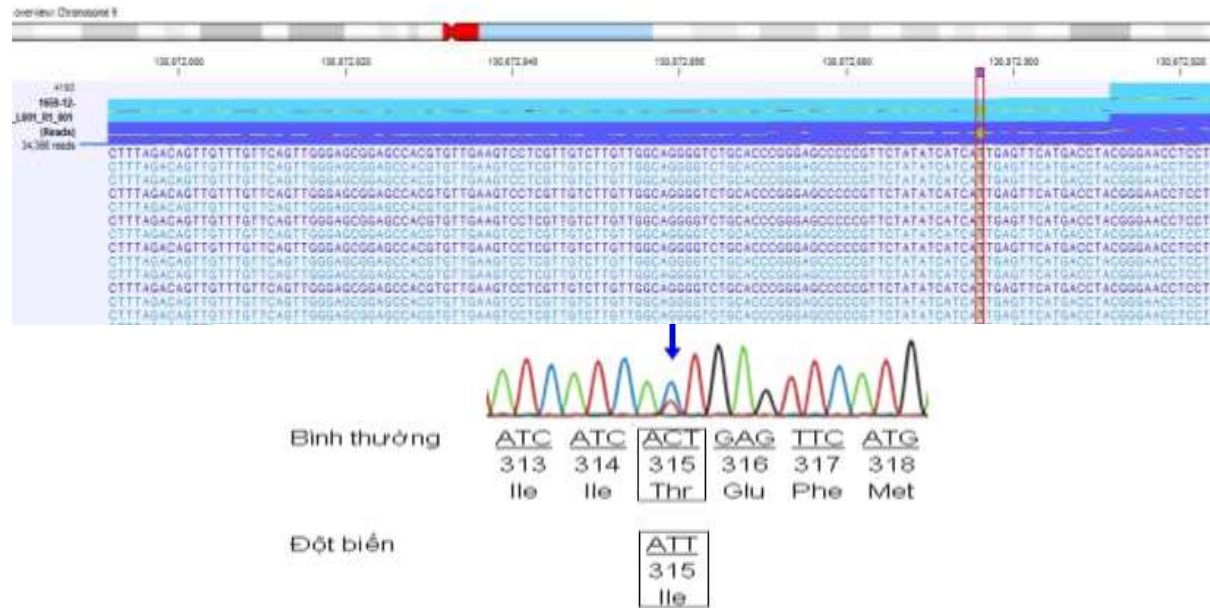
Bảng 1. Danh sách các gen được xác định đột biến bằng NGS.

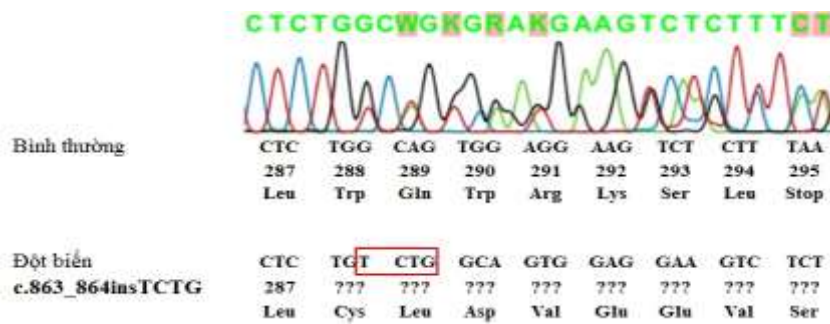
Hotspot-Gene (23)									
ABL 1	BRAF	CBL	CSF3R	DNMT 3A	FLT3	GAT A2	HRA S	IDH1	IDH 2
JAK2	KIT	KRAS	MPL	MYD8 8	NPM1	NRAS	PTPN 11	SETB P1	SF3 B1
SRSF 2	U2AF 1	WT1							
Full Gene (17)									
ASX L1	BCOR	CALR	CEBPA	ETV6	EZH2	IKZF1	NF1	PHF6	PRP F8
RB1	RUN X1	SH2B 3	STAG2	TET2	TP53	ZRSR 2			
Fusion-diver Gene (29)									
ABL 1	ALK	BCL2	BRAF	CCND 1	CREB BP	EGFR	ETV6	FGF R1	FG FR2
FUS	HMG A2	JAK2	KMT2A (MLL)	MECO M	MET	MLLT 10	MLLT 3	MYB L1	MY H11
NTR K3	NUP2 14	PDGF RA	PDGFRB	RARA	RBM1 5	RUN X1	TCF3	TFE3	
Expressions gene (5)					Expressions controll gene (5)				
BAA LC	MEC OM	MYC	SMC1A	WT1	EIF2B 1	FBX W2	PSMB 2	PUM 1	TRI M2 7

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 6 năm 2020 đến tháng 8 năm 2020 có 14 người bệnh là bệnh mới được chẩn đoán TSTST hoặc BCCDT hoặc HCLST, thỏa điều kiện của nghiên cứu, trong đó có 03 TSTST, 06 người bệnh BCCDT và 05 người bệnh HCLST. Thu thập các mẫu tủy tại các thời điểm chẩn đoán, chúng tôi ly trích RNA, DNA của các người bệnh và thực hiện xét nghiệm giải trình tự NGS trên hệ thống Miseq. Tất cả các mẫu từ

14 người bệnh đều được thực hiện thành công giải trình tự NGS với các thông số như độ phủ thấp nhất là 500 và cao nhất lên tới 3376, bao phủ toàn bộ các vùng gen quan tâm. Các biến thể có độ sâu bao phủ trên 100x và tần suất alen trên 5% được xác nhận bằng giải trình tự Sanger (hình 1), sau đó được phân loại là có khả năng gây bệnh hoặc có ý nghĩa lâm sàng hay không dựa trên các cơ sở dữ liệu uy tín đã được công bố.





C. Đột biến c.863_864insTCTG, gen NPM1

Hình 1. Đột biến gen xác định bằng NGS và Sanger

Có ít nhất 02 hoặc nhiều biến thể gây bệnh được xác định trên mỗi người bệnh. Danh sách các biến thể được trình bày tại bảng 02. Tổng cộng có 30 biến thể gây bệnh mới hoặc có khả năng gây bệnh đã được mô tả. Ở BCCDT, các biến thể gây bệnh mới và

có khả năng gây bệnh đã được xác định trong các gen ASXL1, DNMT3A, CSF3R. Trong HCLST, các biến thể gây bệnh mới và có khả năng gây bệnh đã được xác định trong các gen ASXL1, STAG2, RUNX1 và TET2 (Bảng 2).

Bảng 2: Kết quả xác định bất thường di truyền trên người bệnh huyết học ác tính dòng tủy

Mã NB	Thể bệnh	Kết quả NGS	
		Đột biến gen	Tổ hợp gen
MPN-01	Bạch cầu mạn dòng tủy, tiến triển	ABL1: c.944C>T/ p.T315I, (39,7 %). ASXL1: c.1934dupG/ p.Gly646fs, c.2026G>T/p.Glu676*, (39,2 %).	BCR/ABL1, (99,8%)
MPN-02	Xơ tủy nguyên phát	JAK2: c.1849G>T/p.Val617Phe (V617F), (87,8%); TET2: c.2839C>T/p.Gln947* (30,6%)	Không phát hiện
MPN-03	Xơ tủy nguyên phát	JAK2: c.1849G>T/p.Val617Phe (V617F), (80,8%); TET2: c.1887_1888insTC/p.Lys630SerfsTer10, (7,7%).	Không phát hiện
AML-01	BCCDT	ASXL1: c.1249C>T/p.Arg417Ter, (37,7 %); NRAS: c.35G>A/p.Gly12Asp, (5,7 %); KRAS: c.436G>C/p.Ala146Pro, (23,5 %).	AML1-ETO, (97,7 %)
AML-02	BCCDT	CEBPA: c.68dupC/p.His24fs (Mono alleleic), (44,65 %); NPM1: c.860_863dupTCTG/p.Trp288fs (Type A), (43%)	Không phát hiện
AML-03	BCCDT	CSF3R: c.2427dupC/p.Ser810GlnfsTer6, (29,49 %)	AML1-ETO, (98,5 %)

			(%)
AML-04	BCCDT	CEBPA: c.584_589dupACCCGC/p.Pro196_Pro197insHisPro, (45,3%)	CBFB-MYH11, (99 %)
AML-05	BCCDT	DNMT3A: c.2185C>T/p.Arg729Trp, (46,1%); NPM1: c.860_863dupTCTG/p.Trp288fs (Type A), (45,9%)	Không phát hiện
AML-06	BCCDT	FLT3: c.2503G>T/p.Asp816Tyr (D835Y), (38,7%); WT1: c.1141_1144dup/p.A382VfsTer4, (39,7%).	KMT2A-ELL, (90%)
MDS-01	HCLST	ASXL1: c.3068delT/p.Val1023GlyfsTer24, (5,1%); SH2B3: c.1573_1580delATCTTCCA/p.Ile525ProfsTer18, (9,2%).	Không phát hiện
MDS-02	HCLST	SETBP1: c.2676delC/p.Ser893Leufs68, (8%); RUNX1: c.1070delA/p.Asn357Thrfs146, (31,4%).	Không phát hiện
MDS-03	HCLST	ASXL1: c.1934dupG/ p.Gly646fsTer12, (36,3%); RUNX1: c.327T>A/p.Asn109Lys, (38,2%); STAG2: c.2857C>T/p.Arg953*, (36,2%).	Không phát hiện
MDS-04	HCLST	ASXL1: c.1900_1922del/p.Glu635ArgfsTer15, (7,7%); c.1905_1906insA/p.Ala636SerfsTer22, (25,3%); c.1898_1900delinsGAG/p.His633_Arg634delinsArgGly, (25,1%); TET2: c.3967G>T/p.Glu1323*, (27,2%).	Không phát hiện
MDS-05	HCLST	NRAS: c.182_183delinsGG/p.Gln61Arg, (30,7%); RUNX1: c.1186_1187insA/p.Arg396GlnfsTer177, (38,8%); c.1183G>T/p.Glu358*, (38,8%); c.1162C>T/p.Gln403*, (38,1%).	Không phát hiện

Ngoài các biến thể gây bệnh trên, chúng tôi cũng ghi nhận các gen tổ hợp được phát hiện dựa trên giải trình tự RNA như tổ hợp gen BCR-ABL1 gặp trong người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn tiến triển, các tổ hợp gen thường gặp trong BCCDT: AML1-ETO (2 người bệnh), CBFB-MYH11 (01 người bệnh) và KMT2A-ELL (01 người bệnh) (bảng 2). Ngoại trừ KMT2A-ELL xác định gián tiếp có tái sắp xếp nhiễm sắc thể 11q23, tất cả những gen tổ hợp còn lại đều được khẳng định lại bằng kỹ thuật FISH và RT-PCR.

IV. BÀN LUẬN

Các biến đổi di truyền và điều hoà ngoại gen đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh bạch cầu [3]. Nhiều kỹ thuật đã được sử dụng để xác định các biến thể di truyền trong các bệnh lý huyết học ác tính, bao gồm Karyotype, FISH, real time-PCR, giải trình tự Sanger, NGS... Những tiến bộ trong công nghệ giải trình tự NGS giúp việc xác định các biến thể gen trở nên nhanh hơn và ít tốn kém hơn đáng kể, đặc biệt là có ý nghĩa thực tế hơn trong thực hành lâm sàng. Do đó, việc thiết kế hoặc chọn panel NGS là rất quan

trọng, phải ưu tiên chọn bao gồm tất cả các gen có giá trị chẩn đoán, tiên lượng và/ hoặc dự đoán cho bệnh lý quan tâm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng panel Ampliseq for Illumina Myeloid và hoá chất chuẩn bị thư viện AmpliSeq Library PLUS for Illumina để khảo sát các bất thường gen trong các bệnh lý huyết học ác tính dòng tủy. Các mẫu của người bệnh được thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán phân tử song song để so sánh, đối chiếu, giúp đưa ra cái nhìn tổng quan về các biến thể trong các thể bệnh rối loạn dòng tủy. Kết quả từ bảng 2 cho thấy, nghiên cứu có thể xác định được các biến thể ở tỷ lệ phần trăm rất thấp (gen ASXL1: c.3068delT/p.Val1023GlyfsTer24 với tần suất 5,1%, ở độ coverage 3249), với các biến thể được nhận diện trên nhiều cluster khác nhau, có độ tin cậy cao.

Trong nhóm bệnh TSTST, các biến thể được xác định phổ biến nhất là c.1849G>T/p.Val617Phe xảy ra trên gen JAK2. Đây là đột biến hiện diện trong khoảng 97% bệnh nhân đa hồng cầu và 50% - 60% bệnh nhân tăng tiểu cầu hoặc xơ tủy nguyên phát [6]. Bất thường tiếp theo được xác định trong nhóm này là tổ hợp gen BCR-ABL1, được tìm thấy trong bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn tiến triển và đột biến kháng thuốc c.944C>T/ p.T315I, xảy ra trên gen ABL1. Các kết quả này tương tự như các kết quả được thực hiện bằng các phương pháp khác như FISH hay giải trình tự Sanger. Hơn nữa NGS dựa trên panel Ampliseq for Illumina Myeloid có thể phát hiện đồng thời đột biến gen và cả các tổ hợp gen nếu có. Điều này chứng tỏ lợi thế của NGS trong việc phát hiện đồng thời các bất thường gen.

Trong các biến thể trên những người bệnh BCCDT và HCLST chúng tôi ghi nhận

có các đột biến mất đoạn, thêm đoạn hoặc đột biến phức tạp được xác định (bảng 2) như các gen ASXL1 (c.1900_1922del/p.Glu635ArgfsTer15, c.1934dupG/ p.Gly646fsTer12, c.1898_1900delinsGAG/ p.His633_Arg634delinsArgGly), RUNX1 (c.1186_1187insA/ p.Arg396GlnfsTer177), WT1 (c.1141_1144dup/ p.A382VfsTer4), đặc biệt trên gen CEBPA với trình tự giàu GC. Đã có báo cáo cho rằng, giải trình tự NGS với các panel dựa trên amplicon có thể gặp phải những hạn chế khó hoặc không khuếch đại được những đoạn gen mang trình tự giàu GC [1]. Trong nghiên cứu này, panel được sử dụng đã được chứng minh có khả năng khuếch đại gen CEBPA giàu GC với độ phủ cao [4]. Ngoài ra, các tổ hợp gen được phát hiện bởi kỹ thuật NGS trong nghiên cứu này cũng phù hợp với các kết quả của các kỹ thuật khác như Karyotype, FISH hay RT-PCR. Hơn nữa, NGS còn giúp phát hiện tổ hợp gen KMT2A-ELL, được hình thành từ chuyển vị giữa 2 nhiễm sắc thể 11 và 19 mà các kỹ thuật khác không phát hiện được do chúng tôi chưa trang bị được các môi và/ hoặc probe của tổ hợp gen mục tiêu này. Điều này cho thấy độ tin cậy cao của kỹ thuật và có thể tích hợp xác định các biến thể cũng như các tổ hợp gen trên nhóm người bệnh huyết học ác tính dòng tủy.

Một trong những thách thức của panel NGS dòng tủy là việc phát hiện các đột biến thêm đoạn của gen FLT3, hay còn gọi là FLT3-ITD. Việc phát hiện và gọi đúng các đoạn lặp trên FLT3 là rất quan trọng trong BCCDT, vì chúng liên quan đến tiên lượng và các phác đồ điều trị. Trong báo cáo này, chúng tôi không ghi nhận đột biến FLT3-ITD trên bệnh nhân nào bằng kỹ thuật NGS, tuy nhiên kết quả giải trình tự Sanger phát hiện

1/6 trường hợp BCCDT có đột biến FLT3-ITD, thêm đoạn 102bp (c.1842_1843ins102bp). Điều này phù hợp với báo cáo của các nghiên cứu đã chứng minh NGS khó hoặc không thể phát hiện FLT3-ITD dài vì các nền tảng NGS hiện tại sử dụng trình tự đọc ngắn (độ dài 50-300bp), làm cho dễ bị mất các biến thể có cấu trúc thêm đoạn hoặc mất đoạn dài [2]. Do đó, chúng tôi kiến nghị cần làm thêm xét nghiệm giải trình tự Sanger cho phát hiện các đột biến thêm đoạn như FLT3-ITD hoặc mất đoạn trên gen CALR. Các nghiên cứu trước đây cho thấy việc xác định tình trạng đột biến gen CEBPA cũng quan trọng đối với bệnh nhân BCCDT, vì người bệnh mang đột biến CEBPA xảy ra trên 2 alen có tiên lượng tốt. Các đột biến gen này thường xảy ra ở 2 vùng đầu C và N của gen, do vậy đây cũng là một thách thức, vì khả năng đọc ngắn nên kỹ thuật NGS không thể phát hiện được tình trạng bialen của gen.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã xác định được các bất thường di truyền trên người bệnh huyết học ác tính dòng tủy với nhiều kiểu bất thường trên nhiều gen khác nhau (bảng 02). Nghiên cứu đã ứng dụng thành công kỹ thuật giải trình tự NGS để khảo sát các bất thường di truyền trong các bệnh lý huyết học ác tính dòng tủy, giúp bác sĩ lâm sàng phân nhóm tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aguilera-Diaz A, Vazquez I, Ariceta B. Assessment of the clinical utility of four NGS panels in myeloid malignancies. Suggestions for NGS panel choice or design. PLoS One. 2020 Jan 24;15(1):e0227986.
2. Bacher U, Shumilov E, Flach J, Porret N, Joncourt R, Wiedemann G, et al. Challenges in the introduction of next-generation sequencing (NGS) for diagnostics of myeloid malignancies into clinical routine use. Blood Cancer J. 2018; 8: 113.
3. De Braekeleer, E., Douet-Guilbert, N., & De Braekeleer, M.; Genetic diagnosis in malignant hemopathies: from cytogenetics to next-generation sequencing, Expert Review of Molecular Diagnostics, 2014, 14:2, 127-129
4. <https://www.illumina.com/products/by-type/sequencing-kits/library-prep-kits/ampliseq-myeloid-panel.html#productLongDescription>.
5. Kuo, F.C., Steensma, D.P., Dal Cin, P.; Conventional cytogenetics for myeloid neoplasms in the era of next generation sequencing. AmJHematol. 2017;92:227229.
6. Langabeer SE, Andrikovics H, Asp J, et al. Molecular diagnostics of myeloproliferative neoplasms. Eur J Haematol. 2015;95(4):270-279.
7. Palumbo, G.A. et al.; The Role of New Technologies in Myeloproliferative Neoplasms. Front Oncol. 2019 Apr 26;9:321.
8. Patnaik MM, Tefferi A. Cytogenetic and molecular abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia. Blood Cancer J. 2016; 6: 1-8.
9. Serrati S, De Summa S, Pilato B, Petriella D, Lacalamita R, Tommasi S, et al. Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis. Onco Targets Ther. 2016; 9: 7355-7365.
10. Visconte V., O Nakashima, M., Rogers, H.; Mutations in Splicing Factor Genes in Myeloid Malignancies: Significance and Impact on Clinical Features. Cancers (Basel). 2019 Nov 22;11(12). pii: E1844.

BƯỚC ĐẦU ĐỊNH LƯỢNG JAK2 V617F BẰNG DROPLET DIGITAL PCR TRÊN BỆNH TÂN SINH TĂNG SINH TỦY TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Cao Sỹ Luân¹, Nguyễn Trần Nam An¹,
Đoàn Thị Tuyết Thu¹, Phù Chí Dũng¹, Phan Thị Xinh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu định lượng đột biến JAK2 V617F bằng kỹ thuật PCR kỹ thuật số (ddPCR) để chẩn đoán và theo dõi điều trị ở những bệnh nhân tân sinh tăng sinh tủy (MPN) có đột biến JAK2 V617F (đột biến điểm tại vị trí V617).

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca, hồi cứu, triển khai kỹ thuật mới. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá độ chính xác, độ nhạy và độ tái lập của phương pháp định lượng đột biến JAK2 V617F bằng kỹ thuật ddPCR. Sau đó, sử dụng kỹ thuật này để xác định tỷ lệ đột biến JAK2 V617F trên mẫu ngoại kiểm và mẫu bệnh nhân MPN được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH).

Kết quả: Chúng tôi đã xác định tỷ lệ đột biến JAK2 V617F trong mẫu chứng cũng như mẫu bệnh nhân MPN được chẩn đoán và điều trị tại BVTMHH có độ nhạy, độ chính xác và độ tái lập cao với hệ số biến thiên (CV) < 0,05. Đồng thời, chúng tôi cũng nhận thấy có sự tương đồng về kết quả xác định đột biến JAK2 V617F giữa ddPCR và phương pháp định tính PCR đặc hiệu allele (ASO-PCR). Ngoài ra, kết quả ngoại kiểm

xác định tình trạng đột biến JAK2 V617F với mẫu được gửi từ Trung tâm đánh giá chất lượng ngoại kiểm Anh quốc (UK NEQAS) cũng cho thấy có sự phù hợp và hoàn toàn tương đồng giữa kết quả của chúng tôi và UK NEQAS với chỉ số z-score $\leq 0,5$.

Kết luận: Chúng tôi đã thiết lập thành công kỹ thuật ddPCR để xác định tỷ lệ đột biến JAK2V617F ở những bệnh nhân MPN được chẩn đoán và điều trị tại BVTMHH với độ nhạy, độ chính xác và độ tái lập cao.

Từ khóa: tân sinh tăng sinh tủy, đột biến JAK2 V617F, PCR kỹ thuật số

SUMMARY

QUANTIFICATION OF JAK2 V617F MUTATION IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS USING DROPLET DIGITAL PCR

Objective: We initially quantify the JAK2 V617F mutation by droplet digital PCR (ddPCR) technique for diagnosis and monitoring treatment in proliferative myeloid syndromes (MPN) patients with JAK2 V617F mutation.

Method: A case series, retrospective study and evaluation new technique. In this study, we evaluated the accuracy, sensitivity and reproducibility of quantification of the JAK2 V617F mutation by ddPCR technique. Then, this technique was used to determine the ratio of JAK2 V617F mutation in the control samples and MPN patient samples diagnosed and treated

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932.728.115

Email: bsphanthixinh92@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

at the Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH).

Results: We determined the ratio of JAK2 V617F mutation in the control samples as well as in the MPN patient samples diagnosed and treated at the BTH with high sensitivity, accuracy and reproducibility with the coefficient of variation (CV) < 0.05. Furthermore, we also found a similarity in the results of JAK2 V617F mutation identification between ddPCR and ASO-PCR method. In addition, the external test results of the JAK2 V617F mutation identification with samples from UK NEQAS show that our results are completely matched and highly equivalent with the results of UK NEQAS with z-score ≤ 0.5 .

Conclusions: We have successfully established ddPCR technique to determine the ratio of JAK2 V617F mutation in MPN patients diagnosed and treated at BTH with high sensitivity, accuracy and reproducibility.

Keywords: proliferative myeloid syndromes, JAK2 V617F mutation, droplet digital PCR

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tân sinh tăng sinh tủy (MPN) là một nhóm các bệnh lý tăng sinh bất thường các tế bào dòng tủy trong tủy xương, bao gồm các thể bệnh đa hồng cầu (PV: Polycythemia Vera), tăng tiểu cầu tiên phát (ET: Essential Thrombocythemia) và xơ tủy nguyên phát (PMF: Primary Myelofibrosis). Nguyên nhân gây bệnh là do sự xuất hiện của các bất thường di truyền và đột biến gen trong các tế bào gốc tạo máu dẫn tới sự tăng sinh mất kiểm soát và làm rối loạn quá trình biệt hóa của chúng. Một trong những đột biến gen phổ biến trong nhóm bệnh lý này là đột biến gen JAK2, đặc biệt là đột biến JAK2 V617F. Đây là đột biến chiếm tỷ lệ cao trong các thể bệnh của MPN, cụ thể PV (81-99%), ET (41-

72%) và PMF (39-57%) [1]. Chính vì vậy, đột biến được sử dụng làm một trong các tiêu chuẩn để chẩn đoán các thể bệnh MPN theo tiêu chuẩn WHO 2016 [2]. Hơn thế nữa, tỷ lệ đột biến JAK2 V617F còn có thể giúp phân biệt chẩn đoán giữa ET (tỷ lệ đột biến thấp), PV và PMF (tỷ lệ đột biến trung bình), post-PV MF (tỷ lệ đột biến cao) [3]. Ngoài vai trò trong chẩn đoán, một số nghiên cứu còn cho thấy giá trị của đột biến JAK2 V617F trong phân nhóm tiên lượng và theo dõi điều trị. Cụ thể, tỷ lệ cao đột biến JAK2 V617F ảnh hưởng đến tiên lượng, bao gồm các nguy cơ cao thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), xơ hóa tủy xương (post-PV MF) và tiên triển bệnh [3,4]. Đồng thời, với việc thuốc ức chế hoạt động của protein JAK2 (Ruxolitinib) đã được FDA phê duyệt sử dụng thì định lượng đột biến JAK2 V617F giúp đánh giá chính xác đáp ứng với thuốc trúng đích ức chế JAK2 và cũng có thể được sử dụng để đánh giá mức độ đáp ứng sinh học phân tử trên cả những bệnh nhân sau khi được điều trị với Interferon- α (IFN- α) [5].

Để xác định đột biến JAK2 V617F trên bệnh nhân MPN tại thời điểm chẩn đoán thì chúng ta chỉ cần sử dụng phương pháp PCR định tính là ASO-PCR. Tuy nhiên, để có thể định lượng đột biến JAK2 V617F cho mục đích phân biệt chẩn đoán các thể bệnh MPN, tiên lượng bệnh hay đánh giá đáp ứng sau điều trị thì cần thực hiện PCR định lượng. Hiện có 2 phương pháp PCR định lượng được sử dụng để xác định tỷ lệ đột biến JAK2 V617F là PCR định lượng theo thời gian thực (RQ-PCR) và PCR kỹ thuật số (ddPCR: droplet digital PCR). Trong 2 kỹ thuật thì ddPCR được đánh giá là có nhiều ưu điểm hơn so với RQ-PCR. Cụ thể là ddPCR có độ nhạy, độ chính xác và độ tái lập cao hơn [6]. Ngoài ra, kỹ thuật ddPCR là

phương pháp định lượng tuyệt đối, không định lượng gián tiếp dựa trên đường chuẩn như RQ-PCR nên kết quả định lượng không phụ thuộc vào chất lượng của đường chuẩn [6]. Thêm một ưu điểm nữa của ddPCR là do phản ứng PCR được chia nhỏ trong nhiều giọt dầu riêng biệt nên ít bị ảnh hưởng bởi các chất ức chế phản ứng PCR [7]. Hiện tại, đa số các nghiên cứu ở Việt Nam mới chỉ dừng lại ở việc xác định đột biến JAK2 V617F để hỗ trợ chẩn đoán bệnh MPN chứ chưa có nghiên cứu định lượng đột biến JAK2 V617F để hỗ trợ phân biệt chẩn đoán giữa các thể bệnh MPN cũng như tiên lượng bệnh và đánh giá đáp ứng điều trị. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Bước đầu định lượng đột biến JAK2 V617F bằng phương pháp ddPCR trên nhóm bệnh MPN được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học” nhằm cung cấp thêm thông tin hỗ trợ cho bác sĩ điều trị trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh và theo dõi đáp ứng điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu ngoại kiểm (10 mẫu) được gửi từ Trung tâm đánh giá chất lượng ngoại kiểm Anh quốc (UK NEQAS) và mẫu lưu DNA của người bệnh được chẩn đoán MPN (10 mẫu) từ tháng 06/2020 đến hết tháng 03/2022 tại Khoa Di truyền học phân tử, Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu, triển khai kỹ thuật mới.

2.2.2. Phương pháp tiến hành

Ly trích DNA: Lấy 2 ml máu ngoại biên trong chống đông EDTA. Ly trích DNA từ

máu ngoại biên bằng bộ kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau đó, sản phẩm ly trích sẽ được đo độ tinh sạch và nồng độ DNA bằng máy quang phổ ở hai bước sóng 260 nm và 280 nm, và pha loãng để thu được nồng độ 20 ng/uL.

Thực hiện phản ứng ddPCR: Thành phần phản ứng ddPCR gồm có 2x ddPCR supermix for Probes (No dUTP), JAK2 Assay (20x), Enzyme HaeIII, nước nuclease free và mẫu DNA trong 22 µL thể tích phản ứng. Hút 20 µL phản ứng ddPCR có chứa DNA vào hàng giếng chính giữa của cartridge và 70 µL dầu tạo vi giọt (DG Oil for Probes) vào hàng giếng dưới cùng của cartridge để tạo vi giọt chứa các thành phần của phản ứng ddPCR. Tiếp theo, chuyển ngay vi giọt vào đĩa PCR 96 giếng, dán giấy nhôm lên đĩa và chạy chương trình luân nhiệt trên máy PCR C1000 Touch Thermal Cycler (Bio-Rad, Hoa Kỳ), gồm các bước 95°C trong 10 phút; theo sau là 40 chu kỳ với 94°C trong 30 giây và 55°C trong 60 giây; và cuối cùng là 98°C trong 10 phút. Sau đó, chuyển sản phẩm PCR qua máy Droplet Reader IVD (Bio-Rad, Hoa Kỳ) để đọc tín hiệu phản ứng PCR trong từng vi giọt.

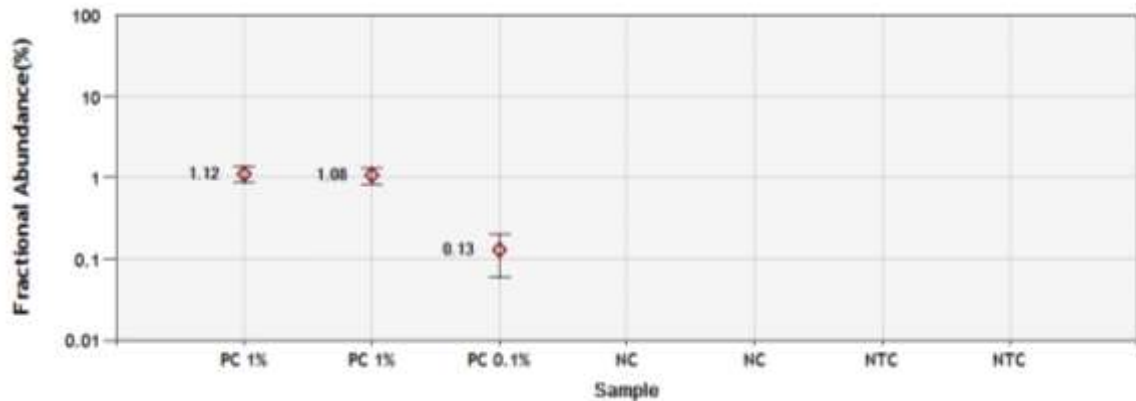
Phân tích kết quả: Kết quả được phân tích bằng phần mềm QuantaSoft 1.7.4 (Bio-Rad, Hoa Kỳ). Tiêu chuẩn để đánh giá hiệu quả tạo vi giọt trong phản ứng ddPCR là dựa trên số lượng vi giọt trong mỗi giếng (>10000 vi giọt/giếng). Sử dụng kết quả của các mẫu chứng dương và âm để thiết lập vị trí của ngưỡng kênh màu FAM và màu HEX theo nguyên tắc 1/3 mỗi trục, ghi nhận lại giá trị Threshold cho Ch1 và Ch2 và áp dụng làm ngưỡng cho các mẫu còn lại, có thể điều chỉnh lại giá trị Threshold (nếu cần) sao cho các đường ngưỡng của 2 kênh màu không cắt các cụm vi giọt.

A scatter plot showing the relationship between Channel 1 Amplitude (Y-axis, 0 to 18000) and Channel 2 Amplitude (X-axis, 0 to 12000). A magenta line is drawn at Channel 2 Amplitude = 4000. Data points are colored based on their Channel 2 Amplitude: blue (below 4000), orange (above 4000), and green (below 4000). The blue cluster is centered around (3000, 14000). The orange cluster is centered around (7500, 10000). The green cluster is centered around (7500, 1000). There is also a small black cluster near (1500, 1000).

Màu xám: không có cả JAK2 bình thường và đột biến, Màu xanh dương: có JAK2 đột biến, Màu xanh lá: có JAK2 bình thường và Màu cam: có cả JAK2 bình thường và đột biến

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã đánh giá độ chính xác và độ tái lập của phương pháp định lượng đột biến JAK2 V617F bằng kỹ thuật ddPCR. Trước hết, dựa trên kết quả định lượng các mẫu chứng gồm chứng dương 1% (PC 1%), chứng dương 0,1% (PC 0,1%), chứng âm (NC, chỉ chứa JAK2 bình thường),

293



Hình 3: Kết quả xác định tỷ lệ đột biến trên các mẫu chứng, gồm PC 1%, PC 0,1%, NC (chứng âm) và NTC (chứng âm không chứa DNA)

Kết quả định lượng đột biến JAK2 V617F trên mẫu bệnh nhân MPN (10 mẫu) cho thấy có độ lặp lại cao. Dựa trên kết quả tỷ lệ đột biến JAK2 V617F được xác định giữa hai giếng của cùng một mẫu bệnh nhân cho thấy có độ lặp lại cao, tất cả các mẫu đều có hệ số biến thiên (CV) < 0,05 (Bảng 1).

Ngoài ra, chúng tôi cũng nhận thấy có sự tương đồng về kết quả xác định đột biến JAK2 V617F giữa hai phương pháp ddPCR và ASO-PCR. Cụ thể, các trường hợp xác định có tỷ lệ đột biến JAK2 V617F bằng ddPCR cũng cho kết quả dương tính bằng ASO-PCR và ngược lại (Bảng 1).

Bảng 1: Tỷ lệ đột biến JAK2 V617F trên mẫu bệnh nhân MPN được xác định bằng kỹ thuật ddPCR và kết quả PCR định tính (ASO-PCR)

Mẫu	Tỷ lệ đột biến JAK2 V617F (%)				PCR định tính (ASO-PCR)
	Giếng 1	Giếng 2	Trung bình	Hệ số biến thiên (CV)	
MPN01	1,49	1,44	1,46	0,02	Dương tính yếu
MPN02	53,5	54,2	53,9	0,01	Dương tính
MPN03	33,6	33,6	33,6	0,00	Dương tính
MPN04	8,2	8,0	8,09	0,01	Dương tính
MPN05	0	0	0	*	Âm tính
MPN06	38,2	38,2	38,2	0,00	Dương tính
MPN07	49,2	48,1	48,7	0,01	Dương tính
MPN08	0	0	0	*	Âm tính
MPN09	70,9	70,5	70,7	0,00	Dương tính
MPN10	73,4	73,1	73,3	0,00	Dương tính

* Do kết quả định lượng đột biến JAK2 V617F bằng 0 nên không tính hệ số biến thiên.

Đồng thời, chúng tôi cũng kiểm tra sự ổn định của kết quả định lượng đột biến JAK2 V617F giữa các lần thực hiện phản ứng ddPCR. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến JAK2 V617F được xác định giữa hai lần thực hiện phản ứng ddPCR của cùng một mẫu có CV < 0,05 (Bảng 2).

Bảng 2: Tỷ lệ đột biến JAK2 V617F trên mẫu bệnh nhân MPN được xác định bằng kỹ thuật ddPCR giữa các lần thực hiện phản ứng ddPCR khác nhau

Mẫu	Tỷ lệ đột biến JAK2 V617F (%)					Hệ số biến thiên (CV)
	Kết quả lần 1		Kết quả lần 2		Trung bình	
	Giếng 1	Giếng 2	Giếng 1	Giếng 2		
MPN06	38,2	38,2	38,8	39,5	38,68	0,02
MPN07	49,2	48,1	47,5	48,6	48,35	0,01
MPN08	0	0	0	0	0	*
MPN09	70,9	70,5	70,5	71	70,73	0,00
MPN10	73.4	73.1	73.8	72.8	73.28	0.01

* Do kết quả định lượng đột biến JAK2 V617F bằng 0 nên không tính hệ số biến thiên.

Ngoài ra, chúng tôi cũng tham gia thực hiện ngoại kiểm xác định tình trạng đột biến JAK2 V617F với mẫu được gửi từ UK NEQAS. Theo báo cáo đánh giá từ UK NEQAS cho thấy kết quả xác định tình trạng đột biến JAK2 V617F theo phương pháp ddPCR được thực hiện tại Khoa Di truyền

học phân tử, BVTMHH đạt cả về tiêu chí đánh giá định tính và định lượng. Cụ thể, về đánh giá định tính thì kết quả do BVTMHH báo cáo hoàn toàn tương đồng với kết quả do NEQAS đưa ra và liên tục xếp hạng “Satisfactory” (nộp đủ kết quả và kết quả đúng) về hiệu quả xét nghiệm (Bảng 3). Còn về đánh giá định lượng thì tỷ lệ đột biến JAK2 V617F do BVTMHH báo cáo luôn có chỉ số z-score $\leq 0,5$ (Bảng 4).

Bảng 3: Kết quả ngoại kiểm đánh giá định tính tình trạng đột biến JAK2 V617F

Đợt tham gia	Mẫu	Kết quả định tính (BTH)	Kết quả định tính (NEQAS)	Xếp hạng hiệu quả xét nghiệm*
06-07/2020	165	Âm tính	Âm tính	Satisfactory
	166	Dương tính	Dương tính	
10-11/2020	167	Dương tính	Dương tính	Satisfactory
	168	Âm tính	Âm tính	
02-03/2021	169	Dương tính	Dương tính	Satisfactory
	170	Dương tính	Dương tính	
10-11/2021	173	Dương tính	Dương tính	Satisfactory
	174	Dương tính	Dương tính	
02-03/2022	175	Âm tính	Âm tính	Satisfactory
	176	Dương tính	Dương tính	

* Xếp hạng hiệu quả xét nghiệm của lab theo hai bậc “Satisfactory” (nộp đủ kết quả và kết quả đúng) hoặc “Critical” (nộp đủ kết quả nhưng kết quả sai hoặc không nộp kết quả).

Bảng 4: Kết quả ngoại kiểm đánh giá định lượng đột biến JAK2 V617F

Đợt tham gia	Mẫu	Kết quả định tính (BTH)	Kết quả định tính (NEQAS)	z-score
06-07/2020	165	0%	0%	*
	166	74,1%	74,4%	*
10-11/2020	167	67,87%	66%	*
	168	0%	0%	*
02-03/2021	169	4,975%	4,92%	0,04
	170	6,036%	5,12%	0,51
10-11/2021	173	3,355%	3%	0,33
	174	23,722%	23,39%	0,05
02-03/2022	175	0%	0%	N/A
	176	7,3%	7,38%	-0,03

* Chưa áp dụng đánh giá kết quả định lượng, N/A: Not analysed (Do kết quả định lượng đột biến JAK2 V617F bằng 0 nên không phân tích).

IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả xác định đột biến JAK2 V617F trên 4 mẫu chứng gồm mẫu PC 1%, PC 0,1%, NC và NTC thì tất cả các mẫu đều đạt các yêu cầu phân tích về tổng số vi giọt/giếng, thành phần mẫu và tỷ lệ đột biến, đảm bảo độ tin cậy của kết quả xét nghiệm. Ngoài ra, với kết quả định lượng chính xác tỷ lệ đột biến JAK2 V617F trên mẫu có tỷ lệ đột biến thấp (PC 0,1%) còn chứng tỏ độ nhạy cao của kỹ thuật ddPCR. Theo một số nghiên cứu thì giới hạn phát hiện đột biến JAK2 V617F của kỹ thuật ddPCR có thể đạt tới 0,01% [8,9].

Kết quả xác định tỷ lệ đột biến JAK2 V617F trên mẫu bệnh nhân MPN trong nghiên cứu cho thấy ddPCR là phương pháp định lượng có độ chính xác và độ tái lập cao với hệ số biến thiên (CV) rất thấp (< 0,05) giữa các giếng của cùng một mẫu và ngay cả giữa các lần thực hiện ddPCR khác nhau. Khi đối chiếu với PCR định tính (ASO-PCR) cũng cho thấy sự tương đồng về kết quả xác định đột biến JAK2 V617F. Không những

thế, vì là phương pháp định lượng nên ddPCR cung cấp thông tin chính xác tỷ lệ đột biến JAK2 V617F trong khi với phương pháp định tính thì chỉ có thể cho biết là có đột biến JAK2 V617F. Việc biết được tỷ lệ đột biến sẽ giúp cung cấp thêm thông tin cho bác sĩ trong việc phân biệt chẩn đoán các thể bệnh MPN, tiên lượng bệnh và theo dõi đáp ứng điều trị. Một số nghiên cứu cho thấy ddPCR có độ nhạy cao hơn so với RQ-PCR, đặc biệt là trong trường hợp tỷ lệ đột biến JAK2 V617F ở mức rất thấp [6,9]. Như vậy, với độ nhạy và độ chính xác cao ddPCR được đề nghị sử dụng để đánh giá MRD ở những bệnh nhân đáp ứng sâu sau điều trị [9].

Dựa trên các báo cáo đánh giá kết quả ngoại kiểm các mẫu của UK NEQAS (Bảng 3 và 4), chúng ta có thể thấy kết quả của tất cả các đợt đánh giá đều hoàn toàn tương đồng và có sự chênh lệch rất ít so với giá trị trung vị do NEQAS tính được. Như vậy, với kết quả ngoại kiểm được đánh giá cao cả về định tính và định lượng, cho thấy phương pháp định lượng đột biến JAK2 V617F bằng

kỹ thuật ddPCR được thực hiện tại Khoa Di truyền học phân tử, BV TMHH đạt tiêu chuẩn quốc tế và đáng tin cậy.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã triển khai thành công phương pháp định lượng đột biến JAK2 V617F bằng kỹ thuật ddPCR cho mẫu người bệnh MPN được chẩn đoán và điều trị tại BV TMHH. Với các kết quả thu được từ các mẫu chúng, mẫu người bệnh và mẫu ngoại kiểm đã cho thấy độ chính xác và độ tái lập cao của kỹ thuật ddPCR trong định lượng đột biến JAK2 V617F.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, et al.** Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*. 2007 Sep;7(9):673-83
2. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
3. **Passamonti F, Rumi E.** Clinical relevance of JAK2 (V617F) mutant allele burden. *Haematologica*. 2009 Jan;94(1):7-10.
4. **Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, et al.** The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):272-80.
5. **Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al.** Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3065-72.
6. **La Rocca F, Grieco V, Ruggieri V, et al.** Superiority of Droplet Digital PCR Over Real-Time Quantitative PCR for JAK2V617F Allele Mutational Burden Assessment in Myeloproliferative Neoplasms: A Retrospective Study. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 5;10(3):143.
7. **Nystrand CF, Ghanima W, Waage A, et al.** JAK2 V617F mutation can be reliably detected in serum using droplet digital PCR. *Int. J. Lab. Hematol*. 2018, 40, 181–186.
8. **Waterhouse M, Follo M, Pfeifer D, et al.** Sensitive and accurate quantification of JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative neoplasms by droplet digital PCR. *Ann Hematol*. 2016 Apr;95(5):739-44.
9. **Link-Lenczowska D, Pallisgaard N, Cordua S, et al.** A comparison of qPCR and ddPCR used for quantification of the JAK2 V617F allele burden in Ph negative MPNs. *Ann Hematol*. 2018 Dec;97(12):2299-2308.

ĐẶC ĐIỂM DẤU ẤN SINH HỌC VÀ BẤT THƯỜNG GEN MYC, BCL2, BCL6 TRONG BỆNH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN NÃO NGUYÊN PHÁT TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Hoàng Thị Thuý Hà¹, Lê Hùng Phong¹, Mạc Hồng Phước¹,
Nguyễn Trường Sơn², Phạm Quang Vinh³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho không Hodgkin (ULKH) não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa là một biến thể hiếm gặp của ULKH ngoài hạch. Nguồn gốc tế bào của khối u thuộc nhóm không tâm mầm với dấu ấn đặc trưng MUM1 và BCL6 dương tính tỷ lệ cao.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đối tượng gồm 57 bệnh nhân được chẩn đoán ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa, được làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch và phát hiện bất thường gen MYC, BCL2, BCL6 bằng kỹ thuật FISH. Phương pháp nghiên cứu: mô tả tiền cứu.

Kết quả: Tỷ lệ dương tính với dấu ấn CD10, BCL6, MUM1 và BCL2 là 10,5%; 61,4%; 87,7% và 67,3%. Tỷ lệ nhóm tâm mầm là 19,3% và không tâm mầm là 80,7%. Chỉ số Ki67 dương tính cao với trung vị 60% (từ 0% đến 95%). Bất thường di truyền thường gặp nhất là tái sắp xếp BCL6 (9,8%), chuyển đoạn MYC (5,9%). Tái sắp xếp BCL2 và double-hit (MYC/BCL2,

MYC/BCL6) gặp ở 1 bệnh nhân (1,9% mỗi nhóm).

Kết luận: Đa số bệnh nhân u lympho não nguyên phát có nguồn gốc tế bào không tâm mầm tái sắp xếp gen MYC gặp tỷ lệ cao nhất trong các bất thường di truyền.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin não nguyên phát, đặc điểm sinh học khối u, bất thường di truyền.

SUMMARY

TUMOR BIOMARKERS, MYC TRANSLOCATION, BCL2 AND BCL6 REARRANGEMENTS IN NEWLY DIAGNOSED PRIMARY CEREBRAL DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA AT HEMATOLOGY DEPARTMENT IN CHO RAY HOSPITAL

Background: Primary cerebral diffuse large B cell lymphoma is an uncommon variant of extranodal non – Hodgkin lymphoma. The cell origin of the tumor is the non- germinal center B-cell.

Subjects and Research method: Subject: We performed a analysis of molecular biomarkers, MYC translocations, BCL2 and BCL6 rearrangements by FISH in 57 patients who have been diagnosed primary cerebral lymphoma. Research method: prospective descriptive study.

Results: CD10, BCL-6, MUM1, BCL-2 antigens were immunohistochemically labeled on paraffin-embedded sections; the 4 were positive

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Bộ Y tế

³Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thuý Hà.

SĐT: 0908.456.307

Email: thuyhado@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 20/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 20/8/2022

Ngày duyệt bài: 17/10/2022

in 10,5%; 61,4%; 87,7% and 67,3% of the tumors, respectively. Among the 57 patients, the percentage of GCB was 19,3% and of non- GCB was 80,7%. The Ki67 index positive was high level (median 60%, range: 0-95%). The most common genetic abnormalities were BCL6 rearrangements (9,8%), MYC translocations (5,9%). BCL2 rearrangements and double-hit (MYC/BCL2, MYC/BCL6) occurred in 1 patient (1,9% each).

Conclusion: The majority of primary cerebral lymphoma patients were classified in the non- GCB subgroup and the MYC translocations had the highest rate of genetic abnormalities.

Keywords: Primary Cerebral diffuse large B cell Lymphoma, tumor biomarkers, genetic abnormalities.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (ULKH) nguyên phát hệ thần kinh trung ương là một biến thể không phổ biến của ULKH ngoài hạch, biểu hiện ở não, màng não mềm, mắt hay tủy sống mà không có bất kỳ dấu hiệu nào của ULKH hệ thống và được xem là một bệnh khá hiếm. Theo thống kê hàng năm có 2,5 – 30 trường hợp mới mắc/10 triệu người. ULKH não nguyên phát với đặc điểm khối u khu trú tại não và là phân nhóm thường gặp nhất (chiếm đến 80% ULKH nguyên phát hệ thần kinh) [1].

Phần lớn ULKH não nguyên phát (>95%) là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) với biểu hiện các dấu ấn của dòng tế bào B (như CD20, CD19, CD79a), cũng như dấu ấn đơn dòng của immunoglobulin chuỗi nhẹ bề mặt. Tương tự ULKH hệ thống, ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa có dưới nhóm: tâm mầm và không tâm mầm. Hai dưới nhóm này được phân biệt với nhau dựa vào mức độ biểu hiện gen và diễn tiến

trên lâm sàng. Tuy vậy, vẫn còn một số trường hợp không thể xếp vào 2 loại trên và biểu hiện gen không dễ thực hiện rộng rãi ở các quốc gia, nhất là các nước đang phát triển. Vì vậy, phân nhóm DLBCL có thể dựa vào xét nghiệm hóa mô miễn dịch (CD10, BCL6 và IRF4 / MUM1) và các thuật toán để xếp vào hai nhóm tâm mầm và không tâm mầm. Mặc dù các nhóm này không có sự tương quan chặt chẽ nhưng vẫn được chấp nhận trên lâm sàng và lược đồ Hans là phù hợp với biểu hiện gen nhất [2]. Một số nghiên cứu trên thế giới tập trung nghiên cứu hình thái của ULKH não nguyên phát tế bào B lớn. Kết quả cho thấy 50-80% có biểu hiện BCL6 trên lam nhuộm hóa mô và ít nhất 95% dương tính với MUM1, chứng minh phần lớn các ca bệnh thuộc phân nhóm không tâm mầm. Theo nghiên cứu CALGB 50202, khối u tăng tiết BCL6 có mối tương quan với tình trạng kháng trị của bệnh, thời gian sống còn và thời gian sống bệnh không tiến triển ngắn, do vậy có thể sử dụng BCL6 như một dấu ấn để tiên lượng bệnh [3].

Bất thường di truyền trong ULKH não nguyên phát cũng gặp những bất thường gen tương tự trong DLBCL hệ thống như chuyển đoạn MYC, tái sắp xếp BCL2, BCL6 và các bất thường này đều liên quan đến kết cục đáp ứng bệnh kém. Bệnh nhân ULKH não nguyên phát có thể gặp bất thường một, hai hoặc cả ba gen. Các bất thường gen MYC, BCL2, BCL6 xác định bằng nhiều kỹ thuật sinh hoặc phân tử khác nhau trong đó kỹ thuật lai tại chỗ huỳnh quang hai màu (dual FISH) được sử dụng khá phổ biến với giá trị chẩn đoán cao.

Do ULKH não nguyên phát là một bệnh hiếm gặp, chẩn đoán và điều trị bệnh cần cơ sở y tế chuyên khoa sâu về phẫu thuật thần kinh, giải phẫu bệnh, hóa-xạ trị nên các

nghiên cứu về ULKH não nguyên phát rất ít. Số bệnh nhân mới hàng năm chẩn đoán ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa tại Khoa Huyết học- bệnh viện Chợ Rẫy chiếm khoảng 4% tổng số bệnh nhân ULKH mới. Tỷ lệ này có xu hướng tăng dần và đây cũng là tỷ lệ khá cao so với dịch tế chung (1% ULKH). Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu **“Mô tả đặc điểm sinh học khối u và bất thường gen MYC, BCL2, BCL6 trong bệnh u lympho không Hodgkin não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa tại bệnh viện Chợ Rẫy”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 57 bệnh nhân mới chẩn đoán ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa tại Khoa Huyết học- bệnh viện Chợ Rẫy, đồng ý hóa trị phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả tiến cứu. Thời gian từ tháng 10/2015 đến tháng 12/2017.

2.3. Phương pháp thực hiện:

2.3.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Sinh thiết khối u não, khảo sát giải phẫu bệnh với đặc điểm mô bệnh học là tế bào lớn lan tỏa mang dấu ấn dòng tế bào B có CD20 dương tính.

- Khảo sát loại trừ vị trí tổn thương nguyên phát: CT - Scan, MRI, PET- CT, tủy đồ, chọc dịch não tủy (khảo sát tế bào, đạm).

- Loại trừ các bệnh nhân không đủ điều kiện hóa trị phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab bao gồm: độ lọc cầu thận < 60ml/phút; có chống chỉ định đa dịch truyền và anti – HIV (+).

2.3.2. Phương pháp tiến hành xét nghiệm:

- Mẫu mô vùi nên được thực hiện xét nghiệm hóa mô miễn dịch trên hệ thống máy nhuộm tự động:

+ Dấu ấn CD10, BCL2, KI67 thực hiện trên hệ thống máy Vetana- BenchMark (ROCHE)

+ Dấu ấn BCL6, MUM 1 thực hiện trên hệ thống máy IntelliPATH (BIOCARE)

- Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô CD10, BCL2, BCL6, MUM1 :

+ Âm tính: không bắt màu trong bào tương tế bào u hoặc bắt màu nhạt hơn tế bào mô đệm < 30% tế bào u vùng xâm lấn.

+ Dương tính: >30% tế bào u bắt màu trong bào tương với cường độ tương đương hoặc đậm hơn tế bào mô đệm.

- Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô Ki67: kết quả thể hiện bằng tỷ lệ % tế bào dương tính.

+ Âm tính: không bắt màu trong bào tương tế bào u hoặc bắt màu nhạt hơn tế bào mô đệm.

+ Dương tính: tế bào u bắt màu trong bào tương với cường độ tương đương hoặc đậm hơn tế bào mô đệm.

- Phát hiện bất thường gen MYC, BCL2, BCL6 bằng phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ FISH trên hệ thống máy Bioview (ABBOTT).

+ Kết quả đánh giá dựa trên tỷ lệ % tế bào có sự chuyển đoạn tín hiệu giữa nhiễm sắc thể 8 và 14 (bất thường gen MYC), đứt gãy tín hiệu của nhiễm sắc thể 18 (bất thường gen BCL2) và đứt gãy tín hiệu của nhiễm sắc thể 3 (bất thường gen BCL6).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 10/2015- 12/2017, chúng tôi có 57 bệnh nhân ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa được hóa trị phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab với kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n=57) (Tỷ lệ %)
Tuổi: trung bình 53,2 ± 12,5 (15-80)	
≥ 60	16 (28,1%)
< 60	41 (71,9%)
Giới	
Nam	34 (59,6%)
Nữ	23 (40,4%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 53,2 tuổi, trung vị tuổi bệnh nhân ở thời điểm chẩn đoán là 55 tuổi, trong đó 71,9 % bệnh nhân dưới 60 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,47/1, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,18$.

3.2. Đặc điểm dấu ấn miễn dịch khối u

Bảng 2. Dấu ấn miễn dịch khối u

Dấu ấn miễn dịch	Số bệnh nhân làm XN	Âm tính		Dương tính	
		N	%	n	%
CD10	57	51	89,5	6	10,5
BCL6	57	22	38,6	35	61,4
MUM-1	57	7	12,3	50	87,7
BCL2	55	18	32,7	37	67,3

Nhận xét: 57 bệnh nhân được xét nghiệm dấu ấn CD10, BCL6, MUM1 và 55 bệnh nhân được xét nghiệm dấu ấn BCL2. Dấu ấn CD 10 dương tính ở 10,5%, trong khi đa số bệnh nhân dương tính với MUM1.

Bảng 3. Phân loại dưới nhóm theo lược đồ Hans

Phân loại dưới nhóm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tâm mầm	11	19,3
Không tâm mầm	46	80,7
Tổng	57	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có đặc điểm tế bào u xếp vào nhóm không tâm mầm 80,7%.

Bảng 4. Đặc điểm dấu ấn miễn dịch Ki67

Chỉ số Ki67	Số bệnh nhân (n=57) (Tỷ lệ %)
Trung vị [tứ phân vị]: 60% [40-75%]	
Âm tính	2 (3,5%)
Dương tính	55 (96,5%)

Nhận xét:

- Dấu ấn Ki67 âm tính ở 2 bệnh nhân.
- Trung vị chỉ số Ki67 là 60%, thấp nhất 0%, cao nhất 95%.

3.3. Đặc điểm bất thường di truyền khối u**Bảng 5. Đặc điểm bất thường di truyền khối u**

Bất thường di truyền	Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
NST 18q21.33 (BCL2)	1	1,9
NST 3q27.3 (BCL6)	5	9,8
NST t(8;14) (IGH-MYC)	3	5,9
BCL6/MYC	1	1,9
BCL2/MYC	1	1,9
BCL6/BCL2/MYC	0	0
Âm tính	40	78,6
Tổng	51	100

Nhận xét: Số bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL6 chiếm tỷ lệ cao nhất 9,8%, chuyển đoạn MYC chiếm 5,9%. Tái sắp xếp gen BCL2, double-hit rất hiếm gặp và không phát hiện bệnh nhân có triple-hit.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2015 đến tháng 12/2017, chúng tôi có 57 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Trên thực tế số bệnh nhân chẩn đoán bệnh cao hơn số bệnh nhân tuyển vào nghiên cứu khoảng 1,5 lần (khoảng 40-50 BN/ năm). Có thể thấy, số bệnh nhân chẩn đoán ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa tại Khoa Huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy rất lớn, cao hơn nhiều so với đặc điểm dịch tễ chung của bệnh. Do đặc điểm của Bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh viện đa khoa tuyến cuối của khu vực phía Nam, có thể mạnh rất lớn trong phẫu thuật thần kinh nên số bệnh nhân mới được chẩn đoán bệnh tại bệnh viện chúng tôi khá cao.

Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán bệnh là $53,1 \pm 12,5$ tuổi (trung vị tuổi 55), đa số bệnh nhân trong độ tuổi từ 40-70 tuổi (84%). Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả các báo cáo gần đây cho thấy, tuổi trung bình lúc chẩn đoán khoảng từ 45-65

tuổi, nhóm tuổi nguy cơ cao nhất của ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương là trên 60 tuổi, và tỷ lệ mới mắc của nhóm tuổi này ngày càng tăng lên [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 80 tuổi và nhỏ tuổi nhất 15 tuổi. Tác giả Kasenda và cộng sự phân tích gộp 13 nghiên cứu với 783 bệnh nhân chẩn đoán ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương ≥ 60 tuổi, nhóm bệnh nhân trên 75 tuổi chiếm 14%, lớn tuổi nhất là 90 tuổi và vẫn tiếp cận với phương pháp điều trị Methotrexate liều cao [5].

Về giới tính, trong hầu hết các nghiên cứu ghi nhận số bệnh nam trội hơn nữ với tỷ lệ nam: nữ dao động 1,5:1 đến 2:1 [4]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ BN nam chiếm 59,6% và nữ 40,4%, nam/nữ 1,47:1 với sự khác biệt giữa 2 giới không có ý nghĩa thống kê.

4.2. Đặc điểm dấu ấn miễn dịch khối u

Kết quả bảng 2, tỷ lệ bệnh nhân có dấu ấn CD10 dương tính ở số ít 10,5%. Đa số bệnh nhân dương tính với dấu ấn MUM1 (87,7%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với đặc điểm sinh học của khối u

trong ULKH não nguyên phát. Một số nghiên cứu trên thế giới tập trung nghiên cứu hình thái của ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương thể tế bào B lớn, kết quả cho thấy 50-80% có biểu hiện BCL6 trên lam nhuộm hóa mô và ít nhất 95% dương tính với MUM1 chứng minh phần lớn các ca bệnh thuộc phân nhóm không tâm mầm, hiếm gặp các trường hợp dương tính với CD10 (<10%) như nghiên cứu của Camilleri-Boet, Cho, Anita và cộng sự [6], [7], [8].

Hiện nay, phân loại thể bệnh DLBCL thành các dưới nhóm tâm mầm và không tâm mầm đã được thực hiện phổ biến ở nhiều Bệnh viện, việc phân loại này có ý nghĩa lớn trong tiên lượng cũng như lựa chọn phác đồ điều trị. Có nhiều cách phân loại dựa trên các dấu ấn miễn dịch như phân loại của Choi, Visco - Young, Hans... Nghiên cứu năm 2004 của Hans và cộng sự, cho thấy trong thể DLBCL chỉ với bộ 3 dấu ấn miễn dịch CD10, BCL6, MUM1 đủ để phân thành các dưới nhóm tâm mầm và không tâm mầm, kết quả của phân loại này cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm tâm mầm là 76% cao hơn rất nhiều so với nhóm không tâm mầm chỉ đạt 34% ($p < 0.001$) [2]. Bảng 3 cho kết quả đa số bệnh nhân xếp nhóm không tâm mầm (80,7%). Điều này hoàn toàn phù hợp với nguồn gốc tế bào của ULKH não xuất phát từ hậu tâm mầm. Nghiên cứu về gen của Montessino cũng chứng minh đa phần u có nguồn gốc từ tâm mầm muộn [9].

Ki 67 là một protein được tìm thấy trong tế bào. Đây là một cách để đo tốc độ phát triển và sự phân chia của các tế bào ác tính. Thông thường, chỉ số Ki67 được biểu diễn bằng tỷ lệ % dương tính của tế bào u với dấu ấn này. Giá trị Ki67 tỷ lệ thuận với nguy cơ phát triển nhanh và lan rộng của khối u. Kết

quả dấu ấn Ki67 trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số 2 bệnh nhân âm tính, trung vị chỉ số Ki67 là 60% (từ 0% đến 95%). Điều này chứng minh bản chất của tổ chức lymphoma não rất ác tính. Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả của tác giả Cho nghiên cứu trên 45 bệnh nhân, ghi nhận trung vị của chỉ số Ki67 là 85% (từ 15% đến 99%) [7].

4.3. Đặc điểm bất thường di truyền khối u

Cũng như bất thường di truyền của DLBCL hệ thống, bất thường di truyền trong ULKH não nguyên phát cũng gặp những tổn thương tương tự vì bản chất cùng là tế bào B lớn. Bảng 5 là kết quả xét nghiệm gen thực hiện bằng kỹ thuật FISH trên mẫu mô vùi nén. Chúng tôi thực hiện được 51 trong tổng số 57 mẫu xét nghiệm, 1 mẫu mô không còn tế bào u và 5 mẫu trở nên không thực hiện được xét nghiệm này. Số bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL6 chiếm tỷ lệ cao nhất 9,8%, chuyển đoạn MYC chiếm 5,9%. Tái sắp xếp gen BCL2 và double hit chỉ gặp ở 1 bệnh nhân và không gặp trường hợp nào có triple hit.

Chuyển đoạn MYC trong ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương rất hiếm gặp, chiếm khoảng 3% tương đương trong DLBCL hệ thống. Những nghiên cứu gần đây cho thấy biểu hiện gen bằng kỹ thuật GEP, biểu hiện MYC trong ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương cao hơn DLBCL hệ thống [6], [9]. Kết quả của chúng tôi tương đương với các báo cáo trên.

Tái sắp xếp gen BCL6 và BCL2 trong ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương cũng ít gặp hơn trong DLBCL hệ thống (BCL6 khoảng > 10% và BCL2 ít hơn 10%) [6], [10]. Tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu đã công bố kết quả.

Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên

cứu về biểu hiện kép trong ULKH não nguyên phát, double hit lymphoma với gặp với tỷ lệ khoảng vài %, triple hit lymphoma rất hiếm, thường báo cáo ca lâm sàng [10], [11].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về đặc điểm sinh học khối u của 57 bệnh nhân ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân dương tính với dấu ấn CD10, BCL6, MUM1 và BCL2 là 10,5%; 61,4%; 87,7% và 67,3%. Tỷ lệ bệnh nhân nhóm tâm mầm là 19,3% và không tâm mầm là 80,7%. Chỉ số Ki67 dương tính cao với trung vị 60% (từ 0% đến 95%). Bất thường di truyền thường gặp nhất là tái sắp xếp BCL6 (9,8%), chuyển đoạn MYC (5,9%). Tái sắp xếp BCL2 và double-hit (MYC/BCL2, MYC/BCL6) gặp ở 1 bệnh nhân (1,9% mỗi nhóm).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ann S. La Casce** (2014). Therapeutic use of high – dose methotrexate. <<http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate>> xem 24/10/2014.
2. **Hans CP et al** (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, **103**, 275-282.
3. **James LR, Eric DH, Jeffrey LG et al** (2013). Intensive Chemotherapy and Immunotherapy in Patients With Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *Journal of Clinical Oncology* 31, **no. 25**, 3061-3068.
4. **Kadan-Lottick et al** (2002). Decreasing Incidence Rates of Primary Central.Nervous System Lymphoma.*Cancer*,**95**, 193-202.
5. **Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E et al** (2015). First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)-a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol*, **26**, 1305-1311.
6. **Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P, et al** (2006). A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*, **107**, 190-196.
7. **Cho U, Oh WJ, Hong Y et al** (2018). Prognostic Significance of High Ki-67 Index and Histogenetic Subclassification in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, **26(4)**, 254-262.
8. **Anita Mahadevan, Clementina Rama, et al** (2015).Primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma in the immunocompetent: Immunophenotypic subtypes and Epstein-Barr virus association. *J Neurosci Rural Pract*, **6(1)**, 8–14.
9. **Montessino Rongen M, Brunn A, Bentink S** (2008). Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from a late germinal center B cell. *Leukemia*,**22**, 400.
10. **Anahita Nosrati, Ahmad Monabati, Alireza Sadeghipour et al** (2019). MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in primary central nervous system lymphoma of large B cell type. *Annals of Hematology*, **98**, 169–173.
11. **Raju KP, Malini S et al** (2013). Double-hit B-cell lymphomas with BCL6 and MYC translocations are aggressive, frequently extranodal lymphomas distinct from BCL2 double-hit B-cell lymphomas. *Am J SurgPathol*,**37(3)**, 323-32.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THỂ KHÁNG HLA CỦA NHỮNG BỆNH NHÂN CÓ CHỈ ĐỊNH GHEP THẬN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đỗ Thị Kiều Anh¹

TÓM TẮT

Hiện nay, ghép thận vẫn là phương pháp điều trị thay thế thận tốt nhất, đem lại rất nhiều cơ hội sống cho các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Để một ca ghép được tiến hành thành công, bên cạnh việc xác định sự hòa hợp miễn dịch giữa người nhận và người cho, một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng rõ rệt đến chất lượng mảnh ghép là kháng thể kháng HLA (Human Leukocyte antigen) trong cơ thể người bệnh. **Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm kháng thể kháng HLA của bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2017 đến tháng 5/2022. **Đối tượng nghiên cứu:** 147 bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại bệnh viện Bạch Mai. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, hồi cứu. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả dương tính với kháng thể kháng HLA là 21,8% (32/147 bệnh nhân); mức độ phản ứng của kháng thể với bộ panel HLA (Panel Reactive Antibody - PRA) ở mức trung bình với 25% bệnh nhân có PRA từ 25-75%; kháng thể kháng HLA-A, -B, -DR là thường gặp nhất (24,6%; 36,9%; 15,4%); ở bệnh nhân nữ giới thì khả năng gặp kháng thể kháng HLA cao hơn. **Kết luận:** kháng thể kháng HLA xuất hiện khá phổ biến ở những bệnh nhân suy thận có chỉ định ghép vì vậy việc sàng lọc, định

danh kháng thể kháng HLA ở những bệnh nhân này là điều rất cần thiết để lựa chọn người cho phù hợp cũng như kiểm soát ảnh hưởng của chúng với bệnh nhân.

Từ khóa: HLA, Kháng thể kháng HLA, ghép thận, PRA.

SUMMARY

THE FEATURES OF ANTI-HLA ANTIBODIES IN KIDNEY PRE-TRANSPLANTATION PATIENTS AT BACH MAI HOSPITAL

Nowadays, renal transplantation is the best alternative treatment which giving survival chances to patients. Besides of determining HLA compatibility between patient and donor, anti-HLA antibodies identification plays an important role to guarantee the transplantation outcomes. **Objective:** to study the features of anti-HLA antibodies in kidney pre-transplantation patients in Bach Mai Hospital from January 2017 to May 2022. **Subjects:** 147 patients are preparing for kidney transplantation at Bach Mai Hospital. **Method:** cross-sectional and retrospective study. **Results:** the proportion of patients with anti-HLA antibodies was 21,8% (32/147 patients); the levels of PRA were medium with 25% of patients had PRA from 25-75; antibodies against HLA-A, -B, -DR were the most common (24,6%; 36,9%; 15,4%); female were very common in pre-transplantation. **Conclusion:** anti-HLA antibodies were very common in pre-transplantation of patients. It is necessary to screen and identify them which not only select

¹Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Kiều Anh

SĐT: 0338.279.662

Email: dokieuanh1507@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 05/10/2022

perfect donors but also control their effect to patients.

Keywords: HLA, anti-HLA antibodies, renal transplant, PRA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho đến nay, ghép thận vẫn là phương pháp điều trị thay thế thận tốt nhất, đem lại rất nhiều cơ hội sống cho các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Để một ca ghép được tiến hành thành công, bên cạnh việc xác định sự hòa hợp miễn dịch (nhóm máu ABO, phản ứng chéo, kháng nguyên hòa hợp tổ chức HLA) giữa người nhận và người cho, một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng rõ rệt đến chất lượng mọc mảnh ghép là kháng thể kháng HLA trong cơ thể người bệnh.

Kháng thể kháng HLA (Anti Human Leucocyte Antigen Antibodies) là một nhóm kháng thể tác dụng đặc hiệu với các kháng nguyên bạch cầu người sau quá trình tiếp của của cơ thể với kháng nguyên trước đó. Sự nhạy cảm với HLA và sinh kháng thể xuất hiện khi hệ miễn dịch tiếp xúc với các phân tử HLA không phải của bản thân trong một số trường hợp như: sau quá trình mang thai, sau truyền máu, sau ghép tế bào gốc hoặc sau ghép tạng (mô, cơ quan) [1]. Từ đó, chúng sẽ đào thải các tế bào người cho trong quá trình ghép dẫn đến giảm hiệu quả ghép hoặc ghép thất bại [2]. Chính vì vậy, việc phát hiện kháng thể kháng HLA có sẵn trong huyết thanh bệnh nhân trước khi ghép thận rất cần thiết, giúp các bác sỹ lâm sàng có thêm thông tin, chủ động lựa chọn người cho hòa hợp để tăng khả năng thành công của ca ghép. Với ý

nghĩa về mặt lâm sàng cùng việc ứng dụng phương pháp ELISA phù hợp với những điều kiện trang thiết bị hiện có, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: **“Khảo sát đặc điểm kháng thể kháng HLA của bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại Bệnh viện Bạch Mai từ 1/2017 đến 5/2022”**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 147 bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại bệnh viện Bạch Mai.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Theo Quyết định số 43/2006/QĐ-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2006 của Bộ trưởng Bộ Y tế về chỉ định ghép thận

+ Người bệnh bị suy thận mạn giai đoạn cuối (IIIb, IV) có nguyện vọng được ghép thận

+ Tuổi nên dưới 60 tuổi

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, hồi cứu.

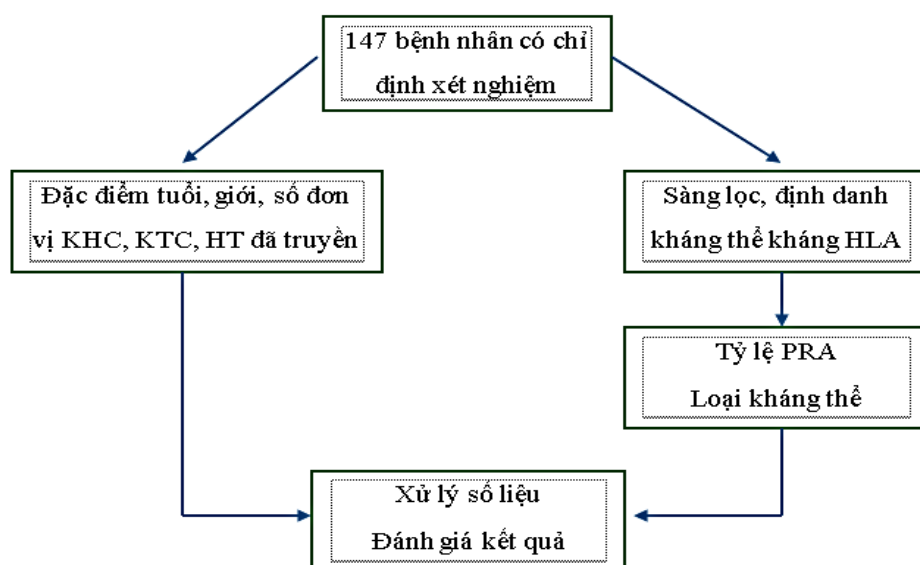
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 5 năm 2022.

2.2.4. Các phương tiện và vật liệu nghiên cứu

- Thông tin bệnh nhân;
- Mẫu máu không chống đông;
- Bộ kit xét nghiệm KT kháng HLA (LAT1288, LAT1HD) của hãng Onelambda;
- Máy đọc ELISA;
- Các phương tiện, vật liệu hỗ trợ khác.

2.3. Sơ đồ nghiên cứu



2.4. Các thông số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của bệnh nhân: tuổi, giới tính;
- Đặc điểm về điều trị: số đơn vị khối hồng cầu, khối tiểu cầu, khối tiểu cầu, chế phẩm huyết tương hoặc/và tủa đã truyền trước khi xét nghiệm kháng thể kháng HLA;
- Đặc điểm kháng thể:
 - + Đặc điểm chung (âm tính/ dương tính);
 - + Đặc điểm kháng thể theo từng locus (A, B, C, DR, DP, DQ);
 - + Mức độ phản ứng của kháng thể với bộ panel HLA (Panel Reaction Antibody-PRA),

đó chính là tỷ lệ dương tính của kháng thể trong huyết thanh của bệnh nhân với các kháng nguyên trong bộ panel, được chia thành 3 mức độ[3]:

- (1) Mức độ phản ứng cao: $PRA \geq 75\%$
- (2) Mức độ phản ứng trung bình: $PRA 25-75\%$
- (3) Mức độ phản ứng thấp: $PRA < 25\%$.

2.5. Thu thập và xử lý số liệu: Tính toán các tỷ lệ %, so sánh các giá trị trung bình bằng thuật toán T-test trên phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm giới tính của đối tượng nghiên cứu

Thông số \ Kết quả	n (bệnh nhân)	Tỷ lệ (%)
Nam	96	65,3
Nữ	51	34,7
Tổng	147	100

Nhận xét: số lượng bệnh nhân nam cao hơn nữ, tương ứng tỷ lệ là 65,3% và 34,7%.

Bảng 3.2. Đặc điểm truyền máu của đối tượng nghiên cứu

Thông số \ Giá trị	Trung bình (đơn vị)	Tối thiểu – Tối đa (đơn vị)
Khối hồng cầu	3,41 ± 2,24	0 - 18
Khối tiểu cầu gạn tách	0,30 ± 0,05	0 - 3
Huyết tương tươi đông lạnh/tủa	8,08 ± 1,75	0 - 60

Nhận xét: Số lượng khối hồng cầu được truyền trung bình cho mỗi bệnh nhân là 3,41 ± 2,24 đv.

3.2. Đặc điểm của kháng thể kháng HLA của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.3. Kết quả sàng lọc kháng thể kháng HLA theo giới tính của nhóm nghiên cứu

Thông số \ Kết quả	n	Tỷ lệ %
Kháng thể dương tính	32	21,8
Kháng thể âm tính	115	78,2
Tổng số	147	100

Nhận xét: có 21,8% số bệnh nhân (32/147 bệnh nhân) phát hiện có kháng thể kháng HLA

Bảng 3.4. Mức độ phản ứng với bộ panel HLA ở những bệnh nhân có kháng thể dương tính (PRA)

Thông số \ Kết quả	n	Tỷ lệ
PRA < 25%	21	65,6
PRA 25-75%	8	25,0
PRA ≥ 75%	3	9,4
Tổng số	32	100

Nhận xét: Mức độ phản ứng của kháng thể với bộ panel HLA ở những bệnh nhân dương tính là khác nhau, tương ứng với tỷ lệ là 65,6% bệnh nhân có PRA<25%; 25% bệnh nhân có PRA 25-75%; 9,4% bệnh nhân có PRA≥75%.

Bảng 3.5. Đặc điểm của kháng thể kháng HLA theo từng locus

Thông số \ Kết quả	n	Tỷ lệ %
Kháng thể kháng locus A	16	24,6
Kháng thể kháng locus B	24	36,9
Kháng thể kháng locus C	7	10,8
Kháng thể kháng locus DP	3	4,6
Kháng thể kháng locus DQ	5	7,7
Kháng thể kháng locus DR	10	15,4
Tổng số	65	100

Nhận xét: trong nhóm nghiên cứu, các kháng thể kháng HLA kháng nhiều locus, trong đó locus B có tỉ lệ kháng thể cao nhất (36,9%).

Bảng 3.6. Tỷ lệ một số kháng thể kháng HLA thường gặp trong nhóm nghiên cứu

Tên kháng thể	n	Tỷ lệ %
Anti-A1	2	2,4
Anti-A2	4	4,7
Anti-B35	3	3,5
Anti-B44	4	4,7
Anti-B57	4	4,7
Anti-DR16	2	2,4

Nhận xét: Kháng thể kháng HLA có tỷ lệ cao nhất là Anti-A2, -B44, -B57 (4,7%), tiếp đến là Anti-A1, -B35...; các kháng thể còn lại chiếm tỷ lệ thấp.

3.3. Mối liên quan giữa kháng thể kháng HLA và một số yếu tố

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa giới tính và khả năng gặp kháng thể kháng HLA

Giới	Kết quả	Âm tính	Dương tính	OR	p
Nam		79 (86,8%)	12 (13,2%)	3,66	0,001
Nữ		36 (64,3%)	20 (35,7%)		

Nhận xét: Nguy cơ gặp kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân nữ giới cao gấp 3,66 lần bệnh nhân nam giới, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.8. Mối liên quan giữa giới tính và mức độ phản ứng của kháng thể với bộ panel HLA

Giới	PRA	PRA <25%	25%-75%	>75%	p
Nam		9 (75%)	3 (25%)	0 (0%)	0,469
Nữ		12 (60%)	5 (25%)	3 (15%)	

Nhận xét: PRA <25% ở nam lớn hơn ở nữ, PRA >75% ở nữ lớn hơn nam, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa đặc điểm truyền máu và kháng thể kháng HLA

Thông số	Kết quả	Âm tính	Dương tính	p
Số lượng hồng cầu		3,37 ± 2,09	3,56 ± 2,74	>0,05
Số lượng tiểu cầu		0,19 ± 0,02	0,52 ± 0,13	>0,05
Số lượng HTT đông lạnh/ tua		7,20 ± 1,54	10,61 ± 2,46	>0,05

Nhận xét: số lượng các chế phẩm máu ở nhóm bệnh nhân dương tính nhiều hơn nhóm âm tính, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Cho đến nay, ghép thận vẫn là phương pháp điều trị thay thế thận tốt nhất, đem lại rất nhiều cơ hội sống cho các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 147 bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại bệnh viện Bạch Mai.

Trong nhóm bệnh này, số bệnh nhân nam gấp 2 lần số bệnh nhân nữ, lần lượt là 96 (65,3%) và 51 (34,7%) (bảng 3.1). Bệnh nhân có chỉ định ghép thận hầu hết là người mắc các bệnh lý thận mạn tính dù khởi phát là bệnh cầu thận, bệnh ống kẽ thận hay bệnh mạch thận đều có thể dẫn đến suy thận mạn. Bệnh lý này cũng có liên quan với giới tính, nam mắc bệnh hơn nữ hai lần (2/1)[4], hoàn toàn phù hợp với đặc điểm của nhóm nghiên cứu (bảng 3.2). Trước khi tiến hành xét nghiệm sàng lọc kháng thể kháng HLA, các bệnh nhân này được truyền trung bình $3,41 \pm 2,24$ đơn vị khối hồng cầu và các chế phẩm máu khác. Đây là một trong những nguyên nhân gây cảm ứng tạo các kháng thể bất thường trong đó có các kháng thể kháng HLA trong huyết thanh của bệnh nhân[5].

4.2. Đặc điểm kháng thể kháng HLA

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 21,8% số bệnh nhân nghiên cứu phát hiện kháng thể kháng HLA trong huyết thanh (bảng 3.3). Kháng thể dịch thể thường chỉ tồn tại trong cơ thể một thời gian rồi bị đào thải nên tại thời điểm lấy máu làm xét nghiệm có thể phát hiện hoặc không phát hiện được kháng thể kháng HLA trong huyết thanh của bệnh

nhân. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của M. P. Chacko và cs (2013). Khi nghiên cứu trên 164 bệnh nhân trước ghép, phát hiện 31 bệnh nhân (tỷ lệ 19%) dương tính với kháng thể kháng HLA[6]. Điều này phản ánh tính phổ biến của kháng thể này ở bệnh nhân mắc bệnh lý về thận có chỉ định ghép và đã được chú ý nghiên cứu từ lâu.

Để thực hiện đề tài này, chúng tôi đã ứng dụng kỹ thuật ELISA để phát hiện sự có mặt của kháng thể kháng HLA cũng như định danh chúng bằng bộ panel kháng nguyên HLA. Mức độ phản ứng của kháng thể với bộ panel HLA đó chính là tỷ lệ dương tính của kháng thể trong huyết thanh của bệnh nhân với các kháng nguyên trong bộ panel. Trong nghiên cứu này, 25% số bệnh nhân có PRA ở mức trung bình (25-75%) - chiếm tỷ lệ khá cao trên tổng số bệnh nhân dương tính (bảng 3.4). Tuy chỉ có 9,4% số bệnh nhân dương tính ở mức độ mạnh ($PRA > 75\%$) nhưng số lượng kháng thể kháng HLA ở những trường hợp này rất lớn (kháng kháng nguyên ở locus A, B, DR) gây khó khăn trong việc lựa chọn người cho thận và điều trị sau ghép.

Khi tiến hành phân tích và định danh kháng thể kháng HLA, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng HLA lớp I cao nhất với tỷ lệ 72,3%, trong đó kháng thể kháng HLA-B có tỷ lệ cao nhất là 36,9% (bảng 3.5). Kết quả này hoàn toàn hợp lý vì theo các nghiên cứu trước đây, locus B là locus đa dạng nhất trong hệ thống HLA (4,358 allele)[7,8]. Kháng thể kháng HLA locus A và DR xuất hiện khá phổ biến với tỷ lệ lần lượt là 24,6% và 10,8% (bảng 3.5).

Trong các kháng thể được định danh, kháng thể kháng HLA có tỷ lệ cao nhất là Anti-A2, -B44, -B57 (4,7%), tiếp đến là Anti-A1, -B35...; các kháng thể còn lại chiếm tỷ lệ thấp (bảng 3.6). Tỷ lệ của những kháng thể này cũng tương ứng với những kháng nguyên phổ biến trong cộng đồng. Đây cũng là một trong những yếu tố làm thu hẹp khả năng tìm kiếm người cho thận thích hợp.

Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra một số yếu tố có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với khả năng xuất hiện kháng thể kháng HLA. Những bệnh nhân nữ giới thì khả năng xuất hiện kháng thể kháng HLA cao hơn 3,66 lần so với nam giới ($p < 0,05$) (bảng 3.7). PRA $< 25\%$ ở nam lớn hơn ở nữ, PRA $> 75\%$ ở nữ có 03 bệnh nhân, ở nam thì không (bảng 3.8). Điều này có thể được lý giải là do sự cảm ứng miễn dịch trong quá trình mang thai hoặc tự nhiên của người phụ nữ. Kết quả nghiên cứu hoàn toàn tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Bá Khanh (2017) khi thấy tỷ lệ kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân nữ nhiều hơn nam 2,8 lần [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng đơn vị khối hồng cầu, khối tiểu cầu và các chế phẩm khác ở bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng HLA nhiều hơn bệnh nhân âm tính, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 3.9). Điều này có thể lý giải do cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế; bệnh nhân mắc các bệnh lý về thận đến điều trị ở giai đoạn sớm nên trước ghép không can thiệp nhiều hoặc bệnh nhân đã được truyền máu điều trị ở tuyến dưới nhưng không thu thập được số liệu. Tuy nhiên nhiều

nghiên cứu trước đây đã chỉ ra truyền máu là yếu tố nguy cơ khá rõ ràng với việc phát sinh kháng thể kháng HLA. Theo Seftel và cs (2004), trong những bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng HLA thì có đến 19% bệnh nhân đã truyền máu nhiều lần trước khi làm xét nghiệm [10].

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đặc điểm kháng thể kháng HLA của 147 bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại Bệnh viện Bạch Mai cho một số kết luận như sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng HLA dương tính là 21,8%.
- Mức độ phản ứng của kháng thể với bộ panel HLA ở mức cao, trung bình và thấp lần lượt là 9,4%; 25,0% và 65,6%.
- Tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng HLA ở lớp I là cao nhất với 72,3%. Tỷ lệ kháng thể kháng HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1 là cao nhất tương ứng 24,6%; 36,9% và 15,4%.
- Các kháng thể được định danh thường liên quan đến các locus HLA phổ biến trong cộng đồng (A2, B44, B57).
- Bệnh nhân là nữ giới có mối liên quan với tăng khả năng gặp kháng thể kháng HLA.

VI. KIẾN NGHỊ

1. Xét nghiệm thường quy sàng lọc và định danh kháng thể kháng HLA với những bệnh nhân có chỉ định ghép thận (tế bào gốc, tạng) để tìm kiếm, lựa chọn người cho phù hợp.

