PHẦN I. NGÂN HÀNG MÁU – NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC – TRUYỀN MÁU

ỨNG DỤNG NHÃN CHẾ PHẨM MÁU THEO TIÊU CHUẨN ISBT 128 TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Hoàng Thị Tuệ Ngọc[1], Nguyễn Quốc Thái[1], Lê Hoàng Khiêm[1], Nguyễn Phương Liên[1], Phù Chí Dũng[1]

TÓM TẮT

Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH) cung cấp máu và các chế phẩm máu cho trên 150 cơ sở khám chữa bệnh tại Thành phố Hồ Chí Minh và một số tỉnh lân cận (Long An, Bến Tre, Bình Thuận, Cần Thơ…) để phục vụ công tác cấp cứu và điều trị. Từ năm 2010, các nhãn dán trên các chế phẩm máu do BVTMHH sản xuất là mẫu tự thiết kế, còn một số hạn chế về mặt hình thức cũng như nội dung thông tin; chưa thuận lợi trong công tác quản lý truy xuất dữ liệu và kết nối với hệ thống máy móc hiện đại.

Từ tháng 08 năm 2022, BVTMHH áp dụng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 đồng thời tuân thủ theo quy định Thông tư 26/2013/TT-BYT cho các chế phẩm máu tại BVTMHH; trở thành cơ sở Ngân hàng máu/Trung tâm máu đầu tiên trên cả nước áp dụng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128. Ngoài các thông tin bắt buộc theo quy định, nhãn chế phẩm máu thể hiện các thông tin chính bằng hai ngôn ngữ Việt, Anh; đồng thời có mã QR giúp thuận tiện trong công tác nhận diện, nhập/xuất, kết nối dữ liệu liên quan chế phẩm máu.

Việc áp dụng tiêu chuẩn ISBT 128 vào hệ thống nhãn với 13 loại chế phẩm máu được sản xuất tại BVTMHH đã đem lại sự nhất quán trong công tác quản lý, truy vết các chế phẩm máu theo quy định quốc tế; giúp tối ưu hóa công năng của các thiết bị chuyên dụng cho ngân hàng máu. Ngoài ra, việc áp dụng hệ thống nhãn theo tiêu chuẩn quốc tế sẽ giúp thiết lập nền tảng để liên thông dữ liệu của các cơ sở từ người hiến, nơi sản xuất đến người nhận. Từ đó, tạo thuận lợi cho việc triển khai phần mềm chung của Thành phố Hồ Chí Minh trong quản lý và điều phối chế phẩm máu tại các cơ sở sử dụng.

Từ khoá: tiêu chuẩn ISBT 128, nhãn chế phẩm máu, ngân hàng máu.

SUMMARY

APPLICATION OF THE ISBT 128 STANDARD LABELING FOR BLOOD PRODUCTS AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

The Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH) supplies blood and blood products to more than 150 medical facilities in Ho Chi Minh City and some neighboring southern provinces (Long An, Ben Tre, Binh Thuan, Can Tho ...) for emergency services and treatment. Since 2010, the labels on blood products produced by the Blood Transfusion Hematology Hospital are self-

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Tuệ Ngọc
ĐT: 0906 480 935
Email: ngochtt@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 28/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

designed, with some limitations in terms of form as well as information content; It is not convenient in the data looking back management and connection with modern machinery systems.

From August 2022, The Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH) applies blood product labels according to ISBT 128 standard and at the same time complies with Circular 26/2013/TT-BYT for blood products at BTH; became the first Blood Bank/Blood Center in the country applied the blood product label according to ISBT 128 standard. In addition to the required information as prescribed, the blood product label shows the main information in two languages: Vietnamese and English; At the same time, there is a QR code to facilitate identification, input/output, and data connection related to blood products.

The application of ISBT 128 standard to the label with 13 types of blood product manufactured at the BTH to bring consistency in the management and tracing of blood products in accordance with international regulations, help to optimize the performance of specialized equipment for blood banks. In addition, the application of a label system according to international standards will help establish the foundation for linking data of facilities from the donor, the place of production to the recipient. Thereby, facilitate common software deployment of Ho Chi Minh City in the management and coordination of blood products at the user facilities.

Key words: ISBT 128 standard, Blood production label, Blood bank.

I. MỞ ĐẦU

Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH) cung cấp máu và các chế phẩm máu cho trên 150 cơ sở khám chữa bệnh tại Thành phố Hồ Chí Minh và một số tỉnh lân cận (Long An, Bến Tre, Bình Thuận, Cần Thơ…) để phục vụ công tác cấp cứu và điều trị. Từ năm 2010, các nhãn dán trên các chế phẩm máu do BVTMHH sản xuất là mẫu tự thiết kế, có các thông tin theo quy định của Thông tư 26/2013/TT-BYT. Các mẫu nhãn này còn một số mặt hạn chế về mặt hình thức cũng như nội dung thông tin. Các thông tin trên nhãn đa phần bằng chữ, gây khó khăn trong công tác xuất hay nhập dữ liệu túi máu, không nhất quán trong công tác quản lý truy xuất dữ liệu và kết nối với hệ thống máy móc hiện đại. Nhãn sử dụng ngôn ngữ tiếng Việt, không theo tiêu chuẩn quốc tế nên có thể gây khó khăn trong công tác nhận diện cho các bệnh viện quốc tế hoặc cơ sở nước ngoài khi sử dụng chế phẩm máu.

Năm 2019, Ngân hàng máu của BVTMHH được cấp chứng nhận đạt chuẩn GMP Châu Âu (European GMP). Từ thời điểm đó đến nay, BVTMHH duy trì chuẩn GMP Châu Âu trong các công tác tiếp nhận hiến máu, điều chế, lưu trữ và cấp phát các chế phẩm máu. Cùng với sự phát triển về chuyên môn, BVTMHH được trang bị các máy móc, thiết bị chuyên dụng hiện đại trong lĩnh vực ngân hàng máu, kết nối với phần mềm quản lý ngân hàng máu để có thể truy vết các chế phẩm máu từ người hiến; các quy trình xử lý, điều chế, lưu trữ và cấp phát; các hóa chất, vật tư tiêu hao, trang thiết bị, xét nghiệm … liên quan. Do đó, để thích ứng với sự phát triển, Ngân hàng máu BVTMHH cần có một hệ thống nhãn sản phẩm theo quy cách mới để phù hợp với các tiêu chuẩn quốc tế. Việc cải tiến nhằm ứng dụng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 trở thành một nhu cầu cấp thiết tại Ngân hàng Máu BVTMHH.

II. NHÃN CHẾ PHẨM MÁU THEO TIÊU CHUẨN ISBT 128

Tiêu chuẩn ISBT 128 là tiêu chuẩn toàn cầu về thuật ngữ, định danh, mã hóa và dán nhãn cho các sản phẩm y khoa có nguồn gốc từ người (các sản phẩm từ máu, tế bào, mô, sữa, cơ quan). Từ viết tắt "ISBT" bắt nguồn từ "International Society of Blood Transfution" cho thấy vai trò quan trọng của "Hội Truyền máu Quốc tế" trong sự xây dựng và phát triển tiêu chuẩn này. Ngày nay, "ISBT" được hiểu rộng ra cho "Information Standard for Blood and Transplant". Con số "128" phản ánh cho 128 ký tự của bộ ký tự ISO/IEC 646 7-bit. Tổ chức chịu trách nhiệm về quản lý và phát triển tiêu chuẩn ISBT 128 là ICCBBA (International Council for Commonality in Blood Banking Automation), một tổ chức phi chính phủ có liên hệ với Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

Mục đích của việc áp dụng tiêu chuẩn ISBT 128 là nhằm mang lại tính nhất quán trong công tác quản lý và truy vết các sản phẩm y khoa có nguồn gốc từ người; từ đó, mang lại sự chính xác, an toàn và hiệu quả cho người hiến và người bệnh. Hiện tại trên Thế giới có trên 90 quốc gia với hơn 5700 cơ sở đang áp dụng tiêu chuẩn ISBT128.

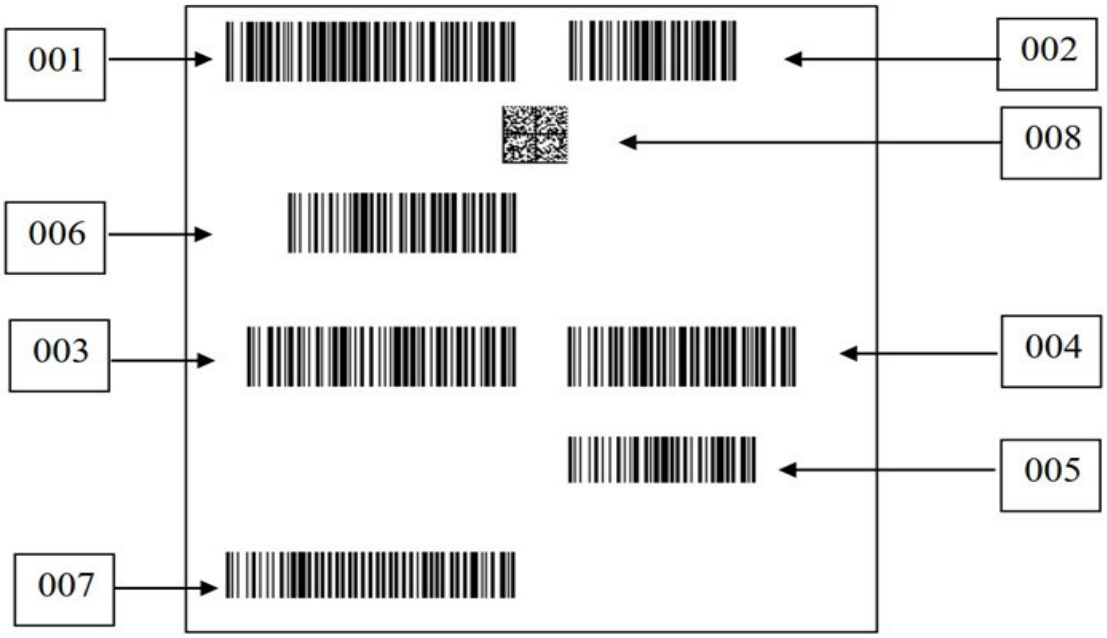
2.1. Quy định chung

Nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 là nhãn có kích thước 100 (+/- 2) mm x 100 (+/- 2) mm; màu sắc trắng đen; các thông tin bắt buộc trên nhãn được quy định nằm ở vị trí cố định bao gồm: [001] Số định danh lần hiến, [002] Nhóm máu ABO và RhD, [003] Mã sản phẩm, [004] Ngày hết hạn sử dụng. Ngoài các thông tin bắt buộc, tùy thuộc cơ sở sản xuất chế phẩm máu mà nhãn có thể có thêm các thông tin khác: [005] Xét nghiệm đặc biệt, [006] Ngày thu thập, [007] Kích cỡ (thể tích), [008] Biểu tượng ma trận dữ liệu (Data matris Symbol) chứa các thông tin bắt buộc.

Thiết kế nhãn dựa trên khái niệm bốn góc phần tư bằng nhau: góc trên trái, góc dưới trái, góc trên phải và góc dưới phải (các góc này được phân chia bằng đường kẻ tưởng tượng không được thể hiện trên nhãn). Các góc phần tư có kích thước bằng nhau, mỗi góc là 50 (+/- 1) mm x 50 (+/- 1) mm.

Bảng 1: Bốn góc phần tư và vị trí các thông tin trên nhãn theo tiêu chuẩn ISBT 128

Góc phần tư	Dữ liệu thông tin
Góc trên trái	Số định danh lần hiến (DIN) [001] Ngày thu thập [006]
Góc dưới trái	Mã sản phẩm [003] Kích cỡ (thể tích) [007]
Góc trên phải	Nhóm máu ABO và Rh(D) [002]
Góc dưới phải	Ngày hết hạn sử dụng [004] Xét nghiệm đặc biệt [005]



Hình 1: Quy định vị trí các mã vạch trên nhãn chế phẩm theo tiêu chuẩn ISBT 128

Các thông tin bắt buộc có vị trí quy định bao gồm: [001]Số định danh lần hiến (DIN), [002] Nhóm máu ABO và Rh(D), [003] Mã sản phẩm, [004] Ngày hết hạn sử dụng.

Các thông tin tùy chọn tùy theo cơ sở sản xuất bao gồm: [005] Xét nghiệm đặc biệt, [006] Ngày thu thập, [007] Kích cỡ (thể tích), [008] Biểu tượng.

Mỗi thông tin bắt buộc trên nhãn được trình bày dưới 3 hình thức: mã vạch (barcode), nội dung dữ liệu (mã theo quy định của ICCBBA) và văn bản diễn dịch nội dung dữ liệu của mã vạch (văn bản đọc được bằng ngôn ngữ).

2.2. Nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 tại BVTMHH

Tuân theo các quy định của tiêu chuẩn ISBT 128 và các quy định về nhãn chế phẩm máu của Thông tư 26/2013/TT-BYT ngày 16 tháng 9 năm 2013 về Hướng dẫn hoạt động truyền máu, BVTMHH thiết kế hệ thống nhãn cho các chế phẩm máu được sản xuất tại Ngân hàng máu BVTMHH chứa các thông tin như sau:

Các thông tin bắt buộc theo quy định ISBT 128:

- Số định danh lần hiến
- Nhóm máu ABO và Rh(D)
- Mã sản phẩm
- Hạn sử dụng

Các thông tin tùy chọn theo quy định ISBT 128:

- Logo BTH của BVTMHH, tên cơ sở BVTMHH
- Thể tích chế phẩm máu
- Điều kiện bảo quản
- Ngày thu thập/sản xuất
- Xét nghiệm sàng lọc theo thông tư 26/2013/TT-BYT
- Kiểu hình nhóm máu phenotype của chế phẩm khối hồng cầu (nếu có).

- QR code chứa các thông tin: số định danh lần hiến, nhóm máu ABO và Rh(D), nhóm máu Phenotype (nếu có), ngày sản xuất, hạn sử dụng, mã sản phẩm, tên sản phẩm, nhiệt độ bảo quản.

Sau khi đăng kí, BVTMHH được Tổ chức ICCBBA cấp mã định danh cơ sở (Facility Identification Number - FIN) là V5005, được cung cấp những quy định, tài liệu theo tiêu chuẩn ISBT 128. Dựa trên các quy định và tài liệu, BVTMHH tiến hành thiết kế nhãn của các loại chế phẩm máu do Ngân hàng máu sản xuất.

Các thông tin cơ bản để nhận diện chế phẩm máu được thể hiện bằng văn bản chữ viết với 2 ngôn ngữ Việt – Anh. Vị trí và cấu trúc các mã vạch tuân theo tiêu chuẩn ISBT 128, giúp việc nhận diện thông tin bằng đầu đọc mã vạch của các máy móc được thuận lợi. Từ đó, tạo điều kiện kết nối/liên thông dữ liệu, quản lý sản phẩm bằng phần mềm, phát huy được các công năng quản lý của các trang thiết bị chuyên dụng. Ngoài ra, nhãn chế phẩm máu được thiết kế có QR code tích hợp 8 thông tin trên sản phẩm. Như vậy, với đầu đọc QR code, việc nhập thông tin của sản phẩm chỉ cần 1 thao tác; giúp tiết kiệm thời gian và giảm thiểu sai sót trong công tác nhập/xuất và quản lý chế phẩm tại các cơ sở sản xuất và sử dụng chế phẩm máu.



Hình 2: Ví dụ nhãn của một chế phẩm Khối tiểu cầu gạn tách thể tích 250ml theo tiêu chuẩn ISBT 128 tại BVTMHH

Tại BVTMHH, có 13 nhóm chế phẩm máu được áp dụng nhãn theo quy cách nhãn ISBT 128 kể từ tháng 08 năm 2022 (Bảng 2). Tuy nhiên, các chế phẩm hồng cầu đông lạnh được sản xuất và lưu trữ trước thời điểm này nên vẫn giữ nhãn theo quy cách cũ. Mỗi

nhóm chế phẩm máu có nhiều loại chế phẩm khác nhau do có sự khác nhau về thể tích, nhóm máu; và có thể có thêm các xử lý sau đó như tia xạ, rửa, chia nhỏ… Do đó, từ 13 nhóm chế phẩm này, chúng tôi đã thiết lập một hệ thống nhãn chế phẩm máu chi tiết và đầy đủ lên đến 328 loại nhãn tương ứng cho các chế phẩm máu được sản xuất và cung cấp từ Ngân hàng máu BVTMHH. Hệ thống nhãn chế phẩm máu được thay đổi và cập nhật khi có sự thay đổi liên quan đến túi chứa sản phẩm (ví dụ như chất chống đông trong túi chứa sản phẩm), phương thức sản xuất và/hoặc lưu trữ, chế phẩm mới, khi có thông tin cập nhật từ tổ chức ICCBBA hoặc khi đăng ký chế phẩm chưa có tên tương ứng theo quy định ISBT 128. Như vậy, khi áp dụng nhãn túi máu theo tiêu chuẩn ISBT 128, hệ thống nhãn cần được quản lý, rà soát, cập nhật và được phê duyệt theo quy định chặt chẽ để đảm bảo tính chính xác.

Bảng 2: Các loại chế phẩm máu sản xuất tại Ngân hàng máu BVTMHH áp dụng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128

STT	Nhóm chế phẩm máu
1	Máu toàn phần
2	Khối hồng cầu
3	Khối hồng cầu rửa
4	Huyết tương tươi đông lạnh
5	Huyết tương tươi đông lạnh đã rã đông và tia xạ
6	Khối tiểu cầu Pool lọc bạch cầu
7	Chế phẩm tủa lạnh
8	Tiểu cầu gạn tách không lọc bạch cầu
9	Tiểu cầu gạn tách không lọc bạch cầu, đã tia xạ
10	Tiểu cầu gạn tách lọc bạch cầu
11	Tiểu cầu gạn tách lọc bạch cầu, đã tia xạ
12	Khối bạch cầu hạt
13	Huyết tương đông lạnh sau tách tủa

III. ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU VỀ NHÃN CHẾ PHẨM MÁU THEO TIÊU CHUẨN ISBT 128 ÁP DỤNG TẠI BVTMHH

Sau khi triển khai nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 tại BVTMHH từ tháng 8 năm 2022 và được các cơ sở sử dụng, BVTMHH tiến hành khảo sát đánh giá về chất lượng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 để tiếp thu ý kiến đánh giá và phản hồi của các đơn vị sử dụng, từ đó tiếp tục cải tiến nhằm hoàn thiện nhãn chế phẩm máu.

Phiếu khảo sát được thiết kế để lấy ý kiến về các nội dung:

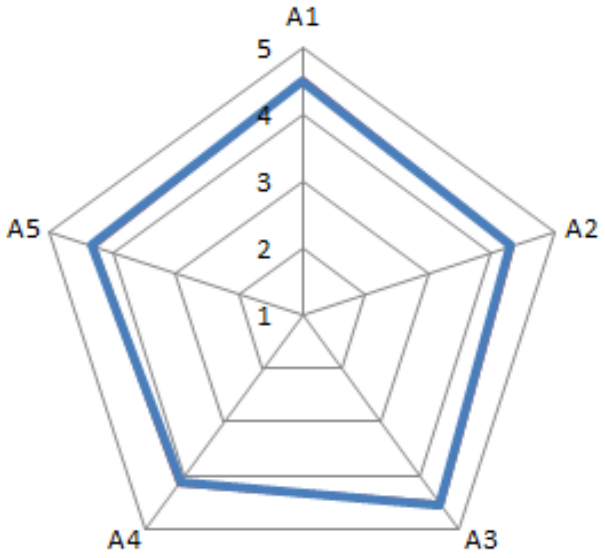
- Nội dung, hình thức nhãn chế phẩm máu.

- Tỷ lệ sử dụng mã QR code tại các cơ sở sử dụng chế phẩm máu.

Trong thời gian từ tháng 03/2023 đến tháng 04/2023, có 35 phiếu khảo sát được gửi đến 35 cơ sở sử dụng chế phẩm máu của BVTMHH. Kết quả thu về được 32 phiếu và kết quả được thống kê như Bảng 3.

Bảng 3: Kết quả khảo sát ý kiến đánh giá chất lượng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 tại BVTMHH

TT	Câu hỏi	Kết quả (Thang điểm 5.00)
A	**Nội dung, hình thức nhãn chế phẩm máu**	
A1	Thông tin, nội dung chế phẩm máu thể hiện đầy đủ trên nhãn	**4.50**
A2	Kích cỡ chữ, số, mã vạch, QR code	**4.31**
A3	Nội dung QR code đầy đủ thông tin cần thiết	**4.53**
A4	Các mã vạch, QR code dễ dàng nhận biết bằng đầu đọc barcode	**4.13**
A5	Chữ, số trên nhãn dễ dàng nhận diện bằng mắt thường	**4.34**
B	**Tỷ lệ sử dụng ứng dụng QR code trên nhãn chế phẩm máu theo tiểu chuẩn ISBT tại các Bệnh viện, đơn vị sử dụng**	**17/32 (53.1%)**



Biểu đồ 1: Biểu đồ đánh giá khảo sát ý kiến chất lượng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 tại BVTMHH

Đánh giá bước đầu về việc áp dụng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 cho thấy các cơ sở sử dụng chế phẩm máu cho phản hồi tốt về nội dung của nhãn. Một số cơ sở góp ý nhãn dán trên các chế phẩm đông lạnh nếu mang ra nhiệt độ phòng lâu thì có tình trạng nhòe, gây khó khăn cho việc nhận diện bằng các thiết bị đọc mã vạch và QR code. Tỷ lệ sử dụng QR code tại các bệnh viện, đơn vị sử dụng còn hạn chế (53.1%) do cơ sở sở dụng chưa có đầy đủ thiết bị, phần mềm hỗ trợ hoặc do đơn vị còn sử dụng cách

thức thủ công như sổ ghi chép, file excel để quản lý chế phẩm máu.

IV. KẾT LUẬN

BVTMHH đã thiết kế thành công hệ thống nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128, đồng thời tuân thủ quy định nhãn theo Thông tư 26/2013/TT-BYT về Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu, cho 13 nhóm chế phẩm máu, tương ứng 328 loại chế phẩm máu được điều chế và cung cấp từ Ngân hàng máu BVTMHH. Các thông tin cơ bản để nhận diện chế phẩm máu được thể hiện bằng văn bản chữ viết với 2 ngôn ngữ Việt – Anh. Ngoài ra, nhãn có QR code tích hợp 8 thông tin: số định danh lần hiến, nhóm máu ABO và Rh(D), nhóm máu Phenotype (nếu có), ngày sản xuất, hạn sử dụng, mã sản phẩm và tên sản phẩm, nhiệt độ bảo quản; tạo thuận lợi cho công tác quản lý, xuất/nhập thông tin túi chế phẩm.

Sau một thời gian thử nghiệm và đưa vào áp dụng từ tháng 08/2022, nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 đã mang nhiều lợi ích thiết thực như: tạo sự nhất quán trong công tác quản lý, truy vết các chế phẩm máu theo tiêu chuẩn quốc tế, đồng thời việc kết nối với máy móc hiện đại tại BVTMHH trở nên đồng bộ. BVTMHH trở thành bệnh viện đầu tiên tại Việt Nam áp dụng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128. Việc áp dụng nhãn chế phẩm máu theo tiêu chuẩn ISBT 128 tại BVTMHH cũng nhận được đánh giá cáo từ phía các đơn vị, bệnh viện sử dụng; giúp thuận tiện trong việc liên thông cơ sở dữ liệu từ nơi sản xuất đến đơn vị sử dụng, giúp các bệnh viện dễ dàng nhận diện, nhập/xuất dữ liệu chế phẩm máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thông tư 26/2013/TT-BYT** ngày 16 tháng 9 năm 2013 về việc Hướng dẫn hoạt động truyền máu.
2. **ISBT 128 Standard Technical Specification (ST 001).** Version 6.0.0. December 2020. ICCBBA.
3. **ISBT 128 Standard Labeling of Blood Components (ST 005).** Version 1.1.0. November 2016. ICCBBA.
4. **ISBT 128 Standard Technical Specification (ST 001), Implementation Guide:** Use of Data Matrix Symbol with ISBT 128 (IG-014).
5. **ISO/IEC 16022:2006:** Information Technology–International Symbology specification - Data Matrix.
6. **United States Inductry Consensus Standard for the Uniform Labeling of Blood and Blood Components Using ISBT 128 (IG-002)**. Version 3.0.0. March 2013.ICCBBA.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG KHỐI HỒNG CẦU LỌC BẠCH CẦU VÀ KHỐI TIỂU CẦU POOL LỌC BẠCH CẦU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Võ Thị Diễm Hà[1], Trần Thị Thủy[1], Đỗ Thị Hiền[1], Mẫn Thị Anh Kim[1], Mẫn Thị Hoa[1], Đỗ Văn Dũng[1], Nguyễn Thị Hồng[1], Trần Ngọc Quế[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viện Huyết học - Truyền máu TW điều chế thường quy các chế phẩm máu lọc bạch cầu như Khối hồng cầu lọc bạch cầu (KHCLBC), khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu (KTCPLBC) đáp ứng nhu cầu điều trị cho người bệnh. Chế phẩm máu được loại bỏ bạch cầu ngay sau khi điều chế, số lượng điều chế các chế phẩm ngày càng tăng. **Mục tiêu:** Kiểm tra và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng chế phẩm máu KHCLBC, KTCPLBC tại Viện HHTMTW. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, chọn ngẫu nhiên 157 đơn vị KHCLBC thể tích 350 ml, 255 đơn vị KTCPLBC thể tích 250 ml điều chế tại Viện HHTMTW từ tháng 1/2021 đến 6/2022. Đánh giá hiệu suất, tỷ lệ loại bỏ bạch cầu và một số chỉ tiêu chất lượng sau khi điều chế dựa vào quy định của Bộ Y tế và tiêu chuẩn Châu Âu. So sánh kết quả kiểm tra giữa KHC, KTC pool trước lọc và sau lọc bạch cầu. **Kết quả:** Chế phẩm KHCLBC và KTCPLBC đáp ứng các quy định của Bộ Y tế và tiêu chuẩn Châu Âu. Hiệu suất thu hồi hồng cầu đạt 88,6%. Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ trong quá trình lọc đạt 99,98%, thời gian thực hiện lọc bạch cầu là 13,5 phút/đơn vị. Hiệu suất thu hồi tiểu cầu đạt 88,2%. Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ trong quá trình lọc đạt 99,82%, thời gian thực hiện lọc bạch cầu là 8,7 phút.

Từ khóa: Viện HHTMTW, Khối hồng cầu lọc bạch cầu, khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu.

SUMMARY

QUALITY ASSESSMENT OF LEUCOCYTE-DEPLETED RED CELLS AND LEUCOCYTE-DEPLETED PLATELETS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Background: The National Institute of Hematology and Blood Transfusion processes leucocyte-depleted red cells and leucocyte-depleted platelet regularly for the treatment of patients. The quantity of blood components increase gradually. **Objective:** Check and assess the quality criterias of leucocyte-depleted red cells and leucocyte-depleted platelets at the NIHBT. **Subjective and Method:** cross-sectional descriptive, 157 random samples of leucocyte-depleted red cells 350 ml and 255 random samples of leucocyte-depleted platelets 250 ml prepared at the NIHBT from 1/2021 to 6/2022. Based on the Ministry of Health and WHO regulation standards to assess yield, rate of leucocyte depletion and some quality criterias. Compared the results of red cells and platelets

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Diễm Hà
ĐT: 0912.258.354
Email: diemhavhh@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

between pre- and post-filtration. **Results:** The leucocyte-depleted red cells and leucocyte-depleted platelet met the regulation standard of and WHO. The rate of leucocyte depletion in red cells is more than 99,98%. Post-filtration, the recovery yield of red cells is reached more than 88,6%, the time of filtration is 13,5 minutes/unit. The recovery yield of platelets has reached more than 88,2%, the rate of leucocyte depletion in platelets is more than 99,82%, the time of filtration is 8,7 minutes/unit.

Keywords: NIHBT, red cells leucocyte - depleted and platelet concentrates leucocyte-depleted

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự có mặt của bạch cầu trong chế phẩm máu có thể gây ra các phản ứng bất lợi khi truyền các chế phẩm máu: phản ứng miễn dịch chống bạch cầu, ghép chống chủ, sốt, rét run, mẩn ngứa, dị ứng, mày đay, có thể gây ra tổn thương phổi cấp tính (TRALI)…

Để giảm thiểu các phản ứng bất lợi do bạch cầu gây ra trong truyền máu, có thể sử dụng các phương pháp điều chế để giảm bạch cầu: loại bỏ buffy coat bằng phương pháp ly tâm (loại bỏ trên 70% lượng bạch cầu) [(2),] rửa khối hồng cầu (loại bỏ trên 85% lượng bạch cầu), đông lạnh khối hồng cầu (loại bỏ trên 98% lượng bạch cầu), lọc bạch cầu (loại bỏ trên 99 % lượng bạch cầu) [(3).]

Trước đây, Viện HHTMTW sử dụng khối hồng cầu lọc bạch cầu (tại giường) cho bệnh nhân có chỉ định ghép, tiềm năng ghép tế bào gốc, truyền máu nhiều lần. Từ năm 2017, khối hồng cầu lọc bạch cầu tại Labo bắt đầu thực hiện. Nhu cầu sử dụng khối hồng cầu lọc bạch cầu (KHCLBC) cũng như khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu (KTCPLBC) ngày càng tăng qua các năm. Chúng tôi thực hiện đánh giá chất lượng của hai chế phẩm này ngay sau khi lọc tại Labo với đề tài "Đánh giá chất lượng khối hồng cầu lọc bạch cầu và khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện HHTMTW" với mục tiêu: Kiểm tra và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng chế phẩm máu KHCLBC, KTCPLBC tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ tháng 1/2021 đến 6/2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

157 đơn vị KHCLBC thể tích 350 ml, 255 đơn vị KTCPLBC thể tích 250 ml điều chế tại Viện Huyết học - Truyền máu TW từ tháng 1/2021 đến tháng 6/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Tiến cứu, mô tả cắt ngang.
- Chọn mẫu: Ngẫu nhiên 5% số đơn vị KHCLBC và 1 - 5% số đơn vị KTCPLBC theo thông tư 26/2013 của Bộ Y tế.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

- Thời gian lấy mẫu: Từ tháng 01/2021 - 06/2022
- Thời gian thực hiện phân tích, báo cáo: 06 – 08/2022

2.2.3 Thiết bị, nguyên vật liệu và mẫu nghiên cứu

- Máy phân tích tế bào tự động DxH 800 Beckman Counter (Mỹ);
- Máy Adam rWBC (Hàn Quốc).
- Bộ kít lọc bạch cầu tại Labo dùng cho khối hồng cầu.
- Bộ kít điều chế khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu.
- Khối hồng cầu (KHC) 350 ml được dự trù, chỉ định lọc bạch cầu.
- Khối tiểu cầu (KTC) pool 250 ml lọc bạch cầu.

2.2.4. Mô tả quá trình thực hiện và lấy mẫu

- KHC 350 ml và KTC pool 250 ml lọc bạch cầu trong vòng 24 giờ kể từ khi lấy máu từ ven người hiến máu.

- Cân trọng lượng túi chế phẩm máu trước lọc.

+ Lắc đều túi chế phẩm máu: KHC, KTC pool trước khi lọc và lấy 2ml để xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu để kiểm tra các chỉ số: số lượng bạch cầu, hematocrit, hemoglobin, số lượng tiểu cầu bằng máy phân tích tế bào tự động DxH 800 Beckman Counter (Mỹ).

+ Tiến hành lọc bạch cầu: Đo thời gian thực hiện lọc bạch cầu.

+ Lắc đều túi chế phẩm máu ngay sau lọc, cân trọng lượng túi chế phẩm và lấy 2 ống: 2ml/ống để xét nghiệm ngay sau khi lọc.

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu mẫu ngay sau lọc bạch cầu để kiểm tra các chỉ số: hematocrit, hemoglobin, số lượng tiểu cầu cầu bằng máy phân tích tế bào tự động DxH 800 Beckman Counter.

- Xét nghiệm số lượng bạch cầu tồn dư trong chế phẩm máu sau lọc bạch cầu bằng máy Adam rWBC.

- Sử dụng bộ tiêu chuẩn đánh giá chất lượng CPM lọc bạch cầu theo Thông tư 26/2013-BYT về việc Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu.

2.2.5. Các chỉ tiêu được đánh giá

- Thể tích của chế phẩm

Kiểm tra thể tích bằng cách cân túi chế phẩm và trừ bì túi.

$$V\ ml = \frac{\text{Trọng lượng túi CP (g) - Trọng lượng bì túi CP (g)}}{\text{Tỷ trọng (g/ml)}}$$

+ Trọng lượng bì túi: Túi chứa KHC 350ml: 30g; KTC pool lọc BC 250ml: 50g.

+ Tỷ trọng của KTC: 1,03 (g/ml), tỷ trọng KHC: 1,07 (g/ml).

- Kiểm tra các chỉ số huyết học

+ Đếm trên máy đếm tế bào tự động DXH Beckman Counter (Mỹ). Số lượng tế bào/túi = thể tích túi CPM × số lượng máy đếm được /1000.

+ Đếm trên máy đếm tế bào tự động Adam rWBC (Mỹ). Số lượng tế bào/túi = thể tích túi CPM × số lượng máy đếm được /1000.

2.3. Thu thập, xử lý, phân tích kết quả nghiên cứu

- Biểu mẫu, sổ sách quá trình điều chế và phần mềm Quản lý Trung tâm Máu (Blood Center Management System).

- Thống kê số liệu và phân tích kết quả bằng Microsoft Excel, SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình hình điều chế chế phẩm máu lọc bạch cầu tại Viện HHTMTW từ 1/2021 - 6/2022.

Bảng 1. Kết quả điều chế các chế phẩm máu lọc bạch cầu

STT	CPM lọc bạch cầu	Thể tích (ml)			Tổng số	Tỷ lệ (%)
		250	350	450		
1	KHCLBC	144	3.150	14	3.308	14,28%
2	KTCPLBC	19.862	0	0	19.862	85,72%
Tổng chung		20.006	3.150	14	25.489	100%

KTCPLBC được điều chế chiếm tỷ lệ 85,72% và KHCLBC chiếm 14,28% so với tổng số CPM lọc bạch cầu được điều chế.

3.2. Đánh giá các chỉ số chất lượng của KHC 350 ml trước và sau lọc bạch cầu

Bảng 2. Kết quả kiểm tra chất lượng KHC 350 ml trước khi lọc bạch cầu

STT	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	Min - Max (n = 157)	Mẫu đạt	
				n	%
1	Thể tích (ml)	190 - 300	244,8 - 276,2	157	100
2	Số lượng bạch cầu (10^9/đv)	< 1,20	0,26 - 0,97	157	100
3	Hematocrit (L/L)	0,5 - 0,7	0,59 - 0,66	157	100
4	Hemoglobin (g/đv)	≥ 33,5	43,1 - 56,2	157	100

100% KHC đều đạt tiêu chuẩn chất lượng quy định đối với các chỉ tiêu thể tích, hematocrit, hemoglobin, số lượng bạch cầu.

Bảng 3. Kết quả kiểm tra chất lượng KHC sau khi lọc bạch cầu

STT	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	Min - Max (n = 157)	Mẫu đạt	
				n	%
1	Thể tích (ml)	175 - 280	215,1 - 248,5	157	100
2	Số lượng bạch cầu (10^6/đv)	< 1	0,01 - 0,52	157	100
3	Hematocrit (L/L)	0,5 - 0,7	0,59 - 0,65	157	100
4	Hemoglobin (g/đv)	≥ 31,5	38,26 - 50,05	157	100

100% KHCLBC đều đạt tiêu chuẩn chất lượng quy định đối với các chỉ tiêu thể tích, hematocrit, hemoglobin, số lượng bạch cầu.

Bảng 4. So sánh một số chỉ tiêu chất lượng của KHC 350 ml trước lọc và sau lọc

STT	Chỉ tiêu	Số mẫu (n = 157)		p
		Trước lọc	Sau lọc	
1	Thể tích (ml)	256,9 ± 10,7	228,8 ± 9,9	< 0,05
2	Số lượng bạch cầu (10^6/đv)	510 ± 190	0,12 ± 0,14	< 0,05
3	Hematocrit (L/L)	0,63 ± 0,02	0,62 ± 0,02	> 0,05
4	Hemoglobin (g/đv)	48,84 ± 3,91	43,27 ± 3,57	< 0,05
5	Hiệu suất thu hồi hồng cầu (%)	-	88,6%	-
6	Tỷ lệ loại bỏ bạch cầu (%).	-	99,98%	-
7	Thời gian lọc (phút)	-	13,5 phút	-

Các chỉ tiêu thể tích, số lượng bạch cầu, hemoglobin của KHC trước lọc và sau lọc có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Hiệu suất thu hồi hồng cầu đạt 88,6%. Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ trong quá trình lọc đạt 99,98%, thời gian trung bình thực hiện lọc bạch cầu là 13,5 phút/đơn vị.

3.3. Đánh giá các chỉ số chất lượng của KTC pool 250 ml trước và sau lọc bạch cầu

Bảng 5. Kết quả kiểm tra chất lượng KTC pool 250 ml trước khi lọc bạch cầu

STT	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	Min - max (n = 255)	Mẫu đạt	
				n	%
1	Thể tích (ml)	240 - 400	276,6 - 325,4	255	100
2	Số lượng tiểu cầu (10^9/đv)	≥ 260	379,7 - 471,5	255	100
3	Số lượng bạch cầu (10^9/đv)	< 1	0,02 - 0,30	255	100

Kết quả bảng 5 cho thấy: 100% Khối tiểu cầu pool 250 ml đáp ứng các yêu cầu tiêu chuẩn chất lượng.

Bảng 6. Kết quả kiểm tra chất lượng KTC pool 250 ml sau khi lọc bạch cầu

STT	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	Min - Max (n = 255)	Mẫu đạt	
				n	%
1	Thể tích (ml)	210 - 290	247,7 - 290,0	255	100
2	Số lượng tiểu cầu (10^9/đv)	≥ 260	328,8 - 422,8	255	100
3	Số lượng bạch cầu (10^6/đv)	< 1	**0,07 - 0,38**	255	100

100% KTC pool 250 ml đáp ứng các yêu cầu tiêu chuẩn chất lượng.

Bảng 7. So sánh một số chỉ tiêu chất lượng của KTC pool 250 ml trước lọc và sau lọc

STT	Chỉ tiêu	Số mẫu (n = 255)		p
		Trước lọc	Sau lọc	
1	Thể tích (ml)	300,7 ± 24,69	279,9 ± 21,16	< 0,05
2	Số lượng tiểu cầu (10^9/đv)	413,5 ± 31,94	364,8 ± 32,22	< 0,05
3	Số lượng bạch cầu ($10^{6)}$	140 ± 110	0,21 ± 0,11	< 0,05
4	Hiệu suất thu hồi tiểu cầu (%)	-	88,2	-
5	Tỷ lệ loại bỏ bạch cầu (%).	-	99,82	-
6	Thời gian lọc (phút)	-	8,7 phút	-

Kết quả bảng 7 cho thấy: Các chỉ tiêu kiểm tra chất lượng trước lọc và sau lọc có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Hiệu suất thu hồi tiểu cầu đạt 88,2%. Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ trong quá trình lọc đạt 99,82 %, thời gian trung bình thực hiện lọc bạch cầu là 8,7 phút.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Số lượng và tỷ lệ CPM lọc bạch cầu được điều chế

Từ năm 2015, Viện HHTMTW bắt đầu nghiên cứu và điều chế các chế phẩm lọc bạch cầu tại Labo. Đến nay, các chế phẩm máu lọc bạch cầu được chỉ định và sử dụng ngày càng tăng hàng năm từ 5 đến 10% [6] bởi do giảm các phản ứng bất lợi trong truyền máu và hiệu quả sử dụng tại các khoa lâm sàng [7]. Qua kết quả bảng 1 cho thấy, KTCPLBC chiếm 85,72% và KHCLBC chiếm 14,28%. Kết quả này cũng cho thấy, số lượng 2 loại CPM lọc bạch cầu này tăng nhanh (gấp 6 lần) so với năm 2018.

Bảng 8. So sánh số lượng CPM lọc bạch cầu với nghiên cứu trước đây

Tác giả	KHCLBC (đơn vị)	KTCPLBC (đơn vị)
Võ Thị Diễm Hà (2018) [8]	536	3.274
Nghiên cứu (2021)	3.308	19.862

KHCLBC được thực hiện do nhu cầu điều trị và được chỉ định từ các khoa lâm sàng, KHCLBC chủ yếu được thực hiện ở thể tích 350ml (3.150 đơn vị KHC 350 ml trong tổng số 3.308 đơn vị KHC) chiếm 95,22% tổng số KHCLBC.

4.2. Đánh giá các chỉ tiêu chất lượng của khối hồng cầu trước và sau lọc.

Khi có chỉ định lọc bạch cầu, KHC được thực hiện lọc ngay sau khi điều chế và trong vòng 24 giờ kể từ khi lấy máu để loại bỏ được bạch cầu càng sớm càng tốt, lọc bạch cầu trước khi bảo quản [(1)]. Kết quả nghiên cứu ở bảng 2,3,4 cho thấy, sau khi lọc bạch cầu hiệu suất thu hồi hồng cầu đạt 88,6%. Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ trong quá trình lọc đạt 99,98% và thời gian trung bình thực hiện lọc bạch cầu là 13,5 phút/đơn vị.

Kết quả NC của chúng tôi cũng tương tự so với kết quả của các giả khác khi NC đánh giá chất lượng chế phẩm KHC sau khi lọc bạch cầu, cụ thể như sau theo bảng 9.

Bảng 9. So sánh kết quả sau lọc bạch cầu của KHC

Tác giả	Hiệu suất thu hồi HC (%)	Số lượng BC 10^6/đơn vị	Tỷ lệ loại bỏ BC (%)
A Sen (2011) [9]	88,49 - 93,49	0,205 - 0,338	99,983 - 99,986
Nghiên cứu (2022)	88,6	0,12	99,98

Ngoài ra, kết quả kiểm tra một số chỉ tiêu chất lượng của KHCLBC sau khi điều chế đều đáp ứng tiêu chuẩn của Bộ Y tế [(2)], số lượng bạch cầu tồn dư sau lọc là 0,09 × 10^6/đơn vị phù hợp với tiêu chuẩn Châu Âu (2017) là < 1 × 10^6/túi (4), AABB của Mỹ (2020) là < 5×10^6/túi [(5)].

4.3. Đánh giá các chỉ tiêu chất lượng của Khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu trước và sau khi điều chế

KTC pool lọc bạch cầu được điều chế chủ động, luôn có sẵn nguyên liệu từ đơn vị máu toàn phần ban đầu. Qua bảng 6,7 kết quả kiểm tra một số chỉ tiêu chất lượng của KTCPLBC đều đáp ứng tiêu chuẩn quy định của Bộ Y tế [(2)]. Các chỉ tiêu kiểm tra chất lượng trước lọc và sau lọc có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Hiệu suất thu hồi tiểu cầu đạt 88,2%. Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ trong quá trình lọc đạt 99,82%, thời gian trung bình thực hiện lọc bạch cầu là 8,7 phút. Đặc biệt, SLBC tồn dư là 0,21 × 10^6/túi phù hợp với tiêu chuẩn Châu Âu (2017) là < 1 ×10^6/túi [(4)], AABB của Mỹ (2020) là < 5×10^6/túi [(5)].

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW về đánh giá chất lượng các chế phẩm máu được lọc bạch cầu, chúng tôi thu được các kết luận như sau:

- Chế phẩm KHCLBC và KTCPLBC đáp ứng các quy định của Bộ Y tế và tiêu chuẩn Châu Âu. Tỷ lệ loại bỏ bạch cầu trong chế phẩm máu trên 99%.

- Hiệu suất thu hồi hồng cầu đạt 88,6%. Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ trong quá trình lọc đạt 99,98%, thời gian thực hiện lọc bạch cầu là 13,5 phút/đơn vị.

- Hiệu suất thu hồi tiểu cầu đạt 88,2%. Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ trong quá trình lọc đạt 99,82%, thời gian thực hiện lọc bạch cầu là 8,7 phút.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Trung Phấn (2012),** Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh, NXB Giáo dục Việt Nam.
2. **Bộ Y tế (2013),** Thông tư 26/2013/TT-BYT về việc Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu, tr. 17 - 27.
3. **Saleh Nasiri (2015)**, An overview on leucoreduction in blood components, International Journal of Analytical, Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Vol 4, issue-7, p. 46 - 59.
4. **Council of Europe Publishing (2017)**, Platelets components, Guide to the preparation use and quality assurance of blood component, 19th edition, pp.325 - 373.
5. **AABB (2020),** Technical Manual, Blood Component Quality Control (QC), 20th edition, pp. 187.
6. **Viện Huyết học - Truyền máu TW (2021),** Báo cáo tổng kết công tác năm 2020, phương hướng, kế hoạch hoạt động năm 2021, tr.35 - 37.
7. **Vũ Thị Lan Anh, Phan Quang Hoà, Đặng Thị Hường và các Cộng sự (2020),** Đánh giá hiệu quả truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2019, Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 496, tr.333 - 338.
8. **Võ Thị Diễm Hà, Trần Thị Thuỷ, Đỗ Thị Hiền và các Cộng sự (2018),** Tình hình điều chế các chế phẩm máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW trong 5 năm (2013 - 2017), Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 467, tr.35 - 41.
9. **A Sen, A Khetarpal, S Jetley (2011)**, Comparative Study of Predeposit and Bedside Leucodepletion Filters, Published online 2011 Jul 21. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80127 - 3.

NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ CHUYỂN ĐỔI SỐ TRONG CÔNG TÁC DỰ TRÙ VÀ CẤP PHÁT CHẾ PHẨM MÁU TẠI BỆNH VIỆN HOÀN MỸ SÀI GÒN

Võ Thị Thùy Nga[1], Lê Minh Thuận[1], Trần Thúy Kiều[1], Đoàn Ngọc Dũng[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Giảm số bước thủ công, giảm thời gian dự trù và cấp phát chế phẩm máu, giảm sai sót trong quá trình cấp phát chế phẩm máu do thủ tục hành chính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phát triển và ứng dụng phần mềm dự trù và cấp phát chế phẩm máu trong truyền máu tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn trong thời gian từ tháng 03/2022 đến 03/2023. Nghiên cứu theo phương pháp thống kê so sánh và PDCA (Plan - Do - Check - Act). **Kết quả:** Sau nghiên cứu, các bước thực hiện thủ công đã giảm xuống còn 3 bước so với 8 bước như ban đầu, tỉ lệ sai sót do các thủ tục hành chính giảm xuống còn 3% so với 18%, tiết kiệm được 17 phút/ hồ sơ cho công tác lập hồ sơ cấp phát tại Khoa xét nghiệm và giảm được 1 nhân sự cho công tác này. Bên cạnh đó, chúng tôi chưa ghi nhận sự không phù hợp nào về cấp sai số lượng và chủng loại. **Kết luận:** Việc ứng dụng công nghệ chuyển đổi số giúp tiết kiệm thời gian, nguồn nhân lực và giảm các sai sót cho quá trình dự trù và cấp phát chế phẩm máu trong truyền máu tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn.

Từ khóa: Truyền máu, PDCA.

[1]*Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Thuận
Email: thuan.le@hoanmy.com
ĐT: 0909170710
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 24/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

RESEARCH AND APPLICATION OF DIGITAL TRANSFORMATION TECHNOLOGY IN BLOOD PREPARATION AND DISTRIBUTION AT HOAN MY SAIGON HOSPITAL

Objectives: Reducing the number of manual steps, the time and errors due to administrative procedures in the process of issuing blood products. **Subjects and method:** We developed and applied the software for prescribing, preparing and distributing blood products in blood transfusion at the Laboratory Department of Hoan My Saigon Hospital from March 2022 to March 2023. Researched using comparative statistical and PDCA (Plan - Do - Check - Act) methods. **Results:** After the research, number of the manual steps was reduced to 3 steps compared to the original 8 steps, the error rate due to administrative procedures was reduced to 3% compared to 18% originally, 17 minutes was saved for each case of blood transfusion and only one staff was needed for this process instead of 2. Besides, we have not recorded any unconformities in wrong products or quantity. **Conclusion:** The application of information technology saved time, human resources and reduced errors in the process of prescribing, preparing and distributing blood products for blood transfusion at the Laboratory Department of Hoan My Saigon Hospital.

Keywords: Blood transfusion, PDCA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong giai đoạn công nghệ 4.0, công nghệ thông tin (CNTT) được ứng dụng đến hầu hết các lĩnh vực trong cuộc sống, trong chăm sóc sức khỏe hay quản lý y tế cũng không ngoại lệ. CNTT đã và đang mang lại nhiều sự chuyển biến đáng kể cho các lĩnh vực y tế đặc biệt trong công tác quản lý huyết học - truyền máu.

Truyền máu tại cơ sở khám chữa bệnh là một quá trình bao gồm nhiều bước như lưu trữ, dự trù, cấp phát, sử dụng máu và chế phẩm máu và có sự tham gia của nhiều nhân viên y tế như bác sĩ (BS), điều dưỡng (ĐD), kỹ thuật viên (KTV) [1]. Nguyên tắc của quá trình này phải đảm bảo tuyệt đối an toàn và đáp ứng kịp thời cho người bệnh (NB). Từ năm 2011, Thủ tướng Chính phủ đã đưa an toàn truyền máu là một trong 7 mục tiêu của "Chương trình mục tiêu quốc gia y tế" hay Thông tư số 46/2018/TT-BYT về hồ sơ bệnh án điện tử và lộ trình thực hiện cho tất cả các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trên toàn quốc [2,3].

Hiện tại, việc sử dụng máu và chế phẩm máu năm 2022 tại Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn tăng 87,6% so với quý I năm 2021. Tuy nhiên việc dự trù và cấp phát máu, chế phẩm máu giữa Khoa lâm sàng (KLS) và Khoa xét nghiệm còn nhiều thao tác thủ công, tiềm ẩn nhiều rủi ro liên quan đến an toàn NB trong sử dụng máu và chế phẩm máu như thiếu hay sai thông tin trong hồ sơ dự trù máu và chế phẩm máu của KLS phải tiến hành bổ sung hoặc chỉnh sửa, từ đó làm kéo dài thời gian (TG) cho công đoạn này. Tại Khoa xét nghiệm sau khi thực hiện các phản ứng hòa hợp, KTV lập các hồ sơ cấp phát thủ công trên nhiều biểu mẫu khác nhau, làm tăng nguy cơ sai sót, tiêu tốn nhiều nhân lực, TG và áp lực lớn cho nhân viên (NV) tham gia vào quá trình. Điều này, gây nguy cơ mất an toàn và mất nhiều TG hơn trong quá trình truyền máu.

Để đảm bảo việc cung cấp chế phẩm máu an toàn và kịp thời cho NB cần phải tối ưu và tự động hóa các bước trong quá trình này và hướng tới mục tiêu sử dụng hồ sơ bệnh án điện tử theo quy định của Bộ Y tế (BYT), vì thế chúng tôi tiến hành đề tài này.

Mục tiêu nghiên cứu

Mục tiêu chung: Giảm TG và các bước trong dự trù và cấp phát máu, giảm sai sót trong quá trình cấp phát máu do thủ tục hành chính, giảm TG thao tác của nhân viên.

Mục tiêu cụ thể:

- Giảm 15 - 20 phút TG dự trù và cấp phát máu.
- Giảm sai sót trong quá trình cấp phát máu do thủ tục hành chính.
- Giảm >50% các bước thực hiện thủ công.
- Giảm 1 nhân sự trong cấp phát máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Phần mềm dự trù và cấp phát chế phẩm máu trong truyền máu tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Khoa xét nghiệm Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn. Thời gian nghiên cứu từ tháng 03/2022 đến tháng 03/2023.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- ***Phương pháp:*** Thống kê so sánh và PDCA (Plan – Do – Check – Act).

- ***Phần mềm sử dụng:*** Phần mềm LIS (Laboratory Information System - LABconn bloodbank) và phần mềm HIS (Hospital Information System).

- ***Nội dung nghiên cứu:*** Chia làm 3 chu trình, mỗi chu trình 4 tháng: (1) Thời điểm bắt đầu dự án - dữ liệu nền trước dự án, (2) Từ lúc áp dụng các biện pháp cải tiến giai đoạn 1 - dùng để đánh giá hiệu quả của các biện pháp cải tiến giai đoạn 1, (3) Từ lúc áp dụng các biện pháp cải tiến giai đoạn 2 - dùng để đánh giá hiệu quả của các biện pháp cải tiến giai đoạn 2 và toàn bộ quá trình cải tiến.

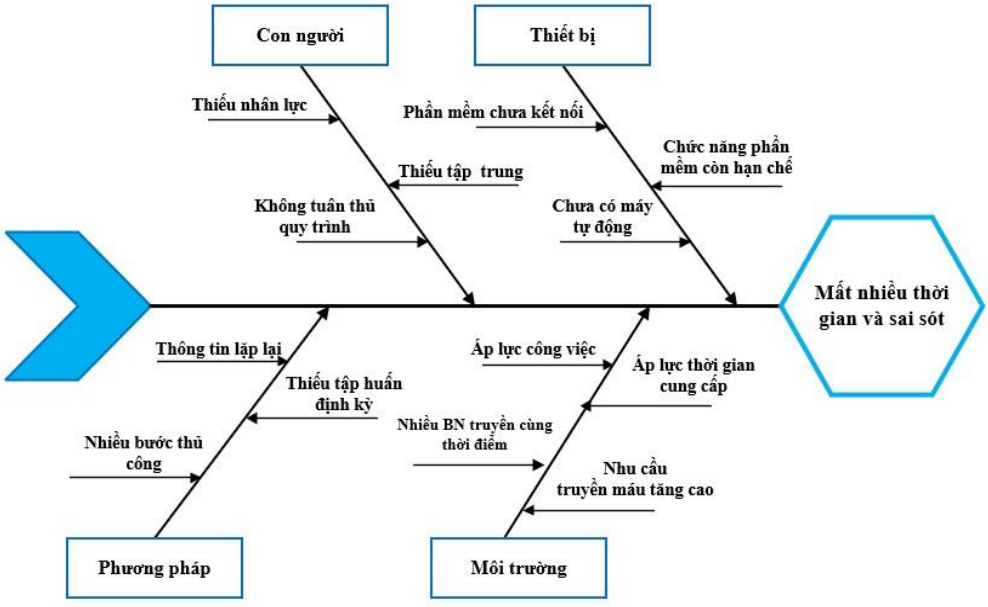
- ***Các biến số sử dụng trong nghiên cứu:*** Sai sót thông tin hành chính tại KLS là các sai sót hành chính liên quan đến thông tin bệnh nhân, y lệnh. Thời gian thực hiện cấp phát được tính từ khi nhận y lệnh truyền máu đến lúc cấp phát chế phẩm máu. Số bước thực hiện thủ công gồm các bước thủ công thực hiện trong quá trình dự trù và cấp phát máu. Số nhân sự thực hiện cấp phát máu gồm số lượng nhân viên thực hiện truyền máu.

- ***Xử lý số liệu:*** Sử dụng phần mềm Microsoft Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nguyên nhân và biện pháp khắc phục

Khi bệnh nhân cần truyền máu/chế phẩm máu, BS sẽ lập 3 phiếu chỉ định (PCĐ) gồm phiếu trên HIS và 2 phiếu viết tay, các ĐD tại khoa phải kiểm tra 3 phiếu. Tại Khoa xét nghiệm, sau khi nhận PCĐ truyền máu của BS, 2 KTV thực hiện phản ứng hòa hợp và phải lập 2 phiếu (1 phiếu trên phần mềm và 1 phiếu viết tay) và ghi thông tin/kết quả vào 2 sổ (sổ mua máu và cấp phát máu). Các thủ tục phức tạp, nhiều bước, thông tin lặp lại nhiều lần giữa các phiếu, dẫn đến mất nhiều TG và tiềm ẩn nhiều sai sót cho quá trình này. Chúng tôi tiến hành phân tích nguyên nhân:



Biểu đồ 1: Phân tích nguyên nhân dẫn đến mất nhiều TG và tiềm ẩn sai sót

Trong 4 yếu tố chúng tôi đưa vào phân tích nguyên nhân gốc rễ, đề xuất và đã thực thiện cải tiến thì chúng tôi nhận thấy 3 yếu tố có tác động lớn nhất đến việc mất nhiều thời gian và sai sót trong quá trình dự trù và cấp phát máu. Đầu tiên là phương pháp với việc nhiều bước thủ công, các thông tin lặp lại nhiều lần trên nhiều phiếu khác nhau, thiết bị với sự hạn chế của phần mềm HIS và LIS về các chức năng như kết nối giữa 2 phần mềm, chưa có chế độ kiểm tra tự động, nhập thông tin chế phẩm qua mã QR code và cuối cùng là áp lực của NV trong việc dự trù và cấp phát máu trong việc sao chép và đối chiếu thông tin nhiều lần, nhiều phiếu.

3.2. Giải pháp cải tiến

Nhiều giải pháp cải tiến được thực hiện cùng lúc:

Tại Khoa lâm sàng: chúng tôi xây dựng các gói dịch vụ cho từng loại chế phẩm và các biểu mẫu được chuyển hoá thành dạng điện tử và được tích hợp toàn bộ lên phần mềm HIS. Chúng tôi xây dựng và ban hành các bảng hướng dẫn, phân phối để sẵn sàng sử dụng tại các KLS. Khi BS cho chỉ định truyền máu trên phần mềm HIS sẽ phát sinh tự động đồng thời 3 phiếu (PCĐ, phiếu dự trù máu và phiếu cam kết truyền máu), đồng thời thông tin sẽ được chuyển đến LIS.

Tại ngân hàng máu Khoa xét nghiệm: Chúng tôi phát triển thêm chức năng trên phần mềm LIS, cho phép:

- Cập nhật thông tin chế phẩm máu khi chế phẩm máu được nhập vào kho, bằng cách quét mã QR code trên nhãn túi máu.
- Lập phiếu truyền máu, sau khi có kết quả phản ứng hòa hợp.
- Tự động phát sinh phiếu cấp phát chế phẩm với các thông tin NB, số lượng, chủng loại ...
- Kiểm tra tự động thông tin của phiếu truyền máu với dữ liệu HIS đẩy xuống, khi có bất kỳ sự sai khác nào phần mềm sẽ cảnh báo hay không cho phép thực hiện các bước tiếp theo.

3.3. Kết quả sau cải tiến

Sau thời gian từ tháng 03/2022 đến 02/2023 thực hiện đề tài "Nghiên cứu và ứng dụng công nghệ chuyển đổi số trong công tác dự trù và cấp phát chế phẩm máu tại Bệnh Viện Hoàn Mỹ Sài Gòn" chúng tôi có kết quả sau đây:

Bảng 1: Kết quả đo lường sau cải tiến

Nội dung	Trước cải tiến	Kết quả sau cải tiến	Kết quả theo mục tiêu	Tiết kiệm
Sai sót thông tin hành chính tại KLS	18%	3%	100%	15%
Thời gian thực hiện cấp phát	68 phút	51 phút	100%	17 phút/1 hồ sơ
Số bước thực hiện thủ công	8 bước	3 bước	100%	5 bước
Số nhân sự thực hiện cấp phát	2 nhân viên	1 NV	100%	Giảm 1 NV
Cấp phát sai	1 lần do sai số lượng	0	100%	

Nhận xét: Từ kết quả trên cho thấy tỷ lệ sai sót thông tin hành chính tại KLS giảm từ 18% xuống còn 3%, thời gian thực hiện cấp phát máu và chế phẩm máu giảm từ 68 phút xuống còn 51 phút, số bước thực hiện thủ công từ 8 bước giảm còn 3 bước, số nhân sự thực hiện cấp phát giảm từ 2 NV còn 1 NV và số lần cấp phát sai từ 1 lần giảm không còn trường hợp nào. Hoàn thành được 100% mục tiêu đề ra**.**

IV. BÀN LUẬN

Kết quả trên cho thấy tất cả các mục tiêu đặt ra đều đạt, trong đó, sai sót thông tin hành chính tại KLS giảm 15%, thời gian thực hiện cấp phát giảm 17 phút/1 hồ sơ, số bước thực hiện thủ công giảm từ 8 xuống còn 3 bước, giảm được 1 nhân sự trong công đoạn cấp phát và chưa ghi nhận việc cấp phát sai số lượng.

V. KẾT LUẬN

Việc ứng dụng công nghệ chuyển đổi số trong quá trình dự trù và cấp phát chế phẩm máu đã mang lại nhiều hiệu quả tích cực, giúp giảm thiểu tối đa công việc thủ công, giảm thiểu nguy cơ sai sót, rút ngắn thời gian và nhân lực trong truyền máu tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn. Từ kết quả trên chúng tôi thấy rằng có thể ứng dụng công nghệ chuyển đổi số trong quá trình dự trù và cấp phát chế phẩm máu trong hệ thống Bệnh viện thuộc Tập đoàn Y khoa Hoàn Mỹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Thông tư số 26/2013/TT-BYT. Thông tư Hướng dẫn hoạt động truyền máu. 2013.
2. **Bộ Y tế.** Thông tư 46/2018/TT-BYT. Thông tư quy định hồ sơ bệnh án điện tử. 2018.
3. **Thủ tướng chính phủ.** Quyết định số 2331/QĐ-TTg. Quyết định Ban hành Danh mục các chương trình mục tiêu quốc gia năm 2011. 2010.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG NHIỄM XOẮN KHUẨN GIANG MAI TRÊN NGƯỜI HIẾN MÁU BẰNG KỸ THUẬT INNO-LIA TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Thị Trang[1], Trần Thị Thanh Thảo[1], Nguyễn Thanh Sơn[1], Trần Hồ Trúc Quỳnh[1], Phù Chí Dũng[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết Học, theo quy định của thông tư 26/2013/TT-BYT của bộ y tế, tất cả các sản phẩm máu trước khi sử dụng đều được xét nghiệm giang mai bằng kỹ thuật ELISA/ CMIA/ ECLIA giúp làm giảm nguy cơ lây nhiễm giang mai cho người nhận. Tuy nhiên, theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh giang mai của Bộ Y Tế, những xét nghiệm này không phân biệt được kháng nguyên trong bệnh giang mai và các bệnh do xoắn khuẩn khác gây nên (ví dụ: bệnh ghẻ cóc). Sau khi điều trị đúng, xét nghiệm đặc hiệu vẫn dương tính kéo dài suốt đời (85%), do tồn tại kháng thể gây kết quả dương tính giả. Do vậy, cần có một phương pháp đặc hiệu hơn để thực hiện khẳng định giang mai. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ dương tính giang mai trên người hiến máu bằng phương pháp huyết thanh học và phương pháp INNO-LIA. Từ đó, khảo sát mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn giang mai với một số yếu tố dịch tễ: giới tính, độ tuổi, nghề nghiệp và người hiến máu lặp lại tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Đối tượng và phương pháp:** Thực hiện sàng lọc 94014 người hiến máu tình nguyện giai đoạn 1-6/2021 bằng phương pháp huyết thanh học. Sau đó, mẫu máu dương tính với phương pháp huyết thanh học được thực hiện xét nghiệm INNO-LIA. Chẩn đoán nhiễm giang mai khi người hiến có kết quả dương tính bằng cả 2 phương pháp được thống kê bằng phần mềm STATA để xác định mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm giang mai với một số yếu tố dịch tễ. **Kết quả:** Tỷ lệ dương tính giang mai với phương pháp huyết thanh học là 0,26% (n=244). Thực hiện xét nghiệm INNO-LIA trên 244 mẫu máu dương tính phát hiện 171 trường hợp dương tính (70,09%), 55 trường hợp không xác định (22,54%) và 18 trường hợp âm tính (7,37%). Tỷ lệ nhiễm giang mai ở nam (0,3%) cao hơn nữ (0,06%). Tỷ lệ nhiễm ở nhóm "≤30 tuổi" là 0,18%, nhóm "31-50 tuổi" là 0,14% và nhóm "≥50 tuổi" là 0,36%. Tỷ lệ nhiễm ở người mới và người hiến lặp lại là 0,4% và 0,08%. Tỷ lệ nhiễm giang mai ở nhóm "kinh doanh và dịch vụ thương mại" là cao nhất. **Kết luận:** Xét nghiệm INNO-LIA giúp xác định 18 trường hợp không nhiễm giang mai mà trước đó có kết quả dương tính. Nhờ vậy mà đem lại sự an tâm cho những người này, để họ sống và làm việc vui vẻ tích cực hơn và thuận lợi hơn cho bác sĩ trong việc tư vấn và trả kết quả cho bệnh nhân

Từ khóa: Syphilis, người hiến máu, inno-lia, tỷ lệ.

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thanh Thảo
ĐT: 0985585566
Email: thaotrantp@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

PREVALENCE AND INCIDENCE OF SYPHILIS AMONG BLOOD DONORS

BY INNO-LIA TESTING AT BOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: According to Circle 26/2013/TT-BYT, all blood products must be tested Syphilis by method ELISA/CMIA/ECLIA for decreasing danger for blood receivers. However, according to instructions about diagnose and treatment Syphilis from the Ministry of Health, this testing cannot distinguish antigen on Syphilis or other spirochetes (example: yaws). After right treatment time, specificity testing is still positive in his/her life (85%), existing false positive results. Therefore, there should be needed effective method for Syphilis confirmation. **Objectives**: Prevalence and Incidence of Syphilis among Volunteer Donors by serology methods and confirmatory test Inno-Lia. From these methods, doing the relationship between Syphilis and epidemiological factors such as gender, ages, job and repeated donor in Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Materials and method**: 94014 donors were screened using serological tests (ELISA, Chemiluminescent micropaticle immunoassay "CMIA" or electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA"), from January to June 2021 at Blood Transfusion Hematology Hospital. With Positive sample results in serology were be tested by Inno-Lia. The positive results, were recorded by both methods, which used STATA software to identify the relationship between Syphilis and some of epidemiological factors. **Results:** The ratio of positive sample of Syphilis on serology is 0.26% (n=244). When using 244 positive sample by Inno-Lia appear 171 positive cases (70,09%), 55% cases were indeterminate (22,54%) and 18 negative cases (7,37%). Ratio of positive cases was male (0,3%), is higher than female (0,06%). Ratio in group of "≤ 30" was 0,18%, group "31-50" was 0,14% and group "≥50" was 0,36%. Ratio in new and repeat donors were 0.4% and 0.08%, respectively. Ratio in group "Commercial service and business" was highest. **Conclusion:** Using confirmatory by Inno-Lia define 18 negative cases on Syphilis which its results were positive. These results brings the peaceful to the donors and their family. The donor lives become happy and more positive. It also help doctors on consultant and confident to give the result to donors.

Keywords: Syphilis, blood donors, Inno-lia, prevalence.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Giang mai gây ra bởi xoắn khuẩn Gram âm nội bào Treponema pallidum (T. pallidum) phân loài pallidum. Bệnh giang mai chủ yếu lây lan qua đường tình dục, nhưng cũng có thể truyền từ mẹ sang con trong quá trình mang thai hoặc sinh nở. Các trường hợp nhiễm giang mai thông qua sản phẩm máu, hiến tạng và phơi nhiễm nghề nghiệp cũng được ghi nhận [(1)]. Trường hợp đầu tiên của bệnh giang mai lây truyền qua đường truyền máu được báo cáo vào năm 1915. Đến năm 1941, 138 trường hợp đã được báo cáo. Theo Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO) năm 2015, có khoảng 45,4 triệu người nhiễm giang mai trên thế giới ở độ tuổi từ 15 - 49, ước tính mỗi năm có 6 triệu ca nhiễm mới. Bệnh giang mai không được điều trị có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng và có thể làm tăng nguy cơ lây nhiễm và lây truyền HIV (khoảng 107.000 người chết trong năm 2015 do giang mai gây ra).

Ở các ngân hàng máu khác trên thế giới, việc sàng lọc giang mai cũng được khuyến cáo, tùy điều kiện và chiến lược của các quốc gia này, mà họ sử dụng các lưu đồ xét

nghiệm sàng lọc giang mai khác nhau. Trong một nghiên cứu của Seungjun Lee và cộng sự [2] cho thấy cả hai kỹ thuật đặc hiệu hay không đặc hiệu đều có tỷ lệ dương tính giả cao. Do đó, họ đã phải sử dụng thêm một kỹ thuật khẳng định giang mai để thực hiện thêm trên người hiến máu dương tính.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết Học, theo quy định của thông tư 26 [3], tất cả các sản phẩm máu trước khi sử dụng đều được xét nghiệm giang mai bằng kỹ thuật ELISA/ CMIA/ ECLIA giúp làm giảm nguy cơ lây nhiễm giang mai cho người nhận. Tuy nhiên, theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh giang mai của Bộ Y Tế [4], những xét nghiệm này không phân biệt được kháng thể tạo ra do bệnh giang mai hay do xoắn khuẩn khác gây nên (ví dụ: bệnh ghẻ cóc). Sau khi điều trị đúng, xét nghiệm đặc hiệu vẫn dương tính kéo dài suốt đời (85%), từ đó tồn tại nhiều kết quả dương tính giả. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Xác định tỷ lệ dương tính giang mai trên người hiến máu bằng phương pháp huyết thanh học và phương pháp INNO-LIA. Từ đó, khảo sát mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn giang mai với một số yếu tố dịch tễ: giới tính, độ tuổi, nghề nghiệp và người hiến máu lặp lại tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người hiến máu tình nguyện tại Trung Tâm Hiến Máu Nhân Đạo và người hiến máu tình nguyện tại Bệnh Viện Truyền Máu Huyết Học từ tháng 01/2021 đến tháng 06/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu

Tiêu chuẩn chọn: Người hiến máu tình nguyện đủ tiêu chuẩn hiến máu theo thông tư 26/2013/TT-BYT[3]

Tiêu chuẩn loại trừ: (không có)

Cỡ mẫu: 94.014 người thống kê được từ phần mềm LabConn-BloodBank) trong thời gian 01/2021 - 06/2021

Phương pháp tiến hành: Mẫu máu người hiến được thực hiện xét nghiệm sàng lọc Syphilis bằng phương pháp huyết thanh học (kỹ thuật Elisa trên hệ thống ETIMAX, hoặc điện hóa phát quang trên hệ thống Cobas E801, hoặc kỹ thuật hóa phát quang trên hệ thống Alinity).

Mẫu dương tính hoặc nghi ngờ với xét nghiệm sàng lọc được thực hiện xét nghiệm Inno-lia trên hệ thống Tengio.

- Chẩn đoán không mắc giang mai: Nếu mọi vạch kháng nguyên xoắn khuẩn giang mai đều có mức độ phản ứng âm tính, hoặc chỉ có một vạch kháng nguyên xoắn khuẩn giang mai có mức độ phản ứng ±.
- Chẩn đoán xác định giang mai: Nếu có hai vạch kháng nguyên xoắn khuẩn giang mai hoặc nhiều hơn có mức độ phản ứng ít nhất là ± hoặc cao hơn.

Sử dụng phân phối Chi bình phương của phần mềm STATA để khảo sát mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm giang mai và một số yếu tố dịch tễ (giới tính, độ tuổi, số lần hiến máu và nghề nghiệp).

- Biến số 1: tỷ lệ nhiễm giang mai
- Biến số 2: giới tính (nam, nữ), tuổi (18-30, 31-50, trên 50 tuổi), số lần hiến máu, nghề nghiệp

Giá trị $P < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê

Y đức: Căn cứ Quyết định số: 2336/QĐ-TMHH ngày 01/08/2022 của Hội đồng nghiệm thu đề tài nghiên cứu khoa học

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm người hiến máu

Thực hiện nghiên cứu trên 94014 người hiến máu giai đoạn từ tháng 1-6/2021, chúng tôi ghi nhận đặc điểm người hiến máu như bảng 1

Bảng 1. Đặc tính mẫu nghiên cứu

Đặc tính	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	47616	50,65
Nữ	46398	49,53
Tuổi		
≤ 30 tuổi	47787	50,83
31-50 tuổi	38086	40,51
Trên 50 tuổi	8141	8,66
Số lần hiến máu		
Người mới	29353	31,22
Hiến máu lặp lại	64661	68,78
Nghề nghiệp		
Ngành Y	2583	2,75
Thương gia và dịch vụ thương mại	4184	4,45
Nhân viên chính phủ	2784	2,96
Nhân viên	20840	22,16
Sinh viên	21289	22,64
Công nhân	4999	5,32
Nội trợ	2408	2,56
Khác	34927	37,16
Tổng cộng	94014	100

Đối với yếu tố giới tính: Trong 6 tháng đầu năm 2021, tổng số người hiến máu tình nguyện nam và tình nguyện nữ xấp xỉ bằng nhau, số người nam chỉ cao hơn số người nữ 1,02 lần.

Đối với yếu tố nhóm tuổi: nhóm tuổi hiến máu nhiều nhất là nhóm tuổi trẻ "≤ 30 tuổi", chiếm 50,83%, cao hơn gấp 1,25 lần so với nhóm "31 – 50 tuổi"; và gấp 5,87 lần so với nhóm tuổi trên 50 tuổi.

Trong nghiên cứu này, số người mới hiến máu lần đầu (31,22%) thấp hơn số người hiến máu lặp lại (68,78%) là 2,2 lần.

Đối với yếu tố nghề nghiệp: Sinh viên chiếm tỷ lệ cao nhất (22,64%), đứng thứ hai là nhân viên các ngành nghề (22,16%). Còn lại những ngành nghề khác như ngành Y, nhân viên chính phủ, công nhân, nội trợ và những ngành nghề khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

3.2. Tỷ lệ dương tính với xoắn khuẩn giang mai

PP huyết thanh học

Thực hiện sàng lọc 94014 người hiến máu tình nguyện giai đoạn 6 tháng đầu năm 2021,ghi nhận 244 trường hợp dương tính với phương pháp huyết thanh học, chiếm tỷ lệ 0,26%.

PP INNO-LIA

Thực hiện xét nghiệm INNO-LIA trên 244 trường hợp dương tính với phương pháp huyết thanh học. Phát hiện 171 (70,09%) trường hợp dương tính, 55 (22,54%) trường hợp không xác định, cần phải theo dõi thêm trên người hiến máu và 18 (7,37%) trường hợp âm tính với phương pháp INNO-LIA.

Sau khi thực hiện xét nghiệm INNO-LIA, có 55 trường hợp không xác định, do đó chúng tôi loại bỏ 55 trường hợp này ra khỏi tổng dân số nghiên cứu. Như vậy, nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ nhiễm giang mai thực sự là 0,18%, tỷ lệ không nhiễm giang mai là 99,82%.

3.3. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm giang mai với một số yếu tố dịch tễ

Thực hiện thống kê mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm giang mai với một số yếu tố dịch tễ. Kết quả được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Mối liên quan giữa tỷ lệ dương tính với một số yếu tố dịch tễ

Yếu tố	Dương tính N (%)	Âm tính N (%)	P
Giới tính			
Nam	142 (0,3%)	47453 (99,7%)	< 0,05
Nữ	29 (0,06%)	46335 (99,94%)	
Nhóm tuổi			
≤ 30 tuổi	87 (0,18%)	47666 (99,82%)	< 0,05
31-50 tuổi	55 (0,14%)	38016 (99,86%)	
> 50 tuổi	29 (0,36%)	8106 (99,64%)	
Đối tượng hiến máu			
Người mới (1 lần)	118 (0,4%)	29204 (99,6%)	< 0,05
Hiến máu lặp lại	53 (0,08%)	64584 (99,92%)	
Nghề nghiệp			
Ngành Y	2 (0,08%)	2579 (99,92%)	< 0,05
Kinh doanh và dịch vụ thương mại	17 (0,41%)	4163 (99,59%)	
Nhân viên chính phủ	2 (0,07%)	2780 (99,93%)	
Nhân viên	62 (0,3%)	20766 (99,7%)	
Sinh viên	25 (0,12%)	21248 (99,88%)	
Công nhân	6 (0,12%)	4989 (99,88%)	
Nội trợ	4 (0,17%)	2401 (99,81%)	
Khác	53 (0,15%)	34862 (99,85%)	
Tổng cộng	171 (0,18%)	93788 (99,82%)	

Nhận xét:

Giới tính: Tỷ lệ nhiễm giang mai ở nam (chiếm 0,3%) cao hơn ở nữ (0,06%) và cao gấp 5 lần. Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$)

Độ tuổi hiến máu: Tỷ lệ nhiễm giang mai ở nhóm tuổi trên 50 tuổi là cao nhất (chiếm 0,36%). Tỷ lệ nhiễm giang mai thấp nhất là ở nhóm tuổi "31-50" (0,14%). Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$)

Đối tượng hiến máu: Tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu lần đầu là 0,4% cao hơn gấp 2,22 lần so với người hiến máu lặp lại (0,18%). Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$)

Nghề nghiệp: Tỷ lệ nhiễm giang mai cao nhất là ở nhóm kinh doanh và dịch vụ thương mại (0,41%), tỷ lệ nhiễm cao thứ hai là nhóm nhân viên, chiếm tỷ lệ 0,3%. Ở những người làm ngành Y và nhân viên chính phủ thì có tỷ lệ nhiễm giang mai thấp nhất (0,08% và 0,07%). Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của người hiến máu

Trong nghiên cứu này, người hiến máu nam và người hiến máu nữ (bảng 1) có tỷ lệ gần tương đương nhau. Số người hiến náu nữ chỉ thấp hơn 0,02 lần so với nam giới. Điều này có thể được giải thích bởi vì nữ giới phụ thuộc vào một số tình trạng sinh lý của phụ nữ như kinh nguyệt, mang thai và cho con bú, điều này đã hạn chế phụ nữ tạm thời hiến máu.