2. Nghiên cứu theo dõi sự xuất hiện và mất đi của các kháng thể kháng HLA trước và sau ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Zeevi A, Girnita A, and Duquesnoy R (2006).** HLA antibody analysis: sensitivity, specificity, and clinical significance in solid organ transplantation. *Immunologic Research*. 36/1-3, p. 255-264.
2. **Darshan Gautam Gandhi, Jernifer Holter, Mohamad Khawandanah, et al. (2009).** Prevalence and Significance of Pre-Formed Anti-HLA Antibodies in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Blood* 114(22), p. 1174.
3. **Jose Luis Caro-Oleas, Maria Francisca Gonzalez-Escribano, Francisco Manuel Gonzalez-Roncero, et al (2012).** Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 27, p. 1231-38.
4. **Nathan R. Hill, Samuel T. Fatoba, Jason L. Oke, Jennifer A. Hirst, Christopher A. O’Callaghan, Daniel S. Lasserson, and F. D. Richard Hobbs.** Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7).
5. **Lesley Rees and Jon Jin Kim (2015).** HLA sensitization: can it be prevented? *Pediatr Nephrol*. 30, p. 577 – 87.
6. **M. P. Chacko, A. Mathan, D. Daniel, G. Basu, and S. Varughese.** Significance of pre-transplant anti-HLA antibodies detected on an ELISA mixed antigen tray platform (2013). *Indian J Nephrol*. 2013 Sep-Oct; 23(5): 351–353.
7. **Klein J. và Sato A. (2000).** The HLA System. *N Engl J Med*, **343**(10), 702–709.
8. **Vũ Thị Hạnh (2016).** Khảo sát tần suất phân bố các allele thuộc loci hla-a, hla-b, hla-drb1 ở bệnh nhân ghép thận, ghép tế bào gốc và người cho bằng phương pháp pcr-ssp tại bệnh viện bạch mai. *Y học Việt Nam*.
9. **Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Vũ Thu Huyền, Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh.** Nghiên cứu đặc điểm KT kháng HLA của bệnh nhân cso chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài tại viện Huyết học – Truyền máu TW T7/2014 – T12/2016. *Y học Việt Nam* . 2017. 267 – 274.
10. **Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY et al.** Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004; 103:333-339.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC, ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH NGƯỜI LỚN CÓ XÉT NGHIỆM ANA TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Thị Ngọc Sang¹, Vy Thế Hà¹, Võ Hữu Tín¹,
Suzanne Monivong Cheanh Beaupha^{1,2}, Trần Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Giảm tiểu cầu miễn dịch (GTCMD) là bệnh lý huyết học mắc phải thường gặp, có tỉ lệ hiện diện kháng thể kháng nhân (ANA) liên quan đến các rối loạn tự miễn. Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của hiện diện ANA đến các đặc điểm và tiên lượng của GTCMD mới chẩn đoán, điều trị tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy từ 02/2020 đến 07/2021. 41/152 bệnh nhân (BN) có kết quả ANA dương. Nhóm ANA dương nhập viện với xuất huyết nặng hơn, mức độ Hemoglobin thấp hơn nhóm ANA âm (106,3 g/L và 118,3 g/L) ($p < 0,01$). Đáp ứng với Corticoid sau 2 tuần ở nhóm ANA dương cũng thấp hơn ANA âm ($p < 0,05$), tăng nguy cơ không đạt được đáp ứng điều trị hơn 2,5 lần so với nhóm ANA âm (95% CI:1,01-6,2). Tỉ lệ chuyển sang giai đoạn bệnh dai dẳng của nhóm ANA dương cũng cao hơn nhóm ANA âm ($p < 0,05$). Khi so sánh với nhóm ANA âm, nhóm ANA dương xuất huyết nặng hơn, thiếu máu nhiều hơn, kháng với điều trị, tăng nguy cơ bệnh dai dẳng. Vì vậy tầm soát ANA giúp ích trong quá trình đánh giá điều trị và tiên lượng bệnh GTCMD.

Từ khóa: giảm tiểu cầu miễn dịch, kháng thể kháng nhân, corticoid, bệnh lý tự miễn.

SUMMARY

EFFECT OF ANTI-NUCLEAR ANTIBODY POSITIVITY ON ADULT NEWLY DIAGNOSED IMMUNE THROMBOCYTOPENIA PROGNOSIS

Idiopathic thrombocytopenia (ITP) is an acquired autoimmune disease that may be associated with other autoimmune disorders. Patients with primary ITP are occasionally found to have a positive Antinuclear Antibody (ANA). Our objective was to study the effect of positive ANA on ITP clinical course. This was a retrospective descriptive study of adult patients with newly diagnosed ITP, treated at Cho Ray Hospital from February 2020 till July 2021. Baseline characteristics regarding age, sex, bleeding grade, hemoglobin level, platelets count at presentation, hospital length of stay, in-hospital amounts of blood products transfused, corticosteroid responsiveness, sustained response (SR) were recorded. 152 patients fulfilled the inclusion criteria. ANAs were positive in 41 (27%) of the included patients results with ELISA test. Patients with positive ANA had higher mean severe bleeding grade according to IWG criteria, and lower hemoglobin level at presentation than patients with negative ANA (10.63 g/dL vs 11.83 g/dl) ($p < 0.01$). The incidence of overall response (R) and complete response (CR) after 2 weeks of steroids in ANA-

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Sang

Số điện thoại: 0765.550.460

Email: sangnguyen163@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 02/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/8/2022

positive patients was significantly lower than that in ANA negative patients (overall response: 52.6% vs 70.4%, $p < 0.05$). Patients with a positive ANA were 2.5 times (95% CI:1,01-6,2) more likely of not achieving a response after 2 weeks of steroids. ANA were also associated with persistent disease (OR: 3.68, 95% CI: 1.14-11.83). Patients with positive ANA had more severe bleeding, more likely to become steroid-resistant, had a higher risk of developing persistent ITP, and presented with lower Hemoglobin level. ANA test could be useful for predicting clinical and response in ITP.

Keywords: Antinuclear antibody, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Steroids, autoantibody, Adult newly diagnosed ITP.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch (GTCMD) là một bệnh lý mắc phải, làm giảm tiểu cầu (TC) lưu hành trong máu ngoại vi do sự phá hủy sớm bởi tự kháng thể gắn với đại thực bào đơn nhân ở lách. Theo Nhóm Đồng thuận Quốc tế về bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch (International Working Group - IWG), GTCMD được định nghĩa là khi số lượng TC dưới 100 G/L và không có bất cứ nguyên nhân khác gây giảm TC [1], [2]. GTCMD được phân thành 3 giai đoạn dựa trên thời gian mắc bệnh: mới chẩn đoán (<3 tháng), dai dẳng (3-12 tháng) và mạn tính (>12 tháng). GTCMD bao gồm GTCMD nguyên phát (thường gọi là GTCMD) khi không có bất cứ bằng chứng hoặc yếu tố đặc hiệu nào khác, ngược lại GTCMD thứ phát thường liên quan đến nguyên nhân nền [2]. Vậy thực sự GTCMD có liên quan như thế nào đến bệnh tự miễn khác, hay với các xét nghiệm (XN) tầm soát bệnh tự miễn. Những bệnh nhân nghi ngờ GTCMD lúc chẩn đoán được thực hiện các XN liên quan miễn dịch dựa

theo đặc điểm lâm sàng gợi ý. Trong các XN được thực hiện, tỉ lệ BN có kết quả kháng thể kháng nhân - Antinuclear Antibodies (ANA) dương tính là cao nhất, lên đến 33% ở người lớn qua các nghiên cứu [1]. Những BN này mặc dù ANA dương tính nhưng không đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán GTCMD thứ phát do không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán Lupus ban đỏ hệ thống (LPBĐHT). Hướng dẫn năm 2019 của IWG tuy không đưa ANA vào XN cơ bản để đánh giá tất cả BN GTCMD nhưng vẫn được xem như là một XN nên được thực hiện vì có thể mang lại lợi ích trên BN.

Về vai trò của ANA trong nhóm bệnh GTCMD vẫn đang được tìm hiểu thông qua các kết quả nghiên cứu. BN hiện diện ANA dương tính đã được báo cáo có đáp ứng không hoàn toàn với điều trị. Qua nghiên cứu của Abbasi và cộng sự (cs) đã cho thấy BN GTCMD người lớn có kết quả ANA dương tính có đáp ứng kém với điều trị với steroid và những BN này nên được theo dõi sát hơn [3]. Hơn nữa, Hazzan và cs cũng đã nghiên cứu nguy cơ tiến triển thành LPBĐHT ở BN GTCMD và phát hiện rằng tất cả BN phát triển thành LPBĐHT đều là phụ nữ và có ANA dương tính [4]. Một số báo cáo khác cũng đã cho thấy GTCMD hiện diện ANA có TC lúc nhập viện thấp hơn, đáp ứng điều trị kém với corticoid kể cả với các thuốc điều trị hàng hai như Rituximab, Eltrombopag và cả tăng tỉ lệ bệnh mạn tính [5], [6], [7]. Cho đến hiện tại, ở Việt Nam dữ liệu về ảnh hưởng của XN tự miễn đặc biệt là ANA trên điều trị và tiên lượng BN GTCMD còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mô tả sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh ở hai nhóm GTCMD có ANA dương và âm tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca cứu được thực hiện từ tháng 02 năm 2020 đến tháng 07 năm 2021 tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy. **Tiêu chuẩn nhận mẫu** vào nghiên cứu gồm: bệnh nhân > 15 tuổi, được chẩn đoán GTCMD giai đoạn mới chẩn đoán, nhập viện lần đầu tiên và chưa từng được điều trị với corticoid, được thực hiện xét nghiệm ANA trong quá trình chẩn đoán và điều trị. Loại trừ những BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và có thêm một trong các tiêu chuẩn sau: Kết quả anti HIV, anti HCV dương tính, HbsAg dương tính; BN đủ tiêu chuẩn chẩn đoán LPBDHT trong thời gian nhập viện lần đầu tiên.

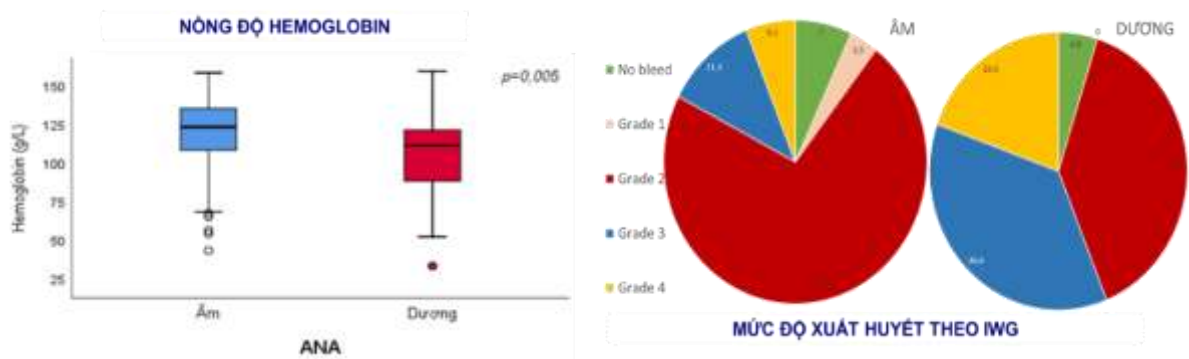
ANA screen IgG là xét nghiệm được thực hiện trong nghiên cứu. Xét nghiệm dựa trên cơ chế miễn dịch enzyme (ELISA) để sàng lọc định tính tự kháng thể kháng nhân IgG trong huyết thanh và huyết tương. Kết quả trả về là âm tính/không xác định/dương tính dựa trên tỉ số giữa giá trị ngưỡng/OD450 nm của mẫu (S/Co) lần lượt <0,8; 0,8 - 1,1; >1,1. Xét nghiệm có độ tin cậy cao, được thực hiện ở nhiều cơ sở trong cả nước và trên thế giới. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm đều $\geq 98\%$.

Biến số nghiên cứu: Định nghĩa, đánh giá mức độ xuất huyết và đáp ứng điều trị theo Nhóm đồng thuận Quốc tế về bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch năm 2013 (International Working Group – IWG) [2]. Đáp ứng hoàn toàn (CR): khi số lượng tiểu cầu ≥ 100 G/L và không xuất huyết. Đáp ứng (R): khi số lượng tiểu cầu ≥ 30 G/L và tối thiểu gấp đôi so với ban đầu lúc mới chẩn đoán và không xuất huyết. Không đáp ứng điều trị (NR): khi số lượng tiểu cầu < 30 G/L hoặc < 2 lần so với mức nền lúc mới chẩn đoán hoặc có xuất

huyết. **Phương pháp xử lý số liệu:** Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1; Xử lý và phân tích số liệu bằng IBM SPSS statistics 25. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ %, phép kiểm Chi bình phương. Các biến định lượng phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình, phép kiểm T-test. Với biến định lượng không phân phối chuẩn, phép kiểm phi tham số Mann-Whitney. Các phép kiểm có nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

152 BN được khảo sát có tuổi trung vị 44 tuổi. Giới nữ chiếm ưu thế hơn giới nam với tỉ lệ nam:nữ là 1 : 2,46. Khi phân tích đặc điểm xét nghiệm tự miễn ban đầu, ANA dương tính chiếm tỉ lệ là 27% (khoảng tin cậy 95%: 18,8 – 32,2). Sau khi phân tích đặc điểm dịch tễ và đặc điểm xét nghiệm tự miễn. Chúng tôi tiếp tục chia 2 nhóm chính là nhóm ANA dương và nhóm ANA âm để tiếp tục các so sánh tiếp theo để trả lời cho câu hỏi nghiên cứu. Những đặc điểm được phân tích bao gồm đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm lúc nhập viện, đáp ứng điều trị đợt đầu tiên và sau 2 tuần, đáp ứng điều trị chung và tỉ lệ chuyển giai đoạn bệnh dai dẳng hay mạn tính. Trong các đặc điểm lâm sàng trong đợt nhập viện đầu tiên, kết quả ghi nhận nhóm ANA dương có tỉ lệ xuất huyết độ nặng (độ 3 và 4) theo phân độ xuất huyết của IWG nhiều hơn nhóm ANA âm có ý nghĩa thống kê (56,1% và 17,4%, $p < 0,001$). Tình trạng thiếu máu (theo tiêu chuẩn thiếu máu của WHO năm 2011) lúc nhập viện ở nhóm ANA dương nhiều hơn (73,2% và 40%, $p < 0,001$), mức độ Hemoglobin thấp hơn (106,3 g/L và 118,3 g/L) ($p < 0,01$) nhóm ANA âm.

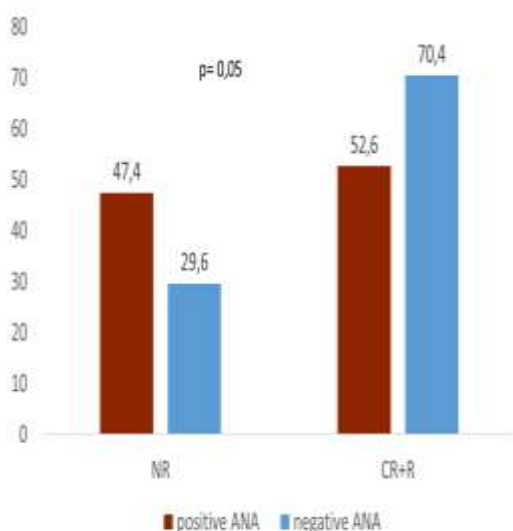


Biểu đồ 1: Sự khác biệt về nồng độ Hemoglobin và mức độ xuất huyết giữa nhóm ANA dương và ANA âm

Chú thích: Nhóm ANA dương nhập viện với xuất huyết nặng nhiều hơn, mức độ Hemoglobin thấp hơn nhóm ANA âm có ý nghĩa (106,3 g/L và 118,3 g/L) ($p<0,01$).

Phân tích kết quả điều trị với Corticoid sau 2 tuần ở hai nhóm BN, ghi nhận sự khác biệt về đáp ứng điều trị. Cụ thể, nhóm ANA dương có tỉ lệ đạt đáp ứng bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần (CR+R) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm ANA âm (52,6% và 70,4%, $p=0,05$). Bên cạnh đó, số lượng tiểu cầu sau 2 tuần điều trị của nhóm ANA dương cũng thấp hơn ANA âm nhưng không

có ý nghĩa (90,7 và 105,5 G/L, $p=0,81$). Chúng tôi phân tích đơn biến để tìm sự ảnh hưởng của các yếu tố được cho là có khả năng ảnh hưởng đến kết quả điều trị bao gồm giới nữ, ANA dương, C3 thấp, C4 thấp, antiDsDNA dương. Kết quả là antiDsDNA và ANA dương là những yếu tố có liên quan đến kết cục với $p<0,05$. Sau đó tiếp tục đưa những yếu tố này vào mô hình đa biến để tìm kiếm những yếu tố ảnh hưởng thật sự sau khi loại trừ nhiễu. Kết quả cho thấy rằng chỉ có ANA dương là yếu tố làm tăng nguy cơ duy nhất trong mô hình hồi quy đa biến.



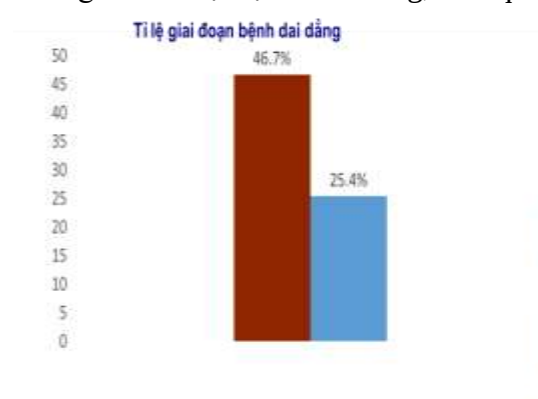
	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Giới nữ	1,03 [0,77-1,37]	0,819	-	-
ANA dương	1,6 [1,01-2,52]	0,05	2,5 [1,01-6,2]	0,046
C3 thấp	1,68 [0,92-3,09]	0,14	0,56 [0,11-2,86]	0,48
C4 thấp	1,4 [0,77-2,62]	0,28	0,86 [0,21-3,56]	0,84
antiDsDNA dương	3,02 [2,36-3,87]	0,048	-	-

Biểu đồ 2: Sự khác biệt về đáp ứng sau điều trị với Corticoid ở nhóm ANA dương và âm

Chú thích: Đáp ứng với Corticoid sau 2 tuần ở nhóm ANA dương thấp hơn ANA âm (52,6% và 70,4%), tăng nguy cơ không đạt được đáp ứng điều trị hơn 2,5 lần so với nhóm ANA âm (95% CI:1,01-6,2) sau khi phân tích đơn biến và đa biến.

Trong quá trình theo dõi điều trị bệnh, ghi nhận được tỉ lệ chuyển sang giai đoạn bệnh dai dẳng ở nhóm ANA dương cao hơn có ý nghĩa. Tiếp theo đó chúng tôi tập trung phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ bệnh dai dẳng, kết quả ghi

nhận ANA dương cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ tỉ lệ dai dẳng duy nhất trong các yếu tố phân tích (giới nữ, ANA dương, C3 thấp, C4 thấp, antiDsDNA dương). Các yếu tố như C3 giảm, C4 giảm có liên quan khi phân tích độc lập nhưng khi đưa vào mô hình đa biến thì không ghi nhận sự liên quan này. Bên cạnh đó, trong số 33 BN theo dõi đến giai đoạn bệnh mạn tính, tỉ lệ ở nhóm ANA dương cũng cao hơn nhưng chưa đủ có ý nghĩa thống kê (38% và 33%, $p>0,05$).



	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Giới nữ	1,04[0,53-2,0]	0,907	-	-
ANA dương	1,84 [1,06-3,2]	0,035	3,68 [1,14-11,83]	0,03
C3 thấp	2,71 [1,48-4,95]	0,013	0,35 [0,27-4,68]	0,43
C4 thấp	2,59 [1,42-4,75]	0,011	0,12 [0,01-1,47]	0,1
antiDsDNA dương	1,45[1,26-1,66]	0,34	-	-

Biểu đồ 3: Sự khác biệt về tỉ lệ bệnh dai dẳng ở nhóm ANA dương và âm

Chú thích: Tỉ lệ bệnh dai dẳng lần lượt là 46,7% và 25,4% ở nhóm ANA dương và âm ($p<0,05$). Sau khi hiệu chỉnh với giới nữ, C3 giảm, C4 giảm và antiDsDNA dương, nhóm ANA dương tăng nguy cơ bệnh dai dẳng 3,68 lần so với nhóm ANA âm (95% CI: 1,14-11,83).

IV. BÀN LUẬN

Những yếu tố về đặc điểm dân số như tỉ lệ giới tính, độ tuổi, tuổi trung vị không khác biệt ở hai nhóm ANA dương và âm, tương đồng kết luận của những nghiên cứu đã công bố trên thế giới và Việt Nam, cũng phù hợp với nhận định của thế giới về đặc điểm GTCMD người lớn. Những đặc điểm tương đồng này giúp những phân tích, nhận định tiếp theo có thể so sánh với những số liệu đã

được công bố. Tỉ lệ ANA dương của nghiên cứu này nằm trong khoảng giới hạn tỉ lệ ANA dương tính từ các nghiên cứu trước là 14 - 38,8%.

Mức độ xuất huyết là một trong những đặc điểm lâm sàng quan trọng nhất khi phân tích ở BN GTCMD. Nhiều tác giả nhận thấy, mặc dù số lượng TC thấp, nhưng nguy cơ xuất huyết nặng, xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng của bệnh nhân GTCMD là thấp, khoảng

10 - 15% [8], [9]. BN trong nghiên cứu có tỉ lệ xuất huyết nặng được ghi nhận nhiều hơn, đặc biệt nhiều hơn ở nhóm ANA dương. Một vài nguyên nhân có thể dẫn đến sự khác biệt này do BN của chúng tôi là nhóm BN mới chẩn đoán chưa được điều trị, chưa kiểm soát triệu chứng, được điều trị nội trú tại bệnh viện Chợ Rẫy thường nhập viện vì xuất huyết, số lượng tiểu cầu trung bình lúc nhập viện $< 10 \text{ G/L}$. Những yếu tố trên đều là những yếu tố tiên lượng dẫn đến xuất huyết nặng [10]. Chúng tôi ghi nhận nhóm ANA dương có mức độ xuất huyết nặng nhiều hơn nhóm ANA âm, đặc điểm này khác biệt so với kết luận của Abbasi S. khi không ghi nhận sự khác biệt về mức độ xuất huyết lúc nhập viện. Nhóm ANA dương với đặc điểm xuất huyết nặng nhiều hơn được chứng minh qua các đặc điểm xét nghiệm lúc nhập viện với tỉ lệ thiếu máu nhiều hơn và cả số lượng Hemoglobin cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Như đã trình bày, số lượng tiểu cầu thấp lúc nhập viện cụ thể là $< 10 \text{ G/L}$ là yếu tố tiên lượng cho xuất huyết nặng. Khi phân tích, cả hai nhóm không ghi nhận sự khác biệt và số lượng tiểu cầu trung bình đều $< 10 \text{ G/L}$, kết quả này giống với đặc điểm của Nguyễn Thị Thảo đã báo cáo khi cùng phân tích trên 109 BN GTCMD người lớn mới chẩn đoán nhập viện [11]. Khi đã giống nhau về số tiểu cầu, hai nhóm ANA dương và âm vẫn chênh lệch về mức độ xuất huyết đáng kể, điều đó góp phần gợi ý rằng ANA dương cũng là một trong những yếu tố tiên lượng tình huống xuất huyết nặng – đặc điểm lâm sàng quan trọng ảnh hưởng nhiều đến điều trị và sự sống còn của BN ở nhóm GTCMD.

Sự khác biệt tiếp theo giữa hai nhóm ANA dương và âm là tỉ lệ đáp ứng với điều trị Corticoid sau 2 tuần. Trong đó nhóm ANA dương có kết quả tỉ lệ đáp ứng điều trị với Corticoid thấp hơn. Kết quả này tương đồng với kết quả của nghiên cứu Abbasi và Ezzat [3], [12]. Trong hai nghiên cứu này, còn cho thấy số lượng tiểu cầu sau 2 tuần ở nhóm ANA dương thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Để làm rõ hơn về sự ảnh hưởng của ANA đến kết cục điều trị, bên cạnh phân tích ANA chúng tôi còn phân tích kèm theo những đặc điểm tự miễn được cho là có liên quan đến điều trị. Những đặc điểm tự miễn khác không ghi nhận ảnh hưởng đến tiên lượng đáp ứng tương đồng với kết luận của Cheloff [13]. Kết quả sau khi phân tích, nhóm ANA dương không đạt đáp ứng cao gấp 2,5 lần so với nhóm ANA âm. Vì vậy, chỉ số này giúp bác sĩ có thể góp phần tiên lượng đáp ứng điều trị ở nhóm bệnh nhân có ANA dương ngay từ lúc ghi nhận kết quả xét nghiệm tầm soát ban đầu mà không phụ thuộc vào các kết quả tự miễn khác. Mặc dù có sự khác biệt ở tỉ lệ đáp ứng sớm sau 2 tuần nhưng nhìn chung tỉ lệ đáp ứng vẫn giống nhau giữa hai nhóm có thể giải thích do một số trường hợp đặc biệt trong nhóm ANA dương thời gian đạt được đáp ứng lớn hơn 2 tuần. Kết quả này của chúng tôi giống với kết luận của Hollenhorst khi kết luận chỉ có anti-thyperox antibody là yếu tố tiên lượng đáp ứng kém với điều trị. Trong khi xét nghiệm ANA cũng như xét nghiệm miễn dịch khác không thấy mối liên quan đến đáp ứng điều trị [14].

Tương tự như mô hình phân tích về tỉ lệ đáp ứng điều trị sau 2 tuần, chúng tôi cũng ghi nhận được tỉ lệ bệnh dai dẳng nhiều hơn

ở nhóm ANA dương so với nhóm còn lại. Để phân tích chính xác hơn, chúng tôi phân tích độc lập từng yếu tố tự miễn khác được cho là có liên quan, sau đó đưa hết những yếu tố này vào mô hình hồi quy đa biến để loại trừ những ảnh hưởng giả do nhiễu và tìm ra yếu tố ảnh hưởng thật sự. Một lần nữa đã thấy vai trò của xét nghiệm ANA trong tỉ lệ bệnh dai dẳng khi ANA là yếu tố duy nhất sau phân tích có liên quan với OR là 3,68. Nhóm BN có ANA dương nên được lọc ra lúc thực hiện các xét nghiệm tầm soát ban đầu để nhóm BN này có thể được theo dõi y tế sát hơn đặc biệt trong khoảng thời gian chuyển sang giai đoạn bệnh dai dẳng để hạn chế những biến cố có thể xuất hiện khi BN không đạt được sự lui bệnh hoàn toàn ổn định. Vì nghiên cứu được thực hiện trong thời gian đại dịch Covid 19 diễn tiến phức tạp, vì lí do di chuyển khó khăn nên nhiều BN đã lựa chọn tiếp tục theo dõi bệnh tại địa phương. Vì vậy số lượng BN chúng tôi theo dõi đến thời điểm bệnh mạn tính còn khá khiêm tốn so với số lượng BN ban đầu. Ở nhóm BN này, tỉ lệ bệnh mạn tính ở nhóm ANA dương vẫn cao hơn nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa. Kết quả của chúng tôi giống với Moulis về tỉ lệ mạn tính chung, và nhóm ANA có tỉ lệ mạn tính cao hơn. Có thể vì số lượng BN lúc này của chúng tôi khá ít chỉ có 33 BN, nên sự khác biệt chưa có ý nghĩa so với 81 BN được theo dõi từ nghiên cứu của Moulis [15]. Dựa vào những chỉ số này, chúng tôi nhận thấy nhóm BN ANA dương vẫn có nguy cơ lớn chuyển giai đoạn bệnh mạn tính, đề xuất theo dõi lâu dài (>1 năm) ở nhóm BN này với số lượng đủ BN để đánh

giá chính xác nguy cơ diễn tiến bệnh mạn tính.

V. KẾT LUẬN

GTCMD là bệnh lý huyết học thường gặp tuy nhiên vẫn còn nhiều vấn đề xung quanh cần tìm hiểu sâu hơn đặc biệt liên quan đến các yếu tố tự miễn. Trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung phân tích sự ảnh hưởng của sự hiện diện ANA ở nhóm GTCMD người lớn mới chẩn đoán. Qua phân tích, chúng tôi rút ra được một số kết luận. So với nhóm ANA âm, nhóm ANA dương nhập viện với xuất huyết nặng hơn, tỉ lệ thiếu máu nhiều hơn, nồng độ Hemoglobin thấp hơn có ý nghĩa. Về điều trị, tỉ lệ đáp ứng với Corticoid sau 2 tuần thấp hơn, bệnh dai dẳng nhiều hơn và có xu hướng mạn tính lớn hơn so với nhóm ANA âm. Vì vậy, việc thực hiện xét nghiệm ANA trong quá trình chẩn đoán và điều trị GTCMD giúp ích trong quá trình đánh giá điều trị, tiên lượng bệnh kể cả ngắn hạn và lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Provan D., Arnold D. M., Bussel J. B., Chong B. H., Cooper N., et al.** (2019), "Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia". *Blood Adv*, 3 (22), pp. 3780-3817.
2. **Rodeghiero F., Michel M., Gernsheimer T., Ruggeri M., Blanchette V., et al.** (2013), "Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group". *Blood*, 121 (14), pp. 2596-606.
3. **Abbasi S. Y., Milhem M., Zaru L.** (2008), "A positive antinuclear antibody test predicts

- for a poor response to initial steroid therapy in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura". *Ann Hematol*, 87 (6), pp. 459-62.
4. **Hazzan R., Mukamel M., Yacobovich J., et al.** (2006), "Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura". *Pediatr Blood Cancer*, 47 (5 Suppl), pp. 657-9.
 5. **Abdallah G. E. M., Elbihi E. A. S., Sayed D.** (2021), "Revisiting the management of chronic ITP; a randomized controlled clinical trial". *Platelets*, 32 (2), pp. 243-249..
 6. **Baysal M., Baş V., Ümit E.** (2021), "Could Anti-Nuclear Antibody Positivity be a Factor for Affecting Treatment Response in Immune Thrombocytopenia Patients on Eltrombopag?". *Turk J Haematol*.
 7. **Wang Y. M., Yu Y. F., Liu Y.** (2020), "The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia". *Hematology*, 25 (1), pp. 139-144.
 8. **Dal M. S., Karakus A., Dal T.** (2017), "Assessment of the underlying causes of the immune thrombocytopenia: Ten years experience". *J Pak Med Assoc*, 67 (7), pp. 1004-1008.
 9. **Neunert C., Noroozi N., Norman G.** (2015), "Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review". *J Thromb Haemost*, 13 (3), pp. 457-64.
 10. **Arnold D. M.** (2015), "Bleeding complications in immune thrombocytopenia". *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, pp. 237-42.
 11. **Nguyễn Thị Thảo** (2020), "Hiệu quả một số phác đồ Corticoid điều trị bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát tại viện Huyết học - truyền máu trung ương". *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 496, tr. 397-404.
 12. **A Ezzat Loui** (2017), "The Effect of Anti-Nuclear Antibody Positivity on Immune Thrombocytopenic Purpura and its Clinical Course". *Hematology, Blood Transfusion & Disorder*, 4 (1), pp. 1-3.
 13. **Cheloff A. Z., Kuter D. J., Al-Samkari H.** (2020), "Serum complement levels in immune thrombocytopenia: Characterization and relation to clinical features". *Res Pract Thromb Haemost*, 4 (5), pp. 807-812.
 14. **Hollenhorst M. A., Al-Samkari H., Kuter D. J.** (2019), "Markers of autoimmunity in immune thrombocytopenia: prevalence and prognostic significance". *Blood Adv*, 3 (22), pp. 3515-3521.
 15. **Moulis G., Germain J., Comont T., et al.** (2017), "Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort". *Am J Hematol*, 92 (6), pp. 493-500

ĐẶC ĐIỂM CỦA TỰ KHÁNG THỂ VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI TRUYỀN KHỐI HỒNG CẦU Ở BỆNH NHÂN THIẾU MÁU TAN MÁU TỰ MIỄN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Phạm Quang Thịnh^{1,2}, Nguyễn Thúy Phương¹, Phạm Quang Vinh²

TÓM TẮT

Tự kháng thể ở bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn (autoimmune hemolytic anemia – AIHA) có khả năng phản ứng với kháng nguyên trên hồng cầu của chính mình làm cho đời sống của hồng cầu bị giảm và gây ra tình trạng thiếu máu. Kháng thể tự miễn có thể là kháng thể nóng (hoạt động tối ưu ở 37⁰ C) hoặc kháng thể lạnh (hoạt động tối ưu ở 4⁰ C). Đây cũng là nguyên nhân dẫn tới sự khác biệt của quá trình truyền khối hồng cầu (KHC) và điều trị ở bệnh nhân AIHA.

Mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm của tự kháng thể theo nhiệt độ hoạt động ở bệnh nhân AIHA và (2) Phân tích mối liên quan giữa truyền khối hồng cầu với đặc điểm của tự kháng thể ở bệnh nhân trên. **Đối tượng nghiên cứu:** 150 bệnh nhân được chẩn đoán AIHA và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 năm 2019 đến hết tháng 6 năm 2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả và kết luận:** Tự kháng thể ở bệnh nhân AIHA chủ yếu là kháng thể nóng (78%), kháng thể lạnh và kháng thể phối hợp nóng và lạnh ít gặp hơn với tỉ lệ lần lượt là 8,7% và 13,3%; Tỉ lệ bệnh nhân tan máu do

kháng thể nóng (wAIHA) phải truyền KHC là 48,7%, thấp hơn nhóm tan máu do kháng thể lạnh (cAIHA) và tan máu do phối hợp kháng thể nóng và lạnh (mAIHA); Có 279 đơn vị KHC đã truyền cho 87 bệnh nhân, trung bình mỗi bệnh nhân truyền 3,2 đơn vị, số lượng KHC phải truyền ở bệnh nhân wAIHA ít hơn ở bệnh nhân cAIHA và mAIHA; Tỉ lệ truyền KHC có phản ứng chéo dương tính ở bệnh nhân cAIHA là 36,7%, thấp hơn nhóm wAIHA (71,8%) và mAIHA (69,3%); Huyết sắc tố tăng sau truyền KHC 24 giờ trung bình là 3,6g/dl, tỉ lệ bệnh nhân AIHA truyền KHC có hiệu quả đạt 71%.

Từ khóa: kháng thể tự miễn, tan máu tự miễn, truyền khối hồng cầu.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF AUTOANTIBODIES AND RELATIONSHIP WITH RED BLOOD CELLS TRANSFUSION IN AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA PATIENTS AT BACH MAI HOSPITAL

Autoantibodies in patients with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) can react to antigens on their own red blood cells which reducing the life of the red blood cells and causing anemia. Autoimmune antibodies can be either warm (optimal activity at 37°C) or cold (optimal activity at 4°C). It is the reason for the difference in red blood cells transfusion and treatment in patients with AIHA. **Objectives:** (1) To describe the temperature characteristics of autoantibodies

¹Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quang Thịnh
SĐT: 0349.834.204

Email: phamquangthinh.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

in AIHA patients and (2) To analyse the relationship of red blood cells transfusion and the characteristics of autoantibodies in AIHA patients. **Subjects:** 150 patients were diagnosed with acquired autoimmune hemolytic anemia and treated at Bach Mai Hospital from June 2019 to June 2021. **Method:** Cross-sectional and descriptive study. **Results and conclusions:** Autoantibodies in AIHA patients were mainly warm antibodies (wAIHA) (78%), cold antibodies (cAIHA) and the mix antibodies (mAIHA) were less frequently with a ratio of 8,7% and 13,3% respectively ; The proportion of wAIHA patients who requiring the red blood cells transfusion was 48,7% and lower than the ratio of cAIHA and mAIHA patients; There were 279 units of red blood cells transfused to 87 patients, an average of 3,2 units per patient, the amount of blood transfused for wAIHA-patients was less than cAIHA and mAIHA-patients; The rate of positive cross-reactive blood transfusion in cAIHA-patients was 36,7%, lower than wAIHA-patients (71,8%) and mAIHA-patients (69,3%); The increase of hemoglobin after 24 hours of red blood cells transfusion was 3,6g/dl on average, the rate of patients receiving the effective red blood cells transfusion reached 71%.

Keywords: autoimmune antibodies, autoimmune hemolytic anemia, red blood cells transfusion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tự kháng thể ở bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn (autoimmune hemolytic anemia – AIHA) có khả năng phản ứng với kháng nguyên trên hồng cầu của chính mình làm cho đời sống của hồng cầu bị giảm và gây ra tình trạng thiếu máu[1]. Phân loại dựa theo nhiệt độ hoạt động tối ưu, kháng thể tự miễn có thể là kháng thể nóng (hoạt động tối ưu ở 37⁰ C) hoặc kháng thể lạnh (hoạt động tối ưu ở 4⁰ C). Đây cũng là nguyên nhân dẫn tới sự

khác biệt của quá trình truyền KHC và điều trị ở bệnh nhân AIHA. Hơn nữa, kháng thể tự miễn còn có khả năng phản ứng với hầu hết kháng nguyên trên hồng cầu của người cho máu làm cho việc truyền KHC ở những bệnh nhân này rất phức tạp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu sau:

1. Mô tả đặc điểm tự kháng thể theo nhiệt độ hoạt động ở bệnh nhân AIHA

2. Phân tích mối liên quan giữa truyền khối hồng cầu với đặc điểm của tự kháng thể ở bệnh nhân trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 150 bệnh nhân được chẩn đoán AIHA và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 năm 2019 đến hết tháng 6 năm 2021 với những tiêu chuẩn như sau:

+ **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Lâm sàng: Bệnh nhân được chẩn đoán AIHA theo “hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học” của Bộ Y tế [2].

- Xét nghiệm: Bệnh nhân có thiếu máu (Hgb < 120g/L) và xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính.

+ **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân mất máu phối hợp các nguyên nhân khác không phải AIHA

- Bệnh nhân mới được truyền máu trong khoảng thời gian 1 tháng hoặc truyền các chế phẩm huyết tương, tiểu cầu trong thời gian 1 tuần.

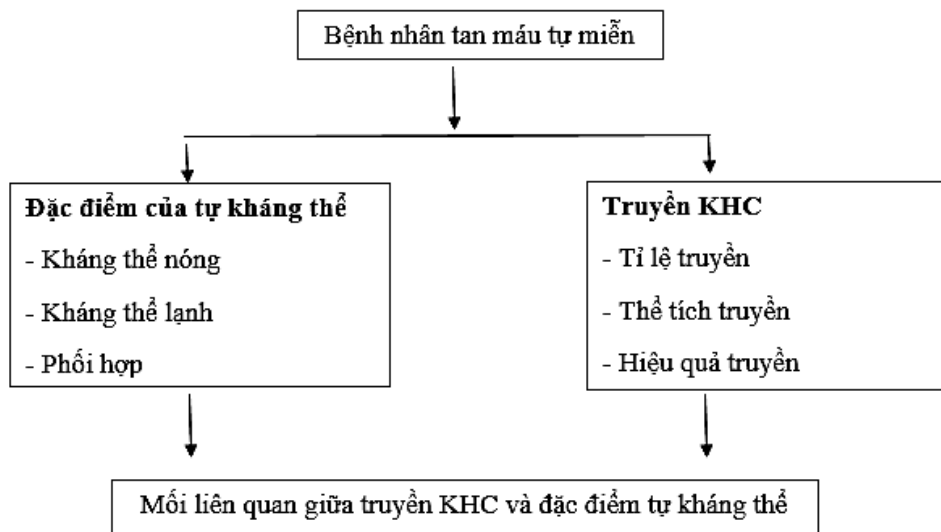
2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện

2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: nghiên cứu thực hiện từ tháng 6 năm 2019 đến hết tháng 6 năm 2021 tại Bệnh viện Bạch Mai.

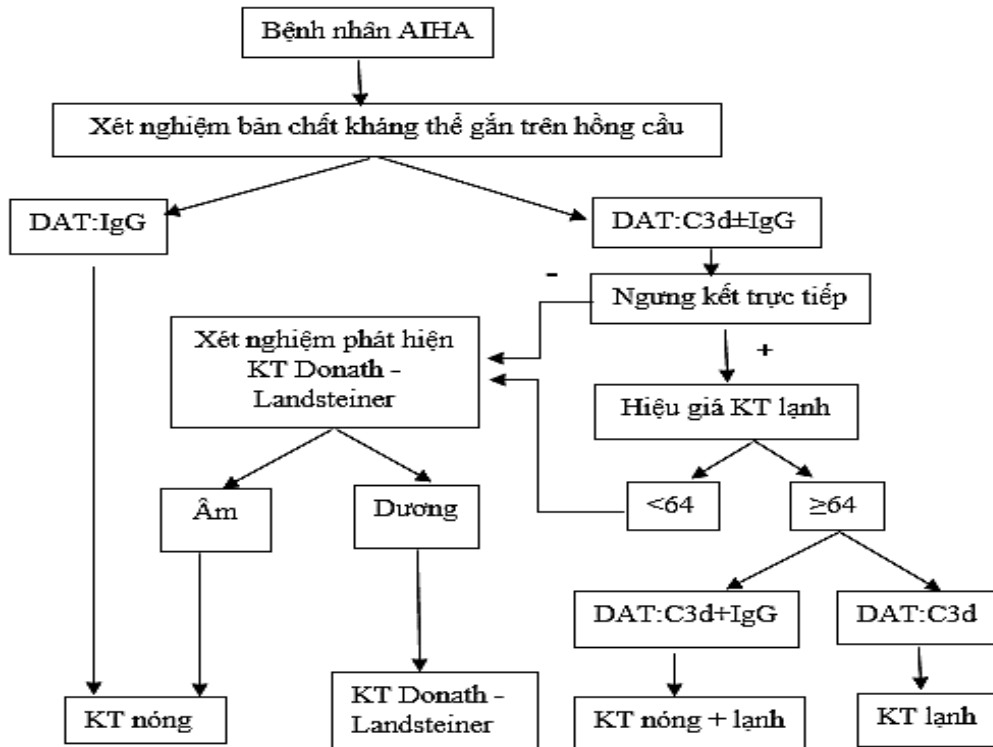
2.3. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 1: Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu

2.4. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật ngưng kết cột gel: Xét nghiệm xác định bản chất KT trên bề mặt hồng cầu, xét nghiệm hòa hợp miễn dịch trong phát máu (phản ứng chéo).
- Kỹ thuật ống nghiệm: Xét nghiệm ngưng kết trực tiếp, hiệu giá kháng thể lạnh, phát hiện kháng thể Donath-Landsteiner (thực hiện ở hai thì).



Sơ đồ 2: Xác định đặc điểm của tự kháng thể theo nhiệt độ hoạt động

- DAT: Coombs trực tiếp

- KT: Kháng thể

2.5. Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- Phân loại mức độ thiếu máu [3]
 - Thiếu máu nhẹ: nồng độ hemoglobin từ 90 – dưới 120 g/L
 - Thiếu máu vừa: nồng độ hemoglobin từ 60 – dưới 90 g/L
 - Thiếu máu nặng: nồng độ hemoglobin từ 30 – dưới 60 g/L
 - Thiếu máu rất nặng: nồng độ hemoglobin dưới 30 g/L.

• Hiệu quả truyền máu sau 24 giờ [4]

$H \text{ (g/dL)} = (\text{Hgb sau truyền máu 24 giờ} - \text{Hgb trước truyền máu}) \times 100/V$

Trong đó: H là hiệu quả truyền máu sau 24 giờ (g/dL)

V là thể tích máu đã truyền (mL)

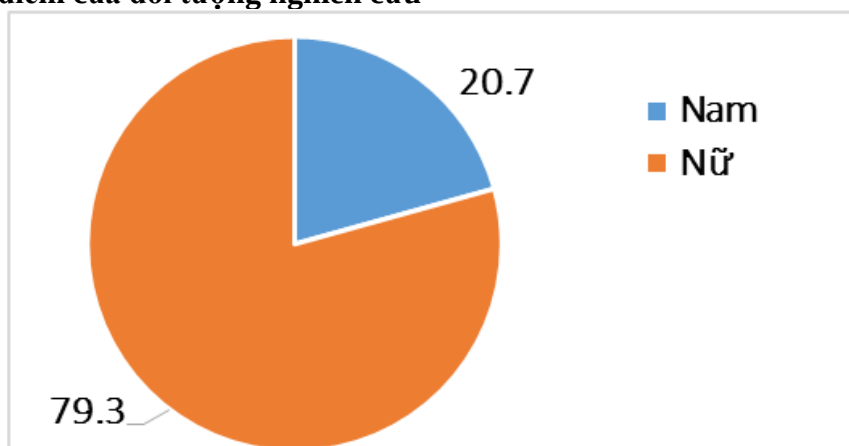
Đánh giá: $H \geq 2,5 \text{ g/dL}$: truyền máu có hiệu quả

$H < 2,5 \text{ g/dL}$: truyền máu không có hiệu quả.

2.6. Xử lý số liệu: Tính toán các tỷ lệ %, so sánh các giá trị trung bình bằng thuật toán T-test trên phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1: Đặc điểm theo giới của đối tượng nghiên cứu (n=150)

- Đặc điểm theo tuổi của đối tượng nghiên cứu:

- Tuổi trung bình (n=150): $45,1 \pm 21,1$.
- Tuổi trung bình của giới nam là $57,9 \pm 19,8$ cao hơn giới nữ là $42,6 \pm 20,3$.

3.2. Đặc điểm theo nhiệt độ hoạt động của tự kháng thể ở bệnh nhân AIHA

Bảng 1: Đặc điểm theo nhiệt độ hoạt động của kháng thể tự miễn (n=150)

Đặc điểm kháng thể	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Kháng thể nóng	117	78
Kháng thể lạnh	13	8,7
Phối hợp (nóng + lạnh)	20	13,3
Tổng số (n)	150	100

Nhận xét: Tự kháng thể ở bệnh nhân AIHA chủ yếu là kháng thể nóng (78%), các loại kháng thể lạnh và kháng thể phối hợp (nóng + lạnh) ít gặp hơn, chiếm tỷ lệ lần lượt là 8,7% và 13,3%.

3.3. Mối liên quan giữa truyền KHC và đặc điểm của tự kháng thể ở bệnh nhân AIHA

Bảng 2: Mức độ thiếu máu theo đặc điểm của tự kháng thể ở bệnh nhân AIHA

Đặc điểm KT Mức độ TM	KT nóng (n=117) ⁽¹⁾	KT lạnh (n=13) ⁽²⁾	Phối hợp (n=20) ⁽³⁾	P
Hgb trung bình (g/l)	79,8±19,9	58,5±22,9	50,8±10,8	p _{1.2} <0,05 P _{1.3} <0,05 P _{2.3} >0,05
Thiếu máu nhẹ (%)	25,6	15,4	0	>0,05
Thiếu máu vừa (%)	58,2	30,8	15	>0,05
Thiếu máu nặng (%)	14,5	46,2	76,9	p _{1.2} <0,05 P _{1.3} <0,05 P _{2.3} >0,05
Thiếu máu rất nặng (%)	1,7	7,7	8,1	>0,05

Nhận xét: Bệnh nhân wAIHA có nồng độ huyết sắc tố trung bình là 79,8±19,9 g/l, cao hơn bệnh nhân cAIHA và mAIHA. Bệnh nhân mAIHA có tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu mức độ nặng cao nhất (76,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3: Tỉ lệ bệnh nhân phải truyền KHC theo đặc điểm của tự kháng thể (n=150)

Đặc điểm KT	KT nóng (n=117) ⁽¹⁾		KT lạnh (n=13) ⁽²⁾		Phối hợp (n=20) ⁽³⁾		p
	n	%	n	%	n	%	
Có truyền	57	48,7	11	84,6	19	95	p _{1.2} <0,05
Không truyền	60	51,3	2	15,4	1	5	p _{1.3} <0,05 p _{2.3} >0,05
Tổng số	117	100	13	100	20	100	

Nhận xét: Có 57/117 bệnh nhân wAIHA phải truyền KHC, chiếm tỉ lệ 48,7%. Tỉ lệ này cao hơn ở nhóm bệnh nhân cAIHA và mAIHA. Sự khác biệt trên có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 4: Số lượng đơn vị KHC đã truyền ở bệnh nhân AIHA theo đặc điểm tự kháng thể

Đặc điểm KT	KT nóng (n=57) ⁽¹⁾	KT lạnh (n=11) ⁽²⁾	Phối hợp (n=19) ⁽³⁾	Tổng (n=87)	P
Tổng số đơn vị máu đã truyền (đơn vị)	131	60	88	279	
Số lượng máu đã truyền/bệnh nhân	2,3±1,5	5,5±3,4	4,7±2,7	3,2±2,4	p _{1.2} <0,05 p _{1.3} <0,05 p _{2.3} >0,05

Nhận xét: Có tổng số 279 đơn vị KHC được truyền cho 87 bệnh nhân AIHA, trung bình mỗi bệnh nhân phải truyền 3,2 đơn vị. Số đơn vị KHC phải truyền/bệnh nhân ở nhóm bệnh nhân wAIHA ít hơn so với nhóm bệnh nhân cAIHA và mAIHA. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 5: Tỷ lệ truyền KHC có phản ứng chéo dương tính theo đặc điểm tự kháng thể

Đặc điểm KT	KT nóng (n=131) ⁽¹⁾		KT lạnh (n=60) ⁽²⁾		Phối hợp (n=88) ⁽³⁾		p
	n	%	n	%	n	%	
Chéo dương	94	71,8	22	36,7	61	69,3	p _{1.2} <0,05
Chéo âm	37	28,2	38	63,3	27	30,7	p _{1.3} >0,05 p _{2.3} <0,05
Tổng số	131	100	60	100	88	100	

Nhận xét: Có 22/60 đơn vị KHC được truyền cho bệnh nhân cAIHA có phản ứng chéo dương tính, chiếm tỉ lệ 36,7%. Tỉ lệ này thấp hơn ở nhóm bệnh nhân cAIHA (71,8%) và mAIHA (69,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 6: Hiệu quả truyền KHC sau 24 giờ theo đặc điểm tự kháng thể

Chỉ số	Đặc điểm KT	KT nóng (n=131) ⁽¹⁾	KT lạnh (n=60) ⁽²⁾	Phối hợp (n=88) ⁽³⁾	Tổng (n=279)	p
Hgb tăng sau truyền máu 24h (g/dL)		3,6±1,7	3,0±0,6	3,9±1,2	3,6±1,5	>0,05
Truyền KHC có hiệu quả (%)		76,3	63,3	68,2	71	
Truyền KHC không hiệu quả (%)		25,7	36,7	31,8	29	

Nhận xét: Huyết sắc tố tăng sau 24 giờ truyền KHC trung bình ở bệnh nhân AIHA là 3,6g/dl. Tỉ lệ truyền KHC có hiệu quả đạt 71%, kết quả không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân AIHA với p>0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Biểu đồ 1 mô tả đặc điểm theo giới của đối tượng nghiên cứu, trong số 150 bệnh nhân AIHA có 79,3% là nữ, tỉ lệ theo giới nam/nữ xấp xỉ 1/4. Đây là một bệnh liên quan đến rối loạn điều hòa miễn dịch nên thường gặp ở nữ hơn. Nghiên cứu của Chen trên 405 bệnh nhân AIHA cũng cho kết quả tương tự với 78,5% bệnh nhân là nữ[4].

Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu khá thấp (45,1 tuổi), tuổi trung bình ở giới nam cao hơn giới nữ. Nghiên cứu của Raghuveer chỉ ra độ tuổi mắc trung bình là 41, gặp nhiều ở độ tuổi từ 17 đến 40[5]. Tác giả Bạch Quốc Tuyên cũng nhận định độ tuổi mắc AIHA nhiều nhất là từ 16-30 tuổi[6].

4.2. Đặc điểm của tự kháng thể theo nhiệt độ hoạt động

Bảng 1 mô tả đặc điểm theo nhiệt độ hoạt động của tự kháng thể ở bệnh nhân AIHA cho thấy kháng thể nóng chiếm chủ yếu với 78%, kháng thể lạnh và kháng thể phối hợp nóng và lạnh ít gặp hơn với tỉ lệ lần lượt là 8,7% và 13,3%. Nhiều nghiên cứu phân loại AIHA theo nhiệt độ hoạt động của tự kháng thể cũng cho kết quả tương tự: nghiên cứu của Chen cho thấy 97,3% bệnh nhân tan wAIHA[4], nghiên cứu của tác giả Zhang và tác giả Barcellini thì tỉ lệ này lần lượt là 81,7% và 60%[7,8]. Bệnh nhân wAIHA là chủ yếu, tuy nhiên sự phân loại kháng thể theo nhiệt độ hoạt động vẫn rất cần thiết và có ý nghĩa trong quá trình điều trị.

4.3. Mối liên quan giữa truyền máu và đặc điểm của tự kháng thể

Kết quả từ bảng 2 chỉ ra mức độ thiếu máu ở bệnh nhân wAIHA thường nhẹ hơn so với bệnh nhân cAIHA và mAIHA. Có sự

khác biệt trên có thể là do cơ chế tan máu ở bệnh nhân AIHA: bệnh nhân wAIHA chủ yếu tan máu tại hệ liên võng nội mô trong khi những bệnh nhân cAIHA ngoài tan máu ở những vị trí đó còn có khả năng hoạt hóa bổ thể mạnh, gây tan máu trực tiếp trong lòng mạch. Các nghiên cứu của Barcellini và Raghuveer cũng cho thấy bệnh nhân wAIHA thiếu máu nhẹ nhất và bệnh nhân mAIHA thiếu máu nặng nhất[5,7].

Mức độ thiếu máu của bệnh nhân quyết định đến việc bệnh nhân phải truyền KHC hay không. Kết quả nghiên cứu từ bảng 3 cũng cho thấy tỉ lệ bệnh nhân wAIHA phải truyền KHC tương đối thấp (dưới 50%) trong khi gần 100% bệnh nhân cAIHA và mAIHA phải truyền. Trong nghiên cứu của Chen, tỉ lệ bệnh nhân AIHA phải truyền KHC là 59,7%[4]. Tuy nhiên, bệnh nhân nghiên cứu của tác giả chủ yếu là wAIHA (97,3%) nên tác giả không đánh giá tỉ lệ bệnh nhân phải truyền KHC theo đặc điểm của tự kháng thể.

Có tất cả 279 đơn vị KHC đã truyền cho 87 bệnh nhân AIHA, trung bình mỗi bệnh nhân phải truyền 3,2 đơn vị, những bệnh nhân wAIHA phải truyền KHC ít hơn so với những bệnh nhân cAIHA và mAIHA. Nồng độ hemoglobin là một căn cứ hữu ích để các bác sĩ đưa ra chỉ định truyền KHC, những bệnh nhân có Hgb dưới 80 g/L thường có chỉ định truyền KHC. Do vậy, tỉ lệ truyền cũng như số đơn vị KHC truyền cho bệnh nhân có liên hệ mật thiết với mức độ thiếu máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với nghiên cứu của Park, tác giả nhận định mỗi bệnh nhân AIHA cần truyền từ 1 đến 5 đơn vị máu[9].

Lựa chọn đơn vị KHC truyền cho những bệnh nhân AIHA là một vấn đề rất khó, vì tự kháng thể ở những bệnh nhân này có khả năng phản ứng với các kháng nguyên trên

hồng cầu của người cho máu. Thực hiện phản ứng chéo trước truyền KHC ở những bệnh nhân này thường cho kết quả dương tính. Kết quả nghiên cứu từ bảng 5 cũng cho thấy tỉ lệ truyền KHC có phản ứng chéo dương tính ở bệnh nhân AIHA rất cao, tỉ lệ này ở nhóm bệnh nhân wAIHA lên tới trên 71,8%. Kết quả nghiên cứu của Zhang cho thấy tỉ lệ này cũng chiếm 56,7%[7]. Tuy nhiên, để hạn chế nguy cơ xảy ra các phản ứng không mong muốn, chúng tôi đã tiến hành lựa chọn đơn vị KHC phù hợp nhất với bệnh nhân. Ngoài ra, chúng tôi cũng phối hợp với bác sĩ điều trị để có thể đưa ra những can thiệp cần thiết đảm bảo quá trình truyền máu an toàn.

Mặc dù phải truyền các đơn vị KHC có phản ứng chéo dương tính, song khi đánh giá hiệu quả sau 24 giờ truyền KHC ở bệnh nhân AIHA vẫn cho kết quả cao. Huyết sắc tố sau truyền tăng trung bình 3,6g/dl, có 71% bệnh nhân truyền KHC có hiệu quả. Nghiên cứu của Zhang cũng chỉ ra truyền KHC ở bệnh nhân AIHA có hiệu quả, tỉ lệ truyền KHC có hiệu quả ở nhóm wAIHA và cAIHA lần lượt là 71% và 75%[7]. Tỉ lệ bệnh nhân truyền KHC có hiệu quả trong nghiên cứu của Chen thấp hơn, tuy nhiên cũng đạt 58,5%[4].

V. KẾT LUẬN

• **Đặc điểm tự kháng thể theo nhiệt độ hoạt động ở bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn:**

Tự kháng thể ở bệnh nhân AIHA chủ yếu là kháng thể nóng, kháng thể lạnh và kháng thể phối hợp nóng và lạnh ít gặp hơn.

• **Mối liên quan giữa truyền khối hồng cầu và đặc điểm của tự kháng thể:**

- Tỉ lệ bệnh nhân wAIHA phải truyền KHC thấp hơn nhóm cAIHA và mAIHA.

- Có 279 đơn vị KHC đã truyền cho 87 bệnh nhân, trung bình mỗi bệnh nhân truyền

3,2 đơn vị, số lượng KHC phải truyền ở bệnh nhân wAIHA ít hơn ở bệnh nhân cAIHA và mAIHA.

- Tỷ lệ truyền KHC có phản ứng chéo dương tính ở bệnh nhân cAIHA thấp hơn nhóm wAIHA và mAIHA.

- Huyết sắc tố tăng sau truyền máu 24 giờ trung bình là 3,6g/dl, tỷ lệ bệnh nhân truyền KHC có hiệu quả đạt 71%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quang Vinh (2019).** Thiếu máu tan máu. Bài giảng Huyết học – Truyền máu tập 1. Nhà xuất bản Y học, 178-203.
2. **Bộ Y tế (2015).** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học, 118-120.
3. **Thái Quý (2004).** Phân loại thiếu máu. Bài giảng Huyết học – Truyền máu. Nhà xuất bản Y học, 158-162.
4. **Chen C (2020).** Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. *Medicine*, 99(2), 1873-1879.
5. **Raghuveer D, Renjitha B (2016).** Clinical characteristics and treatment outcomes of primary autoimmune hemolytic anemia: a single center study from South India. *Blood research*, 51.2, 88-94.
6. **Bạch Quốc Tuyên, Nguyễn Đình Lượng, Nguyễn Văn Thành (1973).** Nhận xét về đặc điểm bệnh thiếu máu tan máu do kháng thể tự sinh gặp ở Bệnh viện Bạch Mai từ 1965-1973. Trường Đại học Y Hà Nội.
7. **Zhang LN (2019).** Serological characteristics of patients with autoimmune hemolytic anemia and efficacy and safety of incompatible transfusion of red blood cells. *Zhonghua Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 27(3), 916-919.
8. **Barcellini W, Fattizzo B (2015).** Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease markers*, 1-7.
9. **Park SH, Choe WH, Kwon SW (2015).** Red blood cell transfusion in patients with autoantibodies: Is it effective and safe without increasing hemolytic risk? *Ann Lab Med*, 35(4), 436-444.

PHẦN VII. ĐÔNG MÁU - THALASSEMIA

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO TẾ BÀO B LỚN LAN TOẢ TÁI PHÁT VÀ KHÁNG TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2016 – 2022

Nguyễn Lan Phương¹, Vũ Đức Bình¹, Hoàng Thị Nhung¹,
Lê Quang Chiêm¹, Trần Thị Vân Quỳnh¹, Phạm Thị Hiếu¹,
Nguyễn Thị Huế¹, Đàm Thị Hồng Đào¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị u lympho tế bào B lớn lan toả (DLBCL) tái phát và kháng trị tại viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương giai đoạn 2016-2022 và mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với thời gian sống thêm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 99 bệnh nhân được chẩn đoán là u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn tái phát và kháng trị lần đầu điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương từ 1/2016 – 6/2022.

Kết quả nghiên cứu: bệnh gặp ở cả 2 giới (nam/nữ là 2:1), tuổi trung bình khi chẩn đoán là $50,62 \pm 12,9$. Tỷ lệ đáp ứng chung sau 3 chu kỳ 58,6% (đáp ứng hoàn toàn: CR 23,2%), sau 6 chu kỳ 63,9% (CR 48,4%). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) sau 12 tháng là 56,6%; sau 24 tháng là 45,8% và sau 36 tháng là 35,5%. Tỷ lệ sống thêm không biến cố (EFS) sau 12 tháng là 63,1%; sau 24 tháng là 44,7%; sau 36 tháng là 38,3%. Nhóm bệnh nhân có điểm ECOG 0-1 có thời gian OS

và EFS tốt hơn so với nhóm ECOG > 2. Nhóm thời gian tái phát ≥ 12 tháng có thời gian OS và EFS tốt hơn so với nhóm thời gian tái phát < 12 tháng với $p < 0,05$.

Từ khóa: u lympho tế bào B lớn lan toả tái phát và kháng trị; đáp ứng điều trị của phác đồ R-DHAP, phác đồ R-GDP, phác đồ R-ICE.

SUMMARY

Objectives: Evaluation of treatment results for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion for the period 2016-2022 and the relationship between prognostic factors and survival time.

Patients and methods: 99 patients diagnosed with relapsed and resistant diffuse large B-cell lymphoma were first treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 1/2016 to 6/2022.

Results and conclusions: The disease occurs in both sexes (male/female: 2: 1), the average age is 50.62 ± 12.9 years. The overall response rate after 3 cycles was 58.6% (complete response: CR 23.2%), after 6 cycles 63.9% (CR 48.4%). Overall survival (OS) after 12 months was 56.6%; 45.8% after 24 months and 35.5% after 36 months. The 12-month event-free survival (EFS) was 63.1%; after 24 months is 44.7%;

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lan Phương
SĐT: 0985.080.077

Email: nguyenvanphuong791977@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 19/8/2022

Ngày duyệt bài: 19/9/2022

after 36 months is 38.3%. The group of patients with ECOG score 0-1 had better OS and EFS than the ECOG group > 2. The group with relapse ≥ 12 months had better OS and EFS than the group with relapse < 12 month with $p < 0.05$.

Keywords: relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma; response of R-DHAP regimen, R-GDP regimen, R-ICE regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của tổ chức nghiên cứu ung thư trên thế giới (GLOBOCAN) năm 2008 ở Việt Nam tỷ lệ mắc u lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là 1,7/100.000 dân, đứng hàng thứ 14 trong các loại ung thư [1], [2]. DLBCL thường gặp nhất, chiếm khoảng 30% trong ULAKH. Trong đó có khoảng 30% - 40% bệnh nhân sẽ tái phát, 10% bệnh dai dẳng (kháng thuốc) với đặc điểm là khó điều trị, tỷ lệ tử vong cao, thời gian sống thêm ngắn [2], [3]. Ngày nay, ghép tế bào gốc tự thân trở thành tiêu chuẩn điều trị cho những bệnh nhân DLBCL kháng trị, tái phát lần đầu. Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân kháng trị, tái phát đều được ghép tế bào gốc như điều kiện kinh tế, độ tuổi, thể trạng kém, bệnh lý kèm theo [4]. Do đó, sự lựa chọn giữa các phác đồ điều trị chủ yếu dựa trên các dữ kiện về tác dụng phụ và kinh nghiệm lâm sàng của các bác sỹ. Một số phác đồ phối hợp thường được sử dụng cho các bệnh nhân DLBCL kháng trị hoặc tái phát hiện nay như DHAP, ICE, GDP... có hoặc không kết hợp với Rituximab [4], [5]. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về u lympho không Hodgkin tái phát và kháng trị đặc biệt là nhóm tế bào B lớn lan toả nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: **“Đánh giá kết quả điều trị u**

lympho tế bào B lớn lan toả tái phát, kháng trị tại viện Huyết học -Truyền máu Trung Ương giai đoạn 2016-2022 và mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với thời gian sống thêm”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: 99 bệnh nhân được chẩn đoán là ULAKH tế bào B lớn tái phát và kháng trị lần đầu điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương từ 1/2016 – 6/2022.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán ULAKH tế bào B lớn lan toả: theo phân loại của WHO 2008 [6]

- Tiêu chuẩn tiến triển/tái phát: theo tiêu chuẩn đáp ứng của International Working Group đối với ULAKH năm 2006 [7]

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiến cứu. Lấy mẫu thuận tiện.

2.3. Xử lý số liệu: theo phần mềm SPSS 20.

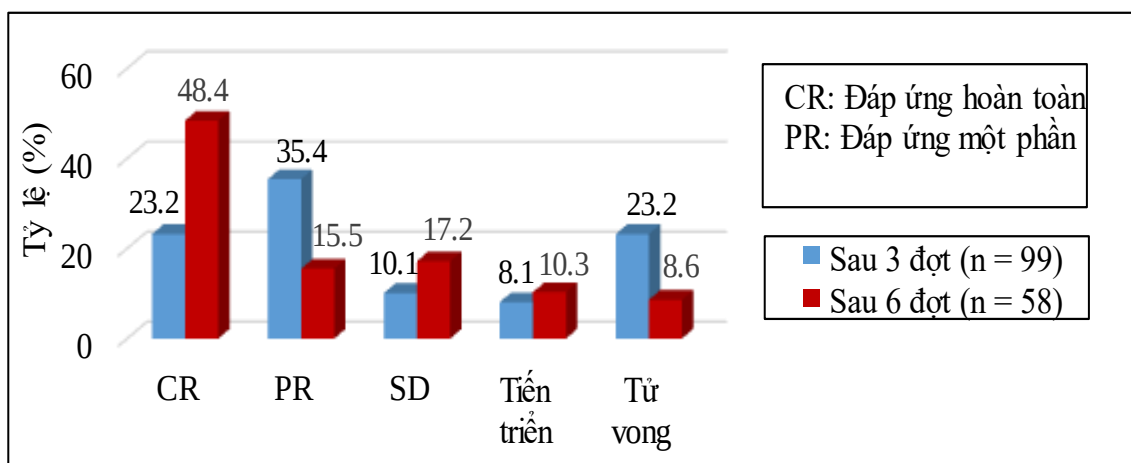
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi trung bình là 50,62 ($\pm 12,9$), thấp nhất là 22 tuổi, cao nhất là 76 tuổi. Nhóm tuổi ≤ 60 chiếm tỷ lệ cao (70,7%). Bệnh gặp ở cả 2 giới (nam/nữ: 2: 1)

- Nhóm bệnh nhân kháng trị có 34/99 BN (chiếm 34,3%). Nhóm tái phát có 65/99 BN (chiếm 65,7%). Trong đó có 50,8% tái phát < 12 tháng và 49,2% tái phát ≥ 12 tháng.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ đáp ứng chung của 3 phác đồ sau điều trị

Nhận xét: Sau 3 chu kỳ điều trị hóa chất tỷ lệ đạt đáp ứng chung là **58,6%** (CR 23,2% và PR 35,4%). Có 58 bệnh nhân có đáp ứng tiếp tục được điều trị đủ 6 đợt điều trị hóa chất. Sau 6 đợt điều trị, tỷ lệ đáp ứng chung là **63,9%** (CR 48,4%; PR 15,5%).

3.3. Các yếu tố liên quan tới kết quả điều trị

Bảng 3.1. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sau 6 đợt điều trị.

Các yếu tố		Đáp ứng sau 6 đợt điều trị (n = 58)					p
		CR	PR	SD	Tiến triển	Tử vong	
Tuổi							
≤ 60		20 (34,5%)	9 (15,5%)	7 (12,1%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	> 0,05
> 60		8 (13,7%)	0	3 (5,2%)	3 (5,2%)	2 (3,4%)	
Thời gian tái phát/kháng trị							
Tái phát	< 12 tháng	9 (15,5%)	4 (6,9%)	3 (5,2%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	> 0,05
	≥ 12 tháng	14 (24,1%)	2 (3,4%)	4 (6,9%)	1 (1,7%)	2 (3,4%)	
Kháng trị		5 (8,6%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	1 (1,7%)	

Nhận xét: Nhóm tuổi ≤ 60 có tỷ lệ CR cao hơn so với nhóm tuổi trên 60. Nhóm tái phát ≥ 12 tháng có tỷ lệ CR cao hơn nhóm tái phát < 12 tháng và nhóm kháng trị (24,1%; 15,5%; 8,6%).

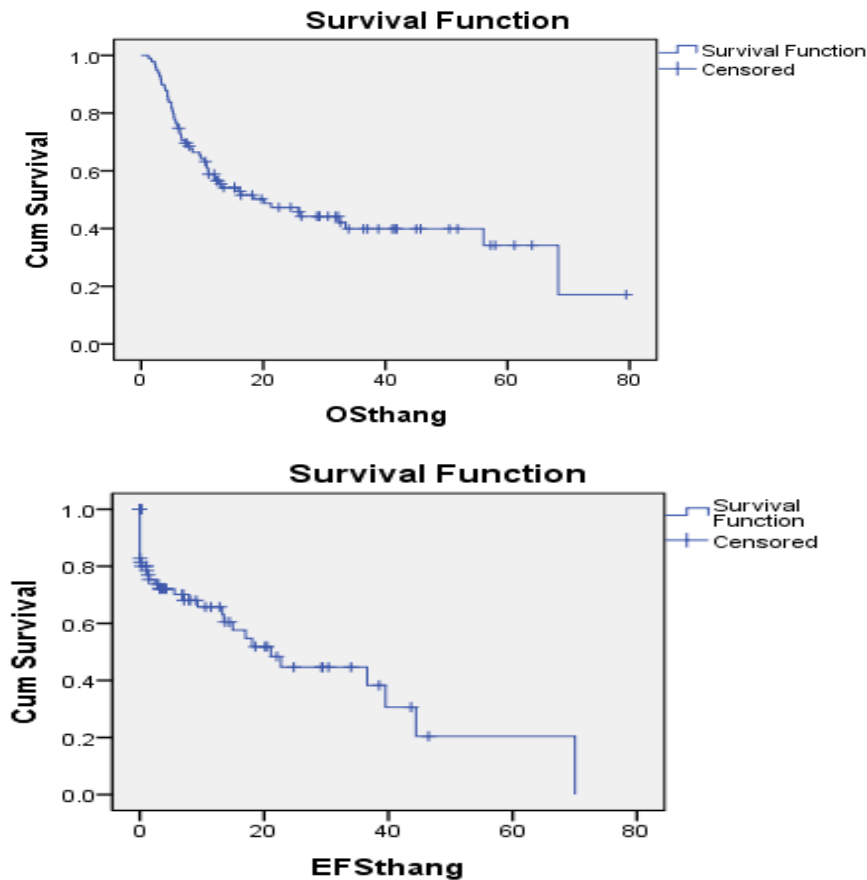
3.4. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.2: Tác dụng không mong muốn

		Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Độc tính huyết học	Giảm BC	4 (6,9%)	4 (6,9%)	15 (25,9%)	28 (31,1%)	17 (29,2%)
	Giảm BCTT	2 (3,4%)	4 (6,9%)	9 (15,5%)	6 (10,3%)	37 (63,9%)
	Giảm HST	3 (5,2%)	17 (29,3%)	30 (51,7%)	8 (13,8%)	0
	Giảm TC	1 (1,7%)	3 (5,2%)	17 (29,3%)	14 (24,1%)	23 (39,7%)
Độc tính gan thận	GOT	38 (65,6%)	12 (20,7%)	6 (10,3%)	2 (3,4%)	0
	GPT	43 (74,2%)	7 (12,1%)	6 (10,3%)	2 (3,4%)	0
	Creatinin	36 (62,1%)	17 (29,3%)	2 (3,4%)	0	3 (5,2%)
Tác dụng phụ khác	Buồn nôn	3 (5,2%)	19 (32,7%)	35 (60,3%)	0	1 (1,8%)
	Nôn	3 (5,2%)	17 (29,3%)	38 (65,5%)	0	0
	Rụng tóc	3 (5,2%)	31 (53,4%)	11 (19%)	11 (19%)	2 (3,4%)
	Viêm miệng	12 (20,7%)	12 (20,7%)	34 (58,6%)	0	0
	Tiêu chảy	24 (41,4%)	3 (5,2%)	30 (51,6%)	1 (1,8%)	0

Nhận xét: Độc tính huyết học hay gặp là giảm bạch cầu (BC) độ 3-4 (**60,3%**); trong đó giảm bạch cầu trung tính (BCTT) độ 4 (**63,9%**); giảm tiểu cầu (TC) độ 3-4 (chiếm **63,8%**); giảm huyết sắc tố (HST) chủ yếu gặp độ 1-2 (chiếm **81%**). Độc tính lên chức năng gan, thận sau điều trị chủ yếu gặp độ 0-2. Trên lâm sàng gặp tác dụng phụ như buồn nôn, nôn, rụng tóc, viêm miệng, tiêu chảy, chủ yếu gặp độc tính độ 1-2.

3.5. Theo dõi thời gian sống thêm



**Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)
và thời gian sống không biến cố (EFS)**

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình dự tính là $34,9 \pm 3,7$ tháng; OS sau 12 tháng là 56,6% và sau 24 tháng là 45,8%; sau 36 tháng theo dõi là 35,5%. Thời gian sống thêm không biến cố (EFS) trung bình dự tính là $28,5 \pm 4,5$ tháng; EFS sau 12 tháng là 63,1%; sau 24 tháng là 44,7%; sau 36 tháng còn 38,3%.

Bảng 3.3: Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm

Yếu tố liên quan		OS trung bình (tháng)	EFS trung bình (tháng)
Nhóm nguy cơ	Thấp	$38,1 \pm 6,7$	$19,7 \pm 5,1$
	Trung bình – thấp	$32,6 \pm 9,2$	$30,9 \pm 7,3$
	Trung bình – cao	$32,7 \pm 4,4$	$23,8 \pm 3,7$
	Cao	$31,4 \pm 6,4$	$31,5 \pm 8,2$
	p	$> 0,05$	$> 0,05$
ECOG	0-1	$36,6 \pm 3,9$	$28,9 \pm 4,6$
	≥ 2	$18,1 \pm 6,7$	$15,6 \pm 5,4$
	p	$< 0,05$	$> 0,05$

Yếu tố liên quan		OS trung bình (tháng)	EFS trung bình (tháng)
Thời gian tái phát	≥ 12 tháng	$46,2 \pm 6,2$	$34,4 \pm 6,6$
	< 12 tháng	$30,7 \pm 4,7$	$25,1 \pm 4,8$
	Kháng trị	$15,9 \pm 2,4$	$11,1 \pm 4,5$
	p	$< 0,05$	$< 0,05$

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm về tuổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 50,62 ($\pm 12,9$); thấp nhất là 22 tuổi, cao nhất là 76 tuổi; nhóm tuổi ≤ 60 chiếm tỷ lệ cao (70,7%). Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Dr Ulric và cộng sự (cs) là 57,2 tuổi; nghiên cứu của K.Lisenko và cs là 53 tuổi; Alden A. Moccia và cs là 56 tuổi [4], [6], [8].

Đặc điểm về giới: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 2 : 1, cũng tương đồng với hầu hết các tác giả trong và ngoài nước [4], [6], [8], [9], [10].

Thời gian tái phát/kháng trị: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nhóm kháng trị có 34/99 BN (chiếm 34,3%); nhóm BN tái phát có 65/99 BN (chiếm 65,7%) trong đó có 50,8% tái phát < 12 tháng và 49,2% tái phát trên 12 tháng. Trong đó bệnh nhân tái phát sớm nhất là 2 tháng, muộn nhất là 144 tháng. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Zhang 2017 [10].

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Đáp ứng chung sau điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 99 bệnh nhân DLBCL tái phát, kháng trị được chia ngẫu nhiên làm 3 nhóm điều trị, một

nhóm điều trị bằng phác đồ R-DHAP, một nhóm điều trị phác đồ R-GDP và một nhóm điều trị phác đồ R-ICE. Sau 3 đợt điều trị, BN được đánh giá đáp ứng điều trị theo International Working Group (IWG) năm 2006 [11]. Các BN có đáp ứng tốt với điều trị, đạt được mức độ đáp ứng một phần trở lên tiếp tục điều trị đủ 6 đợt. Các BN không thay đổi tình trạng bệnh hoặc bệnh tiến triển được xem xét thay đổi phác đồ điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi: Nhóm BN tái phát/kháng trị có tỷ lệ đáp ứng chung sau 3 đợt điều trị là 58,6% (CR 23,2% và PR 35,4%) và sau 6 đợt điều trị tỷ lệ đáp ứng chung tăng lên là 63,9% (CR 48,4%; PR 15,5%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương và cộng sự năm 2019 và cao hơn nghiên cứu của Zhang năm 2017 [10], [12].

4.2.2. Các yếu tố liên quan tới kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị theo tuổi: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm BN dưới 60 tuổi cao hơn so với nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi (34,5% và 13,7%). Kết quả đáp ứng của chúng tôi tương đương kết quả nghiên cứu của Mey [13].

Đáp ứng điều trị theo thời gian tái phát/kháng trị: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nhóm bệnh nhân tái phát trên 12 tháng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn so

với nhóm kháng trị và tái phát dưới 12 tháng. Cũng tương tự nghiên cứu của tác giả Sanz và cộng sự khi nghiên cứu trên 41 bệnh nhân DLBCL tái phát cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm tái phát muộn là 50% cao hơn so với nhóm tái phát sớm (37%) [14].

4.3. Tác dụng không mong muốn

4.3.1. Độc tính trên huyết học

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 là 60,3% (giảm BCTT ở độ 4 chiếm tới 63,9%). Sử dụng kích bạch cầu và kích bạch cầu dự phòng có vai trò quan trọng, góp phần làm rút ngắn thời gian giảm bạch cầu và giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do sốc nhiễm khuẩn.

4.3.2. Độc tính lên chức năng gan, thận

Tỷ lệ BN tăng men gan độ 3-4 chủ yếu gặp ở những bệnh nhân có nhiễm virus viêm gan B chưa được điều trị hoặc bỏ điều trị thuốc kháng virus hoặc bệnh nhân có tổn thương tại gan (khối thâm nhiễm). Các trường hợp có tổn thương thận sau điều trị đều có hồi phục. Để giảm nguy cơ và mức độ tổn thương thận do hóa chất, bác sĩ lâm sàng cần áp dụng những phương pháp dự phòng suy thận như uống thêm nước, truyền dịch, lợi tiểu, sử dụng các thuốc hỗ trợ chức năng thận, ... khi bắt đầu có tổn thương thận cần theo dõi xét nghiệm và có những điều chỉnh phù hợp và kịp thời.

4.3.3. Một số tác dụng phụ trên lâm sàng

Độc tính trên lâm sàng thường gặp nhất là mệt mỏi, rụng tóc và buồn nôn, xảy ra sớm ngay từ những đợt điều trị đầu tiên, ở tất cả các bệnh nhân, mức độ tăng dần qua các đợt, cần thiết phải sử dụng thuốc chống nôn để giảm bớt triệu chứng khó chịu, rối loạn nước,

điện giải và đảm bảo dinh dưỡng cần thiết cho bệnh nhân. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương năm 2019 và LY.12 năm 2014 [12].

4.4. Theo dõi thời gian sống thêm

Chúng tôi theo dõi thời gian sống thêm của bệnh nhân đến khi tử vong với bất kỳ nguyên nhân nào, để đánh giá thời gian sống còn toàn bộ trên 99 BN ULAKH tế bào B lớn lan tỏa tái phát/kháng trị sau điều trị. Thời gian theo dõi ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 79 tháng. Khi kết thúc điều trị có 5/58 (8,6%) BN tử vong. Nghiên cứu sâu hơn về nguyên nhân tử vong cho thấy liên quan đến tiến triển của bệnh, các biến chứng liên quan đến nhiễm trùng và các bệnh lý phối hợp.

4.4.1. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống không biến cố (EFS).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình dự tính là $34,9 \pm 3,7$ tháng; sau 12 tháng là 56,6% và sau 24 tháng là 45,8%; sau 36 tháng 35,5%. Thời gian sống thêm không biến cố (EFS) trung bình dự tính là $28,5 \pm 4,5$ tháng; sau 12 tháng là 63,1%; sau 24 tháng là 44,7%; sau 36 tháng còn 38,3%. Kết quả nghiên cứu của Larouche cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân sống sót sau 3 năm ở bệnh nhân được ghép tế bào gốc tăng lên rõ rệt so với nhóm bệnh nhân chỉ hóa trị đơn thuần mà không ghép (EFS sau 3 năm: 56% so với 18%; OS sau 3 năm: 83% so với 26%) [15].

4.4.2. So sánh thời gian sống thêm theo nhóm nguy cơ

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình (OS) của nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ trung bình thấp cao hơn so với nhóm nguy cơ trung bình cao và nhóm nguy cơ cao. Thời

gian sống thêm không biến cố (EFS) của nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình thấp không có sự khác biệt với nhóm nguy cơ trung bình cao và nhóm nguy cơ cao.

4.4.3. So sánh thời gian sống thêm với ECOG

Những bệnh nhân có điểm ECOG 0-1 khả năng điều trị triệt căn và thực hiện đúng phác đồ đề ra trong kế hoạch, nên kết quả OS và EFS cao hơn so với nhóm bệnh nhân có ECOG ≥ 2 . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt rõ giữa nhóm bệnh nhân có ECOG 0-1 với nhóm ECOG ≥ 2 .

4.4.4. So sánh thời gian sống thêm với thời gian tái phát

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của tác Vose và cộng sự, thời gian sống thêm toàn bộ ước tính và sống thêm không biến cố ở nhóm tái phát trên 12 tháng cao hơn so với nhóm kháng trị và tái phát dưới 12 tháng. Điều này chứng tỏ bệnh nhân tái phát muộn có thời gian dài thuyên giảm bệnh có thể đáp ứng tốt hơn [16].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 99 bệnh nhân ULAKH tế bào B lớn lan tỏa tái phát và kháng trị tuổi trung bình là 50,62 ($\pm 12,9$) tuổi được điều trị bằng phác đồ R-DHAP, R-GDP và R-ICE tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2022, chúng tôi thu được kết quả như sau:

❖ Đáp ứng điều trị và tác dụng phụ

- Tỷ lệ đáp ứng chung sau 3 đợt lần lượt là 58,6% (CR 23,2% và PR 35,4%); sau 6 chu kỳ là 63,9% (CR 48,4% và PR 15,5%)

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm tuổi dưới 60 cao hơn so với nhóm trên 60 tuổi (34,5% và 13,7%). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm tái phát trên 12 tháng cao hơn nhóm tái phát dưới 12 tháng và nhóm kháng trị (27,5%; 22,4%; 13,8%).

- Độc tính huyết học hay gặp nhất là giảm BC (BCTT) độ 3-4 là 65,6% (67,7%); TC độ 3,4 là 65,7%.

❖ Thời gian sống thêm

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 12 tháng là 56,6%; sau 24 tháng là 45,8% và sau 36 tháng là 35,5%. Tỷ lệ sống thêm không biến cố sau 12 tháng là 63,1%; sau 24 tháng là 44,7%; sau 36 tháng là 38,3%.

- Nhóm bệnh nhân có điểm ECOG 0-1 có thời gian OS và EFS tốt hơn so với nhóm ECOG > 2 . Nhóm thời gian tái phát ≥ 12 tháng có thời gian OS và EFS tốt hơn so với nhóm thời gian tái phát < 12 tháng với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Xuân Dũng (last)** (2012), Đánh giá kết quả điều trị Lympho không Hodgkin ở người lớn, Luận văn tiến sĩ y học, Đại học Y được TP Hồ Chí Minh.
2. **Crump M., Kuruvilla J., Couban S. và cộng sự.** (2012), Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared to dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: final results of the randomized phase III NCIC CTG study LY12, Am Soc Hematology.
3. **Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. và cộng sự.** (2010). Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed

- Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*, **28**(27), 4184–4190.
4. **Mey D.U.J.M., Olivieri A., Orlopp K.S. và cộng sự.** (2006). DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis. *Leuk Lymphoma*, **47**(12), 2558–2566.
 5. **Moskowitz C.H., Bertino J.R., Glassman J.R. và cộng sự.** (1999). Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **17**(12), 3776–3785.
 6. **Alden A. Moccia, Felicitas Hitz, Paul Hoskins, Richard Klasa, Maryse M., Power, Kerry J. Savage, Tamara Shenkier, John D. Shepherd, Graham W., Slack, Kevin W. Song, Randy D. Gascoyne, Joseph M. Connors & Laurie H. và cộng sự.** Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. .
 7. **Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. và cộng sự.** (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, **25**(5), 579–586.
 8. **K. Lisenko** Minimal renal toxicity after Rituximab DHAP with a modified cisplatin application scheme in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.
 9. **Bạch Quốc Khánh** (2015), Nghiên cứu hiệu quả ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh Đa u tủy xương và U lympho ác tính không Hodgkin. Luận án tiến sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội., Luận văn tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
 10. **Zhang MC.** Efficacy and prognostic analysis of 98 cases of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with second-line regimens.
 11. **Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. và cộng sự.** (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, **25**(5), 579–586.
 12. **Nguyễn Lan Phương** (2019). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và điều trị u lympho tế bào B lớn lan tỏa tái phát tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương giai đoạn 2016-2019, Luận án BSCKII, Trường Đại học Y Hà Nội.
 13. **Shenkier T.N., Voss N., Fairey R. và cộng sự.** (2002). Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol*, **20**(1), 197–204.
 14. **Sanz, L., Lopez-Guillermo** “Risk of relapse and clinico-pathological features in 103 patients with diffuse large-cell lymphoma in complete response after first-line treatment.
 15. **Jean-Francois Larouche**, Lymphoma Recurrence 5 Years or Later Following Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Characteristics and Outcome.
 16. **Vose và Armitage J.O.** Late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO T Ở TRẺ EM THEO PHÂN NHÓM NGUY CƠ BẰNG PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Đào Thị Thu Hiền¹, Đinh Gia Khánh¹,
Huỳnh Thiện Ngôn², Võ Thị Thanh Trúc²,
Nguyễn Quốc Thành¹, Huỳnh Nghĩa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá hiệu quả, biến chứng điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho T ở trẻ em theo phân nhóm nguy cơ bằng phác đồ FRALLE 2000.

Phương pháp: Thiết kế nghiên cứu hồi cứu - mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: 65 bệnh nhi nhỏ hơn 16 tuổi mới được chẩn đoán Bạch cầu cấp dòng lympho tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2011 đến 2021.

Kết quả: Phân nhóm Early T cell precursor (ETP) chiếm 30,8% mẫu nghiên cứu. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công là 92,3%. Tất cả những trường hợp kháng trị đều thuộc nhóm ETP. Ước tính thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không sự kiện (EFS) sau 5 năm lần lượt là 35,9% và 31,3%. Tỷ lệ tái phát tích lũy 10 năm là 57,5%. Nhóm ETP có tỉ lệ MRD dương tính sau tấn công cao hơn nhóm non-ETP (80% so với 42,9%; $p=0,026$). MRD dương tính sau tấn công làm tăng nguy cơ tái phát bệnh và là

yếu tố tiên lượng mạnh mẽ nhất, cho EFS, OS khác biệt có ý nghĩa ($p=0,005$ vs $p=0,035$). Biến chứng nổi bật là nhiễm trùng, gặp trong mọi giai đoạn của điều trị. Tỉ lệ tử vong liên quan đến điều trị (TMR) là 12,3%, có 3% tử vong do suy tim cấp khi điều trị giai đoạn tấn công.

Kết luận: MRD dương tính sau tấn công làm tăng nguy cơ tái phát bệnh. 80% bệnh nhân trong nhóm ETP có MRD dương tính sau hóa trị tấn công. Chưa có sự khác biệt về tỉ lệ tái phát cũng như EFS và OS giữa 2 nhóm ETP và non-ETP. Tỉ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh sau tấn công khá cao, chiếm 92,3%. Tuy nhiên 44,6% BN sẽ tái phát sau đó. Tỉ lệ tử vong có liên quan đến điều trị là 12,3%, chủ yếu do nhiễm trùng huyết, viêm phổi.