Trong nghiên cứu này, nhóm tuổi từ "≤ 30" tuổi đư ợc đại diện nhiều nhất chiếm 50,83% tổng số người đến hiến máu (bảng 1). Điều này chỉ ra rằng lực lượng hiến máu chủ yếu của bệnh viện là giới trẻ. Đây là nhóm tuổi có sức khỏe tốt, đáp ứng hầu hết các tiêu chí lựa chọn để hiến máu so với các nhóm tuổi khác. Ngoài ra, thực tế Việt Nam là một trong những quốc gia đang phát triển, người trẻ tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất trong dân số, bên cạnh đó thành Phố Hồ Chí Minh cũng là nơi tập trung nhiều trường Đại Học, công ty và nhà máy nhất cả nước và do đó cũng có nhiều bạn trẻ tập trung tại đây và sẵn sàng hiến máu tình nguyện.

Trong nghiên cứu này, Người hiến máu lặp lại chiếm tỷ lệ cao hơn người hiến máu lần đầu (bảng 1), chiếm 68,78% trên tổng số người hiến. Điều này phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn người hiến máu mà Tổ chức Y Tế Thế Giới (WHO) khuyến cáo: Người hiến máu được chọn lọc rất kỹ theo tiêu chuẩn của ngân hàng máu.Việc hiến máu lặp lại là yếu tố chính đảm bảo các thông tin về lịch sử người hiến máu, từ đó phát hiện các mối nguy tiềm ẩn gây ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm máu [5] . Điều này còn có ý nghĩa rất quan trọng trong việc đảm bảo chất lượng máu ổn định. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. Hồ Chí Minh, ngân hàng máu đang cố gắng vận động để tăng tỷ lệ người hiến máu lặp lại nhằm đảm bảo nguồn máu ổn định, cũng như đạt tiêu chuẩn GMP (Good Manufacturing Practice) để xuất huyết tương và nhập lại các chế phẩm máu chiết tách từ huyết tương.

Cũng trong nghiên cứu này, đối với yếu tố nghề nghiệp thì sinh viên chiếm tỷ lệ cao nhất (22,64%). Điều này hoàn toàn phù hợp với lực lượng hiến máu chủ yếu là giới trẻ.

4.2. Tỷ lệ dương tính giang mai

Tỷ lệ sàng lọc giang mai dương tính trong nghiên cứu là 0,26%. Tuy nhiên, sau khi thực hiện xét nghiệm INNO-LIA trên 244 mẫu máu dương tính, chúng tôi ghi nhận có 171 (70,09%) trường hợp dương tính, 55

(22,54%) trường hợp không xác định và 18 (7,37%) trường hợp âm tính đối với xét nghiệm INNO-LIA (nghĩa là dương tính giả khi thực hiện xét nghiệm sàng lọc).

Xét nghiệm huyết thanh học đã góp phần đáng kể trong việc hạn chế sự lây lan của bệnh giang mai. Tuy nhiên, xét nghiệm sàng lọc mà nghiên cứu sử dụng là xét nghiệm treponemal (ELISA, Hóa phát quang và điện hóa phát quang). Đây là những xét nghiệm giang mai phát hiện các kháng thể kháng TpN47, TpN17 và TpN15. Do đó, sẽ có khả năng mẫu máu bệnh nhân bị dương tính giả. Theo như nghiên cứu của Sam [6] dương tính giả cũng có thể xảy ra ở người già, các bệnh nhiễm trùng cấp tính (như sốt rét, viêm gan truyền nhiễm, xơ gan, mụn rộp sinh dục và những bệnh khác), tiêm ngừa, bệnh tự miễn, nghiện ma túy (ở khoảng 25% người nghiện ma túy) và các bệnh liên quan đến tình trạng tăng globulin huyết như bệnh phong. Chính vì vậy, để khẳng định bệnh nhân có thực sự nhiễm giang mai hay không cần phải có một xét nghiệm khác đặc hiệu hơn để xét nghiệm lại những mẫu dương tính.

Xét nghiệm INNO-LIA là phương pháp có hiệu quả cao trong trường hợp khẳng định bệnh giang mai. Đây là phương pháp xác nhận đa tham số, tối ưu hóa sự hiện diện của các kháng thể đặc hiệu đối với kháng nguyên trong huyết thanh và huyết tương. Tuy nhiên, có 55 trường hợp có kết quả không xác định. Những trường hợp này có thể phản ánh mức độ nhạy cảm cao của xét nghiệm INNO-LIA. Do đó, cần phải theo dõi tiếp trên bệnh nhân sau 2 tháng để có thể khẳng định tình trạng nhiễm hay không nhiễm của người hiến máu.

Như vậy, tỷ lệ nhiễm giang mai trong nghiên cứu là 0,18%. So sánh kết quả này với các nghiên cứu khác trong nước chúng tôi nhận thấy tỷ lệ này cao hơn. Chẳng hạn như nghiên cứu của Đoàn Thành và cộng sự [7] năm 2020 tại ngân hàng máu ở Huế là 0,1%, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Dung và cộng sự [8] năm 2020 tại ngân hàng máu của Viện Huyết học Truyền máu Trung ương là 0,074%. Điều này có thể giải thích là do phương pháp xét nghiệm sàng lọc giang mai ở mỗi ngân hàng máu khác nhau nên độ nhạy xét nghiệm cũng khác nhau. Do đó, tỷ lệ nhiễm mà mỗi ngân hàng máu báo cáo cũng khác.

Mặt khác, khi so sánh với các quốc gia khác trên thế giới, kết quả nghiên cứu có tỷ lệ nhiễm giang mai ở mức trung bình, tức là thấp hơn các nước ở Châu Phi nhưng lại cao hơn so với các nước Châu Âu. Điển hình là nghiên cứu của Drago [9] năm 2014 ở Ý, tỷ lệ nhiễm giang mai là 0,031%. Nghiên cứu của Henshow Uchechi O [10] và Zerihun Ataro [11] năm 2018 ghi nhận kết quả lần lượt là 3,6% và 0,44%.

4.3. Mối liên quan giữa tỷ lệ dương tính và một số yếu tố dịch tễ

Giới tính:

Đối với hầu hết các bệnh lây truyền qua đường tình dục, tỷ lệ mắc bệnh cụ thể theo độ tuổi nói chung ở nam giới cao hơn so với nữ giới. Điều này cũng đã được quan sát thấy trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ chung ở nam giới là 142/47616 (0,30%) trong khi ở nữ là 29/46398 (0,06%) (bảng 2). Điều này phù hợp với tỷ lệ nhiễm HIV ở những người hiến máu. Kết quả khác biệt này tương tự với kết quả của nghiên cứu được thực hiện bởi Zerihun Ataro và cộng sự (2018) tại Ethiopia [11], tỷ lệ nhiễm ở nam là cao 25 (0,46%) khi so sánh với nữ, 3 (0,32%). Nghiên cứu của Henshaw Uchechi và cộng sự [10] báo cáo tỷ lệ nhiễm ở nam là 3,2% và không có trường hợp nào dương tính ở nữ. Điều này có thể giải thích là do con đường

lây nhiễm chủ yếu của giang mai là con đường quan hệ tình dục không an toàn, đặc biệt là quan hệ đồng giới hoặc quan hệ với gái mại dâm [12].

Sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm giang mai ở hai giới có ý nghĩa thống kê cho thấy giới là một yếu tố quyết định việc mắc bệnh.

Độ tuổi hiến máu:

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nhiễm giang mai ở các nhóm tuổi có sự khác biệt, nhóm tuổi già có tỷ lệ nhiễm giang mai cao nhất (0,36%), cao hơn gấp 2,57 lần so với nhóm tuổi trung niên (0,14%), và gấp 2 lần so với nhóm tuổi trẻ (0,18%) (bảng 2). Điều này có thể được giải thích là do một trong các nguyên nhân sau: thứ nhất người lớn tuổi thì có những quan niệm sai lầm cũng như những hạn chế kiến thức về bệnh giang mai và các bệnh lây truyền qua đường tình dục khác để có thể tự dùng phương pháp bảo vệ mình. Thứ hai, người lớn tuổi phần lớn bị bỏ bê, thậm chí không quan tâm đến các dịch vụ chăm sóc sức khỏe tình dục nên thường bỏ qua các xét nghiệm và phòng ngừa. Thứ ba, thời gian ủ bệnh của giang mai rất dài (từ 10 – 30 năm), nên những người này rất có thể đã bị nhiễm từ thời trẻ. Kết quả này giống với nghiên cứu của Edna Quintas và cộng sự[13] là nhóm tuổi có tỷ lệ nhiễm giang mai cao nhất thuộc nhóm trên 40 tuổi (37,4%). Nghiên cứu của Xiaobing Wu và cộng sự [14] ở Trung Quốc cũng báo cáo nhóm tuổi trên 45 cũng có tỷ lệ nhiễm giang mai cao nhất, gấp 3,8 lần so với nhóm tuổi trẻ và gấp 1,14 lần so với tuổi trung niên. Nghiên cứu của Leibovici Vera và cộng sự [15] ở Israel cũng đưa ra kết quả tương tự. Kết quả này khác với kết quả của các nghiên cứu khác, điển hình là nghiên cứu được thực hiện bởi Zerihun Ataro và cộng sự [11] (2018) tại Ethiopia, tỷ lệ nhiễm giang mai cao nhất là 25-32 tuổi chiếm tỷ lệ 0,63%. Tuy nhiên, kết quả này lại không có ý nghĩa về mặt thống kê.

Đối tượng hiến máu:

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu lần đầu (0,4%) cao hơn gấp 5 lần so với người hiến máu lặp lại (0,08%) (bảng 2). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Dung và cộng sự [8] cũng như nghiên cứu của Đoàn Thành [7]. Điều này có thể được giải thích do những người hiến máu lặp lại là những người được kiểm soát chặt chẽ và có tiểu sử hiến máu nhiều lần trước đó là âm tính với tất cả các bệnh lây nhiễm qua đường truyền máu. Do đó, sự quản lí tốt thông tin của người hiến máu và chất lượng của phương pháp sàng lọc các tác nhân lây nhiễm qua đường truyền máu cũng góp phần rất lớn trong việc sàng lọc người hiến máu đủ điều kiện hiến máu để cung cấp những túi máu an toàn cho người bệnh.

Nghề nghiệp:

Tỷ lệ nhiễm giang mai ở các nhóm ngành nghề khác nhau thì khác nhau, nhóm doanh nhân và dịch vụ thương mại chiếm tỷ lệ cao (0,41%), ngược lại tỷ lệ nhiễm ở những người làm ngành Y và nhân viên chính phủ thì thấp nhất (0,08% và 0,07%). Điều này có thể giải thích là do ngành nghề khác nhau, nên nhận thức cũng như ý thức bảo vệ bản thân khỏi bệnh giang mai cũng khác nhau. Kết quả này cũng được báo cáo ở nghiên cứu của Shuangli Liu [16] và cộng sự năm 2019 khi họ khảo sát người hiến máu ở Chengdu (Trung Quốc).

Phương pháp INNO-LIA là xét nghiệm có kết quả khẳng định chính xác với độ nhạy và độ đặc hiệu cao vì phương pháp này tập trung nhiều ưu điểm của cả 2 phương pháp TT và NTT. Thứ nhất, xét nghiệm phát hiện

kháng thể chống TpN47, TpN17 và TpN15, điều này giúp phát hiện bệnh giang mai từ rất sớm giống phương pháp TT. Thứ hai, xét nghiệm cũng xác định được kháng thể chống TmpA, điều này giúp xét nghiệm có thể phân biệt được bệnh nhân đã được điều trị hoặc không được điều trị giống như xét nghiệm NTT. Do đó, xét nghiệm INNO-LIA hiện được coi là xét nghiệm đạt chuẩn cho việc khẳng định giang mai, vì phương pháp này chỉ cần thực hiện 1 lần chạy – 1 xét nghiệm – kết quả cuối cùng.

Trong 6 tháng đầu năm 2021, xét nghiệm INNO-LIA giúp xác định 18 trường hợp không nhiễm giang mai mà trước đó có kết quả dương tính. Nhờ vậy mà đem lại sự an tâm cho những người này, để họ sống và làm việc vui vẻ tích cực hơn. Đặc biệt, nếu những người này có gia đình thì hạnh phúc hôn nhân của họ không bị ảnh hưởng khi đã được khẳng định là không bị nhiễm giang mai. Mặt khác, thuận lợi hơn rất nhiều cho bác sĩ tư vấn cũng như phòng xét nghiệm trả lời kết quả cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm giang ở người hiến máu tại ngân hàng máu bệnh viện Truyền máu Huyết học giai đoạn 6 tháng đầu năm 2021 là 0,18%.

Tỷ lệ nhiễm giang mai ở nam cao hơn ở nữ giới, tỷ lệ nhiễm giang mai ở nhóm tuổi trên 50 là cao nhất, Tỷ lệ nhiễm giang mai ở nhóm kinh doanh và dịch vụ thương mại là cao nhất và tỷ lệ nhiễm ở người hiến máu lần đầu cao hơn so với hiến lặp lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Juliet e. Stoltey, Stephanie E. Cohen.** Syphilis transmission: a review of the current evidence. Sex Health 2015; 12(2):103–109.
2. **Seungjun Lee, Hui-Jin Yu, Sangeun Lim, Hyosoon Park, Min-Jung Kwon, Hee-Yeon Woo.** Evaluation of the Elecsys Syphilis electrochemiluminescence immunoassay as a first-line screening test in the reverse algorithms for syphilis serodiagnosis. International Journal of Infectious Diseases 2019; 80: 98-104
3. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn hoạt động truyền máu (Thông tư 26/2013/TT-BYT ngày 26/09/2013); 2013.
4. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh giang mai (Ban hành kèm theo Quyết định số: 5186/QĐ-BYT ngày 09 tháng 11 năm 2021 của Bộ trưởng Bộ Y tế); 2021.
5. **World Health Organization.** Screening Donated Blood for Transfusion - Transmissible Infections: Recommendations; 2010.
6. **Sam Ratnam.** The laboratory diagnosis of syphilis. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005; 16(1): 45–51
7. **Đoàn Thành, Đồng Sĩ Sằng, Thái Hồng Chuyên, Hoàng Đại Quốc, Trương Quốc Phong.** Nghiên cứu tình hình nhiễm HBV, HCV, HIV và giang mai bằng kỹ thuật miễn dịch và NAT ở những người hiến máu tình nguyện thuộc trung tâm truyền máu khu vực Huế từ 2015-2019. Tạp chí y học Việt Nam 2020; 496:108-117.
8. **Nguyễn Thị Thanh Dung, Trần Vân Chi, Trần Thị Thúy Lan, Nguyễn Thị Hương, Trần Thị Hoài Thu, Hoàng Văn Phương, Phạm Tuấn Dương.** Đánh giá kết quả xét nghiệm sàng lọc HBV, HCV, HIV, giang mai ở đơn vị máu tiếp nhận tại Viện Huyết Học- Truyền Máu TW giai đoạn 2015-2019. Tạp Chí Y Học Việt Nam 2020; 496:118-127
9. **Drago F.** Prevalence of syphilis among voluntary blood donors in Liguria region (Italy) from 2009 to 2013. International

Journal of Infectious Diseases 2014; 28: 45-46.

10. **Henshaw Uchechi Okoroiwu, Ifeyinwa Maryann Okafor, Enosakhare Aiyudubie Asemota, Dorathy Chioma Okpokam.** Seroprevalence of transfusion-transmissible infections (HBV, HCV, syphilis and HIV) among prospective blood donors in a tertiary health care facility in Calabar, Nigeria; an eleven years evaluation. BMC Public Health 2018; 18: 1-8
11. **Zerihun Ataro, Fekadu Urgessa, Tagesachew Wasihun.** Prevalence and Trends of Major Transfusion Transmissible Infections among Blood Donors in Dire Dawa Blood bank, Eastern Ethiopia: Retrospective Study. Ethiop J Health Sci 2018; 28(6): 701-710
12. **Richard E. Jones PhD, Kristin H. Lopez PhD.** Sexually Transmitted Diseases. Human Reproductive Biology 2014; 4: 323-347.
13. **Edna Quintas, Adis Del Carmen Cogle, Adriana Sebastião, Altamiro da Costa Pereira, António Sarmento, Joaquim Van-Dúnem, Lemuel Cordeiro.** Prevalence of syphilis in blood donors in angola from 2011 to 2016. Clinical and Medical 2018; 2(1): 1-4
14. **Xiaobing Wu, Yang Guan, Jianbin Ye, Hanlin Fu, Chulai Zhang, Lina Lan, Fengxin Wu, Fen Tang, Feng Wang, Yumao Wang, Yumao Cai, Weiye Yu, Tiejian Feng.** Association between syphilis seroprevalence and age among blood donors in Southern China: an observational study from 2014 to 2017. BMJ Open 2019 Nov 2;9(11):e024393.
15. **Vera L, Milka D, Nurith SL, Eilat S.** Prevalence and Incidence of Syphilis among Volunteer Blood Donors in Israel. J Blood Transfus 2014; 2014:154048
16. **Liu S., Luo L., Xi G., Wan L., Zhong L..** Seroprevalence and risk factors on Syphilis among blood donors in Chengdu, China,from 2005 to 2017. BMC Infect Dis 2019; 19, 509.

TỶ LỆ NHIỄM VI RÚT VIÊM GAN B TIỀM ẨN Ở NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Thị Ngọc Hà[1], Nguyễn Phương Liên[1], Trần Khánh Linh[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm gan B là một bệnh rất phổ biến, đã và đang là mối đe dọa sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới. Vi rút viêm gan B tấn công gan gây nhiễm trùng cấp tính hay mãn tính khiến người bệnh có nguy cơ tử vong cao do xơ gan và ung thư gan. Hiện nay, tại Bệnh viện Truyền máu Huyết Học, theo quy định của thông tư 26/2013/TT-BYT của bộ y tế, tất cả các sản phẩm máu trước khi sử dụng đều được xét nghiệm Viêm gan B bằng kỹ thuật tìm kháng nguyên bề mặt HBsAg và kỹ thuật phát hiện acid nucleic (NAT). Sự kết hợp 2 kỹ thuật này giúp đem lại hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa các trường hợp nhiễm HBV qua truyền máu. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ nhiễm viêm gan B tiềm ẩn ở người hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 11/2022 đến hết tháng 04/2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 106.856 mẫu máu của người hiến máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 11/2022 đến hết tháng 04/2023. Nghiên cứu sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang, thực hiện xét nghiệm HBV-DNA bằng kỹ thuật NAT (Polymerase chain reaction technology hoặc Transcription Mediated Amplification). **Kết quả:** Thực hiện nghiên cứu trên 106.856 mẫu máu của người hiến máu tình nguyện, phát hiện 61 người hiến máu dương tính với HBV-DNA (0,06%). Trong đó, tỷ lệ nhiễm OBI ở nam và nữ như nhau. Tỷ lệ nhiễm ở nhóm tuổi "≤30" là 0,03%, nhóm tuổi "31-50" là 0,06% và cao nhất ở nhóm tuổi "≥50" là 0,25%. Tỷ lệ nhiễm ở người hiến máu lần đầu là 0,08% và cao hơn so với người hiến lặp lại 0,04%. Tỷ lệ người hiến máu nhiễm OBI ở người hiến máu nhóm AB là cao nhất, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa về mặt thống kê. **Kết luận**: Xét nghiệm NAT giúp xác định thêm 61 trường hợp nhiễm Viêm gan B mà xét nghiệm sàng lọc HBsAg không phát hiện. Nhờ vậy, giúp loại bỏ các sản phẩm máu từ những người hiến máu mang virus HBV tiềm ẩn. Điều này càng khẳng định hiệu năng và vai trò của kỹ thuật NAT trong việc sàng lọc túi máu, góp phần cung cấp các chế phẩm máu an toàn cho người nhận.

Từ khóa: Viêm gan B, viêm gan B tiềm ẩn, vi rút viêm gan B.

SUMMARY

PREVALENCE OF OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION AMONG BLOOD DONORS IN BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Hepatitis B is a major global health problem. Hepatitis B attacks the liver and can cause both acute and chronic disease, It can cause chronic infection and puts people at high risk of death from cirrhosis and liver cancer. According to the regulations of 26/2013/TT-BYT, all blood products must be tested HBV by

[1]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết học*
[2]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ngọc Hà
ĐT: 0938288118
Email: songphuongnghi@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 15/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

HBsAg serology and NAT testing. The combination of two techniques is highly effective in preventing of HBV infection cases through blood transfusion. **Objectives**: To evaluate the prevalence of occult hepatitis B virus (OBI) among blood donors at Blood Transfusion Hematology Hospital from November 2022 through April 2023. **Meterials and method**: A total number of 106.856 donors were screened with NAT using polymerase chain reaction technology or Transcription Mediated Amplification from November 2022 through April 2023 at Blood Donation Center and Blood Transfusion Hematology Hospital. **Results:** Out of 106.856 blood donors screened from November 2022 through April 2023, 61 (0.06%) samples were reactive for HBV-DNA. In which, the prevalences of HBV-DNA in males and females were the same. Ratio in group of "≤ 30 years" was 0.03%, group "31-50 years" was 0.06% and group "≥50 years" was the hightest (0.25 %). The ratio of HBV-DNA in first-time blood donors was 0.08%, and higher in repeat donors (0.04%). Ratio in group "AB" was the hightest, however, the difference was not statistical significance. **Conclusions:** Using the NAT testing define 61 Hepatitis B infections cases which the HBsAg screening test was not detect. With these results eliminating blood products from occult HBV carriers. This further confirms the effective and role of the NAT technique in blood screening, providing to the safety of blood products to recipients.

Keywords: occult hepatitis B virus, OBI infection in blood donors, HBV DNA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan B là một bệnh rất phổ biến, đã và đang là mối đe dọa sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới. Vi rút viêm gan B tấn công gan gây nhiễm trùng cấp tính hay mãn tính khiến người bệnh có nguy cơ tử vong cao do xơ gan và ung thư gan.[1] Theo báo cáo của WHO năm 2021 trên toàn cầu có 296 triệu người nhiễm viêm gan B mạn tính và mỗi năm có 1,5 triệu ca nhiễm mới dẫn đến ước tính tỉ lệ tử vong lên đến 820.000 ca[2].

Tại Việt Nam, tỉ lệ lây nhiễm được ước tính 10% cho thành thị, 40% cho nông thôn. Khoảng 7,8 đến 15 triệu người nhiễm tương đương 1/10 dân số. Vi rút viêm gan B lây truyền qua đường tình dục không an toàn, lây truyền từ mẹ sang con khi sinh và lây truyền qua đường kim đâm, đường truyền máu. Khả năng lây nhiễm vi rút viêm gan B gấp 50 đến 100 lần HIV.[3] Do đó việc lây truyền bệnh viêm gan B qua các sản phẩm máu không an toàn là rất nguy hiểm. Để Việt Nam có thể là quốc gia đạt mục tiêu "Giảm lây truyền vi rút viêm gan, giảm tỷ lệ mắc và tử vong do viêm gan vi rút" thì việc ngăn chặn nguồn lây truyền vi rút viêm gan là vấn đề tiên quyết[2].

Tổ chức y tế thế giới và Bộ Y tế đã có quy định bắt buộc phải thực hiện xét nghiệm sàng lọc một số tác nhân lây truyền bệnh truyền nhiễm là xét nghiệm HIV, HBV, HCV, Syphylis đối với đơn vị máu hiến tặng.[4] Hiện nay tại Ngân hàng máu bệnh viện Truyền máu huyết học TPHCM thực hiện xét nghiệm sàng lọc vi rút viêm gan B với kỹ thuật có độ nhạy, độ đặc hiệu cao để tìm kháng nguyên bề mặt HBsAg. Bên cạnh đó kỹ thuật khuếch đại acid nucleic (Nucleic Acid Amplification Testing – NAT) đã được áp dụng trong sàng lọc máu nhằm nâng cao hiệu quả sàng lọc máu đã được Bộ Y Tế quy định trong thông tư số 26/2013/TT-BYT.

Nhờ có kỹ thuật NAT mà phát hiện các đơn vị máu hiến không có sự hiện diện kháng nguyên bề mặt HBsAg mà có HBV-DNA trong máu đây là một dạng viêm gan B tiềm ẩn (OBI). Tính đến năm 2012, có 30

quốc gia đã triển khai kỹ thuật HBV NAT trong xét nghiệm sàng lọc các đơn vị máu hiến. Tỷ lệ OBI ở những người hiến máu được ước tính là 8,55 trên 1 triệu lần hiến máu, theo một cuộc khảo sát quốc tế năm 2008. OBI có thể lây truyền qua truyền máu. Kết quả lâm sàng của việc lây truyền HBV tiềm ẩn chủ yếu phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch của người nhận và số lượng bản sao DNA HBV có trong các sản phẩm máu.

Sự kết hợp giữa kỹ thuật tìm kháng nguyên bề mặt HBsAg và kỹ thuật NAT đem lại hiệu quả trong việc ngăn ngừa phần lớn các trường hợp nhiễm HBV ở người hiến máu.

Việc xác định những trường hợp viêm gan B tiềm ẩn sẽ có lợi cho những người được truyền máu và giúp cho những người hiến máu nhận thức được nguy cơ tái hoạt động của HBV khi hệ thống miễn dịch của họ bị suy yếu, bị tổn hại hay hoàn toàn không có và không còn khả năng chống lại các bệnh truyền nhiễm. Do đó, nhằm cung cấp thêm bằng chứng khoa học giúp nâng cao hiệu quả sàng lọc, cũng như tránh bỏ sót trường hợp viêm gan B tiềm ẩn. chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Xác định tỷ lệ nhiễm viêm gan B tiềm ẩn ở người hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 11/2022 đến hết tháng 04/2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người hiến máu tình nguyện tại Bệnh Viện Truyền Máu Huyết Học từ 11/2022-04/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, các xét nghiệm được thực hiện nội kiểm và ngoại kiểm đạt yêu cầu trước khi thực hiện trên mẫu máu người hiến.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn

OBI (Occult HBV Infection): là tình trạng nhiễm virus viêm gan B tiềm ẩn, nghĩa là không phát hiện được bằng kỹ thuật huyết thanh học nhưng có sự hiện diện của DNA với liều lượng thấp và phát hiện được bằng kỹ thuật Sinh học phân tử**.** Do đó, tiêu chuẩn chọn là người hiến máu tình nguyện đủ tiêu chuẩn hiến máu theo thông tư 26/2013/TT-BYT[4] và âm tính với xét nghiệm HbsAg.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ: không có.

2.2.4. Phương pháp tiến hành

Thực hiện xét nghiệm HBV-DNA:

Mẫu máu người hiến sau khi thu thập được quay ly tâm 3500 vòng/10 phút.

Thực hiện xét nghiệm sàng lọc HBV-DNA bằng kỹ thuật NAT (kỹ thuật RT-PCR trên hệ thống Cobas 6800 với bộ sinh phẩm MPX test và bộ chứng dương MPX Ctrl của công ty Roche – Mỹ hoặc kỹ thuật TMA trên hệ thống Panther Procleix với bộ sinh phẩm Ultrio-Elite và bộ chứng HBV, HCV, HIV Cal của công ty Grifols – Hoa Kỳ).

Kết quả pool dương tính thì thực hiện lặp lại xét nghiệm lần 2 với mẫu riêng lẻ trên hệ thống Cobas 6800. Nếu kết quả thử lại lần 2 dương tính trên mẫu nào thì mẫu đó được xem là dương tính; Nếu kết quả thử lại lần 2 âm tính thì mẫu được xem là âm tính.

Xử lý thống kê:

Sử dụng phân phối Chi bình phương (Chi-square) của phần mềm STATA để khảo sát mối liên quan giữa tỷ lệ dương tính và các yếu tố dịch tễ: Giới tính, nhóm tuổi, số lần hiến máu và nhóm máu.

Biến số 1: tỷ lệ dương tính HBV-DNA

Biến số 2: giới tính (nam, nữ), tuổi (18-30, 31-50, trên 50 tuổi), số lần hiến máu, nhóm máu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tỷ lệ HBV-DNA dương tính bằng kỹ thuật NAT

Khảo sát 106.856 người hiến máu tình nguyện âm tính với xét nghiệm HBsAg, xác định 61 người dương tính với xét nghiệm HBV-DNA. Do đó, tỷ lệ nhiễm OBI là 0,06%.

Mối liên quan giữa tỷ lệ dương tính HBV DNA với một số yếu tố dịch tễ

Thực hiện thống kê tỷ lệ nhiễm viêm gan B tiềm ẩn theo giới tính, nhóm tuổi, đối tượng hiến máu và nhóm máu, chúng tôi thu được kết quả như bảng 1, 2, 3, 4.

Giới tính

Bảng 1: Tỷ lệ HBV-DNA dương tính ở người hiến máu theo giới tính

Yếu tố	Dương tính N (%)	Âm tính N (%)	Tổng cộng N (%)
Nam	31 (0,06)	52.709 (99,94)	52.740 (100)
Nữ	30 (0,06)	54.086 (99,94)	54.116 (100)
Tổng cộng	61 (0,06)	106.795 (99,94)	106.856 (100)
P	0,819		

Tỷ lệ HBV-DNA dương tính ở nam và nữ như nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$);

Độ tuổi hiến máu

Bảng 2: Tỷ lệ HBV-DNA dương tính ở người hiến máu theo độ tuổi người hiến

Yếu tố	Dương tính N (%)	Âm tính N (%)	Tổng cộng N (%)
≤ 30	21 (0,03)	60.060 (99,97)	60.081 (100)
31-50	22 (0,06)	39.586 (99,94)	39.608 (100)
> 50	18 (0,25)	7.149 (99,75)	7.167 (100)
Tổng cộng	61 (0,06)	106.795 (99,94)	106.856 (100)
P	< 0,05		

Ghi chú: N là tổng số mẫu nghiên cứu.

Tỷ lệ người hiến máu dương tính với HBV-DNA ở cả ba nhóm tuổi có sự khác biệt ($p < 0,05$). Tỷ lệ nhiễm thấp nhất ở độ tuổi "≤ 30" chiếm tỷ lệ 0,03%, tỷ lệ nhiễm cao nhất là ở độ tuổi "> 50".

Đối tượng người hiến máu

Bảng 3: Tỷ lệ HBV-DNA dương tính theo đối tượng người hiến

Yếu tố	Dương tính N (%)	Âm tính N (%)	Tổng cộng N (%)
Người mới	29 (0,08)	34.503 (99,92)	34.532 (100)
Người hiến lặp lại	32 (0,04)	72.292 (99,96)	72.324 (100)
Tổng cộng	61 (0,06)	106.795 (99,94)	106.856 (100)
P	0,011		

Tỷ lệ người hiến máu dương tính với HBV-DNA ở người mới hiến lần đầu cao hơn người hiến lặp lại ($p < 0,05$).

Nhóm máu của người hiến

Bảng 4: Tỷ lệ HBV-DNA dương tính ở người hiến máu theo nhóm máu

Yếu tố	Dương tính N (%)	Âm tính N (%)	Tổng cộng N (%)
A	15 (0,07)	22.159 (99,93)	22.174 (100)
B	19 (0,06)	31.791 (99,94)	31.810 (100)
AB	6 (0,09)	6.310 (99,91)	6.316 (100)
O	21 (0,05)	46.535 (99,95)	46.556 (100)
TỔNG CỘNG	61 (0,06)	106.795 (99,94)	106.856 (100)
P	0.357		

Ghi chú: N là tổng số mẫu nghiên cứu.

Tỷ lệ người hiến máu dương tính với HBV-DNA ở người hiến máu nhóm AB là cao nhất (chiếm tỷ lệ 0,09%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa về mặt thống kê (p > 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ nhiễm viêm gan B tiềm ẩn

Khảo sát 106.856 người hiến máu tình nguyện âm tính với xét nghiệm HBsAg, xác định 61 người dương tính với xét nghiệm HBV-DNA. Do đó, tỷ lệ nhiễm OBI là 0,06%.

So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước, chúng tôi thấy tỷ lệ nhiễm OBI ở người hiến máu được xét nghiệm tại bệnh viện Truyền máu huyết học thấp hơn so với nghiên cứu khác trong nước trước đây (Bảng 5).

Bảng 5. Tỷ lệ nhiễm viêm gan B trong các nghiên cứu khác

Tác giả, năm nghiên cứu	OBI
Nghiên cứu của chúng tôi	0,06%
Phan Nguyễn Thanh Vân và cs (2016)[5]	0,097%
Phạm Lê Nhật Minh và cs (2015-2016)[6]	0,09%
Nguyễn Thị Thanh Dung và cs (2015-2019)[7]	0.096%
Đoàn Thành và cs (2015-2019)[8]	0,086%

Ngược lại, khi so sánh với các nghiên cứu tại các quốc gia khác trên thế giới, chúng tôi nhận thấy kết quả này ở mức cao. Theo nghiên cứu của Ramachandran và cộng sự[9] ở Hoa Kỳ giai đoạn 2009 – 2015, tỷ lệ nhiễm OBI là 0,0017%. Một nghiên cứu khác của Dong Hee Seo[10] tại Nam Hàn. Quốc năm 2012, tỷ lệ nhiễm OBI ở người hiến máu là 8,55 trên 1 triệu người, tương đương 0,00085%. Nghiên cứu của Rajesh Kumar[11] năm 2016 tại Ấn Độ, tỷ lệ nhiễm OBI (0,058%) cũng thấp hơn nhiều so với nghiên cứu hiện tại. Nghiên cứu của Soisaang Ph và cs[12] cũng nhấn mạnh sự khác biệt của tỷ lệ nhiễm OBI giữa các vùng khác nhau. Ở Đức tỷ lệ nhiễm OBI rất thấp xấp xỉ 0,00013% ở Đức, hay ở Nhật Bản là 0,00093%.

Mối liên quan giữa tỷ lệ dương tính HBV DNA với một số yếu tố dịch tễ

Giới tính

Dựa vào kết quả bảng 1 cho thấy tỷ lệ người hiến máu dương tính với HBV-DNA ở nam và nữ là như nhau, chiếm tỷ lệ là 0,06%. Kết quả này khác với một số nghiên cứu trên

thế giới. Theo nghiên cứu của Safic Stanic H và cộng sự[13] ở Croatia năm 2017 cũng báo cáo tỷ lệ nhiễm OBI ở Nam (86%) cao hơn ở Nữ (14%). Gần đây nhất, vào năm 2019 Zhang L[14] báo cáo tỷ lệ nhiễm OBI ở người hiến máu Trung Quốc cũng cho kết quả tương tự (tỷ lệ nhiễm OBI ở nam giới chiếm 71,2% trên tổng số ca nhiễm) và trong nghiên cứu của Ramachandran và cs[9] cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm OBI ở nam (65%) cao hơn nữ (35%). Ngoài ra, một số nghiên cứu trong nước của Nguyễn Thị Thanh Dung[7] ở Viện Huyết Học Truyền Máu Trung Ương, Đoàn Thành[8] ở ngân hàng máu Huế và Phan Nguyễn Thanh vân[5] tại bệnh viện Truyền máu Huyết học cũng ghi nhận kết quả tương tự. Tuy nhiên, tỷ lệ HBV-DNA dương tính không có sự khác biệt giữa nam giới và nữ giới, với mức ý nghĩa thống kê p > 0,05.

Độ tuổi hiến máu

Độ tuổi hiến máu có liên quan với tỷ lệ dương tính viêm gan B tiềm ẩn. Theo như một số nghiên cứu trong và ngoài nước, độ tuổi càng cao thì tỷ lệ nhiễm OBI cũng càng tăng. Điều này cũng được nghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ người hiến máu dương tính với HBV-DNA ở cả ba nhóm tuổi có sự khác biệt (p <0,05), thấp nhất ở độ tuổi "≤ 30" chiếm tỷ lệ 0,03%, tỷ lệ nhiễm cao nhất là ở độ tuổi "> 50".

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Dung (2015)[15] ghi nhận, tỷ lệ nhiễm OBI tăng dần từ 0,08% ở giới trẻ, tới 0,11% ở người Trung niên và 0,14% ở giới tuổi già. Nghiên cứu của Đoàn Thành cũng ghi nhận độ tuổi nhiễm OBI cao nhất cũng ở nhóm tuổi từ 41 đến 60 tuổi.

Nghiên cứu của Ramachandran[9] cũng cho thấy OBI thường gặp ở người lớn tuổi hơn (trung bình là 48 tuổi) và Abdella S[16] ở Ethiopia cho thấy, tuổi là một yếu tố dự báo quan trọng để có ít nhất một lần nhiễm HBV, HCV hoặc HIV. Tỷ lệ nhiễm ít nhất một tác nhân lây nhiễm qua đường truyền máu ở người hiến máu tăng lên khi tuổi của người hiến máu tăng lên. Tỷ lệ nhiễm HBV ở những người hiến máu trong nhóm tuổi 40-44 cao nhất là 1,3%.

Đối tượng người hiến máu

So sánh tỷ lệ dương tính giữa người hiến mới và người hiến lặp lại cho thấy tỷ lệ dương tính với HBV-DNA ở người mới hiến lần đầu cao hơn người hiến lặp lại (p <0,05). Điều này phù hợp với các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Le Chang[17] tại Trung Quốc thì tỷ lệ dương tính HBV ở người hiến mới so với người hiến lặp lại là 15,2 so với 0,5. Nghiên cứu của Đoàn Thành[8] ở Huế năm 2019 cũng ghi nhận kết quả tương tự, tỷ lệ nhiễm OBI ở người hiến máu lần đầu là 0,38% cao hơn ở người hiến nhắc lại (0,29%). Điều này cho thấy rằng sự quản lí tốt thông tin của người hiến máu cũng rất quan trọng trong sàng lọc máu và chất lượng của các phương pháp sàng lọc các tác nhân lây nhiễm qua đường truyền máu của mỗi khu vực, mỗi quốc gia. Ngoài ra, người hiến máu thường xuyên cũng hiểu rõ hơn về nguy cơ lây truyền qua đường máu nê biết đề phòng nguy cơ lây nhiễm.

Nhóm máu của người hiến

Mỗi lần truyền máu đều có nguy cơ mắc bệnh truyền máu. Nhóm máu ABO được xác định theo di truyền và được cho là có liên quan đến tính nhạy cảm với bệnh tật. Nghiên cứu hiện tại cho thấy, tỷ lệ người hiến máu dương tính với HBV-DNA ở người hiến nhóm AB là cao nhất (chiếm tỷ lệ 0,09%), thấp nhất là ở người hiến nhóm O (0,05%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa về mặt thống kê (p > 0,05). Kết quả này khác so với các nghiên cứu trước đây.

Một nghiên cứu của Liu J và cộng sự[18] tại Trung Quốc (2010-2012) ghi nhận: Tỷ lệ nhiễm viêm gan B cao hơn đáng kể ở những người tham gia nhóm máu O so với những người tham gia nhóm máu ABO khác ở cả nam và nữ (tất cả p<0,001). Các mô hình đa biến cho thấy, so với nhóm máu AB, những người tham gia nhóm máu O và nhóm A có nguy cơ nhiễm HBV cao hơn, sau khi kiểm soát các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn khác.

Nghiên cứu của Oladeinde BH[19] ở những người trẻ Nigeria năm 2022, tỷ lệ nhiễm HBV ở những người có nhóm máu B là cao nhất 24/496 (4,5%). Không có trường hợp lây nhiễm nào được ghi nhận trong số những người tham gia nhóm máu AB. Nhìn chung, sự khác biệt tỷ lệ nhiễm HBV không có ý nghĩa thống kê (P > 0,05) đối với nhóm máu ABO.

Sàng lọc HBV DNA NAT đang được áp dụng để sàng lọc túi máu tại tất cả các ngân hàng máu. Các nghiên cứu từ các nước có tỷ lệ nhiễm HBV thấp, trung bình và cao đã chứng minh hiệu năng NAT trong giai đoạn cửa sổ nhiễm HBV và nhiễm HBV tiềm ẩn ở người hiến máu. Từ đó, giảm tỷ lệ lây nhiễm HBV trong truyền máu. Như vậy, nhờ việc áp dụng kỹ thuật NAT trong xét nghiệm sàng lọc, một là giúp người hiến máu phát hiện sớm bệnh để phòng ngừa và chữa trị, hai là để bảo vệ những người cần tiếp nhận máu không bị lây nhiễm qua con đường truyền máu. Tuy kỹ thuật sàng lọc NAT đã được ứng dụng ở nước ta từ năm 2015 ở các ngân hàng máu lớn, nhưng chưa được người dân tin dùng nhiều. Vì vậy, cần khuyến cáo người dân sử dụng kết hợp xét nghiệm huyết thanh học và kỹ thuật NAT trong xét nghiệm máu. Với sự kết hợp này sẽ giúp rút ngắn thời gian cửa sổ rất đáng kể trong việc phát hiện các virus lây nhiễm có trong mẫu máu, giảm thiểu sai sót và cho kết quả phân tích chính xác và đáng tin cậy.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ người hiến máu nhiễm OBI ở Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. HCM giai đoạn (11/2022 - 04/2023) là 0,06%.

Xét nghiệm NAT giúp xác định thêm 61 trường hợp nhiễm Viêm gan B mà xét nghiệm sàng lọc HBsAg không phát hiện. Nhờ vậy, giúp loại bỏ các sản phẩm máu từ những người hiến máu mang virus HBV tiềm ẩn. Điều này càng khẳng định hiệu năng và vai trò của kỹ thuật NAT trong việc sàng lọc túi máu, góp phần cung cấp các chế phẩm máu an toàn cho người nhận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization.** World Hepatitis Summit 2022 urges action to eliminate viral hepatitis as unexplained hepatitis cases in children rise globally. Accessed on 9 Step 2023, https://www.who.int/news/item/07-06-2022-world-hepatitis-summit-2022-urges-action-to-eliminate-viral-hepatitis-as-unexplained-hepatitis-cases-in-children-rise-globally.
2. **Bộ Y tế,** Quyết định số 4531/QĐ-BYT. Quyết định về việc ban hành kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan vi rút giai đoạn 2021-2025 5-7 (2021).
3. **World Health Organization.** Hepatitis: How can I protect myself from hepatitis B? Accessed on 9 Step 2023, https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/hepatitis-b-how-can-i-protect-myself.
4. **Bộ Y Tế,** Hướng dẫn hoạt động truyền máu. Thông tư 26/2013/TT-BYT (2013).
5. **Phan Nguyễn Thanh Vân, Hoàng Như Mai, Trần Thị Trang, và cs.** Nhận xét hiệu quả sàng lọc virus HBV, HCV, HIV của máu và chế phẩm máu bằng kỹ thuật NAT

(Nucleic acid Testing). Tạp chí Y Học TPHồ Chí Minh. 2017;21:215-221.

6. **Phạm Lê Nhật Minh, Trần Văn Bảo, Nguyễn Trường Sơn, và cs.** Ứng dụng kỹ thuật xét nghiệm Nucleic acid (NAT) trong sàng lọc máu tại trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy- Bệnh viện Chợ Rẫy TP.HCM. Y Học TP Hồ Chí Minh. 2017;21(3).
7. **Nguyễn Thị Thanh Dung, Trần Vân Chi, Trần Thị Thúy Lan, et al.** Đánh giá kết quả xét nghiệm sàng lọc HBV, HCV, HIV, giang mai ở đơn vị máu tiếp nhận tại Viện Huyết Học-Truyền Máu TW giai đoạn 2015-2019. Tạp Chí Y Học Việt Nam. 2020;496:118-127.
8. **Đoàn Thành, Đồng Sĩ Sằng, Thái Hồng Chuyên, và cs.** Nghiên cứu tình hình nhiễm HBV, HCV, HIV và giang mai bằng kỹ thuật miễn dịch và NAT ở những người hiến máu tình nguyện thuộc trung tâm truyền máu khu vực Huế từ 2015-2019. Tạp chí y học Việt Nam. 496:108-117.
9. **Ramachandran S, Groves JA, Xia GL, et al.** Recent and occult hepatitis B virus infections among blood donors in the United States. Transfusion. 2019;59(2):601-611. doi:10.1111/trf.15057.
10. **Seo DH, Whang DH, Song EY, et al.** Occult hepatitis B virus infection and blood transfusion. World J Hepatol. Mar 27 2015;7(3):600-6. doi:10.4254/wjh.v7.i3.600.
11. **Kumar R, Kaur A, Gupta S, et al.** Detection and identification of occult hepatitis B virus infection among blood donors. Int J Med Sci Public Health 2016;5(10):2057-2061. doi:10.5455/ijmsph.2016.29022016399.
12. **Phikulsod S, Oota S, Tirawatnapong T, et al.** One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. Transfusion. Jun 2009; 49(6): 1126-35. doi: 10.1111/ j.1537-2995. 2009. 02176.x.
13. **Safic Stanic H, Babic I, Maslovic M, et al.** Three-Year Experience in NAT Screening of Blood Donors for Transfusion Transmitted Viruses in Croatia. Transfus Med Hemother. Nov 2017; 44(6): 415-420. doi: 10.1159/ 000457965.
14. **Zhang L, Chang L, Laperche S, et al.** Occult HBV infection in Chinese blood donors: role of N-glycosylation mutations and amino acid substitutions in S protein transmembrane domains. Emerg Microbes Infect. 2019;8(1):1337-1346. doi:10.1080/ 22221751.2019.1663130.
15. **Nguyễn Thị Thanh Dung.** Nghiên cứu sàng lọc vi rút HBV, HCV và HIV ở người hiến máu tại Viện Huyết Học-Truyền Máu Trung Ương năm 2013-2014. Đại học quốc gia Hà Nội; 2015.
16. **Abdella S, Moshago Berheto T, Tolera G, et al.** Sero-prevalence of transfusion transmittable infections: HIV, Hepatitis B, C and Treponema pallidum and associated factors among blood donors in Ethiopia: A retrospective study. PLoS One. 2020;15(10): e0241086. doi: 10.1371/ journal.pone. 0241086.
17. **Chang L, Zhao J, Guo F, et al.** Demographic characteristics of transfusion-transmitted infections among blood donors in China. BMC Infect Dis. Jun 11 2019;19(1): 514. doi:10.1186/s12879-019-4044-x.
18. **Liu J, Zhang S, Liu M, et al.** Distribution of ABO/Rh blood groups and their association with hepatitis B virus infection in 3.8 million Chinese adults: A population-based cross-sectional study. J Viral Hepat. Apr 2018;25(4):401-411. doi:10.1111/jvh.12829.
19. **Oladeinde BH, Olaniyan MF, Muhibi MA, et al.** Association between ABO and RH blood groups and Hepatitis B virus infection among young Nigerian adults. J Prev Med Hyg. Mar 2022; 63(1): E109-E114. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.1. 1967.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ SÀNG LỌC VI RÚT GÂY VIÊM GAN SIÊU VI B BẰNG KỸ THUẬT REALTIME-PCR TRÊN NGƯỜI HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN TẠI TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU CHỢ RẪY

Phạm Lê Nhật Minh[1,2], Trần Minh Nhi[1], Phan Thị Mỹ Kim[1], Trương Minh Bảo[1], Nguyễn Thị Nga[2], Lê Hoàng Oanh[1,2]

TÓM TẮT

Nhằm phát hiện sớm sự hiện diện của vi rút gây viêm gan siêu vi B ở giai đoạn cửa sổ, góp phần đảm bảo an toàn trong truyền máu, chúng tôi thực hiện đề tài này với các thông tin được tóm tắt như sau: **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả sàng lọc vi rút gây viêm gan siêu vi B bằng kỹ thuật realtime-PCR trên người hiến máu tình nguyện tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy. Đối tượng: Gồm 31.087 người hiến máu tình nguyện lần đầu và nhắc lại tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy-Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 02/2023 đến 04/2023. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu. **Kết quả:** Trong 31.087 người tham gia nghiên cứu, có 15.453 người hiến máu lần đầu và 15.634 người hiến máu nhắc lại. 15.453 người hiến máu lần đầu được xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký trước khi hiến máu, ghi nhận 15.039 người (97,32%) có kết quả âm tính và 414 người (2,68%) có kết quả dương tính. Kết quả xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang phát hiện thêm 83/30.673 (0,27%), trường hợp dương tính mà kỹ thuật miễn dịch sắc ký bỏ sót, trong đó có 77/15.039 (0,51%) trường hợp phát hiện ở người hiến máu lần đầu và chỉ có 6/15.634 (0,04%) trường hợp ở người hiến máu nhắc lại.Kết quả xét nghiệm HBV-DNA ghi nhận 14/30.404 (0,05% ≈ 1/2.172) trường hợp dương tính, trong đó có 9/14.830 (0,06%) trường hợp dương tính ở người hiến máu lần đầu và 5/15.574 (0,032%) trường hợp dương tính ở người hiến máu nhắc lại. **Kết luận:** Kỹ thuật xét nghiệm chất liệu di truyền của vi rút có thể phát hiện 14 trường hợp nhiễm HBV ở giai đoạn cửa sổ mà phương pháp huyết thanh học bỏ sót. Kỹ thuật này được xem là chốt chặn cuối cùng quan trọng nhất về mặt kỹ thuật có giá trị quyết định, góp phần không nhỏ đảm bảo An toàn truyền máu.

Từ khóa: Miễn dịch sắc ký, miễn dịch điện hóa phát quang, huyết thanh học, realtime-PCR.

SUMMARY

THE EVALUATION OF HBV SCREENING TEST BY REALTIME-PCR TECHNIC ON VOLUNTARY BLOOD DONORS AT CHO RAY BLOOD TRANSFUSION CENTER

Aim: We evaluated the effects of HBV screening test by Realtime-PCR technic on voluntary blood donors at Cho Ray blood transfusion center of Cho Ray hospital in Ho Chi Minh City, Vietnam. **Methods**: We tested31.087 voluntary blood donors from February, 2023 to April, 2023. First, the first-time donors were screened by rapid HBsAg using

[1]*Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy - Bệnh viện Chợ Rẫy*
[2]*Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Lê Nhật Minh
ĐT: 0919223989
Email: stevenminh79@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

immunochromatographic test. Second, only the negative first-time donors with rapid HBsAg and retained donors continuously were tested by using the serological methods included Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) for HBV. The positive samples were recorded and identified. Subsequently, the negative samples were tested by realtime-PCR test using HBV-DNA. **Results**: Out of 31,087 voluntary blood donors, there were 15,453 first-time donors and 15,634 retained donors. 15,453 first-time donors were tested HBsAg by rapid test and found 414 positive donors (2.68%). The remaining 30,673 negative first-time donors and retained donors were tested HBsAg by ECLIA technic and found 83 positive donors (0.27%). The last, 30,404 seronegative donors were tested HBV-DNA by realtime-PCR and detected 14 positive donors (0.05% ≈ 1/2,172) in the window period. **Conclusion**: In this study, we found that realtime-PCR techniccould detect 14 infected cases with HBVwhich were forgotten by serological methods. Therefore, screening HBV by realtime-PCR is a sensitive screening method to detect low viral load and shorten the window period of the virus infection to ensure the safety of blood transfusions.

Keywords: Immunochromatographic test, ECLIA, serology, realtime-PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là một trong những quốc gia có tỷ lệ nhiễm viêm gan siêu vi B (HBV) cao trên Thế Giới với khoảng 10-15% dân số [1]. Theo Tổ chức y tế Thế giới (WHO), hiện nay có thể phát hiện HBV trong giai đoạn đã nhiễm từ 30-60 ngày [2]. Đây chính là mối đe dọa đến an toàn trong truyền máu vì nếu lấy máu người đã nhiễm HBV trong giai đoạn này thì các xét nghiệm bằng phương pháp huyết thanh học có thể không phát hiện được sự hiện diện của vi rút, tuy nhiên nếu truyền máu thì hoàn toàn có khả năng lây nhiễm HBV cho bệnh nhân.

Kỹ thuật xét nghiệm chất liệu di truyền của vi rút thuộc phương pháp sinh học phân tử giúp phát hiện sớm sự hiện diện của vi rút ở giai đoạn cửa sổ, có thể phát hiện HBV-DNA ở ngày nhiễm thứ 25 so với ngày thứ 56 của phương pháp huyết thanh học [3]. Vì vậy, hướng đến mục đích phát hiện sớm sự hiện diện của HBV-DNA để ngăn kịp thời việc truyền máu có tác nhân gây bệnh cho bệnh nhân, chúng tôi thực hiện đề tài ***"Đánh giá hiệu quả sàng lọc vi rút gây viêm gan siêu vi B bằng kỹ thuật Realtime-PCR trên người hiến máu tình nguyện tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy".***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

31.087 người hiến máu tình nguyện lần đầu và nhắc lại tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy-Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 02/2023 đến 04/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người hiến máu đạt tiêu chuẩn đăng ký hiến máu toàn phần thể tích 350ml theo quy định của Thông tư 26/2013/TT-BYT của Bộ Y Tế ban hành ngày 16/9/2013 về hướng dẫn hoạt động truyền máu [10].

***Tiêu chuẩn loại trừ*:** Những trường hợp không đủ điều kiện hiến máu theo quy định của Thông tư 26/2013/TT-BYT của Bộ Y Tế ban hành ngày 16/9/2013 về hướng dẫn hoạt động truyền máu [10]. Những người hiến máu có kết quả xét nghiệm huyết thanh học dương tính với các tác nhân HIV và/hoặc HCV và/hoặc Giang mai.

2.2. Vật liệu, thuốc thử và trang thiết bị

Mẫu máu trích từ đầu ngón tay của người hiến máu lần đầu.

4 ml máu đông và 6 ml máu chống đông EDTA của người hiến máu lần đầu và nhắc lại.

Bộ sinh phẩm Alere Determine HBsAg 2 xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký của Abbott.

Bộ sinh phẩm Elecsys HBsAg II xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang trên hệ thống xét nghiệm tự động Cobas e 6000 của Roche.

Bộ sinh phẩm Cobas®MPX-96 xét nghiệm đồng thời chất liệu di truyền của HBV (HBV-DNA), HCV (HCV-RNA) và HIV (HIV-RNA) bằng kỹ thuật Realtime-PCR trên hệ thống phân tích tự động Cobas® 6800/8800 của Roche.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Thực hiện kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch sắc ký thuộc phương pháp huyết thanh học để sàng lọc phát hiện nhanh HBsAg ở người hiến máu lần đầu với sinh phẩm Alere Determine HBsAg 2 của Abbott. Độ nhạy 97,2% và độ đặc hiệu 99,6% [4].

Thực hiện kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang thuộc phương pháp huyết thanh học để phát hiện HBsAg ở người hiến máu lần đầu có kết quả xét nghiệm nhanh âm tính với HBsAg và người hiến máu nhắc lại trên hệ thống xét nghiệm tự động Cobas e 6000 của Roche với sinh phẩm Elecsys HBsAg II. Độ nhạy 100% và độ đặc hiệu ≥ 99,95% [5].

Thực hiện kỹ thuật xét nghiệm Realtime-PCR thuộc phương pháp sinh học phân tử để phát hiện HBV-DNA bằng hệ thống xét nghiệm tự động Cobas® 6800/8800 của Roche với bộ sinh phẩm Cobas®MPX-96đối với người hiến máu lần đầu và nhắc lại có kết quả âm tính với HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang. Độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 100% [6].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đối tượng tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu tuyển chọn được 31.087 người tham gia, trong đó có 15.453 người hiến máu lần đầu và 15.634 người hiến máu nhắc lại. Những người hiến máu nhắc lại được tiếp nhận máu sau khi đạt tiêu chuẩn về huyết sắc tố. Người hiến máu lần đầu được xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký trước khi hiến máu. Chỉ những người hiến máu có kết quả âm tính với xét nghiệm nhanh HBsAg sẽ được tiếp tục hiến máu, người có kết quả dương tính sẽ bị trì hoãn hiến máu theo quy định.

Bảng 1: Đối tượng người hiến máu tình nguyện tham gia nghiên cứu

STT	Người hiến máu tình nguyện	Số lượng	%
1	Hiến máu lần đầu	15.453	49,71
2	Hiến máu nhắc lại	15.634	50,29
Tổng cộng		**31.087**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ người hiến máu lần đầu và hiến máu nhắc lại tham gia nghiên cứu không có sự khác biệt.

3.2 Kết quả xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký

15.453 người hiến máu lần đầu được xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký trước khi hiến máu. Kết quả nghiên cứu được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký

STT	Kết quả xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký	Hiến máu lần đầu (Người)	
		Số lượng	%
1	Âm tính	15.039	97,32
2	Dương tính	414	2,68
Tổng cộng		**15.453**	**100**

Nhận xét: Trong 15.453 người hiến máu lần đầu được xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký, ghi nhận 15.039 người (97,32%) có kết quả âm tính và 414 người (2,68%) có kết quả dương tính.

3.3. Kết quả xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang

Trong 31.087 người tham gia nghiên cứu, có 414 người hiến máu lần đầu có kết quả dương tính với xét nghiệm nhanh HBsAg. Những người này không thể hiến máu và bị trì hoãn hiến máu theo quy định. Vì vậy, tổng số người được hiến máu và được xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang sẽ là 30.673 người, bao gồm 15.039 người hiến máu lần đầu và 15.634 người hiến máu nhắc lại.

Bảng 3: Kết quả xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang

STT	Kết quả xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang	Hiến máu lần đầu (Người)		Hiến máu nhắc lại (Người)	
		Số lượng	%	Số lượng	%
1	Âm tính	14.962	99,49	15.628	99,96
2	Dương tính	77	0,51	6	0,04
Cộng		**15.039**	**100**	**15.634**	**100**
Tổng cộng		**30.673**			

Nhận xét: Xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang đã phát hiện 83 trường hợp dương tính, trong đó ghi nhận 77 trường hợp phát hiện ở người hiến máu lần đầu (0,51%) và chỉ có 6 trường hợp ở người hiến máu nhắc lại (0,04%).

3.4. Kết quả xét nghiệm HBV-DNA của người hiến máu tình nguyện

Trong 30.673 người tham gia nghiên cứu được xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang, phát hiện được 83 người có kết quả dương tính, trong đó ghi nhận 77 người hiến máu lần đầu và 6 người hiến máu nhắc lại. Đồng thời, nghiên cứu ghi nhận thêm 186 người có kết quả dương tính với HIV và/hoặc HCV và/hoặc giang mai. Tất cả những người có kết quả dương tính với các tác nhân trên đều được loại khỏi nghiên cứu. Như vậy, còn lại 30.404 người âm tính với HBsAg và các tác nhân HIV, HCV, Giang mai được tiếp tục xét nghiệm HBV-DNA, HCV-RNA và HIV-RNA bằng kỹ thuật xét nghiệm Realtime-PCR thuộc phương pháp sinh học phân tử.

Bảng 4: Kết quả xét nghiệm HBV-DNA của người hiến máu lần đầu và nhắc lại

STT	Kết quả xét nghiệm HBV-DNA bằng kỹ thuật xét nghiệm Realtime-PCR	Hiến máu lần đầu (Người)		Hiến máu nhắc lại (Người)	
		Số lượng	%	Số lượng	%
1	Âm tính	14.821	99,94	15.569	99,97
2	Dương tính	9	0,06	5	0,03
Cộng		**14.830**	**100**	**15.574**	**100**
Tổng cộng		**30.404**			

Nhận xét: Trong 30.404 người được xét nghiệm, kết quả xét nghiệm HBV-DNA ghi nhận 14 trường hợp dương tính, trong đó 9 trường hợp dương tính ở người hiến máu lần đầu và 5 trường hợp dương tính ở người hiến máu nhắc lại. Tỷ lệ phát hiện HBV-DNA dương tính ghi nhận là 0,05% ≈ 1/2.172.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đối tượng tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu tuyển chọn được 31.087 người tham gia, trong đó có 15.453 người hiến máu lần đầu (49,71%) và 15.634 người hiến máu nhắc lại (50,29%) (Bảng 1). Tỷ lệ người hiến máu lần đầu và hiến máu nhắc lại tham gia nghiên cứu không có sự khác biệt. Theo Tổ chức y tế Thế Giới (WHO), người hiến máu nhắc lại được xem là người hiến máu an toàn và là đối tượng được khuyến khích duy trì trong chiến lược vận động hiến máu tình nguyện của mỗi Quốc gia. Nguồn lực để vận động hiến máu nhắc lại sẽ thấp hơn nhiều so với người chưa bao giờ tham gia hiến máu [7].

Tỷ lệ người hiến máu nhắc lại trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn chưa cao (50,29%), thấp hơn so nghiên cứu của tác giả Đoàn Thành và cộng sự tại Huế năm 2020 (67,91%) [8], Hoàng Văn Phóng và cộng sự tại Hải Phòng năm 2022 (62%) [9]. Đây cũng là một trong những thách thức và mục tiêu chúng tôi đang tập trung giải quyết nhằm nâng cao tỷ lệ người hiến máu nhắc lại an toàn đầu vào để đảm bảo an toàn truyền máu ở đầu ra trong chuỗi hoạt động của Trung tâm truyền máu.

4.2. Kết quả xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký

15.453 người hiến máu lần đầu được xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký trước khi hiến máu, ghi nhận 15.039 người (97,32%) có kết quả âm tính và 414 người (2,68%) có kết quả dương tính (Bảng 2).

Tỷ lệ người hiến máu tình nguyện lần đầu có kết quả dương tính với xét nghiệm nhanh HBsAg ghi nhận trong nghiên cứu khá thấp (2,68%) so với tỷ lệ nhiễm HBV trong quần thể người Việt Nam (10-15%) [1]. Hiện nay, Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy đang thực hiện chiến lược tuyển chọn người hiến máu an toàn từ đầu vào. Chiến lược này gồm 5 giai đoạn, trong đó tập trung vào giai đoạn đầu tiên cũng là giai đoạn quan trọng nhất, đó là cung cấp những thông tin cần thiết về tiêu chuẩn của người hiến máu an toàn theo Thông tư 26 của Bộ Y Tế [10] để cho người hiến máu tự sàng lọc chính bản thân mình trước khi đăng ký tham gia hiến máu và giai đoạn 3 là xét nghiệm huyết sắc tố cho người hiến máu và xét nghiệm nhanh HBsAg đối với người hiến máu lần đầu bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký với sinh phẩm xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhằm phát hiện và ngăn chặn kịp thời những trường hợp HBV dương tính hiến máu, gây lãng phí cho

chính người hiến máu và chi phí xét nghiệm, bảo quản, hủy máu…của cơ sở y tế.

Tỷ lệ người hiến máu lần đầu được phát hiện HBsAg dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi (2,68%) có sự tương đồng với các tác giả Nguyễn Xuân Thành và cộng sự tại bệnh viện TW Quân đội 108 năm 2021 (2,7%) [11], Phạm Văn Hùng và cộng sự ở bệnh viện đại học Y Hà Nội (2,5%) [12] và thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Từ Minh và cộng sự tại các tỉnh đồng bằng sông Cửu Long (4,26%) [13], có thể do hiện nay Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy đang thực hiện hiệu quả chiến lược tuyển chọn người hiến máu an toàn từ đầu vào.

4.3. Kết quả xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật điện hóa phát quang

Trong 31.087 người tham gia nghiên cứu, có 414 người hiến máu lần đầu có kết quả dương tính với xét nghiệm nhanh HBsAg, bị trì hoãn hiến máu theo quy định. Như vậy, tổng số người được hiến máu nhắc lại và người hiến máu lần đầu có kết quả âm tính với xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký được xét nghiệm lại HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang tại phòng xét nghiệm của trung tâm là 30.673 người, bao gồm 15.039 người hiến máu lần đầu và 15.634 người hiến máu nhắc lại. Kết quả phát hiện thêm 83/30.673(0,27%) trường hợp dương tính với HBsAg, trong đó 77/15.039(0,51%) trường hợp phát hiện ở người hiến máu lần đầu và chỉ có 6/15.634 (0,04%) trường hợp ở người hiến máu nhắc lại (Bảng 3). Kết quả xét nghiệm bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu≥ 99,95% mà chúng tôi thực hiện trong nghiên cứu, giúp phát hiện thêm 10% nữa tỷ lệ người hiến máu dương tính với HBV mà với kỹ thuật miễn dịch sắc ký đã bỏ sót.

Khi so sánh giữa tỷ lệ phát hiện HBV dương tính ở người hiến máu bằng phương pháp huyết thanh học sau khi đã có kết quả xét nghiệm nhanh HBsAg âm tính ở người hiến máu lần đầu hoặc đủ tiêu chuẩn hiến máu ở người hiến máu nhắc lại tại Việt Nam đối với các tác giả trong nước, chúng tôi nhận thấy rằng: Kết quả của chúng tôi (0,27%) thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Dung và cộng sự tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương-Hà Nội năm 2022 (0,59%) [14], Đoàn Thành và cộng sự tại Huế năm 2020 (0,44%) [8], Nguyễn Thị Xuyên và cộng sự tại bệnh viện đa khoa vùng Tây Nguyên năm 2022 (0,39%) [15], có thể do sự khác biệt về vùng miền hoặc do chiến lược tuyển chọn người hiến máu an toàn mà chúng tôi đang thực hiện thực sự phát huy tính hiệu quả.

Bên cạnh đó, ở đối tượng người hiến máu lần đầu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (0,51%) cũng thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Dung và cộng sự tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương Hà Nội năm 2022 (1,64%) [14], Hoàng Văn Phóng và cộng sự tại Hải Phòng năm 2022 (1,16%) [9] và có sự tương đồng với tác giả Từ Minh và cộng sự tại các tỉnh đồng bằng sông Cửu Long (0,55%) [13], tác giả Nguyễn Xuân Thành và cộng sự tại bệnh viện TW Quân đội 108 năm 2021 (0,4%) [11], Phạm Văn Hùng và cộng sự ở bệnh viện đại học Y Hà Nội năm 2022 (0,4%) [12].

Trong quá trình làm tổng quan tài liệu, chúng tôi chưa tìm thấy thông tin các tác giả nước ngoài báo cáo về việc sử dụng xét nghiệm nhanh để sàng lọc trước việc nhiễm HBV ở người hiến máu lần đầu như tại Việt Nam, có thể do tình hình dịch tễ nhiễm HBV tại các nước châu Âu, châu Mỹ và một số

nước châu Á khá thấp. Hầu hết các báo cáo đều tập trung về kết quả xét nghiệm sàng lọc bằng phương pháp huyết thanh học tại phòng xét nghiệm sau khi đã tiếp nhận máu từ người hiến.

Khi so sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả ngoài nước về tình hình nhiễm HBV, kết quả nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn khá cao. Theo tác giả Heli Harvala và cộng sự trong một nghiên cứu về tình hình nhiễm HBV ở người hiến máu thực hiện tại Anh trong vòng 10 năm, từ 2009-2018 và công bố năm 2021, với 18.644.836 lượt người hiến máu, ghi nhận tỷ lệ nhiễm HBV là 6,9/100.000 lượt người, trong đó tỷ lệ người tham gia nghiên cứu thuộc chủng tộc người Châu Á và Châu Phi có tỷ lệ nhiễm cao hơn, tuần tự là 187/100.000 và 252/100.000 lượt người hiến máu [16]. Tác giả Ling Li và cộng sự trong nghiên cứu về tình hình nhiễm các bệnh lây nhiễm qua đường truyền máu tại 6 trung tâm máu ở Trung Quốc trong 12 tháng với 558.089 lượt người tham dự. Qua nghiên cứu, phát hiện tỷ lệ nhiễm HBV là 56,53/100.000 lượt người hiến máu [17]. Ngoài ra, chúng tôi cũng tìm được một nghiên cứu về tình hình nhiễm HBV khá cao (14,78%) ở người hiến máu tại một ngân hàng máu của bệnh viện thuộc trường đại học tại Bamako-Mali, Châu Phi do tác giả Aude Jary và cộng sự tại Pháp thực hiện [18].

4.4. Kết quả xét nghiệm HBV-DNA của người hiến máu tình nguyện

Trong 30.673 người tham gia nghiên cứu được xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang, phát hiện được 83 người có kết quả dương tính, đồng thời ghi nhận thêm 186 người có kết quả dương tính/chưa xác định với HIV và/hoặc HCV và/hoặc Giang mai và bị loại khỏi nghiên cứu. Do những yếu tố trên không thuộc mục tiêu nghiên cứu nên chúng tôi sẽ không trình bày chi tiết. Như vậy, còn lại 30.404 người âm tính với HBsAg và các tác nhân HIV, HCV, Giang mai được tiếp tục xét nghiệm chất liệu di truyền của vi rút bằng kỹ thuật realtime-PCR thuộc phương pháp sinh học phân tử, trong đó có HBV-DNA.

Trong 30.404 người được xét nghiệm chất liệu di truyền của vi rút, kết quả xét nghiệm HBV-DNA ghi nhận thêm 14/30.404(0,05%) trường hợp dương tính mà phương pháp huyết thanh học không phát hiện được, trong đó có 9/14.830 (0,06%) trường hợp dương tính ở người hiến máu lần đầu và 5/15.574 (0,032%) trường hợp dương tính ở người hiến máu nhắc lại. Tỷ lệ chung phát hiện HBV-DNA dương tính ghi nhận là 1/2.172. Kết quả của chúng tôi (0,05% ≈ 1/2.172) thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Dung và cộng sự tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương-Hà Nội năm 2022 (0,081%, 1/1.233) [14], Đoàn Thành và cộng sự tại Huế năm 2020 (0,086%) [8] và cao hơn so với kết quả của tác giả Nguyễn Thị Xuyên và cộng sự tại bệnh viện đa khoa vùng Tây Nguyên năm 2022 (0,023%) [15].

Ở đối tượng người hiến máu lần đầu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (0,06%) cũng thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Dung và cộng sự tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương Hà Nội năm 2022 (0,142%) [14] và có sự tương đồng với tác giả Từ Minh và cộng sự tại các tỉnh đồng bằng sông Cửu Long (0,058%) [13]. Do khác nhau về vùng dịch tễ và một số yếu tố liên quan khác, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ phát hiện HBV-DNA ở người hiến máu cao hơn khi so sánh với các tác giả ngoài nước. Tác giả Pierre Cappy

trong một nghiên cứu thực hiện tại Pháp với cơ sở dữ liệu thu thập trong 20 năm về tình hình nhiễm HBV ở người cho máu, phát hiện trong 30.977.753 mẫu máu, có 2.212 mẫu máu dương tính với HBV-DNA (0,0071%) [19]. Tác giả Roger Y. Dodd và cộng sự tại Mỹ trong một nghiên cứu 10 năm từ 2007-2016 về tình hình sàng lọc HIV, HCV, HBV đối với đơn vị máu hiến tại hội Chữ Thập Đỏ Mỹ, trong đó dữ liệu xét nghiệm sàng lọc HBV được thu thập từ năm 2009-2016 là 42.471.797 lượt người, kết quả ghi nhận có 2.556 lượt người có HBV dương tính bằng phương pháp huyết thanh học và có khoảng 665 lượt người có HBV-DNA dương tính. Tỷ lệ phát hiện HBV ở người hiến máu lần đầu cao gấp 26,53 lần (2892/109) người hiến máu nhắc lại [20]. Theo viện Robert Koch - Viện thống kê và phân tích các dữ liệu dịch tễ học của Đức về nguy cơ lây nhiễm các bệnh lây qua đường truyền máu, trong đó có HBV ở những người hiến máu, đã báo cáo rằng trong giai đoạn từ năm 2000 đến 2002, nếu không thực hiện xét nghiệm chất liệu di truyền của vi rút thì tỷ lệ nhiễm HBV là 1/230.000 đơn vị máu. Ngược lại, nếu được xét nghiệm thì tỷ lệ nguy cơ nhiễm các vi rút trên giảm xuống đáng kể đối với HBV là 1/620.000. Điều này có thể thấy rằng nếu áp dụng kỹ thuật xét nghiệm chất liệu di truyền của vi rút vào trong xét nghiệm sàng lọc máu sẽ làm giảm nguy cơ bị lây nhiễm HBV qua đường truyền máu xuống dưới 3 lần so với không xét nghiệm [21].

Một trong các giai đoạn của chiến lược tuyển chọn người hiến máu an toàn đang được áp dụng tại trung tâm truyền máu Chợ Rẫy là sử dụng lần lượt các kỹ thuật xét nghiệm từ đơn giản đến phức tạp đi kèm với các sinh phẩm có độ nhạy, độ đặc hiệu nâng cao dần để sàng lọc và tuyển chọn người hiến máu an toàn. Mỗi một kỹ thuật xét nghiệm áp dụng trong nghiên cứu đều có những giá trị ưu điểm và hạn chế khác nhau. Sinh phẩm thực hiện xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký có độ nhạy 97,2% và độ đặc hiệu 99,6%, có thể sử dụng mẫu thử là mẫu máu toàn phần trích trực tiếp từ ngón tay của người hiến máu, phù hợp cho việc tiếp nhận máu tại điểm lưu động với số lượng lớn người hiến máu [4]. Sinh phẩm xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 99,95% phù hợp để tiến hành tại phòng xét nghiệm của trung tâm trên hệ thống miễn dịch tự động hoàn toàn [5]. Cuối cùng, những mẫu thử có kết quả âm tính với HBsAg và các tác nhân khác sẽ được xét nghiệm chất liệu di truyền của vi rút bằng kỹ thuật realtime-PCR trên hệ thống xét nghiệm tự động Cobas® 6800/8800 của Roche với bộ sinh phẩm Cobas®MPX-96 có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 100%, đặc biệt có thể phát hiện HBV-DNA trong mẫu thử ở nồng độ rất thấp (1,4 IU/ml) [6]. Đây được xem là chốt chặn cuối cùng để tuyển chọn được đơn vị máu an toàn truyền cho người bệnh. Vì vậy, việc phối hợp các kỹ thuật xét nghiệm sẽ mang lại hiệu quả tối ưu là kỹ thuật sau sẽ giúp phát hiện sớm các tác nhân gây bệnh ở giai đoạn cửa sổ mà kỹ thuật trước bỏ sót do có độ nhạy/độ đặc hiệu cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Trong 31.087 người tham gia nghiên cứu, có 15.453 người hiến máu lần đầu và 15.634 người hiến máu nhắc lại:

15.453 người hiến máu lần đầu được xét nghiệm nhanh HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch sắc ký trước khi hiến máu, ghi nhận

15.039 người (97,32%) có kết quả âm tính và 414 người (2,68%) có kết quả dương tính.

Kết quả xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang phát hiện thêm 83/30.673 (0,27%) trường hợp dương tính, trong đó có 77/15.039 (0,51%) trường hợp phát hiện ở người hiến máu lần đầu mà kỹ thuật miễn dịch sắc ký bỏ sót và 6/15.634 (0,04%) trường hợp dương tính ở người hiến máu nhắc lại.

Kết quả xét nghiệm HBV-DNA bằng kỹ thuật realtime-PCR ghi nhận thêm 14/30.404 (0,05% ≈ 1/2.172) trường hợp dương tính, trong đó có 9/14.830 (0,06%) trường hợp dương tính ở người hiến máu lần đầu và 5/15.574 (0,032%) trường hợp dương tính ở người hiến máu nhắc lại.