Từ khóa: Bạch cầu cấp lympho T, phân nhóm ETP.

SUMMARY

THE EFFICIENCY OF TREATMENT FOR CHILDHOOD T - CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA BASED ON RISK STRATIFICATION WITH PROTOCOL FRALLE-2000 AT BTH

Aims: Describe clinical features, biological characteristics, long-term effects, and complications of treatment for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia by risk stratification with FRALLE 2000 protocol.

¹Bộ môn Huyết Học – ĐHYD TP HCM

²Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thu Hiền

SĐT: 0395.284.597

Email: thuhienbee2@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/9/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/9/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

Methods: A retrospective case series study of 65 patients who under 16 years of age, treated with FRALLE 2000 protocol at Blood Transfusion and Hematology hospital from 2011 to 2021.

Results: Early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia has accounted for 30,8%. Overall complete post-induction response rate was 92,3%, all patients achieved induction failure were ETP group. Overall survival (OS) and the Event-free survival (EFS) after 5 years were là 35,9% and 31,3%. The cumulative incidence of relapse 10 years was 57.5%. Patients with ETP were significantly more likely to have positive Post-induction MRD (PI - MRD) than that of non-ETP (80% vs 42,9%, $p=0,026$). Positive PI - MRD showed a higher risk of relapse and was the most powerful prognostic factor, indicating significant differences in EFS ($p=0,005$), OS ($p=0,035$). Infectious complications are prominent, encountered at all stages of treatment. Treatment-Related Mortality was 12,3 %. 3% deaths were due to acute heart failure during induction treatment.

Conclusion: Post-induction MRD positive has increased the risk of relapse and 80% ETP patients had PI-MRD positive. There was no difference in relapse rate as well as EFS and OS between the ETP and non-ETP groups. The overall complete post-induction rate of patients achieving remission is quietly high, accounted for 92,3%. However 44,6% of patients will relapse. Treatment-related mortality was 12,3 %, mainly due to sepsis, pneumonia.

Keywords: T cell acute lymphoblastic leukemia, early T cell precursor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho T (BCCDL-T) là một phân nhóm ít gặp của bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, liên quan

đến các bất thường di truyền không đồng nhất, chiếm khoảng 15% BCCDL được chẩn đoán [6]. Bệnh được xếp vào nhóm nguy cơ cao nên thường được điều trị với hóa trị liệu mạnh, tuy nhiên thời gian sống không biến cố (EFS) và thời gian sống toàn bộ (OS) sau 5 năm vẫn thấp hơn nhiều so với BCCDL-B [9]. Tái phát thường xảy ra sớm với tỉ lệ cao, các phác đồ cứu vớt thường cho kết quả hạn chế. Việc áp dụng phân tầng nguy cơ trước điều trị và chiến lược điều trị dựa trên MRD sau tấn công (PI-MRD) nhằm chọn lựa phác đồ tối ưu đã cải thiện thời gian OS và EFS 5 năm đạt 80-85% [9], [12]. BCCDL-T có kiểu hình miễn dịch là tiền thân tế bào lympho T sớm (ETP) đã được nhận diện và phân nhóm theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới. Những báo cáo gần đây xếp ETP vào nhóm nguy cơ cao với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau tấn công thấp hơn so với nhóm không ETP. PI-MRD vẫn là yếu tố có giá trị nhất tiên lượng tái phát. Những bệnh nhân có PI-MRD dương tính thường tái phát trong vòng 1 năm sau chẩn đoán, và thường xuyên xảy ra sớm hơn ở nhóm ETP so với non ETP [13].

Tại Việt Nam cũng như tại BV Truyền máu huyết học (BTH), có rất ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị riêng cho nhóm bệnh này. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với trọng tâm đánh giá hiệu quả điều trị BCCDL-T ở trẻ em theo phân nhóm nguy cơ bằng phác đồ FRALLE 2000.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 65 bệnh nhi mới được chẩn đoán Bạch cầu cấp dòng lympho T tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2011 đến 12/2021.

Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu hồi cứu - mô tả hàng loạt ca.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh án những bệnh nhân có đặc điểm: 1) Bệnh nhi ≤ 16 tuổi mới được chẩn đoán xác định bạch cầu cấp dòng lympho T. 2) Bệnh

chưa được hóa trị liệu trước đó. Đủ điều kiện điều trị phác đồ FRALLE 2000 theo từng phân nhóm nguy cơ [3].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học bệnh nhân trước điều trị

Từ 01/2011 đến 06/2022 có 65 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu với tuổi trung bình $9,4 \pm 3,7$. (0,4 - 15,6).

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

Đặc điểm	Số lượng/ Tỷ lệ
Tuổi lúc chẩn đoán	
• < 10 tuổi	33 (50,8%)
• ≥ 10 tuổi	32 (49,2%)
Giới tính	
• Nam	48 (26,2%)
• Nữ	17 (73,8%)
Bạch cầu lúc chẩn đoán	
• < 50	20 (30,8%)
• ≥ 50	45 (69,2%)
Nhạy corticoid	
• Có	40 (61,5%)
• Không	25 (38,5%)
Phân nhóm ETP	
• Không	45 (69,2%)
• Có	20 (30,8%)

3.2. Kết quả sau điều trị

3.2.1. Tỷ lệ lui bệnh sau tấn công

Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau tấn công là 92,3% (60/65). Có n=3 bệnh nhân kháng trị sau tấn công, n=2 bệnh nhân tử vong trong tấn công.

3.2.2. Tồn lưu tế bào ác tính sau tấn công

Bằng phương pháp Flow cytometry, có n=34 bệnh nhân (52,3%) có kiểu hình LAIPs để theo dõi PI-MRD. PI-MRD dương tính chiếm 33,8% (n= 22), PI-MRD âm tính chiếm 18,5% (n=12).

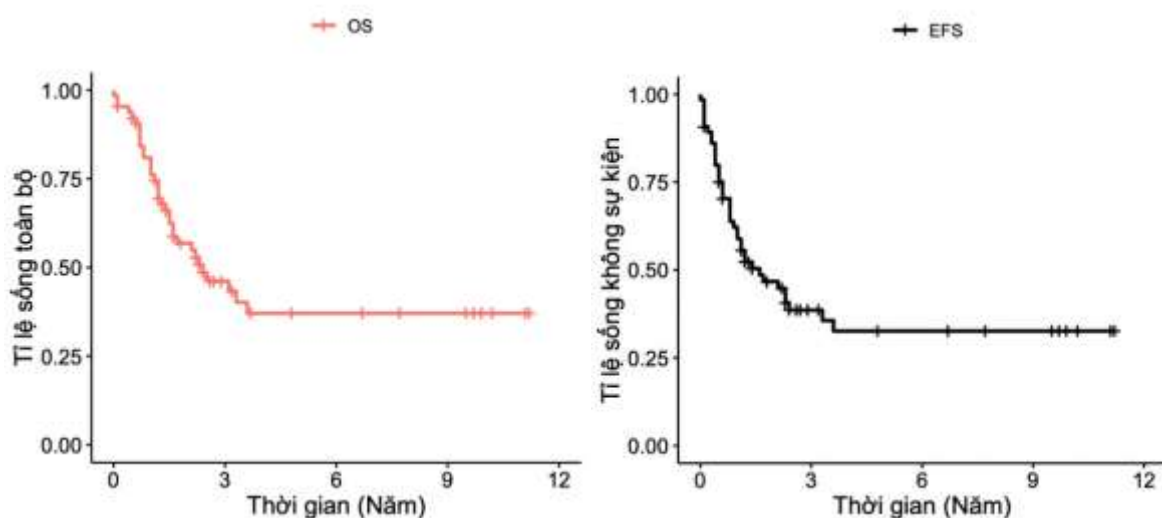
Nhóm ETP có tỷ lệ PI-MRD dương tính là 80% (n=16) cao hơn nhóm non-ETP 42,9% (n = 6), (p = 0,026).

3.2.3. Thời gian sống còn

Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi trung vị là 4,0 năm. Chúng tôi ghi nhận EFS-5 năm là 31,3%, OS-5 năm là 35,9%. Có 34 bệnh nhân tử vong trong thời gian nghiên cứu trong đó n= 26 tử vong (76,5%) do tái phát.

Ảnh hưởng của MRD lên thời gian sống còn

PI-MRD dương tính cho thấy mối liên quan mạnh với OS và EFS, EFS-5 năm ở hai nhóm 2 nhóm PI-MRD dương tính và âm tính lần lượt là 10,2%, 74,1% (p = 0,005). OS-5 năm ở 2 nhóm PI-MRD dương tính và âm tính lần lượt là 12% và 75% (p = 0,035).



Hình 1: Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ (OS) và sống không sự kiện (EFS) của mẫu nghiên cứu.

Bảng 2: Các yếu tố khác ảnh hưởng lên sống còn

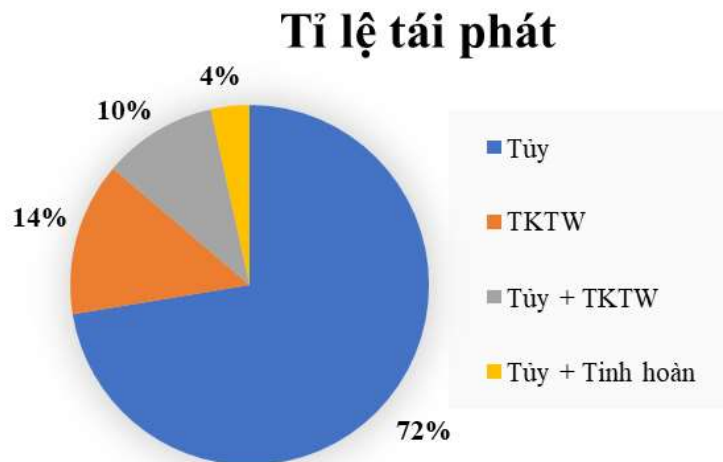
Dạng 2: Các yếu tố khác ảnh hưởng đến sống còn

	n	OS-5y	log-rank P	EFS-5y	log-rank P
Tuổi					
< 10 tuổi	33	32%	0,738	25%	0,653
≥ 10 tuổi	32	39,2%		36,9%	
Giới					
Nam	48	38%	0,88	32,9%	0,41
Nữ	17	31,8%		22,3%	
BC lúc chẩn đoán					
< 50k/uL	20	30,5%	0,643	21,2%	0,623
≥ 50k/uL	45	38%		35,6%	
Nhạy corticoid N8					
Nhạy	40	44,6%	0,262	40,4%	0,077
Không nhạy	25	19,6%		18,9%	
Phân nhóm ETP					
Non - ETP	45	36,9%	0,661	33,7%	0,533
ETP	20	17,2%		18%	

3.2.4. Tỷ lệ tái phát

Tỷ lệ tái phát tích lũy sau 10 năm ghi nhận là 57,1%.

Tỷ lệ tái phát chung là 44,6 % (29/65). 100% đều tái phát rất sớm và sớm trong sau khi có chẩn đoán ban đầu Xuất hiện nhiều nhất ở giai đoạn duy trì n= 10 (34,5%).



Hình 1: Tỉ lệ tái phát theo vị trí

Ảnh hưởng của MRD lên tỉ lệ tái phát

Trong 22 bệnh nhân PI-MRD dương tính có $n = 14$ (66,7 %) tái phát, trong 12 bệnh nhân PI-MRD âm tính chỉ có $n = 3$ (25%) tái phát. PI-MRD dương tính là yếu tố có liên quan chặt chẽ làm tăng nguy cơ tái phát ($p = 0.026$).

Ảnh hưởng của phân nhóm ETP lên tỉ lệ tái phát

Tỉ lệ tái phát trong phân nhóm ETP và non-ETP lần lượt là 55% (11/20) và 40% (18/45) ($p = 0,291$).

3.3. Biến chứng trong điều trị

Biến chứng nhiễm trùng xuất hiện ở mọi giai đoạn của điều trị, nhiều nhất ở giai đoạn tấn công, nổi bật là nhiễm trùng huyết chiếm $n = 20$ (31%), nhiễm hô hấp $n = 11$ (17%). Có $n = 6$ bệnh nhân tử vong do shock nhiễm trùng, phần lớn ở giai đoạn duy trì. Các tác dụng ngoại ý khác là tăng transaminase gan, chủ yếu độ I-II, gặp ở hầu hết các giai đoạn. Hai trường hợp (3%) có biến chứng suy tim cấp – phù phổi cấp gây tử vong ngay trong giai đoạn tấn công. Một trường hợp xuất huyết não (1,5%) tử vong trong giai đoạn củng cố. Chúng tôi cũng ghi nhận $n = 1$ trường hợp (1,5%) có hội chứng ly giải vì

tăng bạch cầu cấp cứu gây tổn thương thận cấp tiến triển cần phải chạy thận nhân tạo.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm ETP chiếm 12-15% ở BCCDL-T và những nghiên cứu trước đây cho rằng nhóm ETP thường mang lại kết cục xấu khi điều trị với những phác đồ cổ điển so với nhóm non-ETP [6]. Tuy nhiên giá trị tiên lượng của nhóm bệnh này còn tranh cãi giữa các nghiên cứu. Manabe và cộng sự nghiên cứu trên 91 bệnh nhân BCCDL-T cho kết quả nhóm ETP có tỷ lệ EFS 4 năm là 40% so với non ETP 70%, và không có sự khác biệt trong tỷ lệ OS [9]. Nghiên cứu của tác giả Tembhare chỉ ra mối tương quan mạnh giữa nhóm ETP với PI-MRD dương tính. ETP cho kết cục EFS và OS xấu hơn đáng kể so với non ETP [12]. Tuy nhiên, việc sử dụng phân tầng nguy cơ dựa trên đáp ứng MRD và hóa trị tăng cường đã được chứng minh là loại bỏ tiên lượng xấu của ETP - ALL ở người lớn trong GRAALL-2003 cũng như ở trẻ em từ kết quả các nghiên cứu hiện nay với cỡ mẫu lớn hơn như COG AALL0434 [5], UKALL2003 [7] cho thấy EFS và OS trong 5 năm không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm ETP với các nhóm BCCDL-T không

ETP. Phân nhóm nguy cơ ETP để đánh giá hiệu quả điều trị là điểm mới trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu trước đây đã thực hiện trên nhóm đối tượng này. Ở những bệnh nhân trong phân nhóm ETP, tỉ lệ BN có PI-MRD dương cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm non-ETP. Kết quả này hoàn toàn tương đồng với các báo cáo của tác giả Tembhare và Kimberly P [9], [5].

MRD được đánh giá bằng Flow cytometry khi bệnh nhân có kiểu hình LAIPs. Hầu hết các nghiên cứu lớn như COG-AALL0434, UKALL 2003, FRALLE đều đồng thuận ngưỡng 10^{-4} để đánh giá đáp ứng [5], [7], [12], PI-MRD $> 10^{-4}$ cho tỷ lệ EFS và OS lần lượt là 76.3%, 86.6% so với 93.8%, 89.0% ở nhóm PI-MRD $\leq 10^{-4}$ ($p=0.0001$ và $p=0.0008$) trong nghiên cứu của COG-AALL0434 [5]. Nguy cơ tái phát tăng cao hơn gấp 4.7 lần ở nhóm PI-MRD dương so với nhóm PI-MRD âm [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. PI-MRD dương tính cho thấy mối liên quan mạnh với tỉ lệ EFS, OS thấp hơn ở nhóm PI-MRD âm tính và là yếu tố có liên quan chặt chẽ làm tăng nguy cơ tái phát ($p=0,026$).

Tỷ lệ lui bệnh là 92,3% có thấp hơn với kết quả nghiên cứu BCCDL ở trẻ em tại BTH của tác giả Võ Thị Thanh Trúc (97,5%) [3] và Huỳnh Thiện Ngôn (98%) [1] tuy nhiên cũng tương đồng như các nghiên cứu khác trên thế giới trên dân số BCCDL-T [5], [12]. Tuy nhiên tỉ lệ này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Liên Anh ở trẻ BCCDL-T tại BTH [2].

Biến chứng trong điều trị nhiều nhất là nhiễm trùng xuất hiện ở mọi giai đoạn của phác đồ, cũng là nguyên nhân gây trì hoãn

điều trị thường gặp nhất. Viêm phổi – shock nhiễm trùng gây tử vong trong giai đoạn duy trì chiếm tỉ lệ cao nhất và là điểm khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu trước. Suy tim cấp gây tử vong là biến chứng nghiêm trọng được thấy trong hai bệnh nhân đang điều trị giai đoạn tấn công. Chúng tôi cũng ghi nhận một trường hợp nhân bạch cầu lúc nhập viện 424k/ul gây hội chứng ly giải nghiêm trọng phải lọc thận nhân tạo để cứu sống bệnh nhân. Tăng men gan, rối loạn điện giải là những biến chứng thường gặp khác, nhưng phần lớn là ở mức độ nhẹ độ I-II.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy phân nhóm nguy cơ ETP với non-ETP góp phần tiên lượng kết quả PI-MRD, cùng với PI-MRD tiên lượng tái phát, giúp định hướng chiến lược điều trị cho bệnh nhân. Phác đồ FRALLE 2000 khá hiệu quả trong tỷ lệ đáp ứng bệnh tuy nhiên tỷ lệ tái phát còn khá cao và độc tính trong điều trị còn nặng nề.

VI. KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu mới đánh giá MRD sau tấn công dựa trên định lượng tái sắp xếp gen Ig/TCR bên cạnh kỹ thuật FC cho định hướng điều trị với các thuốc nhắm trúng đích mới hiệu quả. Phác đồ bổ sung Nelarabine, Methotrexate liều cao ở nhóm bệnh nhân BCCDL-T mới chẩn đoán nguy cơ trung bình, cao đã được nghiên cứu cho tỉ lệ RFS, EFS, OS thấp hơn, giảm độc tính hơn những phác đồ cổ điển. Trong tương lai việc phát triển kỹ thuật MRD-Ig/TCR và phác đồ mới sẽ đem lại hiệu quả điều trị cao hơn và giảm độc tính hơn trên bệnh nhân nhi chẩn đoán BCCDL-T.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huỳnh Thiện Ngôn, Huỳnh Thiên Hạnh, Nguyễn Quốc Vự Khanh** (2019). "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000 trong 10 năm". Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh, 23, pp. tr.108 - 113.
2. **Nguyễn Thị Liên Anh.** (2013). "Khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học và đáp ứng với điều trị của bệnh nhi bệnh bạch cầu cấp dòng lympho T". Tạp chí y học TP HCM 17 (5), 239-251.
3. **Võ Thị Thanh Trúc** (2010). "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000". Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại Học Y Dược TP. HCM.
4. **A. Petit et al.** (2018). "Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia". Blood, 131 (3), 289-300.
5. **Brent L, et al.** (2014). "T-Lymphoblastic Leukemia Shows Excellent Outcome, Lack of Significance of the Early Thymic Precursor Immunophenotype, and Validation of the Prognostic Value of End-Induction Minimal Residual Disease in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434". Blood 2014; 124 (21)
6. **F. Bayon-Calderon, M. L. Toribio, S. Gonzalez-Garcia** (2020). "Facts and Challenges in Immunotherapy for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia". Int J Mol Sci, 21 (20)
7. **Katharine Patrick,** (2014). "Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003; BJH, 166,(3).
8. **M. W. Lato, A. Przysucha, S. Grosman, J. Zawitkowska, M. Lejman** (2021). "The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia". Int J Mol Sci, 22 (9).
9. **Manabe A, Ohara A, et al.** (2018). "Significance of the Complete Clearance of Peripheral Blasts After 7 Days of Prednisolone Treatment in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: The Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15". Haematologica ,93.
10. **Schrappé M, et al.** (2011). "Late MRD Response Determines Relapse Risk Overall and in Subsets of Childhood T-Cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 Study". Blood 118:2077
11. **Sin, C. F., & Man, P. M.** (2021). "Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnosis, Updates in Molecular Pathogenesis, Management, and Novel Therapies". Frontiers in oncology, 11, 750789.
12. **Tembhare, P. R., Narula, et al** (2020). "Post-induction Measurable Residual Disease Using Multicolor Flow Cytometry Is Strongly Predictive of Inferior Clinical Outcome in the Real-Life Management of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of 256 Patients". Frontiers in oncology, 10, 577.

BÁO CÁO CA BỆNH ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU HUYẾT TÁN MIỄN DỊCH TÁI PHÁT DẠI DẰNG BẰNG KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG CD20 (RITUXIMAB) TẠI BỆNH VIỆN TW QUÂN ĐỘI 108

Phạm Văn Hiệu¹, Nguyễn Thanh Bình¹,
Phạm Thị Tuyết Nhung¹, Lê Thị Thu Huyền¹

TÓM TẮT

Thiếu máu huyết tán miễn dịch (Autoimmune Hemolytic Anemia - AIHA) là bệnh lý mắc phải ít gặp, được đặc trưng bởi các tự kháng thể do tế bào lympho B sản xuất ra gắn trên bề mặt hồng cầu, khi các tự kháng thể này gắn với các kháng nguyên tương ứng trên bề mặt hồng cầu tạo ra phức hợp kháng nguyên kháng thể làm phá vỡ tế bào hồng cầu gây ra tình trạng thiếu máu [1]. Chẩn đoán dựa vào sự biểu hiện của tình trạng thiếu máu với xét nghiệm kháng globulin trực tiếp (hoặc nghiệm pháp Coombs trực tiếp) dương tính, loại trừ nguyên nhân tan máu do di truyền hoặc mắc phải khác [1]. Mục tiêu của điều trị là sử dụng các biện pháp để giảm lượng tự kháng thể được sản xuất bởi tế bào lympho B bao gồm: Glucocorticoid và các liệu pháp ức chế miễn dịch khác, truyền immune globulin tĩnh mạch, hóa chất độc tế bào hoặc sử dụng kháng thể đơn dòng, phẫu thuật cắt lách [2], [3]. Nhằm đóng góp kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh thiếu máu huyết tán miễn dịch, chúng tôi báo cáo ca lâm sàng bệnh thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát dai dẳng đã điều trị với nhiều phác đồ sử dụng glucocorticoid

và các thuốc ức chế miễn dịch khác như Azathioprine, Cellcept. Bệnh nhân được điều trị bằng Rituximab 375mg/m² hàng tuần trong 4 tuần liên tiếp và đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt huyết học sau điều trị.

Từ khóa: Thiếu máu huyết tán miễn dịch, tái phát dai dẳng, rituximab

SUMMARY

CASE REPORT: TREATMENT OF RELAPSE/ REFRACTORY AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA WITH MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST CD20 (RITUXIMAB) AT 108 CENTRAL MILITARY HOSPITAL

Autoimmune hemolytic anemia is uncommon acquired disorder in which autoantibodies directed against self-red blood cell membrane antigen lead to their accelerated destruction. The diagnosis is based on the presence of a hemolytic anemia with a positive direct antiglobulin test (or direct Coombs test) and the absence of any other hereditary or acquired cause of hemolysis. Treatment aim is reduce autoantibodies by using glucocorticoids and other immunosuppressive therapies: intravenous immunoglobulin, cytotoxic agents, monoclonal antibodies and splenectomy. To provide the experience of diagnosis and treatment for refractory AIHA, we report the clinical case of a patient with severe relapse/refractory AIHA, who was relapsed and

¹Bệnh viện TW Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Hiệu

SĐT: 0336.929.496

Email: bshieu108@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 03/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/8/2022

refractory with treatment of glucocorticoids and immunosuppressive drugs as Cellcept and Immurel and had hematological complete response to treatment of rituximab.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, relapse refractory, rituximab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu huyết tán miễn dịch là tình trạng thiếu máu do giảm ngắn đời sống tế bào hồng cầu, đặc trưng bởi các tự kháng thể do tế bào lympho B sản xuất ra gắn trên bề mặt hồng cầu, khi các tự kháng thể này gắn với các kháng nguyên tương ứng trên bề mặt hồng cầu tạo ra phức hợp kháng nguyên kháng thể làm phá vỡ tế bào hồng cầu. Thiếu máu huyết tán miễn dịch được chia thành các thể bệnh như: thể tự kháng thể ấm (các kháng thể hoạt động tối ưu ở nhiệt độ 37 độ C), tự kháng thể lạnh (các kháng thể hoạt động tối ưu ở <37 độ C), thể phối hợp tự kháng thể ấm và lạnh, hoặc tan máu miễn dịch do thuốc. Đa số các trường hợp gặp ở người trưởng thành thuộc típ tự kháng thể ấm có đáp ứng tốt với điều trị bằng glucocorticoid hoặc các liệu pháp ức chế miễn dịch khác. Với thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát /dai dẳng, điều trị tiếp theo có thể được sử dụng như: phẫu thuật cắt lách, điều trị bằng rituximab sau đó sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch (Azathioprine, Cyclophosphamide, Cyclosporin A, Mycophenolate mofetil) hoặc sử dụng immunoglobulin, trao đổi huyết tương [3]. Nhằm đóng góp kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh thiếu máu huyết tán miễn dịch, chúng tôi báo cáo một trường hợp thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát, dai dẳng, không đáp ứng với liệu pháp glucocorticoid phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch. Bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn

về mặt huyết học sau khi điều trị với kháng thể đơn dòng kháng CD20 (Rituximab).

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ sinh năm 1980, tiền sử khỏe mạnh. Được chẩn đoán xác định: Thiếu máu huyết tán miễn dịch từ 5/2018, bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị bằng methylprednisolone đơn thuần, chuyển điều trị bằng medrol phối với thuốc ức chế miễn dịch Mycophenolate mofetil (Cellcept). Bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn về mặt huyết học, được theo dõi và tái khám định kỳ hàng tháng, điều trị Medrol và Cellcept liều duy trì.

Tháng 4/2022, bệnh nhân vào viện trong tình trạng mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt, da niêm mạc vàng đậm, toàn trạng yếu, ecog = 2, thiếu máu mức độ rất nặng.

Xét nghiệm:

- HC: 1.44 T/l; Hb: 43g/l; HCT: 0,12; BC: 5,02 G/l; L: 1,97 G/l; TC: 110 G/l.

- Huyết đồ: Số lượng hồng cầu và lượng huyết sắc tố giảm nặng. Hồng cầu đẳng sắc, kích thước hồng cầu tương đối không đồng đều. Tỷ lệ hồng cầu lưới bình thường (0,8%). Không gặp hồng cầu non và mảnh vỡ hồng cầu

- Tủy đồ: Số lượng tế bào có nhân 28,04 G/l. Dòng hồng cầu giảm, gặp tỷ lệ nhỏ nguyên hồng cầu ái toan và đa sắc, kích thước to nhỏ không đều.

- Glucose: 4,8; Ure: 9,42 Creatinin: 50; GOT: 23; GPT:15,9 Bilirubin toàn phần: 149 mmol/l; Bilirubin trực tiếp: 18,4 mmol/l. LDH: 1066.

- Siêu âm ổ bụng: hình ảnh lách to, kích thước dọc lách 14 cm.

- Nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính (4+), nghiệm pháp Coombs gián tiếp âm

tính, CD55, CD59 bạch cầu và hồng cầu không thiếu hụt, Haptoglobin: 0,02 g/l.

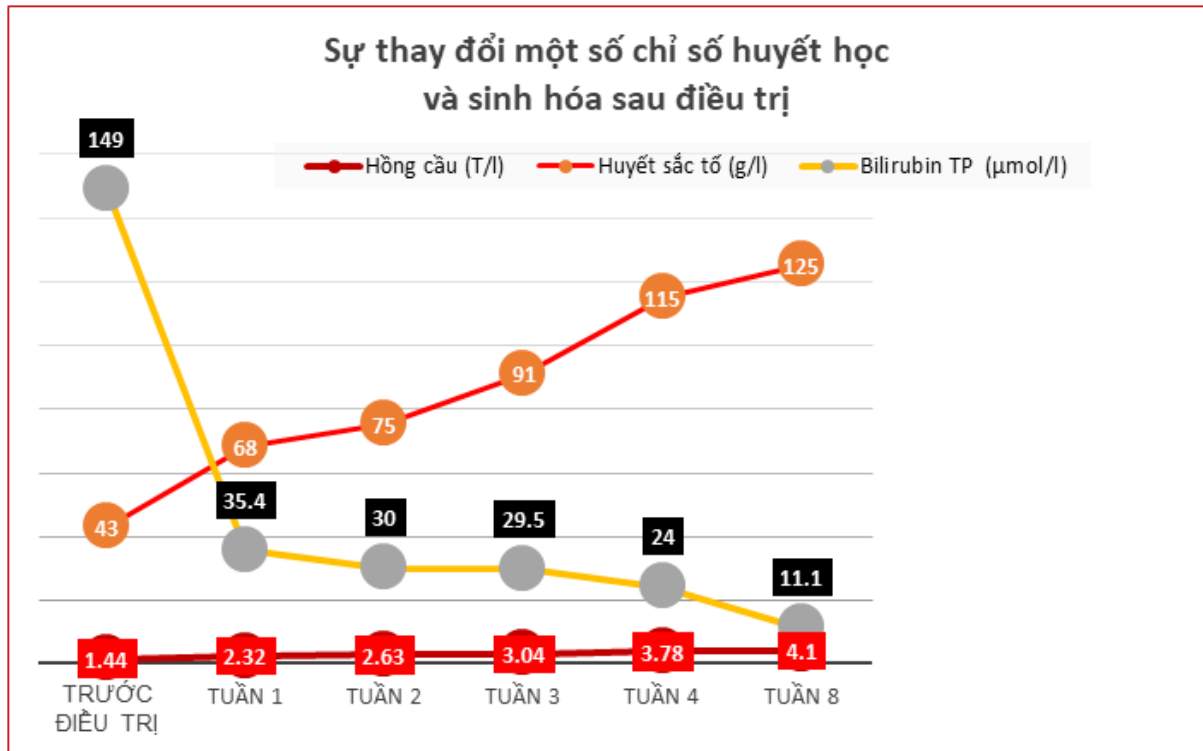
Bệnh nhân được điều trị Corticosteroid liều cao (Dexamethason 40mg/ ngày x 4 ngày) sau đó chuyển methylprednisolon 80mg/ ngày, phối hợp với thuốc ức chế miễn dịch Immurel 100mg/ ngày. Bệnh đáp ứng kém với điều trị (lượng hồng cầu, huyết sắc tố và hematocrit có xu hướng giảm thấp, lượng Bilirubin máu tăng cao). Bệnh nhân được truyền khối hồng cầu, tuy nhiên không có hiệu lực sau khi truyền. Bệnh nhân được

chẩn đoán: Thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát, dai dẳng.

Tháng 5/2022, bệnh nhân điều trị hóa chất phác đồ Rituximab 375mg/m² hàng tuần trong 4 tuần. Bệnh nhân đạt được đáp ứng tốt về mặt huyết học sau điều trị. Lượng hồng cầu, huyết sắc tố phục hồi dần, lượng Bilirubin giảm dần. Sau 4 tuần điều trị, bệnh nhân da niêm mạc hồng, sinh hoạt bình thường, chỉ số thể trạng ecog = 0, bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt huyết học sau 8 tuần điều trị.

Bảng 1: Sự thay đổi các chỉ số huyết học và sinh hóa trong quá trình điều trị

Chỉ số theo dõi	Trước điều trị	Sau điều trị Rituximab tuần 1	Sau điều trị Rituximab tuần 2	Sau điều trị Rituximab tuần 3	Sau điều trị Rituximab tuần 4	Sau điều trị Rituximab tuần 8
BC (G/l)	5,02	3,41	4,17	2,95	4,18	3,64
Lympho (G/l)	1,97	0,86	1,37	0,78	1,16	1
HC (T/l)	1,44	2,32	2,63	3,04	3,78	4,1
Hb (g/l)	43	68	75	91	115	125
HCT	0,12	0,21	0,253	0,306	0,398	0,398
Tiểu cầu (G/l)	110	207	238	172	156	101
Bil toàn phần/ Bil trực tiếp (μmol/l)	149/18,4	35,4/6,9	30/ 5,4	29,5/6,8	24/4,3	11,1
LDH	1066		454	440	503	
Coombs trực tiếp	4+				4+	
Coombs gián tiếp	Âm tính				Âm tính	



Biểu đồ 1: Sự thay đổi một số chỉ số huyết học và sinh hóa sau điều trị

III. BÀN LUẬN

Với bệnh nhân thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát dai dẳng, có thể được chỉ định điều trị bằng Rituximab, hoặc truyền Immunoglobulin tĩnh mạch hoặc phẫu thuật cắt lách. Chúng tôi lựa chọn liệu pháp sử dụng kháng thể đơn dòng kháng CD20 trong thực hành lâm sàng đối với bệnh nhân. Rituximab là kháng thể đơn dòng kháng trực tiếp kháng nguyên CD20, là một protein xuyên màng, biểu hiện trên bề mặt của tế bào tiền lympho B và lympho B trưởng thành, nhưng lại không có mặt trên bề mặt của tế bào gốc tạo máu, không có trên bề mặt các tế bào ở giai đoạn rất sớm của tế bào B và tế bào plasmato trưởng thành. Bằng cách gắn chọn lọc với kháng nguyên CD20, Rituximab gây ra quá trình chết tự nhiên (Apoptosis) của tế bào lympho B có CD20 dương tính qua nhiều cơ chế bệnh học phức tạp khác nhau.

Có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng rituximab có hiệu quả trong điều trị thiếu máu tan máu miễn dịch thể kháng thể ấm và kháng thể lạnh. Trong điều trị thiếu máu tan máu miễn dịch tái phát, dai dẳng bằng Rituximab có tỷ lệ đáp ứng chung khoảng 83%- 87%, tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn 54% - 60% [3]. Thời gian duy trì đáp ứng điều trị sau 1 năm 72%, sau 2 năm 56% [3]. Thời gian trung bình để đạt được đáp ứng khoảng 4 -6 tuần sau khi điều trị Rituximab liều đầu tiên (trong một số trường hợp, đáp ứng với điều trị có thể diễn ra ngay trong tuần đầu tiên hoặc sau 3 tháng điều trị). Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm cho thấy tỷ lệ đạt đáp ứng sau 1 tháng điều trị rituximab liều đầu tiên khoảng 87,5%, sau 3 tháng điều trị rituximab liều đầu tiên 12,5% [4]. Bệnh nhân của chúng tôi đạt được đáp ứng ngay sau tuần thứ nhất điều trị với Rituximab, các

triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt so với trước điều trị. Lượng hồng cầu, huyết sắc tố và lượng hematocrit tăng lên so với trước điều trị. Sau 4 tuần điều trị với Rituximab, bệnh nhân các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt, bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt huyết học sau 8 tuần điều trị kể từ khi điều trị Rituximab liều đầu tiên. Tuy nhiên, cũng tương tự như khi điều trị bằng glucocorticoid, tình trạng tái phát bệnh cũng hay xảy ra. Việc điều trị lại sử dụng rituximab với những bệnh nhân thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát trước đó đã điều trị với rituximab vẫn cho tỷ lệ đáp ứng cao [5].

Liều tối ưu của Rituximab trong điều trị thiếu máu tan máu tự miễn được sử dụng như trong phác đồ điều trị bệnh lý u lympho cổ điển, bao gồm 375mg/m² da hàng tuần trong 4 tuần liên tiếp. Rituximab có khả năng dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng rituximab chủ yếu hay gặp các phản ứng trong quá trình tiêm truyền. Tuy nhiên thực tế thấy rằng số lượng tế bào lympho B có CD20 dương tính trong thiếu máu huyết tán miễn dịch thường thấp hơn trong các bệnh lý rối loạn tăng sinh ác tính tế bào B. Một số thử nghiệm lâm sàng sử dụng liều Rituximab thấp hơn, 100mg/m² da hàng tuần trong 4 tuần liên tiếp trong điều trị thiếu máu tan máu tự miễn cũng cho tỷ lệ đáp ứng chung 89% (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 67%).

Khoảng 70% bệnh nhân điều trị bằng rituximab phối hợp với glucocorticoid vẫn duy trì được đáp ứng sau 3 năm [4].

IV. KẾT LUẬN

Kháng thể đơn dòng kháng CD20 (Rituximab) là một trong những biện pháp điều trị hiệu quả đối với bệnh lý thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát, dai dẳng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Minh An** (2006), Thiếu máu tan máu miễn dịch, Bài giảng Huyết học-Truyền máu sau đại học, 198- 208
2. **Ronald S. Go, Jeffrey L. Winter, Neil E. Kay**, How I treat autoimmune hemolytic anemia, Blood 2017; 129 (22).
3. **Alberto Zannella, Wilma Barcellini**, Treatment of autoimmune hemolytic anemias, Haematologica (2014); 99(10): 1547-1554
4. **Dierickx D, et al.** Rituximab in autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. J Intern Med (2009); 266: 484-9.
5. **Abadie, K., Hege, K.M.** Severe refractory autoimmune hemolytic anemia with five-year complete response to third course of treatment with rituximab: a case report. J Med case Report 8, 175(2014)

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM TÁI PHÁT THẦN KINH TRUNG ƯƠNG ĐƠN ĐỘC TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Huỳnh Quang Đạt¹, Nguyễn Quốc Thành¹, Huỳnh Nghĩa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này được thực hiện nhằm bước đầu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và kết quả điều trị nhóm bệnh BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc tại BV Truyền máu Huyết học.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 36 bệnh nhi (≤ 16 tuổi) được chẩn đoán BCCDL tái phát TKTW đơn độc lần đầu sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công của phác đồ FRALLE 2000. Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu, mô tả loạt ca.

Kết quả: Tỷ lệ tái phát chung là 30.9%, tỷ lệ tái phát TKTW đơn độc là 11.1%. OS, EFS-3 năm của nhóm tái phát TKTW đơn độc lần lượt là $64.7 \pm 10.2\%$, $50.8 \pm 9.6\%$. OS, EFS-3 năm ở nhóm điều trị COOPRALL-07, tiếp tục FRALLE 2000 lần lượt là $53.9 \pm 23.5\%$ và $50 \pm 14.4\%$, $66.2 \pm 11.8\%$ và $53.3 \pm 11.5\%$ ($p > 0.05$ với OS và EFS).

Kết luận: Việc điều trị BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc cho những kết quả khả quan. Việc tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 sau khi sạch blast trong DNT, có thể được cân nhắc ở

những bệnh nhân không có khả năng nhận điều trị bằng phác đồ cứu vớt. Vai trò của phác đồ COOPRALL 2007 ở nhóm BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc cần được thực hiện thêm các nghiên cứu chuyên sâu để làm rõ.

SUMMARY

INITIAL INVESTIGATION OF CLINICAL, BIOLOGICAL FEATURES AND TREATMENT RESULTS OF ISOLATED CENTRAL NERVOUS SYSTEM RELAPSE OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: This study was conducted to initially investigate the clinical, biological and treatment results of the group of children with isolated central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia at Blood Transfusion Hematology Hospital.

Patients and methods: 36 pediatric patients (≤ 16 years old) were diagnosed with first isolated CNS relapse after achieving complete remission after the induction phase of the FRALLE 2000 regimen. Study design: retrospective, case series description.

Results: The overall relapse rate was 30.9%, the isolated CNS relapse rate was 11.1%. Three year-OS, EFS of the patients with isolated CNS relapse were $64.7 \pm 10.2\%$, $50.8 \pm 9.6\%$, respectively. Three year-OS, EFS in patients treated with COOPRALL-07, or continued

¹*Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh, Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Quang Đạt

SĐT: 0775.597.684

Email: hqdat95@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 26/9/2022

FRALLE 2000 were $53.9 \pm 23.5\%$ and $50 \pm 14.4\%$, $66.2 \pm 11.8\%$ and $53.3 \pm 11.5\%$, respectively ($p > 0.05$ with OS and EFS).

Conclusion: The treatment of children with isolated CNS relapse gives positive results. Continuation of the FRALLE 2000 regimen after CSF blast clearance may be considered in patients unable to receive salvage therapy. The role of COOPRALL 2007 regimen in the patients with isolated CNS relapse requires further in-depth studies to clarify.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là bệnh ác tính thường gặp nhất ở trẻ em. Cùng với sự tiến bộ về các phương tiện kỹ thuật và thuốc men, việc điều trị nhóm bệnh này được cải thiện đáng kể. Tuy nhiên, tỉ lệ tái phát bệnh còn cao, 20-25% trường hợp BCCDL cuối cùng sẽ tái phát bệnh. Và tiên lượng sống còn của bệnh tái phát còn chưa khả quan, kể cả nhóm tái phát thần kinh trung ương (TKTW) đơn độc.

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, việc điều trị tái phát chưa đồng nhất, đặc biệt là ở nhóm tái phát TKTW đơn độc. Bệnh nhi có thể tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 hoặc được điều trị bằng phác đồ COOPRALL 2007. Hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu trong nước về nhóm bệnh BCCDL tái phát nói chung và tái phát TKTW đơn độc nói riêng. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm bước đầu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và kết quả điều trị nhóm bệnh BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 36 bệnh nhi (≤ 16 tuổi) được chẩn đoán BCCDL tái phát TKTW đơn độc lần đầu sau khi đạt lui bệnh

hoàn toàn sau giai đoạn tấn công của phác đồ FRALLE 2000 từ 01/01/2017 đến 30/05/2022 tại BV. Truyền máu Huyết học.

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

Một số định nghĩa:

Tất cả bệnh nhi BCCDL mới chẩn đoán được điều trị với phác đồ FRALLE 2000 cho đến khi hết phác đồ hoặc tái phát. Tái phát tủy đơn độc khi có $>25\%$ tế bào lymphoblast xuất hiện lại trong tủy xương và không có dấu hiệu tái phát ngoài tủy. Tái phát tủy kết hợp là khi hiện diện $\geq 5\%$ tế bào lymphoblast trong tủy xương (tối thiểu 1 vị trí chọc tủy) kết hợp với xâm lấn ngoài tủy. Tái phát não – màng não đơn độc là khi số lượng bạch cầu $>5/\text{mm}^3$ và có tế bào lymphoblast trong dịch não tủy (DNT) hoặc tổn thương các dây thần kinh sọ. Và hiện diện $<5\%$ tế bào lymphoblast trong tủy xương (2 vị trí chọc tủy khác nhau). Tái phát rất sớm, sớm, và muộn lần lượt là khi thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu đến lúc tái phát < 18 tháng, tái phát vào thời điểm ≥ 18 tháng kể từ khi có chẩn đoán ban đầu nhưng < 6 tháng sau khi ngưng điều trị lần 1, và tái phát vào thời điểm ≥ 6 tháng sau khi ngưng điều trị lần 1 [1].

Tất cả bệnh nhân tái phát TKTW đơn độc được tiêm kênh tủy (IT) 3 thuốc (methotrexate, cytarabine, hydrocortisone) cách ngày cho đến khi không còn phát hiện blast trong dịch não tủy (DNT). Thông thường nếu hơn 5 mũi IT mà vẫn còn blast trong DNT được xem là thất bại. Sau khi sạch blast trong DNT, bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc được điều trị với phác đồ COOPRALL 2007, hoặc được tiếp tục điều trị với phác đồ FRALLE 2000. Thời gian sống còn toàn bộ (Overall survival, OS) được tính từ lúc bắt đầu IT cho đến lúc bệnh nhân

tử vong hoặc khi kết thúc nghiên cứu. Thời gian sống không biến cố (Event free survival, EFS) được tính từ lúc bắt đầu IT cho đến lúc bệnh nhân tái phát, tử vong, hoặc kết thúc nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Từ tháng 01/2017 đến hết tháng 5/2022, có 323 bệnh nhi được chẩn đoán BCCDL và điều trị phác đồ FRALLE 2000, đạt lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công. Trong đó, có 100 (30.6%) trường hợp có bệnh tái phát; trong đó, có 59 trường hợp tái phát tủy xương đơn độc, 3 trường hợp tái phát tủy kết hợp cơ quan ngoài tủy, 2 trường hợp tái phát tinh hoàn đơn độc, và 36 (11.1%) trường hợp tái phát TKTW đơn độc.

Bảng 1 mô tả đặc điểm những bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc. Tại thời điểm mới chẩn đoán BCCDL, phần lớn bệnh nhân là nam (63.9%). Về mặt hình thái tế bào, phân nhóm ALL L2 chiếm đa số (80,6%). Có 1 trường hợp (2.8%) có xâm lấn TKTW tại thời điểm chẩn đoán. Kiểu hình miễn dịch tế bào B chiếm đa số (80.6%). Bất thường NST thường gặp nhất là bộ nhiễm sắc thể đa bội (27.8%). Phần lớn các trường hợp B-ALL được điều trị với nhóm B (theo phác đồ

FRALLE 2000), là nhóm điều trị cho các trường hợp có đặc điểm tiên lượng xấu. Trong 30 trường hợp được đánh giá MRD sau giai đoạn hóa trị liệu tấn công, 66.7% bệnh nhi có MRD $<10^{-4}$.

Tại thời điểm chẩn đoán tái phát TKTW, tuổi tái phát trung vị là 5.5 ± 3.4 (khoảng từ 1 tuổi – 16 tuổi), phân bố vào các nhóm <5 tuổi, 5-10 tuổi, và >10 tuổi với tỉ lệ lần lượt là 30.6%, 58.3%, và 11.1%. Thời gian lui bệnh lần 1 trung bình là 11.8 ± 1.6 tháng (khoảng từ 1 tháng – 37 tháng); trong đó 27 (75%) trường hợp tái phát rất sớm, 9 (25%) trường hợp tái phát sớm. Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm tái phát thường xuất hiện là đau đầu (83.3%) và nôn ói (52.8%). Nồng độ hemoglobin, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trung bình trong máu ngoại vi lần lượt là 11.1 ± 1.5 g/dL, 4.4 ± 2.1 K/ μ L và 233 ± 88 K/ μ L. Tại thời điểm tái phát TKTW, 18 trường hợp được đánh giá MRD; trong đó có 2 trường hợp có MRD $>10^{-4}$. Sau khi tái phát TKTW đơn độc, tất cả bệnh nhi được tiêm kênh tủy 3 thuốc, cách ngày cho đến khi sạch tế bào blast trong DNT, 24 (66.7%) trường hợp được tiếp tục phác đồ FRALLE 2000, 12 (33.3%) trường hợp được chuyển sang điều trị với phác đồ COPRALL 2007.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc

Đặc điểm	Bệnh nhân (N=36)
Tại thời điểm mới chẩn đoán BCCDL	
Giới tính	
Nam	23 (63.9)
Nữ	13 (36.1)
Hình thái học theo FAB	
ALL-L1	7 (19.4)
ALL-L2	29 (80.6)
Tình trạng CNS lúc mới chẩn đoán	
CNS 1	35 (97.2)

Đặc điểm	Bệnh nhân (N=36)
CNS 2	0
CNS 3	1 (2.8)
Kiểu hình miễn dịch	
Dòng B	29 (80.6)
Dòng T	7 (19.4)
Bất thường nhiễm sắc thể	
Đa bội	10 (27.8)
Thiếu bội	0
t(12;21)	2 (5.6)
t(1;19)	3 (8.3)
Tái sắp xếp 11q23	0
t(9;22)	2 (5.6)
Phân nhóm điều trị theo FRALLE 2000	
A1	4 (11.1)
A2	0
A3	1 (2.8)
B1	12 (33.3)
B2	12 (33.3)
T1	4 (11.1)
T2	3 (8.3)
MRD sau tấn công FRALLE 2000	
<0.01%	20 (55.6)
>0.01%	10 (27.8)
Không xác định	6 (16.7)
Tại thời điểm chẩn đoán tái phát TKTW đơn độc	
Tuổi tái phát	5.5±3.4 (1 tuổi – 16 tuổi)
<5 tuổi	11 (30.6)
5-10 tuổi	21 (58.3)
>10 tuổi	4 (11.1)
Thời gian lui bệnh lần 1 (tháng)	11.8±1.6 (1 tháng – 37 tháng)
Thời điểm tái phát TKTW	
Rất sớm	27 (75)
Sớm	9 (25)
Muộn	0
Triệu chứng tại thời điểm tái phát TKTW	
Đau đầu	30 (83.3)
Nôn ói	19 (52.8)
Nhìn mờ	5 (13.9)
Liệt dây thần kinh sọ	0
Liệt vận động	1 (2.8)

Đặc điểm	Bệnh nhân (N=36)
Co giật	3 (8.3)
Huyết đồ tại thời điểm tái phát Hemoglobin (g/dL) Số lượng bạch cầu (K/ μ L) Số lượng tiểu cầu (K/ μ L)	11.1 $\pm$ 1.5 4.4 $\pm$ 2.1 233 $\pm$ 88
MRD tại thời điểm tái phát >0.01% <0.01% Không đánh giá	2 (5.6) 16 (44.4) 18 (50)
Còn tế bào blast/DNT sau 5 mũi IT Có Không	2 (5.6) 34 (94.4)
Điều trị sau tái phát Tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 Phác đồ COOPRALL 2007	24 (66.7) 12 (33.3)
Tình trạng hiện tại Duy trì lui bệnh Tái phát Tử vong	20 (55.6) 11 (30.6) 5 (13.9)

3.2. Đáp ứng điều trị

Tiêm kênh tủy 5 mũi có thể làm sạch blast trong DNT ở 34/36 (94.4%) trường hợp. Với thời gian theo dõi dài nhất 59 tháng sau điều trị tái phát TKTW đơn độc, có 11/36 (30.6%) trường hợp tái phát lần 2, 5/36 (13.9%) trường hợp tử vong, số còn lại vẫn duy trì lui bệnh lần 2 đến khi kết thúc nghiên cứu. OS, EFS-3 năm của nhóm bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc lần lượt là 64.7 $\pm$ 10.2%, 50.8 $\pm$ 9.6%.

OS, EFS-3 năm của nhóm trẻ tái phát <5 tuổi, từ 5-10 tuổi, và >10 tuổi lần lượt là 77.8 $\pm$ 13.9% và 59.7 $\pm$ 19.8%, 61.2 $\pm$ 15% và 52.4 $\pm$ 10.9%, 33.3 $\pm$ 27.2% và 25.0 $\pm$ 21.7% ($p>0.05$ cho cả OS và EFS). OS, EFS-3 năm của nhóm có kiểu hình miễn dịch tế bào B và tế bào T lần lượt là 71.3 $\pm$ 11.8% và 52 $\pm$ 11.3%, 42.9 $\pm$ 18.7% và 42.9 $\pm$ 18.7% ($p>0.05$ với cả OS và EFS). Với thời gian theo dõi dài nhất là 20 tháng ở nhóm tái phát

sớm, OS và EFS-20 tháng của nhóm tái phát rất sớm và tái phát sớm lần lượt là 78.8 $\pm$ 8.4% và 62.4 $\pm$ 9.4%, 71.1 $\pm$ 18% và 40 $\pm$ 17.4% ($p>0.05$ với cả OS và EFS).

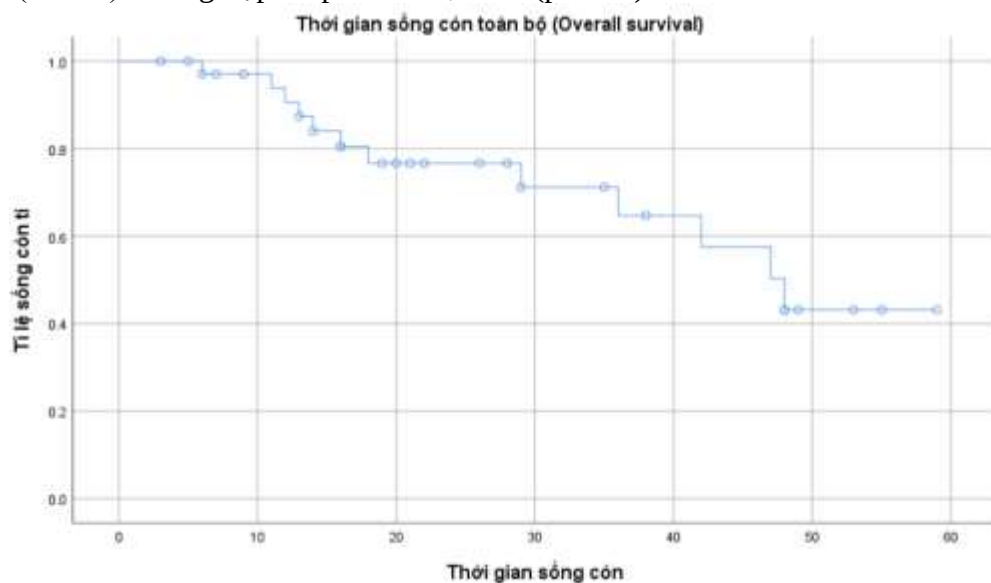
Ở nhóm điều trị phác đồ COOPRALL 2007, OS, EFS-3 năm lần lượt là 53.9 $\pm$ 23.5% và 50 $\pm$ 14.4%. 11/12 bệnh nhân đạt được lui bệnh lần 2 sau block F1-F2 của phác đồ, trường hợp còn lại tử vong do hóa trị liệu. Với thời gian theo dõi dài nhất ở nhóm này là 48 tháng sau tái phát, có 2 (16.7%) trường hợp tử vong, 6 (50%) trường hợp tái phát lần 2, và 5 (41.7%) trường hợp duy trì lui bệnh đến khi kết thúc nghiên cứu. Trong số 2 trường hợp tử vong, một trường hợp tử vong do biến chứng nhiễm trùng huyết trong quá trình hóa trị, trường hợp còn lại tử vong sau khi tái phát lần 2 tại tủy xương. Trong 6 trường hợp tái phát, 4/6 trường hợp tái phát thần kinh trung ương đơn độc, 1/6 trường hợp tái phát tủy xương đơn

độc và 1/6 trường hợp tái phát tủy xương kết hợp thần kinh trung ương.

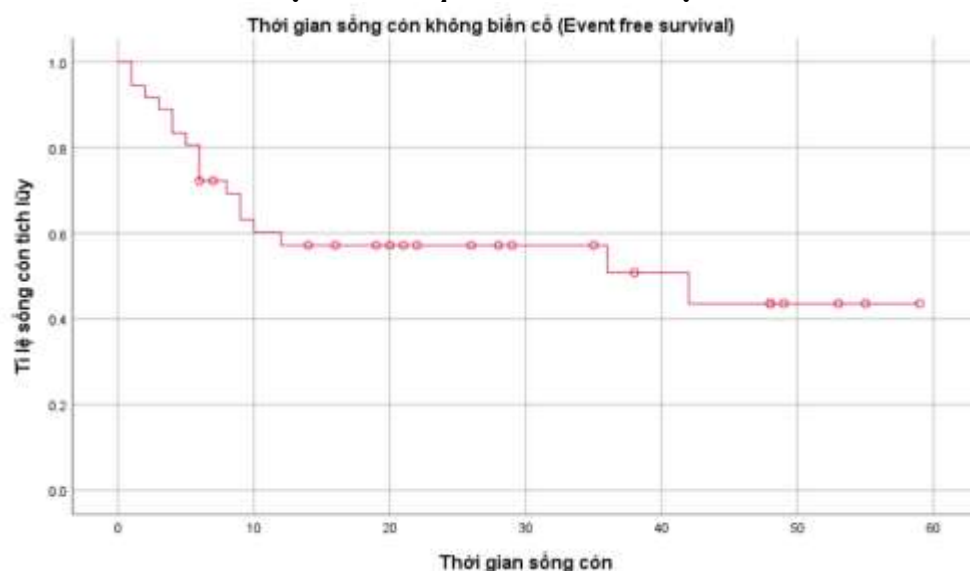
Ở nhóm tiếp tục điều trị với phác đồ FRALLE 2000, OS, EFS tại thời điểm 3 năm lần lượt là $66.2 \pm 11.8\%$ và $53.3 \pm 11.5\%$. Với thời gian theo dõi dài nhất là 59 tháng sau khi tái phát, có 3 (12.5%) trường hợp tử vong, 8 (33.3%) trường hợp tái phát lần 2, và

15 (62.5%) trường hợp duy trì lui bệnh đến khi kết thúc nghiên cứu. Trong 8 trường hợp tái phát, 4/8 trường hợp tái phát tủy xương (đơn độc hoặc kết hợp), và 4/8 trường hợp còn lại tái phát TKTW đơn độc.

So sánh kết quả OS, EFS của hai nhóm điều trị đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$).



Hình 1: Thời gian sống còn toàn bộ (overall survival) bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc



Hình 2: Thời gian sống còn không biến cố (event free survival) bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc

Bảng 2: Kết cục sau điều trị tái phát TKTW đơn độc

	Phác đồ COOPRALL-07 (n=12)	Tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 (n=24)	Mức ý nghĩa
Thời gian sống còn toàn bộ (OS)–3 năm (tháng)	53.9±23.5%	66.2±11.8%	P>0.05
Thời gian sống còn không biến cố (EFS)–3 năm (tháng)	50±14.4%	53.3±11.5%	P>0.05
Đạt lui bệnh hoàn toàn sau block F1-F2	11/12 (91.7)	Không đánh giá	
Duy trì lui bệnh Tái phát Tử vong	5 (41.7) 6 (50) 2 (16.7)	15 (62.5) 8 (33.3) 3 (12.5)	P>0.05
Vị trí tái phát Tủy đơn độc Tủy kết hợp Ngoài tủy đơn độc	1 1 4	1 3 4	P>0.05

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và sinh học của những bệnh nhân trong nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán và thời điểm tái phát TKTW tương đồng với các nghiên cứu khác thực hiện trong nước. Tỷ lệ bệnh tái phát của chúng tôi là 30.9%, cao hơn so với các nghiên cứu khác; tỷ lệ này của tác giả T.T.M.Khang là 19.6%[2], của tác giả P.H.Luôn là 24.6%[3], và của tác giả P.N.Tường là 16.7%[4]. Thời gian tái phát trung bình là 16.2±1.4 tháng. Tủy xương là vị trí tái phát thường gặp nhất. Tỷ lệ tái phát TKTW đơn độc đơn độc là 11.1%. Những kết quả này tương đồng với các nghiên cứu tương tự [2], [3]. Chỉ có 1 trường hợp có blast trong DNT (CNS-3) tại thời điểm chẩn đoán. Tình trạng CNS-3 đã được xác nhận là yếu tố tiên lượng xấu độc lập dự đoán tái phát TKTW (cả đơn độc và kết hợp). Theo

Sirvent và các cộng sự, tần suất mới mắc tích lũy của tái phát TKTW của bệnh nhân lần lượt là 3.3% cho nhóm CNS-1, và 12.8% cho nhóm CNS-3 (HR 2.89, p=0.03) [5]. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi có MRD sau tấn công <10⁻⁴. Mức MRD sau tấn công từ lâu được sử dụng để dự đoán tái phát, làm giảm đáng kể tầm quan trọng của các yếu tố tiên lượng thông thường. Tuy nhiên, nghiên cứu AIEOP-BFM 2000 gợi ý rằng những tái phát ngoài tủy, đặc biệt là những trường hợp tái phát đơn độc, có thể không thể được dự đoán bằng đáp ứng MRD trong tủy xương, kể cả khi sử dụng ngưỡng 10⁻⁴ [5], [6].

Hầu hết biểu hiện triệu chứng lâm sàng lúc chẩn đoán tái phát TKTW đơn độc của các bệnh nhân trong nghiên cứu là đau đầu và nôn ói. Số lượng các tế bào máu trong máu ngoại vi trong giới hạn bình thường.

Các nghiên cứu trước đó cũng cho kết quả tương tự [2], [3]. Điều này có thể là do quần thể tế bào blast trong tủy xương vẫn giữ ở mức bình thường về số lượng, không làm ảnh hưởng đến sự phát triển của các dòng tế bào tạo máu. Do đó, giá trị số lượng các dòng tế bào máu ngoại vi không giúp gợi ý tái phát TKTW đơn độc.

Tỉ lệ OS, EFS-3 năm ở nhóm bệnh nhi tái phát TKTW lần lượt là $64.7 \pm 10.2\%$, $50.8 \pm 9.6\%$. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu về bệnh BCCDL tái phát trên thế giới [7], [8], tỉ lệ OS-5 năm của nhóm tái phát TKTW đơn độc theo K Nguyen, là $58.7 \pm 3.2\%$ [8]. Tỉ lệ tái phát, tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 30.6% (11/36), 13.9% (5/36), thấp hơn nhiều so với báo cáo về tỉ lệ tử vong của T.T.M.Khang (60%) và P.H.Luôn (69.2%) [2], [3]. Kết quả này tương đương với tác giả Domenech, với tỉ lệ tái phát 41.2% và tỉ lệ tử vong là 10.3%. Điều này có thể do việc cải thiện các điều trị hỗ trợ đã giúp giảm tỉ lệ tử vong một cách rõ rệt. Các nghiên cứu trên thế giới về BCCDL tái phát đều chỉ ra yếu tố dự báo kết cục xấu rõ ràng nhất là thời gian lui bệnh lần một, vị trí tái phát, và tuổi tái phát [7], [9]. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ OS, EFS của nhóm tái phát TKTW đơn độc rất sớm đều thấp hơn nhóm tái phát sớm, của nhóm có kiểu hình miễn dịch tế bào T thấp hơn tế bào B, và tỉ lệ OS, EFS giảm dần theo từng nhóm <5 tuổi, 5-10 tuổi, và >10 tuổi; sự khác biệt đều chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể là do số lượng mẫu của nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, bệnh BCCDL trẻ em tái phát được hướng

dẫn điều trị cứu vớt với phác đồ COOPRALL 2007. Tuy nhiên, tùy thuộc vào điều kiện kinh tế của gia đình người bệnh, mong muốn của gia đình người bệnh, không phải tất cả trường hợp tái phát TKTW đơn độc đều được điều trị đặc hiệu bằng phác đồ cứu vớt. Tất cả những bệnh nhân tái phát TKTW đơn độc đều được tiêm kênh tủy 3 thuốc cho đến khi sạch blast trong DNT, sau đó được điều trị với phác đồ COOPRALL-07, hoặc tiếp tục phác đồ FRALLE 2000. Tỉ lệ OS, EFS-3 năm của nhóm được điều trị với phác đồ COOPRALL 2007, tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 lần lượt là $53.9 \pm 23.5\%$ và $50 \pm 14.4\%$, $66.2 \pm 11.8\%$ và $53.3 \pm 11.5\%$, khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê cả với OS và EFS. Điều này có thể do số lượng mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn. Với những kết quả hiện tại, có thể nhận định phần nào rằng tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 sau khi tiêm kênh tủy 5 mũi có thể đem lại kết quả khả quan, có thể được cân nhắc ở những bệnh nhân không có điều kiện kinh tế hoặc không muốn tiếp nhận một phác đồ điều trị mới. Sự khác biệt về hiệu quả của việc sử dụng phác đồ COOPRALL 2007 so với việc tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 chưa thể kết luận được dựa vào kết quả của nghiên cứu của chúng tôi. Do đó, cần những nghiên cứu chuyên sâu, với cỡ mẫu lớn hơn nhằm đánh giá vai trò của phác đồ COOPRALL 2007 ở nhóm bệnh nhi BCCDL tái phát TKTW đơn độc.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ tái phát chung sau khi đạt lui bệnh là 30.6%, tỉ lệ tái phát TKTW đơn độc là 11%. Việc điều trị BCCDL trẻ em tái phát

TKTW đơn độc cho những kết quả khả quan. Việc tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 sau khi sạch blast trong DNT, có thể được cân nhắc ở những bệnh nhân không có khả năng nhận điều trị bằng phác đồ cứu vớt. Vai trò của phác đồ COOPRALL 2007 ở nhóm BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc cần được thực hiện thêm các nghiên cứu chuyên sâu để làm rõ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dũng, P.C.**, Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tái phát ở trẻ em (COOPRALL 2007), Phác đồ điều trị Bệnh lý Huyết học - Phần 2. (2019), Nhà Xuất bản Y học. p. 171-185.
2. **Khang, T.T.M.** (2012), Khảo sát tình trạng tái phát thần kinh trung ương trên bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em sau điều trị với phác đồ FRALLE 2000. Luận văn Thạc sĩ y học, Bộ môn Huyết học, Đại học Y dược TP. HCM.
3. **Luôn, P.H.** (2013), Khảo sát tình trạng tái phát trên bệnh bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em đạt lui bệnh sau điều trị tấn công với phác đồ FRALLE 2000. Luận văn Chuyên khoa cấp II, Bộ môn Huyết học, Đại học Y dược TP. HCM.
4. **Tuong, P.N., T.K. Hao, and N.T.K.J.C. Hoa** (2020), Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Institution Experience. *Cureus*. 12(7).
5. **Sirvent, N., et al.** (2021), CNS-3 status remains an independent adverse prognosis factor in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of EORTC Children Leukemia Group study 58951. *Archives de Pédiatrie*. 28(5): p. 411-416.
6. **Conter, V., et al.** (2010), Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 115(16): p. 3206-3214.
7. **Domenech, C., et al.** (2008), First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Coopral-97 study. *Eur J Cancer*. 44(16): p. 2461-9.
8. **Nguyen, K., et al.** (2008), Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 22(12): p. 2142-2150.
9. **Goto, H.J.P.i.** (2015), Childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Biology and recent treatment progress. *Pediatr Int*. 57(6): p. 1059-1066.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN COVID-19 NGUY KỊCH CÓ KHÁNG THỂ HIT DƯƠNG TÍNH

Nguyễn Hữu Tuấn¹, Lê Thị Phương Thảo¹, Trần Thanh Tùng¹,
Võ Nguyễn Anh Tho², Hoàng Thị Thúy Hà¹, Nguyễn Ngọc Sang²,
Nguyễn Thị Thảo¹, Nguyễn Thị Thanh Thắng¹, Lê Quốc Hùng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Trình bày một loạt trường hợp bệnh nhân COVID-19 nguy kịch có kháng thể HIT dương tính được điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 07 năm 2021 đến tháng 02 năm 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo hồi cứu hàng loạt ca các bệnh nhân COVID-19 nguy kịch có xét nghiệm dương tính với kháng thể HIT bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang đa giá kháng thể Anti-PF4/Heparin với điểm cắt là 1,0 U/ml. Thông tin về giới tính, tuổi, các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (hiệu giá kháng thể HIT, kháng thể kháng phospholipid, thời gian tiếp xúc với heparin, số lượng tiểu cầu ban đầu và số lượng tiểu cầu thấp nhất, nồng độ D-Dimer ban đầu và nồng độ cao nhất, tình trạng huyết khối đã được xác nhận, nhiễm trùng thứ phát, thủ thuật can thiệp xâm lấn và kết cục) của các bệnh nhân đã được mô tả. **Kết quả:** 18 bệnh nhân đã được đưa vào báo cáo hàng loạt ca của chúng tôi. Thời gian tiếp xúc với heparin trung bình là $13,33 \pm 8,42$ ngày. Hiệu giá kháng thể HIT trung bình là $2,56 \pm 1,91$ U/ml. 2/18 bệnh nhân có xét nghiệm

dương tính với kháng thể kháng phospholipid. Số lượng tiểu cầu ban đầu trung bình là $235,67 \pm 74,70$ G/L và số lượng tiểu cầu thấp nhất trung bình là $60,89 \pm 51,12$ G/L. Nồng độ D-dimer trung bình ban đầu là $6481,61 \pm 14647,13$ ng/ml và nồng độ D-dimer cao nhất trung bình là $14194,72 \pm 16178,98$ ng/ml. 11/18 bệnh nhân bị nhiễm trùng thứ phát. Hầu hết các tác nhân nhiễm khuẩn được phát hiện phổ biến là *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae*. Về điều trị HIT, 7 bệnh nhân được dùng argatroban và 3 bệnh nhân được rivaroxaban. Về kết cục của bệnh nhân, chỉ có 2 bệnh nhân sống sót. **Kết luận:** Từ loạt trường hợp của chúng tôi, chúng tôi nghi ngờ rằng bên cạnh việc tiếp xúc lâu và liên tục với heparin, nhiễm khuẩn thứ phát có thể là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với HIT ở bệnh nhân COVID-19. Hơn nữa, đồng dương tính với các kháng thể kháng phospholipid có thể xảy ra và làm phức tạp các lựa chọn điều trị. Cuối cùng, những bệnh nhân COVID-19 bị bệnh nặng có kháng thể HIT dương tính dường như có tỷ lệ sống sót rất thấp. Tuy nhiên, tiên lượng bệnh có liên quan độc lập đến HIT hay không vẫn cần được tìm hiểu kỹ trong các nghiên cứu trong tương lai.

SUMMARY

Aims: We present a case series of critical ill COVID-19 patients with positive for HIT antibodies treated at Cho Ray Hospital from July 2021 to February 2022. **Methods:** This is a retrospective case series report of critically ill

¹Khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy

²Khoa Bệnh nhiệt đới, bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Phương Thảo

SĐT: 0906977809

Email: ltpthao.nt18@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 02/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 02/8/2022

Ngày duyệt bài: 05/9/2022

COVID-19 patients who tested positive for HIT antibodies using an Anti-PF4/Heparin antibody chemiluminescent assay with a cut-off value of 1.0 U/ml. Demographic information (sex, age,) clinical and laboratory characteristics (HIT antibody titer, antiphospholipid antibody positivity, heparin exposure duration, baseline and nadir platelet counts, baseline and peak D-Dimer levels, confirmed thrombosis, secondary infections, procedures indicated and outcome) of the patients were described. **Results:** 18 patients were included in our case series. Mean heparin exposure duration was 13.33 ± 8.42 days. Mean HIT antibody titer was 2.56 ± 1.91 U/ml. 2/18 patients were also tested positive for antiphospholipid antibodies. Mean baseline platelet count was 235.67 ± 74.70 G/L and mean nadir platelet count was 60.89 ± 51.12 G/L. Mean baseline D-dimer was 6481.61 ± 14647.13 ng/ml and mean peak D-dimer was 14194.72 ± 16178.98 ng/ml. 11/18 patients had secondary infections. Most common pathogens detected were *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. With regards to HIT treatment, 7 patients received argatroban and 3 patients received rivaroxaban. Regarding patients' outcome, only 2 patients survived. **Conclusion:** From our case series, we suspect that beside long, continuous exposure to heparin, secondary bacterial infections can be an important risk factor for HIT in COVID-19 patients. Furthermore, co-positivity with antiphospholipid antibodies may occur and complicate treatment options. Lastly, critically ill COVID-19 patients with positive HIT antibody seemed to have a very poor survival rate. However, whether this phenomenon is related to HIT remains to be investigated in future studies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh COVID-19 do virus SARS-CoV-2 và các biến thể của nó đang diễn ra trên phạm vi toàn cầu và trở thành vấn đề sức khỏe được quan tâm nhất kể từ khi xuất hiện vào tháng 12 năm 2019. Tính tới thời điểm hiện tại, bệnh đã cướp đi sinh mạng của hơn 5 triệu người trên toàn thế giới (1). Bệnh có thể gây ra nhiều triệu chứng khác nhau, do tác động của virus lên nhiều hệ thống cơ quan của bệnh nhân, trong đó huyết khối và rối loạn đông máu liên quan đến COVID-19 đã được chứng minh là một trong những biểu hiện nghiêm trọng nhất của bệnh. Do đó, theo các hướng dẫn đã được công bố, dự phòng huyết khối bằng thuốc kháng đông, đặc biệt là heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) và heparin không phân đoạn (UFH,) đã trở thành một thành phần chính trong điều trị COVID-19 (2). Hơn thế nữa, những bệnh nhân (BN) nguy kịch điều trị trong các đơn vị chăm sóc tích cực (ICU) có thể cần sử dụng heparin liều cao và lâu dài trong các thủ thuật xâm lấn như trị liệu thay thế thận liên tục (CRRT,) oxy hóa qua màng ngoài cơ thể (ECMO) hoặc thẩm tách máu ngắt quãng (IHD.) Tuy nhiên, khi sử dụng heparin là cần thiết đối với BN COVID-19, nó cũng đi kèm với tăng nguy cơ giảm tiêu cầu do heparin (HIT), một tác dụng phụ không phổ biến nhưng có khả năng gây tử vong của heparin. Hơn thế nữa, COVID-19 cũng có liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ HIT, đặc biệt BN nguy kịch điều trị tại ICU (3). Do vậy, điều quan trọng nhất là xác định các BN COVID-19 có nguy cơ HIT để đưa ra hướng xử trí kịp thời đối với tình trạng đó. Tuy nhiên, các báo cáo về HIT ở BN COVID-19 chủ yếu là các báo cáo trường hợp đơn lẻ, chúng ta không thể dựa vào đó để cung cấp bức tranh toàn diện về HIT trong các trường

hợp COVID-19. Do đó, trong báo cáo này, chúng tôi đã mô tả một loạt trường hợp BN COVID-19 có kháng thể HIT dương tính được điều trị tại bệnh viện của chúng tôi, với hy vọng giúp làm rõ các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm BN đặc biệt này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã thực hiện một báo cáo hồi cứu hàng loạt ca BN COVID-19 nguy kịch được điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 7 năm 2021 đến tháng 2 năm 2022 và những người đã xét nghiệm dương tính với kháng thể HIT bằng xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang đa giá kháng thể Anti-PF4/Heparin (HemosIL® HIT-Ab) với điểm cắt là 1,0 U/ml. Thông tin về giới tính, tuổi, các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (hiệu giá kháng thể HIT, kháng thể kháng phospholipid, thời gian tiếp xúc với heparin, số lượng tiểu cầu ban đầu và số lượng tiểu cầu thấp nhất, nồng độ D-Dimer ban đầu và nồng độ cao nhất, tình trạng huyết khối đã được xác nhận, nhiễm trùng thứ phát, thủ thuật can thiệp xâm lấn và kết cục) của các bệnh nhân đã được mô tả.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng cộng có 18 BN (9 nữ, 9 nam) được đưa vào báo cáo loạt ca bệnh. Các đặc điểm

lâm sàng và cận lâm sàng của BN được tóm tắt trong Bảng 1. Tuổi trung bình của BN là $59,78 \pm 12,78$ tuổi. 14 BN được điều trị CRRT, 1 BN ECMO và 1 BN IHD. Thời gian tiếp xúc với heparin trung bình là $13,33 \pm 8,42$ ngày đối với heparin và $10,28 \pm 7,39$ ngày đối với riêng UFH, 1 BN không tiếp xúc với UFH. Hiệu giá kháng thể HIT trung bình là $2,56 \pm 1,91$ U/ml. 2 trong 18 BN có xét nghiệm dương tính với kháng thể kháng phospholipid (1 BN kháng thể kháng cardiolipin và 1 BN kháng thể kháng β 2-glycoprotein). Số lượng tiểu cầu ban đầu trung bình là $235,67 \pm 74,70$ G/L. Số lượng tiểu cầu thấp nhất trung bình là $60,89 \pm 51,12$ G/L. Nồng độ D-dimer ban đầu trung bình là $6481,61 \pm 14647,13$ ng/ml. Nồng độ D-dimer cao nhất trung bình là $14194,72 \pm 16178,98$ ng/ml. Chỉ có 4/18 BN được chứng minh là có huyết khối. 11/18 BN bị nhiễm trùng thứ phát, đáng chú ý nhất tác nhân *Acinetobacter baumannii* (6/18 BN) và *Klebsiella pneumoniae* (6/18 BN). Các tác nhân vi khuẩn khác bao gồm *Escheria coli* và *Enterococcus faecium*. Liên quan đến điều trị HIT, 7 BN được dùng argatroban và 3 BN được dùng rivaroxaban làm thuốc kháng đông thay thế heparin. Về tiên lượng, 16/18 BN đã tử vong.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân COVID-19 nguy kịch có kháng thể HIT

	Giới	Tuổi	HIT-Ab	Kháng thể kháng phospholipid		Heparin			PLT ban đầu	PLT thấp nhất	D-dimer ban đầu	D-dimer cao nhất	Huyết khối	Nhiễm trùng thứ phát	Kháng đông thay thế	Sống của	Can thiệp
				Anti-cardiolipin	Anti β 2-Glycoprotein	UFH	LMWH	Tổng									
1	F	63	1,7	-	-	22	2	24	360	22	725	17844	N	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	N	N	CRRT
2	F	58	1,5	-	-	31	5	36	206	161	249	1541	N	N	N	N	CRRT
3	M	71	2,1	-	+	11	0	11	210	137	61110	61110	DVT	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Rivaroxaban	N	N
4	F	59	1,2	-	-	6	1	7	175	5	3880	3956	N	N	N	N	CRRT
5	F	71	1,7	N/A	N/A	11	2	13	225	67	966	13278	N	<i>Acinetobacter baumannii</i>	N	N	CRRT
6	F	26	1,3	+	-	8	0	8	161	41	14550	19970	N	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Argatroban	N	ECMO
7	M	61	2,3	-	-	9	8	17	193	25	1877	1877	DVT	N	N	N	CRRT
8	F	57	2,3	-	-	7	6	13	307	25	1069	3164	N	N	N	N	CRRT
9	M	42	7,4	N/A	N/A	12	1	13	222	20	850	10515	N	N	Argatroban	N	CRRT
10	M	71	1,1	N/A	N/A	4	0	4	131	57	20192	20192	N	N	Argatroban	N	CRRT
11	M	57	2,2	-	-	18	9	27	315	156	635	12547	N	N	Rivaroxaban	Y	IHD

	Giới	Tuổi	HIT- Ab	Kháng thể kháng phospholipid		Heparin			PLT ban đầu	PLT thấp nhất	D-dimer ban đầu	D-dimer cao nhất	Huyết khối	Nhiễm trùng thứ phát	Kháng đông thay thế	Sống còn	Can thiệp
				Anti-cardiolipin	Anti β 2-Glycoprotein	UFH	LMWH	Tổng									
12	F	68	7.1	N/A	N/A	14	0	14	332	8	2600	43567	N	Klebsiella pneumoniae	Argatroban	N	CRRT
13	F	60	1.6	-	-	5	3	8	305	71	1414	1800	N	Acinetobacter baumannii	Argatroban	N	CRRT
14	M	65	1.4	N/A	N/A	8	0	8	75	10	774	774	N	Klebsiella pneumoniae	N	N	CRRT
15	M	45	3.8	-	-	10	1	11	265	99	4091	26998	PE	Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae	Argatroban	N	CRRT
16	F	52	1.4	N/A	N/A	6	1	7	278	76	792	1792	N	E. coli	N	N	CRRT
17	M	81	1.6	N/A	N/A	3	13	16	249	97	555	6370	N	Acinetobacter baumannii	Argatroban	N	CRRT
18	M	65	4.4	-	-	0	3	3	197	19	840	3230	TM cảnh trong	Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium	Rivaroxaban	Y	N

Ghi chú: M: nam, F: nữ, N: không, N/A: không có dữ liệu, Y: còn sống

IV. BÀN LUẬN

Loạt trường hợp của chúng tôi cho thấy những BN COVID-19 nguy kịch có kháng thể HIT dương tính có một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác biệt có thể chứng tỏ sự quan trọng trong việc lập chiến lược điều trị cho nhóm bệnh đặc biệt này. Đầu tiên, chẩn đoán HIT thường yêu cầu một xét nghiệm miễn dịch và một xét nghiệm chức năng đối với kháng thể kháng PF4/Heparin (4). Tuy nhiên, các xét nghiệm chức năng rất khó thực hiện, thời gian lâu và trong nhiều trường hợp xét nghiệm không có sẵn. Mặc khác, các xét nghiệm miễn dịch hiện nay có độ nhạy và độ đặc hiệu ngày càng cao. Cụ thể hơn, xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang đa giá mà chúng tôi sử dụng có độ nhạy là 97,9% và độ đặc hiệu là 93,1% với ngưỡng cắt từ 1,0 đến 2,8 U/ml và độ nhạy và độ đặc hiệu theo thứ tự lần lượt lên đến 98,3% và 97,5% đối với ngưỡng cắt trên 2,8 U/ml (5). Do đó, trong khi chúng tôi không thể xác định chẩn đoán HIT, các BN vẫn có nguy cơ rất cao bị HIT, đặc biệt là những người có hiệu giá kháng thể trên 2,8 U/ml.

Một khía cạnh khác của chẩn đoán HIT là sự hiện diện của huyết khối. Trong loạt ca của chúng tôi, chỉ có 4 BN (22,22%) có chẩn

đoán huyết khối trên lâm sàng. Trong bối cảnh COVID-19, tỷ lệ huyết khối trong số các trường hợp đã xác nhận và nghi ngờ HIT được báo cáo là khoảng 60% [3]. Một lý do có thể giải thích cho tỷ lệ huyết khối thấp của chúng tôi là do BN chưa kịp chẩn đoán, vì chúng tôi đã tiếp nhận một số lượng lớn BN COVID-19 nặng vào thời điểm đó. Hơn nữa, hầu hết các BN trong loạt bệnh của chúng tôi đã tử vong ngay sau khi có kết quả kháng thể HIT dương tính, càng hạn chế khả năng tìm kiếm huyết khối. Ngoài ra, nhiều BN của chúng tôi có số lượng tiểu cầu thấp và nồng độ D-Dimer cao ở mức ban đầu, trùng với các biểu hiện hình thành huyết khối sớm trong phòng thí nghiệm, đặc biệt là huyết khối vi mạch không thể phát hiện được bằng các hình ảnh học thông thường. Bên cạnh đó, số lượng tiểu cầu thấp, nồng độ D-Dimer cao và huyết khối là những phát hiện phổ biến ở BN COVID-19 nặng dù có hay không có HIT (6, 7). Do đó, các bác sĩ cần luôn lưu ý về HIT trong khi điều trị cho BN COVID-19 ngay cả khi không có triệu chứng, để có thể chỉ định và thực hiện các xét nghiệm kịp thời.

Hầu hết các BN trong báo cáo của chúng tôi đều điều trị với heparin liều cao, liên tục như trong các thủ thuật ECMO hoặc CRRT.

Tỷ lệ HIT dưới 1% ở cả CRRT và ECMO (8, 9). Một phân tích tổng hợp gần đây đã chỉ ra rằng trong khi tỷ lệ gộp của HIT trong COVID-19 gần bằng với những BN mắc các tình trạng bệnh lý khác, HIT thường gặp hơn ở những BN COVID-19 nguy kịch so với các bệnh lý khác điều trị tại ICU với tỷ lệ là 2,2% (3). Hơn nữa, theo phân tích tổng hợp đã đề cập trước đây, thời gian tiếp xúc với heparin trung bình là 13,5 ngày, tương đương với kết quả của chúng tôi ($13,33 \pm 8,42$ ngày) (3). Tuy nhiên, trong loạt ca của chúng tôi, có một BN chỉ được điều trị 3 ngày LMWH liều thấp để điều trị dự phòng huyết khối. Thông thường, nguy cơ HIT ở BN dùng LMWH dự phòng là khá thấp với tỷ lệ 0,2% so với nguy cơ liên quan đến việc sử dụng UFH (10). Tuy nhiên, trong các báo cáo trường hợp trước đây về HIT ở COVID-19 cũng đã ghi nhận ít nhất 5 BN chỉ được dùng LMWH ở liều dự phòng (3). Trong loạt trường hợp của chúng tôi, cũng có 1 BN chỉ được điều trị LMWH dự phòng trong 3 ngày. Hơn nữa, 1 BN được báo cáo là không tiếp xúc với heparin (11), gợi ý chẩn đoán HIT nguyên phát, một rối loạn tiền huyết khối được đặc trưng bởi sự hiện diện của kháng thể HIT mà không cần tiếp xúc với heparin trước đó. Nhìn chung, những phát hiện này cũng như các quan sát của chúng tôi củng cố gợi ý rằng COVID-19 có thể làm tăng khả năng hình thành kháng thể HIT có hoặc không có yếu tố nguy cơ kinh điển của việc sử dụng UFH lâu dài, đặc biệt là điều trị tại ICU.

Vậy các yếu tố nguy cơ đối với sự hiện diện của kháng thể HIT ở BN COVID-19 nguy kịch là gì? Từ loạt trường hợp của chúng tôi, chúng tôi nghi ngờ rằng nhiễm

trùng thứ phát có thể đóng một vai trò quan trọng trong hiện tượng này. Mối liên quan giữa nhiễm trùng và kháng thể kháng PF4/Heparin đã được mô tả trong một số báo cáo, với những vi khuẩn thường được kết hợp với kháng thể HIT bao gồm *Staphylococcus aureus* và *Escherichia coli* (12). Các nghiên cứu in vitro cho thấy PF4 có thể liên kết với bề mặt vi khuẩn tích điện âm, do đó tạo ra các kháng thể nhắm mục tiêu vào các phức hợp PF4/polyanion, chẳng hạn như phức hợp PF4/Heparin (12). Một báo cáo in vivo cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng ở BN HIT tăng gấp 20 lần (13). Trong loạt trường hợp của chúng tôi, khoảng 2/3 số BN đã được chứng minh là bị nhiễm trùng với các tác nhân gây bệnh phổ biến nhất là *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae*. Mặc dù có rất ít bằng chứng về mối liên hệ giữa 2 loại vi khuẩn cụ thể này và HIT, nhưng chúng tôi nghi ngờ rằng chúng có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự hình thành kháng thể kháng PF4/Heparin. Do *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae* cũng là những tác nhân gây bệnh viêm phổi bệnh viện khá phổ biến (14), chúng có thể là mối đe dọa quan trọng và nguy hiểm đối với những BN COVID-19 nguy kịch phải nằm viện dài ngày.

Phương thức điều trị HIT quan trọng nhất là thay thế heparin bằng một thuốc kháng đông khác để ngăn ngừa sự hình thành huyết khối và ngừng sản xuất kháng thể. Tuy nhiên, việc lựa chọn thuốc kháng đông tối ưu vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Thông thường, thuốc kháng đông tác dụng trực tiếp, đặc biệt là thuốc ức chế thrombin trực tiếp như lepirudin, danaparoid hoặc argatroban được

sử dụng (15). Tuy nhiên, ở BN COVID-19, có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn thuốc kháng đông. Thứ nhất, kháng thể kháng phospholipid là một phát hiện phổ biến trong COVID-19, với tỷ lệ lên đến 50% (16). Chúng tôi cũng phát hiện kháng thể kháng phospholipid ở 2 BN của chúng tôi. Các kháng thể kháng phospholipid có thể là một trở ngại trong chẩn đoán HIT, đặc biệt là khi các xét nghiệm chức năng không có sẵn (xét nghiệm phóng thích serotonin (SRA) và xét nghiệm hoạt hóa tiểu cầu phụ thuộc heparin (HIPA)), vì chúng cũng có thể gây ra giảm tiểu cầu và huyết khối. Hơn nữa, sự hiện diện của các kháng thể kháng phospholipid có thể hạn chế sự lựa chọn thuốc kháng đông. Theo một số nghiên cứu, thuốc kháng đông đường uống tác dụng trực tiếp có thể làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối tái phát trong hội chứng kháng phospholipid (17, 18). Tuy nhiên, quan sát này chỉ có thể giới hạn ở huyết khối động mạch hoặc BN có hội chứng kháng phospholipid nguy cơ cao (16). Do đó, có sự khác biệt giữa các hướng dẫn được công bố trên toàn cầu về các tình trạng huyết khối khác liên quan đến hội chứng kháng phospholipid. Hơn nữa, hầu như không có nghiên cứu nào được thực hiện để làm rõ chiến lược điều trị tối ưu cho COVID-19 với kháng thể kháng phospholipid dương tính. Vì vậy, chúng tôi tin rằng thuốc chống đông tác dụng trực tiếp vẫn có thể được sử dụng cho BN COVID-19 có cả HIT và kháng thể kháng phospholipid và không có bằng chứng về huyết khối động mạch, cho đến khi có bằng chứng gợi ý khác.