Giá trị của xét nghiệm HBV-DNA bằng kỹ thuật Realtime-PCR giúp phát hiện sớm sự hiện diện của vi rút ở giai đoạn cửa sổ và đây được xem là chốt chặn cuối cùng quan trọng nhất về mặt kỹ thuật có giá trị quyết định để góp phần bảo đảm An toàn truyền máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đ.T.Phấn** (2012), Chương VIII: Bệnh nhiễm trùng truyền qua đường truyền máu, "Truyền máu hiện đại: Cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh", TP.Hà Nội, Nhà xuất bản giáo dục, 2012.
2. **WHO** (2022), "Hepatitis B",[Online]. Available: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b. [Accessed December 4th, 2022].
3. **H. Harvala, C.Reynolds, Z. Gibney, J. Derrick, S. Ijaz, K. L. Davison, S.Brailsford** (2021), "Hepatitis B infect ions among blood donors in England between 2009 and 2018 : Is an occult hepatitis B infection a risk for blood safety?", Transfusion, pp.1 –12, 2021.
4. **Package insert of Determine HBsAg 2**
5. **Package insert of Elecsys HBsAg II**
6. **Cobas®** MPX, Multiplex HIV, HCV & HBV nucleic acid test for use on the cobas® 6800/8800 Systems, 2021.
7. **WHO** (2009), Module 1: "Safe blood donation, Safe blood and blood products".
8. **Đoàn Thành, Đồng Sĩ Sằng, Thái Hồng Chuyên, Hoàng Đại Quốc, Trương Quốc Phong** (2020), "Nghiên cứu tình hình nhiễm HBV, HCV, HIV và giang mai bằng kỹ thuật miễn dịch và NAT ở người hiến máu tình nguyện thuộc Trung tâm truyền máu khu vực Huế từ 2015-2019", tạp chí y học Việt Nam, tập 496, số đặc biệt tháng 11/2020, trang 108-117.
9. **Hoàng Văn Phóng, Nguyễn Thị Thu Hiền, Nguyễn Hải Yến** (2022), "Đánh giá kết quả xét nghiệm HBV, HCV, HIV và Giang mai trong sàng lọc máu tại Trung tâm huyết học truyền máu Hải Phòng năm 2019-2021", tạp chí y học Việt Nam, tập 520, số đặc biệt tháng 11/2022, trang 173-181.
10. **Bộ Y Tế** (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT ngày 19/06/2013, "Hướng dẫn hoạt động truyền máu".
11. **Nguyễn Xuân Thành, Lê Huy Khôi, Ngô Quốc Việt, Ngô Thị Ngà, Phạm Thị Thu Hương** (2020), "Đánh giá thực trạng nhiễm viêm gan B ở người hiến máu tình nguyện lần đầu tại bệnh viện trung ương quân đội 108 năm 2020", tạp chí y học Việt Nam,tập 499, số 2, trang 177-179.
12. **Phạm Văn Hùng, Trần Hồng Trâm, Nguyễn Huy Bình** (2022), "Thực trạng viêm gan B của người hiến máu tình nguyện tại bệnh viện đại học Y Hà Nội năm 2021", tạp chí y học Việt Nam, tập 516, số 2, trang 37-40.

13. **Từ Minh, Nguyễn Xuân Khôi, Bùi Thị Thu Xuân, Nguyễn Anh Tử, Nguyễn Xuân Việt** (2022), "Khảo sát tỷ lệ xét nghiệm nhanh HBsAg dương tính đối với người hiến máu tình nguyện lần đầu tại các tỉnh khu vực đồng bằng sông Cửu Long năm 2022",tạp chí y học Việt Nam, tập 520, số đặc biệt tháng 11/2022, trang 210-215.
14. **Nguyễn Thị Thanh Dung, Trần Vân Chi, Trần Thị Thúy Lan, Nguyễn Thị Hương, Hoàng Văn Phương, Trần Thị Hoài Thu, Trần Ngọc Quế** (2022), "Đánh giá hiệu quả xét nghiệm sàng lọc NAT (Nucleic Acid Testing) ở người hiến máu tại Viện Huyết học-Truyền máu TW, giai đoạn 2015-2021", tạp chí y học Việt Nam, tập 520, số đặc biệt tháng 11/2022, trang 182-190.
15. **Nguyễn Thị Xuyên, Huỳnh Nghĩa, Trần Quang Huy, Vũ Thị Ngà** (2022), "Nghiên cứu hiệu quả sàng lọc vi rút HBV, HCV, HIV của đơn vị máu bằng kỹ thuật khuếch đại acid nucleic (kỹ thuật NAT) tại bệnh viện đa khoa vùng Tây Nguyên", tạp chí y học Việt Nam, tập 519 số 1, trang 332-335.
16. **H. Harvala, C.Reynolds, Z. Gibney, J. Derrick, S. Ijaz, K. L. Davison, S.Brailsford** (2021), "Hepatitis B infect ions among blood donors in England between 2009 and 2018 : Is an occult hepati tis B infection a risk for blood safety?", Transfusion, pp.1 –12, 2021.
17. **Ling Li, Tingting Han, Liang Zang, Libin Niu, Weifang Cheng, Hongkeng Lin, Ka Yi Li, Ruan Cao, Binghai Zhao, Yuqiang Liu, Guojin Ou, Xiao Liu, Yingjie Qi, Yanhua Li and Zhong Liu** (2017). BMC Infectious Diseases (2017) 17:754.
18. **A. Jary, S. Dienta,V.n Leducq,Q. L Hingrat,M. Cisse, A. B. Diarra, D. B. Fofana, A. Ba, M. Baby, C. J. Achenbach, R. Murphy, V. Calvez, A.G. Marcelin and A. I. Maiga** (2019), "Seroprevalence and risk factors for HIV, HCV, HBV and syphilis among blood donors in Mali", BMC Infectious Diseases, (2019)19.1064.https://doi.org/10.1186/s12879-019-4699-3.
19. **P Cappy, L Boizeau, D Candotti, S Le Cam, C Martinaud, J Pillonel, M Tribout, C Maugard, J Relave, P Richard, P Morel, S Laperche** (2022), "Insights on 21 Years of HBV Surveillance in Blood Donors in France", Viruses 2022, 14, 2507, 2022.
20. **Roger Y. Dodd, Lauren A. Crowder, James M. Haynes, Edward P. Notari, Susan L. Stramer, Whitney R. Steele** (2020). Screening Blood Donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-Year Trends in Prevalence, Incidence, and Residual Risk, 2007 to 2016. Transfusion Medicine Reviews 34 (2020) 81 –93.
21. **R Offergeld, D Faensen, S Ritter, O Hamouda** (2005), "Human immunodeficiency virus, hepatitis c and hepatitis b infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing", Euro surveillance, Volume 10, Issue 2, 01 February 2005.

ĐÁNH GIÁ XÉT NGHIỆM ABBOTT ARCHITECT HCV CORE ANTIGEN TRÊN MẪU MÁU LẤY TỪ NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2022

Nguyễn Thị Thanh Dung[1], Bạch Khánh Hoà[2], Trần Ngọc Quế[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá xét nghiệm Abbott Architect HCVcAg (HCV core antigen) trên các mẫu máu lấy từ người hiến máu năm 2022. **Đối tượng và phương pháp**: Phương pháp mô tả cắt ngang, thực hiện đánh giá trên 247 mẫu máu lấy từ người hiến máu đã được xác định đặc tính. **Kết quả**: Kết quả nghiên cứu cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính và giá trị dự đoán dương tính của xét nghiệm HCVcAg trên các mẫu máu lấy từ người hiến máu lần lượt là 96,6% (95% CI: 92,3 - 98,5), 100% (95% CI: 92,9 – 100), 90,9% (95% CI: 80,4 - 96,1) và 100% (95% CI: 97,4 - 100). Xét nghiệm HCVcAg có khả năng phát hiện HCV trên những mẫu có nồng độ HCV-ARN >3000 IU/mL. Xét nghiệm HCVcAg không phản ứng dương tính giả trên những mẫu âm tính với HCV-ARN nhưng dương tính với một trong các yếu tố HIV, HBsAg, giang mai, mẫu có triglyceride ≥2000mg/dL, hemoglobin ≥ 1000 mg/dL. **Kết luận**: Xét nghiệm HCVcAg có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính và giá trị dự đoán dương tính cao so với xét nghiệm định lượng HCV-ARN. HCVcAg có thể là một lựa chọn tốt khi phòng xét nghiệm không thể triển khai được xét nghiệm sinh học phân tử (Nucleic Acid Amplification Test - NAT) phát hiện HCV-ARN.

Từ khoá: Xét nghiệm HCVcAg, người hiến máu.

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
[2]*Trường Đại Học Thăng Long*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Dung
ĐT: 0973189294
Email: thanhdungnihbt@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 22/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

EVALUATION OF ABBOTT ARCHITECT HCV CORE ANTIGEN QUANTITATIVE TEST IN BLOOD DONATIONS SAMPLES AT THE INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN 2022

Objective: To evaluate HCVcAg on blood donation samples. **Subjects and methods**: The cross - sectional descriptive research, to do the evaluation on 247 blood donation samples which have been characterized. **Results**: The study results showed that the sensitivity, specificity, negative predictive and positive predictive value of quantitative HCVcAg in blood donation samples were respectively 96.6% (95% CI: 92.3-98.5), 100% (95% CI: 92.9 – 100), 90.9% (95% CI: 80.4 - 96.1) and 100% (95% CI: 97.4 - 100). HCVcAg test has able to detect HCV on samples that have concentration of HCV-ARN is over 3000 IU/mL. HCVcAg test did not give false positive on samples positive for one of following: HIV, HBsAg, syphilis; samples with triglyceride ≥ 2000 mg/dL, hemoglobin ≥ 1000 mg/dL. **Conclusions**: HCVcAg test has a high sensitivity, specificity, negative predictive and positive predictive value when compared with quantitative testing for HCV-RNA. HCVcAg

may be the best choice when HCV-RNA tested by NAT was not available.

Keywords: Evaluation of HCVcAg in blood donations, HCVcAg, HCV-ARN quantitative.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan C (Hepatitis C Virus - HCV) là một vấn đề ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khoẻ người dân trên toàn thế giới. Bệnh do HCV gây ra, có đặc điểm là thời gian ủ bệnh dài, các triệu chứng lâm sàng thường không rõ ràng, tỷ lệ nhiễm mạn tính và ung thư cao trong khi đó lại chưa có vắc xin phòng ngừa [1], [4].

Xét nghiệm kháng thể HCV (anti-HCV) là kỹ thuật phổ biến được sử dụng để xác định tình trạng đã hoặc đang nhiễm HCV, nhưng không phát hiện được những trường hợp nhiễm HCV ở giai đoạn sớm hoặc ở người suy giảm miễn dịch. Xét nghiệm HCV-ARN (xét nghiệm axit nucleic) với độ nhạy cao, kết quả đáng tin cậy có thể khắc phục được nhược điểm của kỹ thuật huyết thanh học [6]. Nhưng xét nghiệm HCV-ARN chỉ có thể áp dụng tại các cơ sở chuyên khoa cần đầu tư thiết bị, hóa chất và nhân lực [1] vì vậy gây khó khăn trong việc tiếp cận chẩn đoán sớm nhiễm HCV trong cộng đồng. Xét nghiệm kháng nguyên lõi HCV (HCV Core Antigen – HCVcAg) với nguyên lý miễn dịch hoá phát quang có ưu điểm có thể phát hiện nhiễm HCV sớm, chỉ muộn hơn sau xét nghiệm HCV-ARN khoảng 5-7 ngày và sớm hơn nhiều so với xét nghiệm anti-HCV [6] đã nhanh chóng được chỉ định sử dụng trong chẩn đoán nhiễm HCV và theo dõi liệu pháp kháng virus [1].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá xét nghiệm HCVcAg kỹ thuật hoá phát quang, kỹ thuật miễn dịch gắn men trên mẫu máu lấy từ người hiến máu sử dụng kỹ thuật định lượng HCV-ARN làm tiêu chuẩn [3, 6,7]. Ở Việt Nam, các nghiên cứu đa số tập trung ở mẫu trên bệnh nhân chạy thận nhân tạo, người tiêm chích ma tuý [8], chưa có nghiên cứu thực hiện trên mẫu máu lấy từ người hiến máu. Chính vì vậy nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính, khoảng phát hiện của xét nghiệm Abbot Architect HCVcAg, lấy xét nghiệm định lượng HCV-ARN làm tiêu chuẩn so sánh.

2. Đánh giá khả năng phản ứng chéo của xét nghiệm Abbot Architect- HCVcAg trên mẫu HCV-ARN âm tính nhưng dương tính với một trong các xét nghiệm/yếu tố HBV, HIV, giang mai, mẫu có triglycerid hoặc hemoglobin cao.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1: Gồm các mẫu lấy từ người hiến máu có kết quả xét nghiệm âm tính với HBsAg, HIV và giang mai trong đó có:

- 147 mẫu dương tính với HCV-ARN để đánh giá độ nhạy và giá trị dự đoán dương tính của xét nghiệm Abbott Architect HCVcAg;
- 50 mẫu âm tính với HCV-ARN để đánh giá độ đặc hiệu và giá trị dự đoán âm tính của xét nghiệm Abbott Architect HCVcAg;
- 136 mẫu dương tính với HCV-ARN và được phân theo khoảng định lượng HCV-ARN từ 15- 1000 IU/mL, HCV-ARN >1000-3000 IU/mL và HCV-ARN >3000 IU/mL để đánh giá khoảng phát hiện của xét nghiệm Abbott Architect HCVcAg.

Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2: Gồm 50 mẫu máu lấy từ người hiến máu được xác định âm tính với HCV-ARN nhưng

dương tính với một trong các tác nhân lây truyền như HBsAg, HIV, giang mai hoặc có nồng độ triglyceride ≥ 2000 mg/dL, hemoglobin ≥ 1000 mg/dL.

2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

2.2.1. Mẫu đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính và giá trị dự đoán dương tính của xét nghiệm HCVcAg

Cỡ mẫu: Được tính toán theo công thức tính cỡ mẫu cho đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của sinh phẩm xét nghiệm chẩn đoán [5].

$$n \geq \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \pi (1-\pi)}{d^2}$$

Trong đó: n là số mẫu tối thiểu cần; $Z_{1-\alpha/2}$ giá trị phân bố chuẩn ($Z_{1-\alpha/2}$ =1,96 với p= 5%); d là sai số tuyệt đối (d= 0,04); π là ước lượng độ nhạy hoặc độ đặc hiệu của sinh phẩm cần đánh giá (94% và 98% [6]), số mẫu HCV-ARN(+) và HCV-ARN(-) cần tối thiểu là 135 và 47. Dựa vào thực tế nhóm nghiên cứu chọn được 147 mẫu HCV-ARN(+) và 50 mẫu HCV-ARN(-).

Cách chọn mẫu: Chọn mẫu đã biết rõ đặc điểm xét nghiệm.

2.2.2. Mẫu đánh giá khoảng phát hiện của xét nghiệm HCVcAg

Cỡ mẫu: Lấy toàn bộ mẫu HCV-ARN(+) và có kết quả định lượng nồng độ HCV-ARN. Trên thực tế nhóm nghiên cứu chọn được 20 mẫu có nồng độ HCV-ARN ở khoảng 15,00 – 1000,00 IU/mL, 20 mẫu có nồng độ HCV- ARN từ trên 1000 đến 3000 IU/mL, mẫu có HCV- ARN > 3000 IU/mL chọn được 96 mẫu. Các khoảng nồng độ HCV-ARN trong nghiên cứu đều là những khoảng giá trị được nhiều nghiên cứu thực hiện đánh giá trước đó [6].

Cách chọn mẫu: Chọn toàn bộ gồm 136 mẫu được định lượng và cho kết quả nồng độ HCV-ARN.

2.2.3. Mẫu đánh giá khả năng phản ứng chéo của xét nghiệm HCVcAg

Cỡ mẫu: Gồm 30 mẫu có xét nghiệm HCV-ARN(-) nhưng dương tính với các tác nhân bắt buộc sàng lọc ở người hiến máu, trong đó có 10 mẫu HBsAg(+), 10 mẫu kháng thể kháng HIV(+), 10 mẫu kháng thể kháng giang mai(+). Bên cạnh đó nhóm nghiên cứu chọn 20 mẫu có xét nghiệm HCV-ARN(-) nhưng có hiện tượng tan máu và huyết tương đục gồm10 mẫu có triglyceride ≥2000 mg/dL, 10 mẫu có hemoglobin ≥1000 mg/dL.

Chọn mẫu: Các mẫu HBsAg(+), kháng thể kháng HIV(+),kháng thể kháng giang mai(+) ở người hiến máu được xếp theo thứ tự trong khoảng thời gian thu thập mẫu, sau đó sử dụng phần mềm Random.com để chọn được 10 mẫu dương tính ngẫu nhiên với từng loại có trong danh sách. Chọn mẫu các mẫu máu bị tan máu và huyết tương đục đặc chọn bằng mắt thường, sau đó thực hiện xét nghiệm định lượng triglyceride và hemoglobin sau đó chọn ra 10 mẫu có nồng độ cao nhất trong số những mẫu có triglyceride >2000 mg/dL và chọn ra 10 mẫu có nồng độ cao nhất trong số những mẫu có nồng độ hemoglobin ≥1000 mg/dL.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Trang thiết bị, sinh phẩm xét nghiệm: Sinh phẩm HCV-ARN Cobas AmpliPrep/ Cobas TaqMan HCV Quantitative Test, version 2.0 trên hệ thống Roche Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman 48. Sinh phẩm xét nghiệm định lượng kháng nguyên HCVAg trên hệ thống Abbott Architect i2000.

2.4. Nội dung nghiên cứu

- Trung bình giá trị định lượng HCV-ARN của các mẫu dương tính với HCV; Tỷ

lệ HCVcAg dương tính, âm tính; trung bình giá trị định lượng HCVcAg.

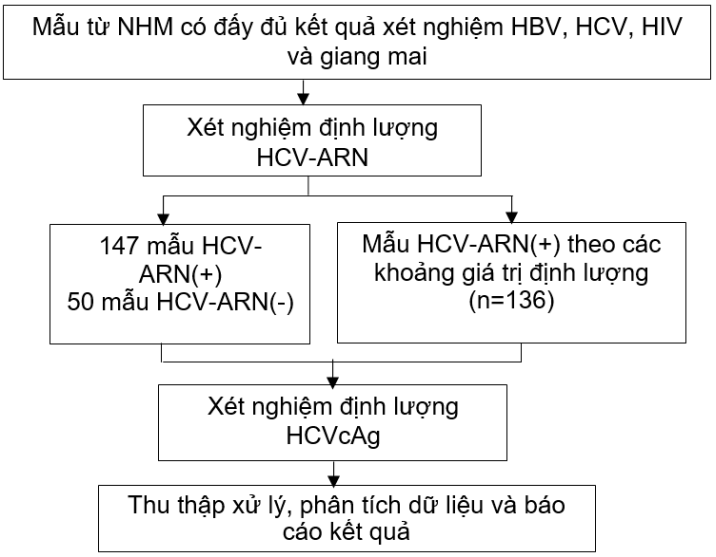
- Độ nhạy (%), độ đặc hiệu (%), giá trị dự đoán âm tính (%), giá trị dự đoán dương tính (%) của xét nghiệm HCVcAg. Tỷ lệ HCVcAg(+) trên các mẫu đánh giá.

2.5. Đánh giá kết quả

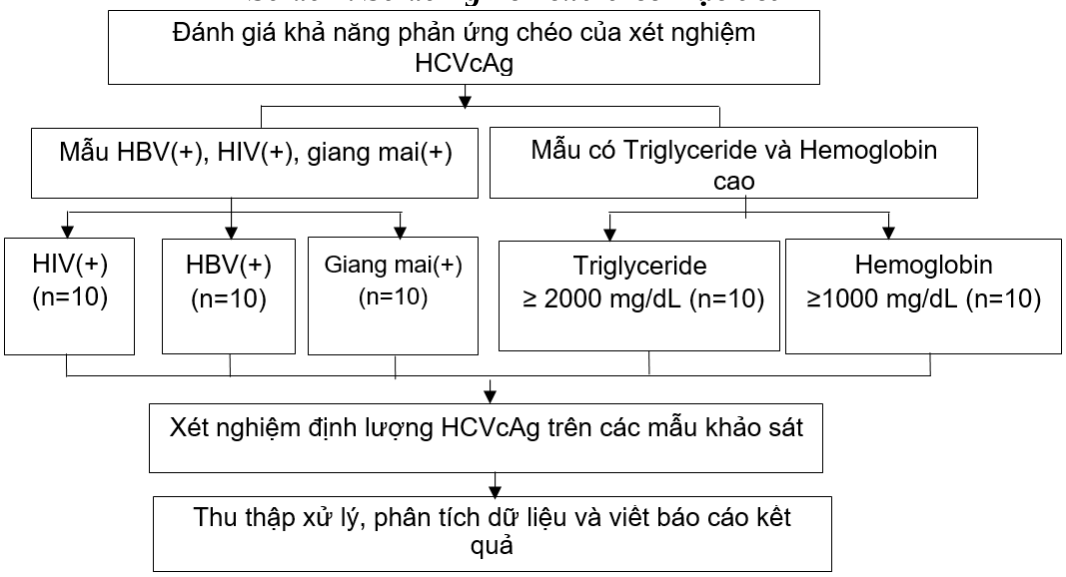
- Các mẫu dương tính với HCV, HBsAg, HIV, giang mai được xác định theo theo hướng dẫn chẩn đoán virus viêm gan B, HIV, giang mai hiện hành của Bộ Y tế.

- Mẫu HCV-ARN(-) là mẫu có kết quả định lượng HCV-ARN <15 IU/mL và mẫu có kết quả ≥ 15 IU/mL được coi là HCV-ARN(+). Mẫu HCVcAg(+) là mẫu có kết quả định lượng HCVcAg ≥ 3 fmol/L, mẫu HCVcAg(-) có kết quả định lượng HCVcAg <3 fmol/l.

2.6. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu 1



Sơ đồ 2. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu 2

2.7. Phân tích số liệu

Số liệu được tập hợp và phân tích bằng phần mềm Excel và SPSS 20.0. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính, giá trị dự đoán dương tính của HCVcAg được tính như sau [2]:

$$\text{Độ nhạy} = \frac{\text{Dương tính thật}}{\text{Dương tính thật} + \text{Âm tính giả}} \text{x } 100$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{\text{Âm tính thật}}{\text{Âm tính thật} + \text{Dương tính giả}} \text{x } 100\%$$

$$\text{Giá trị dự đoán dương tính} = \frac{\text{Dương tính thật}}{\text{Dương tính thật} + \text{Dương tính giả}} \text{x } 100\%$$

$$\text{Giá trị dự đoán âm tính} = \frac{\text{Âm tính thật}}{\text{Âm tính thật} + \text{Âm tính giả}} \text{x } 10$$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Trung bình giá trị định lượng HCV-ARN của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Trung bình giá trị định lượng HCV-ARN theo khoảng giá trị

Các khoảng giá trị HCV-ARN (IU/ml)	n	Định lượng HCV-ARN (IU/mL)	
		Trung vị (IU/mL)	Khoảng tứ phân vị (IQR)
15 -1000	20	254,8	115,3 – 610,6
>1000 – 3000	20	1.941	1.294,2 – 2.634,8
> 3000	96	1.140.000	161.161 – 4.330.000
Tổng	136	209.283	1.695,5 – 2.570.584,5

Bảng 1 thể hiện trung bình giá trị định lượng HCV-ARN của 136 mẫu (sử dụng để đánh giá khoảng phát hiện của xét nghiệm HCVcAg) là 209.283 (IQR:1.695,5 – 2.570.584,5) IU/mL. Nồng độ HCV-ARN trong khoảng từ 15-1000 IU/mL, >1000-3000 IU/mL và >3000 IU/mL lần lượt tương ứng là 254,8 (IQR: 115,3 – 610,6) IU/mL, 1.941 (IQR: 1.294,2 – 2.634,8) IU/mL và 1.140.000 (IQR: 161.161 – 4.330.000) IU/mL.

3.2. Kết quả đánh giá xét nghiệm HCVcAg

Bảng 2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính, giá trị dự đoán dương tính của xét nghiệm HCVcAg

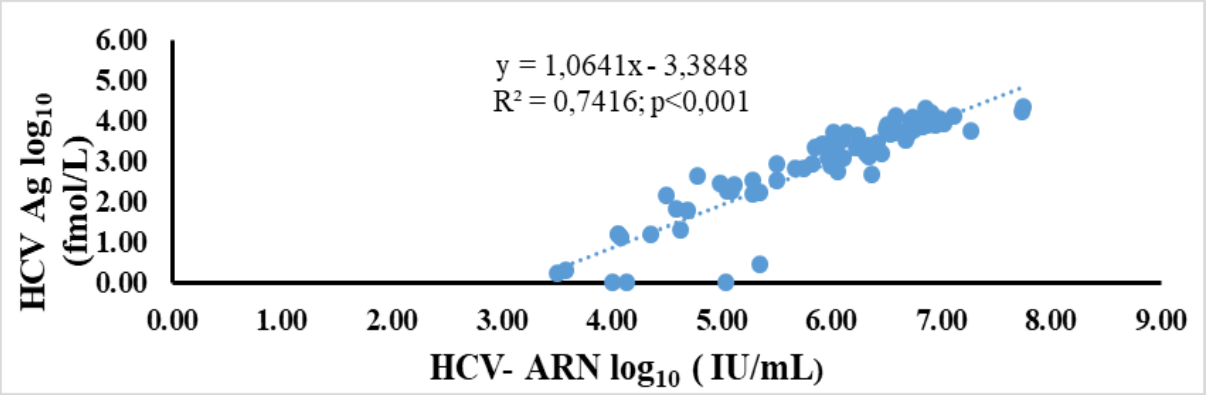
Xét nghiệm định lượng HCVcAg	HCV-ARN (kết quả tham chiếu)			Thông số đánh giá			
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)	Tổng n (%)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán âm	Giá trị dự đoán dương tính
Dương tính	142 (48,5)	0 (0)	142 (25,4)	**96,6 %** (95% KTC: 92,3 – 98,5)	**100%** (95% KTC: 92,9 – 100)	**90,9%** (95% KTC: 80,4 – 96,1)	**100%** (95% KTC: 97,4 – 100)
Âm tính	5 (51,5)	50 (100)	55 (74,6)				
Tổng	147 (100)	50 (100)	197 (100)				

Bảng 2 cho thấy 50 mẫu HCV-ARN(-) cho kết quả HCVcAg(-) và trong 147 mẫu HCV-ARN(+) có 142 mẫu cũng dương tính với HCVcAg. Từ đó có kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính, giá trị dự đoán dương tính của HCVcAg lần lượt là 96,6%; 100%; 90,9% và 100%.

Bảng 3. Kết quả định lượng HCVcAg theo khoảng nồng độ HCV-ARN

Các khoảng giá trị HCV-ARN (IU/ml)	n	Định lượng HCVcAg (IU/mL)		
		Số mẫu HCVcAg (+)	Trung vị (fmol/L)	Khoảng tứ phân vị (IQR) (fmol/L)
15 - 1000	20	0	-	-
>1000 – 3000	20	0	-	-
>3000	96	94	2268,09	420,85 – 5528,62
Tổng	136	94	2268,09	420,85 – 5528,62

Bảng 3 thể hiện tỷ lệ mẫu HCVcAg dương tính theo khoảng các nồng độ HCV-ARN. Các mẫu có nồng độ HCV-ARN trong khoảng từ 15 -1000 IU/mL và các mẫu có nồng độ HCV-ARN trong khoảng từ trên 1000 IU/mL đến 3000 IU/mL đều có kết quả HCVcAg âm tính. Ở khoảng nồng độ HCV-ARN trên 3000 IU/mL có 94/96 mẫu dương tính với HCVcAg.



Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa nồng độ HCVcAg và HCV-ARN

Biểu đồ 1 cho thấy nồng độ HCVcAg có mối tương quan chặt chẽ với mức HCV-ARN ở trong khoảng nồng độ trên 3000 IU/mL, hệ số tương quan r (Spearman's Rho) là 0,86, với p <0,001. Phương trình tuyến tính có dạng y =1,0641x – 3,3848.

3.3. Đánh giá khả năng phản ứng chéo của xét nghiệm HCVcAg

Bảng 4. Xét nghiệm HCVcAg trên mẫu HIV(+), HBV(+) và giang mai (+)

Mẫu đánh giá HCV-ARN (-)	Xét nghiệm định lượng HCVcAg			
	Dương tính (fmol/L)		Âm tính	
	n	%	n	%
HIV(+)	0	0	20	100
HBV (+)	0	0	20	100
Giang mai (+)	0	0	20	100

Bảng 4 cho thấy các mẫu dương tính với một trong các tác nhân HIV, HBV, giang mai được chạy lặp lại 2 lần tại cùng một thời điểm. 100% mẫu đánh giá cho kết quả xét nghiệm HCVcAg(-).

Bảng 5. Xét nghiệm HCVcAg với mẫu có Triglyceride và Hemoglobin cao

Mẫu đánh giá HCV-ARN(-)	Xét nghiệm định lượng HCVcAg			
	Dương tính (fmol/L)		Âm tính	
	n	%	n	%
Triglyceride ≥2000 mg/dL	0	0	20	100
Hemoglobin ≥1000 mg/dL	0	0	20	100

Bảng 5 thể hiện kết quả xét nghiệm HCVcAg trên 10 mẫu có triglyceride ≥ 2000 mg/dL và 10 mẫu có nồng độ hemoglobin ≥1000 mg/dL. Các mẫu được xét nghiệm lặp lại 2 lần với HCVcAg, 100% mẫu đánh giá cho kết quả xét nghiệm HCVcAg(-).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả định lượng HCV-ARN của mẫu nghiên cứu

Bảng 1 thể hiện kết quả định lượng HCV-ARN của các mẫu sử dụng để đánh giá khoảng phát hiện của xét nghiệm HCVcAg. Có 136 mẫu đánh giá được lựa chọn, chia thành 3 khoảng giá trị định lượng là 15-1000 IU/mL, >1000-3000 IU/mL >3000 IU/mL. Nồng độ HCV-ARN trung bình của 136 mẫu là 209.283 (IQR:1.695,5 – 2.570.584,5) IU/mL. Trong nghiên cứu của tác giả Francoise M.J Lamoury nồng độ HCV-ARN trung bình của 120 mẫu huyết tương dương tính với HCV là 398.107 (IQR: 158.489 – 1.584.893) IU/mL [6]. Nguyên nhân có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các mẫu máu lấy từ người hiến máu chưa có triệu chứng lâm sàng của nhiễm HCV trong khi đó đối tượng nghiên cứu của tác giả Francoise M.J Lamoury là mẫu lấy từ người bệnh đã được xác định HCVdương tính [6].

4.2. Kết quả đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của xét nghiệm HCVcAg

Kết quả bảng 2 cho thấy 50 mẫu HCV-ARN(-) cũng cho kết quả HCVcAg(-) cho kết quả độ đặc hiệu của xét nghiệm là 100%. Nghiên cứu của tác giả L.H.Tobler và cộng sự năm 2005 khi đánh giá sinh phẩm Ortho HCVcAg và Trak-C ở NHM tại Mỹ còn cho thấy HCVcAg cũng âm tính trên 54 mẫu HCV-ARN dương tính giả [4]. Từ các kết quả đánh giá (bảng 2) xác định được giá trị dự đoán dương tính của xét nghiệm HCVcAg là 100%, trong khi đó độ nhạy và giá trị dự đoán âm tính của xét nghiệm lần lượt là 96,6% (95%CI: 92,3 - 98,5) và 90,9% (95%CI: 80,4 – 96,1) khi so sánh với kỹ thuật sinh học phân tử HCV-ARN định lượng. Kết quả đánh giá tại Pakistan sử dụng xét nghiệm định lượng HCV-ARN trên hệ thống GeneXpert làm tiêu chuẩn so sánh, cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm HCVcAg trên máy Abbott Architect lần lượt là 96,8% (95% CI: 92 - 99) và 91,8% (95% CI: 83 – 97) [7]. Kết quả đánh giá xét nghiệm HCVcAg trên hệ thống Abbott Architect tại Hàn Quốc năm 2010 có độ nhạy 97,2%, giá trị dự đoán dương tính và độ đặc hiệu là 100% [3].

Kết quả đánh giá xét nghiệm HCVcAg theo khoảng giá trị định lượng HCV-ARN

(IU/mL) được thể hiện tại bảng 3 các mẫu có nồng độ HCV-ARN ≤ 3000 IU/mL đều cho kết quả định lượng HCVcAg âm tính. Ở khoảng nồng độ HCV-ARN >3000 IU/mL có 94/96 mẫu dương tính với HCVcAg, chiếm tỷ lệ 97,9%. Trung vị giá trị định lượng của HCVcAg ở 94 mẫu dương tính với HCVcAg được xác định là 2.268,09 (IQR: 420,85 – 5528,62) fmol/L. Tác giả Francoise M.J Lamoury trong nghiên cứu của mình cũng cho thấy 32/32 (100%) mẫu có mức HCV-ARN ≤3000 IU/mL đều âm tính với HCVcAg và 97% (85/88) mẫu có nồng độ HCV-ARN >3000 IU/mL có kết quả HCVcAg(+) [6]. Nghiên cứu của tác giả Adeel Abid trên 120 đối tượng nghiên cứu cho thấy 94% mẫu có mức HCV-ARN >3000 IU/mL có phản ứng với HCVcAg và 98% mẫu với mức HCV-ARN <3000 IU/mL có kết quả HCVcAg(-) [7]. Như vậy xét nghiệm HCVcAg có khả năng phát hiện đa số các mẫu nhiễm HCV có mức nồng độ HCV-ARN từ khoảng >3000 IU/mL.

Biểu đồ 1 còn cho thấy nồng độ HCVcAg có mối tương quan chặt chẽ với HCV-ARN ở nồng độ trên 3000 IU/mL, hệ số tương quan "r" (Spearman) là 0,86 với p <0,001 (biểu đồ 1). Nghiên cứu tương tự của tác giả Dual Song năm 2010 cũng cho thấy mức độ tương quan của HCVcAg với HCV-ARN là 0,940 [3].

4.3. Đánh giá khả năng nhiễm chéo của xét nghiệm HCVcAg

Trên thực tế, trong quá trình xét cho thấy một số thành phần có trong mẫu bệnh phẩm có thể làm thay đổi độ chính xác của kết quả định lượng chất phân tích theo hướng làm tăng, giảm tín hiệu do đó làm sai lệch kết quả đo được. Do vậy, nhóm nghiên cứu lựa chọn các mẫu dương tính với HIV, HBsAg, giang mai và mẫu có triglyceride ≥ 2000 mg/dL, hemoglobin ≥1000 mg/dL để thực hiện đánh giá. Các mẫu được chạy lặp lại 2 lần tại cùng một thời điểm. Kết quả cho thấy 100% mẫu dương tính với HBV, HIV, giang mai (bảng 4), mẫu có nồng độ triglyceride ≥2000 mg/dLvà mẫu có nồng độ hemoglobin ≥1000 mg/dL (bảng 5) đều âm tính với xét nghiệm HCVcAg. Tác giả Dual Song cũng thực hiện đánh giá và cho thấy các mẫu dương tính với kháng nguyên HBsAg, mẫu dương tính với kháng thể HIV và mẫu có protetin trong máu cao đều không có ảnh hưởng tới kết quả xét nghiệm định lượng HCVcAg trên máy xét nghiệm Abbott Architect [3]. Từ kết quả thu được nhận thấy xét nghiệm HCVcAg có độ đặc hiệu cao, điều này làm tăng độ tin cậy của xét nghiệm khi tỷ lệ dương tính giả của xét nghiệm được giảm thiểu.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đánh giá xét nghiệm HCVcAg trên mẫu lấy từ NHM, sử dụng xét nghiệm định lượng HCV-ARN làm tham chiếu, thu được kết quả như sau:

Xét nghiệm HCVcAg có: Độ nhạy là 96,6% (95% KTC: 92,3 – 98,5); Độ đặc hiệu là 100% (95% KTC: 92,9 – 100); Giá trị dự đoán âm tính là 90,9% (95% KTC: 80,4 – 96,1); Giá trị dự đoán dương tính là 100% (95% KTC: 97,4 – 100). Xét nghiệm HCVcAg có khả năng phát hiện HCV ở

khoảng giá trị định lượng HCV-ARN trên 3000 IU/mL.

Xét nghiệm HCVcAg có độ đặc hiệu tốt không phản ứng dương tính giả khi đánh giá trên mẫu dương tính với HIV, mẫu dương tính với kháng nguyên HBsAg, mẫu dương tính với kháng thể kháng giang mai, mẫu có nồng độ triglyceride ≥ 2000 mg/dL và mẫu có nồng độ hemoglobin ≥1000 mg/dL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan vi rút C - Số 2065/QĐ-BYT ngày 29/4/2021 chủ biên, Bộ y tế.
2. **WHO**, Safe Blood and Blood Products: Modul 2. Screening for HIV and other Infectious Agents, WHO, Switzerland, 181.
3. **Dual Song và các cộng sự**, "Evaluation of ARCHITECT HCV Core Antigen Assay", Korean J Lab Med. 30:654-9.
4. **L.H.Tobler và các cộng sự**, "Performance of Oththo HCV core antigen and trak-C assays for detection of viraemia in pre-seroconversion plasma and whole blood donors", Vox Sanguinis. 89, tr. 201-207.
5. **Karimollah Hajian-Tilaki**, "Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics", Journal of Biomedical Informatics. 48(2014), tr. 193-204.
6. **François và các cộng sự**, "Evaluation of a Hepatitis C Virus Core Antigen Assay in Plasma and Dried Blood Spot Samples", The Journal of Molecular Diagnostics. 20(5), tr. 621-627.
7. **Adeel Abid và các cộng sự**, "Evaluation of Hepatitis C Virus Core Antigen Assay in a Resource-Limited Setting in Pakistan", diagnostics. 11, tr. 1354-1364.
8. **Truong Tam Nguyen và các cộng sự**, "Confirmation of HCV viremia using HCV RNA and core antigen testing on dried blood spot in HIV infected peoples who inject drugs in Vietnam", BMC Infectious Diseases (2018) 18:622, tr. 1-7.

ĐẶC ĐIỂM KIỂU GEN VIRUS VIÊM GAN C TRONG NHÓM NGƯỜI HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2020-2021

Bạch Khánh Hòa[1], Lê Thị Kim Tuyến[1], Nguyễn Thị Thanh Dung[2], Dương Quốc Chính[2], Phạm Tuấn Dương[2], Bạch Quốc Khánh[2], Phạm Thu Hằng[3], Trần Mai Hồng[3], Nguyễn Hồng Nhung[3], Nguyễn Hồng Anh[3]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: chọn mẫu máu của người hiến máu (NHM) có anti HCV dương tính để tiến hành xác định kiểu gen virus viêm gan C. RNA-HCV được phát hiện trong mẫu sẽ tiến hành xác định kiểu gen (genotypes -GT)/ dưới nhóm của HCV với mục tiêu bước đầu xác định sự phân bố HCV GT/dưới nhóm ở những người hiến máu trong khu vực bắc Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Thu thập 737244 NHM trong thời gian 2020-2021, các mẫu thực hiện sàng lọc (HIV, HBV, HCV) bằng kỹ thuật huyết thanh học và sinh học phân tử (NAT). 100 mẫu có anti HCV dương tính được chọn ngẫu nhiên, sau đó tiếp tục làm real time PCR và giải trình tự gen để xác định GT/ dưới nhóm. **Kết quả**: Tỷ lệ anti HCV dương tính là 0.092%, kiểu gen HCV của nhóm người hiến máu có tỷ lệ cao theo thứ tự là 6a, 1a, 1b tương đương 37,1%, 31%, 17,5% và rất ít gặp GT 4,3 là 2,0 và 1,0%. Có 3 mẫu chưa xác định được kiểu gen. **Kết luận:** Kiểu gen HCV được tìm thấy ở những người hiến máu có tỷ lệ cao nhất là kiểu gen 6, sau đó là 1a,1b. Gặp 1 tỷ lệ rất nhỏ (4%) trường hợp nhiễm hỗn hợp 2 kiểu gen.

Từ khóa: Virus viêm gan C, HCV kiểu gen, người hiến máu.

[1]*Trường Đại học Thăng Long*
[2]*Viện Huyết học Truyền máu trung ương*
[3]*Trung tâm xét nghiệm Di truyền và Phân tích Hệ gen*
Chịu trách nhiệm chính: Bạch Khánh Hòa
ĐT: 0913589144
Email: hoa17med@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 10/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

GENOTYPES OF HEPATITIS C VIRUS IN VOLUNTARY BLOOD DONORS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION DURING THE PERIOD OF 2020-2021

Introduction: Blood samples from blood donors with positive anti-HCV were selected for genotyping of hepatitis C virus. RNA-HCV detected in the sample was used for genotyping (GT) with the initial objective of determining the distribution of HCV GT and subtype distribution in North Vietnamese blood donors. **Donors and Methods:** There were 737.244 blood donors between 2020 and 2021. Samples were screened (HIV, HBV, HCV) using serological methods and Nucleic acid testing (NAT). 100 positive samples anti-HCV were randomly selected for further testing using real time PCR and sequencing techniques to determine the genotypes/subtype. **Results**: Rate of anti-HCV positive was 0,092%. The most common proportions HCV genotypes/subtypes identified among the blood donor group were 6a, 1a, 1b with the respective

prevalence of 37,1%, 31,0%, 17,5%, while the GT 4, 3 were the least seen, with the proportion of 2,0% and 1,0%, respectively. There were three samples with unidentified genotypes. **Conclusion:** HCV genotypes were found to be diverse in blood donors with the subtype 6a being the most common followed by subtype 1a,1b. In addition, there was a minor percentage of samples (4%) with multiple (two) genotypes and three samples with unidentified genotypes.

Keywords: Hepatitis C virus, HCV genotype, blood donors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus viêm gan C (HCV) là một loại virus RNA sợi đơn dương tính có vỏ bọc thuộc họ Flaviridae. Nó có thể gây ra cả viêm gan cấp tính và mãn tính ở mức độ nghiêm trọng khác nhau, từ bệnh nhẹ kéo dài vài tuần đến bệnh nặng suốt đời bao gồm xơ gan, ung thư gan và suy gan. Viêm gan do virus C là một bệnh lý gặp trên toàn thế giới và cho đến nay vẫn chưa có vacxin phòng bệnh, vì vậy nhiễm HCV đang là một bài toán khó cho ngành Y tế nói riêng và Quản lý Nhà nước nói chung nhằm mục tiêu chữa bệnh và giảm tỷ lệ nhiễm mới trong người dân. Tỷ lệ nhiễm HCV thay đổi theo từng vùng địa lý và liên quan tới điều kiện kinh tế của người dân.

Đối với ngành Truyền máu, theo quy định của Bộ Y tế, tất cả các mẫu máu của người hiến máu phải được xét nghiệm sàng lọc 5 loại bệnh lây truyền chủ yếu qua đường máu: HCV, HBV, HIV, sốt rét và giang mai để thực hiện mục tiêu an toàn trong truyền máu. Riêng virus phải thực hiện kỹ thuật miễn dịch enzym và NAT (Nucleic Acid Testing). Trong nghiên cứu này chúng tôi muốn tìm hiểu dịch tễ người nhiễm HCV và kiểu gen/dưới nhóm của HCV trong nhóm đối tượng là người hiến máu tại viện Huyết học Truyền máu trung ương giai đoạn 2021-2022.

Viêm gan C chủ yếu lây truyền qua truyền máu và các chế phẩm máu. Ở người mới giai đoạn đầu lây nhiễm HCV là khó phát hiện, triệu chứng lâm sàng âm thầm, kéo dài, và đó chính là một mối đe dọa làm lây lan bệnh đối với mọi người dân. Đến nay tuy chưa có vacxin nhưng việc điều trị HCV đã có nhiều tiến bộ, theo quyết định 2065 của Bộ Y tế ra ngày 29/04/2021, việc điều trị cho những bệnh nhân đã được xác định kiểu gen sẽ được áp dụng phác đồ điều trị đặc hiệu và tỷ lệ khỏi bệnh từ 80-90%.

HCV có cấu trúc sợi đơn ARN nên hệ gen thường có tính biến đổi cao, cho đến nay mức độ đa dạng của trình tự axit nucleic HCV được chia thành 7 kiểu gen (GT) và hơn 60 dưới nhóm[(1)]. Các HCV GT chính gặp ở Việt Nam là 1, 3, 4 và 6, sự phân bố của HCV GT rất đa dạng ở các đối tượng khác nhau như người hiến máu, người tiêm chích ma túy, bệnh nhân lọc máu và vùng miền khác nhau sẽ cho GT khác nhau[(2)]. Trong những năm gần đây, cùng với sự di chuyển dân số ngày càng tăng và các phương thức lây truyền đa dạng, sự phân bố HCV GT ở những người hiến máu ở Việt Nam đang trải qua những thay đổi đáng kể do vậy cần cập nhật về tỷ lệ HCV GT giữa những người hiến máu để đánh giá lại chiến lược sàng lọc máu nhằm giảm chi phí và lãng phí đơn vị thu thập không cần thiết do kết quả dương tính giả. Và mỗi nước cũng sẽ cho sự đa dạng GT khác nhau, như HCV GT 3 chiếm

hơn 47,3% người Myanmar[3]; Trong khi 3a, 3b và 6a phổ biến ở phía tây nam và nam Trung Quốc, Thái Lan gặp nhiều nhất là 3a (36,4%) rồi 1a,1b và 3b [1]. Việc xác định HCV GT sẽ cho chúng ta một bức tranh tổng thể và trên cơ sở đó có những định hướng trong điều trị và phòng bệnh trong tương lai.

Trong nghiên cứu này, các mẫu huyết tương từ những người hiến máu dương tính với anti-HCV đã thu thập từ viện Huyết học Truyền máu trung ương giai đoạn 2020-2021 được chọn ngẫu nhiên để tiến hành nghiên cứu.

Mục đích của chúng tôi là:

- Biết được tỷ lệ HCV GT/ dưới nhóm ở những người hiến máu vùng bắc Việt Nam.

- Cung cấp dữ liệu hỗ trợ dịch tễ học phân tử nhằm cải thiện sự phát triển xét nghiệm NAT dựa trên sự đa dạng của bộ gen HCV và để cung cấp thông tin cho việc hoạch định chính sách y tế công cộng về phòng ngừa và kiểm soát HCV.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu của người hiến máu (NHM) tình nguyện có độ tuổi từ 18-60, sống tại Hà Nội và ngoài Hà Nội.

Mẫu sử dụng trong nghiên cứu: là mẫu được xác định dương tính với anti HCV theo hướng dẫn chẩn đoán virus viêm gan C của Bộ Y tế, gồm mẫu anti-HCV(+) và HCV-ARN(+).

Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu thiếu thể tích, mẫu thiếu thông tin xét nghiệm và không có đầy đủ Kết quả xét nghiệm theo tiêu chuẩn chấp nhận mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.3. Kỹ thuật và sinh phẩm sử dụng trong nghiên cứu

Phát hiện anti HCV bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang.

Tách chiết RNA virus bằng kit Ribo Virus (Sacace).

Đếm số lượng bản sao của HCV RNA bằng kỹ thuật realtime PCR. Sinh phẩm HCV-ARN Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV Quantitative Test, version 2.0 trên hệ thống Roche Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman 48.

Sinh phẩm sử dụng để định type HCV gồm: BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, BigDye® XTerminator™ Purification Kit, của Thermo Fischer, Mỹ.

Xét nghiệm định type HCV bằng phương pháp giải trình tự gen: chúng tôi đã tiến hành giải trình tự 3 vùng 5’UTR, NS5B và vùng CORE, các trình tự thu được sẽ được so sánh với trình tự tham khảo có sẵn trong cơ sở dữ liệu của NCBI, Mỹ, để đưa ra kết quả phù hợp nhất về kiểu gen và phân nhóm riêng biệt. Trên cơ sở đó, xác định các chủng HCV trong nghiên cứu.

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Excel 2010 và phần mềm SPSS 20.0; Số liệu được trình bày dưới dạng số lượng, tỷ lệ %; So sánh 2 hay nhiều tỷ lệ bằng phép kiểm định $\chi 2$.

Thời gian tiến hành nghiên cứu 2020-2021 tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

Đạo đức trong nghiên cứu cũng đã được Viện Huyết học Truyền máu trung ương cho phép.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tỷ lệ Anti-HCV và HCV-ARN ở NHM năm 2020 và 2021

Năm	Xét nghiệm huyết thanh học			Xét nghiệm NAT		
	Số đơn vị máu	Anti-HCV(+)		Số đơn vị máu	NAT (+)	
		n	%		n	%
2020	357.110	347	0,097	354.822	1	0,00028
2021	380.134	334	0,088	377.770	1	0,00026
Tổng	**737.244**	**681**	**0,092**	**732.592**	**2**	**0,00027**

Kết quả bảng 1 cho thấy tỷ lệ anti-HCV dương tính ở NHM là 0,092% và có 0,00027% NHM âm tính với anti-HCV mang ARN của virus.

Bảng 2. Tỷ lệ Anti-HCV(+) và HCV-ARN(+) ở đơn vị máu năm 2020-2021 theo độ tuổi

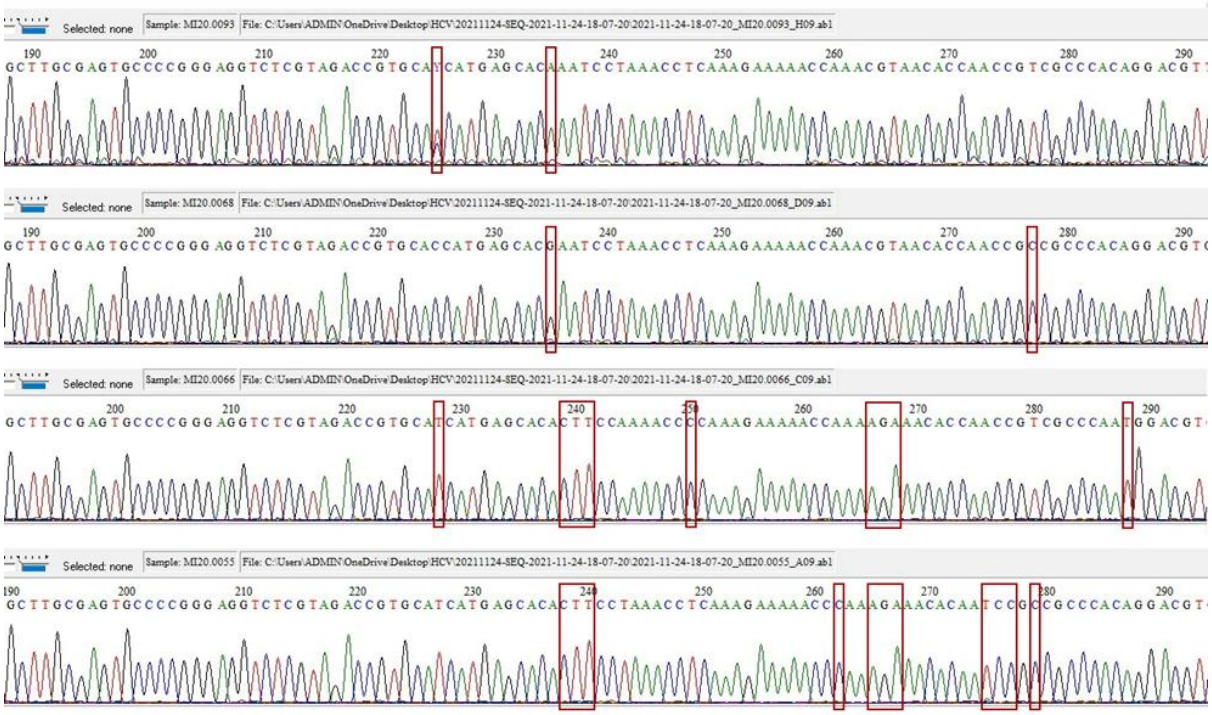
Nhóm tuổi	Số đơn vị máu	Anti-HCV(+)			HCV-NAT(+)		
		n	%	p	n	%	
18-28	366.182	79	0,022	<0,01	1	0,00027	>0,05
29-38	213.530	217	0,102		1	0,00047	
39-48	117.171	326	0,278		0	0	
49-60	40.361	59	0,146		0	0	
Tổng	737.244	681	0,092		2	0,00027	

Bảng 2 cho thấy độ tuổi có anti-HCV cao nhất là 39-48, chiếm 0,278%, anti-HCV dương tính thấp nhất ở độ tuổi 18-28, chiếm 0,022%. Sự khác biệt về tỷ lệ anti-HCV giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với p<0,01. Trong khi đó tỷ lệ HCV-ARN dương tính ở nhóm tuổi từ 18-28 là 0,00027% và nhóm tuổi 29-38 là 0,00047% và nhóm tuổi còn lại là 0%, sự khác biệt về tỷ lệ này giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với p>0,005.

Bảng 3. Tỷ lệ Anti-HCV(+) và HCV-ARN(+) ở đơn vị máu năm 2020-2021 theo giới tính

Giới tính	Năm 2020					Năm 2021				
	Số đơn vị máu	Anti-HCV (+)		Tỷ lệ NAT (+)		Số đơn vị máu	Anti-HCV (+)		NAT (+) (n, %)	
		n(%)	p	n(%)	p		n (%)	p	p	
Nam	203.502	269 (0,13)	<0,01	0 (0)	<0,01	207.070	252 (0,12)	<0,01	0 (0)	<0,01
Nữ	153.608	78 (0,04)		1(0,00065)		173.064	82 (0,05)		1(0,00058)	
Tổng	357.110	347(0,097)		1(0,00028)		380.134	334 (0,088)		1(0,00026)	

Bảng 3 tỷ lệ nam có anti HCV cao hơn nữ, chiếm 0,13% và 0,04% của năm 2021 và0,12% - 0,05% của năm 2022. Trong khi đó tỷ lệ nữ có HCV-ARN trong năm 2021 và 2022 là 0,00065% và 0,00058% và không gặp trường hợp nam giới mang ARN của virus HCV.



Hình 1: Ảnh giải trình tự Sanger đoạn 5'UTR

(Hình ảnh minh họa phân tích kết quả giải trình tự gen của các mẫu theo thứ tự từ trên xuống: MI20.0093 (CM2.51736) tương ứng với type 1a, MI20.0068 (AB1.24927) tương ứng với type 1b, MI20.0066 (CM2.55674) tương ứng với type 6a và MI20.0055 (AB4.21370) tương ứng với type 6e

Bảng 4. Phân bố kiểu gen HCV ở người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW

Kiểu gen		**Dưới nhóm**	**Số ca (tỷ lệ %)**	**Nồng độ HCV-ARN trung bình (IU/mL) (IQR – khoảng tứ phân vị)**
		1a	30 (31,0)	2.647.446 (IQR: 813.895-4.995.000
		1b	17(17,5)	
		Tổng	**47(48,5)**	
		6a	36 (37,1)	
		6e	10 (10,3)	
		Tổng	**46 (47,4)**	
Kiểu gen khác	**4**	4	2 (2,0)	552.025
	3	3	1 (1,0)	495.000
	Nhiễm 2 kiểu gen /cá thể	1a + 4	2 (2,0)	711.000 (IQR: 122.664-2.084.501)
		1b + 4	1 (1,0)	
		1a + 6	1 (1,0)	
		Tổng	**4(4,0)**	
Chung			**97 (100%)**	**2.078.235 (IQR: 552.025 – 5.170.000)**

Trong 100 mẫu nghiên cứu có 3 mẫu không xác định được GT vì vậy chúng tôi tính toán số tỷ lệ GT trên 97 mẫu. Kết quả ở bảng 4 cho thấy gặp nhiều nhất là GT 6a (37,1%) tiếp theo đó là GT 1a (31%), 1b (17,5%) ít gặp là GT 3,4 (1%, 2%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong hai năm 2020 và 2021 có 737.244 lượt người đến hiến máu tại viện Huyết học Truyền máu trung ương với độ tuổi từ 18 đến 60, trong đó có 366.182 người ở độ tuổi 18-28 chiếm cao nhất là 49,6% và thấp nhất là độ tuổi 49-60 có 40.361 người, chiếm 5,47%. Nam nhiều hơn nữ là 55,7% và 44,3%. Và chủ yếu là sống ở Hà Nội chiếm 70% và các tỉnh lân cận chiếm 30%. So sánh với tác giả Đoàn Thành- Trung tâm truyền máu khu vực Huế [4]; Hoàng Văn Phóng- Trung tâm Huyết học Truyền máu Hải Phòng [5]; Trần Thị Trang- bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh [6] đều cho kết quả tương tự.

4.2. Tỷ lệ mẫu dương tính anti HCV và HCV-ARN

Kết quả nghiên cứu trong 2 năm 2020 và 2021 bằng kỹ thuật hóa phát quang/điện hóa phát quang cho thấy số người có anti HCV là 0,097 và 0,088% so sánh với kết quả nghiên cứu của Trung tâm Huyết học Truyền máu thành phố Hải Phòng 2019-2021 là 0,11% [5], Trần Thị Trang là 0.13% [6] Tỷ lệ anti-HCV dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác do chúng tôi thực hiện khẳng định bằng cả 2 kỹ thuật hoá phát quang và điện hoá phát quang. Tuy nhiên ở bảng 2 cho thấy tuổi của người có anti HCV dương tính lại gặp nhiều nhất là 39-48 chiếm 0,278% và ít nhất là 18-28 chiếm 0,022%. Tác giả Hoàng Văn Phóng cũng có kết quả như chúng tôi đó là gặp ít nhất ở độ tuổi 18-24 chiếm 0,11%. Đây cũng là một tín hiệu đáng mừng vì thông tin và hướng dẫn cách phòng tránh đã được các bạn trẻ đón nhận.

Kỹ thuật NAT cho kết quả dương tính rất thấp, chỉ có 1 trường hợp, chiếm tỷ lệ 0.00027%, so sánh với tác giả Hoàng Văn Phóng tỷ lệ dương tính 0,0032%. So sánh với tác giả Đoàn Thành- Trung tâm truyền máu khu vực Huế (4) tỷ lệ này cũng tương tự (0.003%), điều này thể hiện tính hiệu quả của kỹ thuật sàng lọc bằng điện hóa phát quang.

4.3. Phân bố kiểu gen và dưới nhóm HCV

Chúng tôi tiến hành chiết tách ARN HCV ở những mẫu anti HCV dương tính đã được chọn ngẫu nhiên, định lượng số bản sao để xác định chắc chắn là mẫu nghiên cứu có ARN HCV bởi vì có những trường hợp bị nhiễm HCV trước đó có anti-HCV dương tính nhưng không phát hiện được do tải lượng virus thấp.

Để xác định kiểu gen HCV, chúng tôi đã giải trình tự vùng 5'UTR trên 100 mẫu nghiên cứu kết hợp với giải trình tự vùng NS5B và vùng CORE ở một số mẫu để kiểm định kết quả đồng thời gọi tên chính xác các dưới nhóm. Phát hiện của chúng tôi cho thấy virus HCV có kiểu gen 1 và 6 là phổ biến trong máu người Việt Nam. Do HCV là nhóm virus ARN có tính đa dạng cao nên các trình tự 5′UTR rất phù hợp để xác định kiểu gen chính và trong một số trường hợp nhất định cũng để xác định kiểu phụ. Tuy nhiên, do tính chất được bảo tồn của 5′UTR nên chúng tôi sử dụng trình tự vùng NS5B và CORE để phân biệt các dưới nhóm của GT 1 một cách đáng tin cậy.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm khác với nghiên cứu trước đây ở Việt Nam. Các nghiên cứu trước đây cho thấy gặp nhiều nhất là GT 6, tiếp theo là GT 1 nhưng chúng tôi có xác định thêm được GT 3, 4 và kiểu hỗn hợp 1+4 và 1+6. Điều này có thể gợi ý về sự khác biệt trong phân bố địa lý của HCV ở Việt Nam. Nhiều nghiên cứu với số lượng mẫu lớn nhưng mẫu thu thập từ nhiều đối tượng khác nhau bao gồm người hiến máu và bệnh nhân viêm gan, chủ yếu ở miền Nam Việt Nam thì các kiểu gen HCV cũng phong phú hơn, xác định được cả genotype 2,3 mặc dù chỉ thực hiện trên vùng gen NS5B [(7)]. Trong nghiên cứu của chúng tôi các mẫu chủ yếu được lấy từ miền Bắc. Điểm khác biệt nữa với các nghiên cứu trước đây là nghiên cứu của chúng tôi tiến hành đánh giá trên cả 3 vùng gen (5'UTR, NS5B và vùng CORE) và số lượng mẫu nhỏ (100), đối tượng lấy mẫu nghiên cứu là người hiến máu.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, HCV GT 1 chiếm tỉ lệ cao nhất với 48,5%, kế đến là GT6 với 47,4%, GT 3 chiếm tỉ lệ thấp nhất là 1,0%. GT 1 có hai dưới nhóm là 1a và 1b; GT 6 có 2 dưới nhóm là 6a, 6e. Có một sự trùng hợp tương đối lớn đó là nghiên cứu của Đức Anh [(8)], tác giả cũng nghiên cứu trên đối tượng NHM và mẫu được thu thập ở viện Huyết học Truyền máu trung ương nhưng nghiên cứu được thực hiện ở Thái Lan và chỉ giải trình tự trên 2 vùng gen là NS5B và vùng lõi thì kết quả GT cũng gần như của chúng tôi. Điều đáng chú ý nữa đó là không phải tất cả các quốc gia trong khu vực này đều có GT/dưới nhóm HCV giống nhau.

Kết quả nghiên cứu cho thấy một tỷ lệ người nhiễm hỗn hợp cũng đã được chúng tôi phát hiện, có thể những hình thức lây nhiễm này chưa tồn tại nhiều ở Việt Nam.

Bảng 5. So sánh GT của người hiến máu giữa các nước trong khu vực

Tên nước	**Năm nghiên cứu**	**Số mẫu /NHM**	**Kiểu gen %**						**TLTK**
			1	**2**	**3**	**4**	**6**	**un**	
Myanmar	2004	110	31.8	0	47.3	0	20.9	0	Shinji et al 2004
Lào	2011	40	5.0	0	0	0	95.0	0	Hubchen et al 2011
Viet Nam	2009	70	47.1	0	5.7	0	47.1	0	Phạm et al 2009
Thai Lan	2007	45	35.6	2.2	53.3	0	8.9	0	Rụipat et al 2015
Indonesia	2000	57	60.9	18.8	12.5	0	0	7.8	Rụipat et al 2015
Hàn Quốc	2012	740	50.1	45.5	3.4	0.1	0	0.8	Deok et al 2012
Trung Quốc	2020	419	58,68	17,8	8,57	0	13,1	0	Yu Zhang 2020
Viet Nam	2021	100	47,4	0	1.0	2.0	48,5	0.3	BKH et al 2021

So sánh với các tác giả Việt Nam và trong khu vực khi nghiên cứu trên cùng đối tượng là người hiến máu cho thấy tỷ lệ GT cũng có sự khác nhau, đặc biệt là Lào chỉ có 5% GT1, GT 2 gặp nhiều ở Hàn Quốc chiếm 45,5%, Thái Lan tỷ lệ GT 3 cao nhất 53,3%.

Trong nhiều nghiên cứu ở nhiều nước khác nhau đều cho kết quả GT khác nhau giữa các vùng miền, đặc biệt là ở những nước rộng lớn như Trung Quốc [(2)].

Tóm lại, mức độ đa dạng genotype trong quần thể là một chỉ tiêu đo lường mức độ đa dạng di truyền của quần thể, quần thể càng có nhiều genotype thì sự đa dạng di truyền càng phong phú và khả năng thích nghi của loài với môi trường càng mạnh. Bên cạnh đó sự phân bố kiểu gen có tác động đáng kể đến việc chỉ định điều trị và đáp ứng điều trị. Nhiều nghiên cứu cho thấy GT 2, GT 3 đáp ứng điều trị tốt hơn và đợt điều trị kéo dài khoảng 24 tuần là bệnh nhân có thể khỏi bệnh.

Cần tiếp tục nghiên cứu bổ sung vì chúng tôi nghiên cứu tập trung vào người hiến máu trong khi kiểu gen tỷ lệ lưu hành cũng như đáp ứng điều trị có thể khác nhau ở các quần thể nhiễm HCV khác nhau. Vì vậy, chúng tôi mong muốn các sở y tế liên quan cần có những biện pháp hiệu quả hơn để kiểm soát lây nhiễm HCV.

V. KẾT LUẬN

Sự phong phú về kiểu gen HCV đã được xác định ở những người hiến máu khu vực bắc Việt Nam với chủ yếu là GT 6a chiếm 37,1%, và sau đó là 1a chiếm 31%, 1b là 17,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rujipat Wasitthankasem, Sompong Vongpunsawad, Nipaporn Siripon, Chutima Suya, Phrutsada Chulothok.** Genotypic Distribution of Hepatitis C Virus in Thailand and Southeast Asia. PLoS ONE 10(5): e0126764. doi:10.1371/ journal. pone.0126764
2. **Yu Zhang, Zhan Gao, Shaoli Wang and al.** Hepatitis C virus genotype/subtype distribution and evolution among Chinese blood donors. Revealing recent viral expansion. PLOS ONE 15(7)
3. **Toshiyuki Shinji , Yi Yi Kyaw, Katsunori Gokan et al,** Analysis of HCV genotypes from blood donors shows three new HCV type 6 subgroups exist in Myanmar Acta Med Okayama. 2004 Jun;58(3):135-42.
4. **Đoàn Thành, Đồng Sĩ Sằng và cộng sự**. Nghiên cứu tình hình nhiễm HBV, HCV, HIV và giang mai bằng kỹ thuật miễn dịch và NAT ở những người hiến máu tình nguyện thuộc Trung tâm Truyền máu khu vực Huế từ 2015-2019. Tạp chí Y học Việt nam tập 520, 108-117
5. **Hoàng Văn Phóng, Nguyễn Thị Thu Hiền, Nguyễn Hải Yến.** Đánh giá kết quả xét nghiệm sàng lọc HBV,HCV,HIV và giang mai trong sàng lọc máu tại Trung tâm Huyết học Truyền máu Hải phòng năm 2019-2021.. Tạp chí Y học Việt nam tập 520, 173-181.
6. **Trần Thị Trang, Trần Thị Thanh Thảo và cộng sự.** Đánh giá kết quả sàng lọc HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV trên người hiến máu tình nguyện tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Y học thành phố Hồ Chí Minh, tập 25, số 6, 180-186
7. **Nguyễn Hiền Minh, Phạm Hùng Vân.** Tần suất phân bố kiểu gen của siêu vi viêm gan C ở người Việt nam dựa trên giải trình tự NS5B lượng mẫu lớn. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, năm 2018, tập 22, số2
8. **Duc Anh Pham, Porsawan Leuangwutiwong et al.** High Prevalance of hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam. ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY (2009) 27:156-160.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG Ở NGƯỜI HIẾN MÁU LẦN ĐẦU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2022

Nguyễn Quang Tùng[1], Hoàng Thị Thanh Nga[2], Nguyễn Thị Thanh Dung[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Kháng thể bất thường (KTBT) ở những người hiến máu (NHM) khỏe mạnh có thể gây ra phản ứng tan máu cho bệnh nhân mang kháng nguyên tương ứng, đặc biệt là ở những bệnh nhân được truyền máu toàn phần hoặc các chế phẩm huyết tương với thể tích lớn. Do đó, việc sàng lọc KTBT cho người hiến máu là rất quan trọng để cung cấp các chế phẩm máu hòa hợp và để tránh các phản ứng truyền máu cho người bệnh. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ và đặc điểm KTBT ở người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (Viện HHTMTW) năm 2022. **Đối tượng nghiên cứu:** 114.662 NHM lần đầu tại Viện HHTMTW từ 01/01/2022 đến 31/12/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Tất cả người hiến máu lần đầu trong năm 2022 được sàng lọc KTBT bằng kỹ thuật microplate trên máy PK7300 của hãng Beckman Coulter. Những mẫu dương tính được khẳng định lại bằng phương pháp ngưng kết cột gel trên hệ thống máy bán tự động của hãng Sanquin, Hà Lan và Tulip, Ấn Độ, sau đó định danh kháng thể bất thường bằng phương pháp ngưng kết cột gel trên hệ thống máy bán tự động của hãng Tulip, Ấn Độ. **Kết quả:** Tỷ lệ NHM lần đầu có KTBT tại Viện HHTMTW là 0,37%. Anti-Mi^a là KTBT gặp phổ biến ở NHM (70,4%), sau đó đến anti-M (12,9%), anti-Le^a (5,6%), anti-Le^b (3,3%), anti-I (2,8%), anti-P_1 (2,4%), các KTBT khác gặp với tỷ lệ thấp hơn. Đa số người hiến máu có một loại KTBT (98,6%), chỉ gặp 2 người hiến máu có 2 loại KTBT: 01 người có anti-Le^a kết hợp với anti-Le^b và một người có anti-E kết hợp với anti-Mi^a. Anti-Le^a, anti-I, anti-P_1 là kháng thể tự nhiên, xuất hiện ở những NHM không trải qua một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Anti-D, anti-E là kháng thể miễn dịch, xuất hiện ở những NHM có tiền sử truyền máu hoặc chửa, đẻ. Anti-Mi^a, anti-M và anti-Le^b ở NHM có thể là kháng thể tự nhiên hoặc miễn dịch. **Kết luận:** Tỷ lệ NHM lần đầu có KTBT tại Viện HHTMTW năm 2022 là 0,37%, trong đó anti-Mi^a (70,4%) và anti-M (12,9%) là hai kháng thể phổ biến nhất.

Từ khóa: Kháng thể bất thường, người hiến máu lần đầu.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF IRREGULAR ANTIBODIES IN FIRST-TIME BLOOD DONORS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN 2022

Background: Irregular antibodies in healthy blood donors can cause hemolytic reactions in patients with corresponding antigens, especially in patients who were transfused whole blood or plasma with large volumes. Therefore, the irregular antibodies screening for donors is important to provide compatible blood products and to avoid transfusion reactions to the patient. **Objectives:** Determining the rate and characteristics of irregular antibodies in first-time donors at the National Institute of Hematology

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Tùng
ĐT: 0912.015997
Email: bsquangtung@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 24/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

and Blood Transfusion (NIHBT) in 2022. **Subjects:** 114,662 first-time donors at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 1st, 2022 to December 31st, 2022. **Methods:** Cross-sectional descriptive. Positive samples were confirmed by gel column agglutination method on semi-automatic systems of Sanquin, Netherland and Tulip, India, and then identified by gel column agglutination method on semi-automatic system of Tulip, India. **Results:** The rate of irregular antibodies in first-time blood donors at the NIHBT was 0.37%. Anti-Mi^a was the most common (70.4%), following by anti-M (12.9%), anti-Le^a (5.6%), anti-Le^b (3.3%), anti-I (2.8%), anti-P_1 (2.4%), other irregular antibodies were encountered at a lower rate. Almost donors have one antibody (98.6%), only two donors had two antibodies: one donor had anti-Le^a combined with anti-Le^b and the other had anti-E combined with anti-Mi^a. Anti-Le^a, anti-I, anti-P_1 were natural antibodies, presented in donors who did not undergo a specific immune response. Anti-D, anti-E were immune antibodies, appearing in patients with a history of blood transfusion or pregnancy. Anti-Mi^a, anti-M and anti-Le^b could be natural or immune antibodies**. Conclusion:** The rate of irregular antibodies in first-time blood donors at the NIHBT was 0.37%. Anti-Mi^a (70.4%) and anti-M (12.9%) were the most common antibodies.

Keywords: Irregular antibody, first-time blood donors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng thể bất thường ở những người hiến máu có thể gây ra phản ứng tan máu cho bệnh nhân mang kháng nguyên tương ứng, đặc biệt là ở những bệnh nhân được truyền máu toàn phần hoặc các chế phẩm huyết tương với thể tích lớn. Do đó, việc sàng lọc KTBT cho người hiến máu là rất quan trọng để cung cấp các chế phẩm máu hòa hợp và để tránh các phản ứng truyền máu cho người bệnh. Hiện nay, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương thực hiện xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường cho 100% các đơn vị máu toàn phần và từng phần của người hiến máu theo đúng quy định của Bộ Y tế, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về kháng thể bất thường ở người hiến máu. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: "Xác định tỷ lệ và đặc điểm KTBT ở người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2022".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

114.662 người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 01/01/2022 đến 31/12/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

2.2.2. Mẫu và cách chọn mẫu:

- Cỡ mẫu: Dựa vào công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}}(1-P)}{\varepsilon^2 P}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu;

p: tỉ lệ mắc từ một nghiên cứu trước tại 1 quần thể tương tự như nghiên cứu này hoặc nghiên cứu của chính tác giả;

Ɛ: sai số tương đối; chọn Ɛ = 0,2;

α: Mức ý nghĩa thống kê, $Z_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy; giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị α được chọn. Chọn α = 0,05 (khoảng tin cậy 95%), giá trị $Z_{1-\alpha/2}$ là 1,96.

Dựa vào nghiên cứu của tác giả Archana Solanki (2020) về tỷ lệ tỷ lệ kháng thể bất thường ở người hiến máu miền Bắc Ấn Độ là 0,17% [3], chúng tôi tính được cỡ mẫu tối thiểu để tiến hành nghiên cứu là 56.398

người hiến máu. Trong nghiên cứu này, cỡ mẫu của chúng tôi là 114.662 người, thỏa mãn tiêu chuẩn về cỡ mẫu.

- Cách chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ: Tất cả người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ 01/01/2022 đến 31/12/2022 được chọn vào nghiên cứu. Mỗi người hiến máu được chọn vào nghiên cứu một lần duy nhất trong suốt quá trình nghiên cứu (lần đầu tiên hiến máu).

Các thông số thu thập trong nghiên cứu:

- Thông tin chung về người hiến máu: tuổi, giới, tiền sử chửa, đẻ, tiền sử truyền máu, nhóm máu hệ ABO, nhóm máu hệ Rh(D).

- Thông tin về xét nghiệm: Kết quả sàng lọc và định danh kháng thể bất thường.

Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu:

- Kỹ thuật sàng lọc kháng thể bất thường: Được thực hiện tại Khoa Sàng lọc máu, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương bằng kỹ thuật microplate trên máy PK7300 của hãng Beckman Coulter. Những mẫu dương tính được khẳng định lại bằng phương pháp ngưng kết cột gel trên hệ thống máy bán tự động của hãng Sanquin, Hà Lan và Tulip, Ấn Độ.

- Kỹ thuật định danh kháng thể bất thường: Được thực hiện tại Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel trên hệ thống máy bán tự động của hãng Tulip, Ấn Độ.

Hóa chất, sinh phẩm dùng trong nghiên cứu:

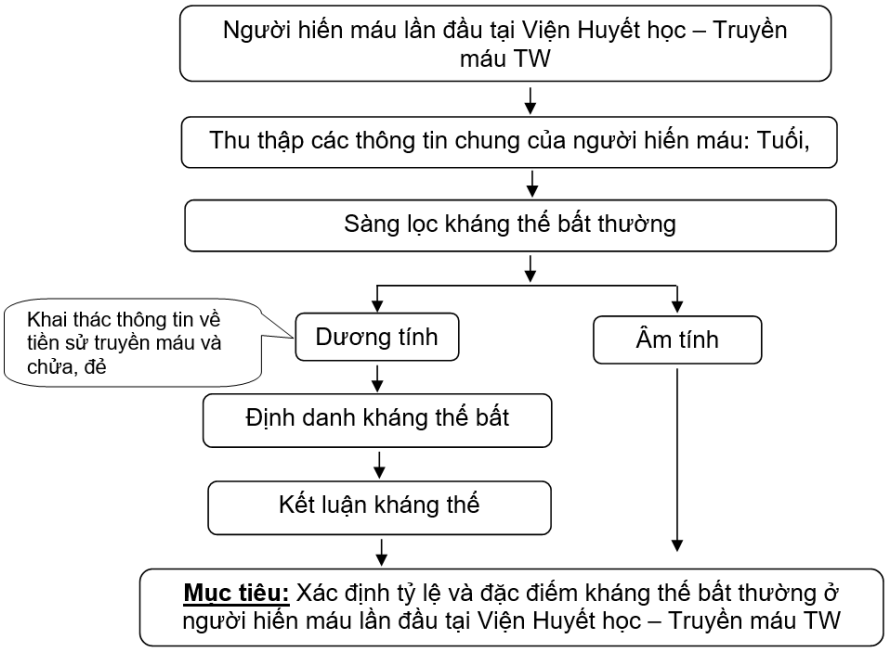
- Panel hồng cầu sàng lọc kháng thể bất thường của hãng Tulip, Ấn Độ.

- Panel hồng cầu định danh kháng thể bất thường của hãng Tulip, Ấn Độ.

- Gelcard của hãng Tulip, Ấn Độ.

- Gelcard của hãng Sanquin, Hà Lan.

Nội dung nghiên cứu: Các bước nghiên cứu được trình bày trong sơ đồ nghiên cứu sau:



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu

Phương pháp thu thập số liệu

- Thông tin chung của người hiến máu, kết quả xét nghiệm sàng lọc và định danh kháng thể bất thường: Thu thập bằng phần mềm Quản lý Trung tâm Máu.

- Thông tin về tiền sử chửa, đẻ, tiền sử truyền máu: Thu thập bằng cách gửi link khảo sát qua email, zalo và gọi điện trực tiếp.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của người hiến máu

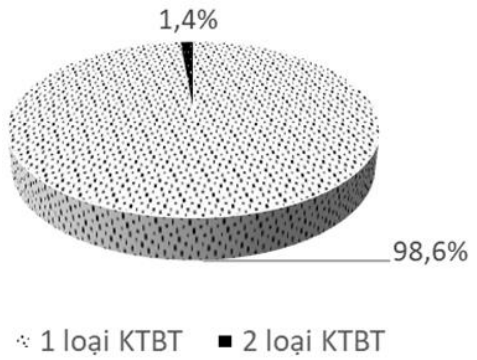
Trong tổng số 114.662 người hiến máu lần đầu gặp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2022, nam giới chiếm tỷ lệ là 50,9% , nữ giới chiếm tỷ lệ là 49,1%. Tuổi trung bình của người hiến máu là 27,4 tuổi, người hiến máu nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, lớn tuổi nhất là 60 tuổi.