Một khía cạnh khác của việc lựa chọn thuốc kháng đông ở BN COVID-19 bị HIT là hầu hết họ đều có nhu cầu thực hiện các can thiệp xâm lấn như CRRT hoặc ECMO. Ở những trường hợp này, hầu như luôn được chỉ định sử dụng thuốc kháng đông liên tục và thuốc kháng đông được sử dụng phải dễ theo dõi và điều chỉnh để cân bằng giữa nguy cơ chảy máu và huyết khối. Do đó, các thuốc kháng đông đường tiêm có phạm vi điều trị được xác định rõ ràng như lepirudin, argatroban hoặc bivalirudin thường được sử dụng (4). Tuy nhiên, đã có những báo cáo mới xuất hiện cho thấy rằng thuốc kháng đông đường uống như apixaban hoặc rivaroxaban có thể được sử dụng cho BN này, ít nhất là tạm thời, đặc biệt nếu các lựa chọn đường tiêm không có sẵn (19, 20). Cá nhân chúng tôi đã có kinh nghiệm sử dụng rivaroxaban mà không gặp vấn đề gì ở BN COVID-19 bị HIT chạy ECMO (21). Nhìn chung, chúng tôi tin rằng sự lựa chọn thuốc kháng đông ở BN COVID-19 có HIT dương tính, đặc biệt là những BN thực hiện các can thiệp như CRRT hoặc ECMO, vẫn là một câu hỏi mở và cần được điều tra kỹ lưỡng trong các nghiên cứu trong tương lai.

Cuối cùng nhưng không kém phần quan trọng, về tiên lượng, chỉ có 2 BN của chúng tôi sống sót. Tỷ lệ tử vong này vượt xa tỷ lệ tử vong được báo cáo riêng biệt của HIT và COVID-19 nguy kịch. Một nghiên cứu báo cáo rằng tỷ lệ tử vong ở BN COVID-19 có xét nghiệm HIT miễn dịch dương tính là 50%, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ tử vong của tất cả BN COVID-19 cần chăm sóc ICU trong cùng nghiên cứu (22). Tuy nhiên, mối liên quan giữa HIT trên BN COVID-19 và

tiền lượng vẫn chưa rõ ràng, vì vẫn còn rất ít dữ liệu về nhóm BN cụ thể này.

V. KẾT LUẬN

Sự hiện diện kháng thể HIT là một biến chứng hiếm gặp nhưng có khả năng gây tử vong ở những BN COVID-19 nguy kịch, cụ thể hơn là những người cần chăm sóc ICU. Do những khó khăn trong chẩn đoán, các yếu tố nguy cơ chưa được phát hiện và sự không chắc chắn liên quan đến chiến lược điều trị tối ưu cho những BN này, các bác sĩ phải nhận diện sớm khả năng HIT trong điều trị COVID-19 để cải thiện kết quả điều trị. Ngoài ra, các nghiên cứu trong tương lai cần được tiến hành để làm rõ những bí ẩn vẫn còn ẩn giấu của tình trạng này, đặc biệt là các yếu tố nguy cơ và cách điều trị của nó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. World Health Organization.** 2020. Available from: <https://covid19.who.int>.
2. **Bradbury CA, McQuilten Z. Anticoagulation in COVID-19. The Lancet.** 2022;399(10319):5-7.
3. **Uaprasert N, Tangcheewinsirikul N, Rojnuckarin P, Patell R, Zwicker JI, Chiasakul T.** Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances.* 2021;5(21):4521-34.
4. **Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al.** American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances.* 2018;2(22):3360-92.
5. **Nagler M, Bakchoul T.** Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2016;116(11):823-34.
6. **Rohlfing AK, Rath D, Geisler T, Gawaz M. Platelets and COVID-19.** *Hamostaseologie.* 2021;41(5):379-85.
7. **Rostami M, Mansouritorghabeh H.** D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology.* 2020;13(11):1265-75.
8. **Pollak U.** Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support: Review of the literature and alternative anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2019;17(10):1608-22.
9. **Davenport A.** Heparin-induced thrombocytopenia during renal replacement therapy in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12(3):158-.
10. **Martel N, Lee J, Wells PS.** Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005;106(8):2710-5.
11. **Amara S.** Spontaneous Heparin-Induced Thrombocytopenia and COVID-19 Infection. *Blood.* 2021;138:4216.
12. **Krauel K, Pötschke C, Weber C, Kessler W, Füll B, Ittermann T, et al.** Platelet factor 4 binds to bacteria, inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(4):1370-8.
13. **Grigorian A, Schubl S, Barrios C, Jr, Joe V, Dolich M, Lekawa M, et al.** Association of Heparin-Induced Thrombocytopenia With Bacterial Infection in Trauma Patients. *JAMA Surgery.* 2018;153(10):964-5.

14. **Jean S-S, Chang Y-C, Lin W-C, Lee W-S, Hsueh P-R, Hsu C-W.** Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J Clin Med.* 2020;9(1):275.
15. **Ahmed I, Majeed A, Powell R.** Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):575-82.
16. **Taha M, Samavati L.** Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open.* 2021;7(2):e001580.
17. **Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan X-X, et al.** Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmunity Reviews.* 2018;17(10):1011-21.
18. **Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al.** Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71.
19. **Khalid S, Daw H.** The Role of Apixaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Cureus.* 2017;9(7):e1428-e.
20. **Larsen PB, Jørgensen M, Friis-Hansen L, Ingeberg S.** Apixaban used for the management of heparin-induced thrombocytopenia in a 72-year-old woman with lung cancer. *Clin Case Rep.* 2015;3(12):987-9.
21. **Phan XT, Nguyen TH, Tran TT, Huynh T-HT, Hoang T-HT, Nguyen V-CV, et al.** Suspected heparin-induced thrombocytopenia in a COVID-19 patient on extracorporeal membrane oxygenation support: a case report. *Thrombosis Journal.* 2020;18(1):37.
22. **Warrior S, Behrens E, Gezer S, Venugopal P, Jain S.** Heparin Induced Thrombocytopenia in Patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136:17-8.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP: ĐIỀU TRỊ ĐA U TUYẾT KÈM HỘI CHỨNG LOẠN SẢN TUYẾT XƯƠNG

Đinh Gia Khánh^{1,2}, Đào Thị Thu Hiền^{1,2},
Trịnh Thuý Dương¹, Nguyễn Ngọc Quế Anh¹, Trần Quốc Tuấn^{1,2}

TÓM TẮT

Báo cáo một trường hợp bệnh đồng biểu hiện Đa u tuyết xương và Hội chứng loạn sản tuyết xương. Tình huống này khiến việc chẩn đoán cần thận trọng và việc quyết định phương án điều trị cũng có nhiều khó khăn, chủ yếu dựa vào các bằng chứng từ những báo cáo ca lâm sàng hiếm hoi với độ tin cậy có phần hạn chế. Phương án ghép tế bào gốc đồng loài được đề ra như một trong giải pháp khả quan nhất. Tuy nhiên, vì lý do không có nguồn tế bào gốc phù hợp từ anh chị em ruột, điều trị hiện tại trên bệnh nhân này hiện vẫn còn nhiều thách thức đáng kể.

Từ khóa: Đồng biểu hiện đa u tuyết và loạn sản tuyết xương

SUMMARY

A case study report of Coexistence of Multiple Myeloma and Myelodysplastic Syndrome, which was a rare diagnosis and made treatment options more difficult, mainly based on evidence from rare case reports with limited reliability. The option of allogeneic stem cell transplantation was proposed as one of the most promising solutions. However, due to the lack of

a suitable stem cell source from a sibling, the current treatment of this patient remains significantly challenging.

Keyword: Coexistence of Multiple Myeloma and Myelodysplastic Syndrome

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Về mặt chẩn đoán, phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016, cả hai bệnh lý trên đều có tiêu chuẩn chẩn đoán riêng biệt, rõ ràng và không trùng lặp với nhau. Trong khi Đa u tuyết xương trọng tâm là bằng chứng tổn thương các cơ quan đích và tính đơn dòng của Gamma Immunoglobulin [1]. Hội chứng loạn sản tuyết xương chủ yếu dựa vào các bất thường về hình thái học tế bào và giải phẫu bệnh học [2]. Mặt khác, Đa u tuyết xương là một bệnh lý ác tính của hệ lympho, thường được điều trị dựa trên nguyên tắc phối hợp nhiều tác nhân không đặc hiệu lên chu trình tế bào. Bao gồm nhóm glucocorticoid, Immunomodulatory Drugs (IMiDs), Ức chế Proteasome, thuốc alkyl hoá và ngày nay còn có sự tham gia của kháng thể đơn dòng. Ngược lại, Hội chứng loạn sản tuyết xương là rối loạn của dòng tuyết, đặc trưng bởi đột biến di truyền học dẫn đến sự bất thường về số lượng, hình thái và chức năng của các tế bào tạo máu. Công cụ điều trị then chốt là các thuốc Hypomethylating Agent (HMA), hoặc các hoá trị liệu – Ghép tế bào gốc tương tự Bạch cầu cấp dòng tuyết. Do đó, lựa chọn phương án điều trị trên bệnh nhân có cả hai bệnh lý này có nhiều trở ngại

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Đại Học Y Dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Gia Khánh

SĐT: 0387.870.506

Email: gkhanh94@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

do khác biệt về nguyên tắc cũng như sự hạn chế của các bằng chứng trên y văn.

I. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân được điều trị qua nhiều lần thay đổi phác đồ dựa vào chẩn đoán phát sinh và quá diễn tiến đáp ứng, toàn bộ quá trình điều trị được tóm tắt ở Hình 3.

Giai đoạn 1: Chẩn đoán và điều trị đa u tuỷ với phác đồ VCD và Thalidomide – dexamethasone.

Bệnh nhân nữ 43 tuổi, tiền căn khoẻ mạnh không ghi nhận bệnh lý nội ngoại khoa. Nhập viện vì chóng mặt và mất ngủ

kéo dài trên 2 tuần. Tại y tế tuyến cơ sở, xét nghiệm cận lâm sàng ghi nhận bất thường nên chuyển bệnh viện Truyền máu Huyết học Tp. Hồ Chí Minh.

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học Tp. Hồ Chí Minh, chúng tôi ghi nhận tình trạng xanh xao nhợt nhạt rõ, không kèm với xuất huyết tại bất kỳ vị trí nào. Bên cạnh đó cũng không nhận tình trạng sốt, sụt cân. Thăm khám gan, lách và hạch ngoại biên đều không có bất thường về kích thước. Các xét nghiệm chẩn đã được chỉ định và được trình bày ở Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 4. Kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hoá tại thời điểm lần đầu nhập viện

Xét nghiệm	Kết quả	Trị số tham chiếu
Hb	5,6 g/dL	11,5 – 15
MCV	78 fL	80 – 99
MCH	24 pg	27 – 33
PLT	41 k/uL	150 - 450
WBC	11,9 k/uL	4,01 – 11,42
Neu	6,56 k/uL	1,7 – 7,5
Protein	91,6 g/L	57 – 83
Albumin	34 g/L	35 – 52
Creatinine	62,7 umol/L	44 – 133
β_2 microglobulin	1,3 mg/L	0,8 – 2,4
Calci TP	2,13 mmol/L	1,13 – 1,35
IgG	40,9 g/L	7 – 16
Free Kappa / Free Lambda	119/40,1 mg/L	

Bảng 5. Các cận lâm sàng khác tại thời điểm nhập viện

Cận lâm sàng	Kết quả
Điện di miễn dịch cố định	IgG - Kappa
Tuỷ đồ	12% Plasma cell
Karyotype	46, XX
FISH	34% tế bào có t(4;14)
Flow Cytometry	Quần thể plasmo ác tính 12% ^(*)
Xquang khung xương	Không tổn thương

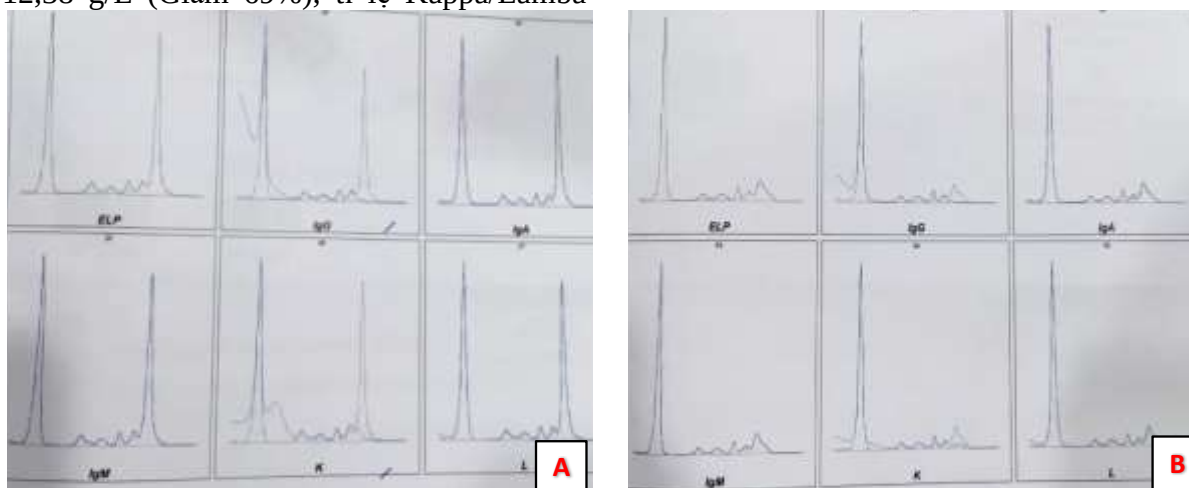
**Kiểu hình miễn dịch: CD45^{neg}, CD38⁺, CD138⁺, CD19⁻, CD20⁻, CD56⁺, cyIgK⁺, cyIg Λ ⁻, CD117⁻, CD27[±], CD28[±], CD81⁺*

Chẩn đoán tại thời điểm này: Đa u tủy xương, dòng IgG - Kappa, giai đoạn II (Theo R-ISS), nhóm nguy cơ cao do đột biến chuyển đoạn t(4;14). Phác đồ lựa chọn điều trị là VCD chu kỳ 21 ngày (Bortezomib 1,3mg/m² N1, N4, N8, N11; Cyclophosphamide 500mg N1, N8, N15; Dexamethasone 40mg N1 đến N4 và N8 đến N11). Bệnh nhân được điều trị với 2 chu kỳ VCD, trên lâm sàng vẫn thấy hội chứng thiếu máu, xét nghiệm nồng độ Hb có cải thiện tuy nhiên vẫn chưa ở mức mong đợi (Từ 5,6g/dL lên 8,4g/dL). Mặt khác số lượng tiểu cầu không hồi phục, ngược lại có xu hướng giảm với khoảng dao động từ 17 – 45k/uL. Tuỷ đồ (xét nghiệm tế bào học tuỷ xương) được chỉ định để đánh giá lại tình trạng bệnh, ghi nhận thấy số lượng mẫu tiểu cầu giảm thấp với 7 tế bào trên toàn bộ lam (Giá trị tham chiếu thông thường là 20 – 70), tỉ lệ plasma cell là 4%. Giải phẫu bệnh học tuỷ xương cũng ghi nhận mẫu tiểu cầu giảm thấp dù mật độ tuỷ là 89%. Các xét nghiệm đánh giá lại đáp ứng Đa u tủy bao gồm IgG: 12,38 g/L (Giảm 69%), tỉ lệ Kappa/Lambda

thay đổi từ 3/1 thành 1/1. Điện di miễn dịch protein máu cho hình ảnh đỉnh M-protein giảm rõ rệt.

Dựa vào dữ liệu trên, đánh giá sau 2 chu kỳ bệnh nhân đạt đáp ứng một phần (PR), nhưng có biến chứng giảm tiểu cầu độ nặng nghĩ do Bortezomib. Trên cơ sở đó chúng tôi đã quyết định chương trình điều trị mới gồm hai thuốc (Chu kỳ 28 ngày) bao gồm Thalidomide (200mg/ngày) và dexamethasone (40mg N1-N4, các chu kỳ lẻ sẽ có thêm N15 - N18 xen kẽ).

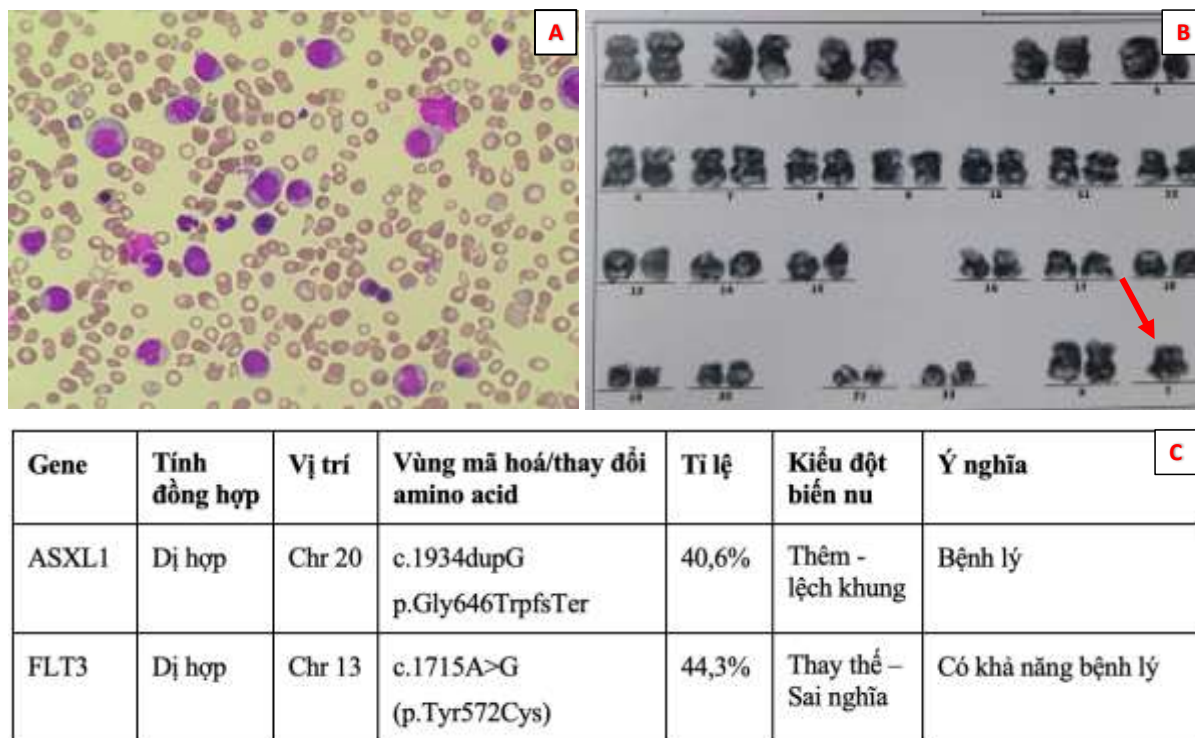
Kết thúc điều trị với 6 chu kỳ. Trong khi Đa u tủy được đánh giá đáp ứng một phần rất tốt (VGPR) dựa trên các chỉ số khả quan với nồng độ IgG giảm về giá trị bình thường, tỉ lệ Kappa/Lambda về 1/1, điện di protein máu giảm rõ rệt đỉnh M-Protein (Hình 1); Tình trạng thiếu máu của bệnh nhân tiến triển hơn với nồng độ Hb là 7,2 g/dL, số lượng tiểu cầu vẫn dao động và ở mức thấp, cao nhất đạt 75 k/uL. Do đó, Tuỷ đồ lại được chỉ định để đánh giá.



Hình 1. Điện di protein máu
(A: Trước điều trị, B: Sau 6 chu kỳ Thalidomide – dexamethasone)

Tại thời điểm này, tủy đồ ghi nhận hạt tủy giàu, mẫu tiểu cầu giảm nặng (1-2 trên lam). Có hình ảnh loạn sinh của dòng hồng cầu và bạch cầu hạt về thành phần tế bào và hình thái học. Tỷ lệ tế bào non (Blast) ghi nhận là 12%. Phù hợp với chẩn đoán Loạn

sản tủy tăng tế bào non 2 (MDS-EB2), kết quả giải phẫu bệnh học tủy xương cũng cho kết luận phù hợp với tủy đồ. Các xét nghiệm di truyền học phân tử cũng được chỉ định bổ sung cho chẩn đoán này (Hình 2).



Hình 2. Sau điều trị 6 chu kỳ Thalidomide – dexamethasone

(A: Hình ảnh tủy đồ, B: Kết quả Nhiễm sắc thể đồ, C: Giải trình tự gene panel dòng tủy)

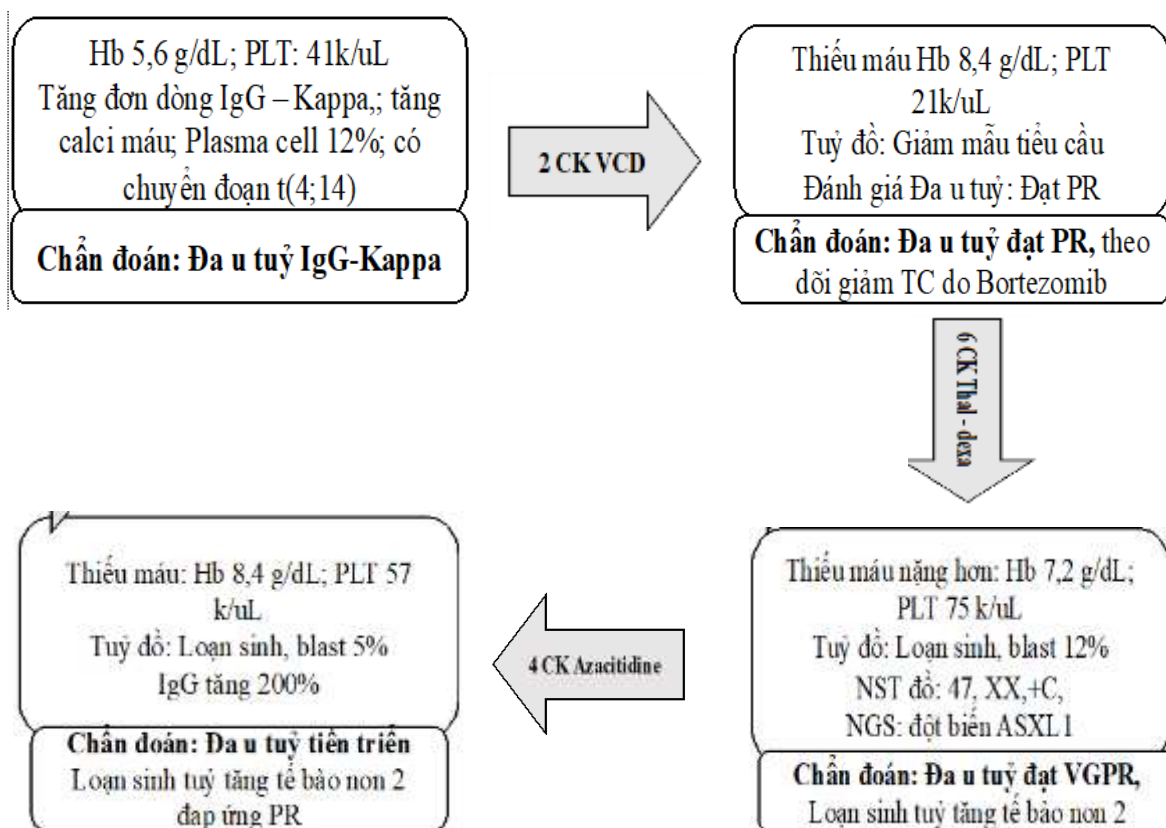
Chẩn đoán lúc này : Đa u tủy IgG – Kappa, giai đoạn II theo r-ISS đạt VGPR, Loạn sản tủy tăng tế bào non – 2. Tại thời điểm này, chúng tôi thống nhất đặt ra chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài, tiếp tục duy trì Lenalidomide (10mg/ngày) và điều trị Hội chứng loạn sản tủy xương với HMA (Azacitidine 75mg/ngày x 7 ngày, chu kỳ 28 ngày). Mục tiêu giảm tế bào non và tích cực kiểm tra các nguồn tế bào gốc phù hợp với người bệnh.

Giai đoạn 2: Điều trị trọng tâm Hội chứng loạn sản tủy song song với Đa u tủy

Sau 4 chu kỳ Azacitidine, tình trạng thiếu máu và số lượng tiểu cầu nhìn chung không có nhiều thay đổi đáng kể, Nồng độ Hemoglobin là 8,4 g/dL và số lượng tiểu cầu là 57 k/uL. Các xét nghiệm cận lâm sàng phục vụ cho đánh giá bệnh cho thấy: Tủy đồ ghi nhận blast 5%, còn hình thái loạn sinh rõ; Tỷ lệ Plasma cell tủy là 6%. Tuy nhiên ghi nhận nồng độ IgG tăng rất cao lên 30g/L

(Tăng 200% so với thời điểm đạt thấp nhất), tỉ lệ Kappa/Lambda thay đổi từ 1/1 sang 2/1. Do đó, tại thời điểm này bệnh cảnh Đa u tủy xương lại được đánh giá là tiến triển, trong khi Loạn sản tủy đáp ứng PR, giảm tế bào non từ MDS-EB2 trở thành phù hợp với MDS-EB1. Việc điều trị hiện tại trở nên khó khăn đáng kể, đặc biệt là khi kết quả kiểm tra

HLA của em gái ruột là không tương hợp (Phù hợp 5/10). Phương án điều trị lúc này được chọn lựa là Azacitidine (75mg/ngày x 7 ngày), Bortezomib 1,3mg N2, N5, N9, N12 và Dexamethasone 20mg N2-N3, N5-N6, N9-N10, N12-N13) song song điều trị cả 2 bệnh lý.



Hình 2. Tóm tắt diễn tiến và quá trình điều trị

Sau kết thúc 2 chu kỳ Azacitidine - Bortezomib - dexamethasone, Đáp ứng đa u tủy đạt mức PR. Trong khi đánh giá hội chứng loạn sản tủy thì chưa có sự thay đổi đáng kể với tế bào non, vẫn nằm trong khoảng 5 - 7% dựa trên tủy đồ và sinh thiết tủy. Chương trình điều trị của người bệnh

vẫn được tiếp tục với kế hoạch là đánh giá sau 4 chu kỳ, các nguồn tế bào gốc nửa thuận hợp (từ em gái, từ con gái) cũng được cân nhắc nhiều hơn trong khi vẫn nỗ lực tìm kiếm nguồn tế bào gốc từ người cho không liên hệ huyết thống (Unrelated donor).

IV. BÀN LUẬN

Đồng biểu hiện Đa u tủy xương và Hội chứng loạn sản tủy là một tình huống hiếm gặp, chẩn đoán khi bệnh nhân có đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán của cả hai thể bệnh riêng biệt này. Mặc dù các trường hợp Loạn sản tủy xương liên quan đến điều trị (Therapy-related myelodysplasia - tMDS) là một chẩn đoán quan trọng đặc biệt trên bệnh nhân có điều trị xạ trị hoặc sử dụng các thuốc alkyl hoá, nhưng đã có báo cáo đã cho thấy rằng các bệnh nhân Đa u tủy xương chưa điều trị cũng tồn tại 10% các trường hợp có các đột biến liên quan đến tân sinh của dòng tủy, một cơ sở quan trọng cho việc phát sinh hội chứng loạn sản tủy [3]. Chẩn đoán t-MDS trên bệnh nhân này cũng tỏ ra nhiều điểm không phù hợp khi thời gian từ lúc điều trị Đa u tủy đến thời điểm chẩn đoán Hội chứng Loạn sản tủy xương chỉ là 8 tháng, thời gian này ngắn hơn đáng kể với các báo cáo t-MDS thường xuất hiện sau khoảng thời gian trung vị là 52,7 tháng (thấp nhất là 12,7 tháng) [4]. Các trường hợp bệnh tân sinh dòng tương bào có bao gồm Đa u tủy và Loạn sản tủy tăng tế bào non de novo ngay từ thời điểm chẩn đoán cũng được ghi nhận và báo cáo trên thế giới như của Yan và cộng sự với 14 trường hợp tuổi từ 47 - 92, những bệnh nhân này đều có thiếu máu hoặc giảm ba dòng nặng, điều đặc biệt là có đến 50% các trường hợp không có tổn thương tiêu xương trên hình ảnh học, thấp đáng kể so với các Đa u tủy đơn thuần là từ 70% – 80% [5]. Trên bệnh nhân của báo cáo này có khác biệt là tuổi trẻ hơn, nhưng cũng có mang các đặc

điểm phù hợp với báo cáo trên gồm thiếu máu nặng nề với Hb 5,6 g/dL và không có biểu hiện của tổn thương tại thời điểm chẩn đoán.

Báo cáo ca trên những bệnh nhân đồng biểu hiện hai bệnh lý này có đến gần 50% trường hợp (6/14) chuyển cấp sang bạch cầu cấp dòng tủy, với đáp ứng điều trị rất kém với đến 64% các tình huống là không đáp ứng với điều trị dù chọn liệu pháp dựa trên cả Hội chứng loạn sản tủy hay Đa u tủy. Thời gian sống còn ngắn, với OS trung vị là 8 tháng, và dài nhất cũng chỉ đạt 15 tháng, những người bệnh có đáp ứng và OS dài hơn bao gồm tình huống được điều trị có Azacitidine [5], hiệu quả có ghi nhận của Azacitidine cùng với tính sẵn có tại cơ sở y tế là điều kiện để chúng tôi lựa chọn điều trị trên bệnh nhân của báo cáo này. Với nhiều đặc điểm tiên lượng xấu, sống còn hạn chế, phương án ghép tế bào gốc đồng loài được cho rằng giải pháp duy nhất có thể giúp chữa khỏi bệnh, tuy đã có một số báo cáo ca ghép trên đối tượng đồng biểu hiện Loạn sản tủy và Đa u tủy nhưng số lượng kết quả cũng còn hạn chế và khả năng đáp ứng còn kém. Trong báo cáo của Gertz và cộng sự, thời gian sống trung vị của 8 bệnh nhân ghép là 219 ngày, chỉ có 1/8 trường hợp ghép thành công và sống tại thời điểm ngày thứ 624 [4]. Trên trường hợp được báo cáo của chúng tôi, có nhiều vấn đề hạn chế để người bệnh có thể ghép bao gồm: Hội chứng loạn sản tủy chỉ mới đạt đáp ứng được đáp ứng một phần [6] nhưng tỉ lệ tế bào non vẫn đang ở mức 6 – 7% ; Đa u tủy xương cũng chỉ mới đạt đáp

ứng một phần, bên cạnh đó với thiếu nguồn tế bào gốc phù hợp, lựa chọn ghép nửa thuận hợp hay không liên hệ huyết thống cần phải được cân nhắc tới và đi kèm với rủi ro lớn hơn đáng kể.

V. KẾT LUẬN

Đa u tủy đi kèm với Hội chứng loạn sản tủy tủy là hai bệnh thuộc nhóm khác nhau nhưng có một số liên hệ về cơ chế bệnh sinh. Điều trị vẫn chưa có nhiều khuyến cáo cụ thể với chủ yếu là các báo cáo ca số lượng hiếm, nhìn chung vẫn là điều trị song song giữa hai trạng thái bệnh lý này và phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài vẫn nên ưu tiên khi có thể. Nhân một trường hợp được chẩn đoán Đồng hiện diện Đa u tủy và Loạn sản tủy, chúng tôi hi vọng có thể cung cấp thêm các dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng và diễn tiến đáp ứng của người bệnh, góp phần giúp tối ưu hơn mô hình chẩn đoán và điều trị trên đối tượng đặc biệt này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rajkumar S. V.** (2016). "Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management". *Am J Hematol*, 91 (7), pp. 719-34.
2. **Hong Ming, He Guangsheng** (2017). "The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes". *Journal of translational internal medicine*, 5 (3), pp. 139-143.
3. **Mossafa Hossein, Defasque Jr Sabine, Fourcade Sr Christine, et al.** (2011). "Coexistence of Multiple Myeloma and Myelodysplastic Syndrome or Lymphoid Diseases At Diagnosis: Evidence for Two Clonal and Independent Chromosome Abnormalities". *Blood*, 118 (21), pp. 5063.
4. **Gertz M. A., Terpos E., Dispenzieri A., et al.** (2015). "Therapy-related myelodysplastic syndrome/acute leukemia after multiple myeloma in the era of novel agents". *Leuk Lymphoma*, 56 (6), pp. 1723-6.
5. **Yan W., Qu X. Y., Li H., et al.** (2021). "Coexistence of plasma cell neoplasia and myelodysplastic syndrome with excess blasts: case reports and literature review". *Ann Palliat Med*, 10 (12), pp. 12431-12440.
6. **Cheson Bruce D, Greenberg Peter L, Bennett John M, et al.** (2006). "Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia". *Blood*, 108 (2), pp. 419-425.

BÁO CÁO CA BỆNH LƠ XÊ MI CẤP TIỀN TỦY BÀO HIỂM GẤP TẠI VIỆN HUYẾT HỌC VÀ TRUYỀN MÁU TW

Phạm Hải Yến¹, Nguyễn Ngọc Dũng², Nguyễn Thị Mai¹,
Phí Thị Nguyệt Anh², Nguyễn Vũ Thịnh²,
Cao Thị Thủy², Nguyễn Thị Xuân²

TÓM TẮT

Lơ xê mi cấp tiền tủy bào là một thể ung thư máu ác tính với triệu chứng chủ yếu là thiếu máu, rối loạn đông máu và nhiễm khuẩn. Thâm nhiễm ngoài tủy như da, thần kinh TW, lợi rất hiếm gặp ở bệnh nhân mới được chẩn đoán, mặc dù những biểu hiện này cũng đã được mô tả với tỷ lệ thấp trong những trường hợp tái phát. Chúng tôi ghi nhận và báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 22 tuổi, nhập viện vì đau xương, yếu các chi tăng dần kèm theo thiếu máu nhẹ và rối loạn đông máu. Bệnh nhân được chẩn đoán lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có thâm nhiễm thần kinh dựa trên sinh thiết tủy xương, gene PML/RARα và FISH t(15;17) dương tính và kết quả chụp MRI. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ với Daunorubicin + ATRA và cho thấy sự cải thiện rõ rệt về lâm sàng.

Từ khóa: Lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào; xâm lấn thần kinh

SUMMARY

Acute promyelocytic leukemia is a rare form of malignant blood cancer. Common symptoms

of the disease are anemia, coagulative disorders and infections. However, extramedullary manifestation of tumor cells as spinal, skin or nerve in acute promyelocytic leukemia is a very rare condition. We record and report a case of a 22-year-old male patient who was admitted to the hospital because of bone paiting, weakness of the four limbs with ascending level beside anemia and coagulated disorder. He was diagnosed acute promyelocytic leukemia with nerve involvement based on bone marrow aspiration, bone marrow biopsy, PML/RARα gene mutation, t(15;17) mutation on FISH and MRI. He recieved Daunorubicin + ATRA and initially showed great clinical improvement.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, nerve involvement.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào chiếm khoảng 7% đến 8% trong số lơ-xê-mi cấp dòng tủy ở người lớn. Bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào ác tính hình thái tiền tủy bào và có t(15;17) tạo ra gen đột biến PML/RARα. Bệnh diễn biến rất cấp tính với các biểu rối loạn đông máu nặng như đông máu nội mạc rải rác (DIC), đe dọa tính mạng và cần điều trị tích cực. Một số báo cáo trước đây ghi nhận tỷ lệ tử vong lên đến gần 50%. Đa hóa trị liệu là phương pháp điều trị duy nhất ở thời điểm này nhưng tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hải Yến

SĐT: 0987.805.254

Email: haiyenbmhh@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 26/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

toàn chỉ dưới 60% và tỷ lệ bệnh nhân sống trên 2 năm chỉ ở mức 20-40%. Tuy nhiên với việc tìm ra all-trans retinoic acid (ATRA) và arsenic trioxide (ATO), điều trị lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào bước sang một trang mới, lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào trở thành thể bệnh lơ-xê-mi cấp có khả năng chữa khỏi với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn đạt tới 90% trong 5 năm [1]. Vì vậy, chẩn đoán chính xác lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào rất quan trọng, giúp bệnh nhân sớm được điều trị bằng ATRA hoặc ATO.

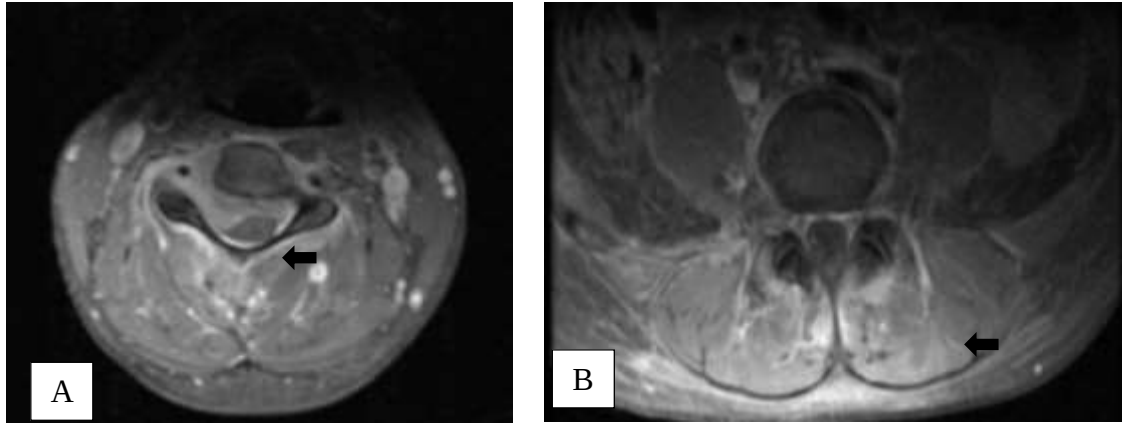
II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 22 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. 6 tháng trước bệnh nhân xuất hiện thiếu máu, được chẩn đoán DIC mạn/ rối loạn sinh tủy (MDS-EB2, tủy đồ và sinh thiết tủy xương nghèo tế bào, cốt hóa nhiều, có 14% blast) tại Viện Huyết học- Truyền máu TW, điều trị triệu chứng với kháng sinh, chống đông heparin trọng lượng phân tử thấp. Sau 6 tháng, bệnh nhân xuất hiện đau xương dài, hạn chế vận động vùng cột sống cổ và lan xuống vai phải kèm theo yếu cơ vùng cánh tay phải. Sau đó tiếp tục xuất hiện bí tiểu, yếu 2 chi dưới tăng dần.

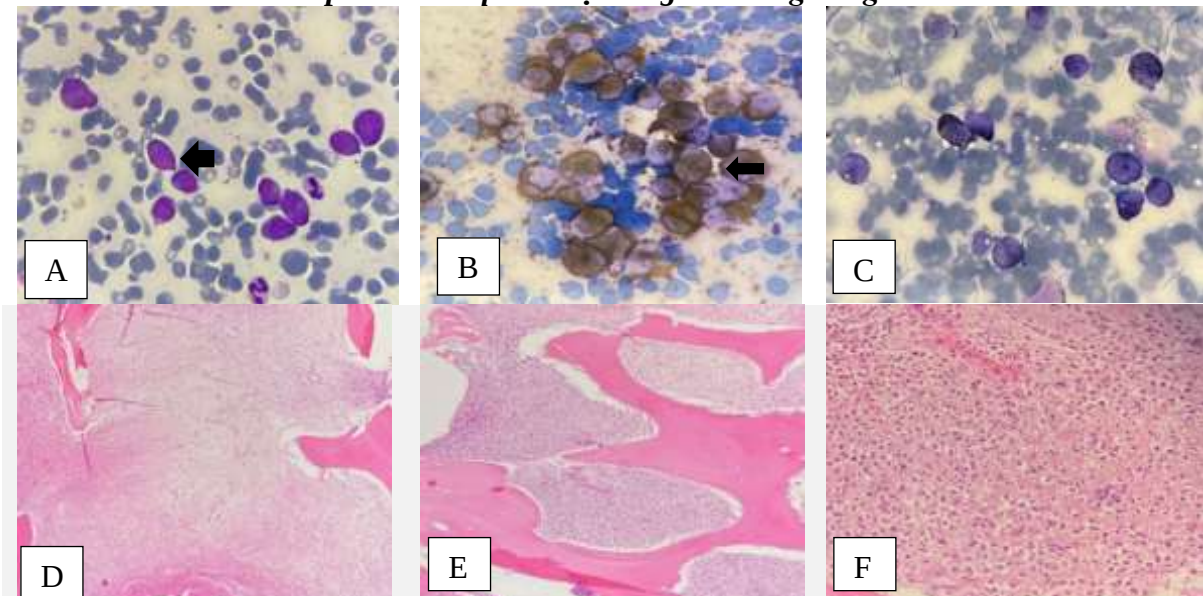
Khám lâm sàng cho thấy: Bệnh nhân đau xương toàn thân, hạn chế vận động cột sống cổ, cơ lực cánh tay phải 1/5, cơ lực cánh tay trái 3/5, cơ lực 2 chi dưới 1/5, còn cảm giác nông và sâu, tiểu qua sonde, nước tiểu trong,

đại tiện tự chủ, có thiếu máu, không có xuất huyết, sốt 38,3°C.

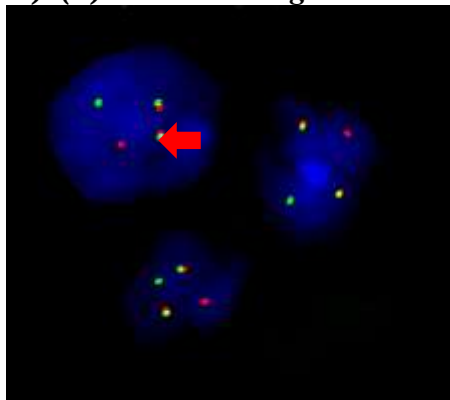
Các xét nghiệm cho kết quả như sau: MRI cột sống cổ - ngực - thắt lưng: Thâm nhiễm lan tỏa phần mềm quanh CS ngực, CS cổ, đám rối thần kinh cánh tay 2 bên ưu thế hơn bên phải, thắt lưng cùng; Hình ảnh dày màng tủy lan rộng ngấm thuốc mạnh, chèn ép ngực và đuôi ngực (Hình 2.1). Hb 92 g/l, TC 135 G/l, BC 6.05 G/l (N 82%; L 9%; M 9%, không có tế bào blast). Fibrinogen 5.36, PT 51%, rAPTT 1.15, rượu (+++), D-Dimer >7650 ng/ml, LDH 288 U/L. Chọc tủy ở gai chậu sau trên hai bên đều không hút được dịch tủy. Chọc tủy ở xương ức hút được rất ít dịch tủy, trên lam nhuộm Giemsa thấy mật độ tế bào giảm, 75% blast hình thái hướng đến tiền tủy bào với một số có nhân soi gương, nguyên sinh chất tăng hạt, có giả túc, ưa base mạnh (Hình 2.2 A-C). Sinh thiết tủy xương gặp nhiều khu vực tủy hoại tử, vài khoang sinh máu còn lại có mật độ tế bào bình thường với khoảng 50% tế bào ác tính, một số khoang còn lại tăng sinh xơ và cốt hóa (Hình 2.2 D-F). Phát hiện gene PML/RARa bằng kỹ thuật RT-PCR. Phát hiện chuyển đoạn t(15; 17) trên mảnh sinh thiết tủy xương bằng kỹ thuật FISH (Hình 2.3). Dịch não tủy: trong, rất ít tế bào, protein 4,39 g/l, glucose 2,54 μ mol/l, Clo 120 μ mol/l.



Hình 2.1: (A) Hình ảnh dày màng tủy cột sống cổ ngực. (B) Hình ảnh thâm nhiễm lan tỏa phần mềm quanh cột sống thắt lưng cùng.



Hình 2.2. (A) Blast trong tủy xương (B). Tế bào blast dương tính với Peroxydase. (C) Tế bào blasts dương tính với Sudan đen. (D) Khu vực tủy hoại tử (E). Khu vực tủy tăng sinh tế bào blast (x10). (F) Hình ảnh tăng sinh blast ở vật kính x40.



Hình 2.3. Hình ảnh FISH t(15;17) trên mẫu bệnh phẩm sinh thiết tủy xương

Bệnh nhân được chẩn đoán lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có DIC 5 điểm và thâm nhiễm cột sống được điều trị bằng phác đồ Daunorubicin 60mg/ngày trong 3 ngày và ATRA kết hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp 4000 UI/ngày, giảm đau. Sau 1 tuần điều trị, triệu chứng lâm sàng cải thiện, bệnh nhân đỡ đau, số lần dùng thuốc giảm đau giảm, bắt đầu có thể đứng dậy. Về xét nghiệm, Hb tăng dần (từ 92 g/l lên 108 g/l), D-dimer giảm (10.027 ng/ml xuống còn 2229 ng/ml).

III. BÀN LUẬN

Lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào được mô tả lần đầu tiên vào năm 1949 bởi các nhà huyết học Pháp với các triệu chứng xuất huyết nặng dẫn đến tử vong nhanh chóng. Đặc điểm nổi bật của lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào là tình trạng xuất huyết rất nặng, đa dạng, đặc biệt là xuất huyết não, nguyên nhân gây tử vong của 10-30% các trường hợp. Tỷ lệ tử vong còn khoảng 5% kể từ khi áp dụng các phác đồ điều trị có ATRA [2]. Chuyển đoạn t(15;17) tạo ra gen PML/RAR α , kết hợp giữa gen RAR α ở vị trí 17q21 (mã hóa cho protein RAR α) với gen PML ở vị trí 15q22 (mã hóa cho protein PML), được xem như yếu tố chẩn đoán xác định bệnh. Hình thái học tế bào tủy xương và hóa học tế bào cũng là yếu tố quan trọng, nhiều trường hợp có tính chất quyết định điều trị khi chưa có kết quả xét nghiệm gen vì tính chất cấp tính và tỷ lệ tử vong cao của bệnh. Tế bào blast trong lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào thường có kích thước lớn, nhân thường có dạng soi gương hoặc rất cuộn và có thể thấy hạt nhân, nguyên sinh chất rộng, nhiều hạt, chứa cả bó thể Auer,

một đặc trưng của thể bệnh này. Tế bào blast biểu hiện dương tính mạnh với Myeloperoxidase và Sudan đen B, trong khi PAS và Esterase không đặc hiệu âm tính [3].

Báo cáo của chúng tôi về trường hợp bệnh nhân nam 22 tuổi, chẩn đoán lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có thâm nhiễm cột sống lan tỏa từ tủy cổ đến thắt lưng cùng. Tiếp cận ban đầu với tổn thương trên MRI, tính chất đau lan tỏa (dùng thuốc giảm đau không cải thiện), thời gian diễn biến lâu, DIC mạn kéo dài khiến bác sỹ lâm sàng hướng tới bệnh lý về khối u hoặc ung thư di căn gây chèn ép. Ngoài ra, máu ngoại vi không có tế bào blast và chỉ có thiếu máu nhẹ. Chọc hút tủy xương khó khăn, nghèo tế bào và không lấy được dịch tủy để làm xét nghiệm về di truyền và phân loại miễn dịch. Hình thái học trên tủy đồ khá điển hình của tiền tủy bào. Tuy nhiên, khẳng định chính xác phải dựa trên xét nghiệm FISH t(15;17). Đây là ca bệnh hiếm gặp cũng như có nhiều khó khăn trong chẩn đoán. Các báo cáo cũng ghi nhận biểu hiện ngoài tủy trong lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào ở nhóm mới chẩn đoán rất hiếm gặp. Thậm chí với nhóm lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào tái phát, các biểu hiện ngoài tủy chỉ chiếm 3%–5% [4]. Các ghi nhận biểu hiện ngoài tủy không có thống kê tỷ lệ cụ thể mà chỉ là các báo cáo ca bệnh vừa bởi hiếm gặp, vừa do triệu chứng lâm sàng rất đa dạng, đặc biệt tổn thương thâm nhiễm cột sống, cùng một vị trí tổn thương nguyên phát mà mỗi bệnh nhân lại có một đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm khác nhau như trường hợp báo cáo bệnh nhân nữ 26 tuổi nhập viện với biểu hiện đau lưng; liệt chi dưới và tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cho thấy có giảm ba dòng [5];

hay trường hợp bệnh nhân nam 14 tuổi, đi khám vì liệt chi dưới nhưng kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi hoàn toàn không có biểu hiện bất thường [7]. Như chúng ta đã biết, các trường hợp có biểu hiện bất thường một trong các dòng máu ngoại vi gợi ý bác sỹ lâm sàng cần kiểm tra tủy xương để phát hiện sự có mặt của tế bào blasts và kèm theo đó làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen PML/RARa để chẩn đoán xác định

lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào. Tuy nhiên trong những trường hợp lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào thâm nhiễm cột sống, bệnh nhân có thể không có thay đổi ba dòng máu ngoại vi cũng như không có rối loạn đông máu (Bảng 3.1). Đó là lý do tại sao mà các bác sỹ lâm sàng có thể nghĩ đến bệnh lý ung thư ngoài huyết học và chỉ định sinh thiết tổn thương cột sống thay vì kiểm tra tủy xương.

Bảng 3.1. So sánh các trường hợp lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có xâm lấn cột sống

Tác giả	Giới/tuổi	Triệu chứng chính	Vị trí tổn thương	Máu ngoại vi	Rối loạn đông máu
Chúng tôi	Nam/22	Đau xương, yếu 2 chân	Cột sống	Thiếu máu nhẹ	Có
Tay Za Kyaw [5]	Nữ/26	Đau lưng, liệt	Cột sống	Giảm 3 dòng	Không
Savranlar A [6]	Nam/18	Sốt, liệt chi dưới	Cột sống	Thiếu máu, giảm tiểu cầu	Không
Stankova J [7]	Nam/14	Liệt chi dưới	Cột sống	Bình thường	Không
Shah NN [8]	Nam/56	Đau lưng	Cột sống	Giảm bạch cầu	Không

Với bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân đã được kiểm tra tủy xương sớm sau khi chọc dịch não tủy một phần vì bệnh nhân đã có tiền sử chẩn đoán rối loạn sinh tủy từ trước. Do đó bệnh nhân đã được chẩn đoán điều trị sớm. Trước kia, lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào là thể bệnh có tiên lượng xấu, điều trị bệnh chỉ dừng lại ở đa hóa trị liệu kết hợp anthracycline và aracytine cho tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn khoảng 65%, số còn lại tử vong khá sớm do biến chứng chảy máu liên quan đến rối loạn đông máu hoặc kháng trị. Từ khi có ATRA, cục diện hoàn toàn thay đổi với khoảng 90% đạt lui bệnh hoàn toàn trong 5 năm [1]. ATRA cũng cải thiện nhanh chóng tình trạng rối loạn đông máu. Tuy nhiên bệnh

nhân được điều trị với ATRA đơn thuần thông thường dễ tái phát. Vì vậy, kết hợp ATRA và hoá trị liệu sẽ làm giảm tỉ lệ tái phát xuống khoảng 30%, và trên những bệnh nhân có bạch cầu tăng nhanh sẽ ngăn hội chứng ATRA [7], [8]. Bệnh nhân của chúng tôi sau khi có chẩn đoán xác định lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào đã được điều trị bằng Daunorubicin 600mg/ngày trong 3 ngày kết hợp ATRA 40mg/ngày. Kết hợp với điều trị nhiễm khuẩn bằng kháng sinh, điều trị DIC bằng tiêm dưới da heparin trọng lượng phân tử thấp 4000 UI/ngày. Kết quả điều trị sau 7 ngày, bệnh nhân giảm các triệu chứng đau cột sống thắt lưng, giảm tê bì và bắt đầu đi lại được.

IV. KẾT LUẬN

Lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào hiện nay được coi là một thể bệnh có tiên lượng tốt nhất trong nhóm bệnh lơ-xê-mi cấp nhờ cơ chế bệnh sinh của bệnh ngày càng được hiểu rõ và sự ra đời của ATRA trong điều trị. Do biểu hiện thâm nhiễm thần kinh, xương, da,... rất hiếm gặp nên bệnh thường bị bỏ sót trong những trường hợp này. Huyết tủy đồ kết hợp kết quả đột biến đặc trưng là t(15; 17) giúp chẩn đoán xác định bệnh. Chúng tôi báo cáo trường hợp lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có xâm lấn thần kinh và cột sống rất hiếm gặp nhằm làm phong phú thêm các trường hợp lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào bên cạnh những trường hợp điển hình với thiếu máu và rối loạn đông máu nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bruno Kosa Lino Duarte, MD, Ana Carolina Mourão Toreli (2018)**, Improving the Outcomes of Acute Promyelocytic Leukemia in a Limited Resources Setting: The Benefit of Early ATRA Administration in 30-Day Survival. *Blood*, 132 (Supplement 1): 5874.
2. **De la Serna and Vellenga (2008)**. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*, 111 (7), 3395-3402.
3. **Arber D.A. Brunning R.D (2016)**, Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition, Published by the International Agency for Research on Cancer, pp 130-149.
4. **Giorgina Specchia, Francesco Lo Coco (2001)**, Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with All-Trans retinoic acid: A report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 20 (October 15), 2001: pp 4023-4028.
5. **Tay Za Kyaw¹, Jayaranee A.S (2011)**. Myeloid Sarcoma: An Unusual Presentation of Acute Promyelocytic Leukemia Causing Spinal Cord Compression, *Turk J Hematol* 2012; 29: 278-282.
6. **Savranlar A, Ustundag Y, Ozer T, Bayraktaroglu T và cộng sự (2004)** A Thoracic- Epidural Granulocytic Sarcoma case that was Diagnosed Preceding the Onset of and that Recurred Co- Incidental to Acute Promyelocytic Leukemia, Which developed after Surgical treatment. *Acta Med Okayama* 58: 251 -4.
7. **Stankova J, Mitchell D và cộng sự (2006)**. Atypical Presentation of Acute Promyelocytic Leukemia . *Br J Haematol* 132: 379-80.
8. **Shah NN, Stonecypher M, Gopal P và cộng sự (2016)**. Acute Promyelocytic Leukemia presenting as a Paraspinal Mass. *J Community Support Oncol* 14: 126-9.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ CÓ DARATUMUMAB TRÊN 13 BỆNH NHÂN ĐA U TUY TÁI PHÁT KHÁNG TRỊ TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Huỳnh Dương Bích Trâm¹, Suzanne Monivong Cheanh Beaupha¹,
Trương Phạm Hồng Diễm¹, Vy Thế Hà¹, Huỳnh Hồng Hoa¹,
Nguyễn Khắc Tùng¹, Nguyễn Thị Thanh Trúc¹,
Nguyễn Thị bé Út¹, Phan Nam¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị với phác đồ có Daratumumab tại bệnh viện Chợ Rẫy từ ngày 01 tháng 01 năm 2019 đến 31 tháng 07 năm 2022

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tủy tái phát kháng trị được điều trị với phác đồ có Daratumumab tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy từ ngày 01 tháng 01 năm 2019 đến 31 tháng 07 năm 2022

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca

Kết quả

Trong thời gian từ ngày 1/1/2019 đến ngày 31/7/2022, tại khoa Huyết Học Lâm Sàng và Đơn vị điều trị trong ngày bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận tổng cộng 13 bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị được điều trị với phác đồ Daratumumab tham gia vào nghiên cứu. Tại thời điểm đánh giá sau 2 chu kỳ điều trị, hầu hết bệnh nhân đạt đáp ứng bệnh với 5/13 (38.5%) đạt VGPR và 6/13 (46.2%) đạt PR. Tại thời điểm kết

thúc nghiên cứu, có 10 bệnh nhân hoàn tất 4 chu kỳ hoá trị. Đánh giá tại thời điểm kết thúc 4 chu kỳ, ghi nhận tỉ lệ đáp ứng bệnh cao, chiếm 70% với 3/10 (30%) đạt VGPR và 4/10 (40%) đạt PR. Theo dõi 13 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận biến chứng huyết học là biến chứng thường gặp nhất, 5/13 bệnh nhân xuất hiện biến chứng huyết học, hầu hết ghi nhận biến chứng độ II/III, cần phải truyền máu hỗ trợ. Biến chứng thường gặp thứ hai là độc tính thần kinh ngoại biên, độc tính này thường ghi nhận độ I/II và không cần phải ngưng liệu trình hoá trị.

Kết luận:

Đa u tủy là bệnh lý ác tính không thể chữa khỏi với hầu hết bệnh nhân tái phát. Việc thêm Daratumumab vào phác đồ điều trị mang lại hiệu quả cao với tỷ lệ đáp ứng bệnh toàn bộ hơn 80%. Bên cạnh đó, tính an toàn cao khi sử dụng phác đồ có Daratumumab với hầu hết tác dụng phụ có thể kiểm soát được trên lâm sàng. Tuy nhiên, cần số lượng mẫu lớn hơn để củng cố thêm tính hiệu quả và an toàn của phác đồ này trên đối tượng đa u tủy tái phát kháng trị.

Từ khoá: Đa u tủy tái phát kháng trị, Daratumumab

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF DARATUMUMAB REGIMENT IN TREATMENT OF 13 RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Dương Bích Trâm

ĐT: 0369.339.800

Email: hdbtram2201@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 09/8/2022

Ngày duyệt bài: 23/9/2022

MYELOMA (RRMM) PATIENTS IN CHO RAY HOSPITAL

Objective:

Initial evaluation of Daratumumab regimen in treatment of 13 RRMM patients in Cho Ray Hospital from 1st January 2019 to 31st July 2022

Subjects and Methods:

Subjects: All RRMM patients received therapy with Daratumumab at Hematology Department at Cho Ray Hospital from 1st January 2019 to 31st July 2022

Methods: Descriptive and observational study

Results: From 1st January 2019 to 31st July 2022, at Cho Ray hospital, we had 13 RRMM patients who treated with Daratumumab regimens enrolled in the study. After 2 cycles of chemotherapy, most patients achieved disease response, in which 5/13 (38.5%) patients achieved VGPR and 6/13 (46.2%) achieved PR. At the end of the study, 10 patients completed 4 cycles of chemotherapy. After 4 cycles of chemotherapy, the response rate is approximately 70%, in which 3/10 (30%) patients achieved VGPR and 4/10 (40%) achieved PR. Following 13 patients, hematologic adverse event is the most common, 5/13 patients appeared hematological adverse event of grade II/III and required supportive blood transfusion. The second common adverse event is peripheral neurotoxicity, which is usually grade I/II and does not require discontinuation of chemotherapy.

Conclusion:

Multiple myeloma is an incurable malignancy and almost all patients eventually relapse. Adding Daratumumab to the treatment regimen is highly effective because the response rate is more than 80%. Besides, the patients' safety is ensured when using Daratumumab-based regimen because most side effects can be controlled clinically. However, a larger sample

size is needed to further reinforce the efficacy and safety of this regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma.

Keywords: Relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM), Daratumumab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy là một bệnh không thể chữa khỏi và sự đáp ứng với điều trị là khác nhau giữa các bệnh nhân [2],[8]. Tuy nhiên việc điều trị đã dần tiến bộ trong 10 năm qua.

Những tiến bộ ban đầu trong liệu pháp điều trị đa u tủy bao gồm Melphalan và Prednisone, hóa trị liệu kết hợp, sau đó là Melphalan liều cao, và gần đây là ghép tế bào gốc máu ngoại vi. Những tiến bộ đáng kể trong hơn 10 năm qua là do sự chấp thuận của FDA đối với các chất ức chế proteasome như Bortezomib, Carfilzomib và Ixazomib; thuốc điều hòa miễn dịch Thalidomide, Lenalidomide và Pomalidomide; chất ức chế histone deacetylase (HDAC) Panobinostat; cũng như các kháng thể đơn dòng Elotuzumab và Daratumumab [6].

Tuy nhiên, MM vẫn là một bệnh ác tính không thể chữa khỏi với hầu hết bệnh nhân bị tái phát và cần điều trị thêm [5]. Đặc biệt, tiên lượng của những bệnh nhân MM đã được điều trị ít nhất ba phác đồ điều trị trước đó, những người đã trở nên kháng kép với IMiD (Lenalidomide hoặc Pomalidomide) và PI (Bortezomib hoặc Carfilzomib) và những người đã tiếp xúc với chất alkyl hóa, là rất kém với thời gian sống sót không có biến cố và thời gian sống sót toàn bộ chỉ lần lượt là 5 và 13 tháng [3].

Với sự ra đời của kháng thể đơn dòng, đặc biệt là sự chấp thuận Daratumumab trong thực hành lâm sàng điều trị RRMM đã cải thiện đáng kể về OS, cũng như PFS, thể hiện qua các nghiên cứu lâm sàng ở nước ngoài.

Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu với tên đề tài: “Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ có Daratumumab trên bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị tại bệnh viện Chợ Rẫy”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tủy tái phát/kháng trị được điều trị với phác đồ có Daratumumab tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy từ ngày 01 tháng 01 năm 2019 đến 31 tháng 07 năm 2022

2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tủy tái phát/kháng trị tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy từ ngày 01 tháng 01 năm 2019 đến 31 tháng 07 năm 2022

Sử dụng phác đồ có Daratumumab

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân ngưng điều trị phác đồ có Daratumumab khi chưa hoàn thành ít nhất 2 chu kỳ

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca

Các bước tiến hành:

Lập danh sách hồ sơ bệnh án những bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ

Thu thập số liệu lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, dựa vào hồ sơ bệnh án theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu

Xử lý và phân tích kết quả từ số liệu thu thập được:

- Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh
- Đánh giá đáp ứng bệnh sau mỗi 2 chu kỳ phác đồ có Daratumumab
- Tác dụng phụ trong quá trình điều trị

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

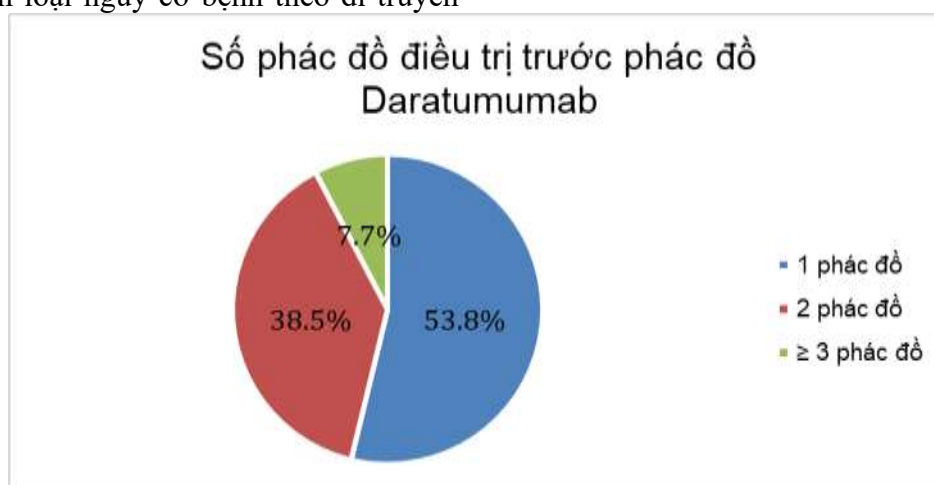
Trong thời gian từ ngày 1/1/2019 đến ngày 31/7/2022, tại khoa Huyết Học Lâm Sàng và Đơn vị điều trị trong ngày bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận tổng cộng 13 bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị được điều trị với phác đồ Daratumumab tham gia vào nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tổng số bệnh nhân		13
Tuổi trung bình lúc điều trị Daratumumab		54.8 tuổi (38 – 70)
Giới	Nam	5 (28.5%)
	Nữ	8 (61.5%)
Giai đoạn bệnh (R-ISS)	IA	4 (30.8%)
	IIA	3 (23.1%)
	IIIA	6 (46.2%)
Nguy cơ di truyền tế bào	Cao	6 (46.2%)
	Chuẩn	7 (53.8%)
Ghép trước khi dùng Daratumumab	Có	4 (30.8%)
	Không	9 (69.2%)
Phác đồ chứa Daratumumab	DVd	6 (46.2%)
	DRd	7 (53.8%)

Trong nghiên cứu, chúng tôi báo cáo 13 trường hợp bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị có độ tuổi trung bình là 54.8 tuổi, thấp nhất là 38 và cao nhất là 70. Bệnh ưu thế ở nữ hơn nam với tỷ lệ Nam : Nữ là 1: 2. Trong 13 bệnh nhân này, có 4 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn IA, 3 bệnh nhân giai đoạn IIA và 6 bệnh nhân giai đoạn IIIA. Phân loại nguy cơ bệnh theo di truyền

tế bào cho 13 bệnh nhân này cho thấy tỷ lệ nguy cơ cao tương đương với nguy cơ chuẩn. 4/13 bệnh nhân đã tham gia vào ghép tế bào gốc trước khi sử dụng Daratumumab, trong đó có 2 bệnh nhân đã tham gia tự ghép 2 lần. 13 bệnh nhân này được phân bố ngẫu nhiên với tỷ lệ tương đương nhau giữa 2 phác đồ DVd và DRd.



Biểu đồ 1: Số phác đồ điều trị trước khi sử dụng phác đồ chứa Daratumumab

Hầu hết bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị tham gia vào nghiên cứu chỉ điều trị 1 phác đồ chuẩn trước khi điều trị phác đồ có Daratumumab. Chỉ có 1/13 bệnh nhân điều trị nhiều hơn 3 phác đồ, cụ thể là bệnh nhân đã điều trị 5 phác đồ trước đó.

3.2. Kết quả sau điều trị

Bảng 2: Đánh giá đáp ứng sau điều trị

Thời điểm đánh giá	Đặc điểm đánh giá	Số bệnh nhân, phần trăm (n, %)
Sau 2 chu kì (n = 13)	VGPR	5 (38.5%)
	PR	6 (46.2%)
	SD	2 (15.3%)
Sau 4 chu kì (n = 10)	VGPR	3 (30%)
	PR	4 (40%)
	SD	2 (20%)
	PD	1 (10%)

Theo dõi 13 bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị điều trị phác đồ có Daratumumab, đánh giá bệnh nhân sau mỗi 2 chu kỳ.

Tại thời điểm đánh giá sau 2 chu kỳ điều trị, hầu hết bệnh nhân đạt đáp ứng bệnh với 38.5% đạt VGPR và 46.2% đạt PR. 2/13 bệnh nhân đạt SD sau 2 chu kỳ trong đó có 1 bệnh nhân đa u tủy nguy cơ cao, tái phát sau 2 lần tự ghép tế bào gốc và 1 bệnh nhân đa u tủy nguy cơ chuẩn kháng trị với phác đồ VCD.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 10 bệnh nhân hoàn tất 4 chu kỳ hoá trị. Đánh giá tại thời điểm kết thúc 4 chu kỳ, ghi nhận tỉ lệ đáp ứng bệnh cao, chiếm 70% với 30% đạt VGPR và 40% đạt PR. 2/10 bệnh nhân đạt SD, 1/10 bệnh nhân PD. Bệnh nhân đánh giá bệnh tiến triển là bệnh nhân tái phát sau tự ghép tế bào gốc 2 lần, sau 2 chu kỳ đánh giá bệnh là SD, nhưng sau 4 chu kỳ, bệnh tiến triển với sự tăng kích thước rõ rệt của u tương bào.

3.3. Tác dụng phụ khi điều trị với phác đồ có Daratumumab

Bảng 3: Biến chứng trong điều trị

Biến chứng	Độ I/II (n)	Độ III/IV (n)
Giảm tiểu cầu	1	1
Thiếu máu	2	2
Giảm BCH	1	3
Thần kinh ngoại biên	4	
Tiêu chảy	1	

Theo dõi 13 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận biến chứng huyết học là biến chứng thường gặp nhất, 5/13 bệnh nhân xuất hiện biến chứng Huyết Học, hầu hết ghi nhận biến chứng độ II/III. Trong 5 bệnh nhân đó, có 2 bệnh nhân xuất hiện cùng lúc biến chứng trên cả 3 dòng tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) và yêu cầu phải truyền máu hỗ trợ. Biến chứng thường gặp thứ 2 là bệnh thần kinh ngoại biên, với 4/13 bệnh nhân có biến chứng thần kinh ngoại biên, nhưng chỉ ghi nhận ở độ I và không cần phải ngưng điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Đa u tủy là bệnh lý ác tính không thể chữa khỏi với hầu hết bệnh nhân bị tái phát và cần điều trị thêm. Trong nghiên cứu của

chúng tôi trên 13 bệnh nhân ghi nhận độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán tái phát kháng trị là 54.8 tuổi, thấp hơn so với nghiên cứu SIRIUS (n = 106; 63.5) [4], nghiên cứu CASTOR (n = 251; 64) [7] và nghiên cứu POLLUX (n = 286; 64) [1].

Tỷ lệ đáp ứng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi sau 2 chu kỳ và sau 4 chu kỳ lần lượt là 84.7% và 70%. Tỷ lệ đáp ứng bệnh tương đương với kết quả ghi nhận được trong nghiên cứu CASTOR (n = 498; 83%) [7], tuy nhiên thấp hơn so với kết quả đạt được trong nghiên cứu POLLUX (n = 286; 93%) [1]. Trong thời gian nghiên cứu cũng ghi nhận 5 bệnh nhân tham gia vào ghép tế bào gốc tự thân sau khi đạt đáp ứng với phác đồ có Daratumumab. Độ tuổi trung bình tại thời

điểm ghép là 52 tuổi, trong đó thấp nhất là 40 tuổi, cao nhất là 61 tuổi, 3 bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao theo di truyền tế bào, 2 bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ chuẩn. 3 bệnh nhân được điều trị với phác đồ DRd và 2 bệnh nhân điều trị với phác đồ DVd. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng, việc sử dụng Daratumumab mang lại hiệu quả cao trên bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị, kể cả trong trường hợp bệnh nhân tái phát hoặc kháng trị với nhiều liệu pháp điều trị trước đó hoặc bệnh nhân tái phát sau ghép tế bào gốc trước đó.

Về tác dụng phụ, trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 2 tác dụng phụ thường gặp nhất là độc tính về huyết học và bệnh lý thần kinh ngoại biên. Kết quả của chúng tôi ghi nhận được tương tự trong nghiên cứu CASTOR [7] với tỉ lệ giảm tiểu cầu chiếm 60%, thiếu máu chiếm 28%, giảm bạch cầu hạt chiếm 19% và bệnh thần kinh ngoại biên chiếm 50%, trong nghiên cứu POLLUX [1], giảm bạch cầu chiếm 65%, thiếu máu chiếm 40% và giảm tiểu cầu chiếm 31%. Hầu hết các tác dụng phụ xảy ra trong quá trình sử dụng Daratumumab có thể kiểm soát được về mặt lâm sàng và bệnh nhân không phải ngưng thuốc trong liệu trình điều trị. Trong 4 trường hợp xuất hiện độc tính thần kinh ngoại biên có 3 trường hợp điều trị với phác đồ DVd và 1 trường hợp điều trị phác đồ DRd. Điều này có thể do biến chứng thần kinh ngoại biên xuất hiện nhiều hơn khi kết hợp cùng với Bortezomib, một loại thuốc có biến chứng thường gặp là độc tính thần kinh ngoại biên. Trong một số nghiên cứu về sử dụng Daratumumab có ghi nhận biến chứng phản

ứng liên quan đến tiêm truyền Daratumumab, và thường xảy ra ở lần truyền đầu tiên, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có phản ứng tiêm truyền, có thể là do sự kết hợp nhiều loại thuốc dự phòng theo các phác đồ khuyến cáo.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu của chúng tôi trên 13 bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị được điều trị với phác đồ có Daratumumab cho thấy:

Sau 2 chu kì điều trị, có 11/13 (84.6%) bệnh nhân đạt đáp ứng bệnh, trong đó 38.5% đạt VGPR và 46.2% đạt PR. Tại thời điểm sau 4 chu kì điều trị, 9/10 (90%) bệnh nhân đạt đáp ứng bệnh với 30% đạt VGPR và 40% đạt PR. Phác đồ có Daratumumab mang lại hiệu quả cao trong điều trị bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị.

Độc tính ghi nhận được thường gặp nhất là độc tính về huyết học, hầu hết là mức độ III, trong đó, 5 bệnh nhân cần phải truyền máu hỗ trợ. Độc tính thường gặp thứ hai là độc tính thần kinh ngoại biên mức độ I/II. Các độc tính xảy ra không yêu cầu phải ngưng liệu pháp hoá trị trên bệnh nhân. Từ đó cho thấy, phác đồ có Daratumumab được sử dụng an toàn cho bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dimopoulos M. A., Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis N. J., et al. (2016), "Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma". *N Engl J Med*, 375 (14), pp. 1319-1331.

2. **Kim K, Lee JH, Kim JS, Min CK, Yoon SS, et al.** (2014), "Clinical profiles of multiple myeloma in Asia—an Asian Myeloma Network study". *Am J Hematol*, 89, pp. 751–6.
3. **Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, al et** (2017), "Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study". *Leukemia*, 31 (11), pp. 2443–8.
4. **Lonial Sagar, Weiss Brendan M., Usmani Saad Z., Singhal Seema, Chari Ajai, et al.** (2016), "Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial". *The Lancet*, 387 (10027), pp. 1551-1560.
5. **Nijhof I. S., van de Donk Nwcj, Zweegman S., Lokhorst H. M.** (2018), "Current and New Therapeutic Strategies for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Update". *Drugs*, 78 (1), pp. 19-37.
6. **Nooka A. K., Kaufman J. L., Hofmeister C. C., Joseph N. S., Heffner T. L., et al.** (2019), "Daratumumab in multiple myeloma". *Cancer*, 125 (14), pp. 2364-2382.
7. **Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka A. K., Masszi T., et al.** (2016), "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma". *N Engl J Med*, 375 (8), pp. 754-66.
8. **Torimoto Y, Shindo M, Ikuta K, Y. Kohgo** (2015), "Current therapeutic strategies for multiple myeloma". *Int J Clin Oncol*, 20 (3), pp. 423-30.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ĐA U TUYẾT XƯƠNG BẰNG PHÁC ĐỒ HOÁ TRỊ LIỆU ĐƠN THUẦN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW

Vũ Đức Bình¹, Nguyễn Thuỳ Dương¹,
Nguyễn Lan Phương¹, Phạm Văn Anh¹,
Lưu Thị Thu Hương¹, Nguyễn Thị Thảo¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhân Đa u tủy xương mới chẩn đoán tuổi ≤ 65 và theo dõi thời gian sống thêm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 153 bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tủy xương mới tuổi từ 18 đến 65 tuổi từ năm 2019- 2020, không mắc các bệnh lý kèm theo, điều trị bằng phác đồ hoá trị liệu đơn thuần.

Kết quả: Sau 3 chu kỳ tấn công đầu tiên, có 27 BN (17,65%) không đáp ứng điều trị, phải đổi phác đồ điều trị. Sau 6 chu kỳ điều trị, có 96 BN (62,7%) $\geq$ ĐUHT, 41 BN (26,8%) ĐUMPRT. Có 2 bệnh nhân tiến triển sau 6 chu kỳ và 9 BN tử vong do biến chứng nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi. Bảng các phác đồ hóa trị liệu với thời gian theo dõi đến 42,8 tháng: OS tại thời điểm 2 năm là 79,6 %, 3 năm là 66,2%. EFS sau 2 năm là 54,1%.

Kết luận: VTD là phác đồ được sử dụng phổ biến cho BN ĐUTX mới chẩn đoán trong giai đoạn 2019-2020. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị, cũng như OS và EFS ở BN ĐUTX nhóm nguy cơ cao,

bệnh giai đoạn III và nhóm có tổn thương thận kèm theo kém hơn so với hai nhóm còn lại.

Từ khoá: Điều trị đa u tủy xương, hoá trị liệu đơn thuần.

SUMMARY

Objective: Evaluating the treatment response of newly diagnosed multiple myeloma ≤ 65 years and monitoring survival time.

Patients and methods: 153 patients with newly diagnosed multiple myeloma, aged 18 to 65 years old from 2019 – 2020 without comorbidities, only chemotherapy treatment.

Result: After the first 3 cycles of attack, there were 27 patients (17,65%) who did not respond to treatment, had to change regimen. After 6 cycles, there were 96 patients (62,7%) $\geq$ complete response, 41 patients (26,8%) very good partial response. There were 2 patients progressed after 6 cycles and 9 patients died due to complications of sepsis and pneumonia. Following up time to 42,8 months: OS at 2 years was 79.6%, 3 years was 66,2%, EFS after 2 years was 54,1%.

Conclusion: VTD is the most commonly used regimen for newly diagnosed multiple myeloma from 2019 – 2020. The rate of post treatment, OS and EFS in high risk group, grade III and renal failure were lower.

Keywords: Multiple myeloma treatment, chemotherapy alone

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Anh
SĐT: 0333.726.666.

Email: drvananh3107@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/9/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/9/2022

Ngày duyệt bài: 30/9/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý ác tính dòng tương bào của tủy xương, bệnh chiếm khoảng 1% các bệnh ác tính nói chung và xấp xỉ 10% bệnh lý huyết học ác tính [1]. Trải qua nhiều thập kỷ, với sự ra đời của các tác nhân mới, đã có một sự cải thiện đáng kể về thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS - Progression Free Survival) và thời gian sống chung toàn bộ (OS - Overall Survival) của bệnh nhân ĐUTX [2]. Mặc dù ghép tế bào gốc (TBG) tự thân vẫn là một phương pháp điều trị tiêu chuẩn và giúp cải thiện rõ rệt thời gian sống thêm của bệnh [3]. Nhưng không phải bệnh nhân nào cũng có đủ điều kiện để thực hiện ghép TBG tự thân, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “**Đánh giá kết quả điều trị bệnh đa u tủy xương bằng phác đồ hóa trị liệu đơn thuần tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương**”. Với mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị bệnh nhân ĐUTX mới chẩn đoán tuổi ≤ 65 và theo dõi thời gian sống thêm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

- Đối tượng nghiên cứu: 153 bệnh nhân (BN) chẩn đoán xác định ĐUTX mới tuổi từ 18 đến 65 tuổi, thể trạng tốt, không mắc các bệnh lý nội khoa.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.3. Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐUTX theo IMWG 2014 [1].

- Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo IMWG 2005 [1].

- Chẩn đoán nhóm nguy cơ theo IMWG 2016 [5].

- Tiêu chí đánh giá đáp ứng theo NCCN 2022 [6].

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: 2019 – 2020, theo dõi đến tháng 8/2022.

- Địa điểm thực hiện: Khoa bệnh máu tổng hợp (H5).

2.5. Xử lý số liệu: Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=153)

	n (%)	
Tuổi	58,07 $\pm$ 6,33 (32 – 65)	
Giới	Nam	71 (46,4%)
	Nữ	82 (53,6%)
Thể bệnh	IgA	40 (26,14%)
	IgG	86 (56,21%)
	Chuỗi nhẹ đơn thuần	27 (17,65%)
Giai đoạn bệnh	I	25 (16,34%)

		n (%)
Nhóm nguy cơ	II	53 (36,64%)
	III	75 (49,02%)
	Tiêu chuẩn	43 (28.1%)
	Trung bình	9 (5.9%)
	Cao	101 (66%)
Đau xương		138(90,2)
Gãy xương		21(13,7)
Nhiễm khuẩn		34(22,2)
U tương bào		25(16,3)
Không triệu chứng		8(5,2%)
Suy thận		18(11.8)
Thiếu máu		108 (70.6%)
Tăng Calci huyết		20 (13.1%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 58,07 tuổi. Gặp chủ yếu bệnh nhân thuộc thể bệnh IgG (56,21%), giai đoạn 3 (49,02%), nhóm nguy cơ cao (66%). Tại thời điểm chẩn đoán, 90,2% bệnh nhân có đau xương, tỷ lệ bệnh nhân gãy xương và nhiễm khuẩn ít gặp hơn, đặc biệt 5,2% bệnh nhân không có triệu chứng, 70,6% bệnh nhân thiếu máu, tỷ lệ bệnh nhân suy thận và tăng calci máu lần lượt là 11,8% và 13,1%.

3.2. Tỷ lệ phác đồ khởi điểm ban đầu:

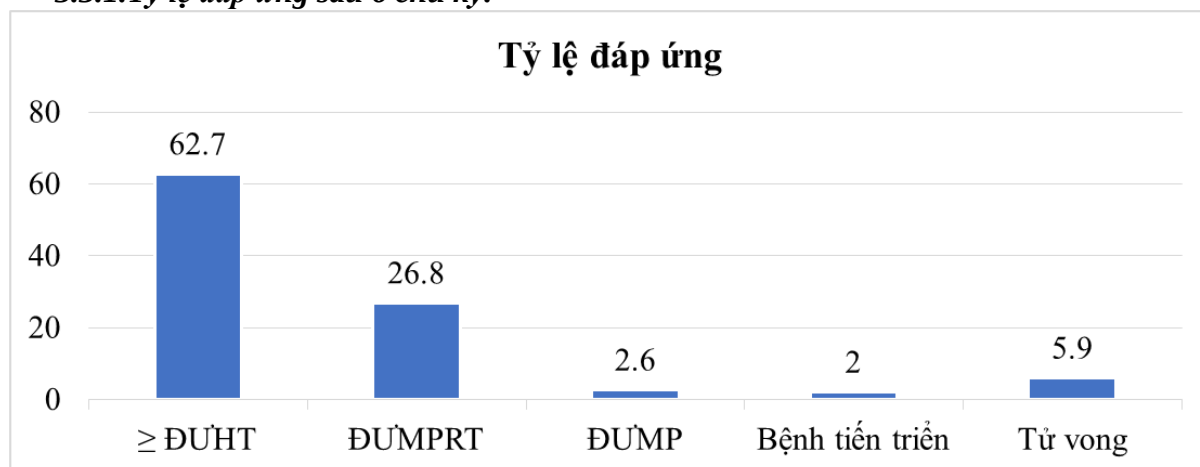
Bảng 2: Tỷ lệ phác đồ khởi điểm (n= 153)

Phác đồ Nguy cơ	VTD	VTD-C	VRD, VRD-C	Tổng
Nguy cơ tiêu chuẩn n (%)	36 (83,7%)	4 (9,3%)	3 (7,0%)	43 (100%)
Nguy cơ TB n (%)	8 (88,8%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	9 (100%)
Nguy cơ cao n (%)	84 (83,3%)	10 (9,9%)	7 (7,8%)	101 (100%)
Tổng	128 (83,66%)	14 (9,15%)	11 (7.19%)	153 (100%)

Nhận xét: VTD là phác đồ được lựa chọn nhiều nhất cho khởi đầu điều trị cho bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu (83,66%). Nhóm nguy cơ cao tỷ lệ điều trị PD VTD chiếm 83.3%, VTD-C 9,9%, VRD và VRD-C 7,8%.

3.3. Đáp ứng điều trị:

3.3.1. Tỷ lệ đáp ứng sau 6 chu kỳ:



Biểu đồ 1: Tỷ lệ đáp ứng sau 6 chu kỳ (n= 153).

Nhận xét: Sau 6 chu kỳ điều trị, 96 BN (62,7%) ≥ ĐUHT, 41 BN (26,8%) ĐU'MPRT. Có 2% bệnh nhân tiến triển sau 6 chu kỳ và 5,9%BN tử vong do biến chứng nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi.

3.3.2. Tỷ lệ đáp ứng theo nhóm nguy cơ:

Bảng 3: Tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 6 chu kỳ theo nhóm nguy cơ (nhóm không đổi phác đồ và nhóm đổi phác đồ)

Nguy cơ		≥ ĐUHT	ĐU'MPRT	ĐU'MP	BTT	TV	Tổng
Tiêu chuẩn	Nhóm 1	26 (70,3%)	11 (29,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	37 (100%)
	Nhóm 2	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
Trung bình	Nhóm 1	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
	Nhóm 2	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Cao	Nhóm 1	46 (59,7%)	24 (31,2%)	3 (3,9%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)	77 (100%)
	Nhóm 2	13 (59,1%)	4 (18,2%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	22 (100%)
Tổng	Nhóm 1	79 (64,8%)	36 (29,5%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	3 (2,5%)	122 (100%)
	Nhóm 2	17 (63%)	5 (18,5%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	27 (100%)

*Nhóm 1: Nhóm không đổi phác đồ (n=122), Nhóm 2: Nhóm đổi phác đồ (n=27)

Nhận xét: Nhóm không phải đổi phác đồ, điều trị sau 6 chu kỳ có 64,8% BN đạt $\geq$ ĐUHT, 29,5% BN ĐUMPRT, 3 BN (2,5%) tử vong. Nhóm đổi phác đồ điều trị, sau 6 chu kỳ có 63% bệnh nhân đạt $\geq$ đáp ứng hoàn toàn, 18,5% bệnh nhân đáp ứng một phần rất tốt, 2 bệnh nhân (7,4%) tử vong.