3.2. Tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường ở người hiến máu

Bảng 1. Tỷ lệ và đặc điểm của người hiến máu có kháng thể bất thường

Tỷ lệ KTBT ở NHM			**n**		**Tỷ lệ (%)**
Mẫu dương			425		0,37
Mẫu âm			114.237		
Đặc điểm NHM có KTBT			**n**		**Tỷ lệ (%)**
Giới tính	Nam		196		46,1
	Nữ		229		53,9
Tiền sử truyền máu	Có	Nam	104	170	40
		Nữ	66		
	Không	Nam	92	255	60
		Nữ	163		
Tiền sử chửa, đẻ ở NHM nữ	Có		82		35,8
	Không		147		64,2
Nhóm máu hệ ABO	A		108		25,4
	B		125		29,4
	O		168		39,5
	AB		24		5,7
Nhóm máu hệ Rh(D)	Rh(D) dương		424		99,8
	Rh(D) âm		1		0,2

Nhận xét: Tỷ lệ kháng thể bất thường ở người hiến máu lần đầu là 0,37%. Trong số những NHM có KTBT, nam chiếm tỷ lệ là 46,1%, nữ chiếm tỷ lệ 53,9% (trong đó NHM nữ có tiền sử chửa, đẻ là 35,8%, không có tiền sử chửa, đẻ là 64,2%), NHM có tiền sử truyền máu chiếm tỷ lệ 40%, NHM không có tiền sử truyền máu chiếm tỷ lệ 60%. Người hiến máu có KTBT nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất (39,5%), gặp 1 người hiến máu nhóm máu Rh(D) âm có KTBT.



Biểu đồ 1. Kiểu xuất hiện kháng thể bất thường ở người hiến máu

Nhận xét: Người hiến máu có một loại KTBT chiếm tỷ lệ 98,6%, người hiến máu có hai loại KTBT chiếm tỷ lệ 1,4%.

Bảng 2. Tính đặc hiệu của kháng thể bất thường ở người hiến máu

Kiểu xuất hiện	Tên KTBT	n	Tỷ lệ (%)
Một loại KTBT (n=419)	Anti-Mi^a	299	70,4
	Anti-M	55	12,9
	Anti-Le^a	24	5,6
	Anti-Le^b	14	3,3
	Anti-I	12	2,8
	Anti-P_1	10	2,4
	Anti-E	4	0,9
	Anti-D	1	0,2
Hai loại KTBT (n=6)	Anti-Le^a + Anti-Le^b	5	1,2
	Anti-E + Anti-Mi^a	1	0,2
Tổng		425	100

Nhận xét: Anti-Mi^a là KTBT gặp nhiều nhất ở người hiến máu (70,4%), sau đó đến anti-M (12,9%), anti-Le^a (5,6%), anti-Le^b (3,3%), các kháng thể khác gặp với tỷ lệ thấp hơn.

Bảng 3. Điều kiện hoạt động của các kháng thể bất thường

Tên kháng thể	n	Chỉ hoạt động ở điều kiện 22^{o}C	Hoạt động ở cả điều kiện 22^{o}C, 37^{o}C và AHG
Anti-Mi^a	300	161 (53,7%)	139 (46,3%)
Anti-M	55	29 (52,7%)	26 (47,3%)
Anti-P_1	10	10 (100%)	0
Anti-Le^a	29	20 (69%)	9 (31%)
Anti-Le^b	19	16 (84,2%)	3 (15,8%)
Anti-I	12	12 (100%)	0
Anti-E	5	0	5 (100%)
Anti-D	1	0	1 (100%)

Nhận xét: Anti-P_1 và anti-I ở người hiến máu là những KTBT chỉ hoạt động ở điều kiện 22^{o}C, các kháng thể còn lại hoạt động ở cả 3 điều kiện 22^{o}C, 37^{o}C và AHG.

Bảng 4. Sự xuất hiện của KTBT liên quan đến yếu tố truyền máu và chửa, đẻ

Tên KTBT	n	Nam		Nữ	
		Có tiền sử truyền máu	Không có tiền sử truyền máu	Có tiền sử truyền máu và/hoặc chửa, đẻ	Không có tiền sử truyền máu và chửa, đẻ
Anti-Mi^a	299	104	40	105	50
Anti-M	55	1	19	16	19
Anti-Le^a	24	-	14	-	10
Anti-Le^b	14	-	4	2	8
Anti-I	12	-	7	-	5
Anti-P_1	10	-	5	-	5
Anti-E	4	-	-	4	-
Anti-D	1	-	-	1	-
Anti-Le^a + Anti-Le^b	5	-	2	-	3
Anti-E + Anti-Mi^a	1	-	-	1	-
Tổng	425	105	91	129	100

Nhận xét: Anti-D và anti-E chỉ xuất hiện ở những NHM có tiền sử truyền máu hoặc chửa, đẻ. Anti-Le^a, anti-I, anti-P_1 xuất hiện ở những người hiến máu không có yếu tố truyền máu và chửa đẻ. Trong khi anti-Mi^a, anti-M và anti-Le^b xuất hiện ở cả những NHM có hoặc không có tiền sử truyền máu và chửa, đẻ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của người hiến máu

Trong tổng số 114.662 người hiến máu, nam giới chiếm tỷ lệ là 50,9%, nữ giới chiếm tỷ lệ là 49,1%. Tuổi trung bình của người hiến máu là 27,4 tuổi, người hiến máu nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, lớn tuổi nhất là 60 tuổi. Do chúng tôi chọn mẫu toàn bộ nên đối tượng nghiên cứu là đại diện cho người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học -Truyền máu Trung ương.

4.2. Tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường ở người hiến máu

Trong tổng số 114.662 người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2022, có 425 người hiến máu có kháng thể bất thường chiếm tỷ lệ 0,37% (bảng 1). So sánh với đối tượng bệnh nhân được truyền máu thì tỷ lệ này thấp hơn rất nhiều[(1)]. Điều này là do bệnh nhân tiếp xúc với các kháng nguyên lạ do truyền máu nên tỷ lệ sinh KTBT cao hơn, trong khi đó đa số người hiến máu không có yếu tố tiếp xúc với các kháng nguyên lạ (thông qua truyền máu hoặc chửa, đẻ). So sánh với đối tượng người hiến máu trong các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy tỷ lệ kháng thể kháng thể bất thường ở người hiến máu là tương đương. Cụ thể: Nghiên cứu của tác giả Rolon TME (2019) tại Colombia cho thấy tỷ lệ KTBT ở người hiến máu là 0,2% [(4)], nghiên cứu của tác giả Raj Nath Makroo (2018) trên 82,153 người hiến máu Ấn Độ cho thấy có 227 người hiến máu có KTBT chiếm tỷ lệ là 0,27% [(5)], tại Brazil tỷ lệ NHM có KTBT là 0,3% [(6)].

Ở người hiến máu, kháng thể bất thường có thể gặp ở cả nam (46,1%) và nữ (53,9%), KTBT có thể gặp cả ở người có tiền sử chửa, đẻ (35,8%) hoặc không có tiền sử chửa, đẻ

(64,2%), KTBT cũng có thể gặp ở cả người có tiền sử truyền máu hoặc không có tiền sử truyền máu, KTBT gặp ở tất cả các nhóm máu khác nhau (bảng 1). Về cơ chế sinh KTBT ở NHM hiện nay vẫn còn là vấn đề tranh cãi, bên cạnh những người hiến máu có tiền sử truyền máu hoặc chửa, đẻ thì vẫn có những người hiến máu hoàn toàn không có yếu tố tiếp xúc với kháng nguyên hồng cầu lạ nhưng vẫn sinh KTBT. Nhiều ý kiến cho rằng trong quá trình phát triển, cơ thể tiếp xúc với các dị nguyên gần giống như kháng nguyên hồng cầu nên kích thích cơ thể sinh ra kháng thể chống lại kháng nguyên đó [6].

Về đặc điểm KTBT ở người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, kết quả biểu đồ 1 cho thấy đa số người hiến máu có một loại KTBT (98,6%), người hiến máu có hai loại KTBT chỉ chiếm tỷ lệ 1,4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Solanki (2020), trong tổng số 248 người hiến máu có KTBT chỉ có 3 người hiến máu có 2 kết hợp hai loại KTBT (1,4%) [7]. Mô hình KTBT ở người hiến máu gặp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương có sự khác biệt so với nghiên cứu ở các nước Ấn Độ, Colombia, Australia [4] [7] [8] nhưng tương đồng với nghiên cứu ở Thái Lan [9]. Trong nghiên cứu này, anti-Mi^a là KTBT gặp nhiều nhất ở người hiến máu (70,4%), sau đó đến anti-M (12,9%), anti-Le^a (5,6%), anti-Le^b (3,3%), các kháng thể khác gặp với tỷ lệ thấp hơn (bảng 2). Điều này được giải thích do kháng nguyên Mi^a là kháng nguyên có tính sinh miễn dịch cao và là kháng nguyên khá phổ biến ở người Việt Nam và Đông Nam Á (khoảng 10%) [2] nhưng không gặp ở người da trắng và một số quần thể dân cư khác, do vậy nếu người hiến máu được truyền đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên Mi^a hoặc bất đồng kháng nguyên Mi^a giữa mẹ và con thì khả năng sinh anti-Mi^a là khó tránh khỏi. Bên cạnh đó anti-Mi^a cũng được biết đến là kháng thể tự nhiên giống như anti-M, anti-Le^a, anti-Le^b, anti-P_1, anti-I nên tỷ lệ NHM có anti-Mi^a là cao nhất.

Trong nghiên cứu này, anti-P_1 và anti-I ở người hiến máu là những KTBT chỉ hoạt động ở điều kiện 22^{o}C, các kháng thể còn lại hoạt động ở cả 3 điều kiện 22^{o}C, 37^{o}C và AHG (bảng 3). Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn thế giới. Anti-P_1, anti-I, anti-Mi^a, anti-M, anti-Le^a, anti-Le^b thường có bản chất IgM, thích hợp hoạt động ở điều kiện 4 – 22^{o}C, đôi khi chúng có thể hoạt động ở điều kiện 37^{o}C và AHG. Trong khi đó, anti-E và anti-D đa số là kháng thể loại IgG, thích hợp hoạt động ở điều kiện 37^{o}C và AHG, đôi khi chúng có thể là IgM và hoạt động ở điều kiện nhiệt độ phòng xét nghiệm [10].

Phân tích về cơ chế xuất hiện của KTBT, kết quả bảng 4 cho thấy anti-D và anti-E chỉ xuất hiện ở những NHM có tiền sử truyền máu hoặc chửa, đẻ. Anti-Le^a, anti-I, anti-P_1 xuất hiện ở những người hiến máu không có yếu tố truyền máu và chửa đẻ. Trong khi anti-Mi^a, anti-M, anti-Le^b xuất hiện ở cả những NHM có hoặc không có tiền sử truyền máu và hoặc chửa, đẻ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu khác và y văn thế giới [7][10]. Anti-Le^a, anti-I, anti-P_1 đa số là kháng thể tự nhiên, không trải qua một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu nào cả. Các kháng thể này cũng được ghi nhận là hiếm khi gây bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh do bất đồng nhóm máu mẹ con và gây phản ứng tan máu mức độ nhẹ. Tuy nhiên, trong một số trường hợp các kháng thể này đã được báo cáo là phản ứng ở 37^{o}C, kết hợp với bổ thể và gây ra phản ứng tan máu cấp và muộn. Anti-D và anti-E là kháng thể miễn dịch, được sinh ra do cơ thể NHM tiếp xúc với kháng nguyên lạ

thông qua truyền máu (4 ca) hoặc chửa, đẻ (1 ca). Hai kháng thể này gây phản ứng tan máu và bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh mức độ nặng [10]. Anti-Mi^a, anti-M và anti-Le^b đã được ghi nhận là kháng thể tự nhiên hoặc kháng thể miễn dịch. Chúng có thể gây phản ứng truyền máu và bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh với các mức độ khác nhau [10]. Ở những NHM có KTBT đặc biệt là NHM nữ thì vấn đề truyền máu hoặc sinh đẻ cần phải được tư vấn đầy đủ bởi những cán bộ có kinh nghiệm của ngân hàng máu để tránh phản ứng truyền máu cũng như phòng bệnh vàng da tan huyết cho trẻ sơ sinh.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả và bàn luận ở trên, chúng tôi rút ra kết luận sau:

Tỷ lệ người hiến máu lần đầu có KTBT tại Viện HHTMTW là 0,37%.

Anti-Mi^a là KTBT gặp phổ biến ở NHM (70,4%), sau đó đến anti-M (12,9%), anti-Le^a (5,6%), anti-Le^b (3,3%), anti-I (2,8%), anti-P_1 (2,4%), các KTBT khác gặp với tỷ lệ thấp hơn.

Đa số NHM có một loại KTBT (98,6%), chỉ gặp 2 người hiến máu có 2 loại KTBT: 01 người có anti-Le^a kết hợp với anti-Le^b và một người có anti-E kết hợp với anti-Mi^a.

Anti-Le^a, anti-I, anti-P_1 là kháng thể tự nhiên, xuất hiện ở những NHM không trải qua một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Anti-D, anti-E là kháng thể miễn dịch, xuất hiện ở những NHM có tiền sử truyền máu hoặc chửa, đẻ. Anti-Mi^a, anti-M và anti-Le^b ở NHM có thể là kháng thể tự nhiên hoặc miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vũ Đức Bình, Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự (2018).** Nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2011-2017. Y học Việt Nam, 467, 209-216.
2. **Bùi Thị Mai An, Trần Ngọc Quế (2014).** Nghiên cứu kháng nguyên, kiểu hình của hệ nhóm máu Duffy, MNS, P1PK ở một số đối tượng người hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Y học Việt Nam, 423, 663-666.
3. **Archana Solanki, Tulika Chandra, Ashutosh Singh (2020).** Prevalence of red blood cell antibodies in whole blood donors: A single-centre experience in north India. Indian J Med Res. 2020 Sep, 152(3), 280-284.
4. **Rolon TME, Hoyos GK, Correa OA, et al. (2019).** Blood donors characterization with positive irregular antibodies in Montería, Colombia 2012- 2015 Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2019, 35 (2), 1-12.
5. **Raj Nath Makroo, Saroj Rajput, Soma Agarwal, et al. (2018).** Prevalence of irregular red cell antibody in healthy blood donors attending a tertiary care hospital in North India. Asian J Transfus Sci, 12(1), 17-20.
6. **M.A. García, L. Bautista, F. Palomino (2012).** Should blood donors be routinely screened for irregular antibodies? Immunohematology, 28, 60-66.
7. **Solanki, Archana, Chandra, et al. (2020).** Prevalence of red blood cell antibodies in whole blood donors: A single-centre experience in north India. Indian Journal of Medical Research 152(3), 280-284.
8. **Aarany Sivakaanthan, Sarah Hollands, Tanya Powley, et al. (2022).** Routine donor red cell antibody screening: Considering the alternate strategy. Vox Sang, 117(5), 708-714.
9. **Charuporn Promwong, Santi Siammai, Sarunya Hassarin, et al. (2013).** Frequencies and specificities of red cell alloantibodies in the Southern Thai population. Asian J Transfus Sci, 7(1), 16-20.
10. **Mark E. Brecher (2005).** AABB Technical Manual 15th.

GIÁ TRỊ SỬ DỤNG CỦA TEST NHANH HBSAG TRONG SÀNG LỌC NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC NĂM 2022

Nguyễn Thị Kim Hằng[1], Đặng Chí Hiếu[1], Võ Thị Út Hiền[1], Lê Thị Hằng Nga[1], Ngô Văn Tân[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và đặc điểm người hiến máu lần đầu và lặp lại trên 12 tháng dương tính với test nhanh HBsAg tại bệnh viện Truyền máu huyết học năm 2022, xác định tỷ lệ âm tính giả với test nhanh HBsAg và âm tính giả với phương pháp huyết thanh học (HTH) tại bệnh viện Truyền máu huyết học năm 2022. **Đối tượng và phương pháp**: Mô tả cắt ngang kết quả test nhanh HBsAg trên 500 người hiến máu tình nguyện lần đầu và lặp lại trên 12 tháng trong thời gian từ 01/01/2022 đến hết 30/04/2022. Đồng thời, hồi cứu lại kết quả khẳng định với phương pháp huyết thanh học trên các mẫu test nhanh HBsAg dương tính và hồi cứu kết quả khẳng định với phương pháp huyết thanh học và xét nghiệm sinh học phân tử (Nucleic acid test - NAT) trên các mẫu test nhanh HBsAg âm tính. **Kết quả:** Tỷ lệ dương tính với test nhanh HBsAg khi sàng lọc trên 500 người hiến máu lần đầu và lặp lại trên 12 tháng là 2,6%. Trong đó, nhóm người hiến máu lần đầu có 12/327 dương tính với test nhanh HBsAg chiếm tỷ lệ là 3,67% cao hơn so với nhóm người hiến máu lặp lại trên 12 tháng có 1/173 dương tính với test nhanh HBsAg chiếm tỉ lệ 0,58%. ($p < 0,05$). Không ghi nhận có trường hợp dương tính giả với test nhanh HBsAg qua nghiên cứu này. Tỷ lệ âm tính với test nhanh HbsAg nhưng dương tính với HTH là 0,6% và tỷ lệ âm tính với phương pháp HTH nhưng dương tính với NAT là 0,2%. **Kết luận**: Test nhanh HBsAg có giá trị sử dụng trong công tác sàng lọc trước hiến máu tình nguyện, giúp giảm thiểu được tỉ lệ phế thải máu do nhiễm HBV. Tuy nhiên, kết quả từ nghiên cứu này cũng cho thấy tỉ lệ người hiến máu lặp lại trên 12 tháng có tỉ lệ nhiễm HBV thấp hơn so với người hiến máu lần đầu. Do đó, chúng tôi kiến nghị việc sàng lọc HBsAg trước khi tuyển chọn hiến máu chỉ áp dụng đối với trường hợp hiến máu lần đầu, không cần thiết sàng lọc HBsAg bằng test nhanh ở đối tượng hiến máu nhắc lại trên 12 tháng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Từ khóa: xét nghiệm nhanh viêm gan B, test nhanh HBsAg, sàng lọc viêm gan B test nhanh.

SUMMARY

VALUE OF USING HBsAg RAPID TEST IN BLOOD DONOR SCREENING AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: To determine the rate and characteristics of first and repeated blood donors over 12 months who are positive for the HBsAg rapid test at the Blood Transfusion Hematology hospital in 2022, to determine the false negative rate for the HBsAg rapid test and the serological tests at the of Blood Transfusion Hematology

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Hằng
ĐT: 0967757987
Email: hangntk@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 10/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

hospital in 2022. **Materials and Method:** Cross-sectional description of HBsAg rapid test results on 500 voluntary blood donors for the first time and repeated over 12 months from January 1, 2022 to the end of April 30, 2022. In addition, the rapid test positive samples were reconfirmed by serological tests, the rapid test negative samples were reconfirmed by serological and nucleic acid testing (NAT). **Results:** The positive rate of HBsAg rapid test when screening first and repeat blood donors over 12 months is 2,6%. In which, the first-time blood donor has a positive rate of 3,67%, higher than that of repeat blood donors over 12 months (which is 0,58%) ($p < 0,05$). No false positive case with HBsAg rapid test were recorded in this study. The false negative rate with the HBsAg rapid test is 0,6% and the false negative rate with the serological method is 0,2%. **Conclusion:** HBsAg Rapid test is valuable for use in pre-donation screening, helping to reduce the rate of blood waste caused by HBV infection. However, results from this study also showed that repeat donors over 12 months had a lower prevalence of HBV infection than first-time blood donors. Therefore, we recommend that HBsAg pre-donation screening applies only to first-time blood donors, it is not necessary to screen for HBsAg by rapid test in repeat blood donors over 12 months at the Blood Transfusion Hematology Hospital.

Keywords: pre-donation HBsAg rapid test, pre-donation screening.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu và các chế phẩm từ máu là một loại sinh phẩm có vai trò quan trọng trong hoạt động trị liệu, giúp cứu sống nhiều người bệnh. Các Ngân Hàng Máu (NHM) trên toàn cầu đã không ngừng cải tiến, nâng cao chất lượng sản phẩm máu để đảm bảo người bệnh nhận máu an toàn và hiệu quả. Trong đó, công tác sàng lọc và tuyển chọn người hiến máu là một trong những trọng điểm của chuỗi hoạt động sản xuất chế phẩm máu đạt chất lượng.

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, tỷ lệ người có dương tính với HBV được ghi nhận qua quá trình sàng lọc các túi máu thu thập bằng kỹ thuật xét nghiệm sàng lọc huyết thanh học và xét nghiệm sinh học phân tử (Nucleic acid test - NAT). Tuy nhiên, trong quy trình tiếp nhận người hiến máu, chúng tôi có thực hiện sàng lọc trước hiến máu bằng phương pháp xét nghiệm nhanh kháng nguyên bề mặt HBsAg ở đối tượng là người hiến máu lần đầu hoặc hiến máu nhắc lại trên 12 tháng, để phát hiện và tham vấn sức khỏe, trì hoãn hiến máu (nếu dương tính). Tỷ lệ người hiến máu thuộc trường hợp cần test nhanh HBsAg chiếm từ 5% đến 10% trên tổng số người tham gia hiến máu hàng năm (số liệu thống kê nội bộ tại khoa Tiếp Nhận Hiến Máu). Do đó, việc xác định lại giá trị ứng dụng của test nhanh trong sàng lọc trước khi hiến máu là cần thiết để khẳng định giá trị tin cậy cho các bác sĩ làm công tác tham vấn sức khỏe. Đồng thời, việc đánh giá tỉ lệ các trường hợp không được phát hiện dương tính với test nhanh HBsAg nhưng dương tính với huyết thanh học (HTH) và NAT cũng sẽ giúp cung cấp được cơ sở để đánh giá hiệu quả của sàng lọc test nhanh HBsAg trong thời điểm hiện nay. Do đó, chúng tôi muốn thực hiện đề tài "Đánh giá giá trị ứng dụng của test nhanh HBsAg trong sàng lọc người hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2022" nhằm mục đích khảo sát tỷ lệ dương tính với test nhanh HBsAg trong quá trình sàng lọc trước hiến máu tình nguyện, cũng như hiệu quả của test nhanh HBsAg ứng dụng trong công tác sàng lọc trước hiến máu tình nguyện.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỷ lệ và đặc điểm người hiến máu lần đầu và lặp lại trên 12 tháng dương tính với test nhanh HBsAg tại bệnh viện Truyền máu huyết học năm 2022.

2. Xác định tỷ lệ âm tính giả với test nhanh HBsAg và âm tính giả với phương pháp HTH tại bệnh viện Truyền máu huyết học năm 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người đăng ký hiến máu tại khoa Tiếp Nhận Hiến Máu (K.TNHM), Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) từ tháng 01 đến tháng 04 năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang và hồi cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)}\, p\,(1-P)}{d^2}$$

Với n = cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu

Z (1 – α/2) = 1,96 (trị số từ phân phối chuẩn)

P = 0,5 trị số ước tính dương tính với test nhanh HBsAg khi sàng lọc trước hiến máu (dựa trên số liệu theo dõi nội bộ khoa Tiếp Nhận Hiến Máu, BV.TMHH)

d = 0,05 (giá trị sai số chấp nhận được)

→ n = 385

Cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu: là 385 mẫu.

Để tăng giá trị tinh cậy cho nghiên cứu, chúng tôi dự kiến sẽ lấy toàn bộ các trường hợp có thực hiện sàng lọc test nhanh HBsAg trước hiến máu tình nguyện trong khoảng thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2022 đến hết tháng 04/2022.

Cỡ mẫu thực tế của nghiên cứu: 500 mẫu.

2.2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Người hiến máu tình nguyện thuộc đối tượng cần sàng lọc test nhanh HBsAg trước khi hiến máu (hiến máu lần đầu và hiến máu lặp lại quá 12 tháng).

2.2.4. Phương pháp phân tích thống kê:

- Phân tích thống kê bằng phần mềm Stata 13.0.

- Thống kê, mô tả tỷ lệ và phân bố đặc điểm của nhóm dương tính với test nhanh HBsAg sàng lọc trước khi hiến máu.

- Phân tích biến để xác định các yếu tố liên quan đến sự tiếp cận và sử dụng dụng ứng dụng GMV khi hiến máu. Kiểm định mối liên quan bằng phép kiểm chi bình phương (χ^2), khi phép kiểm chi bình phương không đáp ứng được yêu cầu (tỷ lệ số ô chứa giá trị vọng trị trong bảng 2x2 nhỏ hơn 20%) sẽ dùng phép kiểm chính xác Fisher. Trị số phép kiểm chi bình phương hoặc chính xác Fisher chọn theo giá trị Mantel – haenszel. Nếu giá trị $p < 0,05$ thì xác định có mối liên quan.

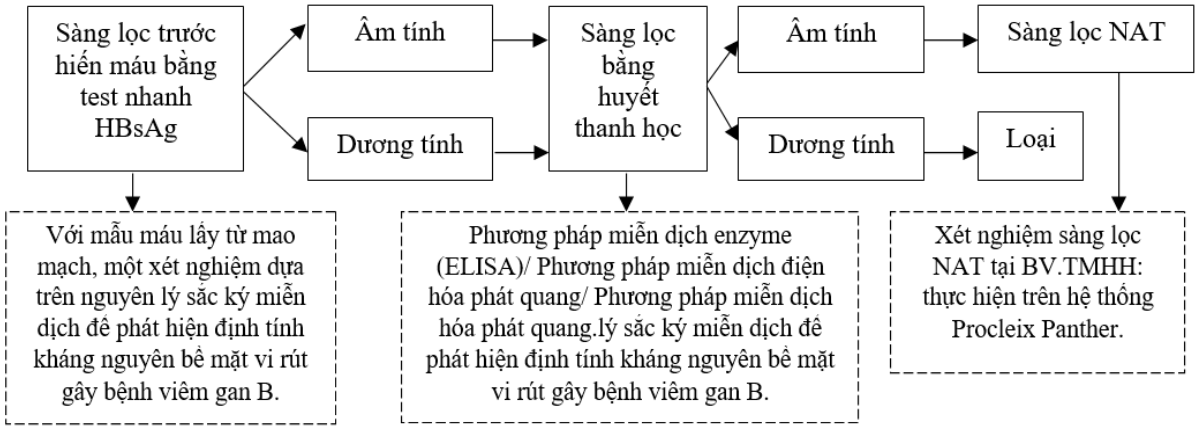
2.2.5. Kỹ thuật chọn mẫu:

- Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu có chọn lọc với tất cả trường hợp người hiến máu có thực hiện sàng lọc test nhanh HBsAg trong tổng số người tham gia hiến máu tình nguyện tại BV. TMHH từ tháng 01/2022 đến hết tháng 04/2022.

- Số lượng tiếp nhận mỗi ngày tại bệnh viện Truyền máu Huyết học khoảng 50 người hiến máu, dự kiến thu thập mỗi ngày bằng 15% số người đăng ký tham gia hiến máu thành công (15% là tỷ lệ người hiến máu nằm trong điều kiện test nhanh HBsAg tại khoa hiện nay), tương đương 8 mẫu/ ngày. Từ 01/01/2022 đến 30/04/2022 dự kiến có khoảng 65 ngày làm việc (80 ngày làm việc trừ 15 ngày nghỉ Lễ/ Tết thường niên). Như vậy, số mẫu có thể thu thập trong thời

gian nghiên cứu là: 520 mẫu. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu sẽ ngừng thu thập khi đạt được cỡ mẫu dữ kiến là 500 mẫu.

- Dữ liệu được thu thập theo các bước, như sau:

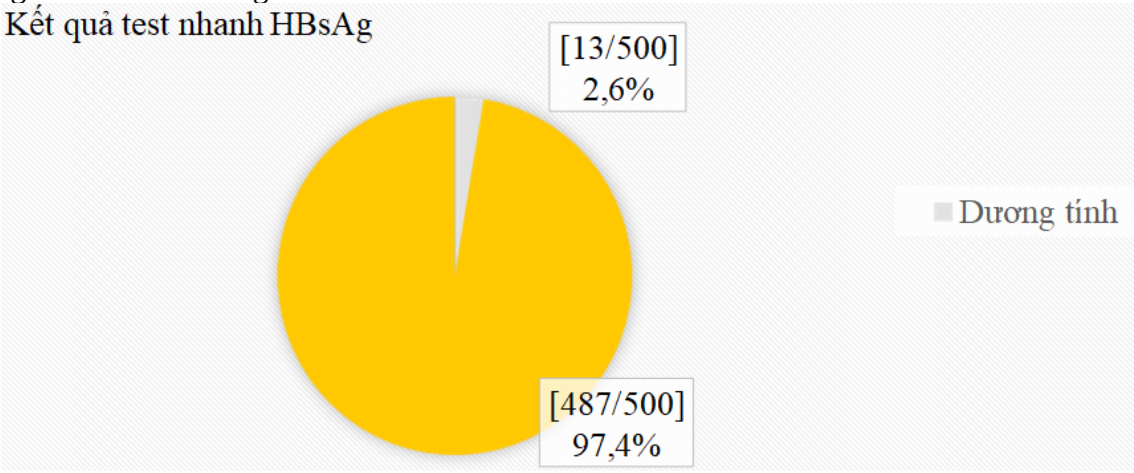


Tỷ lệ và đặc điểm người hiến máu dương tính với test nhanh HBsAg và tỷ lệ xác định dương tính bằng phương pháp huyết thanh học tại bệnh viện Truyền máu huyết học năm 2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ và đặc điểm người hiến máu có kết quả test nhanh dương tính

Kết quả khảo sát trên 500 người hiến máu tình nguyện từ tháng 01/2022 đến tháng 04/2022 tham gia hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học được thực hiện sàng lọc bằng test nhanh HBsAg.



Biểu đồ 1. Kết quả test nhanh HBsAg (n=500)

Nhận xét: 13/500 trường hợp được ghi nhận có phản ứng dương tính với test nhanh HBsAg chiếm tỉ lệ 2,6%. Trong đó, tỷ lệ dương tính khi sàng lọc HBsAg bằng test nhanh trước hiến máu ở các nhóm hiến máu lần đầu và hiến máu nhắc lại trên 12 tháng được phân bố, như sau:

Bảng 1. Tỷ lệ dương tính HBsAg sàng lọc test nhanh trước hiến máu theo 2 nhóm hiến lần đầu và nhắc lại trên 12 tháng tại BV.TMHH (n=500)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ	p
Đối tượng hiến máu			
Lần đầu (n=327)	12	3.67%	**p= 0.041**
Hiến máu lặp lại trong vòng >12 tháng (n=173)	1	0.58%	

Nhận xét: Nhóm hiến máu lần đầu chiếm tỷ lệ dương tính với test nhanh HBsAg cao hơn so với nhóm người hiến máu lặp lại > 12 tháng. (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,05). Bên cạnh đó, kết quả khảo sát test nhanh HBsAg trong sàng lọc người hiến máu tình nguyện tại BV.TMHH trong thời gian nghiên cứu được phân bố theo các nhóm đặc điểm, như sau:

Bảng 2. Kết quả sàng lọc test nhanh HBsAg dương tính phân bố theo từng đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu (n=500)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ	p
Năm sinh			
18 – 30 tuổi (n=367)	5	1.36%	p = 0.008
31 – 45 tuổi (n=110)	6	5.45%	
46 – 60 tuổi (n=23)	2	8.70%	
Giới tính			
Nữ (n=254)	7	2.76%	p = 0.824
Nam (n=246)	6	2.44%	
Trình độ học vấn			
Trung học phổ thông trở xuống (n=90)	5	5.56%	p = 0.257
Trung cấp (n=37)	1	2.70%	
Cao đẳng, Đại học (n=353)	7	1.98%	
Sau đại học (n=20)	0	0%	
Nghề nghiệp			
Học sinh, sinh viên (n=198)	2	1.01%	p = 0.051
Lực lượng cán bộ y tế (n=4)	0	0%	
Lực lượng vũ trang (n=0)	0	0%	
Cán bộ, công chức, viên chức khác (n=100)	1	1.00%	
Lao động tự do/ thất nghiệp/ nội trợ (n=198)	10	5.05%	
Nơi ở hiện nay			
Thành phố Hồ Chí Minh(n=450)	**13**	2.89%	p = 0.629
Tỉnh/ TP lân cận (n=50)	**0**	0%	

Nhận xét: Tỷ lệ có phản ứng dương tính với test nhanh HBsAg có sự khác biệt ở các nhóm tuổi, nhóm 46 – 60 chiếm tỷ lệ cao hơn so 2 nhóm tuổi còn lại (p <0.05). Không có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính với test nhanh HBsAg ở các nhóm đặc điểm còn lại.

3.2. Tỷ lệ xác định dương tính bằng phương pháp huyết thanh học

Bảng 3. Tỷ lệ xác định bằng kỹ thuật HTH trên các mẫu dương tính với test nhanh HBsAg (n=13)

Dương tính HBsAg với test nhanh	Dương tính HBsAg với HTH	Tỷ lệ xác định dương tính
13	13/13	100%

Nhận xét: Tỷ lệ xác định dương tính của các mẫu máu lấy từ người hiến máu dương tính với test nhanh HBsAg là 100% (13/13 mẫu dương tính).

3.3. Tỷ lệ dương tính khi thực hiện sàng lọc bằng kỹ thuật huyết thanh học và NAT trên các mẫu test nhanh HBsAg âm tính tại bệnh viện Truyền máu huyết học năm 2022.

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2022 đến hết tháng 4/2022, thu thập được nhóm có kết quả âm tính gồm 487 mẫu, trong đó khi thực hiện sàng lọc HBsAg bằng phương pháp HTH thì có 1 mẫu có kết quả dương tính (mẫu có giá trị S/CO ≥ 10 thực hiện trên hệ tống Anility) và 2 mẫu có kết quả nghi ngờ nhiễm (mẫu có giá trị S/CO ≥ 1 thực hiện trên hệ tống Anility; mẫu 1- 1.240 S/CO; mẫu 2 – 1.340 S/CO). Ba mẫu trên đều được xem là có phản ứng và bị loại bỏ khỏi quy trình sàng lọc.

Bảng 4. Kết quả sàng lọc HBsAg bằng kỹ thuật HTH trên các mẫu âm tính với test nhanh HbsAg

	Xét nghiệm HBsAg bằng kỹ thuật HTH (n=487)		
Kết quả	**Dương tính**	**Có phản ứng**	**Âm tính**
n (%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)	484 (99,4%)

Nhận xét: tỷ lệ dương tính HBsAg khi sàng lọc bằng phương pháp HTH khá thấp (chiếm 0,2%), tỷ lệ mẫu cho kết quả có phản ứng với HBsAg là 0,4%.

Các mẫu có kết quả dương tính, có phản ứng với HBsAg khi thực hiện bằng kỹ thuật HTH sẽ bị loại khỏi quy trình xét nghiệm. Các mẫu âm tính (484 mẫu) còn lại tiếp tục được sàng lọc HBV bằng phương pháp sinh học phân tử. Ghi nhận được kết quả như sau:

Bảng 5. Kết quả sàng lọc HBV bằng kỹ thuật sinh học phân tử trên các mẫu âm tính với test nhanh HbsAg và âm tính với HTH

	Xét nghiệm HBV bằng kỹ thuật NAT (n=484)	
Kết quả	**Dương tính**	**Âm tính**
n (%)	1 (0,2%)	483 (99,8%)

Nhận xét: tỷ lệ dương tính HBV khi sàng lọc bằng phương pháp NAT khá thấp (chiếm 0,2%).

Từ bảng 4 và 5 cho thấy tỷ lệ dương tính/ có phản ứng với vi rút gây bệnh viêm gan B được ghi nhận qua quá trình sàng lọc người hiến máu tăng thêm 0,6% khi thực hiện sàng lọc với phương pháp HTH, và tiếp tục tăng thêm 0,2% khi thực hiện sàng lọc với phương pháp sinh học phân tử (NAT). Như vậy, qua nghiên cứu này tỷ lệ âm tính giả với test nhanh HBsAg là 0,6% và âm tính giả với HTH là 0,2%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 500 người hiến máu tình nguyện trong thời gian từ tháng 01/2022 đến hết tháng 04/2022 đã cho kết quả tỷ lệ dương tính chung ở 2 nhóm đối tượng hiến máu lần đầu và hiến máu lặp lại quá 12 tháng là 2,6%. Nhìn chung, tỷ lệ này khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Xuân Thành cùng cộng sự (2020) [3] khảo sát trên 12755 người hiến máu tại bệnh viện Quân Đội 108, có kết quả dương tính với HBsAg qua sàng lọc test nhanh ở người hiến máu lần đầu là 2,7%. Tuy nhiên, kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi khá thấp so với các TTTM khác: TT Truyền máu Chợ Rẫy (6,34%), Viện Huyết học – Truyền máu TW (8,07%), TT Truyền máu khu vực Huế (8,41%) [2], [5], [7]. Tỷ lệ dương tính HBsAg được công bố ở các nghiên cứu trước đây có thể thay đổi theo từng thời điểm thực hiện nghiên cứu, đặc điểm quần thể nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, quy mô thu thập mẫu,… Trong nghiên cứu hầu hết quần thể nghiên cứu hầu hết là người dân sinh sống và làm việc tại TP. Hồ Chí Minh (90% đối tượng nghiên cứu sinh sống và làm việc tại TP. Hồ Chí Minh. Bên cạnh đó, đặc tính dân số tại TP. Hồ Chí Minh có sự khác biệt so với các Tỉnh/ Thành. Các chính sách y tế phát triển, người lao động tại các cơ sở, đơn vị có chế độ theo dõi, giám sát sức khỏe định kỳ, đồng thời vắc xin viêm gan B được bắt đầu đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng từ năm 1997 tại Thành phố Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh khá sớm hơn so với các Tỉnh/ Thành khác (Quyết định về việc ban hành kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan vi rút giai đoạn 2015-2019) [1].