3.3.3. Tỷ lệ đáp ứng theo giai đoạn bệnh:

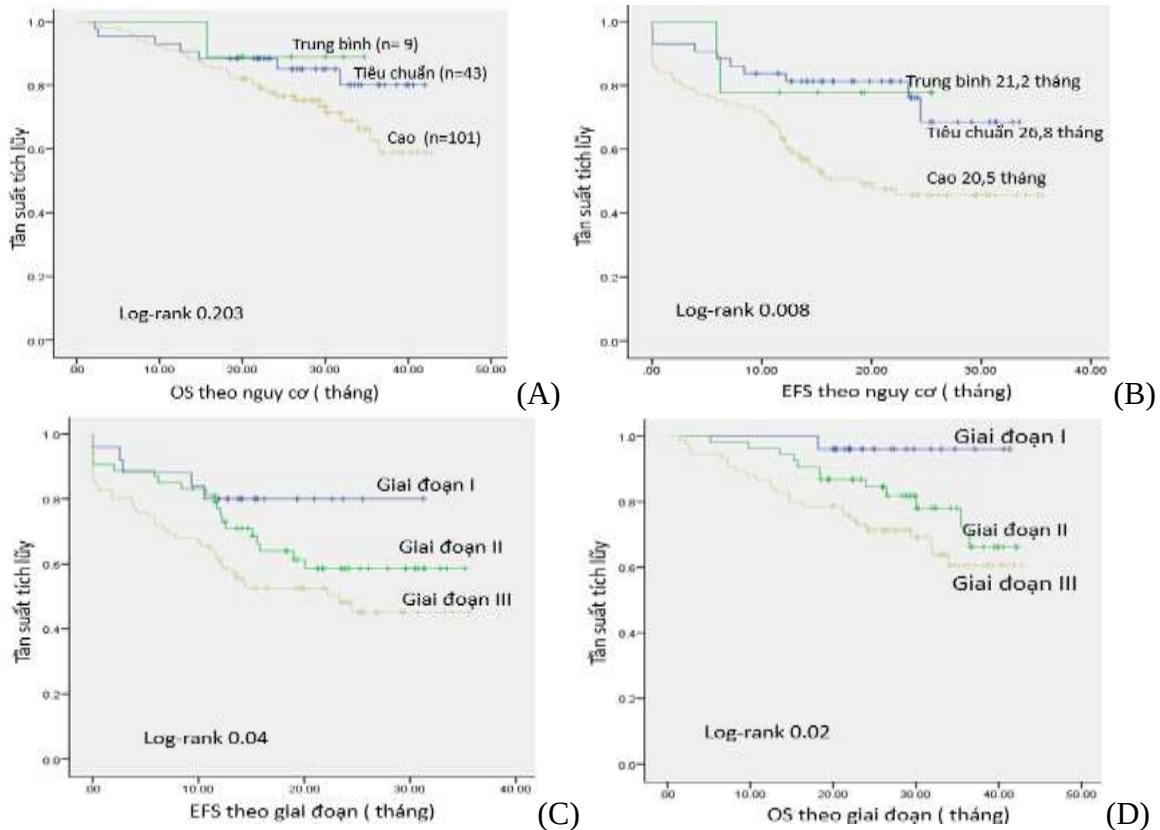
Bảng 4: Tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 6 chu kỳ theo giai đoạn bệnh (nhóm không đổi phác đồ và nhóm đổi phác đồ)

Giai đoạn		$\geq$ ĐUHT	ĐUMPRT	ĐUMP	BTT	TV	Tổng
I	Nhóm 1	13 (76,5%)	4 (23,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (100%)
	Nhóm 2	7 (87,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	8 (100%)
II	Nhóm 1	28 (68,3%)	10 (24,4%)	0 (0%)	1 (2,4%)	2 (4,9%)	41 (100%)
	Nhóm 2	9 (75%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	12 (100%)
III	Nhóm 1	38 (59,4%)	22 (34,4%)	3 (4,7%)	0 (0%)	1 (1,5%)	64 (100%)
	Nhóm 2	1 (14,3%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0 (0%)	7 (100%)
Tổng	Nhóm 1	79 (64,7%)	36 (29,5%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	3 (2,5%)	122 (100%)
	Nhóm 2	17 (63%)	5 (18,5%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	27 (100%)

*Nhóm 1: Nhóm không đổi phác đồ ($n=122$), Nhóm 2: Nhóm đổi phác đồ ($n=27$)

Nhận xét: Nhóm không đổi phác đồ điều trị sau 6 chu kỳ, tỷ lệ BN giai đoạn I, II, III đạt đáp ứng $\geq$ một phần rất tốt lần lượt là 100%, 92,7%, 93,8%. Nhóm đổi phác đồ điều trị sau 6 chu kỳ, tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng $\geq$ một phần rất tốt ở các giai đoạn I, II, III lần lượt là 87,5%, 83,3%, 71,4%.

3.5. Theo dõi thời gian sống thêm



Biểu đồ 4: Thời gian sống thêm

(A)(B) Thời gian sống thêm theo nhóm nguy cơ
(C)(D) thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ ước tính của nhóm nguy cơ tiêu chuẩn là $36,9 \pm 1,7$ tháng, nhóm nguy cơ trung bình là $32,6 \pm 1,9$ tháng, nhóm nguy cơ cao là $34,2 \pm 1,4$ tháng. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,2$. Thời gian sống thêm không biến cố ước tính của nhóm nguy cơ tiêu chuẩn là $26,8 \pm 1,8$ tháng, nhóm nguy cơ trung bình là $21,2 \pm 2,7$ tháng, nhóm nguy cơ cao là $20,5 \pm 1,5$ tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008$.

Thời gian sống thêm toàn bộ ước tính BN ở giai đoạn I là $40,3 \pm 0,9$ tháng, giai đoạn II là $36,3 \pm 1,4$ tháng, giai đoạn III là $32,9 \pm 1,6$ tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$. OS sau 2 năm lần lượt là 96%, 81,8%, 74,4%. Thời gian sống thêm không

biến cố ước tính của giai đoạn I là $25,9 \pm 2,1$ tháng, giai đoạn II là $24,6 \pm 1,8$ tháng, giai đoạn III là $20,4 \pm 1,6$ tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,046$.

IV. BÀN LUẬN

Mặc dù ĐUTX là căn bệnh không thể chữa khỏi, nhưng khả năng sống chung toàn bộ đã được cải thiện trong nhiều thập kỉ qua với sự ra đời của nhiều thuốc mới. BN ĐUTX mới chẩn đoán đủ điều kiện ghép TBG tự thân, thì điều trị tiêu chuẩn vẫn là hoá trị liều cao sau đó là ghép TBG tự thân và điều trị duy trì [7]. Hiệu quả cũng như độc tính của ghép TBG tự thân và điều trị phác đồ hoá trị đơn thuần nên được xem xét và đánh giá lại trong những kỉ nguyên mới như

hiện nay. Các phác đồ VTD, VRD, VCD vẫn chứng minh được hiệu quả khi tỷ lệ BN đạt đáp ứng $\geq$ ĐUMPRT cao, kéo dài OS, PFS cho BN ĐUTX mới chẩn đoán.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 153 BN ĐUTX mới chẩn đoán tuổi ≤ 65 tuổi, không mắc bệnh lý nội khoa, độ tuổi trung bình 58,07, tỷ lệ nam/nữ là 0.87. ĐUTX IgG là thể bệnh hay gặp nhất với 56,21% và thấp nhất là chuỗi nhẹ 17,65%, bệnh chủ yếu ở giai đoạn II,III và thuộc nhóm nguy cao.(bảng 1). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Libourel trên 196 BN ĐUTX mới chẩn đoán [8] và nghiên cứu của tác giả Bagratubi trên 200 BN ĐUTX mới chẩn đoán [9].

Tại thời điểm chẩn đoán, có 90,2% BN có đau xương, chủ yếu là đau cột sống thắt lưng, xương sườn và xương bả vai, 13,7% BN có gãy xương, chủ yếu là xương cánh tay, sau va đập nhẹ hoặc gãy xương tự nhiên [10]. Sự tăng sinh ác tính tế bào dòng Plasmato trong tủy xương, lấn át dòng hồng cầu, cùng với thận bị tổn thương giảm tổng hợp erythropietin, nên chúng tôi gặp đến 70,6% BN có thiếu máu với Hb $< 100\text{g/l}$, suy thận và tăng calci huyết gặp tỷ lệ thấp hơn (bảng 1). Nghiên cứu của Suzan Thanh Thanh (2016), cũng cho kết quả tương tự với thiếu máu là 87,2%, tăng calci huyết là 18.18% [11]. Nhiễm trùng chủ yếu là viêm phổi hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu, u tương bào cũng gặp tỷ lệ tương ứng là 22,2% và 15%. Đặc biệt, có 5,2% BN không xuất hiện triệu chứng, chỉ tình cờ phát hiện bệnh khi kiểm tra sức khỏe hoặc được chẩn đoán tại nhiều chuyên khoa khác.

Lựa chọn phác đồ điều trị cho BN ĐUTX mới chẩn đoán cần cân nhắc trên nhiều khía cạnh khác nhau như: thể trạng BN, điều kiện kinh tế, tính sẵn có phác đồ. VTD là phác đồ

cơ bản có hiệu quả cho BN ĐUTX mới chẩn đoán. Năm 2019- 2020 tại viện Huyết học-Truyền máu Trung ương, VTD là phác đồ được lựa chọn sử dụng nhiều nhất với 83,66%, VTD-C là 9,15%, phác đồ có Lenalidomide như VRD, VRD_C đã bắt đầu sử dụng để điều trị với tỷ lệ 7,19%.

Sau 3 chu kì tấn công đầu tiên, có 79,74% BN đạt được đáp ứng $\geq$ ĐUMPRT không phải đổi phác đồ, tiếp tục điều trị, 17,65% (26 BN) đáp ứng kém cần thay đổi phác đồ. Nhóm thay đổi phác đồ chủ yếu ở những BN trong nhóm nguy cơ cao, và phác đồ khởi điểm ban đầu điều trị là VTD. Phác đồ được lựa chọn để thay thế chủ yếu là phác đồ có Lenalidomide chiếm tỷ lệ 74,0%. Có 2,61% (4 BN) tử vong trong 3 chu kì điều trị đầu tiên.

Tiếp tục theo dõi đến khi BN hoàn thành 6 chu kì điều trị, chúng tôi ghi nhận 62,7% BN đạt đáp ứng $\geq$ ĐUHT, 26,8% đạt ĐUMPRT, 2,6% đạt ĐUMP, 2% bệnh tiến triển và 5,9% tử vong tính chung trong quá trình điều trị (biểu đồ 1). Trong cả hai nhóm đổi phác đồ và nhóm không đổi phác đồ sau 3 đợt điều trị tấn công, tỷ lệ đáp ứng của nhóm nguy cơ tiêu chuẩn và nhóm nguy cơ trung bình đều cao hơn nhóm nguy cơ cao (bảng 3), bệnh nhân giai đoạn I, II cũng có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với giai đoạn III (bảng 4). Đánh giá riêng cho nhóm điều trị phác đồ VTD cả 6 chu kì, tỷ lệ BN đáp ứng $\geq$ ĐUHT là 64,3%, và nhóm nguy cơ cao chỉ đạt 58,3%. Các phác đồ VRD, VRD_C, VTD_C tuy số lượng BN không nhiều nhưng bước đầu đã cho thấy hiệu quả vượt trội trên nhóm nguy cơ cao với tỷ lệ đáp ứng $\geq$ ĐUHT là 85.7%. Sau 6 chu kì đi đầu tiên, 9 BN tử vong trong quá trình điều trị, chủ yếu do nhiễm khuẩn, viêm phổi, suy hô hấp, bệnh tiến triển. Đồng thời, chúng tôi cũng thấy

rằng tác dụng phụ hay gặp nhất sau điều trị là tổn thương thần kinh ngoại biên chiếm tỷ lệ 88,2%, nhiễm khuẩn hô hấp và viêm phổi chiếm 77,1%, tỷ lệ huyết khối gặp ít nhất chiếm 7,8%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình ước tính là 35,4 tháng. Kết quả của chúng tôi tương đương với Virginia Bove (2020) khi nghiên cứu trên 282 BN ≤ 65 tuổi, điều trị bằng phác đồ có hoặc không có Bortezomib, với thời gian sống thêm trung bình là 37 tháng [15]. Thời gian sống thêm không biến cố (EFS) trung bình ước tính 23,2 tháng. Kết quả tương đương với nghiên cứu của F. Gay năm 2017 trên 261 BN trẻ tuổi được điều trị bằng hoá trị kết hợp Lenalidomide, với EFS là 24 tháng. EFS tại thời điểm 4 năm của nhóm không ghép là 54% [16].

OS theo nhóm nhóm nguy cơ, ở cả 3 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt. Nhưng EFS của nhóm nguy cơ tiêu chuẩn thì dài hơn sơ với hai nhóm còn lại. Kết quả của chúng tôi tuy khác biệt về OS nhưng lại tương đồng về EFS với nghiên cứu của Boyd và cộng sự [17]. Sự khác biệt là do tỉ lệ BN của 3 nhóm nguy cơ trong nghiên cứu không tương đương nhau, nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ đến 66,0%. OS và EFS theo giai đoạn bệnh thì nhóm bệnh nhân giai đoạn I có OS cũng như EFS dài hơn hẳn so với hai nhóm còn lại. Kết quả nghiên cứu tương tự với Philip R (2005) [18]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,027$. OS và EFS của nhóm có tổn thương thận ngắn hơn so với nhóm không có tổn thương thận (OS: 29,5 tháng và EFS 16,7 tháng so với OS: 35,8 tháng, EFS: 23,9 tháng). Một số nghiên cứu cho thấy rằng BN đa u tủy xương có tổn thương thận là một yếu tố tiên lượng xấu, thời gian sống còn

dưới 2 năm. Tuy nhiên gần đây nhờ các thuốc mới như Bortezomib đã cải thiện được tình trạng suy thận và cải thiện được thời gian sống toàn bộ của BN đa u tủy xương [11].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 153 BN ĐUTX mới chẩn đoán, tuổi từ 18 đến 65 tuổi, điều trị phác đồ hoá trị liệu đơn thuần, không ghép TBG, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- VTD là phác đồ được sử dụng phổ biến cho BN ĐUTX mới chẩn đoán trong giai đoạn 2019-2020.
- Sau 6 chu kỳ có 62,7% BN đáp ứng $\geq$ ĐUHT, 26,8% ĐUMPRT, 5,9% BN tử vong nguyên nhân chủ yếu là do nhiễm khuẩn và viêm phổi.
- Bằng các phác đồ hóa trị liệu với thời gian theo dõi đến 42,8 tháng: OS tại thời điểm 2 năm là 79,6 %, 3 năm là 66,2%. EFS sau 2 năm là 54,1%.
- Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị, cũng như OS và EFS ở BN ĐUTX nhóm nguy cơ cao, bệnh giai đoạn III và nhóm có tổn thương thận kèm theo kém hơn so với hai nhóm còn lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al.** (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology, 15(12), e538–e548.
2. **Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al.** (2008). Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood, 111(5), 2516–2520.
3. **Derudas D., Capraro F., Martinelli G. et al.** (2020). How I manage frontline transplant-ineligible multiple myeloma. Hematol Rep, 12(Suppl 1), 8956.

4. **Kumar S.K., Callander N.S., Alsina M. et al.** (2017). Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 15(2), 230–269.
5. **Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S. et al.** (2016). Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016 Jun 16;127(24):2955-62.
6. **Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al.** (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet Oncology, 17(8), e328–e346.
7. **Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al.** (2021). Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology, 32(3), 309–322.
8. **Libourel E.J., Sonneveld P., van der Holt B, et al.** (2010). High incidence of arterial thrombosis in young patients treated for multiple myeloma: results of a prospective cohort study. Blood, 116(1), 22–26.
9. **Bagratuni T., Kastritis E., Politou M, et al.** (2013). Clinical and genetic factors associated with venous thromboembolism in myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens. American Journal of Hematology, 88(9), 765–770.
10. **Rajkumar S.V.** (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology, 95(5), 548–567.
11. **Suzanne MCB Thanh Thanh** (2016), Đánh giá đáp ứng điều trị và chức năng thận của phác đồ có Bortezomib trong bệnh đa u tủy xương, luận văn tiến sỹ y học, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, trang 91-92.
12. **Moreau P., Hulin C., Perrot A, et al.** (2021). Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 22(10), 1378–1390.
13. **Perrot A.** (2022). How I treat frontline transplantation-eligible multiple myeloma. Blood, 139(19), 2882–2888.
14. **Paul B, Lipe B, Ocio EM, et al.** (2019). Induction Therapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan;39:e176-e186.
15. **Virginia Bove,** Young age and autologous stem cell transplantation are associated with improved survival in newly diagnosed multiple myeloma, Hematology, Transfusion and Cell therapy, vol 43, issue 3, July–September 2021, Pages 295-302
16. **Gay, F., Oliva, S., Petrucci, M. et al.** Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. Leukemia 31, 1727–1734(2017).
17. **Boyd, K., Ross, F., Chiecchio, L. et al.** A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. Leukemia 26, 349–355 (2012).
18. **Philip R. Greipp et al.,** International Staging System for Multiple Myeloma, J Clin Oncol, 2016. 23, no. 15, 3412-3420.
19. **Abbott KC, Agodoa LY, et al.** (2001), "Multiple Myeloma and light chain - associated nephropathy at end -stage renal disease in the United State: patient characteristics and survival". Clin Nephrol 56, pp. 207-10.
20. **San Miguel JF.** (2014), "Bortezomib just for induction or also for maintenance in myeloma patients with renal impairment?". Haematologica, 99 (1), pp. 5-6.

MÔ TẢ BẤT THƯỜNG HUYẾT HỌC TRÊN BỆNH NHÂN COVID19 TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Vũ Hải Sơn^{1,2}, Phan Nguyễn Vũ Linh¹, Nguyễn Thị Thảo¹,
Phạm Thị Kim Vân¹, Lê Văn Được¹, Trần Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các đặc điểm bất thường huyết học của bệnh nhân COVID19 dựa vào kết quả các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu và đông máu tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng nghiên cứu:** 1306 bệnh nhân COVID19 được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 06 đến tháng 12/2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu, khảo sát các đặc điểm của bệnh nhân COVID19 dựa trên kết quả Tổng phân tích tế bào máu, PT, aPTT, fibrinogen và D-dimer. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân có giảm lymphocyte là 76.3%, những bệnh nhân lớn tuổi có mức độ giảm lymphocyte nặng hơn có ý nghĩa thống kê. 20,1% bệnh nhân có rối loạn đông máu ở thời điểm nhập viện, trong đó aPTT kéo dài đơn độc là chiếm 59%. **Kết luận:** Giảm lymphocyte là bất thường huyết học thường gặp nhất trên bệnh nhân COVID19, đặc biệt, mức độ giảm lymphocyte ở người lớn tuổi có xu hướng trầm trọng hơn. Rối loạn đông máu cũng là một thay đổi thường gặp, đặc biệt là rối loạn đơn độc con đường đông máu nội sinh aPTT, gợi ý sự xuất hiện của kháng đông lupus lưu hành.

Từ khóa: Bất thường huyết học, rối loạn đông máu, COVID19, SARS – nCoV2

SUMMARY

HEMATOLOGY FINDINGS IN COVID19 PATIENTS TREATED AT CHO RAY HOSPITAL

Objectives: Detect characteristics of hematology findings in COVID19 patients due to complete blood count and coagulation tests at Cho Ray Hospital. **Subject:** 1306 COVID19 patients diagnosed and treated at Cho Ray Hospital from June to December, 2021. **Method:** Retrospective description based on results of complete blood count, prothrombin time (PT), activated Partial thromboplastin time, fibrinogen and d-dimer in COVID19 patients. **Results:** Prevalence of lymphopenia is 76.3%, old patients have a more severe lymphopenia. 20.1% of patients manifest a coagulation disorder at admission, 59% of them indicate isolated prolonged aPTT. **Conclusions:** Lymphopenia is the most common hematological abnormality in COVID-19 patients, especially, the degree of reduction in the elderly tends to be more severe. Coagulopathy is also a common alteration, especially in the endogenous coagulation pathway suggesting the presence of lupus anticoagulant.

Keywords: Hematology findings, Coagulation disorder, COVID19, SARS – nCoV2

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vũ Hải Sơn

SĐT: 0702.793.455

Email: nguyenvuhaison@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 02/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 02/8/2022

Ngày duyệt bài: 27/9/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ tháng 12 năm 2019, chủng mới của Corona virus (SARS – nCoV2) đã lần đầu xuất hiện tại Trung Quốc và nhanh chóng lây lan với tốc độ và quy mô chóng mặt. Sự xuất hiện của virus đã gây ra một ảnh hưởng chưa từng có và dẫn đến cái chết của hàng triệu người trên khắp thế giới. Ở Việt Nam, sự lây lan của COVID19 cũng đã tạo ra những tác động mạnh mẽ trên nhiều phương diện, đặc biệt, SARS – nCoV2 đã gây ra tử vong trên hơn 40000 người Việt Nam [1]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra được ảnh hưởng của virus đến các kết quả xét nghiệm huyết học cũng như vai trò của các thông số huyết học trong chẩn đoán và tiên lượng. Giống với một số tình trạng nhiễm virus khác, nhiều y văn trên thế giới đã cho thấy rằng nhiễm SARS – nCoV2 làm giảm số lượng lympho trong máu thông qua một số cơ chế như sự cạn kiệt tế bào lympho trong đáp ứng miễn dịch với tình trạng nhiễm virus hoặc do sự tấn công trực tiếp của virus lên tế bào lympho qua thụ thể ACE2 (Angiotensin converting enzyme 2). Ngoài ra, sự phóng thích quá mức của các cytokine cũng làm tăng biểu hiện các thụ thể chết tế bào và đẩy tế bào vào chu trình tiêu hủy tự nhiên. Các thay đổi về đông máu cũng thường được mô tả trong nhiều nghiên cứu về COVID19 trên thế giới. Tổn thương các tế bào nội mô và sự hoạt hóa các protein tiền đông máu do virus hoặc sự xuất hiện của kháng đông lupus làm tăng nguy cơ huyết khối của những bệnh nhân nhiễm SARS – nCoV2. Bên cạnh đó, tình trạng tổn thương đa cơ quan, sử dụng các loại thuốc chống đông cũng góp phần gây ra các ảnh hưởng lên quá trình đông máu trên bệnh nhân COVID19. Tuy vậy, ở Việt Nam hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu với các cỡ mẫu đủ lớn để mô tả về các biến đổi

về huyết học trên đối tượng bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm COVID19. Vì vậy, nhằm có những hiểu biết sâu hơn về đặc điểm sinh học của bệnh nhân COVID19 tại Việt Nam, chúng tôi đã tiến hành thực hiện đề tài “Mô tả các đặc điểm huyết học trên bệnh nhân COVID19 tại Bệnh viện Chợ Rẫy”.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả các đặc điểm huyết học dựa vào kết quả xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu trên bệnh nhân COVID19 tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

2. Mô tả các đặc điểm rối loạn đông máu trên bệnh nhân COVID19 tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị COVID19 tại Khoa Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 06/2021 đến tháng 12/2021.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân không được thực hiện đầy đủ các xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu, thời gian đông máu ngoại sinh (PT: prothrombin time), thời gian đông máu nội sinh (aPTT: activated partial thromboplastin time), fibrinogen và D-dimer.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu

Quy trình thực hiện: Dữ liệu được thu thập từ Đơn vị xét nghiệm Huyết học, Khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy. Các số liệu được thu thập bao gồm tuổi, giới tính kết quả Tổng phân tích tế bào máu, PT, aPTT, fibrinogen và D-dimer trong suốt quá trình điều trị tại bệnh viện của bệnh nhân. Các biến cố xảy ra trên bệnh nhân được đề cập trong nghiên cứu được định nghĩa như sau:

+ Giảm lymphocyte: số lượng lymphocyte trong máu ngoại biên < 1 G/L, giảm tiểu cầu: số lượng tiểu cầu trong máu ngoại biên < 100 G/L

+ PT kéo dài: khi INR > 1.5, aPTT kéo dài: khi aPTT (R) > 1.5, giảm fibrinogen:

định lượng fibrinogen < 1.5 g/L, tăng D-dimer: D-dimer > 500 ng/ml

Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần suất và tỉ lệ phần trăm. Các biến định lượng trong nghiên cứu đều có phân phối không chuẩn và được mô tả bằng số trung vị và khoảng tứ phân vị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã ghi nhận được dữ liệu từ 1306 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn mẫu của nghiên cứu. Sau khi khảo sát kết quả tổng phân tích tế bào máu của các bệnh nhân trên ở thời điểm nhập viện ghi nhận được kết quả như sau:

Bảng 6: Đặc điểm xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu trên bệnh nhân COVID19

Biến số	Giá trị trung vị	Khoảng tham chiếu bình thường	Đơn vị
Hemoglobin (Hb)	119.7 (118.5 – 120.9)	120 – 170	g/L
Số lượng tiểu cầu (PLT)	224 (163 – 295)	200 – 400	G/L
Số lượng bạch cầu (WBC)	6.6 (9.6 – 13.8)	4 – 11	G/L
Neutrophil	4.9 (7.7 – 12.0)	1.8 – 8.2	G/L
Lymphocyte	0.5 (0.8 – 1.3)	0.8 – 4.4	G/L
Monocyte	0.4 (0.3 – 0.6)	0.16 – 1.1	G/L
Eosinophil	0.02 (0 – 0.05)	0.08 – 0.88	G/L
Basophil	0.01 (0.02 – 0.04)	0 – 0.22	G/L

Nhận xét: Khảo sát trên 1306 bệnh nhân cho thấy chưa ghi nhận những thay đổi huyết đồ đáng kể trên bệnh nhân COVID19 điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy ngoại trừ tình trạng giảm lympho máu.

Có 996 bệnh nhân được khảo sát trong nghiên cứu có sự suy giảm số lượng lymphocyte trong quá trình điều trị, chiếm tỉ lệ 76.3%. Ngoài ra, giảm tiểu cầu cũng không phải là một biến cố ít gặp đối với

những người nhiễm COVID19 trong nghiên cứu của chúng tôi. Nếu tính trong toàn bộ thời gian điều trị, tỉ lệ bệnh nhân có giảm tiểu cầu là 23.1%. Đặc biệt, có 4% có mức giảm tiểu cầu rất nặng (PLT < 20 G/L) trong quá trình điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiến hành phân tích mối liên quan giữa tình trạng giảm bạch cầu lympho, giảm tiểu cầu và độ tuổi mắc bệnh, kết quả ghi nhận được như sau:

Bảng 7: Tần suất, mức độ giảm lymphocyte trên bệnh nhân COVID19 theo độ tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng lymphocyte lúc chẩn đoán (G/L)	Giá trị p
< 40 tuổi (n = 287)	1.20	p < 0.001
40 – 60 tuổi (n = 448)	0.84	
> 60 tuổi (n = 571)	0.70	
Nhóm tuổi	Số lượng lymphocyte cực tiểu trong quá trình điều trị (G/L)	Giá trị p

Nhóm tuổi	Số lượng lymphocyte lúc chẩn đoán (G/L)	Giá trị p
< 40 tuổi (n = 287)	1.00	p < 0.001
40 – 60 tuổi (n = 448)	0.53	
> 60 tuổi (n = 571)	0.40	
Nhóm tuổi	Tỉ lệ xuất hiện biến cố giảm lymphocyte trong quá trình điều trị	Giá trị p
< 40 tuổi (n = 287)	148/287 (51.6%)	p < 0.001
40 – 60 tuổi (n = 448)	354/448 (79.0%)	
> 60 tuổi (n = 571)	508/571 (89.0%)	

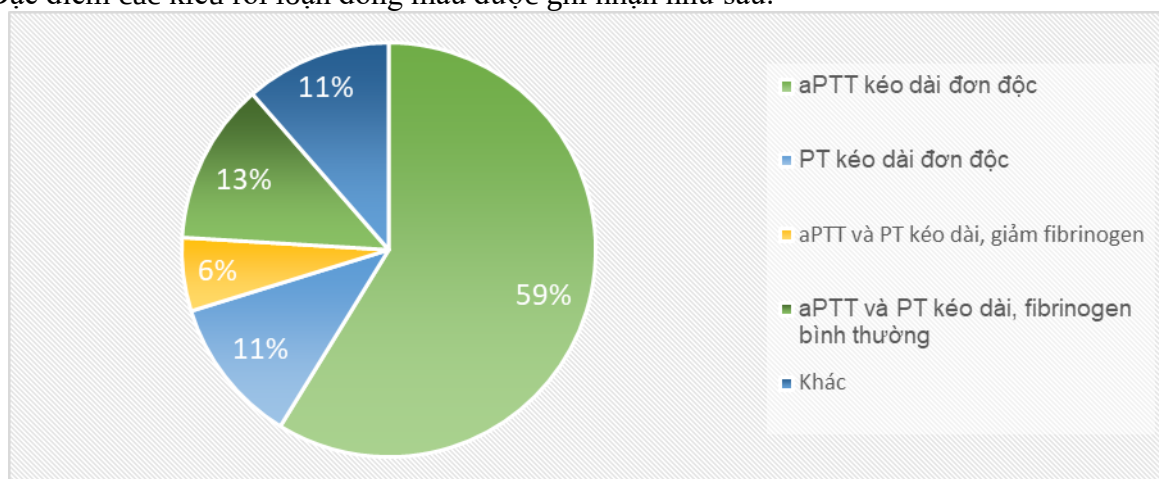
Nhận xét: Tần suất giảm lymphocyte sau nhiễm COVID19 tăng dần theo lứa tuổi và mức độ giảm giảm bạch cầu lymphocyte ở người lớn tuổi nặng hơn so với những người trẻ.

Bảng 8: Tần suất giảm tiểu cầu trên bệnh nhân COVID19 theo độ tuổi

Nhóm tuổi	Tỉ lệ xuất hiện biến cố giảm tiểu cầu trong quá trình điều trị	Giá trị p
< 40 tuổi (n = 287)	51/287 (17.7%)	p < 0.001
40 – 60 tuổi (n = 448)	91/448 (20.3%)	
> 60 tuổi (n = 571)	165/571 (28.9%)	

Nhận xét: Bệnh nhân lớn tuổi có nguy cơ giảm tiểu cầu sau nhiễm SARS – nCoV cao hơn có ý nghĩa thống kê so với người trẻ.

Khảo sát các bất thường đông máu trên bệnh nhân COVID19, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ các bệnh nhân có tình trạng rối loạn đông máu tại thời điểm nhập viện là 20,1%. Đặc điểm các kiểu rối loạn đông máu được ghi nhận như sau:



Hình 3: Đặc điểm rối loạn đông máu của bệnh nhân COVID19 tại Bệnh viện Chợ Rẫy

Nhận xét: Các bệnh nhân có tình trạng rối loạn đông máu phần lớn là rối loạn con đường nội sinh, hơn ½ bệnh nhân chỉ có bất thường xét nghiệm aPTT.

Khảo sát D-dimer trên 1306 bệnh nhân ghi nhận giá trị trung vị là 858.5 ng/ml.. Tỉ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu có tăng D-dimer lúc nhập viện là 70.0%. Đặc biệt, có tới 25.9% bệnh nhân được khảo sát có chỉ số D-

dimer tại thời điểm nhập viện cao gấp hơn 5 lần giới hạn trên bình thường. Nếu tiếp tục được theo dõi trong suốt quá trình điều trị, có 47.2% bệnh nhân có giá trị D-dimer vượt ngưỡng 2500 ng/ml.

IV. BÀN LUẬN

Nhiều tác giả trên thế giới đã tiến hành tổng kết các đặc điểm bất thường Tổng phân tích tế bào máu trên bệnh nhân COVID19. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm lymphocyte trong nghiên cứu của chúng tôi là 76.3%, cũng phù hợp với báo cáo của nhiều tác giả trên thế giới với tần suất giảm lymphocyte dao động từ 40 đến 96.1% [2]. Đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng đối tượng bệnh nhân lớn tuổi có mức độ giảm lymphocyte trầm trọng hơn. Tác giả Bo Diao và cộng sự của mình đã khảo sát và đưa ra kết luận rằng những bệnh nhân COVID19 từ 60 tuổi trở lên có sự suy giảm đáng kể số lượng tế bào lympho T, điều này có thể là một trong những yếu tố ảnh hưởng góp phần khiến cho kết cục của nhóm bệnh nhân lớn tuổi thường xấu hơn [3]. Bên cạnh đó, giảm lympho máu còn là một biến số giúp tiên đoán khả năng xảy ra biến cố cơn bão phóng thích cytokine trong thang điểm Cytokine storm score [4].

¼ bệnh nhân trong quá trình điều trị có xuất hiện biến cố giảm tiểu cầu, thậm chí giảm ở mức độ rất nặng, làm tăng nguy cơ chảy máu và dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong trong suốt quá trình điều trị, đặc biệt là ở người lớn tuổi. Người ta đã chấp nhận rộng rãi rằng giảm tiểu cầu phản ánh mức độ nghiêm trọng của bệnh, và sự suy giảm tiến triển của số lượng tiểu cầu có liên quan đáng kể đến việc tăng tỷ lệ tử vong [5].

aPTT kéo dài đơn độc là bất thường đông máu thường gặp nhất. Nguyên nhân dẫn đến đặc điểm rối loạn đông máu như vậy theo

chúng tôi có thể giải thích bằng hai lý do. Thứ nhất, đặc thù của Bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh viện tuyến cuối và tiếp nhận các bệnh nhân từ các bệnh viện tuyến trước, vì thế, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán COVID19 mức độ nặng cao, việc sử dụng chống đông Heparin trong điều trị COVID tại các tuyến trước có thể làm kết quả aPTT kéo dài. Thứ hai, theo thống kê của các tác giả trên thế giới, một tỷ lệ không nhỏ các bệnh nhân COVID19 có sự xuất hiện của kháng đông lupus. Nghiên cứu của Bowles và cộng sự trên nhóm bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm SARS – nCoV2 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có bất thường aPTT kéo dài là 20%, các bệnh nhân này tiếp tục được làm thêm xét nghiệm để tầm soát thì ghi nhận được tỷ lệ phát hiện kháng đông lupus lên tới 91% [6]. Harzallah và cộng sự tiến hành tầm soát kháng đông lupus trên 56 bệnh nhân COVID19 cũng ghi nhận tỷ lệ phát hiện lên tới 45% [7]. Vì những lý do như trên, chúng tôi cho rằng cần phải khảo sát sự hiện diện của kháng đông lupus trên những bệnh nhân được chẩn đoán mắc COVID19, đặc biệt là ở phân nhóm có bất thường aPTT kéo dài đơn độc vì điều này thường liên quan đến quá trình tăng tạo huyết khối hơn là chảy máu và không nên là yếu tố cản trở đến việc sử dụng kháng đông trên bệnh nhân COVID19.

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng D-dimer trong nghiên cứu tương đối cao, một số bệnh nhân thậm chí tăng rất cao. Cùng với lymphocyte thì D-dimer > 1000 ng/ml cũng là một trong những yếu tố tiên đoán xảy ra cơn bão cytokine trong thang điểm Cytokine storm score [4]. So sánh với y văn thế giới, một nghiên cứu đa trung tâm tại Trung Quốc tại thời điểm bùng phát dịch đã thống kê tỷ lệ bệnh nhân có tăng D-dimer lúc nhập viện là 46.4%, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của

chúng tôi [8]. Lí giải sự khác biệt, chúng tôi cho rằng là do sự khác biệt về mặt chủng tộc cũng như đặc điểm dân số mẫu các bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh nặng và có nhiều bệnh nền phối hợp. Mức độ tăng của D-dimer là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến việc chọn lựa liệu khởi đầu và thời gian sử dụng thuốc kháng đông trên bệnh nhân COVID [4].

V. KẾT LUẬN

Giảm lymphocyte là bất thường huyết học thường gặp nhất trên bệnh nhân COVID19, đặc biệt, mức độ giảm lymphocyte ở người lớn tuổi có xu hướng trầm trọng hơn. Rối loạn đông máu cũng là một thay đổi thường gặp, đặc biệt là rối loạn đơn độc con đường đông máu nội sinh aPTT, gợi ý sự xuất hiện của kháng đông lupus lưu hành. Tăng D-dimer là bất thường gặp ở phần lớn bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://ncov.moh.gov.vn>
2. Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Deng, Y., Weng, Z., & Yang, L. (2020). Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 96, 131–135.
3. Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., Chen, L., Li, M., Liu, Y., Wang, G., Yuan, Z., Feng, Z., Zhang, Y., Wu, Y., & Chen, Y. (2020). Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 11, 827.
4. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID19. Bộ Y tế (2022).
5. Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., & Shang, Y. (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(6), 1469-1472.
6. Bowles, L., Platton, S., Yartey, N., Dave, M., Lee, K., Hart, D. P., MacDonald, V., Green, L., Sivapalaratnam, S., Pasi, K. J., & MacCallum, P. (2020). Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 383(3), 288-290.
7. Harzallah, I., Debliquis, A., & Drénou, B. (2020). Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(8), 2064-2065.
8. Terpos, E., Ntanas-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastiris, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziafas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*, 95(7), 834–847.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA ELTROMBOPAG TRÊN NGƯỜI BỆNH GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH NGƯỜI LỚN DẠI DẰNG VÀ MẠN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Oanh Thùy Linh¹, Cao Thị Lộc¹,
Kiều Thị Mỹ Liên¹, Trịnh Thùy Dương¹, Trần Quốc Tuấn²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) là một rối loạn miễn dịch gây giảm số lượng tiểu cầu do bị phá hủy ở lách và sự giảm tạo tiểu cầu bởi các mẫu tiểu cầu. Eltrombopag là một chất chủ vận thụ thể thrombopoietin đường uống được dùng điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hiệu quả và độ an toàn của eltrombopag trong bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính người lớn.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của eltrombopag trên người bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch người lớn dai dẳng và mạn tính tại bệnh viện truyền máu huyết học

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu hồ sơ ghi nhận các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng và kết cục điều trị, biến chứng điều trị từ tháng 1/2018 tới tháng 12/2021

Kết quả: Nghiên cứu trên 21 bệnh nhân, độ tuổi trung bình 38,1, với nữ ưu thế hơn nam. 9/21 bệnh nhân ở giai đoạn dai dẳng, 13 bệnh nhân đã chuyển sang giai đoạn mạn tính. Xuất huyết xảy ra ở 19/21 (90,1%) bệnh nhân trước điều trị

eltrombopag, hầu hết bệnh nhân xuất huyết độ I theo WHO (73,7%). Hầu hết bệnh nhân (16) được khởi đầu điều trị với liều thấp (25mg), kết hợp với corticoid ở 14/21 (66,7%) bệnh nhân. 85,7% (18 bệnh nhân) trong nghiên cứu có ít nhất một đáp ứng về tiểu cầu (được định nghĩa là lớn hơn $50 \times 10^9/L$ mà không có kèm theo liệu pháp cứu vớt và/hoặc cắt lách). Gần một nửa bệnh nhân đạt đáp ứng tiểu cầu trên $50 \times 10^9/L$ ở tuần thứ 4 vẫn giữ được đáp ứng tiểu cầu cho tới tuần thứ 28 mà không cần liệu pháp cứu vớt. 7/21 bệnh nhân ghi nhận biến chứng trong quá trình uống eltrombopag, thường gặp là tăng men gan nhẹ (n=3). Ngoài ra có các triệu chứng khác như đau nhức người (n=2), mệt mỏi (n=2), đau đầu (n=2), buồn nôn (n=1), khô da (n=1).

Kết luận: Eltrombopag hiệu quả trong điều trị ITP dai dẳng, mạn tính. Những lợi ích này nên được cân bằng với những tác dụng không mong muốn trong điều trị Eltrombopag.

Từ khóa: ITP, Eltrombopag

SUMMARY

INITIAL EFFECTIVE EVALUATION OF ELTROMBOPAG IN ADULT CHRONIC/PERSISTENT IMMUNE THROMBOCYTOPENIA AT BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL

Introduction: Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder that induces a decrease in the number of circulating platelets due to spleen destruction and inability of megakaryocytes to restore normal counts.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Oanh Thùy Linh
SĐT: 0987.051.621

Email: oanhthuylinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

Eltrombopag is an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. This study will show the efficacy and safety of eltrombopag in immune thrombocytopenia.

Objective: to evaluate the effectiveness of eltrombopag in adult chronic/persistent immune thrombocytopenia at Blood Transfusion Hospital

Subjects and Methods: This was a descriptive case series study. We retrospectively reviewed the medical recorded records clinical, laboratory test, the response and outcome of treatment and side effects of eltrombopag from January 2018 to December 2021

Results: 21 patients were included in this study, average age was 38,1 year-old, with female predominance over male. 9/21 patients were in the persistent stage, 13 patients had progressed to the chronic stage. Bleeding symptoms occurred in 19 (90,1%) of 21 patients at baseline, 14 patients (73,7%) reported WHO grade 1 bleeding. Most patients (16) were initiated on a low dose (25 mg), in combination with corticosteroids, in 14/21 (66.7%) patients. 85.7% (18 patients) achieved a response (platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ at least once in the absence of rescue and/or splenectomy). Nearly half of the patients who achieved a platelet response above $50 \times 10^9/L$ at week 4 maintained a platelet response up to week 28 without salvage therapy. 7/21 patients reported adverse events, including mild elevation of liver enzymes (n=3), body aches (n=2), fatigue (n=2), headache (n=2), nausea (n=1), dry skin (n=1).

Conclusion: Eltrombopag is effective for management of chronic/persistent immune thrombocytopenia. These benefits should be balanced with the potential risks associated with eltrombopag treatment.

Keywords: ITP, eltrombopag

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune thrombocytopenia primary: ITP) là một rối loạn tự miễn dịch đặc trưng bởi giảm tiểu cầu và tăng nguy cơ xuất huyết. Khoảng 80% bệnh nhân nhi đạt lui bệnh trong 6 tháng, trong khi hầu hết bệnh nhân người lớn chuyển sang mạn tính [1]. Liệu pháp ức chế miễn dịch với glucocorticoid vẫn là điều trị đầu tay, và khoảng 80% bệnh nhân ITP người lớn thất bại với corticoid hoặc trở nên lệ thuộc và phải yêu cầu điều trị bước hai [2]. Trong thực hành lâm sàng hiện nay, Rituximab, cắt lách là những phương án điều trị bước hai thích hợp, tuy nhiên các phương pháp điều trị này đang dần được thay thế bởi thuốc đồng vận thụ thể thrombopoietin (thrombopoietin-receptor-agonist- TPO-RA). Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 6 tuần và 6 tháng ở những bệnh nhân ITP đã điều trị trước đó, Eltrombopag làm tăng số lượng tiểu cầu lên $50 \times 10^9/L$ hoặc hơn ở khoảng 60% đến 80% bệnh nhân và giảm xuất huyết [3],[4],[5]. Bên cạnh những tác dụng phụ thường xuyên được báo cáo nhất khi sử dụng Eltrombopag trong ITP như đau đầu và viêm mũi xoang, những tác dụng phụ nghiêm trọng hơn cũng đã được ghi nhận như tăng men gan, đục thủy tinh thể, huyết khối, và xơ hóa tủy xương, tất cả đều dẫn đến việc phải gián đoạn điều trị [3],[6],[4]. Hiện tại chưa có nhiều nghiên cứu khảo sát tỉ lệ đáp ứng với Eltrombopag trên đối tượng ITP dai dẳng, mạn tính tại Việt Nam nói chung và tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ITP

Tiêu chuẩn chọn mẫu thỏa tất cả:

- Bệnh nhân người lớn ITP dai dẳng mạn tính nguyên phát ≥ 16 tuổi
- Chẩn đoán xác định ITP theo phác đồ bệnh viện Truyền máu Huyết học và thời gian bệnh lớn hơn 3 tháng
- Được điều trị với Eltrombopag
- Không đáp ứng với corticoid hoặc IVIG

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ bệnh án không đầy đủ

Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả loạt ca
- Phương pháp tiến hành nghiên cứu: hồi cứu hồ sơ bệnh án của 21 người bệnh ITP thỏa tiêu chí chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ. Ghi nhận các thông tin hành chính, lâm sàng, cận lâm sàng, diễn tiến và kết cục điều trị.

• Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: Nhập liệu bằng Excel 2013, xử lý số liệu phần mềm stata IC 10. Biến số định tính sử dụng các bảng tần số và phần trăm. Biến số định lượng được thể hiện bởi hai thông số là trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị) nếu biến không có phân phối chuẩn.

• Định nghĩa biến số

✓ Đáp ứng về tiêu cầu được định nghĩa là số lượng tiêu cầu lớn hơn hoặc bằng $50 \times 10^9/L$ mà không có liệu pháp cứu vớt hoặc cắt lách.

✓ Thời gian tối đa đáp ứng là số ngày lớn nhất là số lượng tiêu cầu liên tục hơn hoặc bằng $50 \times 10^9/L$.

✓ Đánh giá tác dụng phụ theo Tiêu chuẩn Thông dụng để Đánh giá Các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) phiên bản 4.03.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Bệnh nhân, n(%) (N=21)
Tuổi trung bình		38,1 $\pm$ 13.5
Giới tính: Nữ/nam		1.4/1
Giai đoạn bệnh	Dai dẳng	8 (38)
	Mạn tính	13 (62)
Số lượng tiêu cầu trung bình trước điều trị Eltrombopag		9.4 $\pm$ 5.2 $\times 10^9/L$ (3-20 $\times 10^9/L$)
Xuất huyết trên lâm sàng	Độ 1	14 (73,7)
	Độ 2	5 (26,3)
Số phác đồ điều trị trước Eltrombopag	1	13 (62)
	2	6 (28,5)
	3	2 (9,5)
Cắt lách		2 (9,5)
Liều khởi đầu Eltrombopag	25mg	16 (76,2)
	50mg	5 (23,8)
Kết hợp Eltrombopag và corticosteroid		14 (66,7)

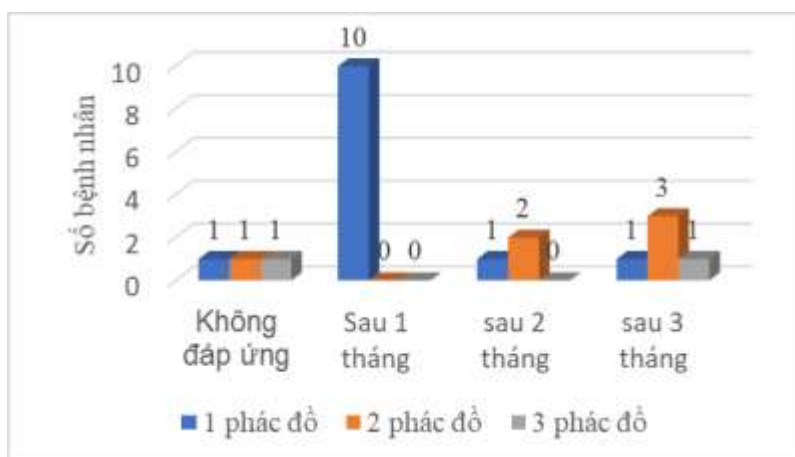
Số lượng tiểu cầu

Nhìn chung, 85,7% (18 bệnh nhân) trong nghiên cứu có ít nhất một đáp ứng về tiểu cầu (được định nghĩa là lớn hơn $50 \times 10^9/L$ mà không có kèm theo liệu pháp cứu vớt và/hoặc cắt lách) tại bất kì thời điểm nào sau khi khởi đầu Eltrombopag. 14,3% bệnh nhân không đạt được đáp ứng trong quá trình điều trị trong thời gian nghiên cứu. Thời gian đáp ứng trung bình là 53,7 ngày (5-232).

Số lượng bệnh nhân đáp ứng trong vòng 1 tháng sau khi khởi động Eltrombopag

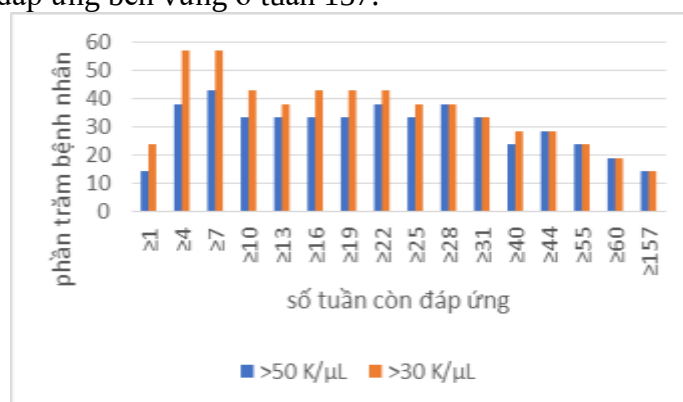
(10/18 bệnh nhân (55,6%) được gọi là đáp ứng sớm, thời điểm 2 tháng có 3 bệnh nhân và sau 3 tháng có 5 bệnh nhân.

Trong nghiên cứu có 2 bệnh nhân điều trị 3 phác đồ trước Eltrombopag, 1 bệnh nhân không đáp ứng, một bệnh nhân đáp ứng trễ sau 3 tháng. Hầu hết BN đáp ứng sớm trong 1 tháng là những bệnh nhân trước đó điều trị 1 phác đồ (10/21 bệnh nhân) (biểu đồ 1). Đối với hai bệnh nhân đã cắt lách trước đó, cả hai bệnh nhân đều đáp ứng trễ sau 3 tháng.



Biểu đồ 1: Tương quan giữa số phác đồ điều trị trước Eltrombopag và đáp ứng điều trị

Gần một nửa bệnh nhân đạt đáp ứng tiểu cầu trên $50 \times 10^9/L$ ở tuần thứ 4 vẫn giữ được đáp ứng tiểu cầu cho tới tuần thứ 28 mà không cần liệu pháp cứu vớt. Hầu hết bệnh bị mất theo dõi do dịch covid 19, nên không ghi nhận hết số lượng tiểu cầu. Tuy nhiên có 4 bệnh nhân vẫn giữ được đáp ứng bền vững ở tuần 157.

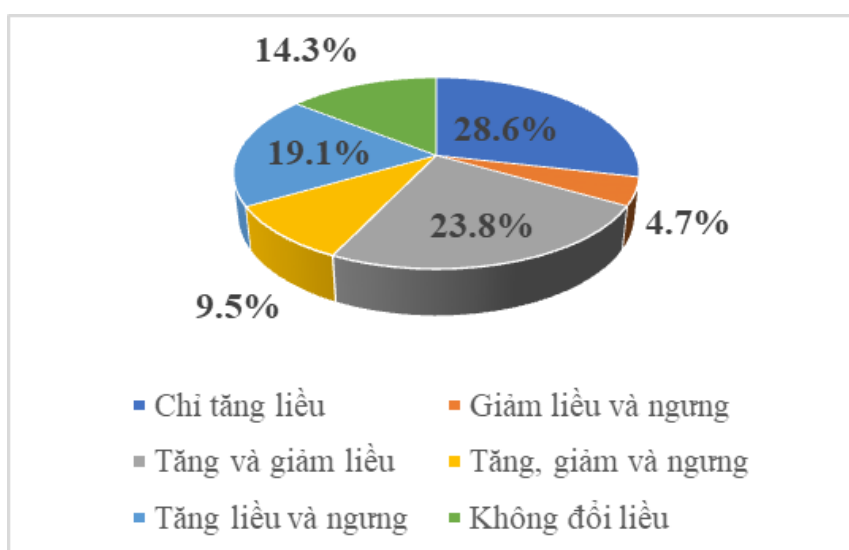


Biểu đồ 2: Số lượng tiểu cầu đáp ứng trong nghiên cứu

Gần một nửa bệnh nhân đạt đáp ứng tiểu cầu trên $50 \times 10^9/L$ ở tuần thứ 4 vẫn giữ được đáp ứng tiểu cầu cho tới tuần thứ 28 mà không cần liệu pháp cứu vớt. Hầu hết bệnh bị mất theo dõi do dịch covid 19, nên không ghi

nhận hết số lượng tiểu cầu. Tuy nhiên có 4 bệnh nhân vẫn giữ được đáp ứng bền vững ở tuần 157.

Điều chỉnh liều Eltrombopag trong quá trình điều trị



Biểu đồ 3: Tỷ lệ bệnh nhân có sự thay đổi liều Eltrombopag trong quá trình điều trị

Với thời gian theo dõi trung bình là 14 tháng (1-42). 85,7% trong 21 bệnh nhân có sự thay đổi liều của Eltrombopag trong quá trình điều trị. 17 bệnh nhân (81%) bệnh nhân cần ít nhất một lần tăng liều.

Tỷ lệ truyền chế phẩm máu trước và sau khi sử dụng Eltrombopag

Trước điều trị Eltrombopag có 15/21 bệnh nhân (76%) cần truyền tiểu cầu, số đơn vị tiểu cầu trung bình phải truyền là 3. Sau khi sử dụng thuốc, số lượng và số bệnh nhân cần truyền tiểu cầu giảm xuống 9/21 bệnh nhân. Về số lượng đơn vị tiểu cầu cần truyền, có 2 bệnh nhân vẫn phải truyền tiểu cầu với số lượng không giảm, còn lại đều đã giảm tần suất truyền tiểu cầu.

Biến chứng liên quan đến thuốc

7/21 bệnh nhân ghi nhận biến chứng trong quá trình sử dụng Eltrombopag. Không có bệnh nhân nào phải ngưng thuốc do tác dụng phụ của thuốc. Trong đó, tăng men gan nhẹ gặp ở 3/21 bệnh nhân. Một số triệu chứng khác gặp ở khoảng 2 bệnh nhân như đau nhức người, mệt mỏi, đau đầu. Ít gặp hơn là buồn nôn, khô da và viêm da dị ứng

IV. BÀN LUẬN

Thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2018 tới tháng 6/2022 ghi nhận 21 bệnh nhân, 38% (8/21) bệnh nhân thuộc giai đoạn dai dẳng và 62% (13/21) bệnh nhân đã chuyển sang giai đoạn mạn tính. Nhìn chung, 85,7% (18 bệnh

nhân) trong nghiên cứu có ít nhất một đáp ứng về tiểu cầu. Tỷ lệ này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu EXTEND, nghiên cứu của tác giả James B. Bussel, hay nghiên cứu RAISE của tác giả Gregory Cheng (86%, 80% và 79%) [6],[7],[8]. Bệnh nhân đáp ứng chậm hơn ở nhóm điều trị 3 phác đồ trước đó, và trên 2 bệnh nhân đã cắt lách, điều này cũng được báo cáo tương tự trong nghiên cứu EXTEND. Như vậy, các yếu tố như đã cắt lách hay điều trị nhiều phác đồ trước đó có lẽ cũng làm ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng sớm của bệnh nhân ITP điều trị Eltrombopag. Tuy nhiên, những số liệu ghi nhận của các nghiên cứu hiện tại chưa đủ để có thể coi các yếu tố này là 1 trong những yếu tố tiên lượng đáp ứng điều trị.

Ngoài ra, do ảnh hưởng của tình hình đại dịch Covid 19 vào cuối năm 2020 và đặc biệt cao điểm vào tháng 7/2021 kéo dài cho tới nay, chúng tôi không thể ghi nhận hết thông tin về sự duy trì đáp ứng tiểu cầu của hầu hết bệnh nhân do bị mất theo dõi. Cho tới thời điểm kết thúc nghiên cứu, trên số bệnh nhân chúng tôi còn đang theo dõi, ghi nhận có 4 bệnh nhân vẫn giữ được đáp ứng bền vững ở tuần 157. Đối với các bệnh nhân đã đạt đáp ứng với số lượng tiểu cầu trên 30×10^9 tại thời điểm đánh giá 4 tuần (57%), chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng này lại giảm xuống đáng kể tại tuần thứ 28 còn khoảng 38%, điều này được giải thích bởi tình trạng mất dấu thông tin bệnh nhân do sự ảnh hưởng không nhỏ của đại dịch Covid 19.

Trong số các bệnh nhân cần điều chỉnh liều thuốc, có 17/21 bệnh nhân (81%) cần ít nhất một lần tăng liều; 33,3% bệnh nhân (7/21) ngưng điều trị hoặc gián đoạn điều trị do không đáp ứng (3 bệnh nhân) hoặc do các nguyên nhân khác như mất theo dõi do dịch Covid hay nguyện vọng của bệnh nhân ... ; trong số đó có 2 bệnh nhân (9,5%) ngưng thuốc do đã đáp ứng điều trị (hiện tại mức độ đáp ứng tiểu cầu của bệnh nhân vẫn duy trì ổn), trong đó có 1 bệnh nhân tính tới thời điểm kết thúc nghiên cứu thì ngưng thuốc khoảng 1 tháng; 1 bệnh nhân còn lại ngưng thuốc được 5 tháng, sau đó sử dụng thuốc trở lại do số lượng tiểu cầu giảm dưới 20×10^9 và vẫn đạt được đáp ứng. Sự duy trì đáp ứng tiểu cầu này trên bệnh nhân ITP sau khi ngưng thuốc cũng được ghi nhận ở một số báo cáo trên thế giới. Chẳng hạn như nghiên cứu của tác giả Tomás José González-López ghi nhận trong số 49 bệnh nhân ngưng thuốc do nhiều nguyên nhân khác nhau, có 26 bệnh nhân (53%) cho thấy đáp ứng bền vững sau khi ngưng Eltrombopag mà không cần điều trị ITP bổ sung, với thời gian theo dõi trung bình là 9 tháng (6–25) [9]. Về mức độ đáp ứng duy trì mức tiểu cầu trên 20×10^9 ở bệnh nhân sử dụng Eltrombopag trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận tại thời điểm tuần thứ 157 có hơn 75% bệnh nhân vẫn đạt được mức đáp ứng số lượng tiểu cầu này.

Trước điều trị Eltrombopag có 15/21 bệnh nhân (76%) cần truyền tiểu cầu, số đơn vị tiểu cầu trung bình phải truyền là 3. Sau khi sử dụng thuốc, số lượng và số bệnh nhân cần truyền tiểu cầu giảm xuống 9/21 (42,8%)

bệnh nhân. Dù vậy, hầu hết các bệnh nhân này đều đã giảm tần suất truyền tiểu cầu để kiểm soát tình trạng xuất huyết. Việc cải thiện nhu cầu truyền máu giúp cho bệnh nhân ITP giảm được tần suất phải nhập viện trong năm, từ đó có thể cải thiện được chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đáng kể.

Khi theo dõi về các biến chứng trong quá trình sử dụng thuốc Eltrombopag, chúng tôi chỉ ghi nhận có 7/21 (33,3%) có các biến cố không mong muốn khác nhau. Ngoài ra, không có bệnh nhân nào có biến chứng nặng (độ 3 hoặc độ 4) đến mức phải ngưng thuốc. Trong đó, tăng men gan mức độ nhẹ (độ 1 hoặc độ 2) gặp ở 3/21 (14,2%) bệnh nhân. Một số triệu chứng khác gặp ở 2 bệnh nhân (9,5%) như đau nhức người, mệt mỏi, đau đầu; ít gặp hơn (< 5%) là buồn nôn, khô da và viêm da dị ứng. Mức độ dung nạp thuốc của nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu EXTEND và các nghiên cứu khác. Tuy nhiên điểm hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi đó là thời gian theo dõi ngắn hơn nhiều so với các nghiên cứu khác và thiếu một chương trình cụ thể để theo dõi sát đối với các biến chứng gần như được quan tâm đặc biệt khi sử dụng Eltrombopag, như biến chứng huyết khối (TEEs), đục thủy tinh thể, xơ tử cung thứ phát và bất thường chức năng gan theo dõi bởi Billirubin (HBLAs), do đó, có thể bỏ sót các biến cố này trên bệnh nhân sử dụng Eltrombopag. Theo nghiên cứu EXTEND, các TEE đã xảy ra trong khoảng 6% bệnh nhân, đáng chú ý, nhiều TEE đã xảy ra trong năm đầu tiên của điều trị; với các biến cố gan mật thì xảy ra

với tỉ lệ tương đối thấp, thời gian có thể giảm tần suất theo dõi các biến cố này vẫn còn đang được bàn cãi. Tỉ lệ đục thủy tinh thể cũng được báo cáo là thấp. Biến cố xơ tử cung cũng không được báo cáo phổ biến trong nghiên cứu EXTEND [8]. Quốc tế hiện tại đồng thuận với việc không thực hiện đánh giá xơ tử cung định kỳ ở bệnh nhân được điều trị bằng TPO-RAs, và chỉ thực hiện việc đánh giá lại tủy xương sau khi mất đáp ứng tiểu cầu hoặc khi phết máu ngoại vi có các thể bào bất thường [10].

V. KẾT LUẬN

Điều trị Eltrombopag trên bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính dai dẳng cho thấy đáp ứng tốt trên việc cải thiện số lượng tiểu cầu, đồng thời làm giảm nhu cầu và tần suất truyền tiểu cầu. Độc tính gan là biến cố không mong muốn thường gặp và chỉ ở mức độ nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kistangari Gaurav, McCrae Keith R.** (2013), "Immune thrombocytopenia". Hematology/oncology clinics of North America, 27 (3), pp. 495-520.
2. **Ghanima Waleed, Gernsheimer Terry, Kuter David J.** (2021), "How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment". Blood, 137 (20), pp. 2736-2744.
3. **Bussel James B, de Miguel Purificación Garcia, Despotovic Jenny M, Grainger John D, Sevilla Julián, et al.** (2015), "Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune

- thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study". *The Lancet Haematology*, 2 (8), pp. e315-e325.
4. **Cheng Gregory, Saleh Mansoor N, Marcher Claus, Vasey Sandra, Mayer Bhabita, et al.** (2011), "Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study". *The Lancet*, 377 (9763), pp. 393-402.
 5. **Grainger John D, Locatelli Franco, Chotsampancharoen Thirachit, Donyush Elena, Pongtanakul Bunchoo, et al.** (2015), "Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial". *The Lancet*, 386 (10004), pp. 1649-1658.
 6. **Bussel James B, Saleh Mansoor N, Vasey Sandra Y, Mayer Bhabita, Arning Michael, et al.** (2013), "Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)". *British journal of haematology*, 160 (4), pp. 538-546.
 7. **Cheng G., Saleh M. N., Marcher C., Vasey S., Mayer B., et al.** (2011), "Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study". *Lancet*, 377 (9763), pp. 393-402.
 8. **Wong R. S. M., Saleh M. N., Khelif A., Salama A., Portella M. S. O., et al.** (2017), "Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study". *Blood*, 130 (23), pp. 2527-2536.
 9. **González-López T. J., Pascual C., Álvarez-Román M. T., Fernández-Fuertes F., Sánchez-González B., et al.** (2015), "Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia". *Am J Hematol*, 90 (3), pp. E40-3.
 10. **Jubelirer S. J., Harpold R.** (2002), "The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review". *Clin Appl Thromb Hemost*, 8 (1), pp. 73-6.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ CÓ ELTROMBOPAG TRÊN BỆNH NHÂN GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH KHÁNG CORTICOID

Nguyễn Thị Ngọc Sang¹, Huỳnh Dương Bích Trâm¹, Lê Thanh Chương¹,
Lê Thị Toàn¹, Đoàn Thị Thúy¹, Bùi Thị Trang¹, Hoàng Thị Thúy Hà¹,
Bùi Lê Cường¹, Trần Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Eltrombopag, một chất đồng vận thụ thể thrombopoietin đường uống ở những bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch (GTCMD) kháng corticoid.

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu 43 bệnh nhân GTCMD kháng corticoid (28 nữ, 15 nam) theo dõi điều trị tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/2019 đến 07/2022. Đáp ứng với điều trị được đánh giá dựa trên số lượng tiểu cầu (SLTC) (G/L), đáp ứng hoàn toàn (SLTC > 100 G/L), một phần (30 – 100 G/L hoặc tăng gấp đôi SLTC so với trước điều trị) hoặc không đáp ứng (SLTC < 30 G/L). Đặc điểm dịch tễ, giai đoạn bệnh, mức độ xuất huyết, đáp ứng điều trị là các đặc điểm được ghi nhận và phân tích các mối liên quan.

Kết quả: Tuổi trung bình lúc điều trị 46,23 (giới hạn 16 – 87). Trong đó, giai đoạn mới chẩn đoán là 5 (11,6%), dai dẳng 11 (25,6%) và mạn tính 27 (62,8%). 83,7% bệnh nhân khởi động với liều Eltrombopag 50mg/ngày, 16,3% bệnh nhân sử dụng liều 25mg/ngày. Thời gian sử dụng

thuốc Eltrombopag trung bình 7,3±7,4 tháng (giới hạn 1 – 36 tháng). Tỷ lệ đáp ứng chung với thuốc là 83,7% (n = 37). Đáp ứng hoàn toàn và một phần ghi nhận lần lượt là 26 bệnh nhân (60,5%) và 11 (25,6%). 6 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị Eltrombopag. Thời gian đạt đáp ứng sau điều trị từ 1 đến 16 tuần, trung bình 3,44±3,12 tuần. 29/43 bệnh nhân giảm độ xuất huyết cho với trước điều trị. Trong số bệnh nhân đạt đáp ứng, số bệnh nhân được giảm liều thuốc, ngưng thuốc và giữ được đáp ứng điều trị sau ngưng thuốc lần lượt là 14, 10, 6. Có 21/43 bệnh nhân gián đoạn sử dụng thuốc. Khi so sánh về SLTC trước điều trị, Eltrombopag làm tăng SLTC đáng kể ở tuần điều trị thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ tám sau điều trị.

Kết luận: Kết quả của nghiên cứu đã cho thấy rằng Eltrombopag là một lựa chọn điều trị hiệu quả ở những bệnh nhân GTCMD kháng trị corticoid.

Từ khóa: giảm tiểu cầu miễn dịch, Eltrombopag, kháng corticoid, Revolade.

SUMMARY

EFFICACY OF ELTROMBOPAG IN MANAGEMENT OF CORTICOSTEROID- RESISTANT IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Objective: The aim of the present study was to evaluate the efficacy of eltrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist, in patients with corticosteroid - resistant immune thrombocytopenia (ITP).

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Sang
SĐT: 0765.550.460

Email: sangnguyen163@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2022

Ngày duyệt bài: 17/10/2022

Materials and Methods: A total of 43 corticosteroid-resistant ITP patients (28 women, 65.1%; 98 men, 34.9%) followed in Cho Ray Hospital were enrolled in this retrospective cohort. Response to treatment was assessed according to platelet count (/mm³) and defined as complete (platelet count of >100,000/mm³), partial (30,000-100,000/mm³ or doubling of platelet count after treatment), or unresponsive (<30,000/mm³). Clinical findings, descriptive features, response to treatment. Correlations between descriptive, clinical, and hematological parameters were analyzed.

Results: The median age at diagnosis was 46.23 (range: 3-95) years and the duration of follow-up was 18.0±6.4 (range: 6-28.2) months. newly diagnosed included 5 (11.6%), persistent 11 (25.6%) and chronic 27 (62.8%). Initial treatment with 50mg/day, 25 mg/day revolade were 83.7%, 16.3% respectively.. Overall response rate was 83.7% (n=36). Complete and partial responses were observed in 26 (60.5%) and 11 (25.6%) patients, respectively. Six patients did not respond to eltrombopag treatment. As the time required for partial or complete response increased, response to treatment was significantly reduced. The time to reach respond after treatment was between 1-16 weeks, mean 3,44±3,12 weeks. Treatment were interrupted in 21/43 patient. Considering thrombocyte count before treatment, eltrombopag significantly increased platelet count at the 1st, 2nd, 3rd, 4th, and 8th weeks of treatment.

Conclusion: Results of the current study imply that eltrombopag is an effective therapeutic option even in adult patients with corticosteroid-resistant ITP.

Keywords: Eltrombopag, Idiopathic thrombocytopenic purpura, corticosteroid-resistant ITP, Revolade.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch (GTCMD) là một rối loạn mắc phải, đặc trưng bởi sự giảm tiểu cầu thoáng qua hoặc dai dẳng kèm theo tăng nguy cơ chảy máu. Biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, từ các trường hợp không có triệu chứng hoặc nhẹ với vết bầm tím và chấm xuất huyết đến chảy máu niêm mạc nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng [1], [2]. GTCMD có liên quan đến tăng tỷ lệ phá hủy tiểu cầu qua trung gian miễn dịch; tuy nhiên, cơ chế sinh lý bệnh chính xác vẫn chưa rõ ràng [2].

Trong GTCMD, kháng thể kháng tiểu cầu tạo điều kiện phá hủy tiểu cầu và ngăn chặn sự giải phóng tiểu cầu từ các tế bào megakaryocytes, do đó dẫn đến giảm tiểu cầu từ nhẹ đến nghiêm trọng. Các chiến lược điều trị trong điều trị đầu tiên như corticoid hoặc thứ hai như globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch, cắt lách hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác có thể làm giảm sự phá hủy các tiểu cầu phủ kháng thể, nhưng hiệu quả còn hạn chế và ghi nhận các tác dụng phụ nghiêm trọng [1]. Tuy nhiên, việc thiếu đáp ứng đối với các tác nhân này không phải là hiếm, và việc quản lý các bệnh nhân kháng trị là một vấn đề gây tranh cãi. Trong thực tế lâm sàng cho thấy, bất chấp các hướng dẫn hiện hành, cắt lách, hiện được coi là liệu pháp lựa chọn thứ hai, đang được thay thế bằng thuốc chủ vận thụ thể thrombopoietin (TPO-RA) do những nguy cơ sau cắt lách (nhiễm trùng, huyết khối, tăng áp phổi,...).

TPO-RA kích thích sản xuất tiểu cầu thông qua tương tác với các thụ thể TPO có trên tế bào megakaryocytes. Việc sử dụng một trong những loại thuốc này, cụ thể là Eltrombopag, đã được cho phép đối với bệnh nhân GTCMD kháng thuốc hoặc đã cắt lách, trong 10 năm qua [3]. Năm 2008, FDA chấp

thuận sử dụng những tác nhân này cho bệnh nhân GTCMD mạn tính, tái phát sau điều trị cắt lách và kháng với các điều trị khác (IVIg, Corticoid) hoặc những người chống chỉ định với cắt lách [6]. Năm 2015, việc sử dụng Eltrombopag mở rộng ra với bệnh nhân GTCMD mạn tính, miễn là không đáp ứng với điều trị nội khoa khác hoặc cắt lách. Nhiều thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên lớn sử dụng thuốc TPO-RA, các thử nghiệm này chứng minh tỷ lệ đáp ứng điều trị từ 50 – 90% với độ an toàn và khả năng dung nạp tốt [3]. Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về việc sử dụng Eltrombopag trong GTCMD, chính vì lý do này mà chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm phân tích hiệu quả điều trị bằng eltrombopag ở bệnh nhân GTCMD kháng trị corticoid và để ước tính đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và huyết học có thể có ý nghĩa đối với đáp ứng điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca cứu được thực hiện từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 07 năm 2022 tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn nhận mẫu vào nghiên cứu gồm: bệnh nhân > 15 tuổi, được chẩn đoán GTCMD kháng corticoid, điều trị phác đồ có Eltrombopag. Loại trừ những BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và có thêm một trong các tiêu chuẩn sau: đồng thời mắc bệnh ác tính và/hoặc tiền sử điều trị ung thư bằng hóa trị liệu độc tế bào và/hoặc xạ trị.

Biến số nghiên cứu: Định nghĩa, đánh giá mức độ xuất huyết và đáp ứng điều trị

theo Nhóm đồng thuận Quốc tế về bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch năm 2013 (International Working Group – IWG) [5]. Đáp ứng hoàn toàn (CR): khi số lượng tiểu cầu (SLTC) ≥ 100 G/L và không xuất huyết. Đáp ứng (R): khi SLTC ≥ 30 G/L và tối thiểu gấp đôi so với ban đầu lúc mới chẩn đoán và không xuất huyết. Không đáp ứng điều trị (NR): khi SLTC < 30 G/L hoặc < 2 lần so với mức nền lúc mới chẩn đoán hoặc có xuất huyết.

Phương pháp xử lý số liệu: Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1; Xử lý và phân tích số liệu bằng IBM SPSS statistics 25. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ %, phép kiểm Chi bình phương. Các biến định lượng phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình, phép kiểm T-test. Với biến định lượng không phân phối chuẩn, phép kiểm phi tham số Mann-Whitney. Các phép kiểm có nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

Các biến số được phân tích đặc điểm chung (tuổi khi bắt đầu điều trị, giới tính), giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị (không, một phần hoặc toàn bộ), tác dụng phụ (không có hoặc có) và phân độ xuất huyết được ghi nhận. SLTC trước khi điều trị và ở các tuần thứ 1, 2, 3, 4 và 8 sau điều trị, lúc đạt đáp ứng. Thời gian đạt đáp ứng, thời gian sử dụng eltrombopag, tỉ lệ giảm liều thuốc, ngưng sử dụng khi đạt đáp ứng, tỉ lệ giữ được đáp ứng và tỉ lệ gián đoạn điều trị. Phân tích các mối tương quan giữa các biến số đã mô tả.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1 : Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng dân số nghiên cứu

Biến số		n	%
Tuổi trung bình	46,23 (16 – 87)		
Giới	Nữ	28	65,1
	Nam	15	34,9
Giai đoạn bệnh	Mới chẩn đoán	5	11,6
	Dai dẳng	11	25,6
	Mạn tính	27	62,8
Phân độ xuất huyết	Không xuất huyết	6	14,3
	Độ 1	25	58,5
	Độ 2	7	16,3
	Độ 3 + 4	4	9,4
Cắt lách		8	18,6
Đáp ứng điều trị	NR	6	14
	PR	11	25,6
	CR	26	60,5
	R	37	83,7

NR: không đáp ứng, PR: đáp ứng một phần, CR: đáp ứng hoàn toàn

Bảng 2: Đặc điểm đáp ứng điều trị

Số lượng tiêu cầu	Trung bình	25%	75%	Nhỏ nhất	Lớn nhất	p*
Trước điều trị	9,8	5	14	1	29	0,01
Tuần 1	36,2	10	29	4	332	0,02
Tuần 2	60,6	10	99	4	286	0,001
Tuần 3	89,64	9,5	126,5	6	417	0,09
Tuần 4	133,59	26	242	5	512	0,2
Tuần 8	160,1	41,7	262	9	516	
Lúc đáp ứng	113	53,5	153,2	30	332	
Thời gian đạt đáp ứng (tuần)	3,44	1,25	4	1	16	
Thời gian điều trị (tháng)	7,3	2	8	1	36	
Thời gian bệnh (tháng)	28,4	5	36	2	180	

Khi so sánh với SLTC trước điều trị. SLTC sau điều trị cả 5 tuần đều tăng đáng kể có ý nghĩa với $p < 0,05$. Trong 3 tuần điều trị đầu tiên, SLTC tăng có ý nghĩa khi so sánh qua mỗi tuần với $p < 0,05$ (sau 1 tuần > trước điều trị, tuần 2 > tuần 1, tuần 3 > tuần 2). *p khi so sánh từng cặp SLTC sau mỗi tuần: tuần 1 – trước điều trị, tuần 2 – tuần 1, tuần 3 – tuần 2, tuần 4 – tuần 3, tuần 8 – tuần 4.

Bảng 3: Đặc điểm liên quan đến liều thuốc điều trị

Biến số		n	%
Liều khởi đầu	50mg/ngày	36	83,7
	25 mg/ngày	7	16,3
Thay đổi liều	Tăng	10	23,3
	Giảm	9	20,9
	Giữ nguyên	14	32,6
	Kết hợp	10	23,2
Giảm liều sau đáp ứng		14	32,6
Ngưng thuốc sau đáp ứng		10	23,3
Giữ đáp ứng sau ngưng thuốc		6	60
Gián đoạn sử dụng thuốc		21	48,8
Giảm độ xuất huyết		29	67,4

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện để đánh giá các biến số liên quan đến đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, đặc điểm liên quan đến điều trị bao gồm liều thuốc, đáp ứng điều trị ngắn hạn và lâu dài sau khi điều trị bằng Eltrombopag với GTCMD kháng corticoid trong thực hành điều trị hàng ngày. Đáp ứng chung với điều trị có chứa Eltrombopag trong mẫu là 83,7%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu tiền cứu và hồi cứu trước đây đã báo cáo tỉ lệ đạt đáp ứng chung dao động 60 – 90% [1].

Hơn nữa, hầu hết các thử nghiệm ngẫu nhiên, lớn đối với thuốc chủ vận thụ thể TPO, bao gồm eltrombopag, cho thấy các đáp ứng tiêu cầu tương tự nhau bất kể tình trạng cắt lách trước khi điều trị hay chưa cắt lách [6], [7]. Kết quả của chúng tôi đã ghi nhận tương đồng với nhận định này. Trong mẫu dân số có 8 bệnh nhân đã cắt lách, đều đạt được đáp ứng với điều trị, tuy nhiên sự khác biệt về đáp ứng điều trị ở hai nhóm cắt lách và chưa là không có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng ủng hộ thêm về việc sử dụng Eltrombopag cho những bệnh nhân đã kháng trị Corticoid trong quá trình lựa chọn điều trị hàng hai để tránh cho bệnh nhân phải trải qua cuộc phẫu thuật.

Khi so sánh về SLTC trước và sau khi điều trị. Kết quả cho thấy eltrombopag làm tăng SLTC đáng kể sau điều trị ở các giai đoạn từ tuần 1, tuần 2, tuần 3, tuần 4 và tuần 8 so với trước điều trị. Khi so sánh các SLTC sau từng tuần, cũng ghi nhận được SLTC tăng dần sau từng tuần điều trị ở giai đoạn 3 tuần đầu tiên và không ghi nhận sự khác biệt thêm ở tuần thứ 4 và thứ 8. Thời gian đạt đáp ứng điều trị cũng trải dài từ 1 tuần đến lâu nhất là 16 tuần khi bệnh nhân vẫn sử dụng thuốc. Mặc dù vẫn có trường hợp thời gian đạt đáp ứng lâu nhưng đa số vẫn ghi nhận được sự tăng SLTC có ý nghĩa ở 3 tuần điều trị đầu tiên.

Trong nghiên cứu cũng ghi nhận được sự giảm đáng kể tỉ lệ xuất huyết sau điều trị với Eltrombopag với 29/43 trường hợp. Kết luận này tương đồng với kết quả nghiên cứu mù đôi khi so sánh eltrombopag với giả dược [8]. Bất kể bệnh nhân có đạt được đáp ứng điều trị với thuốc hay không thì kết quả giảm tỉ lệ xuất huyết rõ rệt được ghi nhận. Điều này cũng là một trong những đặc điểm được bệnh nhân kháng trị quan tâm vì ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống và tỉ lệ nhập viện.

Một điểm đáng ghi nhận trong nghiên cứu có 14 bệnh nhân được giảm liều dần

thành công sau khi đạt đáp ứng điều trị. Trong đó, có 10 bệnh nhân tiến đến giai đoạn ngưng thuốc theo dõi sau đó. Trong nhóm này, 6 trường hợp ghi nhận vẫn giữ được đáp ứng lâu dài sau điều trị và không sử dụng thêm bất cứ điều trị gì khác. Những bệnh nhân này vẫn được tiếp tục theo dõi chặt chẽ đáp ứng điều trị và các biến cố bất lợi. Đây cũng là một trong những kết quả ủng hộ cho hiệu quả điều trị eltrombopag trên GTCMD không những trước mắt mà vẫn giữ được đáp ứng lâu dài [8], [9]. [1]

Mặc dù tỉ lệ đạt được đáp ứng điều trị khá khả quan, nhưng hiện tại trở ngại chi phí vẫn là gánh nặng lớn đối với việc điều trị với eltrombopag. Bằng chứng ghi nhận được có đến 29 trường hợp không tiếp tục được điều trị kể cả những tình huống đạt đáp ứng điều trị vì vấn đề chi phí.

Những hạn chế chính của nghiên cứu bao gồm là nghiên cứu hồi cứu, thiếu nhóm đối chứng, các tác động và hiệu quả có thể có sự ảnh hưởng của yếu tố chủng tộc, di truyền, chuyển hóa đối với các kết quả điều trị.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu hiện tại chỉ ra rằng Eltrombopag có thể là một chọn lựa điều trị an toàn và hiệu quả trong GTCMD kháng coritoid người lớn. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về đáp ứng điều trị trong quá trình điều trị. Vì đáp ứng điều trị có thể thay đổi suốt thời gian theo dõi, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân đang liều thuốc và ngưng thuốc sau khi đáp ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F., Godeau B., Bussel J. B.** (2019), "Thrombopoietin receptor agonists: ten years later". *Haematologica*, 104 (6), pp. 1112-1123.
2. **Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, al et** (2019), "Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia". *Blood Adv*, 3 (22), pp. 2780-2817.
3. **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB.** Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393-402.
4. **Gonzalez-Porras J. R., Bastida J. M.** (2018), "Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety". *Ther Adv Drug Saf*, 9 (6), pp. 263-285.
5. **Francesco Rodeghiero, Marc Michel, Terry Gernsheimer, al et** (2013), "Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group". *Blood*, 121 (14), pp. 2596 - 2606.
6. **Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al;** EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121:537-45.
7. **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al.** Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393-402.
8. **Ahmed H. A. W., Masoud A. T., Han J., et al.** (2021), "Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis". *Clin Appl Thromb Hemost*, 27, pp. 10760296211005555.
9. **Gonzalez-Porras J. R., Bastida J. M.** (2018), "Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety". *Ther Adv Drug Saf*, 9 (6), pp. 263-285.

XÁC ĐỊNH CÁC KIỂU TÁI SẮP XẾP GEN IGH VÀ TRÌNH TỰ VÙNG NỐI ĐẶC TRƯNG CHO BỆNH NHÂN ĐA U TỬY TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phan Ngô Quang Thạch¹, Nguyễn Vũ Hải Sơn¹, Nguyễn Tấn Bình²,
Phan Thị Xinh², Cao Sỹ Luân²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các kiểu tái sắp xếp (TSX) gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng cho bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán và có điều trị đặc hiệu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca. Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng kỹ thuật multiplex PCR với các đoạn mồi được thiết kế tại các vùng V_H (FR1/FR2/FR3) và vùng J_H để khuếch đại gen IGH. Sau đó, sử dụng kỹ thuật giải trình tự và phân tích bằng phần mềm Immunogenetics (IMGT)/V-QUEST để xác định kiểu TSX gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng cho bệnh nhân đa u tủy.

Kết quả: Từ tháng 04/2020 đến tháng 11/2021, chúng tôi đã thu thập mẫu dịch hút tủy xương tại thời điểm chẩn đoán và sau điều trị của 40 trường hợp đa u tủy. Kết quả xác định có 25 trường hợp (62,5%) ghi nhận biểu hiện mạnh dựa trên điện di sản phẩm PCR với thạch agarose 2% và 21 (52,5%) trường hợp được xác định biểu hiện mạnh đơn dòng dựa trên điện di mao quản. Sau đó, các trường hợp biểu hiện mạnh đơn dòng được tiến hành giải trình tự, và phân tích bằng

phần mềm IMGT/V-QUEST với kết quả tất cả các trường hợp đều xác định được kiểu TSX gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng.

Kết luận: Chúng tôi đã xác định được các kiểu TSX gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng cho các trường hợp ghi nhận sự biểu hiện mạnh đơn dòng (52,5%). Kết quả này là cơ sở để thiết kế các đoạn dò đặc hiệu cho vùng nối của các kiểu TSX gen IGH đặc trưng cho bệnh nhân, và được sử dụng để đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu cho những bệnh nhân sau điều trị đặc hiệu.

Từ khóa: Đa u tủy, tái sắp xếp gen IGH, trình tự vùng nối đặc trưng

SUMMARY

DETERMINING THE REPERTOIRE AND JUNCTION OF IGH GENE REARRANGEMENTS IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: Identifying the repertoire and specific junction of IGH gene rearrangements in Vietnamese newly diagnosed multiple myeloma patients who received chemotherapy at Blood Transfusion Hematology hospital.

Method: A case series. The clonal IGH gene rearrangements are detected by multiplex PCR using designed primers at V_H (FR1/FR2/FR3) and J_H region, then the repertoire and specific junction of IGH gene rearrangements are identified by sequencing technique and IMGT/V-QUEST Software.

¹Đại học Y Dược TP.HCM

²Bệnh viện Truyền Máu - Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Cao Sỹ Luân

SĐT: 0917.862.262

Email: caosyluan@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 26/9/2022

Results: From April 2020 to November 2021, there were 40 cases of multiple myeloma being treated with chemotherapy or transplantation, and had their bone marrow collected for further monitoring after treatment. While 25 patients' gene expressed (62,5%) strongly on agarose gel electrophoresis, monoclonal strongly expression was noted in only 21 cases (52,5%) on capillary electrophoresis. Using sequencing technique and IMGT/V-QUEST Software, we were able to identify the repertoire and specific junction of IGH rearrangement in all cases.

Conclusions: We identified the repertoire and specific junction of IGH gene rearrangements in patients with monoclonal strongly expression on capillary electrophoresis. Quantification of these IGH gene rearrangements would be an essential marker for MRD detection.

Keywords: Multiple myeloma, IGH rearrangement, specific junction

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy là bệnh lý đứng thứ hai về tần suất hiện mắc, chiếm 1,4% trong các bệnh lý huyết học ác tính. Đa u tủy đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng các tương bào ác tính trong tủy xương, tăng globulin miễn dịch (Ig) đơn dòng, thiếu máu và tổn thương đa cơ quan như thận, xương, để lại nhiều hậu quả nặng nề, gây tàn phế và tử vong. [3]

Điểm đặc trưng của bệnh lý đa u tủy là tỉ lệ tái phát cao, dù đã được điều trị với các phác đồ hóa trị liệu tiêu chuẩn, khoảng 16% tái phát trong năm đầu điều trị [5]. Hiện nay, sự ra đời của các phương pháp điều trị mới như kháng thể đơn dòng hay thuốc ức chế phân tử nhỏ, kết hợp với các điều trị tiêu chuẩn và ghép tế bào gốc trước đó, đã góp phần tăng tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn (complete remission – CR) và kéo dài thời gian sống

không tái phát (relapse free survival – RFS). Do đặc tính thường xuyên tái phát của bệnh lý này, việc đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu (minimal residual disease – MRD) sau điều trị bằng các kỹ thuật có độ nhạy rất cao là cần thiết, vừa giúp cho các bác sĩ lâm sàng thay đổi điều trị sớm hơn, vừa liên quan đến tiên lượng thời gian tái phát (time to progression – TTP). [6]

Bên cạnh kỹ thuật tế bào dòng chảy (flow cytometry) thường được sử dụng, theo y văn, một trong các dấu ấn dùng để đánh giá MRD đang được nghiên cứu trong đa u tủy xương là tái sắp xếp (TSX) gen IGH. Quá trình TSX các đoạn gen V-D-J có hiện tượng chèn ngẫu nhiên một hay một vài nucleotide (N) ở một hoặc hai đầu vùng nối của đoạn gen D, tạo ra vùng V-N-D-N-J, gọi là trình tự vùng nối đặc trưng. Trình tự vùng nối này là đặc trưng và duy nhất cho mỗi dòng tương bào nên có thể được sử dụng như dấu ấn để phân biệt giữa tương bào ác tính và tương bào bình thường. [4] Do đó, việc xác định được kiểu TSX gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng cho dòng tương bào ác tính là một dấu ấn quan trọng giúp theo dõi đáp ứng điều trị cho bệnh nhân đa u tủy xương.

Hiện nay, kỹ thuật PCR định lượng với trình tự chuyên biệt (allele specific oligonucleotide – ASO RQ-PCR), đã được chuẩn hóa bởi EuroMRD, có thể khảo sát các kiểu TSX gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng. Ở Việt Nam, tác giả Nguyễn Hải Sơn và cộng sự đã nghiên cứu và báo cáo tỷ lệ các kiểu TSX gen IGH biểu hiện mạnh trên bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán. [1] Tuy nhiên, chưa có báo cáo xác định các kiểu TSX gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng trên bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán và có điều trị đặc hiệu ở Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến hành xác định các kiểu TSX của gen

IGH và trình tự vùng nối đặc trưng của gen này, làm tiền đề cho việc khảo sát bệnh tồn lưu tối thiểu sau điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán tại bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH) từ tháng 04/2020 đến tháng 11/2021, được điều trị đặc hiệu và theo dõi sau điều trị.

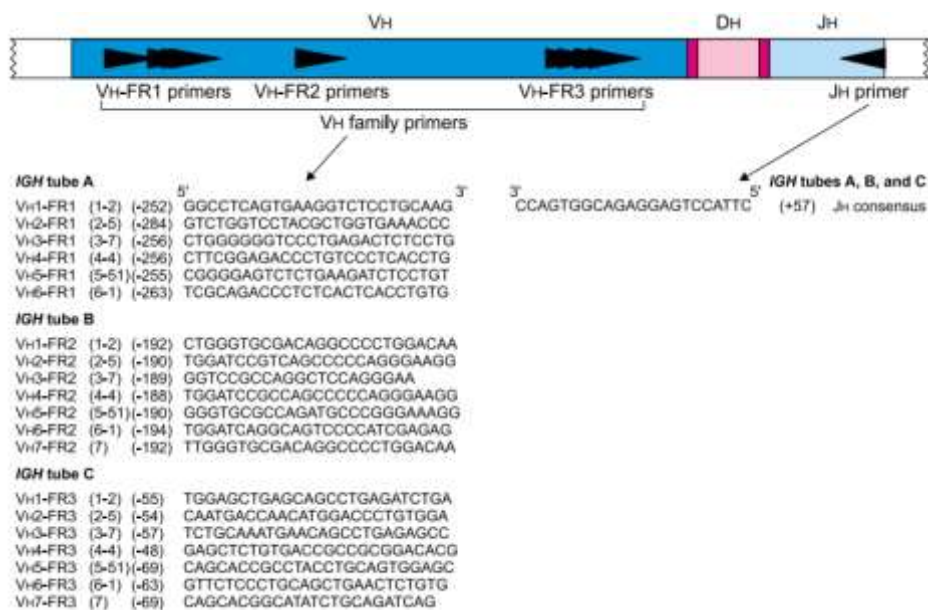
Tiêu chuẩn nhận bệnh: các bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tủy theo tiêu chuẩn của Hiệp hội nghiên cứu Đa u tủy xương quốc tế (International Myeloma Working Group - IMWG) năm 2014 tại BVTMHH từ tháng 04/2020 đến tháng 11/2021. Các bệnh nhân đồng ý điều trị hóa trị liệu được thu thập mẫu dịch hút tủy xương tại thời điểm chẩn đoán và sau giai đoạn tấn công của quá trình điều trị.

Quy trình thu thập mẫu và thực hiện xét nghiệm

Mẫu dịch hút tủy xương có thể tích khoảng 2ml, sẽ được bảo quản trong chất

chống đông EDTA và chuyển đến phòng thí nghiệm của khoa Di truyền học phân tử, BVTMHH. Mẫu được ly trích DNA bằng bộ kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau đó, sản phẩm ly trích sẽ được đo độ tinh sạch và nồng độ DNA bằng máy quang phổ, và pha loãng để thu được nồng độ 50 ng/ul.

Mẫu DNA sau khi được pha loãng sẽ được thực hiện phản ứng Multiplex PCR, sử dụng các đoạn mồi (primer) tại vùng V_H (FR1/FR2/FR3) và vùng J_H. Sản phẩm PCR được điện di trên thạch agarose 2% để xác định mức độ biểu hiện của kiểu TSX gene IGH đặc trưng. Nếu kết quả điện di trên thạch agarose cho thấy có biểu hiện mạnh TSX gene IGH thì sản phẩm PCR sẽ được kiểm tra tính chất dòng (đơn hay đa dòng) và xác định mức độ biểu hiện mạnh đơn dòng của kiểu TSX gen IGH đặc trưng bằng phương pháp điện di mao quản và phân tích bằng phần mềm GeneMapper®.



Hình 4: Mô hình thiết kế đoạn mồi V_H - J_H trong Multiplex PCR

Các sản phẩm PCR thể hiện tính chất đơn dòng sẽ được giải trình tự bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger, và các dữ liệu sẽ được phân tích sơ bộ bằng phần mềm SeqScape (Life Technologies, Hoa Kỳ). Sau đó, chúng tôi sử dụng phần mềm ImMunoGeneTics (IMGT) V-QUEST để xác định trình tự TSX gen IGH và các trình tự vùng nổi đặc trưng. Cuối cùng, sử dụng phần mềm thiết kế mồi và đoạn dò PrimerQuestTMTool (IDT, Mỹ) để thiết kế đoạn mồi và đoạn dò đặc hiệu cho

phản ứng PCR định lượng để đánh giá MRD cho từng bệnh nhân.

Mức độ biểu hiện của TSX gen IGH bằng phương pháp điện di trên thạch agarose 2%:

Điểm 0: không biểu hiện

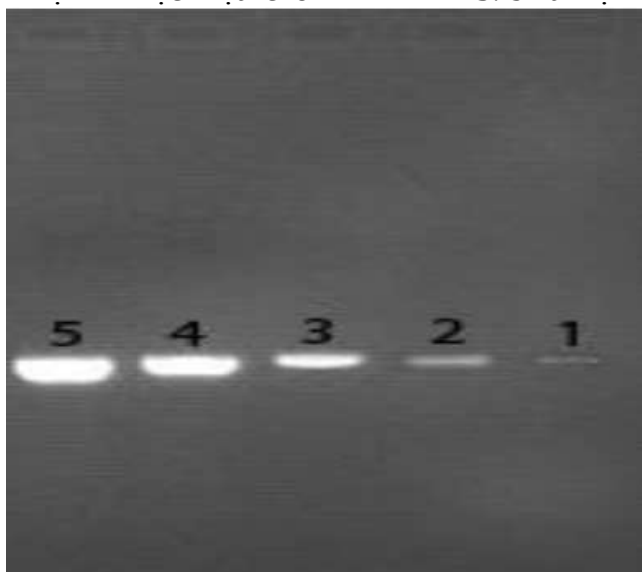
Điểm 1: biểu hiện yếu

Điểm 2: biểu hiện bình thường

Điểm 3: biểu hiện hơi mạnh

Điểm 4: biểu hiện mạnh

Điểm 5: biểu hiện rất mạnh



Hình 5: Hình minh họa thang điểm đánh giá mức độ biểu hiện TSX gen IGH dựa trên độ đậm băng điện di sản phẩm PCR trên thạch agarose 2% [1]

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm R Project for Statistical Computing. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ. Các biến định lượng không phân phối chuẩn được mô tả bằng số trung vị và khoảng tứ phân vị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 04/2020 đến tháng 11/2021, tại BVTMHH, chúng tôi ghi nhận 40 trường hợp bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hiệp hội nghiên cứu Đa u tủy

xương quốc tế (International Myeloma Working Group - IMWG) năm 2014, được điều trị đặc hiệu bằng hóa trị liệu hoặc ghép tế bào gốc.

Đặc điểm lâm sàng

Trong 40 bệnh nhân Đa u tủy thỏa tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, hơn 50% trường hợp tăng đơn dòng IgG, trong khi khoảng 1/3 số bệnh nhân không tiết chuỗi nặng. Đa số các trường hợp tăng tiết chuỗi nhẹ Kappa đơn dòng. Một số đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 9: Đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện của 40 trường hợp Đa u tủy

Đặc điểm		Bệnh nhân (n = 40)
Tuổi lúc chẩn đoán (tuổi)		57
Giới tính (n, %)	Nam	17 (42,5)
	Nữ	23 (57,5)
Thiếu máu (n, %)		28 (70)
Suy thận (n, %)		15 (37,5)
Tăng calci máu (n, %)		9 (22,5)
Tiết chuỗi nặng đơn dòng (n, %)	IgG	25 (62,5)
	IgA	4 (10)
	Không tiết	11 (27,5)
Tiết chuỗi nhẹ đơn dòng (n, %)	Kappa	31 (77,5)
	Lambda	9 (22,5)

Các kiểu TSX gene IGH

Tại thời điểm chẩn đoán, chúng tôi nhận thấy 25 bệnh nhân trong tổng số 40 trường hợp có biểu hiện mạnh TSX gen IGH dựa trên kết quả điện di bằng thạch agarose 2% (chiếm 62,5%). Khi chúng tôi tiến hành phân tích phân đoạn bằng phương pháp điện di mao quản, 21 trên 40 bệnh nhân (chiếm 52,5%) được ghi nhận có biểu hiện mạnh đơn dòng của kiểu TSX, còn 4 trường hợp còn lại ghi nhận tăng đa dòng các globulin miễn dịch.

Trong 21 trường hợp biểu hiện mạnh đơn dòng, chúng tôi đã xác định được vùng VH, DH và JH của các kiểu TSX gen IGH của toàn bộ các trường hợp, và có 1 trường hợp không xác định được vùng DH. Trong các vùng VH thì vùng VH3 chiếm tỷ lệ cao nhất (57,1%), tiếp theo là vùng VH 4 (28,6%); còn trong các vùng DH thì vùng DH3 chiếm tỉ lệ cao nhất (35%); và đối với vùng JH thì vùng JH4 chiếm tỉ lệ cao nhất (42,9%) (Bảng 10).

Bảng 10: Tỷ lệ các kiểu TSX các đoạn V_H-D_H- J_H

TSX đoạn V _H		TSX đoạn D _H		TSX đoạn J _H	
Kiểu V _H	N (%)	Kiểu D _H	N (%)	Kiểu J _H	N (%)
V _H 1	1 (4,8)	D _H 1	3 (15)	J _H 1	1 (4,8)
V _H 2	1 (4,8)	D _H 2	3 (15)	J _H 2	0 (0)
V _H 3	12 (57,1)	D _H 3	7 (35)	J _H 3	4 (19)
V _H 4	6 (28,4)	D _H 4	1 (5)	J _H 4	9 (42,9)
V _H 5	0 (0)	D _H 5	2 (10)	J _H 5	2 (9,5)
V _H 6	1 (4,8)	D _H 6	4 (20)	J _H 6	5 (23,8)
		D _H 7	0 (0)		1 (4,8)

Dựa trên trình tự của các kiểu TSX V-D-J của gen IGH, chúng tôi đã thiết kế được các đoạn mồi (primers) xuôi và ngược, và đoạn dò (probe) gắn đặc hiệu với trình tự vùng nối đặc trưng. Nguyên tắc thiết kế đoạn mồi và đoạn dò được dựa trên một số nguyên

tắc (1) nhiệt độ nóng chảy: nhiệt độ tối ưu lần lượt cho đoạn mồi là 60-64°C và đoạn dò cao hơn 6-8°C so với mồi. Bên cạnh đó, nhiệt độ nóng chảy của hai đoạn mồi chênh nhau không quá 2°C, (2) nồng độ GC: duy trì 35 – 65%, tối ưu ở 50%.

Bảng 11: Kết quả thiết kế đoạn mồi và đoạn dò dựa trên trình tự đoạn gen IGH của kiểu TSX gen IGH biểu hiện mạnh đơn dòng

Loại sản phẩm	Trình tự	Chiều dài	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nồng độ GC (%)	Kích thước (bp)
Mồi xuôi	GAG GAC ACG GCT GTC TAT TAC TG	23	63,8	52,2	111
Mồi ngược	CTT ACC TGA GGA GAC GGT GAC C	22	65,1	59,1	
Đoạn dò	GAT CGC CTA TCG TTC GGG GAC CAA C	25	69,4	60	

IV. BÀN LUẬN

Sự TSX các vùng V, D và J trong gen IGH giúp cho mỗi tế bào lympho B trưởng thành có một kiểu TSX đặc trưng và duy nhất. Việc thêm hay bớt một vài nucleotid vào vị trí vùng nối V(D)J đã tạo nên trình tự vùng nối đặc trưng, rất chuyên biệt và được xem như là “dấu vân tay” của mỗi dòng tế bào lympho B trong các giai đoạn phát triển khác nhau cũng như mỗi dòng tế bào lympho B ác tính. [6] Gen IGH có 6 vùng V_H, 6 vùng J_H và 7 vùng D_H. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vùng V_H3 được ghi nhận nhiều nhất (>50%), tương đồng với các nghiên cứu trước đó từ các tác giả Kiyoi và cs (1996), Gonzalez và cs (2005), Hadzidimitriou và cs (2006). Điều này được lý giải bởi vùng V_H3 chứa nhiều thành phần dưới nhóm hơn các vùng V_H khác. Tương tự, vùng D_H3 chiếm tỷ lệ vượt trội ở cả trong các vùng D_H. [2]

Theo y văn, các TSX gen Ig có thể được phát hiện trong hơn 95% bệnh lý ác tính dòng lympho và định lượng bởi kỹ thuật RQ-PCR

với độ nhạy đạt đến 1 trên 10⁴ đến 10⁵ tế bào bình thường, đặc biệt khi theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu. Tuy nhiên, cách tiếp cận này được ứng dụng rộng rãi nhất trong bệnh cảnh bạch cầu cấp dòng lympho (> 90%), trong khi các bệnh lý của tế bào lympho B trưởng thành lại chưa được áp dụng nhiều (42 – 75% trong bệnh nhân đa u tủy). Do trong quá trình trưởng thành của tế bào lympho B tại hạch lympho xảy ra sự kiện siêu đột biến tế bào sinh dưỡng (Somatic hypermutation-SHM) có thể dẫn tới sự thay đổi trình tự nucleotide tại vị trí vùng nối đặc trưng làm mất dấu ấn lúc chẩn đoán và ảnh hưởng tới việc theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu. Đây là một điểm hạn chế khi sử dụng TSX gen IG làm dấu ấn để đánh giá MRD. Điều này lý giải tỉ lệ ghi nhận số trường hợp mang TSX IGH biểu hiện mạnh đơn dòng chỉ hơn 50% trong nghiên cứu của chúng tôi. Theo Bruno và cs (2015), để giảm tỉ lệ âm tính giả nên sử dụng

nhiều kiểu TSX gen IG kết hợp với nhau để đánh giá MRD, chẳng hạn như ngoài TSX gen IGH có thể kết hợp thêm với TSX gen IGK, IGL, đặc biệt là các TSX ít bị ảnh hưởng bởi đột biến SHM như IGH (DH-JH) IGK (VK-Kde và Intron-Kde).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thiết kế được đoạn mồi và đoạn dò đặc hiệu cho trình tự vùng nổi đặc trưng của từng bệnh nhân, dựa trên các nguyên tắc cơ bản về nhiệt độ nóng chảy và nồng độ GC. Chúng tôi đã thiết kế được đoạn mồi và đoạn dò cho tất cả trường hợp có TSX gen IGH biểu hiện mạnh đơn dòng. Đây là cơ sở cho chúng tôi theo dõi và định lượng bệnh tồn lưu tối thiểu trên các bệnh nhân đang điều trị. Trong các nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi sẽ sử dụng kỹ thuật PCR định lượng, dựa trên đoạn mồi và đoạn dò đã thiết kế, xác định giá trị chu kỳ ngưỡng (cycle threshold – Ct) và ngoại suy số bản sao ban đầu. Phương pháp này sẽ được lặp lại sau các giai đoạn hóa trị, hoặc ghép tế bào gốc, để định lượng bệnh tồn lưu tối thiểu và giúp theo dõi đáp ứng điều trị.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã xác định được 52,5% trường hợp ghi nhận có sự TSX gen IGH biểu hiện mạnh đơn dòng và thông tin về các vùng VH, DH và JH của các kiểu TSX. Đồng thời, dựa trên trình tự của các kiểu TSX gen IGH trên chúng tôi cũng đã thiết kế được các đoạn mồi và đoạn dò bắt cặp đặc hiệu trình tự vùng đặc trưng cho mỗi bệnh nhân, làm cơ sở cho việc đánh giá MRD sau điều trị.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ TP. Hồ Chí Minh, Sở Khoa học và Công nghệ TP. Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Vũ Hải Sơn, Lai Kim Phương, Cao Sỹ Luân, Phan Thị Xinh.** (2021). "Khảo sát TSX gene IGH trên bệnh nhân đa u tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học bằng kỹ thuật PCR". Tạp chí Y học Việt Nam, 505 (2).
2. **David González, Mirjam van der Burg, Ram n García-Sanz, et al.** (2007). "Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma". Blood.
3. **Elizabeth O.D., Francesca C., Noopur R., et al.** (2016). "Myeloma". 9th edition.
4. **Even H Rustad, Kristine Misund, Elsa Bernard, et al.** (2019). "Stability and uniqueness of clonal immunoglobulin CDR3 sequences for MRD tracking in multiple myeloma". Am J Hematol., 94 (12), pp. 1364-1373.
5. **Majithia N., Rajkumar S. V., Lacy M. Q., et al.** (2016). "Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents". Leukemia, 30 (11), pp. 2208-2213.
6. **Paiva B., van Dongen J. J. M., Orfao A.** (2015). "New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma". Blood, 125 (20), pp. 3059-3068.

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT ĐỘT BIẾN GEN TP53 VÀ IGHV TRÊN BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG LYMPHO TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Quốc Dũng¹, Cao Văn Động¹,
Cao Sỹ Luân¹, Nguyễn Tấn Bình¹, Phan Thị Xinh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu khảo sát đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV trên người bệnh (NB) BCMDL được chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH).

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca. Chúng tôi sử dụng các kỹ thuật PCR, giải trình tự (GTT) Sanger và phân tích trình tự gen TP53 và IGHV bằng phần mềm SeqScape và IMGT để xác định đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV trên BN được chẩn đoán BCMDL tại BVTMHH.

Kết quả: Từ tháng 12/2021 đến tháng 6/2022, chúng tôi thu thập được mẫu máu ngoại vi của 7 NB BCMDL để tiến hành giải trình tự chuỗi DNA xác định đột biến gen TP53, tuy nhiên chưa ghi nhận trường hợp nào có đột biến gen TP53. Tiếp theo, chúng tôi tiến hành khảo sát tình trạng đột biến gen IGHV trên những NB này thì có 3 trường hợp không có đột biến gen IGHV ($\geq 98\%$ tương đồng với trình tự dòng mầm) và 4 trường hợp có đột biến gen IGHV ($< 98\%$ tương đồng với trình tự dòng mầm).

Kết luận: Với kết quả xác định được đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV

sẽ giúp các bác sĩ phân nhóm tiên lượng chính xác hơn và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho từng NB BCMDL.

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng lympho, đột biến gen TP53, tình trạng đột biến gen IGHV

SUMMARY

DETECTION OF TP53 GENE MUTATION AND IGHV GENE MUTATION STATUS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: We initially investigated TP53 gene mutation and IGHV gene mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) diagnosed at the Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH).

Method: A case series. We used PCR techniques, Sanger sequencing and analyse TP53 and IGHV gene sequences by SeqScape and IMGT software to identify TP53 gene mutations and IGHV gene mutation status in patients diagnosed with CLL at BTH.

Results: From December 2021 to June 2022, peripheral blood samples from 7 cases of CLL were collected and performed DNA sequencing to identify mutations in the TP53 gene, but no cases of TP53 gene mutations were found. Next, we determined the mutation status of IGHV gene on these patients, there were 3 cases without IGHV gene mutation ($\geq 98\%$ identity to the germline sequence) and 4 cases with IGHV

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

Điện thoại: 0932.728.115

Email: bsphanthixinh92@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

gene mutation (< 98% identity to the germline sequence).

Conclusions: Thus, the TP53 gene mutation and the IGHV gene mutation status are useful markers for prognostic classification more accurately and guide for an appropriate treatment decision for each CLL patient.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, TP53 gene mutation, IGHV gene mutation status

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng lympho (BCMDL) là một bệnh lý ác tính được đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích tụ đơn dòng của các tế bào lympho B trưởng thành đồng biểu hiện CD5 và CD23 [6]. Đây là một thể bệnh không đồng nhất về diễn tiến, đáp ứng điều trị và thời gian sống toàn bộ (OS: Overall survival). Tình trạng bất thường về di truyền tế bào và phân tử là những cơ sở để giúp phân nhóm tiên lượng chính xác hơn trong BCMDL. Trong đó, đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV đã được nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới chứng minh là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới tiên lượng và kết quả điều trị bệnh BCMDL [7].

Gen TP53 nằm trên NST 17p13.1, có kích thước 22 kb, bao gồm 11 exon và 10 intron. Gen này mã hoá cho phân tử protein p53 tham gia vào nhiều con đường truyền tín hiệu quan trọng trong tế bào và được xem là gen ức chế khối u quan trọng nhất ở người. Trong bệnh BCMDL, đột biến TP53 được tìm thấy ở khoảng 10% người bệnh (NB) chưa điều trị và 25-50% NB tiến triển và kháng trị [1]. NB BCMDL bị bất hoạt gen TP53 do mất nhánh ngắn nhiễm sắc thể (NST) số 17 [del(17p)] hay do đột biến gen TP53 đều có thời gian sống không tiến triển (PFS: Progression-free survival) và thời gian sống toàn bộ (OS: Overall survival) kém hơn

so với NB không có bất thường gen TP53 [4]. Các đột biến gen TP53 rất đa dạng gồm thêm nucleotide (insertion), mất bớt nucleotide (deletion), đột biến vùng ghép nối (splice Site), đột biến sai nghĩa (missense), đột biến vô nghĩa (nonsense) và các đột biến này có thể xảy ra trên toàn bộ vùng mã hóa từ exon 2 đến exon 11 của gen.

Gen IGH mã hóa cho trình tự chuỗi nặng của phân tử Immunoglobulin, nằm trên NST 14q32.3 với chiều dài khoảng 1250 kb và được cấu tạo bởi các đoạn V, D, J và C. Tình trạng đột biến vùng VH của gen IGH (IGHV) là một trong những dấu ấn tiên lượng quan trọng trong BCMDL, nó ổn định theo thời gian và ngay cả khi bệnh tiến triển; độc lập với các dấu ấn lâm sàng và các thông số sinh học khác [8]. Dựa vào tình trạng đột biến gen IGHV, có thể xác định được NB BCMDL thuộc nhóm “Unmutated CLL” (U-CLL, $\geq 98\%$ tương đồng với trình tự dòng mầm) hay “Mutated CLL” (M-CLL, $< 98\%$ tương đồng với trình tự dòng mầm) [9]. Việc xác định được tình trạng đột biến gen IGHV sẽ giúp bác sỹ lâm sàng có thể phân nhóm tiên lượng chính xác hơn và xác định phác đồ điều trị phù hợp đối với từng NB BCMDL.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng các kỹ thuật PCR, giải trình tự (GTT) Sanger và phân tích trình tự gen TP53 và IGHV để xác định đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV trên BN được chẩn đoán BCMDL tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH). Kết quả thu được sẽ cung cấp thông tin về hai dấu ấn phân tử có ý nghĩa rất quan trọng, giúp việc phân nhóm tiên lượng và quyết định điều trị cho NB BCMDL tại bệnh viện được chính xác và hiệu quả hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu:**

Nghiên cứu khảo sát trên NB mới được chẩn đoán BCMDL tại BVTMHH từ tháng 12/2021 đến tháng 6/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

2.2.2. Phương pháp tiến hành

Tách chiết genomic DNA: Tiến hành lấy 2 ml máu ngoại vi, cho vào ống chống đông EDTA. DNA bộ gen (gDNA) được tách chiết bằng bộ kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Phản ứng PCR khuếch đại gen TP53: Mỗi tube PCR có thể tích 15 µl chứa các

thành phần gồm PCR buffer, dNTP (250 µM cho mỗi loại), 2 mỗi xuôi và ngược (0,5 µM cho mỗi loại), 1,25U TaKaRa Taq™ HotStart Polymerase (Takara, Nhật Bản) và 50-100 ng gDNA. Phản ứng được thực hiện trên máy luân nhiệt Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Life Technologies, Hoa Kỳ) với chương trình luân nhiệt bao gồm 98°C trong 3 phút; theo sau là 42 chu kỳ của 98°C trong 10 giây, 60°C trong 20 giây và 72°C trong 1,5 phút, sau đó kết thúc bằng giai đoạn kéo dài sản phẩm ở 72°C trong 3 phút. Sản phẩm PCR được điện di trên thạch agarose 1,5 %, nhuộm ethidium bromide và quan sát dưới hệ thống chụp ảnh Geldoc-It™ (UVP, Mỹ).

Bảng 1: Kích thước sản phẩm PCR khuếch đại các exon của gen TP53 tương ứng theo từng cặp mồi.

STT	Cặp mồi sử dụng	Vùng khuếch đại	Kích thước sản phẩm PCR (bp)
1	TP53-g2F1/g4R1	Exon 2-4	1076
2	TP53-g5F2/g6R1	Exon 5-6	696
3	TP53-g7F1/g9R1	Exon 7-9	1175
4	TP53-g10F1/g11R3	Exon 10-11	1470

Phản ứng Multiplex-PCR khuếch đại vùng gen IGHV: Mỗi tube PCR có thể tích 20 µl chứa các thành phần gồm PCR buffer, dNTP (200 µM), hỗn hợp mồi xuôi VH(L) mix và một mồi ngược JH (0,2 µM cho mỗi loại), 0,75U TaKaRa Taq™ HotStart Polymerase (Takara, Nhật Bản) và 50-100 ng gDNA. Phản ứng được thực hiện trên máy luân nhiệt Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Life Technologies, Hoa Kỳ) với chương trình luân nhiệt bao gồm 98°C trong 3 phút; theo sau là 38 chu kỳ của 98°C trong 10 giây, 68°C trong 1,5 phút và kết thúc bằng giai đoạn kéo dài sản phẩm ở 72°C trong 3 phút. Sản phẩm PCR sau đó được phát hiện

bằng điện di trên thạch agarose 2%, nhuộm ethidium bromide và quan sát dưới hệ thống chụp ảnh Geldoc-It™ (UVP, Mỹ), kích thước sản phẩm PCR mục tiêu là khoảng 520 bp.

Tinh sạch sản phẩm PCR: Sử dụng ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup Reagent (Thermo Fisher Scientific) để tinh sạch sản phẩm PCR nếu sản phẩm PCR chứa trình tự mục tiêu và không có băng phụ. Mỗi tube PCR chứa 5 µl sản phẩm PCR và 2 µl ExoSap. Phản ứng thực hiện trên máy Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Life Technologies, Hoa Kỳ) với chương trình luân nhiệt bao gồm 37°C trong 15 phút

và 80°C trong 15 phút. Trong trường hợp có băng phụ, sản phẩm PCR sẽ được cắt gel và tinh sạch bằng kit GFX PCR DNA and Gel Band Purification (Thermo Fisher Scientific).

Giải trình tự chuỗi DNA: Sản phẩm PCR sau khi tinh sạch sẽ được thực hiện phản ứng cycle sequencing với BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, Mỹ) theo hai chiều xuôi và ngược (sử dụng mỗi PCR). Trình tự DNA được đọc bằng máy ABI 3130 Genetic Analyzer, với POP-7 polymer và capillary 50 cm (Applied Biosystems, Mỹ). Kết quả GTT sẽ được phân tích bằng phần mềm SeqScape (Life Technologies, Hoa Kỳ) để xác định đột biến đối với gen TP53. Còn đối với gen

IGHV thì sau khi phân tích bằng phần mềm SeqScape sẽ được phân tích tiếp bằng phần mềm IMGT để xác định tình trạng đột biến gen IGHV.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm NB BCMDL trong nghiên cứu

Từ tháng 12/2021 đến tháng 6/2022 có 7 NB được chẩn đoán BCMDL. Trong đó, nam giới chiếm 71% và nữ giới chiếm 29%; độ tuổi trung bình của NB trong nghiên cứu là 67,14 tuổi với tuổi thấp nhất là 54 tuổi và cao nhất là 73 tuổi.

3.2. Kết quả khuếch đại gen TP53 và IGHV



Hình 1: Kết quả điện di sản phẩm PCR gen TP53 và IGHV

Chúng tôi đã thực hiện phản ứng PCR khuếch đại thành công gen TP53 và vùng gen IGHV trên mẫu của toàn bộ 7 NB trong nghiên cứu (Hình 1).

Giếng số 1, 2: sản phẩm PCR khuếch đại gen TP53 sử dụng cặp mồi TP53-g2F1/g4R1. Giếng số 3, 4: sản phẩm PCR khuếch đại gen TP53 sử dụng cặp mồi TP53-g5F2/g6R1. Giếng số 5, 6: sản phẩm PCR khuếch đại gen TP53 sử dụng cặp mồi TP53-g7F1/g9R1. Giếng số 7, 8: sản phẩm PCR khuếch đại gen

TP53 sử dụng cặp mồi TP53-g10F1/g11R3. Giếng số 9, 10: sản phẩm PCR khuếch đại gen IGHV sử dụng hỗn hợp mồi VH(L) mix – JH. Trong đó, L: 100 bp ladder; 1, 3, 5, 7, 9: mẫu NB; 2, 4, 6, 8, 10: chứng âm.

3.3. Kết quả xác định đột biến gen TP53 trên bệnh BCMDL

Phân tích dữ liệu GTT bằng phần mềm SeqScape trên mẫu của 7 NB cho thấy tất cả các trường hợp đều không phát hiện đột biến gen TP53.



Sau khi thực hiện phản ứng PCR khuếch đại thành công vùng gen IGHV, c

A
 >CLL 13 3H (complementary reverse)

Result summary: CLL_13_JH	No rearrangement found		
V-GENE and allele	HomsapIGHV3-48*02 F	score = 1368	identity = 97.22% (280/288 nt)
FR-IMGT lengths, CDR-IMGT lengths	[8.8.X]		

Result summary: CLL_13_VHL3	Productive IGH rearranged sequence (no stop codon and in-frame junction)		
V-GENE and allele	Homsap IGHV3-48*02 F	score = 1368	identity = 97.22% (280/288 nt)
J-GENE and allele	Homsap IGHJ4*02 F	score = 159	identity = 81.25% (39/48 nt)
D-GENE and allele by IMGT/JunctionAnalysis	Homsap IGHD1-26*01 F	D-REGION is in reading frame 2	
FR-IMGT lengths, CDR-IMGT lengths and AA JUNCTION	[25.17.38.11]	[8.8.8]	CARGGEVPYW

427

(A) Kết quả GTT và phân tích trình tự của NB CLL-03 sử dụng môi JH xác định kiểu gen là IGHV3-48 với tỷ lệ tương đồng là 97,22%. (B) Kết quả GTT và phân tích trình tự của NB CLL-03 sử dụng môi VH3(L) cũng cho kết quả kiểu gen là IGHV3-48 với tỷ lệ tương đồng là 97,22%.

Dựa vào điểm “cut off” là 98% tương đồng với trình tự dòng mầm của gen IGHV, chúng tôi xác định được số lượng NB U-CLL và M-CLL chiếm tỉ lệ lần lượt là 3 NB (43%) và 4 NB (57%).

IV. BÀN LUẬN

BCMDL là một bệnh có diễn tiến không đồng nhất, khó dự đoán sự tiến triển của bệnh, đặc biệt ở các NB được chẩn đoán ở giai đoạn sớm. Hệ thống phân loại giai đoạn bệnh dựa trên đặc điểm lâm sàng (Rai và Binet) là tiêu chuẩn vàng trong tiên lượng BCMDL trong hơn 40 năm qua. Tuy nhiên, hai hệ thống này không thể dự đoán được diễn tiến bệnh. Do đó, việc phát hiện ra những dấu ấn tiên lượng mới trong BCMDL có ý nghĩa rất quan trọng, trong đó có đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV [8].

Để GTT DNA thì cần sử dụng polymerase có độ trung thực cao nên trong nghiên cứu này, tất cả phản ứng PCR được thực hiện với TaKaRa TaqTM HotStart Polymerase (Takara, Nhật Bản), là một polymerase có độ trung thực cao. Trong 7 mẫu NB được khảo sát thì kết quả điện di sản phẩm PCR cho thấy hầu hết các mẫu đều chỉ có một băng duy nhất và có kích thước phù hợp với kích thước trình tự mục tiêu. Sản phẩm PCR được GTT bằng kỹ thuật GTT Sanger trên hệ thống ABI 3130 Genetic Analyzer cho kết quả trình tự chuỗi DNA

phù hợp với từng vùng gen đã được khuếch đại.

Gen TP53 có vai trò quan trọng trong kiểm soát sự phân chia và chết theo chương trình của tế bào (apoptosis). Phần lớn các gen ức chế khối u thường bị bất hoạt do đột biến mất đoạn hoặc cắt cụt (truncating) nên không biểu hiện protein. Các đột biến phổ biến và đặc trưng nhất ở TP53 là đột biến sai nghĩa (missense) trong vùng liên kết DNA. Một nghiên cứu trên BCMDL cho thấy del (17p) thường đi kèm với đột biến TP53 và cả hai loại đột biến này đều có thể xảy ra độc lập với tần suất khác nhau tùy vào từng nhóm NB cụ thể [5]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa phát hiện NB BCMDL mang đột biến TP53. Theo kết quả nghiên cứu của Thorsten Zenz và cộng sự năm 2010 cho thấy chỉ có 28 NB BCMDL mang đột biến TP53 trên tổng số 328 NB tham gia khảo sát, chiếm 8,5% [10]. Do đó, có thể do tần suất đột biến TP53 thấp ở những NB chưa điều trị cũng như số lượng mẫu được khảo sát trong nghiên cứu này chưa đủ lớn nên chúng tôi chưa phát hiện NB mang đột biến TP53. Vì vậy, để có thể phát hiện NB BCMDL mang đột biến TP53 cần tiến hành khảo sát trên cỡ mẫu lớn hơn (từ 35 mẫu trở lên).

Khi NB BCMDL được xác định không có bất thường TP53 thì cần khảo sát tình trạng đột biến gen IGHV để có thể xác định NB thuộc nhóm U-CLL hay M-CLL. Các nghiên cứu chỉ ra rằng NB U-CLL có tiên lượng xấu hơn so với NB M-CLL, cụ thể các trường hợp U-CLL có thời gian từ lúc chẩn đoán đến khởi động điều trị (TTFT: time-to-first treatment) và OS ngắn hơn so với M-CLL. Đặc biệt, NB M-CLL được hóa trị liệu cho thấy có PFS và OS dài hơn so với NB U-CLL [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 NB được xác định là U-CLL (43%); 4 NB

còn lại được xác định là M-CLL (57%). Mặc dù số lượng mẫu được khảo sát còn hạn chế nhưng tỷ lệ này cho thấy sự tương đồng với một số nghiên cứu khác trên thế giới, chẳng hạn như trong nghiên cứu của Hamblin TJ và cộng sự trên 84 NB cho thấy tỉ lệ NB U-CLL và M-CLL chiếm tỉ lệ lần lượt là 45% và 55% [3].

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ NB không có đột biến gen IGHV (U-CLL) là 43% và có đột biến gen IGHV (M-CLL) là 57%; chưa phát hiện NB mang đột biến TP53. Như vậy, chúng tôi đã thành công bước đầu trong việc khảo sát đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV giúp phân nhóm tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho NB BCMDL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **David Gonzalez, Pilar Martinez MD, Rachel Wade, et al.** Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol*, 2011;29(16):2223-9.
2. **Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al.** Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*, 2016;127(2):208-15.
3. **Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al.** Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999;94(6):1848-54.
4. **Hartmut Döhner, M.D., Stephan Stilgenbauer, M.D., Axel Benner, et al.** Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2000;343:1910-1916.
5. **M López-Guerra, S Xargay-Torrent, L Rosich, et al.** The gamma-secretase inhibitor PF-03084014 combined with fludarabine antagonizes migration, invasion and angiogenesis in NOTCH1-mutated CLL cells. *Leukemia*, 2015;29(1):96-106.
6. **Michael Hallek, Bruce D. Cheson, Daniel Catovsky, et al.** iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 2018;131(25):2745-2760.
7. **Michael Hallek, Othman Al-Sawaf.** Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American Journal of Hematology*, 2021;96(12):1679-1705.
8. **Sutton LA, Hadzidimitriou A, Baliakas P, et al.** Immunoglobulin genes in chronic lymphocytic leukemia: key to understanding the disease and improving risk stratification. *Haematologica*, 2017;102(6):968-971.
9. **Xose S. Puente, Magda Pinyol, Víctor Quesada, et al.** Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*, 2011;475(7354):101-5.
10. **Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al.** TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2010;28(29):4473-9.

bendamustine at days -7 and -6. The median duration until neutrophil recovery was 8 days, and 9 days for platelet recovery. The most common grade 3/4 non-hematologic toxicities comprised mucosal and gastrointestinal side effects (12.82%), and one patient died of septic complications. After a median follow-up of 24 months, progression and death each occurred in 9 patients (23%). Median progression-free and overall survival at 24 months were 79.49% và 69.23%, respectively.

Conclusion: Our data suggest that BeEAM conditioning using bendamustine is safe and effective for Vietnamese patients.

Keywords: BeEAM conditioning regimen, Cho Ray Hospital, lymphoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Với kết quả mang tính đột phá của hai thử nghiệm lâm sàng PARMA và CORAL, hoá trị liệu cao kết hợp ghép tế bào gốc tự thân đã trở thành điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân u lympho không Hodgkin tái phát và nhạy hoá trị [1], [2]. Tương tự, hoá trị liệu cao và tự ghép đã được chứng minh hiệu quả trên bệnh nhân u lympho Hodgkin tái phát, kháng trị [3]. Phác đồ điều kiện hoá BEAM là phác đồ được sử dụng rộng rãi ở đa số các trung tâm ghép trong hơn 30 năm qua. Gần đây, một số trung tâm đã chuyển sang sử dụng phác đồ BeEAM do lo ngại về độc tính liên quan đến phổi và sự không có sẵn của BCNU. Tuy nhiên, hiện có rất ít nghiên cứu so sánh về tính an toàn, hiệu quả và chi phí giữa phác đồ điều kiện hoá BeEAM và BEAM. Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I-II bao gồm 77 bệnh nhân cho thấy rằng bendamustine là hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân ghép tế bào gốc tự thân. Nghiên cứu này cũng cho thấy tỉ lệ tử vong liên quan đến ghép trong 100 ngày là 0%, và 81% bệnh

nhân đạt đáp ứng hoàn toàn sau 12 tháng theo dõi [4]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu với kết quả khác nhau về độc tính của phác đồ này đã được báo cáo. Nghiên cứu của tác giả Noesslinger và cộng sự cho thấy rằng, có 33/41 bệnh nhân có tăng creatinine sau một vài ngày dùng Bendamustine, nhưng không có trường hợp nào cần can thiệp điều trị. Ngược lại, một nghiên cứu gần đây ghi nhận 10% bệnh nhân sử dụng phác đồ BeEAM phát triển độc tính thận độ III-IV, trong đó có một trường hợp cần lọc máu [5]. Kết quả những nghiên cứu hiện tại mang lại kết quả khác nhau về độc tính cũng như hiệu quả của phác đồ điều kiện hoá BeEAM trong ghép tế bào gốc tự thân. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ điều kiện hoá BeEAM trên bệnh nhân ghép tế bào gốc tự thân tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ điều kiện hoá BeEAM trên bệnh nhân ghép tế bào gốc tự thân tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 2 năm 2017 đến tháng 7 năm 2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân u lympho Hodgkin và không Hodgkin được thực hiện điều kiện hoá với phác đồ BeEAM và ghép tế bào gốc tự thân tại khoa Huyết học- Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 2/2017 đến tháng 7/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: tất cả bệnh nhân u lympho Hodgkin và không Hodgkin được thực hiện điều kiện hoá với phác đồ BeEAM đủ liều và ghép tế bào gốc tự thân tại khoa Huyết học- Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 2/2017 đến tháng 7/2021.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân bỏ tái khám, không đánh giá theo dõi sau ghép.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu, mô tả hàng loạt ca

Các bước tiến hành:

- Hồi cứu hồ sơ bệnh nhân được ghép tế bào gốc tự thân có sử dụng phác đồ điều kiện hóa BeEAM, ghi nhận thời gian hồi phục bạch cầu, tiểu cầu, các biến chứng, thời gian sống còn toàn bộ, thời gian sống không tiến triển bệnh

- Phác đồ BeEAM: Bendamustine liều 160 mg/m² vào các ngày - 7 và - 6. Cytarabine liều 200 mg/m² mỗi 12 giờ và etoposide 200 mg/m² được sử dụng vào các ngày - 5 đến - 2. Melphalan liều 140 mg/m² được dùng vào ngày -1. Đa truyền dịch 2-3 lít/m² da kèm allopurinol 300 mg/ngày được áp dụng từ ngày -7 đến -1. Tối thiểu 1,9 × 10⁶ CD34 + / kg trọng lượng cơ thể được truyền vào ngày 0. Tế bào gốc được lưu trữ ở -80°C.

- Tất cả bệnh nhân được dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) thích ứng với cân nặng (filgrastim 5 mg/kg/ngày) bắt đầu từ khi bạch cầu trung tính < 0,5 G/L cho đến khi bạch cầu trung tính > 1,5 G/L. Theo phác đồ dự phòng trong giai đoạn giảm bạch cầu hạt của khoa, bệnh nhân được dùng thuốc kháng vi-rút (uống acyclovir 400 mg hai lần mỗi ngày) và dự phòng kháng nấm (uống fluconazole 400 mg uống một lần mỗi ngày) và sulfamethoxazole/trimethoprim 800/160 mg uống ba lần mỗi tuần. Bệnh nhân được truyền tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 10 × 10⁹/L. Bệnh nhân được truyền hồng cầu với ngưỡng Hemoglobin là 70 g/L. Bệnh nhân được nhập viện khi bắt đầu điều kiện hóa và nằm viện cho đến khi đạt được tình trạng huyết học và

tôn thương các cơ quan hồi phục, tình trạng nhiễm trùng được kiểm soát.

Một số định nghĩa và cách đo lường: Tuổi bệnh nhân được tính đến thời điểm ghép. Độc tính trên thận, nôn ói, tiêu chảy, loét miệng được định nghĩa theo hướng dẫn Tiêu chí Thuật ngữ chung cho các sự kiện bất lợi (CTCAE) phiên bản 4.0. Sống còn toàn bộ (Overall survival-OS) được định nghĩa là thời gian từ khi bệnh nhân được ghép tế bào gốc tự thân đến khi tử vong. Sống không tiến triển bệnh (progression-free survival-PFS) được định nghĩa là thời gian từ khi ghép tế bào gốc tự thân đến khi tái phát hoặc tiến triển lần đầu, tử vong hoặc lần theo dõi cuối cùng, tùy điều kiện nào xảy ra trước. Thời điểm mọc mảnh bạch cầu được định nghĩa là ngày đầu tiên trong ba ngày liên tiếp mà số lượng bạch cầu trung tính (số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối) lớn hơn hoặc bằng 500 tế bào / mm³ (0,5 × 10⁹/L). Ngày hồi phục tiểu cầu được định nghĩa là ngày mà số lượng tiểu cầu 20 000/mm³ (20 × 10⁹/L) không được hỗ trợ bởi truyền tiểu cầu (> 3 ngày sau truyền).

Phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm Stata 14.0 để phân tích số liệu, thống kê trung bình, độ lệch chuẩn cho các biến số có phân phối chuẩn, trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất đối với các biến số có phân phối không chuẩn. Vẽ đường biểu diễn Kaplan-Meier cho sống còn toàn bộ và thời gian sống không tiến triển bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 2/2017 đến tháng 7/2021, tại khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận 39 trường hợp vào nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 39 bệnh nhân, trong đó có 3 bệnh nhân U lympho Hodgkin (chiếm 7,69%) và 36 bệnh nhân u Lympho không Hodgkin (chiếm 92,31%). Tại thời điểm ghép, tuổi trung vị là 44 tuổi, số bệnh nhân nam là 13 (chiếm

33,33%). Tất cả bệnh nhân đều được điều kiện hóa phác đồ BeEAM đủ liều. Tế bào gốc CD34+ có nguồn gốc từ máu ngoại biên, được lưu trữ ở -80°C. Số lượng tế bào gốc được trung vị là $2,9 \times 10^6$ tế bào CD34+/kg cân nặng (1,9-11) vào ngày 0. Đặc điểm mẫu nghiên cứu được mô tả cụ thể ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	N (%)
Tuổi	44 (17-64)
Giới tính (nam)	13 (33,33)
Giải phẫu bệnh	
- U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa	12 (30,77)
- U lympho không Hodgkin tế bào T loại viêm mô mỡ dưới da	1 (2,56)
- U lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi, không phân loại	9 (23,08)
- Lymphoplastic lymphoma	1 (2,56)
- U lympho không Hodgkin loại tế bào Mantle	2 (5,13)
- U lympho không Hodgkin tế bào T thoái sản, ALK âm tính	1 (2,56)
- U lympho Hodgkin	3 (7,69)
- U lympho không Hodgkin tế bào T/NK hốc mũi	10 (25,64)
Giai đoạn	
- I-II	12 (30,77)
- III-IV	27 (69,23)
Phác đồ điều trị trước ghép	
- RCHOP	10 (25,64)
- CHOP	10 (25,64)
- RICE	4 (10,26)
- DeVIC	10 (25,64)
- HyperCVAD	3 (7,69)
- CHOEP	2 (5,13)
- DHAP	1 (2,56)
- ICE	3 (7,69)
- ABVD	3 (7,69)
- Brentuximab-Bendamustine	1 (2,56)
Thâm nhiễm thần kinh trung ương	1 (2,56)
Triệu chứng B	15 (38,46)
Đáp ứng bệnh trước ghép	
- Đáp ứng hoàn toàn	37 (94,87)
- Đáp ứng một phần	2 (5,13)

Sự hồi phục về huyết học

Ngày hồi phục bạch cầu trung vị là ngày 11 (7-20), ngày hồi phục bạch cầu trung vị là ngày 12 (8-24). Số lượng tiểu cầu được truyền trung bình là 4,23 khối ($\pm 2,09$ khối), số lượng trung bình hồng cầu lắng được truyền là 0,89 đơn vị ($\pm 1,12$). Đặc biệt, 48,65 % bệnh nhân không cần truyền hồng cầu lắng. Một số thông tin chi tiết khác được mô tả ở bảng 3.

Nhiễm trùng trong thời gian nằm viện

Tất cả bệnh nhân đều có sốt giảm bạch cầu hạt. Các tác nhân gây nhiễm trùng được phân lập bao gồm vi khuẩn, vi rút và vi nấm, được phân lập ở tổng cộng 6 bệnh nhân (15,38%). Trong đó, 4 bệnh nhân có bằng chứng nhiễm khuẩn huyết, vi khuẩn phân lập được là *Escherichia Coli*, *Serratia marcescens* và *Acinetobacter baumannii*. Có 3 bệnh nhân có bằng chứng nhiễm vi nấm, tác nhân phân lập được là *Candida ssp* (nhiễm nấm huyết) và *Pneumocystis jirovecii* (viêm phổi). Một bệnh nhân có viêm bàng quang xuất huyết do tái hoạt vi rút BK. Có hai bệnh nhân phải nhập khoa Hồi sức tích cực do biến chứng nhiễm trùng và suy đa cơ quan, trong đó có một bệnh nhân tử vong 20 ngày sau ghép. Đây là một bệnh nhân nữ, 51 tuổi, chẩn đoán U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa giai đoạn IVB tái phát- Tăng

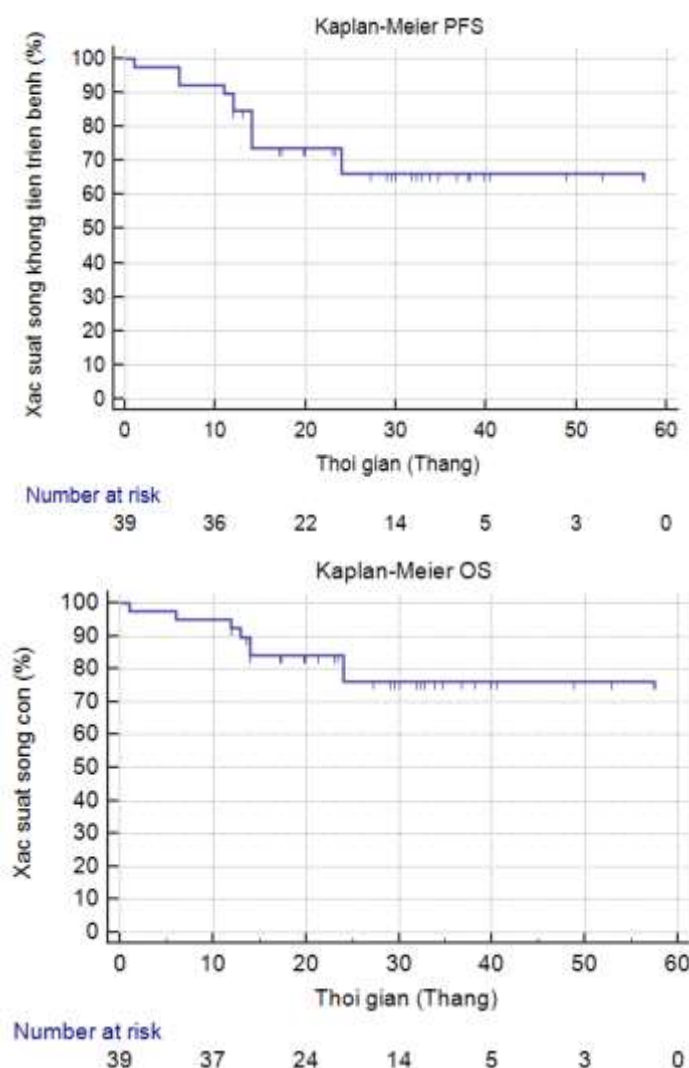
huyết áp- Đái tháo đường type 2, số lượng tế bào gốc truyền là $2,4 \times 10^6$ tế bào CD34+/kg, không phân lập được tác nhân nhiễm trùng trên bệnh nhân này.

Độc tính không huyết học

Có 2 bệnh nhân (5,13%) phát triển độc tính thận theo hướng dẫn CTCAE v4.0, tất cả các bệnh nhân đều ở độ I-II, tự hồi phục sau đó, không cần can thiệp lọc máu. Ngoài ra, một số biến chứng khác thường gặp trong ghép tế bào gốc tự thân cũng được ghi nhận như nôn ói, loét niêm mạc, tiêu chảy. Có 36 bệnh nhân (92,31%) ghi nhận loét niêm mạc, trong đó phần lớn bệnh nhân loét niêm mạc độ I-II (79,49%). Tất cả bệnh nhân đều ghi nhận biến chứng nôn ói, tuy nhiên hầu hết ở độ I-II. Biến chứng tiêu chảy ghi nhận ở tất cả các bệnh nhân, trong đó có 5 bệnh nhân (12,82%) có tiêu chảy độ III-IV. Chi tiết cụ thể từng biến chứng được mô tả ở bảng 2.

Kết cục

Tỉ lệ đạt CR tăng từ 94,49 % lên 100% sau ghép ở đánh giá đáp ứng vào ngày 100. Có 1 bệnh nhân (chiếm 2,56%) tử vong trong 100 ngày sau ghép. 76,92% bệnh nhân vẫn còn đạt CR sau thời gian theo dõi trung vị là 24 tháng sau ghép. Tỉ lệ sống còn toàn bộ và sống không tiến triển bệnh sau 24 tháng lần lượt là 79,49% và 69,23%.



Hình 1. Đường biểu diễn xác suất sống không diễn tiến bệnh và sống còn toàn bộ

Bảng 2. Độc tính của phác đồ BeEAM

Biến số	Kết quả
Lượng tế bào gốc (trung vị, $\times 10^6/\text{kg}$ (GTNN-GTLN))	2,9 (1,7-11)
Thời gian giảm bạch cầu hạt (ngày (GTNN-GTLN))	8 (5-23)
Thời gian giảm tiểu cầu trung vị (ngày (GTNN-GTLN))	9 (8-24)
Số lượng hồng cầu lắng được truyền trung bình (đơn vị ($\pm$ SD))	0,89 ($\pm$ 1,12)
Số lượng tiểu cầu được truyền trung bình (khối ($\pm$ SD))	4,23 ($\pm$ 2,09)
Số ngày nằm viện (ngày (GTNN-GTLN))	25 (21-60)
Tác nhân gây nhiễm trùng phân lập được (Số lượng bệnh nhân (%))	
- Vi khuẩn	4 (7,6)
Escherichia Coli	2 (5,1)
Serratia marcescens	1 (2,56)
Acinetobacter baumannii	1 (2,56)

Biến số	Kết quả
- Vi rút	1 (2,5)
BK virus	1 (2,56)
- Vi nấm	3 (7,69)
Pneumocystis jirovecii	1 (2,56)
Candida spp	2 (5,13)
Loét niêm mạc (số lượng bệnh nhân (%))	36 (92,31)
- Độ I-II	31 (79,49)
- Độ III-IV	5 (12,82)
Nôn ói (số lượng bệnh nhân (%))	39 (100)
- Độ I-II	37 (94,87)
- Độ III-IV	2 (5,13)
Tiêu chảy (số lượng bệnh nhân (%))	39 (100)
- Độ I-II	34 (87,18)
- Độ III-IV	5 (12,82)
Tổn thương thận (số lượng bệnh nhân (%))	2 (5,13)
- Độ I-II	2 (5,13)
- Độ III-IV	0 (0)
Biến chứng tim mạch	0 (0)

Chú thích: GTNN: giá trị nhỏ nhất, GTLN: giá trị lớn nhất

IV. BÀN LUẬN

Phác đồ điều kiện hóa BeEAM thay thế BCNU bằng bentamustine, do đó có thể loại bỏ độc tính trên phổi nổi bật liên quan đến BCNU liều cao. Dựa trên những cân nhắc này, phác đồ BeEAM đã được đưa vào trung tâm của chúng tôi bắt đầu từ tháng 4 năm 2017 như một phác đồ điều kiện hóa tiêu chuẩn cho bệnh nhân u lympho trước ghép tế bào gốc tự thân. Tổng cộng 39 bệnh nhân đã được điều trị cho đến tháng 7 năm 2021. Kết quả của những bệnh nhân này được tóm tắt trong bài báo này và đây là bài báo cáo đầu tiên nhằm khẳng định hiệu quả và độc tính của phác đồ trên bệnh nhân Việt Nam. Chúng tôi quan sát thấy khả năng dung nạp chấp nhận được của bệnh nhân Việt Nam với phác đồ này, với tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép là 2,56%, tương tự với các báo cáo ở nước

khác [6]. Tại thời điểm 2 năm, tỉ lệ sống còn toàn bộ và sống không tiến triển bệnh sau 24 tháng lần lượt là 79,49% và 69,23%, và tương tự với kết quả của tác giả Stefanie Gilli và cộng sự, với tỉ lệ sống còn toàn bộ và sống không tiến triển bệnh sau 2 năm lần lượt là 72 % và 69 % [5]. Thời gian hồi phục bạch cầu trung tính và tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn báo cáo của tác giả Nguyễn Văn Hưng và cộng sự trên 12 bệnh nhân u lympho tế bào B tái phát, được điều kiện hóa phác đồ BEAM và BuCyE, với thời gian hồi phục bạch cầu và tiểu cầu trung bình lần lượt là 10,5 và 13,3 ngày [7].

Đặc biệt, độc tính thận liên quan đến việc sử dụng bentamustine liều cao trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các báo cáo của các tác giả khác. Với phác đồ đa truyền dịch, giảm thoáng qua chức

năng thận (độ I-II) được quan sát thấy ở 2 bệnh nhân (5,13%), không có bệnh nhân nào suy chức năng thận độ III-IV. Sự suy giảm chức năng thận này hồi phục hoàn toàn trong vòng 1 tuần và không cần điều chỉnh liều lượng của các thành phần khác của phác đồ BeEAM. Độc tính trên thận đã được báo cáo trong nghiên cứu của tác giả Stefanie Gilli và cộng sự, suy chức năng thận được ghi nhận ở 11/39 bệnh nhân (28%), trong đó có 4 bệnh nhân suy chức năng thận độ III-IV [5]. Sự khác biệt này có thể do liều Bendamustine được sử dụng trong nghiên cứu của tác giả Stefanie Gilli là 200 mg/m², cao hơn so với liều được sử dụng ở trung tâm của chúng tôi là 160 mg/m². Do đó, độc tính trên thận được quan sát thấy với phác đồ BeEAM có thể là do dùng liều cao bendamustine. Các tác dụng phụ độ III - IV khác của phác đồ BeEAM nằm trong phạm vi độc tính dự kiến liên quan đến ghép tế bào gốc tự thân, chẳng hạn như biến cố loét niêm mạc độ III-IV (12,82%), biến chứng nôn ói độ III-IV (5,13%). Tỷ lệ các biến chứng này thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Stefanie Gilli. Đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận một trường hợp tiểu máu do tái hoạt BK virus, một biến chứng hiếm gặp trên bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp bằng chứng ủng hộ cho tính an toàn và hiệu quả của việc thay thế phác đồ điều kiện hóa BeEAM trên bệnh nhân ghép tế bào gốc tự thân tại bệnh viện Chợ Rẫy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., Singh Gill D., Linch D. C., et al. (2010), "Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era". *J Clin Oncol*, 28 (27), pp. 4184-90.
2. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., Somers R., Van der Lelie H., et al. (1995), "Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma". *N Engl J Med*, 333 (23), pp. 1540-5.
3. Linch D. C., Winfield D., Goldstone A. H., Moir D., Hancock B., et al. (1993), "Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial". *Lancet*, 341 (8852), pp. 1051-4.
4. Frankiewicz A., Saduś-Wojciechowska M., Najda J., Czerw T., Mendrek W., et al. (2018), "Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation". *Contemp Oncol (Pozn)*, 22 (2), pp. 113-117.
5. Gilli S., Novak U., Taleghani B. M., Baerlocher G. M., Leibundgut K., et al. (2017), "BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients". *Ann Hematol*, 96 (3), pp. 421-429.
6. Visani G., Stefani P. M., Capria S., Malerba L., Galieni P., et al. (2014), "Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma". *Blood*, 124 (19), pp. 3029-31.
7. Hưng Nguyễn, Tùng Nguyễn, Vinh Phạm (2021), "Nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B tái phát tại Bệnh viện Bạch Mai". *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 140, pp. 171-178.

GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN Ở NGƯỜI BỆNH U LYMPHO TẾ BÀO VỎ TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC BÁO CÁO CÁC TRƯỜNG HỢP

Lê Thế Đức Tài¹, Nguyễn Thế Quang¹,
Huỳnh Đức Vĩnh Phú¹, Nguyễn Hạnh Thu¹, Huỳnh Văn Mẫn¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lựa chọn cách thức điều trị trên người bệnh u lympho tế bào vỏ dựa vào tổng trạng, bệnh đồng mắc, giai đoạn bệnh. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là phương pháp điều trị củng cố được lựa chọn trên đối tượng người bệnh trẻ, tổng trạng tốt có đáp ứng với hoá trị liệu.

Mục tiêu: Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trên người bệnh u lympho tế bào vỏ tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu hàng loạt trường hợp bệnh u lympho tế bào vỏ được điều trị bằng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại bệnh viện truyền máu huyết học từ năm 2015-2022.

Kết quả: Có 6 trường hợp người bệnh u lympho tế bào vỏ được điều trị củng cố bằng ghép tế bào gốc tự thân sau 5-8 chu kỳ hoá trị với phác đồ có Rituximab. 5/6 người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn trước ghép. Tất cả người bệnh đều đạt kết quả lui bệnh hoàn toàn sau ghép. Tác dụng phụ chủ yếu là sốt giảm bạch cầu hạt, nhiễm trùng, và viêm niêm mạc mức độ nặng. Cho tới thời điểm hiện tại, 5/6 người bệnh còn

sống, 4/6 người bệnh vẫn duy trì mức đáp ứng hoàn toàn. 1 người bệnh bị tử vong sau 4 năm điều trị do tái phát.

Kết luận: Ghép tế bào gốc tự thân là phương pháp điều trị hiệu quả, an toàn trên nhóm bệnh u lympho tế bào vỏ.

Từ khoá: U lympho tế bào vỏ, ghép tế bào gốc tự thân.

SUMMARY

AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION OF MANTLE CELL LYMPHOMA AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL: CASE SERIES

Background: The choice of initial therapy for hematology patients with mantle cell lymphoma depends on physical fitness, comorbidities, disease status. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) consolidation after induction chemotherapy is optimal for eligible patients.

Aims: Initial evaluation effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma.

Method: A retrospective case series of mantle cell lymphoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation at Blood Transfusion Hematology Hospital from 2015-2022.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thế Đức Tài

SĐT: 0941.909.739

Email: ductai2209@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

Results: There were 6 cases of mantle cell lymphoma who received consolidation treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation after 5-8 cycles of chemotherapy with a regimen containing rituximab. 5/6 cases had a complete response before transplantation. All patients achieved complete response after transplantation. The main complication were febrile neutropenia, infection and severe mucositis. Up to now, 5/6 patients are still alive and 4/6 patients maintain complete response. 1 patient died after 4 years treatment due to relapse.

Conclusions: AHCT consolidation is an effective and tolerable treatment for mantle cell lymphoma.

Keywords: Mantle cell lymphoma (MCL), Autologous hematopoietic stem cell transplantation

I. GIỚI THIỆU

U lympho tế bào vỏ (MCL) là một phân nhóm riêng biệt và không đồng nhất thuộc nhóm bệnh lý U lympho không Hodgkin (NHL) tế bào B với biểu hiện rầm rộ. Tỷ lệ dân số mắc bệnh MCL chiếm khoảng 3-10% các trường hợp NHL ở các quốc gia phương Tây, trong khi đó các quốc gia Châu Á tỷ lệ mắc thấp hơn [20], [28]. Sinh bệnh học là sự tăng bộc lộ quá mức của cyclin D1, một protein được mã hoá bởi gen CCND1, có vai trò điều hoà chu trình tế bào. Nguyên nhân là do chuyển đoạn t(11;14)(q13;q32) làm tăng sự biểu hiện của gen CCND1. Bên cạnh đó, đột biến gen CCND1, gây ra tăng số lượng RNA thông tin hoặc tạo ra RNA thông tin khó phá huỷ của gen này, cũng dẫn tới protein cyclin D1 được bộc lộ trên mức cần thiết [12], [13], [26]. Năm 2016, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã phân chia MCL thành 2 nhóm với những đặc điểm lâm sàng và

phân tử riêng biệt: dạng điển hình và dạng có hình thái tương tự bạch cầu cấp (Leukemic MCL) [23]. Biểu hiện lâm sàng của bệnh MCL không đồng nhất ở mỗi cá thể. Thang điểm Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI), được dùng để đánh giá tiên lượng cho riêng nhóm người bệnh MCL từ năm 2008. Sau đó, các nghiên cứu nhận thấy rằng Ki67 là một chỉ số độc lập tiên lượng trên nhóm bệnh này và đã thiết lập bảng tiên lượng MIPI-b áp dụng trên người bệnh MCL [5], [19].

Việc điều trị MCL trước những năm 2000, phác đồ chuẩn được lựa chọn đó là CHOP có hiệu quả thấp với thời gian sống trung vị khoảng 2-5 năm. Từ năm 2001-2012, việc áp dụng các phác đồ hoá trị liệu cường độ mạnh có cytarabin kết hợp rituximab đã cải thiện tỷ lệ đáp ứng bệnh [27]. Đặc biệt, điều trị củng cố bằng ghép tế bào gốc tự thân đã giúp kéo dài thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ lần lượt là 6 năm và 12 năm [16]. Cho đến hiện tại, điều trị tối ưu nhất ở người bệnh trẻ, có tổng trạng tốt, đó chính là điều trị với các phác đồ hoá trị liệu mạnh kết hợp củng cố ghép tế bào gốc tạo máu tự thân [22]. Với những bằng chứng tích cực hiện tại về ghép tế bào gốc tự thân trong bệnh lý MCL, bài viết này cung cấp thông tin bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị củng cố ghép tế bào gốc tự thân ở những người bệnh MCL tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả nhiều trường hợp bệnh.
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.
- Thời gian nghiên cứu: 01/2015 đến 06/2022.

▪ Dân số nghiên cứu: Tất cả người bệnh được chẩn đoán MCL tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học dựa vào tiêu chuẩn WHO [23] hoặc dựa ý kiến thống nhất chẩn đoán của hội đồng chuyên môn Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu:
 - Người bệnh người lớn và trẻ em.
 - Người bệnh được điều trị hoá trị và củng cố bằng ghép tế bào gốc tự thân.
 - Hồ sơ bệnh án đầy đủ dữ liệu đánh giá trước ghép, trong ghép và sau ghép.
 - Sơ lược về quá trình ghép tế bào gốc tự thân ở người bệnh MCL

• Huy động và thu thập tế bào

Người bệnh được huy động tế bào gốc bằng G-CSF với liều 10-16 $\mu\text{g/kg}$ chia 2 cử/ngày trong 3 ngày. Tiếp theo sẽ được tiến hành thu thập tế bào gốc ngoại vi theo chương trình “Continuous Mononuclear Cell Collection” bằng hệ thống máy “Spectra Optia® Apheresis System”. Thực hiện thu thập tối đa 3 lần với mục tiêu thu thập ít nhất lượng tế bào CD34 tính theo cân nặng là $4,0 \times 10^6/\text{kg}$. Sau đó, tế bào gốc được xử lý và lưu trữ với DMSO 5-10% ở nhiệt độ 196°C .

• Phác đồ điều kiện hoá (ĐKH):

Phác đồ	Thuốc hoá trị liệu và ngày sử dụng
BeEAM	Bendamustine $160\text{mg/m}^2/\text{ngày}$ (N -7 đến N-6) Etoposide $200\text{mg/m}^2/\text{ngày}$ (N -5 đến N-2) Cytarabine $200\text{mg/m}^2 \times 2$ cử/ngày (N -5 đến N-2) Melphalan $140\text{mg/m}^2/\text{ngày}$ (N -1)
BuCyE	Busulfan $0,8\text{mg/kg} \times 4$ cử/ngày (N -7 đến N-5) Cyclophosphamide 50mg/kg/ngày (N -3 đến N-2) Etoposide $200\text{mg/m}^2 \times 2$ cử/ngày (N -5 đến N-4)

• Theo dõi và chăm sóc trong ghép:

Người bệnh được theo dõi theo chế độ chăm sóc cấp I ở phòng cách ly vô trùng trong giai đoạn suy giảm bạch cầu hạt. Chúng tôi sẽ cung cấp dinh dưỡng đậm, đường, béo và các chất vi lượng cần thiết cho nhu hằng ngày của người bệnh thông qua sonde mũi dạ dày. Người bệnh sẽ được truyền các chế phẩm máu nhằm duy trì hemoglobin $>8 \text{ g/dL}$, tiểu cầu $>20\text{G/L}$ và không có tình trạng xuất huyết. Chúng tôi bắt đầu sử dụng G-CSF ở tất cả người bệnh vào ngày 5 nếu số lượng bạch cầu hạt (BCH) $< 1,0 \text{ G/L}$ cho đến khi BCH hồi phục. Nếu có tình trạng sốt nghi ngờ do nhiễm trùng người bệnh sẽ được sử dụng ban đầu kháng sinh tĩnh mạch meropenem kết hợp amikacin. Sau đó, tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của

người bệnh cũng như tình trạng kháng sinh đồ, chúng tôi sẽ điều chỉnh liệu pháp kháng sinh thích hợp. Bên cạnh đó người bệnh sẽ được hỗ trợ đầy đủ về dinh dưỡng, giảm đau, vật lý trị liệu, tâm lý liệu pháp. Các thông tin về sử dụng liều lượng tế bào CD34, ngày truyền lại tế bào gốc, ngày bắt đầu suy tủy, ngày hồi phục BCH, ngày hồi phục tiểu cầu được chúng tôi ghi nhận. Bên cạnh đó, các biến chứng xảy ra trong cuộc ghép như: sốt giảm bạch cầu hạt, sốt nhiễm trùng, vị trí và tác nhân gây nhiễm trùng, biến chứng do phác đồ hoá trị liệu cũng sẽ được thu thập. Ngày hồi phục BCH được tính là ngày đầu tiên trong 3 ngày liên tiếp BCH $> 0,5 \text{ G/L}$ [11], ngày hồi phục tiểu cầu là ngày đầu tiên tiểu cầu $>20 \text{ G/L}$ sau 7 ngày không cần truyền chế phẩm tiểu cầu [24]. Các tác dụng

phụ do hoá trị được đánh giá dựa trên CTCAE phiên bản 5.

- Điều trị sau ghép

Những người bệnh khi đã hồi phục BCH, tiểu cầu cũng như lâm sàng ổn định không cần bất cứ can thiệp nào, sẽ được xuất viện. Sau đó, nếu người bệnh sẽ được điều trị duy trì bằng Rituximab mỗi 2 tháng cho đến khi đủ 3 năm hoặc cho đến khi có dấu hiệu tái phát bệnh. Thời gian bắt đầu hoá trị đầu tiên, thời gian bắt đầu ghép tế bào gốc, thời gian tái phát bệnh, thời gian tử vong, lý do tử vong sẽ được chúng tôi thu thập lại.

- Đánh giá tiên lượng bệnh, đáp ứng trước ghép và sau ghép

Tiên lượng bệnh theo thang điểm MIPI và MIPI-b gồm 3 nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao [18], [19]. Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn Lugano (2014). Dựa vào công cụ PET/CT scan có 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn chuyển hoá (CMR- Complete Metabolism Response), đáp ứng một phần chuyển hoá (PMR-Partial Metabolism Response), không đáp ứng (NR – No response), bệnh tiến triển (PD – Progression Disease). Dựa vào công cụ CT scan có 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn (CR- Complete Metabolism Response), đáp ứng một phần (PR-Partial Response), không đáp ứng (NR – No response), bệnh tiến triển (PD – Progression Disease) [14].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ T1/2015 đến T6/2022, chúng tôi ghi nhận 6 trường hợp được chẩn đoán MCL và được điều trị hoá trị cũng như củng cố bằng ghép tế bào gốc tự thân tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học với các đặc điểm như sau:

3.1. Đặc điểm trước ghép

Trong 6 trường hợp, có 1 người bệnh giới tính là nữ. Tuổi trung vị là 49 tuổi. Tất cả người bệnh có chỉ số tổng trạng ECOG 0-1 điểm. 5/6 người bệnh có tiền căn khỏe mạnh và 1/6 người bệnh có bệnh nền là đái tháo đường tuýp 2 (ĐTĐ2), tăng huyết áp (THA), nhồi máu não cũ (NMN). Tất cả được chẩn đoán giai đoạn 4 theo Ann Arbor, với điểm số tiên lượng nguy cơ thấp theo MIPI. Phác đồ điều trị được sử dụng chủ yếu là R-CHOP. Người bệnh số 4 được điều trị phác đồ R-CHOP phối hợp với methotrexate liều cao (High dose methotrexate - HDMTX) vì có tình trạng xâm lấn thần kinh trung ương. Số chu kỳ điều trị là từ 5-8 chu kỳ. Khoảng thời gian dài nhất từ lúc được bắt đầu điều trị cho đến khi được ghép là 8 tháng. Tất cả người bệnh của chúng tôi đều đạt mức đáp ứng chuyển hoá một phần trở lên, trong đó 5/6 người bệnh đạt mức đáp ứng chuyển hoá hoàn toàn.

Người bệnh Đặc điểm	1	2	3	4	5	6
Giới	Nam	Nam	Nam	Nam	Nam	Nữ
Tuổi (năm)	42	60	59	42	43	49
ECOG	1	0	0	1	0	1
Bệnh nền	Không	ĐTĐ2, THA, NMN	Không	Không	Không	Không
MIPI (nguy cơ)	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp

Người bệnh Đặc điểm	1	2	3	4	5	6
MIPI-b (nguy cơ)	Trung bình	Cao	Trung bình	Không đánh giá	Cao	Thấp
Giai đoạn (Ann Arbor)	4B	4B	4	4	4	4
Phác đồ hoá trị	RCHOP + Rhyper CVAD	RCHOP	RhyperCVAD	RCHOP+ HDMTX	RCHOP	RCHOP + RDHAP
Số chu kỳ hoá trị	6	6	5	6	6	8
Khoảng thời gian bắt đầu điều trị đến ghép (tháng)	7	5	6	5	5	8
Đáp ứng trước ghép	CMR	PMR	CMR	CMR	CMR	CMR
Chỉ định ghép	CR1	CR1	CR1	CR1	CR1	CR1

3.2. Đặc điểm quá trình ghép

6/6 trường hợp đều sử dụng nguồn tế bào gốc ngoại vi. 50% người bệnh chỉ cần thu thập 1 lần là đủ lượng tế bào gốc cho cuộc ghép. Tất cả người bệnh được sử dụng liều CD34 ít nhất $4,0 \times 10^6/\text{kg}$ với khoảng liều từ $4,92 - 8,5 \times 10^6/\text{kg}$. 50% người bệnh được sử dụng phác đồ điều kiện hoá BeEAM, 50% còn lại được sử dụng phác đồ BuCyE. Ngày suy bạch cầu hạt trung vị là ngày 2, ngày suy tiểu cầu trung vị là ngày 5. Tất cả người bệnh đều hồi phục huyết đồ. Ngày trung vị hồi phục bạch cầu hạt và hồi phục tiểu cầu lần lượt là 9 và 17.

Người bệnh Đặc điểm	1	2	3	4	5	6
Số lần thu thập	3	2	2	1	1	1
Liều CD34 ($10^6/\text{kg}$)	4,92	5,28	8,5	8	5,47	7
Phác đồ ĐKH	BeEAM	BeEAM	BuCyE	BuCyE	BuCyE	BeEAM
Ngày suy BCH	1	3	2	1	3	1
Ngày suy tiểu cầu	1	4	5	5	5	5
Ngày hồi phục BCH	9	9	9	23	11	9
Ngày hồi phục tiểu cầu	17	11	9	27	28	17

3.3. Biến chứng trong quá trình ghép

Biến chứng huyết học	6/6 NB
Giảm BCH mức độ 4	6/6 NB
Giảm tiểu cầu mức độ 4	6/6 NB
Sốt giảm bạch cầu hạt	6/6 NB
Ngày xảy ra sốt (trung vị)	Ngày 3 (2-5)
Sốt nhiễm trùng	3/6 NB

Viêm niêm mạc	5/6 NB
Viêm niêm mạc miệng độ 3/4	2/5 NB
Tiêu chảy	5/6 NB
Tiêu chảy mức độ 3/4	0/5 NB
Nôn ói	1/6 NB
Nôn ói độ 3/4	0/1 NB
Tăng bilirubin	0/6 NB
Tăng men gan	4/6 NB
Tăng men gan độ 3/4	0/4 NB
Tăng creatinin	2/6 NB
Tăng creatinin độ 3/4	0/2 NB

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận 100% người bệnh có tình trạng giảm BCH, giảm tiểu cầu mức độ 4. Tất cả người bệnh có sốt giảm BCH, thường xảy ra vào ngày 2-3, trong đó 3/6 trường hợp xác định được vị trí nhiễm trùng trên lâm sàng. 2 trường hợp phân lập được tác nhân *Candida albican*. Có 1 trường hợp sốc nhiễm trùng phải sử dụng thuốc vận mạch trong vòng 48 giờ. Các biến chứng không phải huyết học như tiêu chảy, nôn ói chỉ ở mức độ nhẹ. Trong đó biến chứng viêm niêm mạc miệng mức độ nặng xảy ra ở 2 trường hợp. Ghi nhận 1 trường hợp, người bệnh số 5 có tình trạng tái hoạt vi-rút cytomegalovirus (CMV). Sau đó, tình trạng này đã được kiểm soát khi điều trị với ganciclovir trong thời gian 7 ngày. Không ghi nhận độc tính gan, thận mức độ nặng.

3.4. Quá trình sau ghép

Tất cả người bệnh đều sống sót sau ghép và đạt đáp ứng chuyển hoá hoàn toàn. Điều trị duy trì bằng rituximab được áp dụng ở tất cả người bệnh. Cho đến hiện tại, thời gian theo dõi 14-74 tháng, thì có 5/6 người bệnh sống. Trong số người bệnh sống, 80% duy trì lui bệnh và đạt mức đáp ứng hoàn toàn. 2 trường hợp tái phát (33%) đều xảy ra tại thời điểm 11 tháng sau ghép. Trong đó 1 trường hợp tái phát, người bệnh số 3, không đồng ý điều trị cứu vãn và tử vong sau 2 năm tái phát. Trường hợp tái phát còn lại, người bệnh số 5, vẫn đạt đáp ứng hoàn toàn chuyển hoá sau tái tấn công bằng phác đồ cứu vãn. Tuy nhiên, sau đó người bệnh này bị tái phát lại. Cho đến hiện tại, theo dõi 65 tháng, người bệnh vẫn đang sống và tái phát tổng cộng 3 lần.

ĐD \ NB	1	2	3	4	5	6
Đáp ứng sau ghép	CMR	CMR	CMR	CMR	CMR	CMR
Điều trị duy trì sau ghép	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab
Thời gian theo dõi	74	69	40	65	24	14
Tái phát	Không	Không	Có	Có	Không	Không
Kết cục	Sống	Sống	Tử vong	Sống	Sống	Sống

IV. BÀN LUẬN

Đa phần mẫu nghiên cứu của đều là nam giới, có tiền căn khoẻ mạnh và tất cả người bệnh đều được chẩn đoán ở giai đoạn IV bệnh. Mặc dù với số lượng ít, nhưng đặc điểm mẫu tương tự mô tả của y văn về đặc điểm dịch tễ, đặc điểm lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán của người bệnh MCL. Khoảng 80% người bệnh được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn bệnh tiến triển. Đa phần ghi nhận xâm lấn nhiều vùng hạch, xâm lấn tủy, xâm lấn ngoài hạch. Điều này, cho thấy bệnh lý MCL diễn tiến rầm rộ và cần phải điều trị ngay [20]. Những người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có điểm tổng trạng ECOG 0-1 điểm, tuổi dưới 60. Tình trạng sức khỏe của những người bệnh này, theo hướng dẫn của NCCN (National Comprehensive Cancer Network) là hoàn toàn phù hợp với chiến lược điều trị hoá trị liệu kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân.

Các người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đạt mức đáp ứng chuyển hoá một phần trở lên sau khi tấn công bằng phác đồ hoá trị liệu có rituximab. Hoá trị liệu trước ghép nhằm mục đích giúp người bệnh đạt đáp ứng tốt nhất, giảm lượng tế bào u tối đa trước ghép. Điều này giúp cho việc ghép tế bào gốc tự thân, sẽ củng cố tình trạng đáp ứng, trì hoãn việc tái phát và kéo dài thời gian sống còn. Các tác giả Andersen (2003) và Jantunen (2012) đã phân tích chứng minh rằng: đạt đáp ứng hoàn toàn trước khi ghép tế bào gốc tự thân ở MCL, là yếu tố dự đoán người bệnh đạt lui bệnh kéo dài sau ghép [1] [4].

Chỉ định ghép tế bào gốc tự thân ở tất cả người bệnh của chúng tôi là đạt đáp ứng đầu tiên sau hoá trị liệu (CR1). Vào khoảng những năm 2000, người ta đã nhận thấy rõ vai trò của tự ghép tế bào gốc ở bệnh MCL

trong việc kéo dài thời gian bệnh không tiến triển (PFS). Các nghiên cứu ban đầu của Ketterer (1997), Freemann (1998), Dreger (2000) cho các kết quả trái ngược nhau về lợi ích của ghép trên MCL. Tuy nhiên sự khác biệt chủ yếu là do thời điểm ghép khác nhau giữa các nghiên cứu. Như trong nghiên cứu của Ketterer thì 62,5 % người bệnh được ghép tại khi bệnh tái phát lần. Còn trong nghiên cứu của Freemann thì 77% người bệnh được ghép khi đã tái phát nhiều lần (1-5 lần). Kết quả ở 2 nghiên cứu này, không cho thấy hiệu quả của ghép ở người bệnh MCL. Ngược lại nghiên cứu của Dreger, cho kết quả khả quan hơn, khi tác giả nhận thấy việc tự ghép tế bào gốc cải thiện thời gian sống không tiến triển bệnh. 74% người bệnh trong nghiên cứu của Dreger, được ghép ngay khi đạt lui bệnh lần đầu. Đến năm 2005, Martin Dreyling và cộng sự, nhận ra được vấn đề và đã tiến hành nghiên cứu tiến cứu trên nhóm đối tượng MCL CR1. Mục tiêu nghiên cứu là so sánh việc củng cố bằng ghép tế bào gốc tự thân so với phương pháp khác. Kết quả của nghiên cứu cho thấy: trên đối tượng MCL đạt CR1, thì nhóm người bệnh được điều trị củng cố bằng ghép tế bào gốc tự thân cải thiện tỉ lệ sống không bệnh [15]. Sau đó, các tác giả Geisler (2008), Hoster (2009), Hermine (2012) cũng đã chứng minh kết quả tương tự Martin Dreyling. Vào năm 2015, Hiệp Hội Ghép Châu Âu (European Society for Blood and Marrow Transplantation-EBMT), đã đồng thuận thời điểm ghép MCL tại thời điểm đáp ứng đầu tiên (CR1) [8]. Tại bệnh viện của chúng tôi, tất cả người bệnh MCL đều được tư vấn điều trị ghép sau khi đạt đáp ứng bệnh lần đầu. Bởi vì hiệu quả đã được chứng minh cũng như khả năng của Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học hoàn toàn thực hiện được.

Số lần thu thập tế bào gốc ở các người bệnh trong nghiên cứu là từ 1-3. Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh lớn tuổi hoặc đã được điều trị với phác đồ mạnh như R-hyperCVAD, thì cần phải mất 2-3 lần thu thập tế bào gốc. Bởi vì, ở người bệnh lớn tuổi thì lượng tế bào gốc tủy xương sẽ giảm đáng kể. Trong khi đó, việc điều trị với phác đồ hoá trị mạnh cũng làm giảm đáng kể số lượng tế bào gốc trong tủy xương. Chính việc giảm số lượng tế bào gốc này dẫn tới việc huy động tế bào gốc thất bại cũng như lượng tế bào gốc thu thập được ở mức thấp. Các yếu tố nguy cơ dự báo việc huy động tế bào gốc thất bại hoặc thu thập lượng tế bào gốc thấp đã được ghi nhận trong các y văn [25]. Khi gặp những tình huống trên, để đảm bảo liệu tế bào gốc thì có thể tăng số lần thu thập hoặc sử dụng thêm Plerixafor.

2 phác đồ điều kiện hoá BeEAM và BuCyE được sử dụng ở nghiên cứu của chúng tôi. Năm 1995, Mill và cộng sự đã công bố sự hiệu quả của phác đồ điều kiện hoá BEAM (BCNU, etoposide, ara-C, melphalan) trong ghép tế bào gốc tự thân ở người bệnh u lympho. Đây là nghiên cứu bản lẻ, sau nghiên cứu của Mill thì phác đồ BEAM trở thành phác đồ điều kiện hoá tiêu chuẩn ở đối tượng u lympho [6]. Tuy nhiên, những năm gần đây nguồn cung cấp BCNU (Carmustine) trở nên khan hiếm, cũng như giá thành thuốc này đắt khiến việc tiếp cận phác đồ BEAM khó khăn. Bendamustine là nhóm thuốc đặc biệt là: vừa có đặc điểm giống nhóm alkyl và vừa có đặc điểm giống thuốc ức chế chuyển hoá (purine analog). Thuốc này được cho là có hiệu quả trong việc thay thế BCNU trong phác đồ điều kiện hoá trước ghép u lympho. Nghiên cứu ban đầu trong phòng thí nghiệm, người ta thử nghiệm bendamustine kết hợp với các thuốc -

EAM (etoposide, ara-C, melphalan), phác đồ BeEAM. Phác đồ này có tác động đồng hợp tiêu diệt các tế bào u lympho rất tốt [9]. Sau đó, phác đồ BeEAM đã được chứng minh hiệu quả và an toàn thông qua nghiên cứu pha 1, pha 2. Chính vì thế, phác đồ này đã được sử dụng rộng rãi nhiều năm gần đây trên nhóm đối tượng u lympho [10]. Năm 2020, Hueso và cộng sự nghiên cứu trên 41 người bệnh u lympho. Kết quả thấy rằng hiệu quả của BeEAM là hoàn toàn tương tự so với phác đồ BEAM. Trong đó phác đồ, BeEAM có lợi ích giảm tác dụng độc tính lên phổi và tiết kiệm chi phí điều trị [17]. Cũng trong năm 2020, nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm đầu tiên trên đối tượng MCL so sánh hiệu quả của hai phác đồ điều kiện hoá BeEAM và BEAM. Kết quả cho thấy rằng mặc dù không khác biệt tỉ lệ sống còn toàn bộ, nhưng nhóm đối tượng sử dụng phác đồ điều kiện hoá BeEAM cải thiện tỉ lệ sống không diễn tiến bệnh [2]. Bên cạnh đó bendamustine có lợi ích về mặt kinh tế cũng như khả năng tiếp cận với thuốc vượt trội hơn hẳn carmustine, điều này rất phù hợp với các nước đang phát triển đặc biệt là ở Việt Nam. Chính vì thế, phác đồ điều kiện hoá BeEAM là phác đồ ĐKH ưu tiên sử dụng trên người bệnh u lympho ở Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học. Ở những trường hợp, người bệnh có suy giảm chức năng gan, chức năng thận thì phác đồ điều kiện hoá BuCyE là lựa chọn thay thế [7].

Liên quan đến biến chứng của quá trình điều trị. Hầu hết các biến chứng liên quan đến ghép ở mức độ nhẹ và kiểm soát được. Tất cả mẫu nghiên cứu của chúng tôi, đều có tình trạng giảm BCH mức độ rất nặng với đáy tại thời điểm ngày 2 sau ghép. Việc giảm BCH rất nặng đặt người bệnh đối mặt nguy cơ nhiễm trùng rất cao. Chính vì thế, tất cả

người bệnh của chúng tôi đều xảy ra sốt. Thời gian xảy ra sốt thường vào ngày 2-3 sau ghép trùng với đáy giảm BCH của người bệnh. Trong báo cáo của Hahn và Gilli, cũng ghi nhận 100% người bệnh có sốt giảm bạch cầu hạt giống nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, tỉ lệ phân lập được tác nhân gây sốt của các nghiên cứu 2 trên là từ 46-72%. Còn nghiên cứu của chúng tôi chỉ phân lập được 33%. Bên cạnh đó, đa phần tác nhân phân lập được là vi khuẩn [17]. Ngược lại, trong nghiên cứu của chúng tôi phân lập 2 trường hợp đều là vi nấm *Candida*. Có thể cỡ mẫu trong nghiên cứu ít trong nghiên cứu của chúng tôi dẫn tới sự khác biệt này. Có một trường hợp phát hiện tái hoạt CMV. Sự tái hoạt CMV ít gặp ở người bệnh tự ghép. Trong báo cáo của Jain và cộng sự ghi nhận sự tái hoạt của CMV trên các người bệnh tự ghép khoảng 3% [3]. Các biến chứng không phải huyết học khác đều ở mức độ nhẹ. Chỉ có biến cố nặng nhất phải cần hỗ trợ giảm đau tích cực đó chính là viêm niêm mạc miệng. Viêm niêm mạc miệng nói riêng hoặc viêm đường tiêu hoá nói chung, là biến cố thường gặp khi sử dụng các phác đồ hoá trị. Trong đó, có phác đồ có sử dụng melphalan thường gây biến chứng này nhất.

Rất khó để so sánh thời gian sống không tiến triển, cũng như thời gian sống toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, trong thời gian theo dõi khoảng từ 14-74 tháng, 5/6 người bệnh vẫn còn sống và 4/6 người bệnh vẫn đạt mức lui bệnh hoàn toàn. Trong 4 người bệnh vẫn đạt mức lui bệnh hoàn toàn có 2 người bệnh đã theo dõi khoảng 6 năm. Đây là thời gian sống không tiến triển trung vị được báo cáo [21].

V. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc tự thân là phương pháp điều trị củng cố hiệu quả và có thể dung nạp được ở người bệnh u lympho tế bào vỏ tại được điều trị tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Andersen N S, Pedersen L, Elonen E, Johnson A, et al** (2003), "Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant", *Eur J Haematol*, 71 (2), pp. 73-80.
2. **Hueso T, Gastinne T, Garciaz S, Tchernonog E, et al** (2020), "Bendamustine-EAM versus BEAM regimen in patients with mantle cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the frontline setting: a multicenter retrospective study from Lymphoma Study Association (LYSA) centers", *Bone Marrow Transplant*, 55 (6), pp. 1076-1084.
3. **Jain T, John J, Kotecha A, Deol A, et al** (2016), "Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab", *Ann Hematol*, 95 (8), pp. 1323-1327.
4. **Jantunen E, Canals C, Attal M, Thomson K, et al** (2012), "Autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)", *Ann Oncol*, 23 (1), pp. 166-171.
5. **Klapper W, Hoster E, Determann O, Oschlies I, et al** (2009), "Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network", *Journal of hematopathology*, 2 (2), pp. 103-111.

6. **Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, et al** (1995), "BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma", *J Clin Oncol*, 13 (3), pp. 588-595.
7. **Singer S, Sharma N, Dean R, Zhao Q, et al** (2019), "BEAM or BUCYVP16-conditioning regimen for autologous stem-cell transplantation in non-Hodgkin's lymphomas", *Bone Marrow Transplant*, 54 (10), pp. 1553-1561.
8. **Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, et al** (2015), "Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015", *Bone Marrow Transplant*, 50 (8), pp. 1037-1056.
9. **Visani G, Malerba L, Stefani P M, Capria S, et al** (2011), "BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients", *Blood*, 118 (12), pp. 3419-3425.
10. **Visani G, Stefani P M, Capria S, Malerba L, et al** (2014), "Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma", *Blood*, 124 (19), pp. 3029-3031.
11. **Wolff S N** (2002), "Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation", *Bone Marrow Transplant*, 29 (7), pp. 545-552.
12. **Allinne J, Pichugin A, Iarovaia O, Klibi M, et al** (2014), "Perinucleolar relocalization and nucleolin as crucial events in the transcriptional activation of key genes in mantle cell lymphoma", *Blood*, 123 (13), pp. 2044-2053.
13. **Body S, Esteve-Arenys A, Miloudi H, Recasens-Zorzo C, et al** (2017), "Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells", *Scientific Reports*, 7 (1), pp. 13946.
14. **Cheson B D, Fisher R I, Barrington S F, Cavalli F, et al** (2014), "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification", *J Clin Oncol*, 32 (27), pp. 3059-3068.
15. **Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, et al** (2005), "Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network", *Blood*, 105 (7), pp. 2677-2684.
16. **Gerson J N, Handorf E, Villa D, Gerrie A S, et al** (2019), "Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era", *Journal of Clinical Oncology*, 37 (6), pp. 471-480.
17. **Hahn L, Lim H, Dusyk T, Sabry W, et al** (2021), "BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy", *Scientific Reports*, 11 (1), pp. 14071.
18. **Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, et al** (2008), "A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma", *Blood*, 111 (2), pp. 558-565.
19. **Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd H W, et al** (2016), "Prognostic Value of Ki-

- 67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network", *J Clin Oncol*, 34 (12), pp. 1386-1394.
20. **Jain P, Wang M** (2019), "Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management", *Am J Hematol*, 94 (6), pp. 710-725.
 21. **Maddocks K** (2018), "Update on mantle cell lymphoma", *Blood*, 132 (16), pp. 1647-1656.
 22. **Munshi P N, Hamadani M, Kumar A, Dreger P, et al** (2021), "ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma", *Bone Marrow Transplant*, 56 (12), pp. 2911-2921.
 23. **Swerdlow S H, Campo E, Pileri S A, Harris N L, et al** (2016), "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms", *Blood*, 127 (20), pp. 2375-2390.
 24. **Teltschik H-M, Heinzelmann F, Gruhn B, Feuchtinger T, et al** (2016), "Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients", *British Journal of Haematology*, 175 (1), pp. 115-122.
 25. **To L B, Levesque J P, Herbert K E** (2011), "How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly", *Blood*, 118 (17), pp. 4530-4540.
 26. **Wiestner A, Tehrani M, Chiorazzi M, Wright G, et al** (2007), "Point mutations and genomic deletions in CCND1 create stable truncated cyclin D1 mRNAs that are associated with increased proliferation rate and shorter survival", *Blood*, 109 (11), pp. 4599-4606.
 27. **Wu H, Wang J, Zhang X, Yang H, et al** (2020), "Survival Trends in Patients Under Age 65 Years With Mantle Cell Lymphoma, 1995-2016: A SEER-Based Analysis", *Front Oncol*, 10 pp. 588314.
 28. **Yoon D H, Cao J, Chen T Y, Izutsu K, et al** (2020), "Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group", *J Hematol Oncol*, 13 (1), pp. 21.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI TẾ BÀO VÀ DẤU ẮN MIỄN DỊCH CỦA QUẦN THỂ TƯƠNG BÀO TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH BẠCH CẦU DÒNG TƯƠNG BÀO NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Quách Châu Tài¹, Trương Ngọc Quyên¹, Trần Thanh Tùng¹,
Phan Công Hoàng¹, Phạm Thị Kim Vân¹, Nguyễn Tiến Hiền¹,
Từ Thị Thanh Trúc¹, Lê Văn Được¹, Nguyễn Văn Thọ¹,
Cao Thị Bích Như¹, Cao Thị Trang¹, Trần Thị Ánh Tuyền¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: Bệnh bạch cầu dòng tương bào (BBCDTB) là một bệnh lý hiếm gặp chiếm khoảng 1-2% tổng số bệnh lý rối loạn dòng tương bào. BBCDTB nguyên phát (NP) chiếm khoảng 60 -70% các trường hợp và một số nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy những đặc điểm lâm sàng, sinh học có sự khác biệt với bệnh đa u tủy. Tuy nhiên, ở Việt Nam, ghi nhận rất ít nghiên cứu về BBCDTB NP cũng như các đặc điểm hình thái và dấu ấn miễn dịch tế bào trên nhóm bệnh nhân này.

Đối tượng: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh bạch cầu dòng tương bào nguyên phát tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 06 năm 2022. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận 21 bệnh nhân BBCDTB NP với đặc điểm lâm sàng và sinh học khác biệt với đa u tủy như: tỉ lệ hủy xương thấp hơn, tỉ lệ suy thận cao hơn, mức độ thiếu máu nặng hơn, tỉ lệ giảm tiểu cầu cao hơn, các yếu tố liên quan đến gánh nặng khối u như tăng β_2 -

Microglobulin và tăng Lactate dehydrogenase (LDH) cao hơn. Về hình thái tế bào, ghi nhận 57,1% trường hợp không có hồng cầu chuỗi tiền có liên quan đến thể chỉ tiết chuỗi nhẹ và thể không tiết, phần lớn trường hợp thuộc nhóm hình thái tương bào chưa trưởng thành và nguyên tương bào (plasmablast), hơn một nửa trường hợp có tương bào kích thước nhỏ. Về dấu ấn miễn dịch tế bào ghi nhận hai kiểu hình miễn dịch là $CD45^+CD38^+CD138^+CD19^-CD56^+$ và $CD45^+CD38^+CD138^+CD19^-CD56^-$ chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là 42,9% và 38,1%, đồng thời ghi nhận tỉ lệ khá cao là 47,6% trường hợp không biểu hiện CD56.

Kết luận: Phần lớn hình thái tương bào trên bệnh nhân BBCDTB NP là dạng tương bào chưa trưởng thành và plasmablast, nhiều trường hợp kích thước tương bào nhỏ, ít có hiện tượng hồng cầu kết chuỗi tiền. Tương bào ác tính trong BBCDTB NP ít biểu hiện CD56 hơn so với đa u tủy.

Từ khóa: Bệnh bạch cầu dòng tương bào, hình thái tế bào, dấu ấn miễn dịch.

SUMMARY

MORPHOLOGY AND IMMUNOPHENOTYPE CHARACTERISTICS OF PLASMA CELLS IN PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA AT CHỢ RẪY HOSPITAL

¹ Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Quách Châu Tài

SĐT: 0846.177.881

Email: quachchautai0802@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2022

Ngày duyệt bài: 07/9/2022

Introduction: Plasma cell leukemia (PCL) is a rare disease that accounts for about 1-2% of all plasma cell dyscrasias. Primary PCL (pPCL) accounts for about 60-70% of cases and a number of studies around the world have shown that the clinical and biological features are different from multiple myeloma. However, in Vietnam, there are very few studies on pPCL as well as morphological features and immunological markers in this group of patients.

Subjects: All patients were diagnosed with pPCL at Cho Ray hospital from January 2019 to June 2022. **Research methods:** Descriptive case series.

Results: We recorded 21 patients pPCL with different clinical and biological characteristics from multiple myeloma such as: lower rate of bone resorption, higher rate of renal failure, more severe anemia, higher rate of thrombocytopenia, higher tumor burden-related factors such as increased β 2-Microglobulin and increased LDH. Regarding cell morphology, 57.1% of cases without rouleaux formation were associated with light chain secretory and nonsecretory bodies, most of the cases belonged to immature plasma cell and plasmablast morphologies, more than half of cases have small plasma cells. two immunophenotypes were recorded, CD45⁺CD38⁺CD138⁺CD19⁻CD56⁺ and CD45⁺CD38⁺CD138⁺CD19⁻CD56⁻ accounting for the highest proportion of 42.9% and 38,1% respectively, and at the same time recorded a rather high rate of 47.6% of cases without CD56 expression.

Conclusion: Most of the plasma cell morphology in patients with pPCL is immature plasma cell and plasmablast, in many cases the plasma cell size is small, there is little rouleaux formation erythrocytes. Malignant plasma cells in pPCL express less CD56 than in multiple myeloma.

Keywords: Plasma cell leukemia, cell morphology, Immunophenotyping.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu dòng tương bào (BBCDTB) là một bệnh lý hiếm gặp và chiếm khoảng 1-2% tổng số bệnh lý rối loạn dòng tương bào. BBCDTB có thể biểu hiện nguyên phát hoặc thứ phát sau đa u tủy. BBCDTB nguyên phát chiếm 60 -70% các trường hợp BBCDTB và BBCDTB thứ phát chiếm 30-40% các trường hợp còn lại, chiếm khoảng 1% bệnh nhân đa u tủy đã được chẩn đoán và điều trị trước đó. Do là bệnh lý hiếm gặp, nên dữ liệu về BBCDTB được thu thập chủ yếu trong một số nghiên cứu hồi cứu với cỡ mẫu nhỏ hoặc các báo cáo ca, các dữ liệu cho thấy BBCDTB có một số đặc điểm lâm sàng và sinh học khác biệt so với đa u tủy [1].

Hiện tại, ở Việt Nam, ghi nhận rất ít nghiên cứu về BBCDTB cũng như các đặc điểm hình thái và dấu ấn miễn dịch tế bào trên nhóm bệnh nhân này. Tại bệnh viện Chợ Rẫy, mỗi năm ghi nhận một lượng lớn bệnh nhân mắc các bệnh lý rối loạn dòng tương bào, khoảng 1-2% trong đó được chẩn đoán là bệnh bạch cầu dòng tương bào và được thực hiện khá đầy đủ các xét nghiệm đánh giá bao gồm huyết tủy đồ và kỹ thuật đếm tế bào bằng phương pháp dòng chảy giúp phát hiện các kiểu hình miễn dịch của tương bào ác tính.

Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu khảo sát đặc điểm hình thái huyết tủy đồ và dấu ấn miễn dịch của quần thể tương bào trên bệnh nhân bệnh bạch cầu dòng tương bào nguyên phát tại Bệnh viện Chợ Rẫy để chẩn đoán hiệu quả hơn nhóm bệnh lý hiếm gặp này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán bệnh bạch cầu dòng tương bào tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 06 năm 2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân mới được chẩn đoán xác định bệnh bạch cầu dòng tương bào trên huyết tủy đồ theo tiêu chuẩn của nhóm làm việc quốc tế về đa u tủy (IMWG).

- Có làm xét nghiệm đếm tế bào dòng chảy tại thời điểm chẩn đoán.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có tiền căn bệnh đa u tủy trước thời điểm chẩn đoán. Xét nghiệm đếm tế bào dòng chảy xác định không có tương bào ác tính.

Phương tiện và thu thập biến số nghiên cứu:

1. Đặc điểm huyết tủy đồ:

- Công thức máu được thực hiện trên máy phân tích huyết học tự động Siemens Advia 2120i.

- Lam máu và lam tủy được nhuộm Wright-Giemsa bằng hệ thống nhuộm tự động của máy Beckman Coulter DxH800. Các đặc điểm hình thái tế bào được quan sát bằng kính hiển vi Olympus BX43.

- Hình thái của tương bào được chia thành 3 dạng theo tiêu chuẩn dựa trên báo cáo của Goasguen và cộng sự [2]:

○ Nguyên tương bào hay plasmablast: tương bào mang đủ 3 đặc điểm bao gồm: hạch nhân rõ $\geq 2 \mu\text{m}$, nhiễm sắc chất mịn và tỉ lệ nhân chia nguyên sinh chất (N/C) >0.6 .

○ Tương bào chưa trưởng thành: mang 1 trong 2 đặc điểm: hạch nhân $\geq 2 \mu\text{m}$ và nhiễm sắc chất mịn.

○ Tương bào trưởng thành: không mang đặc điểm hạch nhân $\geq 2 \mu\text{m}$ và nhiễm sắc chất mịn.

Hình thái tương bào được phân thành 3 nhóm:

○ Nhóm 1: tương bào trưởng thành: ưu thế tương bào trưởng thành $\geq 66\%$ và Plasmablast $< 2\%$.

○ Nhóm 2: tương bào chưa trưởng thành: Plasmablast $< 2\%$ và tương bào trưởng thành $< 66\%$.

○ Nhóm 3: Plasmablast: tương bào có hình thái Plasmablast $\geq 2\%$.

2. Đặc điểm dấu ấn miễn dịch bằng phương pháp tế bào học dòng chảy

- Dấu ấn miễn dịch tế bào được thực hiện trên máy Flowcytometry (FC) BD FACSCanto II với panel 2 ống 8 màu gồm 12 dấu ấn dòng tương bào theo khuyến cáo của EuroFlow.

Ống	V450	V500	FITC	PE	Per.CP	PE Cy7	APC	APC H7
1	CD45	CD138	CD38	CD56	B2M	CD19	CyK	CyL
2	CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81

- Kết quả được phân tích trên phần mềm Kaluza C. Mỗi quần thể được định nghĩa là dương tính khi có $\geq 20\%$ tế bào của quần thể có biểu hiện dấu ấn miễn dịch. Có 4 mức biểu hiện kháng nguyên: âm tính (negative), dương tính nhẹ (dim), dương tính trung bình (Inter), dương tính mạnh (Bright).

Xử lý số liệu: Nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Excel. Phân tích số liệu bằng phần mềm STATA 14. Tính tần suất, tỉ lệ phần trăm của các biến định tính. Tính trung bình và độ lệch chuẩn các biến định lượng. Sử dụng phép kiểm χ^2 , phép kiểm chính xác Fisher, tương quan Pearson, với giá trị $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 06/2022, tại khoa Huyết Học – bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận 21 BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Một số đặc điểm lâm sàng, sinh học được ghi nhận trong **Bảng 1**.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, sinh học (n=21)

Đặc điểm	Số bệnh nhân (tỉ lệ %)	Trung bình (khoảng)
Tuổi chẩn đoán		
≥ 60 tuổi	7 (33,3)	55 ± 13,3 (25-81)
< 60 tuổi	14 (66,7)	
Giới tính		
Nam	14 (66,7)	
Nữ	7 (33,3)	
Lý do nhập viện		
Thiếu máu	11 (52,4)	
Đau xương	6 (28,6)	
Rối loạn tri giác	1 (4,8)	
Khối U phần mềm	1 (4,8)	
Đau bụng	1 (4,8)	
Khó thở	1 (4,8)	
Tổn thương các cơ quan		
Hủy xương	10 (47,6)	
Gan lách to	5 (23,8)	
U tương bào ngoài tủy	6 (28,5)	
Sinh hóa máu		
Creatinin (mg/dl)	16 (76,2)	3,8 ± 2,6 (0,8 – 10,97)
Có suy thận		
β ₂ -Microglobulin (μg/ml)	21 (100)	18,56 ± 1,6 (5,84– 63,98)
Tăng β ₂ -Microglobulin		
LDH (U/l)	15 (71,4)	344 ± 169,2 (149 – 636)
Tăng LDH		
Albumin (mg/dl)	13 (61,2)	3,16 ± 0,83 (2 – 4,5)
Giảm Albumin		
Canxi (mmol/l)	4 (19)	2,32 ± 0,52 (1,6 – 3,6)
Tăng Canxi		
Công thức máu		
HGB (g/l)		80,67 ± 21 (44 – 119)

Đặc điểm	Số bệnh nhân (tỉ lệ %)	Trung bình (khoảng)
Hgb 100 – 120 g/l	5 (23,8)	98,7 ± 67,9 (18 - 257) 41,16 ± 51,5 (5,44 – 216) 44,9 ± 22,4 (10,4 – 85,3)
Hgb 80 – 100 g/l	4 (19,1)	
Hgb < 80 g/l	12 (57,1)	
PLT (G/l)		
Giảm tiểu cầu	16 (76,2)	
WBC (G/l)		
LUC (%)		
Tăng bạch cầu	19 (90,5)	
Loại M-protein		
IgA	1 (4,8)	
IgG	8 (38,1)	
IgM	0 (0)	
Chuỗi nhẹ	9 (42,8)	
Không tiết	3 (14,3)	
Loại chuỗi nhẹ		
Kappa	11 (52,4)	
Lambda	7 (33,3)	
Di truyền tế bào FISH (n=9)		
Đa bội	2 (22,2)	
t(11;14)	5 (55,6)	
t(4;14)	1 (11,1)	
del(13p)	5 (55,6)	
del(17q)	1 (11,1)	
Khuếch đại 1q21	3 (33,3)	

Bảng 2: So sánh đặc điểm lâm sàng với các nghiên cứu khác:

Đặc điểm	BBCDTB NP		Đa u tủy
	Chúng Tôi (n=21)	Ganzel và cộng sự [3] (n=39)	Nghiêm Lý Thanh Thảo [4] (n=54)
Tỉ lệ suy thận (%)	76,2	69	22,2
Tỉ lệ hủy xương (%)	47,6	49	87
U tương bào ngoài tủy (%)	28,5	19	14,8
HGB (trung bình, g/l)	80,67	90	93,2
PLT (trung bình, G/l)	98,7	93	240,2
WBC (trung bình, G/l)	41,16	13,7	7,2
Creatinin (mg/dl)	3,8	1,46	0,9
β_2 -Microglobulin (μ g/ml)	18,56	7,2	4,64
LDH (U/l)	344	352	280,7

Các đặc điểm hình thái tế bào và dấu ấn miễn dịch tế bào: Các kết quả được trình bày trong các bảng từ 3 đến 6:

Bảng 3: Tỷ lệ tương bào (n=21)

Đặc điểm	Trung bình (khoảng)
Tỷ lệ tương bào trên máu ngoại vi	47,3 (13 - 90)
Tỷ lệ tương bào trên tủy đồ	72,8 (30 - 95)
Tỷ lệ tương bào trên FC tủy	51,2 (14 - 92)

Bảng 4: Đặc điểm hình thái tế bào (n=21)

Đặc điểm	
Hồng cầu kết chuỗi tiền (n, %)	9 (42,9)
Nhóm 1: tương bào trưởng thành (n, %)	2 (9,5)
Nhóm 2: tương bào chưa trưởng thành (n, %)	16 (76,2)
Nhóm 3: hình thái Plasmablast (n, %)	3 (14,3)
Kích thước trung bình tương bào (μm)	16,8 $\pm$ 5,9
Tương bào kích thước trung bình < 15 μm (n, %)	11 (52,4)

Bảng 5: Đặc điểm biểu hiện dấu ấn miễn dịch của tương bào: (n=21)

Đặc điểm	Âm tính (n, %)	Dương tính (n, %)	Dim (n)	Inter (n)	Bright (n)
CD45	19 (90,5)	2 (9,5)	0	2	0
CD38	0 (0)	21 (100)	0	4	17
CD138	2 (9,5)	19 (90,5)	2	5	12
CD19	21 (100)	0 (0)	0	0	0
CD56	10 (47,6)	11 (52,4)	1	3	7
CD117	16 (76,2)	5 (23,8)	2	3	0
CD27	16 (76,2)	5 (23,8)	1	3	1
CD81	13 (61,9)	8 (38,1)	2	4	2
CD28	16 (76,2)	5 (23,8)	0	0	5
β_2 -Microglobulin	0 (0)	21 (100)	0	1	20

Bảng 6: Kiểu hình dấu ấn miễn dịch tương bào (n=21)

Đặc điểm	(n, %)
CD45 ⁻ CD38 ⁺ CD138 ⁺ CD19 ⁻ CD56 ⁺	9 (42,9)
CD45 ⁻ CD38 ⁺ CD138 ⁺ CD19 ⁻ CD56 ⁻	8 (38,1)
CD45 ⁻ CD38 ⁺ CD138 ⁻ CD19 ⁻ CD56 ⁺	1 (4,8)
CD45 ⁻ CD38 ⁺ CD138 ⁻ CD19 ⁻ CD56 ⁻	1 (4,8)
CD45 ⁺ CD38 ⁺ CD138 ⁺ CD19 ⁻ CD56 ⁺	1 (4,8)
CD45 ⁺ CD38 ⁺ CD138 ⁺ CD19 ⁻ CD56 ⁻	1 (4,8)

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng: Bệnh nhân BBCDTB NP trong nghiên cứu của chúng tôi có một số đặc điểm lâm sàng tương đồng với nghiên cứu của Ganzel (được trình bày trong

bảng 2) và khi so sánh với bệnh nhân đa u tủy tại bệnh viện Chợ Rẫy trong nghiên cứu của Nghiêm Lý Thanh Thảo cho thấy BBCDTB có các điểm khác biệt như: tỷ lệ hủy xương thấp hơn (47,6% so với 87%), tỉ

lệ suy thận cao hơn (76,2% so với 22,2%), mức độ thiếu máu nặng hơn (HGB trung bình 80,67 g/l so với 93,2 g/l), mức độ giảm tiểu cầu nặng hơn (PLT trung bình 98,7 G/l so với 240,2 G/l), các yếu tố liên quan đến gánh nặng khối u như tăng β_2 -Microglobulin cao hơn (trung bình 18,56 $\mu\text{g/ml}$ so với 4,64 $\mu\text{g/ml}$) và LDH cao hơn (trung bình 344 U/l so với 280 U/l). Trong một báo cáo của Niels và cộng sự [1] cũng cho thấy những khác biệt tương tự khi so sánh các nghiên cứu về BBCDTB NP với đa u tủy. Điều này cho thấy bệnh nhân BBCDTB NP có một số đặc điểm lâm sàng xấu hơn bệnh nhân đa u tủy.

Đặc điểm hình thái tế bào:

Nghiên cứu ghi nhận 90,5% bệnh nhân có tăng bạch cầu với tỉ lệ tương bào trung bình ở máu ngoại vi khá cao là 47,3% (13-90) cao hơn so với nghiên cứu của Ganzel là 37,5% (14-90). Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ tương bào trên máu ngoại vi và chỉ số LUC (Large Unstained Cell - Tế bào lớn không bắt màu) có sự tương quan thuận với mức độ cao ($r = 0,976$), có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000$), điều này cho thấy giá trị của chỉ số LUC bên cạnh việc cảnh báo cho sự xuất hiện của các tế bào non, các lymphocyte bất thường, còn tăng lên khi có sự xuất hiện của tương bào ở máu ngoại vi.

Hồng cầu kết chuỗi tiên là một bất thường hình thái hồng cầu thường thấy ở bệnh nhân đa u tủy và được cho là gây ra bởi sự tiết globulin đơn dòng. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận 42,9% bệnh nhân mang đặc điểm này, thấp hơn khi so sánh với bệnh nhân đa u tủy trong nghiên cứu của Chadbourn [5] là 75%, điều này có thể giải thích do tỉ lệ BBCDTB NP với thể tiết chuỗi nhẹ đơn thuần và thể không tiết khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi.

Sử dụng tiêu chuẩn phân nhóm hình thái đã trình bày trên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ 9,5% trường hợp thuộc phân nhóm hình thái tương bào trưởng thành, tỉ lệ này thấp hơn nhiều so với bệnh nhân đa u tủy trong nghiên cứu của Goasguen là 42%, phần lớn còn lại đều là nhóm hình thái tương bào chưa trưởng thành và plasmablast. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Woodruff [6] cho thấy tương bào trong BBCDTB NP có hình thái chưa trưởng thành nhiều hơn so với đa u tủy. Do giới hạn về cỡ mẫu và phác đồ điều trị không đồng nhất giữa các bệnh nhân, chúng tôi chưa đưa ra được ý nghĩa tiên lượng sống còn của các phân nhóm hình thái này trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên, trong nghiên cứu về đa u tủy của Goasguen, nhóm hình thái tương bào chưa trưởng thành và plasmablast mang ý nghĩa tiên lượng xấu với thời gian sống còn toàn bộ (OS) ngắn hơn nhóm hình thái tương bào trưởng thành.

Kích thước trung bình tương bào nghiên cứu của chúng tôi là 16,8 μm với 52,4% trường hợp kích thước trung bình tương bào nhỏ hơn 15 μm , trong nghiên cứu của tác giả Isobe [7] đã cho thấy trong BBCDTB NP, tương bào có kích thước trung bình là 13,3 μm nhỏ hơn so với đa u tủy là 20,3 μm . Điều này cho thấy trong BBCDTB NP, tương bào có kích thước nhỏ chiếm tỉ lệ khá cao.

Đặc điểm dấu ấn miễn dịch tế bào:

Kiểu hình $\text{CD45}^+\text{CD38}^+\text{CD138}^+\text{CD19}^-\text{CD56}^+$ và $\text{CD45}^+\text{CD38}^+\text{CD138}^+\text{CD19}^-\text{CD56}^-$ là hai kiểu hình chiếm tỉ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Nghiêm Lý Thanh Thảo về đa u tủy, kiểu hình $\text{CD45}^+\text{CD38}^+\text{CD138}^+\text{CD19}^-\text{CD56}^-$ chiếm 13% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi chiếm 38,1%, điều này liên quan đến tỉ lệ cao trường hợp tương bào không

biểu hiện CD56. CD56 (Neural Cell Adhesion Molecular - NCAM) là một phân tử kết dính có liên quan đến việc neo giữ các tương bào của tủy vào chất nền tủy xương và thường biểu hiện trên các tế bào giết tự nhiên, biểu hiện trong phần lớn các trường hợp đa u tủy. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ 52,4% trường hợp tương bào có biểu hiện CD56, tương đương với nghiên cứu của Kraj [8] (n=10) là 60%, cao hơn nghiên cứu của Ganzel (n=14) là 29% và thấp hơn so với nghiên cứu về đa u tủy của Nghiêm Lý Thanh Thảo là 83,3%.

CD19 là một dấu ấn của dòng lympho B và có giá trị cao giúp phân biệt tương bào ác tính và hoạt hóa. Tương bào ác tính thường mất biểu hiện CD19 hoặc chỉ biểu hiện rất yếu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào tương bào biểu hiện CD19, trong của Kraj tỉ lệ này là 20% và của Ganzel là 12%, tuy nhiên chúng tôi không rõ mức độ biểu hiện CD19 của các nghiên cứu trên là mạnh hay yếu nên chưa đưa ra được nhận xét cho sự khác biệt này. Nhìn chung tỉ lệ mất biểu hiện CD19 ở quần thể tương bào trong BBCDTB NP là rất cao, tương đồng với các nghiên cứu về dấu ấn miễn dịch trên quần thể tương bào ác tính ở bệnh nhân đa u tủy.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân bệnh bạch cầu dòng tương bào nguyên phát trong nghiên cứu của chúng tôi có các đặc điểm lâm sàng như: tỉ lệ hủy xương là 47,6%, tỉ lệ suy thận cao chiếm 76,2%, tỉ lệ thiếu máu nặng cao chiếm 57,1%, tỉ lệ giảm tiểu cầu cao chiếm 76,2%, các yếu tố liên quan đến gánh nặng khối u như β_2 -Microglobulin và LDH tăng cao. Về hình thái tế bào, nhóm tương bào chưa trưởng thành chiếm ưu thế với tỉ lệ 76,2%, hơn một nửa trường hợp kích thước tương

bào nhỏ và không có hiện tượng hồng cầu kết chuỗi tiên. Về dấu ấn miễn dịch tế bào ghi nhận hai kiểu hình miễn dịch là CD45⁺CD38⁺CD138⁺CD19⁻CD56⁺ và CD45⁺CD38⁺CD138⁺CD19⁻CD56⁻ chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là 42,9% và 38,1%, đồng thời ghi nhận tỉ lệ khá cao là 47,6% trường hợp không biểu hiện CD56.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Niels W. C. J. van de Donk, Henk M. Lokhorst, Kenneth C. Anderson, Paul G. Richardson; How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012; 120 (12): 2376–2389.
2. Goasguen Jean E., Zandecki Marc, Mathiot Claire, et al. (1999). "Mature plasma cells as indicator of better prognosis in multiple myeloma. New methodology for the assessment of plasma cell morphology". *Leukemia Research*, 23 (12), pp. 1133-1140.
3. Ganzel C., Rouvio O., Avivi I., et al. (2018). "Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma - a multicenter retrospective analysis of outcome". *Leuk Res*, 68, pp. 9-14.
4. Nghiêm Lý Thanh Thảo (2020). "Khảo sát bệnh tồn lưu tối thiểu trên bệnh nhân đa u tủy bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy tại bệnh viện Chợ Rẫy". Luận văn Bác Sĩ Nội Trú.
5. Wayne A. Chadbourn, Horace H. Zinneman; Serum Electrophoretic Pattern and Morphology of Myeloma Cells : An Attempt at Correlation. *Blood* 1955; 10 (11): 1109–1119.
6. Woodruff RK, Malpas J, Paxton AM, Lister TA. Plasma cell leukemia (PCL): a report on 15 patients. *Blood* 1978
7. Isobe Takashi, Ikeda Yasushi, Ohta Hiroshi (1979). "Comparison of Sizes and Shapes of Tumor Cells in Plasma Cell Leukemia and Plasma Cell Myeloma". *Blood*, 53 (5), pp. 1028-1030.
8. Kraj Maria, Kopeć-Szlezak Joanna, Poglód Ryszard, et al. (2011). "Flow cytometric immunophenotypic characteristics of plasma cell leukemia". 49 (1), pp. 168-182.

KHẢO SÁT VAI TRÒ CỦA TREC TRONG DỰ ĐOÁN KẾT CỤC CỦA NGƯỜI BỆNH GHEP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỒNG LOÀI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Thanh Tòng¹, Phan Thị Xinh^{1,2},
Đoàn Thị Tuyết Thu², Huỳnh Đức Vĩnh Phú²,
Huỳnh Văn Mẫn², Phù Chí Dũng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp đã được áp dụng để điều trị cho nhiều người bệnh huyết học lành tính lẫn ác tính. Hồi phục miễn dịch sau ghép là một sự kiện quan trọng quyết định kết cục điều trị. Sự hồi phục miễn dịch của tế bào T ban đầu dựa vào sự tăng sinh ngoại vi của tế bào T trưởng thành trong mảnh ghép, tiếp theo là sự biệt hóa tạo tế bào T mới từ tế bào gốc. Sự hình thành tế bào T mới xảy ra trong tuyến ức và như một sản phẩm phụ, các vòng tròn cắt thụ thể tế bào T (T cell receptor excision circles - TRECs) được giải phóng. Phát hiện TREC bằng RQ-PCR (Real-Time Quantitative Polymerase Reaction) là một phương pháp đáng tin cậy để ước tính số lượng tế bào T mới hình thành trong tuần hoàn. Nghiên cứu nhằm xác định vai trò của trị số TREC trong việc dự đoán kết quả của những người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

Đối tượng và phương pháp: mô tả hàng loạt ca, người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài có thực hiện xét nghiệm chimerism (xét nghiệm đánh giá mọc mảnh ghép) sau ghép, từ tháng 01/2019 đến tháng 07/2022. Mẫu DNA dự trữ sau khi thực hiện xét nghiệm chimerism vào ngày (N) 60, N100, N180 sau ghép được thu thập và định lượng TREC bằng kỹ thuật RQ-PCR sử dụng đường cong chuẩn. Sau đó, phân tích mối liên quan giữa trị số TREC với các biến số trước, trong và sau ghép.

Kết quả: Nghiên cứu ghi nhận 63 người bệnh huyết học ác tính và lành tính, với tỉ lệ hồi phục TREC tại thời điểm N60, N100 và N180 lần lượt là 36,5%, 41,3% và 27%. Bệnh huyết học lành tính, ghép đồng loài đồng huyết thống phù hợp HLA (Human Leukocyte Antigen) 10/10 cho tỉ lệ hồi phục TREC cao hơn bệnh huyết học ác tính và các kiểu ghép đồng loài khác ($p < 0,05$). Hồi phục TREC có liên quan đến tái hoạt CMV (CytoMegalovirus) và bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD – Graft versus Host Disease) mạn độ lan rộng thấp hơn ($p = 0,019$ và $p = 0,017$).

Kết luận: TREC đại diện cho nhóm tế bào T mới được tạo từ tuyến ức sau ghép. Sự hồi phục sớm của nhóm tế bào này không chỉ phụ thuộc vào bệnh chẩn đoán trước ghép, kiểu ghép, phác

¹Bộ môn Huyết Học, Khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thanh Tòng

SĐT: 0703.343.334

Email: ttongdr@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

đồ điều kiện hoá mà còn có giá trị dự đoán tái hoạt CMV và GVHD mạn sau ghép.

Từ khóa: vòng cắt thụ thể tế bào T, TREC, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

SUMMARY

DETERMINE THE ROLE OF TREC QUANTITATION IN PREDICTING THE OUTCOME OF PATIENTS WITH ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AT A BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a well-established treatment modality for various diseases. Immune reconstitution is a critical event that determines outcomes. The immune recovery of T cells relies on the peripheral expansion of mature graft cells, followed by the differentiation of donor-derived hematopoietic stem cells. The formation of new T cells occurs in the thymus and as a byproduct, T cell receptor excision circles (TRECs) are released. Detection of TRECs by PCR is a reliable method for estimating the amount of newly formed T cells in circulation. This study aimed to determine the role of TREC quantitation in predicting the outcomes of patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Method: Retrospective case series study from January 2019 to July 2022.

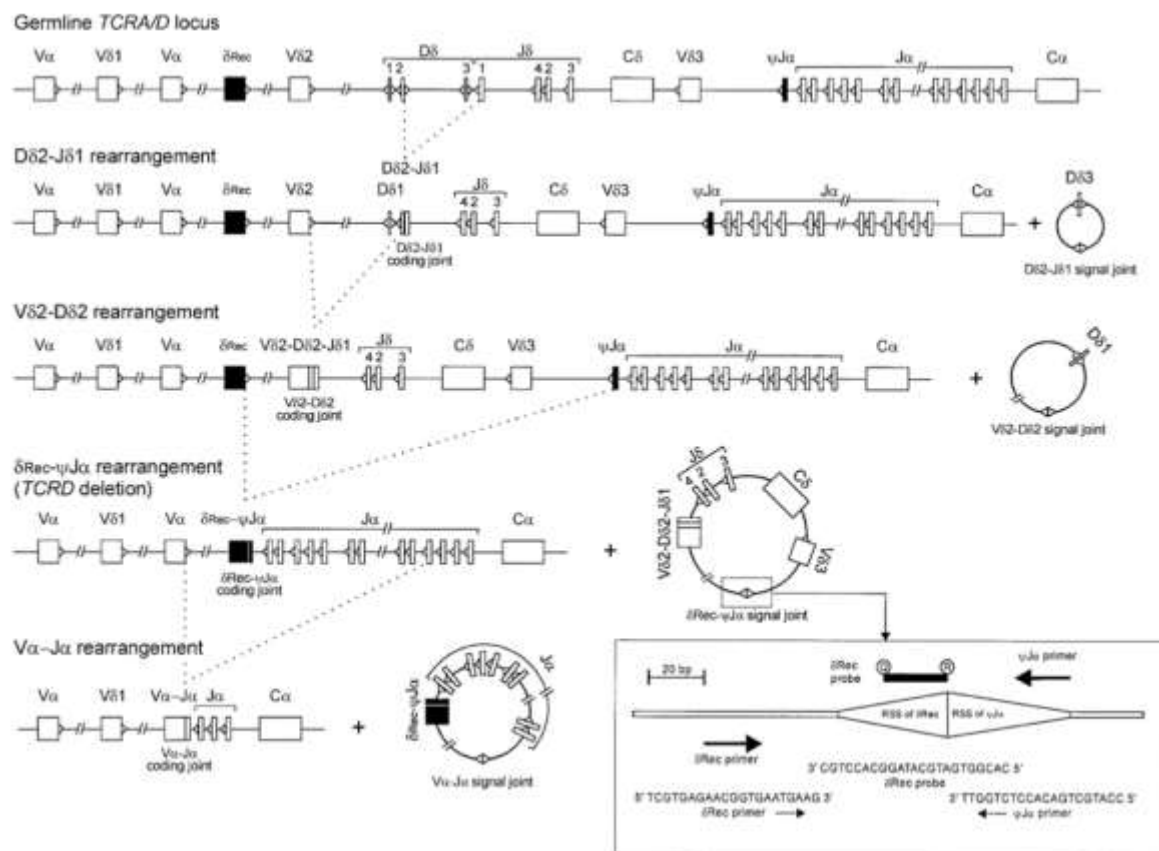
Results: 21 patients met our inclusion criteria. The percentage of patients with T-cell recovery at N60, N100 and N180 after transplantation was 36.5%, 41.3% and 27.0%, respectively. Benign hematologic disease, matched sibling donor and myeloablative condition regimens result in a higher TREC recovery rate ($p < 0.05$). TREC recovery was associated with lower CMV reactivation and chronic GVHD ($p = 0.019$ and $p = 0.017$).

Conclusion: TREC represents a new group of T cells generated from the post-transplant thymus. The early reconstitution of this group of cells not only depends on the primary disease diagnosis, donor type and conditioning regimen, but also has a predictive value for CMV reactivation and chronic GVHD after transplantation.

Keywords: TREC, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc (GTBG) tạo máu là phương pháp đã được sử dụng trong hơn sáu thập kỷ qua để điều trị một số bệnh huyết học ác tính và lành tính¹. Bên cạnh những hiệu quả đạt được, GTBG có những biến chứng nghiêm trọng như: bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD), tái hoạt CMV, suy giảm miễn dịch kéo dài với các bệnh nhiễm trùng gây tử vong^{2,3}.



Hình 1. Trình tự tái sắp xếp trong locus *TCRαδ* tạo TREC⁵

Kết cục lâm sàng của GTBG dựa trên sự phục hồi thành công của hệ miễn dịch, đặc biệt là sự phục hồi tối ưu của tế bào T. Sự phục hồi nhóm tế bào này xảy ra theo hai con đường. Trong những tuần, những tháng đầu tiên sau ghép, tế bào T có nguồn gốc từ người cho và tế bào T còn lại không bị phá hủy bởi phác đồ điều kiện hoá (ĐKH) sẽ trải qua quá trình tăng sinh ngoại vi, đây gọi là quá trình hồi phục tế bào T không phụ thuộc tuyến ức. Sau đó, thể hệ tế bào T ngày càng phụ thuộc tuyến ức từ TBG tạo máu của người cho đóng một vai trò thiết yếu để phục hồi miễn dịch của người bệnh (NB). Quá trình này có thể mất vài tháng đến nhiều năm và chịu trách nhiệm khôi phục hoàn toàn các đặc tính của thụ thể tế bào T (TCR – T Cell

Receptor). Việc phục hồi thích hợp nhóm tế bào T là điều quan trọng hàng đầu không chỉ để chống lại nhiễm trùng cơ hội mà còn để thúc đẩy việc kiểm soát khối u thông qua hiệu ứng mảnh ghép chống leukemia (GVL – Graft versus leukemia)⁴.

TREC là các đoạn DNA vòng được tạo ra trong quá trình tái sắp xếp đặc biệt của các gen TCR khi tế bào T phân chia và trưởng thành trong tuyến ức. TREC nằm trong tế bào chất của tế bào T, ổn định, không dễ phân hủy theo thời gian, không phân chia trong quá trình nguyên phân nên bị pha loãng khi các tế bào T trưởng thành và tăng sinh^{5,6}.

Các nghiên cứu khảo sát trị số TREC sau GTBG không những cải thiện đáng kể sự hiểu biết về các cơ chế phục hồi tế bào T, mà

còn dự đoán kết cục của cuộc ghép⁷. Lewin đã báo cáo mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ TREC thấp và nhiễm trùng cơ hội (OI) trong 6 tháng đầu sau ghép⁸. Ngoài ra, sự phục hồi của TREC sau 6 tháng có thể dự đoán tỉ lệ tử vong không do tái phát (NRM) và thời gian sống toàn bộ (OS)⁹. Ngược lại, nghiên cứu của Mikhael và cộng sự không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ TREC ở thời điểm ngày (N) 28 sau ghép với biến chứng OI và GVHD². Phần lớn các nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa mức TREC và kết cục GTBG đều thực hiện ở nước ngoài và một số báo cáo cho kết quả chưa thống nhất. Tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận các nghiên cứu đánh giá tình trạng hồi phục tế bào T thông qua TREC, cũng như tác động dự đoán của TREC đối với các kết cục sau ghép. Đó là lý do chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu (NC).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: NB GTBG tạo máu dòng loài bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH).

Tiêu chuẩn lựa chọn: NB GTBG tạo máu trong thời gian nghiên cứu có thực hiện xét nghiệm chimerism sau ghép tại các thời điểm N60, N100 và N180. Định lượng TREC được thực hiện trên mẫu DNA sau khi thực hiện xét nghiệm chimerism bằng kỹ thuật RQ-PCR.

Tiêu chuẩn loại trừ: không có.

Địa điểm nghiên cứu: khoa Di Truyền Học Phân Tử và khoa Ghép Tế Bào Gốc, BV TMHH.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2019 đến tháng 07/2022.

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Cỡ mẫu: tối thiểu n = 52 người (tính theo công thức ước lượng một tỉ lệ).

Phương pháp chọn mẫu: thuận tiện.

Các biến số chính bao gồm:

Đặc điểm NB: tuổi; giới; tình trạng trước ghép (HCT-CI [Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index] hiệu chỉnh theo tuổi; DRI [Disease Risk Index]; chẩn đoán trước ghép); kiểu ghép; người cho TBG (bất tương hợp giới tính; bất tương hợp ABO);...

Trị số TREC N60, N100 và N180 (đơn vị: bản sao TREC/ μ g DNA)

Kết cục ghép: thời gian hồi phục bạch cầu hạt (BCH), tiểu cầu (TC), GVHD, sốt giảm BCH, nhiễm trùng phân lập được tác nhân, tái hoạt CMV, OS, thời gian sống không bệnh (DFS), NRM, tái phát.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:

Các số liệu được thu thập vào bảng thu thập số liệu có sẵn, bao gồm các thông tin về các giai đoạn: trước ghép, trong ghép và sau ghép. Dữ liệu được xử lý và phân tích bằng chương trình SPSS 26.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong NC y sinh học cấp cơ sở BV TMHH, số: 06/CN-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung trước ghép

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh trước ghép

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi lúc ghép, trung vị (khoảng tứ phân vị)	26 (11 – 40)
• Trẻ em, n (%)	24 (38,2)
• Người lớn, n (%)	39 (61,8)
Giới tính (nam), n (%)	40 (63,5)
Bệnh đồng mắc (có), n (%)	15 (23,8)
Chẩn đoán	
• Bệnh huyết học ác tính	53 (84,1)
• Bệnh huyết học lành tính	10 (15,9)
HCT-CI hiệu chỉnh theo tuổi (HCI-CI aa)	
• 0 điểm, n (%)	49 (77,8)
• 1 - 2 điểm, n (%)	11 (17,5)
• 3 – 4 điểm, n (%)	2 (3,2)
• ≥ 5 điểm, n (%)	1 (1,5)
DRI	
• Nguy cơ thấp, n (%)	12 (22,6)
• Nguy cơ trung bình, n (%)	17 (26,4)
• Nguy cơ cao – rất cao, n (%)	27 (51,0)
Kiểu ghép	
• Đồng huyết thống phù hợp HLA hoàn toàn (MSD), n (%)	44 (69,8)
• Bất đồng huyết thống phù hợp HLA hoàn toàn (MUD), n (%)	2 (3,2)
• Đồng huyết thống không phù hợp HLA hoàn toàn (Haplo), n (%)	17 (27,0)
Bất tương hợp giới tính (Có), n (%)	30 (47,6)
Phù hợp ABO giữa người cho và người bệnh	
• Cùng nhóm máu, n (%)	43 (68,3)
• Bất đồng chính, n (%)	8 (12,7)
• Bất đồng phụ, n (%)	10 (15,8)
• Bất đồng hai chiều, n (%)	2 (3,2)
Phác đồ điều kiện hoá	
• Diệt tuỷ (MAC)	39 (61,9)
• Giảm cường độ (RIC)	24 (38,1)
Dự phòng GvHD	
• PT-Cy + MMF + FK, n (%)	15 (23,8)
• MMF + CsA, n (%)	3 (4,8)
• PT-Cy + MMF + CsA, n (%)	1 (1,6)
• MTX + CsA, n (%)	43 (68,3)
• MTX + FK, n (%)	1 (1,5)

Nghiên cứu ghi nhận 63 NB, trong đó có 24 trẻ em, trường hợp nhỏ nhất 1 tuổi. Khoảng 23,8% NB có bệnh đồng mắc như: đái tháo đường, thalassemia, viêm gan siêu vi B, ung thư vú,... Bệnh huyết học ác tính bao gồm: bạch cầu cấp (dòng tủy, dòng lympho), bạch cầu mạn dòng tủy, loạn sinh tủy, bạch cầu mạn dòng tủy mono. Trong nhóm bệnh lành tính, chúng tôi ghi nhận 10 trường hợp suy tủy. NB có HCT-CI aa 5 điểm là bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát sau điều trị ung thư vú ghép MSD với phác đồ RIC. Trong nhóm bệnh ác tính, chỉ số DRI cao - rất cao chiếm 51% các trường hợp. Liều TBG CD34+ trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là $7,0 \times 10^6/\text{kg}$.

3.2. Đánh giá mọc mảnh ghép và sự hồi phục tế bào T

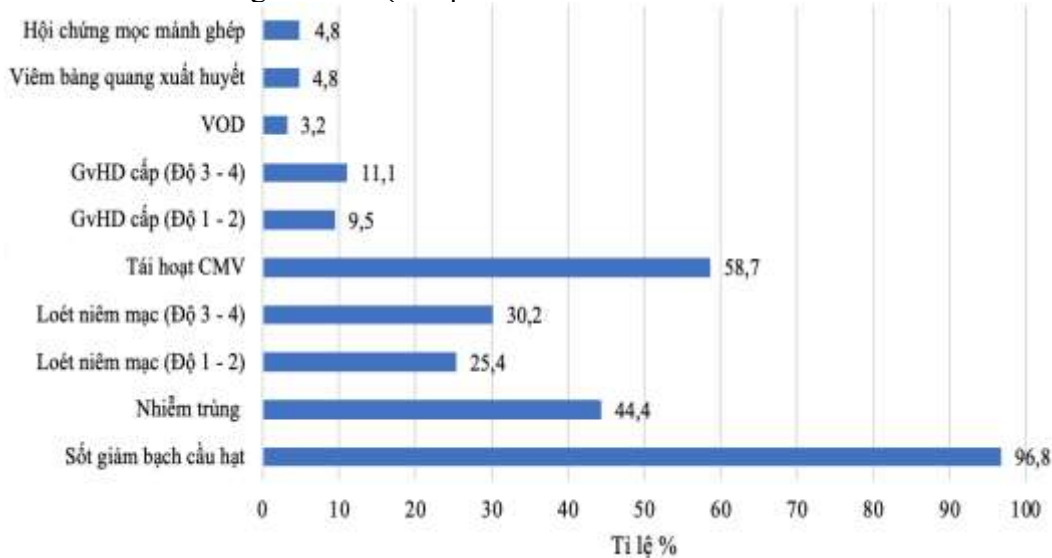
Tất cả NB trong nghiên cứu đều giảm $\text{BCH} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$ sau ghép, trong đó 4 NB không giảm $\text{TC} < 20 \times 10^9/\text{L}$. Thời gian trung vị hồi phục BCH là 14 ngày (KTPV 12 – 16), TC là 18 ngày (KTPV 16 – 25). Tất cả trường hợp được khảo sát chimerism vào $\text{N}21 \pm 7$ sau ghép trong nhóm nghiên cứu đều có $> 95\%$ tế bào người cho (complete

chimerism - CC). Tỷ lệ đạt CC của NB tại các thời điểm N60, N100 và N180 sau ghép lần lượt là 92,1%, 87,3% và 82,5%.

Chúng tôi ghi nhận 36,5% NB hồi phục tế bào T tại thời điểm N60 sau ghép, với giá trị trung vị trong nhóm hồi phục là 135,52 bản sao/ μg DNA. Tỷ lệ hồi phục TREC và giá trị trung vị tại các thời điểm N100 và N180 lần lượt là: 41,3%; 159,19 bản sao/ μg DNA và 27%; 762 bản sao/ μg DNA. Tỷ lệ hồi phục TREC N60 và N100 cao hơn ở NB ghép MSD so những nhóm còn lại ($p = 0,003$ và $p = 0,018$); ghép với phác đồ MAC cao hơn RIC ($p = 0,043$ và $p = 0,04$). Ngoài ra, chúng tôi còn ghi nhận nhóm bệnh huyết học lành tính có tỷ lệ hồi phục TREC N180 cao hơn so với nhóm bệnh ác tính (70% so với 20,4%, $p = 0,004$).

3.3. Biến chứng trong quá trình ghép

Trong 100 ngày đầu sau ghép, biến chứng sốt giảm BCH (96,8%), tái hoạt CMV (58,7%) và loét niêm mạc miệng (55,6%) xảy ra nhiều nhất. Khoảng 44,4% NB có tình trạng nhiễm trùng phân lập được tác nhân, 20,6% GVHD cấp trong đó 11,1% từ độ 3 trở lên.



Biểu đồ 1. Biến chứng xảy ra trong 100 ngày sau ghép

Từ sau N100, chúng tôi ghi nhận 28,5% NB GVHD mạn, trong đó mức độ lan rộng lên đến 22,2% (Seattle cải tiến); 17,5% NB tái phát sau ghép. Có 2 (3,2%) trường hợp thải ghép thứ phát vào N178 và N184.

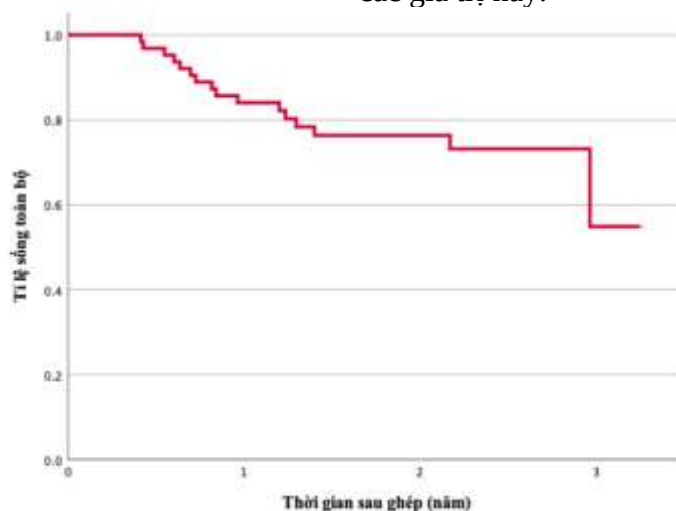
3.4. Mối liên quan giữa TREC và các biến chứng sau ghép

NB hồi phục TREC N60 giảm nguy cơ tái hoạt CMV so với nhóm không hồi phục (39,1% so với 70%, $p = 0,019$). Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự tái hoạt CMV ở nhóm hồi phục TREC N100 ($p = 0,238$) và N180 ($p = 0,62$) so với nhóm không hồi phục.

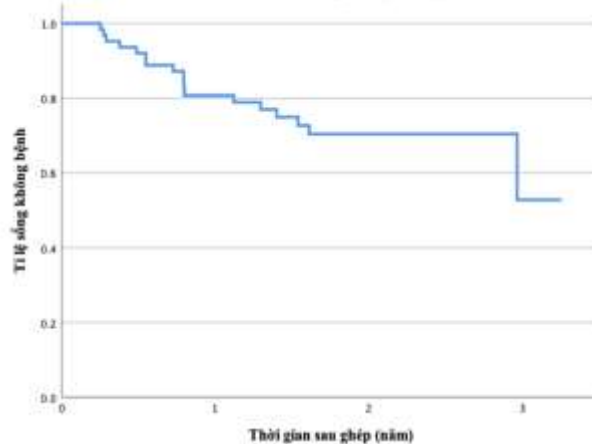
Loét niêm mạc xảy ra nhiều hơn ở NB hồi phục TREC N60 và N100 so với nhóm không hồi phục, với tỉ lệ lần lượt là 73,9% so với 45% ($p = 0,03$) và 73,1% so với 43,2% ($p = 0,022$).

Ngoài ra, tỉ lệ GvHD mạn lan rộng cao hơn ở nhóm không hồi phục TREC N180 (31,0%) so với nhóm hồi phục (5,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$.

Tại thời điểm 1 năm sau ghép, tỉ lệ OS, DFS và NRM lần lượt là: 84,04%, 80,76% và 3,37%. Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận có mối liên quan giữa có/không hồi phục TREC tại các thời điểm khảo sát với các giá trị này.



Biểu đồ 2. Thời gian sống không bệnh (DFS)



Biểu đồ 3. Tỉ lệ sống toàn bộ (OS)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi có cơ mẫu và bệnh chẩn đoán trước ghép tương tự như các NC trước đó khi khảo sát sự hồi phục TREC^{2,9-11}. Tỷ lệ hồi phục TREC N60, N100 và N180 lần lượt 36,5%, 41,3% và 27%. Sự hồi phục TREC sau ghép rất khác nhau giữa các NC, Evert-Jan Wils và cộng sự báo cáo tỷ lệ hồi phục là 17%, 61% và 83% ở thời điểm N60, N270 và 2 năm sau ghép⁹. Grzegorz cũng đã ghi nhận 50% NB hồi phục TREC tại thời điểm 3 – 4 tháng và xấp xỉ 45% trường hợp không phát hiện TREC trong hơn 1 năm sau ghép¹¹. NB sau ghép sẽ có sự thiếu hụt tế bào T trong một thời gian dài, thậm chí có thể mất hơn 2 năm để sự hồi phục xảy ra hoàn toàn.

Chúng tôi tìm thấy một số đặc điểm trước ghép có liên quan đến sự hồi phục TREC tốt hơn như bệnh huyết học lành tính, MSD hay ghép với phác đồ MAC. Trong NC của Fu và cộng sự, TREC hồi phục nhanh nhất ở NB MSD so với các nhóm còn lại ($p = 0,0034$)¹². Mikhael cũng tìm thấy sự liên quan giữa bệnh huyết học lành tính với sự hồi phục hồi phục TREC cao hơn ở N28 sau ghép ($p = 0,021$)². Trước đó, một số NC đã chỉ ra rằng số lượng TREC giảm và quá trình sản xuất tế bào T qua tuyến ức kém hơn ở NB huyết học ác tính mới chẩn đoán lần sau hoá trị^{13,14}. Việc điều trị nhiều chu kỳ trước ghép bằng các phác đồ hoá trị liệu với độc tính cao có thể làm tổn thương các tế bào biểu mô vùng vỏ và tuỷ tuyến ức ảnh hưởng đến quá trình tự đổi mới và sản xuất tế bào T qua tuyến ức. Phác đồ ĐKH MAC đa phần được dùng cho NB ghép MSD trong NC của chúng tôi và MSD cho thấy khả năng hồi phục TREC cao hơn. Đây có thể là lý do giải thích vì sao MAC có tỷ lệ hồi phục TREC cao hơn RIC. Rất nhiều báo cáo đã tìm thấy sự tương quan

ngược giữa tuổi và khả năng hồi phục TREC^{2,9,15-17}. NC của chúng tôi dù nhận thấy trẻ em hồi phục TREC cao hơn người lớn ở cả 3 thời điểm khảo sát, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,084$; 0,564 và 0,323).

Hồi phục TREC N60 có liên quan đến tỷ lệ tái hoạt CMV thấp hơn sau ghép. Kết quả này tương đồng với các NC trước đó trên thế giới, mặc dù có sự khác biệt thời điểm đo lường TREC^{8,9,18-20}. Trước đây, một số báo cáo đã chứng minh rằng sự gia tăng tế bào T trong vòng 100 ngày đầu sau ghép đa phần là sự tăng sinh ngoại vi của tế bào T trưởng thành trong mảnh ghép^{10,17}. Việc tăng sinh này có tầm quan trọng đối với NB sau ghép, chủ yếu là để loại bỏ các mầm bệnh mà người cho đã tiếp xúc. NB CMV huyết thanh (+) nhận mảnh ghép từ người cho CMV huyết thanh (-) có nguy cơ tái hoạt CMV cao nhất đã được chứng minh²¹, phản ánh vai trò trung tâm của các tế bào T nhớ đặc hiệu từ mảnh ghép trong việc kiểm soát sự tái hoạt CMV trong giai đoạn đầu sau ghép. Aubert và cộng sự đã chỉ ra rằng người khỏe mạnh có huyết thanh CMV (+) mang khoảng 1,3% (0,29 – 5%) các tế bào T CD8 nhớ đặc trưng cho epitope E42 của protein CMV pp65 và các tế bào này có khả năng làm trung gian bảo vệ miễn dịch chống lại CMV. Số lượng tế bào T CD4 cũng là yếu tố dự báo chính cho khả năng miễn dịch chống CMV lâu dài¹⁵. Vai trò của tế bào T CD4 và CD8 là ly giải tế bào bị nhiễm; tiết ra TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, IL-2 kiểm soát và ngăn chặn sự nhân lên của vi rút; duy trì sản xuất kháng thể đặc hiệu CMV²². Tuy nhiên, đối với các kháng nguyên mới hoặc giảm/không tế bào T nhớ ngoại vi đặc hiệu CMV trong mảnh ghép, thì việc hình thành tế bào T mới qua tuyến ức có vai trò cực kỳ quan trọng trong

việc kiểm soát sự tái hoạt. Chính vì vậy, tái hoạt CMV liên quan đến sự hồi phục TREC chậm, qua đó phản ánh sự trì hoãn hồi phục tế bào T.

NC của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ NB GVHD mạn lan rộng ở nhóm không hồi phục cao hơn nhóm hồi phục TREC ở thời điểm N180. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy sự tương quan giữa các trị số TREC và GVHD cấp. Przybylski đã báo cáo tỉ lệ GVHD cấp độ 2 – 3 lên đến 100% trên nhóm NB không hồi phục TREC ($p = 0,006$)¹¹. NC năm 2002, theo dõi TREC trong 331 mẫu từ 158 NB GTBG đồng loài báo cáo kết cục tương tự như NC của chúng tôi, khi xác định được mối liên quan với GVHD mạn ($p < 0,01$) nhưng không tìm thấy mối liên quan giữa GVHD cấp với trị số TREC thấp⁸. Tương tự, Wysoczanska và cộng sự cũng báo cáo số lượng TREC liên quan đến sự hiện diện GVHD mạn ($p = 0,006$)²³. GVHD được trung gian bởi các tế bào T của người cho có hoạt tính dị miễn dịch được kích hoạt bởi các tế bào trình diện kháng nguyên của vật chủ, sau đó là phản ứng của tế bào người cho với nhiều loại mô đích của vật chủ. GVHD cấp có liên quan đến tình trạng phục hồi miễn dịch bị suy giảm đáng kể, nhưng đâu là nguyên nhân và đâu là hậu quả? Bởi bên cạnh những NC xác định GVHD phụ thuộc vào sự hồi phục TREC, cũng có nhiều báo cáo chứng tỏ GVHD ảnh hưởng lên các cơ quan, trong đó có tuyến ức. Sự tổn thương tuyến ức do GVHD làm giảm sự hồi phục tế bào T qua tuyến ức. Thật ra, câu hỏi này nên được xem xét trong bối cảnh một số khía cạnh tương tác lẫn nhau: (1) tế bào T hay tế bào B, vì các tế bào trình diện kháng nguyên liên quan đến GVHD cấp có thể là tế bào B; (2) số lượng và chức năng của các tập hợp con của hệ thống miễn dịch thích nghi; (3) tế

bào T trưởng thành của người cho trong mảnh ghép so với suy giảm sản xuất tuyến ức; (4) thành phần của mảnh ghép và vi môi trường của vật chủ; và (5) ảnh hưởng của bản thân GVHD cấp và việc sử dụng các chất ức chế miễn dịch để điều trị và dự phòng GVHD¹⁵. Hai quần thể tế bào T trong cơ thể NB trải qua quá trình chọn lọc tích cực và tiêu cực trong các môi trường kháng nguyên hoàn toàn khác nhau nên chúng khác nhau về tính đặc hiệu kháng nguyên. Sự khác biệt quan trọng nhất trong tế bào T tạo ra từ tuyến ức là những tế bào T tự miễn dịch sẽ bị loại bỏ trong quá trình chọn lọc âm tính ở tuyến ức của người nhận, do đó nhóm tế bào T này không gây ra GVHD¹¹. Ngoài ra, tế bào T trưởng thành của người cho trong mảnh ghép có lịch sử tăng sinh lâu hơn so với tế bào T mới được tạo ra qua tuyến ức và do đó sẽ có số lượng TREC thấp hơn nhiều. TREC không thể phát hiện ở NB phát triển GVHD chỉ ra rằng các tế bào gây miễn dịch với vật chủ có nguồn gốc từ các tế bào người cho trưởng thành được đồng ghép tăng sinh.

Bên cạnh xác định mối liên quan giữa sự hồi phục TREC với sự tái hoạt CMV và GVHD, các nghiên cứu khác còn xác định được sự tương quan của ý nghĩa với các biến số như nhiễm trùng cơ hội, tỉ lệ tái phát, tỉ lệ tử vong không do tái phát, thời gian sống toàn bộ. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận các mối liên quan này. Điều này có thể được giải thích bởi tỉ lệ xuất hiện quá cao hoặc quá thấp trong cỡ mẫu nghiên cứu, lên đến 97% NB trong nghiên cứu có sốt giảm BCH và xấp xỉ 50% trong có đó phân lập được tác nhân vi khuẩn dù NB đã được chăm sóc và cách ly trong điều kiện tốt nhất tại bệnh viện chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

TREC đại diện cho nhóm tế bào T mới được tạo từ tuyến ức sau ghép. Sự hồi phục sớm của nhóm tế bào này không chỉ phụ thuộc vào bệnh chẩn đoán trước ghép (bệnh lành tính tốt hơn ác tính, $p = 0,004$), kiểu ghép (MSD cao hơn các kiểu ghép còn lại, $p = 0,003$) mà còn có giá trị dự đoán tái hoạt CMV (TREC N60, $p = 0,019$) và GVHD mạn sau ghép (TREC N180, $p = 0,017$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies. *Sci Transl Med.* 2018;10(436).
2. **Mikhael NL, Elsorady M.** Clinical significance of T cell receptor excision circle (TREC) quantitation after allogeneic HSCT. *Blood Res.* 2019;54(4):274-281.
3. **Styczyński J, Tridello G, Koster L, et al.** Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone marrow transplantation.* 2020;55(1):126-136.
4. **Sweeney C, Vyas P.** The graft-versus-leukemia effect in AML. *Frontiers in oncology.* 2019;9:1217.
5. **Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ.** T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(11):631-640.
6. **Kwok JSY, Cheung SKF, Ho JCY, et al.** Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front Immunol.* 2020;11:1411.
7. **Gaballa A, Sundin M, Stikvoort A, et al.** T Cell Receptor Excision Circle (TREC) Monitoring after Allogeneic Stem Cell Transplantation; a Predictive Marker for Complications and Clinical Outcome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10).
8. **Lewin SR, Heller G, Zhang L, et al.** Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantations: Presented in part in abstract form at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, December 2000. *Blood.* 2002;100(6):2235-2242.
9. **Wils EJ, van der Holt B, et al.** Insufficient recovery of thymopoiesis predicts for opportunistic infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica.* 2011;96(12):1846-1854.
10. **Clave E, Busson M, Douay C, et al.** Acute graft-versus-host disease transiently impairs thymic output in young patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2009;113(25):6477-6484.
11. **Przybylski GK, Kreuzer K-A, Siegert W, Schmidt CA.** No recovery of T-cell receptor excision circles (TRECs) after non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is correlated with the onset of GvHD. *Journal of applied genetics.* 2007;48(4):397-404.
12. **Fu YW, Wu DP, Cen JN, et al.** Patterns of T-cell reconstitution by assessment of T-cell receptor excision circle and T-cell receptor clonal repertoire after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in

- leukemia patients—a study in Chinese patients. *European journal of haematology*. 2007;79(2):138-145.
13. **Li Y, Yin Q, Yang L, et al.** Reduced levels of recent thymic emigrants in acute myeloid leukemia patients. *Cancer immunology, immunotherapy*. 2009;58(7):1047-1055.
 14. **Haining WN, Neuberg DS, Kecskemethy HL, et al.** Antigen-specific T-cell memory is preserved in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;106(5):1749-1754.
 15. **Yanir A, Schulz A, Lawitschka A, et al.** Immune Reconstitution After Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: From Observational Studies to Targeted Interventions. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9.
 16. **Zhang SL, Bhandoola A.** Losing TREC with age. *Immunity*. 2012;36(2):163-165.
 17. **Duinhouwer LE, Beije N, van der Holt B, et al.** Impaired thymopoiesis predicts for a high risk of severe infections after reduced intensity conditioning without anti-thymocyte globulin in double umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(6):673-682.
 18. **Jiménez M, Martínez C, Ercilla G, et al.** Clinical factors influencing T-cell receptor excision circle (TRECs) counts following allogeneic stem cell transplantation in adults. *Transplant immunology*. 2006;16(1):52-59.
 19. **Clave E, Rocha V, Talvensaari K, et al.** Prognostic value of pretransplantation host thymic function in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2005;105(6):2608-2613.
 20. **Toubert A, Glauzy S, Douay C, Clave E.** Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue antigens*. 2012;79(2):83-89.
 21. **Jaskula E, Bochenska J, Kocwin E, Tarnowska A, Lange A.** CMV serostatus of donor-recipient pairs influences the risk of CMV infection/reactivation in HSCT patients. *Bone marrow research*. 2012;2012.
 22. **Hanley PJ, Bollard CM.** Review Controlling Cytomegalovirus: Helping the Immune System Take the Lead. 2014.
 23. **Wysoczanska B, Bogunia-Kubik K, Dlubek D, et al.** Association with the presence of naive T cells in chronic myeloid leukemia patients after allogeneic human stem cell transplantation and the lower incidence of chronic graft-versus host disease and relapse. Paper presented at: Transplantation proceedings 2007.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG NHIỄM TRÙNG CỦA BỆNH NHÂN HUYẾT HỌC TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY TRONG 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2022

Nguyễn Trần Hương Giang¹, Lê Bảo Ngọc¹,
Nguyễn Thị Mỹ Linh², Trương Thiên Phú¹,
Suzanne Monivong Cheanh Beaupha^{1,2}, Trần Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân huyết học tại bệnh viện Chợ Rẫy trong 6 tháng đầu năm 2022.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng được thực hiện cấy bệnh phẩm với kết quả dương tính điều trị tại Khoa huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2022 đến hết tháng 6/2022.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận được 203 bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng với 226 mẫu cấy dương tính. Bệnh nhân nam chiếm 54,7%. Tuổi trung vị là 50 (35-63) tuổi. Có 48 trường hợp bệnh lành tính (23,65%) và 155 trường hợp bệnh ác tính (76,35%). Phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ nhiễm trùng liên quan chăm sóc y tế (39,41%) và nhiễm trùng bệnh viện (40,87%). Sốt là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất ở 93,1% bệnh nhân; tiếp đến là biểu hiện hô hấp và tại da, mô mềm (51,2% và 22,7%). Tác nhân vi khuẩn Gram âm thường gặp nhất là E.coli, tiếp

đến là K.pneumoniae, Enterobacter spp., A.baumannii, P.aeruginosa với tỉ lệ lần lượt là 24,34%, 17,26%, 8,85%, 6,64% và 6,19%. Tác nhân Gram dương chiếm 15,04% gồm hai loại chính là S.aureus (11,50%) và Streptococcus spp. (3,54%). Candida là vi nấm được phát hiện bằng phương pháp cấy nhiều nhất, ưu thế C.albican. Các tác nhân gram âm có tỉ lệ đề kháng cao với nhóm thuốc quinolon như ciprofloxacin, levofloxacin và tỉ lệ đề kháng với amikacin, gentamycin, imipenem. S.aureus còn khá nhạy với kháng sinh, tỉ lệ kháng vancomycin và linezolid lần lượt là 17% và 13%. Tỉ lệ biến chứng nhiễm trùng cao, 43,35% có sepsis và 31% có choáng nhiễm trùng. Tỉ lệ tử vong trong 30 ngày là 38,4%. Chẩn đoán bệnh thuộc nhóm ác tính và biến chứng suy tạng, choáng nhiễm trùng là những yếu tố ảnh hưởng lên tỉ lệ tử vong, $p < 0,05$.

Kết luận: Bệnh nhân bệnh lý huyết học phần lớn nằm trong nhóm nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc y tế và nhiễm trùng bệnh viện. Tác nhân vi khuẩn thường gặp nhất là vi khuẩn gram âm, ưu thế E.coli và K.pneumoniae. Tỉ lệ tử vong liên quan nhiễm trùng cao. Chẩn đoán bệnh thuộc nhóm ác tính và biến chứng suy tạng, choáng nhiễm trùng là những yếu tố ảnh hưởng lên tỉ lệ tử vong.

Từ khóa: Nhiễm trùng, choáng nhiễm trùng, nhiễm trùng bệnh viện, nhiễm trùng liên quan chăm sóc y tế.

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trần Hương Giang

SĐT: 0379.937.204

Email: huonggiangnt1493@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2022

Ngày duyệt bài: 07/9/2022

SUMMARY**ASSESSMENT THE CHARACTERISTICS OF INFECTION IN HEMATOLOGY PATIENTS AT CHO RAY HOSPITAL IN THE FIRST 6 MONTHS OF 2022**

Objective: Assessment the characteristics of infection of hematology patients at Cho Ray hospital in the first 6 months of 2022

Methods: Subjects: All patients with infection with positive blood cultures and treated at the Hematology Department, Cho Ray Hospital from January 2022 to the end of June 2022. Methods: a cases series.

Results: We enrolled 203 patients with 226 test samples. The male patients were 54.7%. Median age was 50 (35-63) years. There were 48 cases of benign disease (23.65%), and 155 cases of malignancies (76.35%). The majority of patients were in the risk group for healthcare-associated infections (39.41%) and hospital-acquired infections (40.87%). Fever was the most common clinical manifestation, appearing in 93.1% patients; followed by respiratory and skin and soft tissue manifestations (51.2% and 22.7%). The most common gram-negative bacteria was *E.coli*, followed by *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa* with the incidences of 24.34%, 17.26%, 8.85%, 6.64% and 6.19%, respectively. Gram-positive bacteria incidence was 5.04%, including two main types: *S.aureus* (11.50%) and *Streptococcus spp.* (3.54%). *Candida* is the most commonly detected fungus by culture, with preference given to *C.albican*. Gram-negative agents have a high rate of resistance to quinolones such as ciprofloxacin, levofloxacin, and low resistance to drugs such as amikacin, gentamycin, and imipenem. *S.aureus* was sensitive to antibiotics, resistance rates to vancomycin and linezolid were 17% and 13%, respectively. Complications were common, 43.35% had sepsis and 31% had septic shock. The 30-day mortality rate was 38.4%.

Diagnosis of malignant disease, organ failure and septic shock are factors that are related to mortality, $p < 0.05$.

Conclusion: Most patients with hematologic pathology were in the risk group for healthcare-associated infections and hospital-acquired infections. The majority of bacterial pathogens are gram-negative, of which *E.coli* and *K.pneumoniae* are the two most common. Infection-related mortality is high. Diagnosis of malignant disease, organ failure and septic shock are factors that are related to mortality

Keywords: Infections, septic shock, hospital-acquired infections, healthcare-associated infections

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong ở bệnh nhân bệnh lý huyết học. Giảm bạch cầu hạt và các khiếm khuyết miễn dịch qua trung gian tế bào B và T, sử dụng corticoid kéo dài, cắt lách, nhập viện điều trị nhiều lần, sử dụng kháng sinh kéo dài là những yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng nhiễm trùng, đặc biệt các tác nhân kháng thuốc [1][2][3][4]. Trong những năm gần đây, với những tiến bộ trong việc điều trị và chăm sóc bệnh nhân, đặc biệt với bệnh nhân bệnh lý huyết học ác tính, giúp cải thiện đáng kể khả năng sống còn của bệnh nhân. Bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh viện tham gia điều trị một số lượng lớn bệnh nhân huyết học với nhiều phương tiện thuận lợi trong chẩn đoán và điều trị đặc hiệu cũng như điều trị nâng đỡ. Với số lượng bệnh lớn cùng những yếu tố nguy cơ cao vốn có của bệnh nhân huyết học, nhiễm trùng là vấn đề lớn cần quan tâm. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu “Đánh giá tình trạng nhiễm trùng ở bệnh nhân huyết học điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy trong 6 tháng đầu năm 2022”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng được thực hiện cấy bệnh phẩm với kết quả dương tính điều trị tại Khoa huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2022 đến hết tháng 6/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân có chẩn đoán bệnh lý huyết học, gồm cả hai nhóm bệnh lành tính và ác tính, có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ nhiễm trùng và được thực hiện cấy mẫu bệnh phẩm với kết quả dương tính. Loại trừ các trường hợp không đầy đủ thông tin về chẩn đoán và điều trị.

Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

Các bước tiến hành: Lập danh sách hồ sơ bệnh án những bệnh nhân tại khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy trong thời gian nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Thu thập số liệu lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị, dựa vào hồi cứu hồ sơ bệnh án theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu. Các tiêu chí khảo sát gồm: đặc điểm dịch tễ (tuổi, giới, bệnh kèm theo, phân nhóm nguy cơ nhiễm trùng); đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (biểu hiện lâm sàng lúc nhiễm trùng, đặc điểm cận lâm sàng: số lượng bạch cầu tổng, bạch cầu hạt, CRP, procalcitonin, Xquang ngực, nước tiểu); đặc điểm vi sinh (loại, tỉ lệ, tình trạng đề kháng thuốc); biến chứng nhiễm trùng (suy hô hấp, suy thận cấp, suy gan cấp và choáng nhiễm trùng); kết cục (tử vong và không tử vong).

Phân tích số liệu: Phân tích số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và SPSS ver.20, tính tần suất, tỉ lệ phần trăm của các biến nhóm tuổi, giới, tính trị số trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị, tứ phân vị của các biến tuổi, thời gian nằm viện; sử dụng phép

kiểm χ^2 để so sánh các tỉ lệ, nếu phép kiểm χ^2 không phù hợp thì dùng phép kiểm chính xác Fisher.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian tiến hành nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 203 bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng với 226 mẫu vi sinh dương tính.

Đặc điểm lâm sàng: Trong 203 bệnh nhân, có 111 bệnh nhân nam chiếm 54,7% và 92 bệnh nhân nữ chiếm 45,3%, tỷ lệ nam : nữ = 1,2. Độ tuổi trung vị là 50 tuổi, độ tuổi ở tứ phân vị thứ nhất và thứ 3 lần lượt là 35 và 63 tuổi. Phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm bệnh ác tính với 76,35%, còn lại là nhóm bệnh lành tính chiếm 23,65%, trong đó 40,4% bệnh nhân được điều trị với thuốc hoá trị (23,2%) hoặc corticoid (17,2%) trước đó. Nhóm bệnh lành tính chủ yếu là suy tuỷ (33%) và lupus ban đỏ (17%), ngoài ra các bệnh lành tính khác chiếm tỷ lệ < 10% gồm giảm tiểu cầu miễn dịch (8%), thalassemia (8%), hemophilia (6%), thiếu máu tán huyết miễn dịch (4%). Nhóm bệnh ác tính chủ yếu là bạch cầu cấp dòng tuỷ, lymphoma, bạch cầu cấp dòng lympho và đa u tuỷ chiếm tỷ lệ lần lượt là 31%, 31%, 12% và 10% (**Biểu đồ 1**). Khi phân nhóm bệnh nhân theo nguy cơ nhiễm trùng bệnh viện, có 19,7% bệnh nhân nhóm 1, 39,41% bệnh nhân nhóm 2 và 40,87% bệnh nhân nhóm 3. Hầu hết bệnh nhân có triệu chứng sốt chiếm 93,1%, trong đó một nửa số bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng hô hấp với 51,2%, kể đến là biểu hiện ở da, mô mềm chiếm 22,7%, biểu hiện ở tiết niệu và tiêu hoá chiếm tỷ lệ < 10%, cụ thể lần lượt là 8,9% và 6,9% (**Bảng 1**).

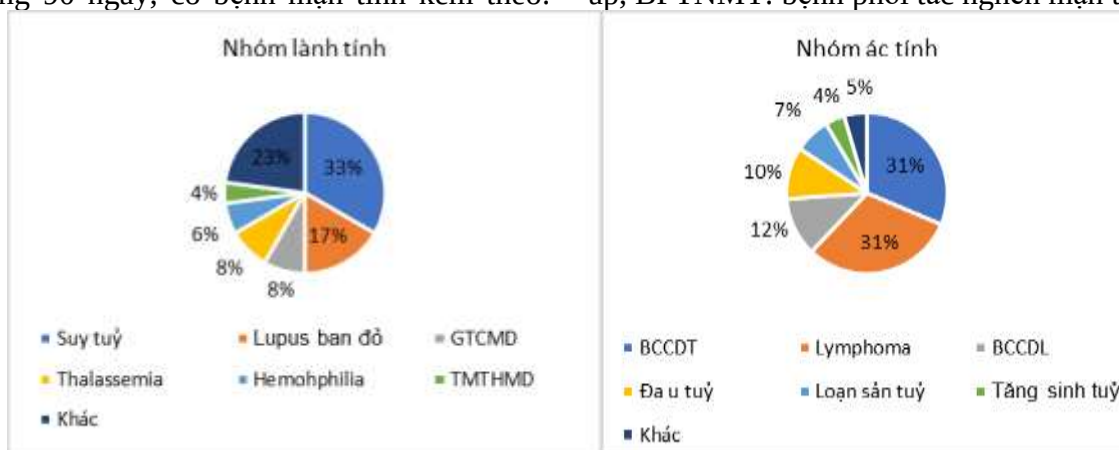
Bảng 12. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của bệnh nhân lúc nhiễm trùng

Đặc điểm khảo sát	Số lượng (%)
Phân tầng nguy cơ nhiễm trùng của bệnh nhân	
Nhóm 1 ^a : Nhiễm khuẩn liên quan cộng đồng	40 (19,70)
Nhóm 2 ^a : Nhiễm khuẩn liên quan chăm sóc y tế	80 (39,41)
Nhóm 3 ^a : Nhiễm khuẩn bệnh viện	83 (40,87)
Biểu hiện lâm sàng	
Sốt	189 (93,1)
Biểu hiện hô hấp	104 (51,2)
Biểu hiện tại da, mô mềm	46 (22,7)
Biểu hiện tiêu hoá	14 (6,9)
Biểu hiện tiết niệu	18 (8,9)

Ghi chú: ^aPhân nhóm nhiễm trùng theo Hướng dẫn sử dụng kháng sinh tại bệnh viện Chợ Rẫy: Nhóm 1 (nhiễm khuẩn liên quan cộng đồng) gồm những bệnh nhân chưa điều trị tại cơ sở y tế, chưa dùng kháng sinh trước đó (trong vòng 90 ngày), không bệnh lý nền trước đó, <60 tuổi. Nhóm 2 (nhiễm khuẩn liên quan chăm sóc y tế): Có điều trị tại các cơ sở y tế trước đó, không có thủ thuật xâm lấn hoặc tối thiểu, có dùng kháng sinh trong vòng 90 ngày, có bệnh mạn tính kèm theo:

ĐTĐ, THA, BPTNMT, Suy chức năng cơ quan, > 60 tuổi. Nhóm 3 (Nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện): Nằm viện nhiều hơn 5 ngày, đang nằm điều trị tại ICU hay có thủ thuật xâm lấn, có dùng kháng sinh gần đây và dùng nhiều kháng sinh, có bệnh lý kèm theo: xơ nang, bệnh cấu trúc phổi, AIDS tiến triển, giảm bạch cầu hạt, suy giảm miễn dịch [5].

ĐTĐ: đái tháo đường, THA: tăng huyết áp, BPTNMT: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

**Biểu đồ 1. Chẩn đoán bệnh lúc nhiễm trùng**

GTCMD: Giảm tiểu cầu miễn dịch, TMTHMD: Thiếu máu tán huyết miễn dịch, BCCDT: Bạch cầu cấp dòng tuỷ, BCCDL: Bạch cầu cấp dòng lympho [6]

Đặc điểm cận lâm sàng: Giá trị bạch cầu tổng trung vị là 5,5 (0,9 - 13,9) G/L. Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt ở mỗi nhóm bệnh lành tính và ác tính lần lượt là 45,8% và 53,5%. Phần lớn bệnh nhân có CRP và procalcitonin

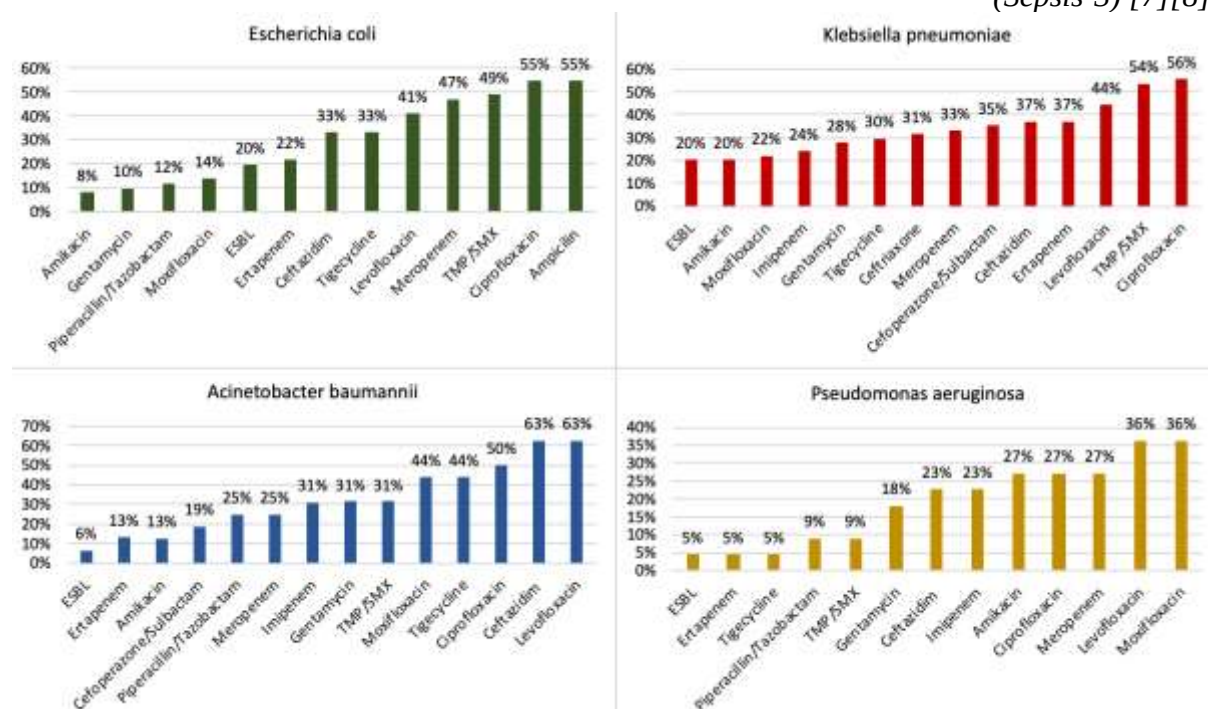
cao với giá trị trung vị lần lượt là 111,33 (56 - 208) (mg/L) và 1,95 (0,58 - 9,45) (ng/ml). Có khoảng 29,2% bệnh nhân có tổn thương phổi trên Xquang ngực, 10,4% bệnh nhân xét nghiệm nước tiểu có tình trạng nhiễm trùng.

Về biến chứng nhiễm trùng, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 88 (43,35%) bệnh nhân có sepsis, 63 (31%) bệnh nhân có choáng nhiễm trùng. Có 78 (38,4%) bệnh nhân tử vong trong 30 ngày (**Bảng 2**).

Bảng 13. Biến chứng nhiễm trùng

Biến chứng		Số lượng (%)
Sepsis ²	Suy hô hấp cấp (SOFA ≥ 2) ^d	74 (36,5)
	Suy thận cấp (SOFA ≥ 2) ^d	7 (14,6)
	Suy gan cấp (SOFA ≥ 2) ^d	7 (14,6)
Choáng nhiễm trùng ²		63 (31)
Tử vong trong 30 ngày		78 (38,4)

Ghi chú: ^d The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [7][8].



Biểu đồ 2. Đặc điểm kháng thuốc của các tác nhân Gram âm

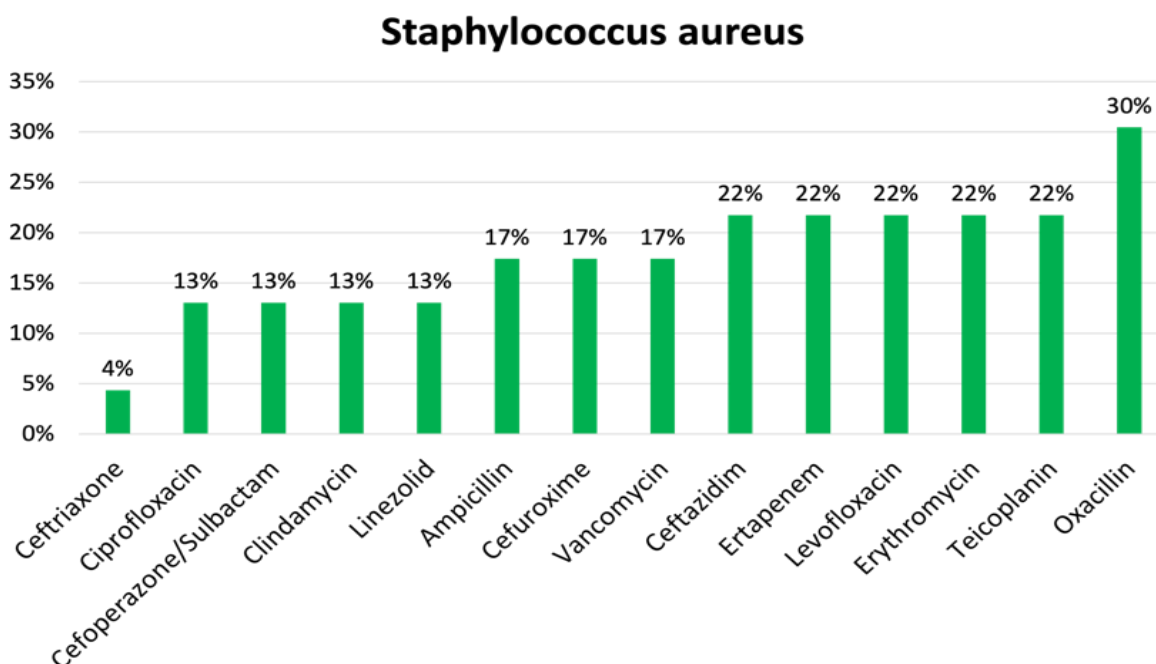
Đặc điểm vi sinh: Vị trí lấy mẫu thường được áp dụng nhất là máu (57,52%), tiếp đến là đàm (11,50%), dịch vết thương (11,50%), dịch màng phổi và màng bụng (8,85%). Ngoài ra, nước tiểu và các dịch khác như sản dịch, dịch não tủy được lấy với tỉ lệ ít hơn (10,61%). Tác nhân vi khuẩn gram âm chiếm tỉ lệ cao nhất (70,80%), trong đó nhiều nhất

là E.coli, tiếp đến là K.pneumoniae, Enterobacter spp., A.baumannii, P.aeruginosa với tỉ lệ lần lượt là 24,34%, 17,26%, 8,85%, 6,64% và 6,19%. Tác nhân gram dương chiếm 15,04% gồm hai loại chính là S.aureus (11,50%) và Streptococcus spp. (3,54%). Candida albican (3,54%), C.tropicalis (1,33%) và C.parapsilosis

(0,88%) là tác nhân vi nấm cấy được nhiều nhất. Tỷ lệ vi khuẩn đa kháng là 11,8%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, *E.coli* đề kháng cao với ampicilin (55%), ciprofloxacin (55%), levofloxacin (41%), trong khi đó moxifloxacin còn khá nhạy, tỷ lệ đề kháng khoảng 14%. Đối với nhóm carbapenem, *E.coli* kháng khá cao với meropenem (47%), nhưng nhạy với ertapenem (22%). Vi khuẩn này còn nhạy với nhóm aminoglycoside (amikacin, gentamycin) (8-10%). Tỷ lệ tiết ESBL là 20%. *Klebsiella pneumoniae* đề kháng cao với ciprofloxacin và levofloxacin, tỷ lệ lần lượt là (56% và 44%) nhưng còn nhạy với moxifloxacin. Vi khuẩn này còn nhạy nhiều

với amikacin, levofloxacin, tỷ lệ kháng thuốc tương ứng là 20%, 28% và còn khá nhạy với carbapenem như imipenem, meropenem và ertapenem với tỷ lệ kháng thuốc lần lượt là 24%, 33% và 37%. *A.baumannii* và *P.aeruginosa* có tỷ lệ đề kháng khá cao với nhóm quinolon (moxifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin) và còn nhạy với piperacillin/tazobactam, amikacin, gentamycin, nhóm carbapenem. Tỷ lệ tiết ESBL khoảng 5-6%. Nhóm vi khuẩn gram dương ghi nhận chủ yếu là *S.aureus*, phần lớn còn nhạy với linezolid, vancomycin, teicoplanin, nhóm cephalosporin, carbapenem.



Biểu đồ 3. Đặc điểm kháng thuốc của *S.aureus*

Yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ bệnh nhân tử vong 30 ngày liên quan đến nhiễm trùng: Phân tích đa biến phát hiện nhóm bệnh nhân ác tính và có biến chứng nhiễm trùng (suy hô hấp cấp, suy thận cấp, suy gan cấp, choáng nhiễm trùng) là các yếu tố ảnh hưởng lên tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày (**Bảng 3**).

Bảng 14. Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ liên quan đến tỉ lệ tử vong

Tên biến	Odds ratio (OR)	Khoảng tin cậy	p
Choáng nhiễm trùng	33,81	7,7-146,76	<0,001
Suy hô hấp cấp	32,71	9,19-116	<0,001
Suy thận cấp	20	2,77-146,05	<0,001
Suy gan cấp	0,36	0,05-2,35	0,28
Nhóm bệnh ác tính	6,54	1,27-33,68	0,03
Tuổi	0,99	0,96-1,03	0,56
Nhiễm trùng sau 48 giờ nhập viện	0,64	0,19-2,08	0,45
Hoá trị hay điều trị corticoid trước đó	0,63	0,20-1,96	0,43
Bệnh nền	0,87	0,22-3,52	0,88
Giảm bạch cầu hạt	2,84	0,96-1,24	0,089
Thời gian nằm viện	0,344	0,09-1,24	0,103

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân lúc nhiễm trùng có xu hướng phân bố về nhóm bệnh nhân lớn tuổi, tuổi trung vị là 50 tuổi. Kết quả này khá phù hợp với các nghiên cứu khác [11][14]. Phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm bệnh ác tính với 76,35% cao hơn nhóm bệnh lành tính. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy chẩn đoán bệnh ác tính là yếu tố nguy cơ nhiễm trùng và cũng phù hợp với tình trạng phân bố bệnh nhân đặc trưng tại bệnh viện Chợ Rẫy và các bệnh viện tuyến dưới (điều trị chủ yếu bệnh lành tính huyết học) [3].

Trong các tác nhân cấy được, tỉ lệ vi khuẩn gram âm chiếm ưu thế 70,80% với các vi khuẩn E.coli (24,34%), K.pneumoniae (17,26%), Enterobacter spp. (8,85%), A.baumannii (6,64%), P.aeruginosa (6,19%). Kết quả này khá phù hợp với nghiên cứu của Trecarichi E.M. và cs ở Italy, trong đó vi

khuẩn gram âm thường gặp nhất cũng là E.coli, theo sau là P.seudomonas, K.pneumoniae và Enterobacter cloacae [12]. Một nghiên cứu ở Pakistan của Saghir S. cũng cho kết quả tương tự [13]. Bệnh cạnh vi khuẩn gram âm, nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận tác nhân vi khuẩn gram dương phổ biến là Staphylococcus aureus (11,50%) và Streptococcus spp. (3,54%), tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Trecarichi E.M. [11]. Bên cạnh các vi khuẩn trên, vi nấm cũng là tác nhân thường gặp ở bệnh nhân huyết học, đặc biệt nhóm bệnh hoá trị hay dùng thuốc ức chế miễn dịch. Candida là vi nấm phát hiện được nhiều nhất qua các mẫu cấy bệnh phẩm trong nghiên cứu, trong đó nhiều nhất là Candida albican (3,54%). Qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận được E.coli có tỉ lệ kháng thuốc cao với ciprofloxacin, ampicillin, cefuroxim (khoảng 60%), tỉ lệ kháng carbapenem cũng khá cao,

trong đó 22% với ertapenem và 47% với meronem, 20% có tiết ESBL. Qua phân tích trên, nghiên cứu chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân huyết học nhiễm trùng với phổ vi sinh đa dạng, ưu thế là vi khuẩn gram âm, trong đó E.coli và K.pneumoniae là hai tác nhân thường gặp nhất, tiếp đến là vi khuẩn gram dương S.aureus, vi nấm C.albican.

Đã có nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy nhiễm trùng đặc biệt là nhiễm trùng huyết là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân bệnh lý ác tính nói chung và bệnh lý ác tính huyết học nói riêng. Tỷ lệ bệnh nhân tử vong trong các nghiên cứu khoảng 11-36%, một số nghiên cứu đạt đến 40% [14]. Nghiên cứu của chúng tôi là 38,4% khác biệt không nhiều so với các nghiên cứu khác. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm mẫu giữa các nghiên cứu không tương đồng. Nhiều nghiên cứu đã thực hiện phân tích các yếu tố ảnh hưởng lên tỷ lệ tử vong như tuổi, bệnh nền, yếu tố liên quan điều trị (hoá trị, corticoid), thời điểm nhiễm trùng, tình trạng giảm bạch cầu hạt, biến chứng nhiễm trùng (suy cơ quan, choáng nhiễm trùng) [10][11][14][15]. Qua phân tích đa biến chúng tôi phát hiện nhóm bệnh nhân chẩn đoán ác tính lúc nhiễm trùng và có biến chứng nhiễm trùng (suy cơ quan và choáng nhiễm trùng) có tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm không có, $p < 0,05$.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân bệnh lý huyết học phần lớn nằm trong nhóm nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc y tế và nhiễm trùng bệnh viện, tỷ lệ

chung 80,28%. Tác nhân vi khuẩn thường gặp nhất là gram âm, trong đó E.coli và K.pneumoniae là hai tác nhân thường gặp nhất, tỷ lệ lần lượt là 24,34% và 17,26%. Tỷ lệ tử vong liên quan nhiễm trùng cao, khoảng 38,4%. Chẩn đoán bệnh thuộc nhóm ác tính và biến chứng suy tạng, choáng nhiễm trùng là những yếu tố ảnh hưởng lên tỷ lệ tử vong, $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lionel A. Mandell Richard G. Wunderink** (2019), "Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults". American Thoracic Society
2. **Arman Genan, Zeyad Marwa, Qindah Beesan, Abu Taha Adham, Amer Riad, et al.** (2022), "Frequency of microbial isolates and pattern of antimicrobial resistance in patients with hematological malignancies: a cross-sectional study from Palestine". BMC Infectious Diseases, 22 (1), pp. 1-12
3. **Andrew J. Moore Mary A. Vu, Stephen A. Strickland** "Supportive care in hematologic malignancies", In: MD John P. Greer, Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition. pp. 1426-1466.
4. **Di Sabatino A., Carsetti R., Corazza G. R.** (2011), "Post-splenectomy and hyposplenic states". Lancet, 378 (9785), pp. 86-97.
5. **Cardoso T., Almeida M., Friedman N. D., Aragão I., Costa-Pereira A., et al.** (2014), "Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal". BMC Med, 12, pp. 40
6. **Bộ y tế** (2022), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học"

7. **Evans Laura, Rhodes Andrew, Alhazzani Waleed, Antonelli Massimo, Coopersmith Craig M, et al.** (2021), "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021". *Intensive care medicine*, 47 (11), pp. 1181-1247.
8. **Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., et al.** (2016), "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)". *Jama*, 315 (8), pp. 801-10
9. **Gedik Habip, Şimşek Funda, Kantürk Arzu, Yildirmak Taner, Arica Deniz, et al.** (2014), "Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal—cancer or resistant pathogens?". *Therapeutics and clinical risk management*, 10, pp. 743
10. **Islas-Muñoz Beda, Volkow-Fernández Patricia, Ibanes-Gutiérrez Cynthia, Villamar-Ramírez Alberto, Vilar-Compte Diana, et al.** (2018), "Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality". *International Journal of Infectious Diseases*, 71, pp. 59-64.
11. **Trecarichi E. M., Pagano L., Candoni A., Pastore D., Cattaneo C., et al.** (2015), "Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey". *Clin Microbiol Infect*, 21 (4), pp. 337-43.
12. **Saghir S., Faiz M., Saleem M., Younus A., Aziz H.** (2009), "Characterization and anti-microbial susceptibility of gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections of cancer patients on chemotherapy in Pakistan". *Indian J Med Microbiol*, 27 (4), pp. 341-7.
13. **Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF** (2013), "Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance". *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 32 (7), pp. 841-850.
14. **Santoro, Antonella, et al.** "Epidemiology and risk factors associated with mortality in consecutive patients with bacterial bloodstream infection: impact of MDR and XDR bacteria." *Open forum infectious diseases*. Vol. 7. No. 11. US: Oxford University Press, 2020

ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ HUYẾT KHỐI VÀ THAY ĐỔI CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ ĐÔNG MÁU LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG CHẨN ĐOÁN LẦN ĐẦU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW

Vũ Đức Bình¹, Nguyễn Lan Phương¹, Nguyễn Thị Thảo¹,
Nguyễn Thùy Dương¹, Lưu Thị Thu Hương¹,
Đào Thị Thiết¹, Trần Thị Kiều My²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá nguy cơ huyết khối theo thang điểm IMPEDE và khảo sát sự thay đổi một số chỉ số đông cầm máu liên quan ở bệnh nhân (BN) đa u tủy xương (ĐUTX) mới chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 39 BN ĐUTX mới được chẩn đoán lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW giai đoạn 2020-2021.

Kết quả: 92,31% BN thuộc nhóm nguy cơ huyết khối cao theo IMPEDE. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ fibrinogen > 4g/l, VIII:c > 150%, vWF-Ag > 150%, vWF-Act > 150% lần lượt là 23,1%, 71,8%, 74,4%, 43,6% (biểu đồ 2). Nồng độ trung bình của yếu tố fibrinogen, VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act lần lượt là $3,43 \pm 1,25$; $214,78 \pm 90,03$; $209,09 \pm 70,04$; $144,39 \pm 51,09$ (bảng 3). Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PS < 63%, PC < 70%, ATIII < 83% lần lượt là 15,4%; 7,7%; 23,1% (biểu đồ 3). Sau điều trị, nồng độ VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act có giảm, tuy nhiên, vẫn cao hơn giới hạn bình thường.

Kết luận: Ở thời điểm chẩn đoán, phần lớn các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ huyết khối cao theo IMPEDE (92,31%). Bệnh nhân thuộc thể bệnh IgG, giai đoạn ISS3 có nguy cơ huyết khối cao nhất. Sau điều trị, mặc dù nồng độ VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act có giảm, tuy nhiên, vẫn cao hơn giá trị bình thường. Có 5,13% bệnh nhân xuất hiện huyết khối trong quá trình điều trị, bao gồm cả huyết khối động mạch và huyết khối tĩnh mạch.

Từ khóa: Tăng đông, huyết khối ở bệnh nhân đa u tủy xương.

SUMMARY

Objective: Assessing the risk of thrombosis according to the IMPEDE scale and examining the changes in some relevant hemostatic index in newly diagnosed multiple myeloma.

Patients and methods: 39 newly diagnosed multiple myeloma for the first time at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion for the period 2020-2021.

Result: 92.31% of patients were in the high risk of thrombosis according to IMPEDE. The rate of patients with fibrinogen concentration > 4g/l, VIII:c > 150%, vWF-Ag > 150%, vWF-Act > 150% were respectively 23.1%, 71.8%, 74.4%, 43.6% (chart 2). The average concentration of factor fibrinogen, VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act was 3.43 ± 1.25 , 214.78 ± 90.03 , 209.09 ± 70.04 , 144.39 , respectively. ± 51.09 (table 3). The

¹Viện Huyết học – Truyền máu TW

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thảo

SĐT: 0347.825.565

Email: thaobg1602@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/9/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/9/2022

Ngày duyệt bài: 30/9/2022

percentages of patients with PS < 63%, PC < 70%, ATIII < 83% were respectively 15.4%, 7.7%, and 23.1% (figure 3). After treatment, although the concentration of VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act has decreased, it was still high.

Conclusion: At the time of diagnosis, the majority of patients were in the high risk of thrombosis according to IMPEDE (92.31%). IgG type, ISS3 stage have the highest risk of thrombosis. After treatment, although the concentration of VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act has been reduced, it is still high. There are 5.13% of patients with thrombosis during treatment, including arterial thrombosis and venous thrombosis.

Keywords: Hypercoagulation, thrombosis in multiple myeloma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân ĐUTX có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch (venous thromboembolism – VTE) và huyết khối động mạch, đặc biệt khi điều trị với các thuốc điều hòa miễn dịch (immunomodulatory drugs – IMiDs) như Thalidomide, Lenalidomide và hoặc kết hợp hóa trị liệu¹. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về huyết khối trên BN ĐUTX còn hạn chế, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá nguy cơ huyết khối và khảo sát sự thay đổi một số chỉ số đông cầm máu liên quan ở BN ĐUTX mới chẩn đoán giai đoạn 2020-2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: 39 BN ĐUTX mới được chẩn đoán lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW giai đoạn 2020-2021

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: BN từ đủ 16 tuổi trở lên, chẩn đoán xác định ĐUTX lần đầu và chưa điều trị hóa chất, đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN có bệnh lý đông cầm máu bẩm sinh, có phối hợp ung thư khác.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0

2.4. Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

❖ **Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐUTX theo IMWG 2014², chẩn đoán giai đoạn bệnh²** theo hệ thống phân chia giai đoạn bệnh quốc tế (International Staging System – ISS).

Chẩn đoán xác định huyết khối bằng Siêu âm Doppler mạch.

Tăng fibrinogen khi nồng độ fibrinogen > 4g/l³.

Tăng nồng độ VIII:c khi nồng độ VIII:c > 150%³

Tăng nồng độ yếu tố von Willerbrand kháng nguyên (vWF-Ag) khi nồng độ vWF-Ag > 150%³.

Tăng nồng độ yếu tố von Willerbrand hoạt tính (vWF-Act) khi nồng độ vWF-Act > 150%³.

Giảm protein S (PS) khi PS < 63%⁴.

Giảm protein C (PC) khi PC < 70%⁴.

Giảm antithrombin III (ATIII) khi ATIII < 83%⁴.

❖ **Thang điểm IMPEDE đánh giá nguy cơ huyết khối tĩnh mạch ở BN ĐUTX⁵.**

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 39)

STT	Đặc điểm		
1	Tuổi		63,56 ± 8,74 (37-84)
2	Giới	Nam	19 (48,7%)
		Nữ	20 (51,3%)
3	Thể bệnh	IgA	9 (23,1%)
		IgG	22 (56,4%)
		Chuỗi nhẹ	8 (20,5%)
4	Giai đoạn bệnh	ISS1	5 (12,8%)
		ISS2	19 (48,7%)
		ISS3	15 (38,5%)
5	Phác đồ điều trị	VTD	26 (66,7%)
		VRD	8 (20,5%)
		MPT	2 (5,1%)
		VCD – T	3 (7,7%)
6	Nguy cơ huyết khối	Cao (> 3 điểm)	36 (92,31%)
		Thấp (≤ 3 điểm)	3 (7,69%)

VTD: Velcade 1,3mg/m² ngày 1, 4, 8, 11; Thalidomide 100mg/ngày uống hàng ngày; Dexamethasone 40mg/ngày ngày 1 – 4, 8 – 11. VRD: Velcade 1,3mg/ m² ngày 1, 4, 8, 11; Lenalidomide 25mg/ngày ngày 1 – 14; Dexamethasone 40mg/ngày ngày 1 – 4, 8 – 11. MPT: Mephalan 0,25mg/kg/ngày ngày 1 – 4; Prednisolon 2mg/kg/ngày ngày 1 – 4; Thalidomide 100mg/ngày uống hàng ngày. VCD – T: Velcade 1,3mg/ngày ngày 1, 4, 8, 11; Cyclophosphamide 300mg/m²/ngày ngày 1, 8, 15, 22; Dexamethasone 40mg/ngày

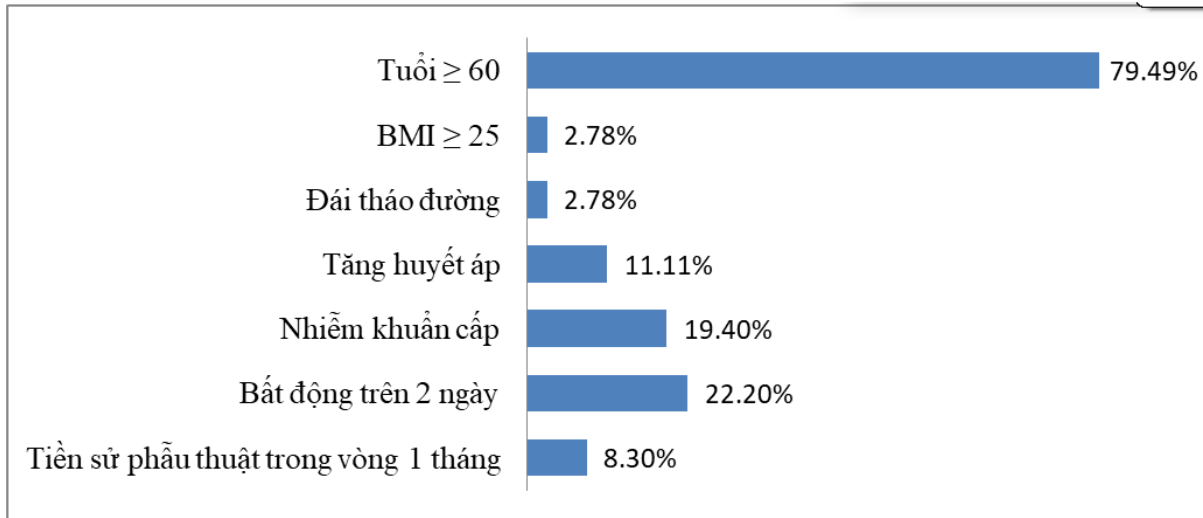
ngày 1 – 4, 8 – 11; Thalidomide 100mg/ngày uống hàng ngày.

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 63,56 ± 8,74 tuổi với tỷ lệ nam/nữ là 0,95. Giai đoạn ISS2 và thể bệnh IgG gặp tỷ lệ cao nhất lần lượt là 48,7% và 56,4%.

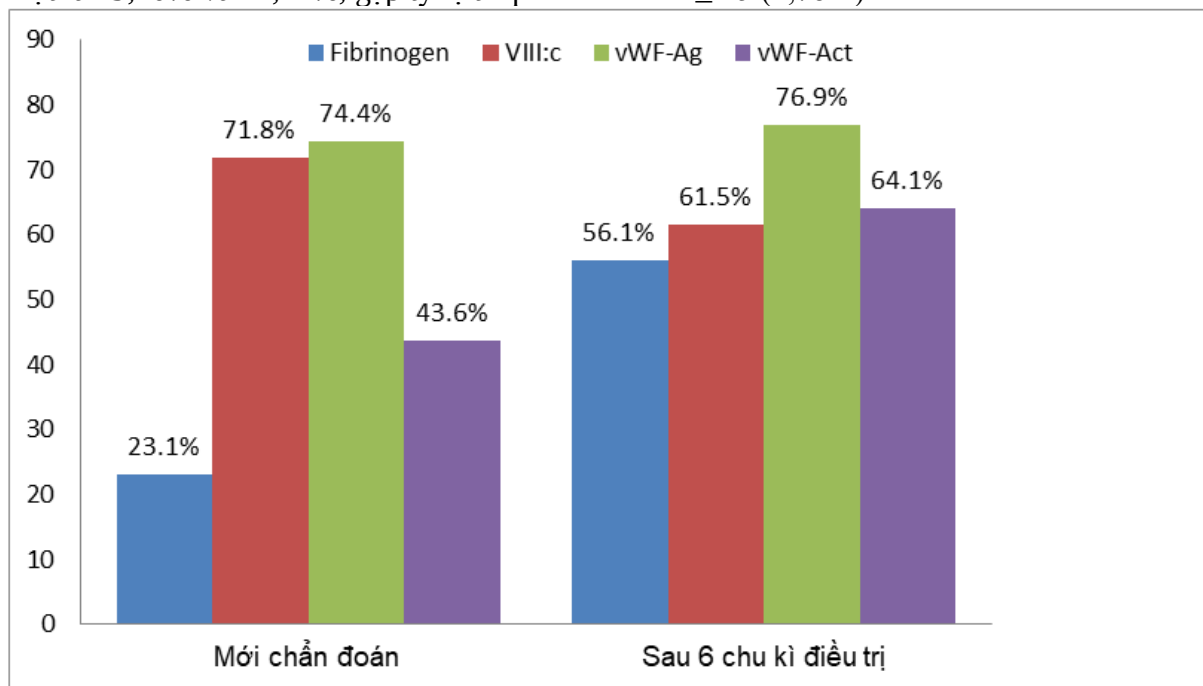
- Các phác đồ điều trị chủ yếu vẫn là sự kết hợp của IMiDs và ức chế proteasome trong đó VTD là phác đồ được sử dụng nhiều nhất.

- Có 92,31% BN thuộc nhóm nguy cơ huyết khối (NCHK) cao.



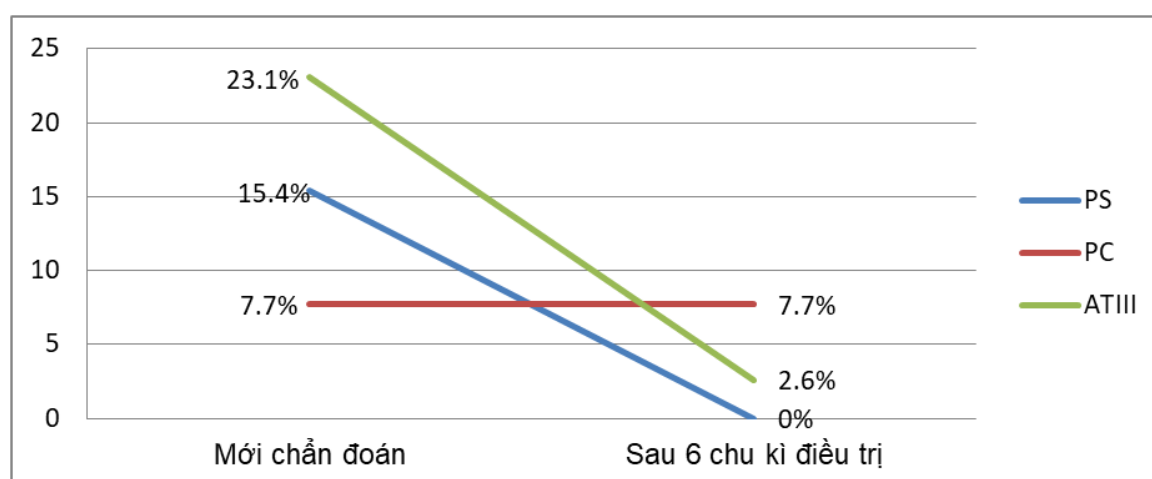
Biểu đồ 1. Một số đặc điểm lâm sàng liên quan đến nguy cơ huyết khối tại thời điểm chẩn đoán

Nhận xét: Tại thời điểm chẩn đoán, có 79,49% BN có tuổi ≥ 60 tuổi, tỷ lệ BN có thời gian bất động trên 2 ngày là 22,20%, nhiễm khuẩn cấp và tăng huyết áp cũng gặp với tỷ lệ lần lượt là 19,40% và 11,11%, gặp tỷ lệ thấp BN có BMI ≥ 25 (2,78%).



Biểu đồ 2. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ một số yếu tố gây tăng đông

Nhận xét: Sau 6 chu kì điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ Fibrinogen, vWF-Ag, vWF-Act đều tăng, trong khi đó, tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ VIII:c giảm.



Biểu đồ 3. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ một số yếu tố kháng đông sinh lý

Nhận xét: Sau 6 chu kỳ điều trị, không còn bệnh nhân nào có giảm nồng độ PS, tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ ATIII giảm xuống còn 2,6%, tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ PC không thay đổi (7,7%).

Bảng 2. Sự thay đổi của một số chỉ số đông máu sau điều trị (n = 39)

STT	Chỉ số	Mới chẩn đoán	Sau 3 chu kỳ	Sau 6 chu kỳ	P
1	TC ($\times 10^9$)	216,77 $\pm$ 79,79 (74 - 433)	361,92 $\pm$ 140,23 (160 - 757)	290,44 $\pm$ 117,20 (102 - 685)	< 0,05
2	Fibrinogen (g/l)	3,43 $\pm$ 1,25 (1,63 - 7,85)	4,48 $\pm$ 0,88 (2,19 - 6,11)	4,09 $\pm$ 0,82 (2,49 - 5,94)	< 0,05
3	rAPTT	1,09 $\pm$ 0,28 (0,81 - 2,3)	1,08 $\pm$ 0,15 (0,82 - 1,43)	1,02 $\pm$ 0,13 (0,73 - 1,34)	> 0,05
4	PT (%)	84,77 $\pm$ 17,16 (48 - 137)	91,54 $\pm$ 10,55 (55 - 110)	94,64 $\pm$ 12,98 (33 - 111)	< 0,05
5	rTT	1,21 $\pm$ 0,47 (0,81 - 2,95)	0,94 $\pm$ 0,08 (0,81 - 1,28)	0,97 $\pm$ 0,07 (0,83 - 1,13)	< 0,05
6	D-Dimer (ng/ml)	956 (137 - 7650)	921 (192 - 7896)	817 (168 - 4137)	> 0,05
7	VIII:c (%)	214,78 $\pm$ 90,03 (61,8 - 447,5)	187,23 $\pm$ 51,89 (75,4 - 333,1)	184,03 $\pm$ 61,84 (72,8 - 341)	< 0,05
8	vWF-Ag (%)	209,09 $\pm$ 70,04 (105,6 - 441)	210,77 $\pm$ 43,12 (95,6 - 300)	194,29 $\pm$ 48,18 (81,1 - 275)	< 0,05
9	vWF-Act(%)	144,39 $\pm$ 51,09 (67,2 - 350)	160,42 $\pm$ 44,43 (99,1 - 320)	162,49 $\pm$ 45,43 (88,5 - 276)	> 0,05
10	PS (%)	88,8 $\pm$ 24,03 (51,9 - 151,1)	114,91 $\pm$ 28,32 (60,6 - 179,8)	109,01 $\pm$ 28,98 (65,2 - 214)	< 0,05
11	PC (%)	105,97 $\pm$ 31,57 (36 - 173)	99,03 $\pm$ 26,21 (54 - 161)	112,64 $\pm$ 35,84 (62 - 215)	< 0,05
12	ATIII (%)	99,44 $\pm$ 22,12 (65 - 157)	105,24 $\pm$ 19,62 (65 - 163,6)	110,23 $\pm$ 17,67 (61 - 136)	< 0,05

Nhận xét: Sau 6 chu kì điều trị, phần lớn các chỉ số đông máu đều có sự thay đổi có ý nghĩa so với tại thời điểm chẩn đoán: Số lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen, PT%, nồng độ PS, PC và ATIII có xu hướng tăng sau điều trị. Trong khi đó, nồng độ D-Dimer, VIII:c, vWF-Ag có xu hướng giảm sau điều trị.

Bảng 3. Tỷ lệ bệnh nhân có thay đổi nồng độ một số yếu tố đông máu theo giai đoạn bệnh (n = 39)

STT			ISS1 (n = 4)	ISS2 (n = 20)	ISS3 (n = 15)
1	Nhóm tăng nồng độ các yếu tố gây tăng đông	VIII:c1	50%	70%	80%
2		VIII:c3	50%	75%	86,7%
3		VIII:c6	25%	55%	80%
4		vWF-Ag1	50%	75%	80%
5		vWF-Ag3	100%	75%	93,3%
6		vWF-Ag6	75%	70%	86,7%
7		vWF-Act1	25%	45%	46,7%
8		vWF-Act3	50%	40%	80%
9		vWF-Act6	25%	60%	80%
10	Nhóm giảm nồng độ các yếu tố kháng đông sinh lý	PS1	0%	15%	20%
11		PS3	0%	5%	0%
12		PS6	0%	0%	0%
13		PC1	0%	0%	20%
14		PC3	25%	5%	20%
15		PC6	25%	0%	13,3%
16		ATIII1	0%	15%	40%
17		ATIII3	25%	10%	20%
18		ATIII6	0%	0%	6,7%

1: Thời điểm mới chẩn đoán, 3: Sau 3 chu kì điều trị, 6: Sau 6 chu kì điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ yếu tố VIII:c, vWF-Ag và vWF-Act ở giai đoạn ISS2 và ISS3 cao hơn so với giai đoạn ISS1 ở bất kì thời điểm nào của điều trị.

- Tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ PS, PC và ATIII ở giai đoạn ISS2 và ISS3 cao hơn so với giai đoạn ISS1 ở bất kì thời điểm nào của điều trị; tỷ lệ này giảm dần sau mỗi 3 đến 6 chu kì điều trị.

Bảng 4. Tỷ lệ bệnh nhân có thay đổi nồng độ một số yếu tố đông máu theo thể bệnh (n=39)

STT			IgA (n = 9)	IgG (n = 22)	Chuỗi nhẹ (n = 8)
1	Nhóm tăng nồng độ các yếu tố	VIII:c1	55,6%	77,3%	75%
2		VIII:c3	66,7%	86,4%	62,5%
3		VIII:c6	55,6%	81,8%	12,5%

STT			IgA (n = 9)	IgG (n = 22)	Chuỗi nhẹ (n = 8)
4	gây tăng đông	vWF-Ag1	55,6%	77,3%	87,5%
5		vWF-Ag3	77,8%	90,9%	75%
6		vWF-Ag6	77,8%	86,4%	50%
7		vWF-Act1	44,4%	45,5%	37,5%
8		vWF-Act3	44,4%	63,6%	50%
9		vWF-Act6	55,6%	77,3%	37,5%
10	Nhóm giảm nồng độ các yếu tố kháng đông sinh lý	PS1	22,2%	18,2%	0%
11		PS3	0%	4,5%	0%
12		PS6	0%	0%	0%
13		PC1	22,2%	0%	12,5%
14		PC3	11,1%	13,6%	12,5%
15		PC6	11,1%	0%	25%
16		ATIII1	33,3%	22,7%	12,5%
17		ATIII3	11,1%	13,6%	25%
18		ATIII6	0%	0%	12,5%

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ yếu tố VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act cao nhất ở thể bệnh IgG ở bất kì thời điểm nào của điều trị. Tỷ lệ này có sự thay đổi sau 3 và 6 chu kì điều trị xong vẫn ở mức cao.

- Với thể bệnh IgA, sau 6 chu kì, không còn bệnh nhân nào giảm PS và ATIII. Với thể bệnh IgG, sau 6 chu kì điều trị, không còn bệnh nhân nào giảm PS, PC, ATIII. Thể bệnh chuỗi nhẹ còn 25% bệnh nhân có giảm PC và 12,5% bệnh nhân có giảm ATIII.

Bảng 5. Đặc điểm xét nghiệm của 2 bệnh nhân có huyết khối

STT		Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
1	Tuổi	75	62
2	Giới	Nam	Nam
3	Giai đoạn bệnh	ISS2	ISS3
4	Thể bệnh	IgA	IgG
5	Nhóm nguy cơ huyết khối	Cao	Cao
6	Dự phòng huyết khối	Không	Aspirin 81mg/ngày
7	Tiểu cầu ($\times 10^9$)	390	294
8	Fibrinogen (g/l)	5,11	5,55
9	VIII:c (%)	151,9	324,9
10	vWF-Ag (%)	250,8	259
11	vWF-Act (%)	201,4	209
12	PS (%)	115,6	120,8

STT		Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
13	PC (%)	83	178
14	ATIII (%)	101	123
15	Thời điểm xuất hiện huyết khối	Sau 2 chu kì VRD	Sau 6 chu kì VTD
16	Siêu âm Doppler mạch	Huyết khối tĩnh mạch đùi chung 2 bên	Huyết khối tĩnh mạch đùi chung 2 bên, tĩnh mạch khoeo phải, động mạch chày trước phải.
17	Điều trị huyết khối	Xarelto 20mg/ngày	Xarelto 20mg/ngày

Nhận xét: 2 bệnh nhân đều là nam giới, trên 60 tuổi, có nguy cơ huyết khối cao theo IMPEDE. Nồng độ yếu tố Fibrinogen, VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act tăng tại thời điểm xuất hiện huyết khối. Trong quá trình điều trị, huyết khối xuất hiện bao gồm cả huyết khối động mạch và huyết khối tĩnh mạch.

IV. BÀN LUẬN

Trong số các bệnh lý huyết học ác tính, ĐUTX có nguy cơ VTE đặc biệt cao với ít nhất 10% BN phát triển VTE trong quá trình mắc bệnh⁶. BN ĐUTX dễ bị VTE hơn vì các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, đến cơ chế đặc hiệu của bệnh và các liệu pháp điều trị, đặc biệt là thuốc điều hòa miễn dịch⁶. Bệnh thường gặp ở người trung niên và cao tuổi, lứa tuổi dễ bị VTE, ít gặp ở người dưới 40 tuổi, tuổi trung bình của BN ở thời điểm chẩn đoán là khoảng 65 tuổi⁷.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Độ tuổi của BN ĐUTX phân bố khá rộng, từ 37 đến 84 tuổi, trong đó mức trung bình là 63,56 tuổi. Tỷ lệ BN từ 60 tuổi trở lên chiếm đến 79,49%. Thể bệnh IgG gặp nhiều nhất với 56,4%, thấp nhất là thể chuỗi nhẹ với 20,5%, bệnh gặp với tỷ lệ cao hơn ở giai đoạn ISS2 và ISS3 (bảng 1). Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2020), tuổi trung bình của BN ĐUTX tại thời điểm chẩn đoán là 63,57 tuổi, thể bệnh IgG chiếm tỷ lệ cao nhất với

58,3%, giai đoạn ISS2 và ISS3 cũng là những giai đoạn hay gặp nhất⁸.

Huyết khối là nguyên nhân gây tử vong đáng kể ở cả BN nội khoa và ngoại khoa nhập viện. Việc đánh giá nguy cơ huyết khối và cá thể hóa điều trị ở mỗi BN có thể làm thay đổi hiệu quả điều trị, mang lại lợi ích to lớn cho người bệnh, giảm thiểu nguy cơ tử vong và gánh nặng kinh tế⁸. Hiện nay, có nhiều mô hình đánh giá nguy cơ huyết khối được áp dụng trong nhiều chuyên khoa khác nhau. Mỗi thang điểm được đánh giá dựa trên các tiêu chí khác nhau liên quan đến BN và các yếu tố đi kèm, tính điểm và đưa ra khuyến cáo dự phòng. IMPEDE được đề xuất bởi Sanfilippo và cộng sự trong cuộc họp thường niên của ASH 2018 để dự đoán VTE trong ĐUTX. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng IMPEDE có khả năng phân tầng nguy cơ huyết khối, cá thể hóa điều trị và là một công cụ hữu ích hướng dẫn các bác sĩ lâm sàng đưa ra các chiến lược dự phòng hiệu quả^{9,10}.

Theo thang điểm IMPEDE, có đến 36 (92,31%) BN trong nghiên cứu thuộc nhóm nguy cơ huyết khối cao, cần điều trị dự phòng huyết khối ngay từ đầu. Các yếu tố lâm sàng liên quan đến nguy cơ huyết khối cao hay gặp như bất động trên 2 ngày (22,20%), nhiễm khuẩn cấp mà hay gặp nhất là viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu (19,4%), tiền sử phẫu thuật trong 1 tháng (8,3%), các bệnh lý đi kèm như tăng huyết áp, đái tháo đường, BMI ≥ 25 cũng gặp với tỷ lệ thấp hơn (biểu đồ 1). Theo tác giả Covut Fahrettin (2019), tính theo IMPEDE có 18% BN ĐUTX thuộc nhóm nguy cơ huyết khối thấp và 82% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ huyết khối cao ở thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ mắc VTE tích lũy trong 6 tháng ở nhóm nguy cơ thấp là 2,7% và nhóm nguy cơ cao là 25%¹⁰.

Huyết khối trong ĐUTX là đa yếu tố. Bản thân bệnh ĐUTX là một yếu tố nguy cơ. Môi trường tăng đông ở ĐUTX được duy trì bởi mức độ tăng của các cytokine gây viêm và các yếu tố đông máu khác. Cùng với đó là sự gia tăng nồng độ các yếu tố VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act, giảm nồng độ PS, PC, ATIII và tình trạng kháng PC hoạt hóa đã được chứng minh làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối ở BN ĐUTX¹¹. BN có mức yếu tố VIII:c $> 150\%$ có nguy cơ huyết khối tăng gấp 4,8 lần so với người có mức yếu tố VIII:c $< 100\%$. Nồng độ yếu tố VIII:c cứ tăng mỗi 10% thì nguy cơ mắc một đợt huyết khối tĩnh mạch sâu tăng 10% và nguy cơ tái phát tăng 24%¹².

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ

fibrinogen $> 4\text{g/l}$, VIII:c $> 150\%$, vWF-Ag $> 150\%$, vWF-Act $> 150\%$ lần lượt là 23,1%, 71,8%, 74,4%, 43,6% (biểu đồ 2). Nồng độ trung bình của yếu tố fibrinogen, VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act lần lượt là $3,43 \pm 1,25$, $214,78 \pm 90,03$, $209,09 \pm 70,04$, $144,39 \pm 51,09$ (bảng 2). Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PS $< 63\%$, PC $< 70\%$, ATIII $< 83\%$ lần lượt là 15,4%, 7,7%, 23,1% (biểu đồ 3). Theo Nguyễn Thị Thảo (2020), tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act tại thời điểm chẩn đoán lần lượt là 76,4%, 75%, 63,9%, nồng độ trung bình các yếu tố này lần lượt là $227,04 \pm 101,82$, $225,56 \pm 100,92$, $174,53 \pm 72,19$, tỷ lệ bệnh nhân có giảm PS, PC, ATIII lần lượt là 23,6%, 19,4%, 22,2%⁸. Theo Minema (2003), tỷ lệ bệnh nhân có tăng VIIIc ($> 150\%$) là 43/47 bệnh nhân (91%), tăng vWF-Ag ($> 150\%$) là 36/47 bệnh nhân (77%)³. Các xét nghiệm trên được chúng tôi đánh giá lại sau mỗi 3 chu kỳ điều trị và 6 chu kỳ điều trị thì thấy rằng: sau 6 chu kỳ điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ fibrinogen, VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act lần lượt là 56,1%, 61,5%, 76,9%, 64,1%, tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ PS, PC, ATIII lần lượt là 0%, 7,7%, 2,6%. Nồng độ trung bình của fibrinogen, VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act sau 6 chu kỳ điều trị lần lượt là $4,09 \pm 0,82$, $184,03 \pm 61,84$, $194,29 \pm 48,18$, $162,49 \pm 45,43$. Nồng độ trung bình của PS, PC và ATIII cũng tăng sau 6 chu kỳ điều trị (bảng 2). Nhìn chung, phần lớn các chỉ số đông máu đều có sự thay đổi có ý nghĩa so với tại thời điểm chẩn đoán: Nồng độ fibrinogen, nồng độ PS, PC và ATIII có xu hướng tăng sau điều trị. Trong khi đó, nồng độ VIII:c,

vWF-Ag có xu hướng giảm sau điều trị. Kết quả trên cho thấy, các phác đồ điều trị đã dẫn đến sự thay đổi rõ rệt của các yếu tố đông máu, điều này cũng góp phần giải thích tại sao nguy cơ huyết khối thường cao nhất trong những giai đoạn đầu của bệnh, cao hơn ở bệnh nhân mới chẩn đoán so với bệnh nhân tái phát/kháng trị, chứng tỏ sự hoạt động mạnh mẽ của các tế bào u.

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ yếu tố VIII:c, vWF-Ag và vWF-Act ở giai đoạn ISS2 và ISS3 cao hơn so với giai đoạn ISS1 ở bất kì thời điểm nào của điều trị. Giai đoạn ISS1 không có bệnh nhân có giảm nồng độ PS, PC và ATIII tại thời điểm chẩn đoán; sau điều trị 3 chu kì, có 25% bệnh nhân có giảm PC và 25% bệnh nhân giảm ATIII. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ PS, PC và ATIII ở giai đoạn ISS2 và ISS3 cao hơn so với giai đoạn ISS ở bất kì thời điểm nào của điều trị; tỷ lệ này giảm dần sau mỗi 3 đến 6 chu kì điều trị.

Bên cạnh đó, tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ yếu tố VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act cao nhất ở thể bệnh IgG ở bất kì thời điểm nào của điều trị. Tỷ lệ này có sự thay đổi sau 3 và 6 chu kì điều trị xong vẫn ở mức cao. Với thể bệnh IgA, tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ PS, PC và ATIII giảm sau 3 và 6 chu kì điều trị, sau 6 chu kì, không còn bệnh nhân nào giảm PS và ATIII. Với thể bệnh IgG, sau 6 chu kì điều trị, không còn bệnh nhân nào giảm PS, PC, ATIII. Trong khi thể bệnh chuỗi nhẹ còn 25% bệnh nhân có giảm PC và 12,5% bệnh nhân có giảm ATIII.

Sau cùng, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 2 bệnh nhân (5,13%) có xuất hiện

hiện khối. Cả 2 bệnh nhân đều là nam giới, trên 60 tuổi, thuộc nhóm nguy cơ huyết khối cao, trong đó có một bệnh nhân được dự phòng huyết khối bằng aspirin 81mg/ngày xuất hiện huyết khối sau 6 chu kì VTD, bệnh nhân còn lại không được dự phòng và xuất hiện huyết khối sau 2 chu kì VRD. Tại thời điểm xuất hiện huyết khối, cả 2 bệnh nhân đều có sự tăng cao của nồng độ fibrinogen, VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act. Huyết khối bao gồm cả huyết khối động mạch và huyết khối tĩnh mạch (bảng 5).

V. KẾT LUẬN

Sau khi phân tích các kết quả thu được trong quá trình nghiên cứu và theo dõi 39 bệnh nhân đa u tủy xương chẩn đoán lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, chúng tôi rút ra một số kết luận:

Ở thời điểm chẩn đoán, phần lớn các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ huyết khối cao theo IMPEDE (92,31%). Các yếu tố nguy cơ chủ yếu liên quan đến huyết khối bao gồm: Bất động trên 2 ngày, nhiễm khuẩn cấp, tuổi trên 60, tiền sử phẫu thuật trong 1 tháng, có bệnh nền đi kèm (tăng huyết áp, đái tháo đường).

Các phác đồ điều trị chủ yếu vẫn là IMiDs kết hợp Dexamethason liều cao. Bệnh nhân thuộc thể bệnh IgG, giai đoạn ISS3 có nguy cơ huyết khối cao nhất. Sau điều trị, mặc dù nồng độ VIII:c, vWF-Ag, vWF-Act có giảm xong vẫn ở mức cao.

Có 5.13% bệnh nhân xuất hiện huyết khối trong quá trình điều trị, bao gồm cả huyết khối động mạch và huyết khối tĩnh mạch.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần đánh giá nguy cơ huyết khối, theo dõi lâm sàng và xét nghiệm cho bệnh nhân MM ngay khi nhập viện và có phương án dự phòng phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chalayer E, Tardy-Poncet B, Karlin L, et al.** Thrombin generation in newly diagnosed multiple myeloma during the first three cycles of treatment: An observational cohort study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):89-98. doi:10.1002/rth2.12161
2. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. **Minnema MC, Fijnheer R, Groot PGD, Lokhorst HM.** Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2003;1(3):445-449. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00083.x
4. **Salehi Omran Setareh, Lerario Michael P, Wu Xian, et al.** Abstract TP194: Thrombophilia is Not Associated With Stroke Severity or Early Functional Outcomes in Young Adults With Ischemic Stroke. *Stroke.* 49(Suppl_1):ATP194-ATP194. doi:10.1161/str.49.suppl_1.TP194
5. **Cancer-associated venous thromboembolic disease.** NCCN 2021. Accessed January 30, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
6. **Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J.** Venous thromboembolism in multiple myeloma – choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *British Journal of Haematology.* 2018;183(4):538-556. doi:10.1111/bjh.15684
7. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al.** Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33. doi:10.4065/78.1.21
8. **Nguyễn Thị Thảo.** Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân đa u tủy xương điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu TW. Published online 2020. Luận văn Thạc sĩ y học
9. **Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al.** Predicting Risk of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: The Impede VTE Score. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):141. doi:10.1182/blood-2018-99-116300
10. **Covut F, Ahmed R, Chawla S, et al.** Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *British Journal of Haematology.* 2021;193(6):1213-1219. doi:10.1111/bjh.17505
11. **Sokol J, Hrncar M, Nehaj F, Stasko J.** Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Selected Hemostatic Parameters in Association With Treatment Response in Multiple Myeloma. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029618823280. doi:10.1177/1076029618823280
12. **Kraaijenhagen R, in 't Anker P, Koopman M, et al.** High Plasma Concentration of Factor VIIIc Is a Major Risk Factor for Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2000;83(01):5-9. doi:10.1055/s-0037-1613747

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY GIAI ĐOẠN MẠN ĐIỀU TRỊ BẰNG IMATINIB MESYLATE ĐẠT ĐÁP ỨNG DI TRUYỀN TẾ BÀO HOÀN TOÀN BẰNG BẢNG CÂU HỎI SF-36

Cồ Nguyễn Phương Dung², Nguyễn Dương Thảo Uyên¹,
Châu Hồng Anh^{1,2}, Nguyễn Thị Mỹ Hòa^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị bằng Imatinib Mesylate đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn bằng bảng câu hỏi SF-36.

Đối tượng: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn có đột biến gen BCR-ABL1 và/hoặc nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính đang điều trị Imatinib Mesylate đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn tại bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. Hồ Chí Minh.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

Kết quả: Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu là 261. Tuổi trung vị tại thời điểm hiện tại của dân số nghiên cứu: 47 tuổi (16 tuổi – 80 tuổi). Tỷ lệ nam:nữ là 1,23:1. Điểm trung bình sức khỏe thể chất (SKTC): $74,4 \pm 20,8$. Điểm trung bình sức khỏe tinh thần (SKTT): $75,5 \pm 20,1$. Các yếu tố ảnh hưởng SKTC và SKTT: Tuổi càng cao, điểm SKTC càng thấp ($p = 0,02$); mức độ thiếu máu càng nặng, điểm SKTC càng

thấp ($p = 0,017$); bệnh nhân có phù mi phù mắt và buồn nôn thì điểm SKTT thấp ($p = 0,004 - p = 0,002$); bệnh nhân có bệnh lý kèm theo có điểm SKTC và SKTT thấp ($p = 0,003 - p = 0,023$); bệnh nhân có đau nhức cơ xương có điểm SKTC và SKTT thấp ($p = 0,008 - p = 0,014$).

Kết luận: Bệnh nhân Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị Imatinib Mesylate đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn có chất lượng cuộc sống ở mức trung bình khá ở khía cạnh thể chất và ở mức khá, tốt ở khía cạnh tinh thần.

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng tủy, chất lượng cuộc sống, Imatinib Mesylate, đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn, bảng câu hỏi SF-36.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE BY THE SF-36 QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE AFTER TREATMENT WITH IMATINIB MESYLATE ACHIEVED COMPLETE CYTOGENETIC RESPONSE

Objectives: Assessment of the quality of life by the SF-36 questionnaire in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after treatment with Imatinib Mesylate achieved complete cytogenetic response.

Subjects: Patients were diagnosed with chronic myeloid leukemia in chronic phase with BCR-ABL1 fusion gene and/or Philadelphia

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Cồ Nguyễn Phương Dung
SĐT: 0937.073.573

Email: phuongdung@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

chromosome-positive were being treated with Imatinib mesylate achieved complete cytogenetic response in Blood Transfusion and Hematology Hospital, Ho Chi Minh City.

Method: Cross-sectional study.

Results: The total number of patients in the study was 261. The median age of the research population at the present time: 47 years old (16 years old – 80 years old). The male to female ratio is about 1,23:1. The mean physical health score: 74.4 ± 20.8 . The mean mental health score: 75.5 ± 20.1 . Factors affecting the physical and mental health: The higher the age, the lower the physical health score ($p = 0.02$); the higher the severity of anemia, the lower the physical health score ($p = 0.017$); patients with eyelid and facial edema and nausea had low mental health score ($p = 0.004 - p = 0.002$); patients with comorbidities had low physical and mental health score ($p = 0.003 - p = 0.023$); patients with musculoskeletal pain had low physical and mental health score ($p = 0.008 - p = 0.014$).

Conclusion: Patients were diagnosed with chronic myeloid leukemia in chronic phase after treatment with imatinib mesylate achieved complete cytogenetic response and had the quality of life at an medium-good level in the physical and good level in the mental aspect.

Keywords: chronic myeloid leukemia, quality of life, Imatinib Mesylate, complete cytogenetic response, SF-36 questionnaire.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính do bất thường tế bào gốc tạo máu. Bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiễm sắc thể (NST) Philadelphia, từ đó tạo tổ hợp gen BCR-ABL1^[1]. Việc phát hiện và ứng dụng liệu pháp điều trị trúng đích với các loại thuốc ức

chế men BCR-ABL1 Tyrosine kinase (TK) dẫn đến ức chế tăng sinh tế bào nên có thể kiểm soát bệnh trong một thời gian dài đã mở ra nhiều hy vọng cho các bệnh nhân (BN) BCMDT. Tại Việt Nam, Imatinib Mesylate (IM) đang là thuốc chủ lực để điều trị bước đầu bệnh BCMDT giai đoạn mạn. Đã và đang có rất nhiều nghiên cứu về hiệu quả điều trị của thuốc, tuy nhiên, lại ít có công bố về chất lượng cuộc sống (CLCS) cũng như các yếu tố ảnh hưởng đến CLCS của những người bệnh sử dụng thuốc.

Những dữ liệu gần đây cho thấy thời gian sống toàn bộ ở những bệnh nhân đạt được đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với dân số chung, tuy nhiên, CLCS thì có khác biệt rõ. Do đó, song song với đánh giá hiệu quả điều trị thì đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe là một vấn đề hết sức quan trọng, cần được quan tâm và lưu ý nhiều hơn.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu là “Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị bằng Imatinib Mesylate đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn bằng bảng câu hỏi SF-36”.

Bảng kiểm đánh giá CLCS được sử dụng trong nghiên cứu này là SF-36 với 2 tiêu chí chính là SKTC và SKTT. Đây là một trong những bảng câu hỏi được sử dụng phổ biến nhất, làm thước đo đánh giá CLCS của các bệnh nhân khá tổng quát và đa chiều. Đa phần các khảo sát về CLCS ở những bệnh lý mạn tính như suy thận, tăng huyết áp, đái tháo đường... hay những bệnh lý ung thư ở các cơ quan tổ chức khác nhau, trong đó có BCMDT, đều sử dụng bảng câu hỏi SF-36 là công cụ nghiên cứu chính. Thang đo này đã được chuyển ngữ và chuẩn hóa, do đó phù

hợp với phần lớn đối tượng người bệnh tại Việt Nam, tạo thuận lợi cho việc phỏng vấn và trả lời câu hỏi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

Dân số nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định BCMDT giai đoạn mạn có đột biến gen BCR-ABL1 và/hoặc nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính đang điều trị Imatinib Mesylate đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn tại bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: phải thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau:

- Từ 16 tuổi trở lên.
 - Bệnh mới được chẩn đoán xác định BCMDT giai đoạn mạn có đột biến gen BCR-ABL1 và/hoặc nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính tại bệnh viện TMHH TP.HCM.
 - Được điều trị với IM (Glivec).
 - Đã đạt đáp ứng hoàn toàn về di truyền tế bào (CCyR).
 - Có khả năng đọc hiểu và viết tiếng Việt lưu loát.
 - Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.
- Tiêu chuẩn loại trừ:** có bất kì 1 trong các tiêu chuẩn sau:
- Không thể trả lời phỏng vấn do vấn đề sức khỏe.
 - Có bệnh tâm thần kèm theo.
 - Có bệnh lý ung thư thứ hai kèm theo.
 - Bệnh nhân mất đáp ứng di truyền tế bào.

Một số tiêu chuẩn, định nghĩa được sử dụng trong nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán BCMDT giai đoạn mạn: theo tiêu chuẩn WHO 2016.

- Máu ngoại vi: tăng bạch cầu ($12 - 1.000 \times 10^9/L$), bạch cầu hạt đầy đủ giai đoạn. Dòng bạch cầu hạt không có hình ảnh loạn sinh. Tế bào non thường dưới 2% tổng số bạch cầu. Tiểu cầu bình thường hoặc tăng trên $1.000 \times 10^9/L$.

- Chọc hút tủy xương: mật độ tế bào tủy tăng. Không có hình ảnh loạn sinh. Tỷ lệ tế bào non thường dưới 5% tế bào tủy. Tỷ lệ tế bào đầu dòng hồng cầu thường giảm mạnh. Dòng mẫu tiểu cầu bình thường hoặc tăng. Mẫu tiểu cầu nhỏ hơn bình thường và kém phân thùy. Bạch cầu ái kiềm và bạch cầu ái toan tăng.

- Không có các tiêu chuẩn của giai đoạn tiến triển và chuyển cấp.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị [2]

- Đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (đáp ứng DTTB hoàn toàn): đánh giá dựa trên xét nghiệm FISH: 0% tế bào có NST Philadelphia (+).

- Đáp ứng sinh học phân tử (đáp ứng SHPT): đánh giá dựa trên xét nghiệm định lượng bản sao BCR-ABL1 bằng phương pháp RQ-PCR (MMR, MR^4 , $MR^{4.5}$)

* MMR khi BCR-ABL1 (IS) $\leq 0,1\%$

* MR^4 khi BCR-ABL1 (IS) $\leq 0,01\%$

* $MR^{4.5}$ khi BCR-ABL1 (IS) $\leq 0,0032\%$

* Đáp ứng sâu sinh học phân tử (DMR – deep molecular response) là từ MR^4 trở xuống.

Tính điểm trung bình SKTC và SKTT theo SF-36 [3]

Tính điểm CLCS dựa vào thang đo SF-36:

- Bước 1: mã hóa các câu trả lời trong bảng câu hỏi.

- Bước 2: tính điểm của từng lĩnh vực sức khỏe: điểm trung bình cộng của các câu hỏi trong cùng lĩnh vực.

- Bước 3: tính điểm SKTC, SKTT: điểm trung bình cộng của các lĩnh vực thuộc mỗi thành phần sức khỏe.

Cách đánh giá mức độ được qui định như sau:

- * Từ 0–25 điểm: CLCS kém.
- * Từ 26–50 điểm: CLCS trung bình kém.
- * Từ 51–75 điểm: CLCS trung bình khá.
- * Từ 76–100 điểm: CLCS khá, tốt.

Phân tích và xử lý số liệu:

- Dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 18.0.

- Biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỉ lệ %.

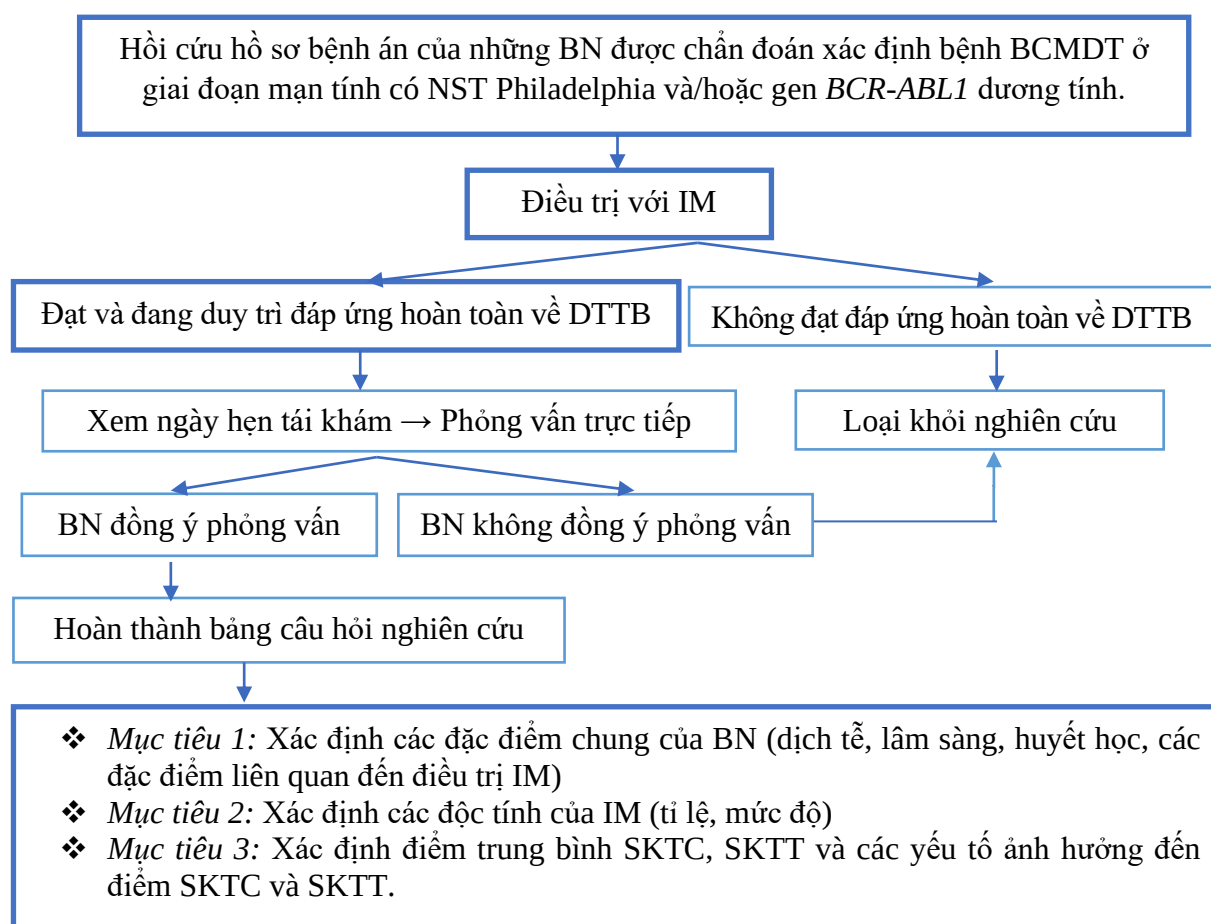
- Các biến số định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc trung vị với khoảng nhỏ nhất – lớn nhất.

- So sánh 2 tỉ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương, so sánh 2 số trung bình bằng phép kiểm ANOVA.

- Phân tích đa biến bằng phương trình hồi qui tuyến tính cho các biến định lượng.

- Kết quả được trình bày dưới hình thức bảng và biểu đồ bằng chương trình Excel 2010 và Graphpad Prism 5.

Phương pháp tiến hành nghiên cứu:



Sơ đồ 1: Các bước thực hiện nghiên cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Trong thời gian từ 01/04/2020 đến 30/04/2020, chúng tôi có 261 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tuổi trung vị tại thời điểm hiện tại của dân số nghiên cứu là 47 tuổi (16 – 80 tuổi).

Các đặc điểm của BN ở thời điểm nghiên cứu được trình ở các bảng sau:

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ mẫu nghiên cứu

	Số BN (Tỉ lệ %)
Tuổi	
• < 30 tuổi	60 (23)
• 30 – 60 tuổi	168 (64,4)
• > 60 tuổi	33 (12,6)
Giới	
• Nam	144 (55,2)
• Nữ	117 (44,8)
Trình độ học vấn	
• Tiểu học	45 (17,2)
• Trung học cơ sở	87 (33,3)
• Trung học phổ thông	85 (32,6)
• Cao đẳng, đại học, sau đại học	44 (16,9)
Nghề nghiệp	
• Học sinh/sinh viên	13 (5)
• Công nhân	31 (11,9)
• Nông dân	28 (10,7)
• Buôn bán	33 (12,6)
• Nội trợ	47 (18)
• Hưu trí	49 (18,8)
• Cán bộ công nhân viên	60 (23)
Nơi ở	
• TPHCM	99 (38)
• Ngoài TPHCM	162 (62)
Chi phí di chuyển	
• < 500 ngàn VNĐ	187 (71,6)
• ≥ 500 ngàn VNĐ	74 (28,4)
Thời gian mỗi lần đi tái khám	
• ≤ 6 giờ	126 (48,3)
• > 6 giờ	135 (51,7)
Tình trạng hôn nhân	
• Độc thân	40 (15,3)
• Kết hôn hoặc sống với vợ/chồng	204 (78,2)

	Số BN (Tỉ lệ %)
• Ly dị/góa	17 (6,5)
Khả năng chi trả chi phí điều trị	
• Thu nhập của bản thân	91 (35)
• Phụ thuộc vào gia đình	136 (52)
• Thu nhập của bản thân và hỗ trợ từ gia đình	34 (13)

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng mẫu nghiên cứu

	Số BN (Tỉ lệ %)
Bệnh lý kèm theo	
• Không	166 (63,6)
• Có 1 bệnh kèm	75 (28,7)
• Có ≥ 2 bệnh kèm	20 (7,7)
Nhóm nguy cơ Sokal	
• Thấp	55 (21,1)
• Trung bình	136 (52,1)
• Cao	70 (26,8)

Bảng 3: Đặc điểm huyết học mẫu nghiên cứu

	Trung vị	Giá trị nhỏ nhất – lớn nhất	Giá trị bình thường
Nồng độ Hemoglobin (g/dl)	11,5	7,7 – 14,8	11,9 – 15,0
Số lượng bạch cầu ($\times 10^9/L$)	5,29	2,42 – 10,89	4,01 – 11,42
Số lượng bạch cầu hạt ($\times 10^9/L$)	2,71	0,94 – 8,0	1,7 – 7,5
Số lượng tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	200	70 – 381	150 – 450

Bảng 4: Đặc điểm liên quan đến điều trị IM của mẫu nghiên cứu

	Số BN (Tỉ lệ %)
Thời gian sử dụng IM	
• < 12 tháng	11 (4,2)
• 12 – 60 tháng	135 (51,7)
• > 60 tháng	115 (44,1)
Thời gian đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn	
• < 6 tháng	12 (4,6)
• 6 – 12 tháng	167 (64)
• > 12 tháng	82 (31,4)
Đáp ứng sinh học phân tử	
• Không đáp ứng tốt	14 (5,4)
• Có đáp ứng tốt	247 (94,6)
✓ MMR	88 (33,7)
✓ MR ⁴	16 (6,1)
✓ MR ^{4,5}	143 (54,8)

	Số BN (Tỉ lệ %)
Đột biến kháng IM	
• Có	8 (18,2)
• Không	36 (81,8)
Liều IM	
• 300 mg/ngày	16 (6,1)
• 400 mg/ngày	223 (85,4)
• 600 mg/ngày	21 (8)
• 800 mg/ngày	1 (0,4)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian trung vị sử dụng IM là 52 tháng (6 – 203 tháng). Thời gian trung vị đạt đáp ứng hoàn toàn về di truyền tế bào là 10 tháng (3 – 62 tháng). Có 18,2% BN có đột biến kháng IM. Các đột biến bao gồm: W261R, Y440H, K245R, E459K, K357E, S438P, M351T, F359V.

Độc tính của Imatinib Mesylate

Độc tính của IM được chia thành 2 nhóm: độc tính huyết học và không phải huyết học.

Bảng 5: Độc tính của Imatinib Mesylate

Độc tính	Số BN (Tỉ lệ %)
• Không	46 (17,6)
• Có	215 (82,4)
✓ Độc tính huyết học	122 (46,7)
- Thiếu máu	88 (33,7)
- Giảm bạch cầu	45 (17,2)
- Giảm bạch cầu hạt	27 (10,3)
- Giảm tiểu cầu	39 (14,9)
✓ Độc tính không phải huyết học	139 (53,3)
- Co thắt cơ	61 (23,4)
- Đau nhức cơ xương	55 (21,1)
- Nôn	51 (19,5)
- Mệt mỏi	50 (19,2)
- Buồn nôn	37 (14,2)
- Biến đổi sắc tố da	32 (12,3)
- Phù mi, phù mắt	31 (11,9)
- Tăng men gan	8 (3,1)
- Lở miệng	3 (1,1)

Điểm trung bình SKTC và SKTT và các yếu tố ảnh hưởng đến điểm SKTC và SKTT của bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn đang điều trị bằng IM

Điểm trung bình SKTC và SKTT**Bảng 6: Điểm trung bình SKTC của bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn điều trị bằng IM**

Các mục trong thang đo SF-36	Điểm trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn
SKTC chung	74,4 $\pm$ 20,8
Sức khỏe liên quan đến hoạt động chức năng	85 $\pm$ 16,7
Giới hạn hoạt động do khiếm khuyết chức năng	69,5 $\pm$ 43,6
Sức khỏe thể chất tổng quát	55,9 $\pm$ 24,1
Sức khỏe liên quan cảm nhận đón đau	87,1 $\pm$ 19,9

Điểm trung bình SKTC của BN BCMDT giai đoạn mạn dùng IM ở mức cao. 2 mục sức khỏe liên quan đến hoạt động chức năng và cảm nhận đón đau đều có điểm trung bình tốt (trên 80).

Bảng 7: Điểm trung bình SKTT của bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn điều trị bằng IM

Các mục trong thang đo SF-36	Điểm trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn
SKTT chung	75,5 $\pm$ 20,1
Giới hạn hoạt động do khiếm khuyết tâm lý	82,4 $\pm$ 34,9
Sức khỏe liên quan đến cảm nhận cuộc sống	67,9 $\pm$ 20
Sức khỏe tinh thần tổng quát	66,3 $\pm$ 22,9
Sức khỏe liên quan hoạt động xã hội	85,5 $\pm$ 21,3

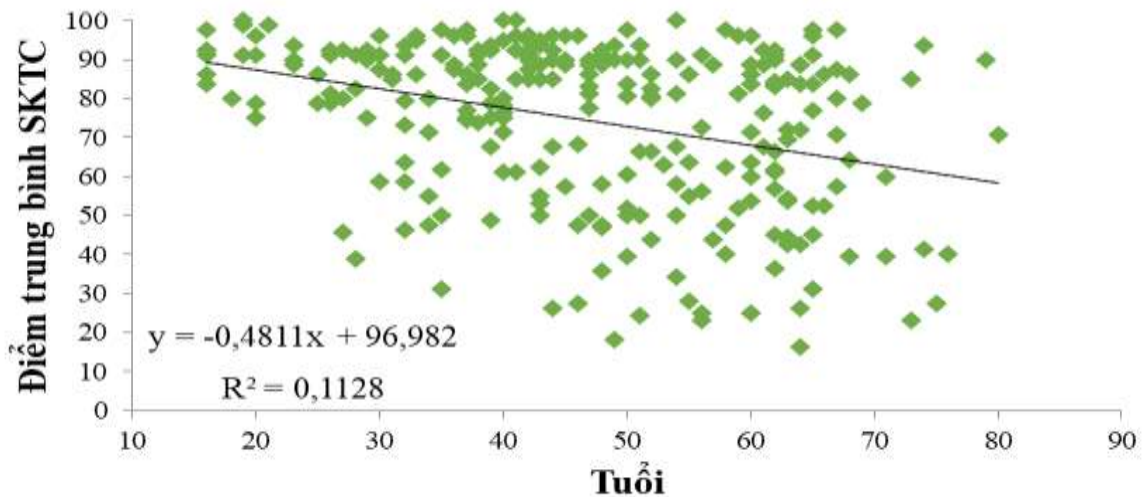
Điểm trung bình SKTT của bệnh nhân trong nghiên cứu ở mức cao, cho thấy IM duy trì được CLCS liên quan đến sức khỏe tốt.

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC và SKTT**Bảng 8: Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC và SKTT**

Các yếu tố	SKTC	SKTT
Tuổi	0,02	-
Bệnh lý kèm theo Không có bệnh kèm Có 1 bệnh kèm Có ≥ 2 bệnh kèm	0,003	0,023
Thiếu máu	0,017	-
Đau nhức cơ xương Không Có	0,008	0,014
Phù mi, phù mắt Không Có	-	0,004
Buồn nôn Không Có	-	0,002

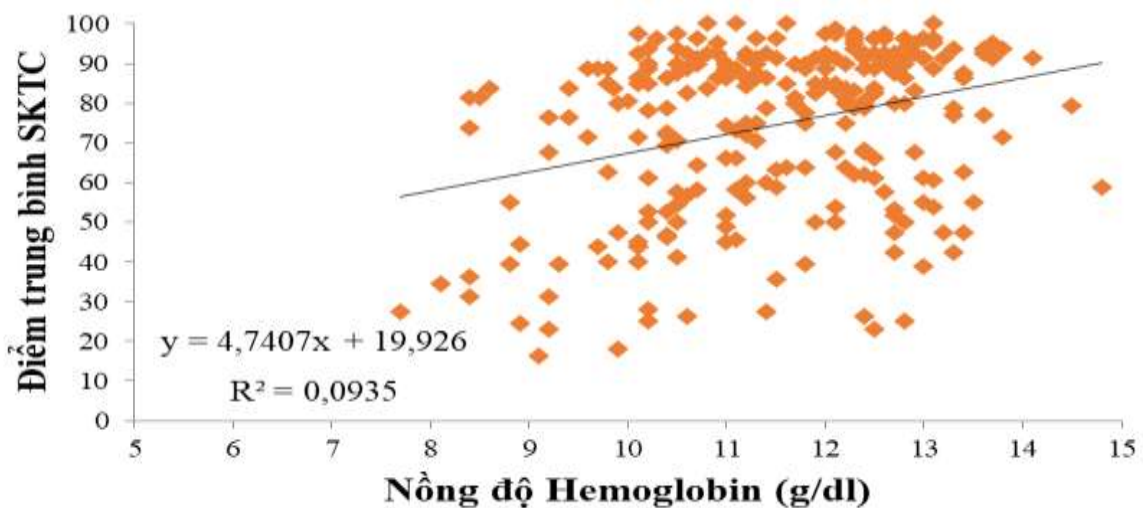
Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC bao gồm tuổi, bệnh lý đi kèm và đau nhức cơ xương. Cụ thể, tuổi càng cao, điểm SKTC càng thấp ($p = 0,02$); mức độ thiếu máu càng nặng, điểm SKTC càng thấp ($p = 0,017$); bệnh nhân có bệnh lý kèm theo có điểm SKTC thấp ($p = 0,003$); bệnh nhân không bị đau nhức cơ xương sẽ có điểm SKTC cao hơn ($p = 0,008$).



Biểu đồ 1: Tương quan giữa điểm SKTC và tuổi của bệnh nhân.

Có tương quan nghịch giữa điểm trung bình SKTC và tuổi của bệnh nhân. Tuổi càng cao thì điểm SKTC càng thấp.



Biểu đồ 2: Tương quan giữa điểm SKTC và nồng độ Hemoglobin của bệnh nhân

Có tương quan thuận giữa điểm trung bình SKTC và nồng độ Hemoglobin. Nồng độ Hemoglobin càng cao thì điểm trung bình SKTC càng tốt.

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTT

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTT bao gồm bệnh lý đi kèm, các độc tính ngoài huyết học như đau nhức cơ xương, phù mi, phù mắt và buồn nôn. Cụ thể, bệnh nhân có càng nhiều bệnh lý kèm theo thì điểm SKTT càng thấp ($p = 0,023$); bệnh nhân bị đau nhức cơ xương thì có điểm SKTT càng thấp ($p = 0,014$); bệnh nhân có phù mi phù mắt và buồn nôn thì điểm SKTT thấp ($p = 0,004 - p = 0,002$).

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC và SKTT

2 yếu tố cùng ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC và SKTT là bệnh lý kèm theo và đau nhức cơ xương. Nếu bệnh nhân có nhiều bệnh lý kèm theo thì điểm SKTC và SKTT càng thấp ($p = 0,003 - p = 0,023$); bệnh nhân có đau nhức cơ xương thì điểm SKTC và SKTT thấp ($p = 0,008 - p = 0,014$).

IV. BÀN LUẬN

Điểm trung bình SKTC và SKTT và các yếu tố ảnh hưởng đến điểm SKTC và SKTT của bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn đang điều trị bằng IM

Điểm trung bình SKTC và SKTT

Điểm trung bình SKTC và SKTT của BN trong nghiên cứu chúng tôi lần lượt là $74,4 \pm 20,8$ và $75,5 \pm 20,1$. Như vậy, các BN này có SKTC ở mức trung bình khá và SKTT ở mức khá, tốt. Đây là kết quả rất khả quan đối với một bệnh lý ung thư: việc điều trị BCMDT

giai đoạn mạn với IM đạt được hiệu quả tối ưu về cả đáp ứng và CLCS.

Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt khi so sánh với các nghiên cứu khác khi cùng sử dụng thang điểm SF-36 để đánh giá CLCS trên BN BCMDT điều trị IM. Điểm trung bình trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn của Efficace. Sự khác biệt nằm ở đặc điểm mẫu nghiên cứu, đa phần BN của họ nằm trong nhóm cao tuổi, điểm ECOG cao và có một mối thường xuyên^[5]. Ngoài ra, khi so sánh với nghiên cứu của Katerina tại 2 mốc thời gian cho thấy điểm SKTC và SKTT ở thời điểm tháng thứ 15 của họ thấp hơn, còn điểm ở thời điểm tháng thứ 50 thì có sự tương đồng, điều này hợp lý vì hơn 90% BN trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có thời gian dùng IM lâu dài. Mặt khác, khi so với nghiên cứu của tác giả Hồ Trọng Hiếu, CLCS của BN trong nghiên cứu của chúng tôi tốt hơn, điều này có thể là do chúng tôi chọn mẫu gồm những BN đã đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn, còn tác giả chọn chung những BN BCMDT giai đoạn mạn có dùng IM mà chưa xác định đáp ứng đạt được ở thời điểm phỏng vấn.

Vào năm 2018, tác giả Efficace đã tiến hành nghiên cứu về CLCS của BN BCMDT giai đoạn mạn dùng Nilotinib, nghiên cứu cho thấy CLCS của những BN này ở mức trung bình khá và được cải thiện dần qua thời gian. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, vào năm 2019, Efficace tiếp tục thực hiện một cuộc khảo sát cho thấy Dasatinib mang lại CLCS tốt hơn và điều này được cho là do hầu hết độc tính của Dasatinib đều có tần suất xuất hiện ít hơn so với IM.

Các nghiên cứu trên phương pháp khác như Interferone alfa, Hydroxyurea đều cho thấy không mang lại CLCS tốt cho người bệnh BCMDT giai đoạn mạn như IM. Nghiên cứu IRIS so sánh CLCS giữa Interferone alfa kết hợp Cytarabine liều thấp với IM. Kết quả cho thấy CLCS ở những BN này suy giảm trong khi những BN điều trị với IM duy trì được CLCS cơ bản. Một nghiên cứu khác của tác giả Jain cũng cho thấy BN dùng IM có CLCS liên quan đến thang điểm thể chất tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm Hydroxyurea. Ngoài ra, trong một nghiên cứu so sánh IM và dị ghép tế bào gốc (TBG) của các tác giả ở Đại học Bắc Kinh đã cho thấy ghép TBG có điểm SKTT tốt hơn có ý nghĩa thống kê. Điều này được lý giải là do ghép TBG là phương án có thể chữa khỏi bệnh hoàn toàn, trong khi những người dùng IM luôn ở trong tình trạng lo sợ bệnh tiến triển và gánh nặng về kinh tế.

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC và SKTT

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC

Tuổi càng cao thì SKTC càng kém ($p = 0,02$). Kết quả này tương tự so với nghiên cứu của Efficace^[5]. Thể trạng, sức khỏe và sức chịu đựng của người lớn tuổi sẽ yếu hơn so với người trẻ tuổi, kèm theo nhiều bệnh đồng mắc sẽ khiến SKTC càng suy yếu hơn.

Mức độ thiếu máu càng nặng, thì SKTC càng kém ($p = 0,017$). Nghiên cứu của tác giả Hồ Trọng Hiếu cũng cho kết quả tương tự: bệnh nhân có nồng độ Hemoglobin trên 11 g/dl có điểm trung bình SKTC cao hơn 16,2 điểm so với bệnh nhân có nồng độ Hemoglobin từ 8 g/dl trở xuống ($p < 0,05$)^[4].

Nguyên nhân là do sự thiếu hụt lượng huyết sắc tố sẽ khiến người bệnh có những triệu chứng như ù tai, hoa mắt, chóng mặt thường xuyên hay khi thay đổi tư thế, khi gắng sức dẫn đến giảm sút sức lao động chân tay lẫn trí óc. Cải thiện nồng độ Hemoglobin sẽ góp phần nâng cao SKTC của người bệnh.

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTT

Các độc tính không phải huyết học như phù mi, phù mắt và buồn nôn gây tác động xấu đến SKTT người bệnh ($p = 0,004 - p = 0,002$). Có thể do đây là những độc tính biểu hiện ra bên ngoài (phù mi, phù mắt) hoặc gây trở ngại trong giao tiếp hàng ngày (buồn nôn) nên khiến người bệnh lo lắng khi tiếp xúc với người xung quanh, cản trở các mối quan hệ xã hội, khiến người bệnh lo lắng, tự ti.

Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTC và SKTT

Nhóm bệnh nhân có từ 2 bệnh lý đi kèm trở lên là nhóm có CLCS thấp nhất, kế đến là nhóm có 1 bệnh lý đi kèm, và nhóm không có bệnh lý đi kèm có CLCS tốt hơn 2 nhóm còn lại ($p = 0,023$). Trong một nghiên cứu lớn, tỉ lệ sống còn ước tính sau 8 năm giảm với tăng số bệnh kèm theo được đo bằng chỉ số bệnh đồng mắc CCI^[6]. Ước tính tỉ lệ sống còn là 94%, 89%, 78% và 46% cho bệnh nhân có CCI lần lượt là 2, 3 – 4, 5 – 6 và 7.

Đau nhức cơ xương do độc tính của thuốc IM khiến cho bệnh nhân có CLCS giảm sút ($p = 0,014$). Người bệnh bị đau nhức sẽ hạn chế sinh hoạt hàng ngày, cảm giác đau đớn kéo dài làm nảy sinh tâm lý khó chịu, buồn bực, từ đó, ảnh hưởng công việc và các mối quan hệ xung quanh. Tác giả Efficace và cộng sự khi nghiên cứu về sự liên

hệ giữa gánh nặng triệu chứng với mức độ mệt mỏi của người bệnh BCMDT dùng IM đã khẳng định: đau cơ xương khớp và chuột rút là 2 tác dụng phụ gây mệt mỏi.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị Imatinib Mesylate đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn có chất lượng cuộc sống ở mức trung bình khá ở khía cạnh thể chất và ở mức khá, tốt ở khía cạnh tinh thần. Tuổi và mức độ thiếu máu là hai yếu tố ảnh hưởng đến điểm SKTC. Độc tính không phải huyết học là phù mi phù mắt và buồn nôn ảnh hưởng đến điểm SKTT. Trong khi đó, bệnh lý kèm theo bệnh nhân và đau nhức cơ xương ảnh hưởng đến cả điểm SKTC và SKTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **L.Liesveld Jane, A. Lichtman Marshall** (2016). Chronic myelogenous leukemia and related disorders. Williams Hematology, Ninth, pp. 1437 - 1492.
2. **Baccarani Michele, Saglio Giuseppe, Goldman John, et al** (2006). "Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet". Blood, 108, pp.1809 – 1820.
3. **Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, et al.** (2007). Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. Blood, 110: 4005 - 4011.
4. **Võ Tuấn Khoa, Nguyễn Thy Khuê** (2017). "Quá trình chuyển ngữ, thích ứng văn hóa và thẩm định bước đầu bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống Short-form (SF) 36 phiên bản Việt. ". Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường, 25, pp.28 - 33.
5. **Hồ Trọng Hiếu, Lê Hoàng Oanh, và Nguyễn Đỗ Nguyên** (2017). "Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân Bạch cầu mạn dòng tủy điều trị Imatinib tại bệnh viện Chợ Rẫy". Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 21(3), pp.228 - 235.
6. **Efficace Fabio, Baccarani Michele, Breccia Massimo, et al** (2011). "Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population". Blood, 118, pp.4554 - 4560.
7. **Saussele Susanne, Krauss Marie-Paloma, Hehlmann Rudiger, et al** (2015). "Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV.". Blood, 126(1), pp.42 - 49.