Tỷ lệ có phản ứng dương tính với test nhanh HBsAg không có sự khác biệt ở các nhóm giới tính, nghề ngiệp, trình độ học vấn, nơi sinh sống hiện nay. Kết quả này có khác so với kết quả của tác giả Lê Hoàng Oanh cùng công sự (2016), ở nghiên cứu "Nghiên cứu giá trị của kỹ thuật test nhanh trong sàng lọc HBsAg ở người hiến máu tình nguyện lần đầu tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy năm 2014" cho thấy giới tình nam cao hơn giới nữ ($p < 0,05$) và có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính HBsAg test nhanh ở nhóm người thuộc khu vực thành phố Hồ Chí Minhvà các Tỉnh/ Thành khác, tỷ lệ nhiễm ở các Tỉnh/ Thành lân cận cao hơn ở TP. Hồ Chí Minh [7]. Điều này có thể là do mục tiêu dân số của tác giả Lê Hoàng Oanh được thu thập mẫu ở các khu vực tiếp nhận vừa ở trung tâm TP. Hồ Chí Minh, vừa ờ các Tỉnh/ Thành phố lận cận, trong đó số lượng người hiến máu của các Tỉnh/ Thành cao hơn gấp 3 lần so với TP Hồ Chí Minh. Còn ở nghiên cứu của chúng tôi, thì phần lớn đối tượng nghiên cứu thuộc TP. Hồ Chí Minh, chỉ có 10% tổng số người hiến máu trong thời gian nghiên cứu là đến từ một vài tỉnh/thành lận cận như: Long An, Đồng Nai cho nên về tỷ lệ người được phát hiện có phản ứng dương tính với test nhanh HBsAg hầu hết đều tập trung vào TP. Hồ Chí Minh. Tuy vậy, không ghi nhận có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính giữa TP. Hồ Chí Minh và các Tỉnh/ Thành ($p >0,05$).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính với HBsAg khi thực hiện sàng lọc bằng test nhanh ở người hiến máu lần đầu và lặp lại trên 12 tháng ở các nhóm tuổi, trong đó nhóm tuổi 46 – 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất

(p < 0,05). Kết quả này có khác biệt so với kết quả tại nghiên cứu "Khảo sát kết quả sàng lọc HBsAg bằng test nhanh ở người hiến máu tình nguyện lần đầu tại Trung tâm Truyền máu Huế năm 2018" của tác giả Nguyễn Thị Tuyết Trâm cùng cộng sự (2019) [5]. Nghiên cứu của tác giả cho kết quả có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính với test nhanh HBsAg ở các nhóm tuổi, trong đó nhóm tuổi 31-45 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (p < 0,05). Trong nghiên cứu này chúng tôi khảo sát được độ tuổi từ 18 – 30 tuổi có tỷ lệ dương tính HBsAg thấp nhất so với 2 nhóm tuổi còn lại. Điều này có thể là do trong cộng đồng nghiên cứu này, đa số đối tượng thường trú tại thành phố Hồ Chí Minh, và thành phố Hồ Chí Minhlà một trong 2 Tỉnh/ Thành triển khai đưa tiêm ngừa viêm gan B vào chương trình tiêm chủng mở rộng từ năm 1997, số tỉnh triển khai tiêm vắc xin viêm gan B tăng dần qua các năm từ 29 tỉnh năm 1998 lên 42 tỉnh năm 2000 [1].

Đối với các nghiên cứu trong nước trước đây, tất cả các đối tượng nghiên cứu đều thuộc đối tượng hiến máu lần đầu. Tuy nhiên, đối với nghiên cứu này chúng tôi khảo sát trên 2 nhóm đối tượng tham gia hiến máu tình lần đầu và tham gia hiến máu tình nguyện lặp lại trên 12 tháng. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ có phản ứng dương tính ở đối tượng hiến máu lần đầu khá cao hơn so với đối tượng hiến máu lặp lại quá 12 tháng (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,041). Trong những năm qua, phong trào hiến máu tình nguyện tiếp tục phát triển mạnh mẽ, tỷ lệ dân số tham gia hiến máu được duy trì ổn định qua từng năm. Riêng tại BV TMHH, tỷ lệ tham gia hiến máu nhắc lại tăng từ 35% lên 65% (theo số liệu thống kê nội bộ trong 5 năm từ 2017 đến hết năm 2021). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả khảo sát tỷ lệ dương HBsAg ở người hiến máu tình nguyện của tác giả Trần Thị Trang cùng cộng sự, qua nghiên cứu "Đánh giá kết quả sảng lọc HBsAg, kháng thể HCV, kháng nguyên- kháng thể HIV trên người hiến máu tình nguyện tại bệnh viện Truyền máu Huyết học" (2021) đã cho kết quả tỷ lệ dương tính với HBsAg trong giai đoạn từ 2016 – 2020 là 1,43%. Trong đó, dữ liệu dương tính qua từng năm có chiều hướng giảm rỏ rệt (năm 2016 là 1,74%, năm 2020 là 1,08%). Đồng thời, cũng qua nghiên cứu này tác giả cũng khảo sát được sự khác biệt về tỷ lệ dương tính HBsAg ở 2 nhóm đối tượng hiến máu lần đầu và hiến máu lặp lại (hiến máu lần đầu 3,57%, hiến máu nhắc lại 0,24%, p < 0,05) [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng số 13/13 mẫu có kết qảu test nhanh dương tính đều được lấy mẫu và thực hiện xác định lại trên hệ thống HTH, cho kết quả 13/13 mẫu dương tính với HTH. Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2022 đến hết tháng 4/2022, thu thập được nhóm có kết quả âm tính gồm 487 mẫu, trong đó khi thực hiện sàng lọc HBsAg bằng phương pháp HTH thì có 1 mẫu có kết quả dương tính và 2 mẫu có kết quả có phản ứng với HBsAg, 3 mẫu trên bị loại bỏ khỏi quy trình sàng lọc. 484 mẫu còn lại tiếp tục được sàng lọc HBV bằng phương pháp sinh học phân tử. Có 1/484 mẫu cho phản ứng dương tính với NAT.

Như vậy, tỷ lệ dương tính với vi rút gây bệnh viêm gan B được ghi nhận qua quá trình sàng lọc người hiến máu tăng thêm

0,6% khi thực hiện sàng lọc với phương pháp HTH, và tiếp tục tăng thêm 0,2% khi thực hiện sàng lọc với phương pháp sinh học phân tử (NAT). Kết quả của nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả của nghiên cứu "Đánh giá thực trạng nhiễm viêm gan B ở người hiến máu tình nguyện lần đầu tại bệnh viện trung ương quân đội 108 năm 2020" (2020) [3] của tác giả Nguyễn Xuân Thành cùng cộng sự, tỷ lệ nhiễm HBV tăng thêm 0,4% khi thực hiện trên Architect I2000SR. Và kết quả của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu tại Trung tâm Truyền máu Huế năm 2018 của tác giả cho kết quả sàng lọc bổ sung bằng kỹ thuật CLIA và NAT cho 11.682 mẫu âm tính với test nhanh HBsAg có 258 mẫu dương tính chiếm tỷ lệ 2,02% [5], tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy năm 2014" (2016), của tác giả Lê Hoàng Oanh cùng cộng sự, cho kết quả tỷ lệ test nhanh âm tính giả là 2,04% [7], tại Viện Huyết học - Truyền máu TW" (2012) của tác giả Phạm Văn Chiến cùng cộng sự, kết quả cho thấy tỷ lệ dương tính với ELISA là 1,4% ở người hiến máu lần đầu và 0,27% ở người hiến máu nhắc lại. Tỷ lệ dương tính chung là 1,07%. Trong đó, điểm hiến máu cố định và HM tổ chức ở khu vực nội thành có tỷ lệ xét nghiệm HBsAg dương tính ELISA là 0,76% và 0,98%, khối xã phường có tỷ lệ dương tính HBsAg với phương pháp ELISA là 1,31%. Sự khác biệt trong tỷ lệ dương tính với test nhanh HBsAg và khi thực hiện bổ sung sàng lọc bằng phương pháp HTH và NAT có thể khác nhau ở các đơn vị tiếp nhận máu trên toàn quốc, tuy nhiên qua kết quả trên cũng cho thấy tỷ lệ lưu hành của viêm gan B là khác nhau theo từng khu vực.

Nhìn chung, tỷ lệ dương tính HBsAg bằng kỹ thuật test nhanh và thực hiện bổ sung với phương pháp HTH, NAT trong quần thể nghiên cứu tại BV TMHH và tại bệnh viện trung ương quân đội 108 thấp hơn so với các đơn vị tiếp nhận khác (TT Truyền máu Chợ Rẫy, Trung tâm Truyền máu Huế, Viện Huyết học - Truyền máu TW).

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Tỷ lệ dương tính với test nhanh HBsAg khi sàng lọc trên người hiến máu lần đầu và lặp lại trên 12 tháng là 2,6%. Trong đó, người hiến máu lần đầu có tỷ lệ dương tính là 3,67% cao hơn so với người hiến máu lặp lại trên 12 tháng là 0,58% ($p < 0,05$). Về đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu tỷ lệ có phản ứng dương tính với test nhanh HBsAg có sự khác biệt ở các nhóm tuổi, nhóm 46 – 60 chiếm tỷ lệ cao hơn so 2 nhóm tuổi còn lại ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính với test nhanh HBsAg ở các nhóm đặc điểm còn lại.

Không ghi nhận có trường hợp dương tính giả với test nhanh HBsAg qua nghiên cứu này.

Tỷ lệ âm tính với test nhanh HBsAg nhưng dương tính/ có phản ứng với HTH là 0,6% và tỷ lệ âm tính với phương pháp HTH nhưng dương tính với NAT là 0,2%.

Qua kết quả khảo sát được từ nghiên cứu này, chúng tôi kiến nghị việc sàng lọc HBsAg trước khi tuyển chọn hiến máu chỉ áp dụng đối với trường hợp hiến máu lần đầu, không cần thiết sàng lọc HBsAg bằng test nhanh ở đối tượng hiến máu nhắc lại > 12 tháng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế** (2015), Quyết định về việc ban hành kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan vi rút giai đoạn 2015-2019, quyết định số: 739/QĐ-BYT.
2. **Phạm Văn Chiến, Trần Ngọc Quế, Hà Hữu Nguyện, Đinh Bình Quyết, Nguyễn Trần Giới** (2012). Nghiên cứu kết quả thực hiện kỹ thuật xét nghiệm sàng lọc HBsAg kít nhanh cho người hiến máu tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương từ năm 2009 – 2013. Y học Việt Nam, 396, tr. 48 – 54.
3. **Nguyễn Xuân Thành, Lê Huy Khôi, Ngô Quốc Việt, Ngô Thị Ngà, Phạm Thị Thu Hương** (2021). Đánh giá thực trạng nhiễm viêm gan B ở người hiến máu tình nguyện lần đầu tại bệnh viện trung ương quân đội 108 năm 2020. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 499 - tháng 2- số1 & 2 – 2021, tr.177 – 179.
4. **Trần Thị Trang cùng cộng sự** (2021), Đánh giá kết quả sảng lọc HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV trên người hiến máu tình nguyện tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Tạp Chí Y học Thành phố, tập 25 – số 6, tr. 180-186.
5. **Nguyễn Thị Tuyết Trâm, Đồng Sĩ Sằng, Trần Văn Lượng, Hoàng Đại Quốc, Phan Quang Hoàng Minh** (2019). Khảo sát kết quả sàng lọc HBsAg bằng test nhanh ở người hiến máu tình nguyện lần đầu tại Trung tâm Truyền máu Huế năm 2018. Y Học TP. Hồ Chí Minh, Phụ Bản Tập 23, Số 6 – 2019, tr.473 – 476.
6. **ThS.BS Trần Thị Khánh Tường**, BM Nội ĐHYK Phạm Ngọc Thạch. Viêm gan virus B, Hội Y học Thành phố Hồ Chí Minh. http://hoiyhocTP Hồ Chí Minh.org.vn
7. **Lê Hoàng Oanh** (2016). Nghiên cứu giá trị của Kỹ thuật test nhanh trong sàng lọc HBsAg ở người hiến máu tình nguyện lần đầu tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy năm 2014. Y học Việt Nam, 446:144 – 150.
8. **Lê Đình Phúc Vũ và Huỳnh Hồng Quang** (2015), Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm của nhiễm virus viêm gan B ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ từ 20 đến 35 tại trung tâm y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh năm 2015, Trung tâm Y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh.

ĐÁNH GIÁ ỨNG DỤNG "GIỌT MÁU VÀNG" TRONG QUY TRÌNH HIẾN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Thị Kim Hằng[1], Ngô Văn Tân[1], Trần Thái Hằng[1], Nguyễn Phương Liên[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và đặc điểm nhân khẩu học của người hiến máu có sử dụng ứng dụng giọt máu vàng (GMV), xác định mức độ hài lòng của người hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học khi sử dụng ứng dụng GMV. **Đối tượng và phương pháp**: Mô tả cắt ngang, trên cỡ mẫu 500 người đăng ký hiến máu tại các điểm hiến máu cố định của bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 1/2023 đến hết tháng 3/2023. Nhóm đối tượng sẽ được khảo sát các đặc điểm chung về nhân khẩu học, nhóm đối tượng đã từng sử dụng qua GMV sẽ được khảo sát bằng bộ câu hỏi thang đo 5 bậc tự thiết kế (Hệ số Cronbach's Alpha là 0,980) để đánh giá sự hài lòng với ứng dụng. **Kết quả**: Tỷ lệ người hiến máu đã tiếp cận và sử dụng ứng dụng GMV là 63,6%. Trong đó, có sự khác biệt trong tỷ lệ sử dụng ứng dụng GMV ở nhóm người hiến máu lần đầu và người hiến máu nhắc lại (p=0,001). Trung bình mức độ hài lòng chung của người hiến máu khi sử dụng ứng dụng GMV trong quy trình hiến máu tình nguyện tại BV.TMHH là 3,96/5 điểm với tỷ lệ người hiến máu đánh giá mức ≥ 4 điểm là 71,4%. Các khía cạnh được ghi nhận có sự khác biệt về tỷ lệ hài lòng của người hiến máu là: tính dễ sử dụng (p=0,000), tính điều hướng (p=0,001) và tính đáng tin cậy (p=0,000). Trong đó, góp ý được ghi nhận nhiều nhất để cải thiện ứng dụng GMV là bước tạo tài khoản cần đơn giản hóa, việc tự cập nhật chỉnh sửa thông tin tài khoản cần dễ dàng hơn và bước lấy số thứ tự hiến máu cần thuận tiện hơn cho người sử dụng. **Kết luận**: Tỷ lệ tiếp cận và sử dụng ứng dụng GMV khảo sát tại BV Truyền máu Huyết học đạt 63,6%, có sự khác biệt về sử dụng ứng dụng GMV ở nhóm hiến lần đầu và nhắc lại. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy mức độ hài lòng chung của người hiến máu khá cao 3,96/5 điểm, đạt tỷ lệ hài lòng là 71,4%. Tuy nhiên, ứng dụng vẫn cần tiếp tục cải thiện một số tính năng để nâng cao trải nghiệm người sử dụng trong tương lai.

Từ khóa: ứng dụng hiến máu di động.

SUMMARY

EVALUATE THE "GIOT MAU VANG" APPLICATION IN THE WHOLE BLOOD DONATION PROCESS AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Determining the rate, characteristics and satisfaction level of blood donors who using the "Giot Mau Vang" (GMV) application in blood donation process at the Hematology Blood Transfusion hospital. **Materials and Method:** A cross-sectional description of 500 blood donors who registered to donate blood at fixed blood donation sites of the Blood Transfusion Hematology hospital from January 2023 to the end of March 2023. The

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Hằng
ĐT: 0967757987
Email: hangntk@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 29/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

general characteristics were recorded for all of 500 blood donors. In addition, a self-designed 5-level scale questionnaire (Cronbach's Alpha coefficient is 0,980) was used for assessing donor's satisfaction level with GMV. **Results:** The rate of blood donors who have approached and used the GMV application is 63,6%. In which, there is a difference in the rate of using GMV application between first-time and repeat blood donors (p=0,001). The average level of overall satisfaction of blood donors is 3,96/ 5 points and the satisfaction rate is 71,4% (average satisfaction point ≥ 4) when used GMV application in blood donation process at Blood Transfusion Hematology hospital. Aspects that have been found to have differences in donor satisfaction are: ease of use (p=0,000), navigability (p=0,001) and reliability (p=0,000). In which, the most noted comments to improve the GMV application are that the account creation step needs to be simplified, the self-updating and editing account information needs to be easier, and the step of getting the blood donation order number needs to be more convenient for users. **Conclusion:** The rate of accessing and using the survey GMV application at the Blood Transfusion Hematology hospital reached 63,6%. Besides, the research results also show that the overall satisfaction level of blood donors is quite high at 3,96/5 points, reaching a satisfaction rate of 71,4%. However, the application still needs to continue to be improved some features to enhance the user experience in the future.

Keywords: blood donor application, blood donation app, blood app.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ứng dụng công nghệ thông tin trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe đã được nhiều người quan tâm, trong đó bao gồm cả hoạt động tham gia hiến máu tình nguyện. Có khoảng 169 ứng dụng hiến máu miễn phí được sử dụng trên toàn cầu (tìm kiếm qua các hệ điều hành di động Google Play, Apple Apps store, Blackberry App World và Windows Mobile App store) [6]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng khả năng sử dụng của các ứng dụng hiến máu và mức độ hài lòng với các ứng dụng này là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến ý định sử dụng và quay lại hiến máu của người hiến máu trong tương lai [3][6].

Ứng dụng hiến máu "giọt máu vàng" (GMV) được triển khai chính thức tại bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) từ đầu tháng 9 năm 2021, là ứng dụng hiến máu đầu tiên được sử dụng cho cộng đồng người hiến máu tình nguyện tại TP. Hồ Chí Minh. Sau hơn 1 năm triển khai ứng dụng hiến máu GMV chúng tôi ghi nhận vẫn còn một số lượng lớn người hiến máu chưa biết đến ứng dụng hoặc chỉ sử dụng để đăng ký hiến máu khi được nhân viên đề nghị. Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá khả năng tiếp cận người dùng, cũng như cảm nhận của người hiến máu khi sử dụng ứng dụng GMV. Do đó, chúng tôi muốn thực hiện đề tài đánh giá ứng dụng GMV trong quy trình hiến máu tình nguyện tại BV.TMHH, nhằm khảo sát tỷ lệ người hiến máu có tiếp cận cũng như mức độ hài lòng của người hiến máu khi sử dụng GMV. Từ đó, có cơ sở để tiếp tục cải thiện và phát triển ứng dụng hiến máu GMV, mang đến trải nghiệm tốt nhất cho người sử dụng.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỷ lệ và đặc điểm nhân khẩu học của người hiến máu có sử dụng ứng dụng GMV khi tham gia hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học và các mối liên quan.

2. Xác định mức độ hài lòng của người hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học khi sử dụng ứng dụng GMV.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

500 người đăng ký hiến máu tại khoa Tiếp Nhận Hiến Máu (K.TNHM), Bệnh viện Truyền máu Huyết học Tp.HCM (BV.TMHH) từ tháng 01 đến tháng 03 năm 2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Mô tả cắt ngang, chọn ngẫu nhiên 500 mẫu trong thời gian nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Người đăng ký hiến máu từ tháng 01 đến tháng 03 năm 2023, có thể đọc và hiểu ngôn ngữ tiếng Việt.

2.2.3. Phương pháp phân tích thống kê:

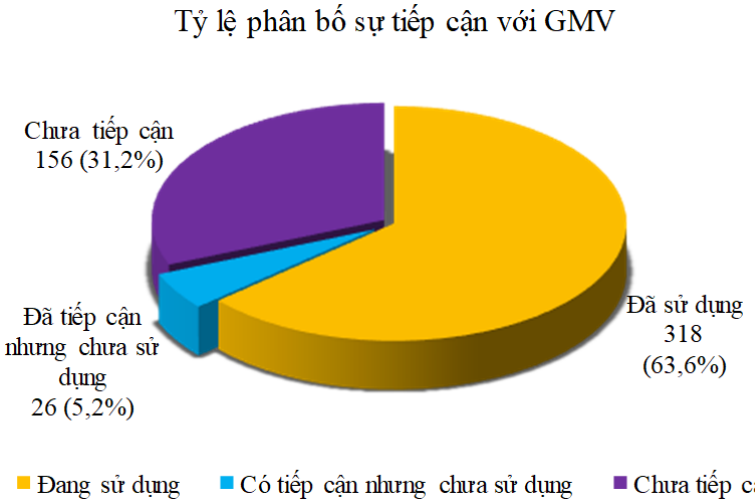
Phân tích thống kê bằng phần mềm Stata 13.0

Đối với biến định tính: thống kê mô tả tần số và tỷ lệ phần trăm. Sử dụng test kiểm định Fisher để so sánh tìm các yếu tố liên quan.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ và đặc điểm nhân khẩu học của người hiến máu có sử dụng ứng dụng giọt máu vàng khi tham gia hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học và các mối liên quan

Kết quả khảo sát trên 500 người hiến máu tình nguyện từ tháng 01/2023 đến tháng 03/2023 tham gia hiến máu tình nguyện tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ phân bố sự tiếp cận với ứng dụng GMV của người hiến máu tại BV. Truyền máu Huyết học

Nhận xét: Sự tiếp cận ở người hiến máu với ứng dụng GMV phân bố theo tỷ lệ, như sau: có 318 (chiếm 63,6%) người hiến máu đang sử dụng ứng dụng GMV; 156 người hiến (chiếm 31,2%) chưa tiếp cận với ứng dụng GMV và 26 người hiến (chiếm 5,2%) đã từng tiếp cận nhưng chưa sử dụng qua ứng dụng GMV.

Bên cạnh đó, kết quả tỷ lệ và nhân khẩu học của người hiến máu có sử dụng ứng dụng GMV khi tham gia hiến máu trong thời gian nghiên cứu được phân bố theo các nhóm đặc điểm, như sau:

Bảng 1. Tỷ lệ và đặc điểm nhân khẩu học của người hiến máu có sử dụng ứng dụng giọt máu vàng khi tham gia nghiên cứu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học

Đặc điểm	Có sử dụng GMV n (%) (n=500)	Không sử dụng GMV n (%) (n=500)	Tổng cộng (n=500)	p
Độ tuổi				
18 – 35 tuổi	227 (51,95%)	210 (48,05%)	**437**	**p = 0,145**
36 – 50 tuổi	38 (64,41%)	21 (35,59%)	**59**	
51 – 60 tuổi	3 (75%)	1 (25%)	**4**	
Giới tính				
Nữ	186 (64,58%)	102 (35,42%)	**288**	**p = 0,594**
Nam	132 (62,26%)	80 (37,74%)	**212**	
Quốc tịch				
Việt Nam	318 (63,6%)	182 (36,2%)	**500**	**-**
Khác	0 (0%)	0 (0%)	**0**	
Nghề nghiệp hiện tại				
Sinh viên	139 (63,18%)	81 (36,82%)	**220**	**p = 0,650**
Nhân viên nhà nước	28 (65,12%)	15 (34,88%)	**43**	
Nhân viên các công ty, doanh nghiệp tư nhân (Trong nước; Nước ngoài)	90 (68,18%)	42 (31,82%)	**132**	
Chủ doanh nghiệp	7 (50%)	7 (50%)	**14**	
Người làm nghề tự do	39 960,94%)	25 (39,06%)	**64**	
Khác	15 (55,56%)	12 (44,44%)	**27**	
Trình độ học vấn				
Sau đại học	26 (60,47%)	17 (39,53%)	**43**	**p = 0,280**
Đại học	229 (66,96%)	113 (33,04%)	**342**	
Cao đẳng, trung cấp	32 (53,33%)	28 (46,67%)	**60**	
Trung học phổ thông	18 (51,43%)	17 (48,57%)	**35**	
Trung học cơ sở (9/12)	9 (64,29%)	5 (35,71%)	**14**	
Tiểu học (5/12)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	**3**	
Không đi học	2 (66,67%)	1 (33,33%)	**3**	
Nơi ở hiện nay				
Thành phố Hồ Chí Minh	293 (63,15%)	171 (36,85%)	**464**	**p = 0,449**
Tỉnh/ TP lân cận	25 (69,44%)	11 (30,56%)	**36**	
Đối tượng hiến máu				
Lần đầu	53 (49,53%)	54 (50,47%)	**107**	**p = 0,001**

Lặp lại	265 (67,43%)	128 (32,57%)	**393**	
Số lần hiến máu trong 12 tháng gần nhất				
Lần đầu	79 (53,32%)	72 (47,68%)	**151**	**p = 0,001**
Từ 1 - 2 lần	147 (64,19%)	82 (35,81%)	**229**	
3 lần	49 (77,78%)	14 (22,22%)	**63**	
4 lần	43 (75,44%)	14 (24,56%)	**57**	
Kênh mạng xã hội tìm kiếm thông tin về hiến máu tình nguyện				
Facebook	146 (61,6%)	91 (38,4%)	**237**	**p = 0,062**
Instagram	19 (59,38%)	13 (40,63%)	**32**	
Tiktok	23 (62,16%)	14 (37,84%)	**37**	
Ứng dụng giotmauvang.com	134 (70,03%)	47 (25,97%)	**181**	
Trang web của đơn vị tiếp nhận hiến máu	90 (69,23%)	40 (30,77%)	**130**	
Tôi biết đến qua các trang mạng xã hội vận động hiến máu của các đơn vị	198 (62,07%)	121 (37,93%)	**319**	
Trang fanpage theo dõi thông tin về hiến máu tình nguyện				
hienmaucuunguoi-Ngân hàng máu BTH	88 (73,95%)	31 (26,05%)	**119**	**p=0,006**
Trung tâm hiến máu nhân đạo TP. Hồ Chí Minh	60 (75%)	20 (25%)	**80**	
Bệnh viện Chợ Rẫy	22 (73,33%)	8 (26,67%)	**30**	
Viện Huyết học – Truyền máu trung ương	115 (61,17%)	73 (38,83%)	**188**	
Khác (Trường học, phường xã, công ty, bạn bè giới thiệu…)	4 (33,33%)	8 (66,67%)	**12**	

Nhận xét: Tỷ lệ người hiến máu có sử dụng ứng dụng GMV trước khi đến hiến máu có sự khác biệt giữa 2 nhóm người hiến máu lặp lại và người lần đầu (p=0,001). Có sự khác biệt về tỷ lệ sử dụng ứng dụng GMV giữa nhóm hiến lần đầu và các nhóm hiến 2,3,4 lần trong 12 tháng (0,001). Không ghi nhận có sự khác biệt ở các nhóm đặc điểm về giới tính, độ tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp và kênh tiếp cận thông tin về hiến máu tình nguyện. Trong số các trang mạng xã hội người hiến máu tiếp cận nhiều hơn ở các trang của TT.HMNĐ, BV.TMHH và TT Truyền máu Chợ Rẫy (lần lượt là 75%, 73,9% và 73,33%) (p=0,006).

3.2. Mức độ hài lòng của người hiến máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học khi sử dụng ứng dụng giọt máu vàng.

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2023 đến hết tháng 03/2023 với 500 người hiến máu tình nguyện được khảo sát ngẫu nhiên tại BV.TMHH. Trong đó, có 318/500 người hiến đã từng sử dụng qua ứng dụng GMV trước khi đến địa điểm hiến máu với trung bình mức độ hài lòng chung là 3,96/ 5 điểm. Qua khảo sát cũng ghi nhận được tỷ lệ người hiến máu đánh giá hài lòng mức ≥ 4 chiếm 71,4% (277/318).

Bảng 2. Tỷ lệ hài lòng chung của người hiến máu khi sử dụng giọt máu vàng (n=318)

	Tần số (n=318)	**Tỷ lệ (%)**
Hài lòng	227	71,4
Không hài lòng	91	28,6

Nhận xét: Tỷ lệ người hiến máu có mức độ hài lòng chung ≥ 4 điểm chiếm 71,4% và mức độ hài lòng trung bình là 3,96/5 điểm.

Bảng 3. Tỷ lệ hài lòng của người hiến khi sử dụng ứng dụng GMV theo 7 khía cạnh của Honeycomb (n=318)

Thành tố	**Hài lòng n (%)**	**Không hài lòng n (%)**	**p**
Tính hữu ích			
Ứng dụng có hoạt động tốt như một ứng dụng hiến máu thông thường (hoặc một ứng dụng về sức khỏe mà bạn đã trải nghiệm trước đây)	238(74,8%)	80(25,2%)	p=0,135
Ứng dụng tạo cảm giác thoải mái khi sử dụng	238(74,8%)	80(25,2%)	
Ứng dụng hoạt động như mong đợi của người dùng về một ứng dụng hiến máu	238(74,8%)	80(25,2%)	
Tính ứng dụng rất đa dạng: người dùng vừa có thể đặt lịch hiến máu, vừa có thể tìm kiếm các thông tin liên quan đến hiến máu trên ứng dụng.	242(76,1%)	76(23,9%)	
Ứng dụng được xem như một công cụ hữu ích cho việc hiến máu	259(81,4%)	59(18,6%)	
Ngôn ngữ, cách trình bày đơn giản, dễ hiểu cho tất cả phân khúc người dùng	256(80,5%)	62(19,5%)	
Tính dễ sử dụng			
Có khó khăn khi bắt đầu sử dụng ứng dụng hiến máu không?	170(53,5%)	148(46,5%)	p=0,000
Có bất tiện gì khi sử dụng ứng dụng hiến máu không?	172(54,1%)	146(45,9%)	
Các hướng dẫn sử dụng ứng dụng hiến máu trên app di động/ web của chính nó.	194(61%)	124(39%)	
Ngôn ngữ, cách trình bày đơn giản, dễ hiểu cho tất cả phân khúc người dùng.	213(67%)	105(33%)	
Kích cỡ chữ vừa phải, dễ đọc.	230(72,3%)	88(27,7%)	
Nội dung trình bày phù hợp, không quá dày đặt nội dung trên cùng 1 trang giao diện.	221(69,5%)	97(30,5%)	
Nội dung quan trọng nằm không quá xa trên trang.	225(70,8%)	93(29,25)	
Dễ tìm kiếm thông tin (tính điều hướng)			
Thời gian thao tác, chuyển trang, tìm kiếm thông tin nhanh chóng.	231(72,6%)	87(27,4%)	p=0,001
Từ khóa khi tìm kiếm được nhận ra dễ dàng.	223(70,1%)	95(29,9%)	

Ứng dụng có thể giúp tìm thông tin bạn cần qua "giọng nói".	188(59%)	130(41%)	
Bạn có thể dễ dàng truy cập trang web qua google.	229(72%)	89(28%)	
Công cụ tìm kiếm nhanh hoạt động tố và truy xuất chính xác nội dung tìm kiếm.	228(71,7%)	90(28,3%)	
Ứng dụng có các mục điều hướng chủ đề rõ ràng và đầy đủ (VD: mỗi nội dung được chia thành từng mục/ trang khác nhau: đăng ký hiến máu/ lịch sử hiến máu/ hủy lịch)	231(72,6%)	87(27,4%)	
Tính tin cậy			
Không có bất kỳ lỗi nào trong quá trình sử dụng ứng dụng.	197(62%)	121(38%)	
Bạn cảm thấy ứng dụng này đáng tin cậy không?	237(74,5%)	81(25,4%)	p=0,000
Các thông tin được cung cấp trên ứng dụng đáng tin tưởng (độ chính xác cao)	235(73,9%)	83(26,1%)	
Tính mong đợi			
Bạn có thích khi ứng dụng hiến máu được triển khai sử dụng.	243(76,4%)	75(23,5%)	
Bạn có hài lòng với kết quả mà ứng dụng hiến máu mang lại.	236(74,2%)	82(25,7%)	p=0,276
Bạn sẽ sử dụng ứng dụng cho mỗi lần hiến máu.	253(79,5%)	65(20,5%)	
Tính dễ tiếp cận/ truy cập			
Bạn có thể truy cập ở bất cứ đâu	243(76,4%)	75(23,6%)	
Ứng dụng luôn hoạt động tốt, không hoặc ít xảy ra tình trạng "hệ thống bận" khi có nhiều người truy cập.	224(70,5%)	94(29,5%)	p=0.088
Tính giá trị			
Ứng dụng hiến máu có thể giúp ích rất nhiều cho cá nhân người hiến máu và đơn vị tiếp nhận.	252(79,2%)	66(20,8%)	
Ứng dụng hiến máu có đầy đủ tính năng mong đợi, có thể đại diện cho "tiêu chuẩn vàng" về một ứng dụng hiến máu.	241(75,8%)	77(24,2%)	p=0,296

Nhận xét: Đánh giá ứng dụng GMV có tỷ lệ hài lòng của người hiến máu theo 7 khía cạnh của Honeycomb giao động như sau: tính hữu ích 74,8% đến 81,4%; tính dễ sử dụng 53,5% đến 72,3%; tính điều hướng 59% đến 72,6%; tính tin cậy 62% đến 74,5%**;** tính mong đợi 70,5% đến 79,5%; khả năng tiếp cận/ truy cập 70,5% đến 76,4%; tính giá trị 75,8% đến 79,2%. Xét theo từng thành tố ở 7 khía cạnh, ghi nhận có sự khác biệt ở 3 nhóm khía cạnh: tính dễ sử dụng (p=0,000), tính điều hướng (p=0,001), tính tin cậy (p=0,000). Các thành tố có tỷ lệ hài lòng thấp nhất là "sự khó khăn và bất tiện khi mới bắt đầu sử dụng" (53,5% và 54,1%); "tính năng tìm kiếm bằng giọng nói" (59%) và "các lỗi xảy ra trong quá trình sử dụng" (62%).

3.3. Góp ý cải thiện ứng dụng GMV

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/2023 đến hết tháng 03/2023, với 318 mẫu khảo sát thu thập được ở nhóm người đã từng sử dụng ứng dụng GMV, trong đó có 37/318 (chiếm 11,6%) người hiến máu có ý kiến góp ý mong muốn ứng dụng GMV có thể cải thiện để mang lại trải nghiệm tốt hơn cho người sử dụng. Kết quả thống kê được có 24/37 người hiến máu có cùng ý kiến góp ý cải thiện các bước tạo mới, cập nhật thông tin người dùng.

Bảng 4. Tổng hợp góp ý cải thiện ứng dụng GMV (n=37)

n (%)	Ý kiến của người hiến máu
24 (64,9%)	- Cải thiện các bước nhập thông tin cá nhân đơn giản; - Cải thiện các bước quét mã lấy số thứ tự; - Cải thiện độ nhạy của ứng dụng, khi truy cập "hệ thống bận". - Có thể quét mã lấy số thứ tự khi không có mạng internet; - Cải tiến bước lấy số thứ tự trực tiếp trên ứng dụng; - Nâng cấp việc tải hình ảnh giấy tờ tùy thân dễ dàng; - Cải thiện công cụ chỉnh sửa, cập nhật thông tin cá nhân dễ dàng;
7 (18,9%)	- Cập nhật lịch sử các lần hiến, đồng bộ dữ liệu thông tin của người hiến máu; - Liên kết các lần hiến để cập nhật thời gian hiến tiếp theo.
2 (5,4%)	- Thêm nhiều thông tin về hiến máu; - Tích hợp các ứng dụng khác tương tự thành một ứng dụng đăng ký hiến máu sử dụng chung.
4 (10,8%)	- Sử dụng ổn định, cảm thấy hài lòng với các tính năng của ứng dụng được đáp ứng.

Nhận xét: Góp ý cải thiện bước tạo mới và cập nhật thông tin người dùng chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 64,9%).

IV. BÀN LUẬN

Qua khảo sát 500 người tham gia hiến máu tình nguyện tại BV.TMHH từ 01/01/2023 đến hết 31/03/2023 khảo sát có 63,6% người đã tiếp cận và sử dụng GMV đăng ký trước khi tham gia hiến máu. Bên cạnh đó, một số lượng nhỏ người hiến máu (5,2%) đã từng tiếp cận ứng dụng GMV tuy nhiên chưa sử dụng ứng dụng để đăng ký trước khi tham gia hiến máu. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây về tỷ lệ người sẵn sàng sử dụng các ứng dụng di động trong lĩnh vực sức khỏe. Theo nghiên cứu của tác giả Shan Yuan cùng cộng sự "Các ứng dụng hiến máu: Người hiến máu đã sẵn sàng?" có 67,7% người tham gia khảo sát cho rằng họ có khả năng sẽ sử dụng ứng dụng di động khi tham gia hiến máu [6].

Kết quả nghiên cứu về các đặc điểm nhân khẩu học của nhóm người có sử dụng ứng dụng GMV trước khi hiến máu, không có sự khác biệt ở các đặc điểm về độ tuổi, giới tính, nghề nghiệp, trình độ học vấn và nơi ở hiện tại (Bảng 1). Kết quả này của chúng tôi có khác biệt so với kết quả từ các nghiên cứu khác, như nghiên cứu "Các ứng dụng hiến máu: Người hiến máu đã sẵn sàng?" của tác giả Shan Yuan cùng cộng sự [6], kết quả của nghiên cứu khảo sát được tỷ lệ người hiến máu > 45 tuổi ít có khả năng sử dụng ứng

dụng hiến máu hơn so với những người trẻ (p=0,001). Và nghiên cứu "Các tùy chọn và tính năng của ứng dụng hiến máu tại Riyadh, Ả-rập Xê- Út" cũng cho thấy kết quả sử dụng ứng dụng hiến máu giảm đáng kể ở nhóm người từ 46-60 tuổi so với nhóm từ 18-24 tuổi (4). Tuy nhiên, ở đặc điểm đối tượng hiến máu thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả từ nghiên cứu trước đây của tác giả Shan Yuan [(6)], cũng cho thấy có sự khác biệt rất rõ rệt trong việc sử dụng ứng dụng GMV trước khi hiến máu ở nhóm người hiến lần đầu và nhắc lại. Tỷ lệ tiếp cận các kênh truyền thông để tìm kiếm các chương trình về hiến máu tình nguyện khá tương đương nhau giữa các nhóm (Facebook, Instagram, Tiktok, GMV, website, fanpage). Không có sự khác biệt giữa các kênh mạng xã hội mà người hiến máu tiếp cận để tìm kiếm thông tin.

Sự hài lòng của người hiến máu khi sử dụng ứng dụng GMV để đăng ký hiến máu được khảo sát qua bảng câu hỏi thang đo Likert với 5 mức độ đo lường khác nhau. Qua thời gian nghiên cứu từ 01/01/2023 đến hết 31/03/2023, thu thập được 500 mẫu. Trong đó, có 318/500 người đã sử dụng ứng dụng GMV đăng ký trước khi hiến máu. Điểm trung bình đánh giá hài lòng khi sử dụng ứng dụng GMV của nhóm người có sử dụng ứng dụng GMV đăng ký trước khi đến điểm hiến máu là 3,96/ 5 điểm. Trong đó, có 227/ 318 người hiến máu có đánh giá hài lòng mức $\geq$ 4 điểm khi sử dụng ứng dụng GMV chiếm 71,4%. Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây về ứng dụng hiến máu, nghiên cứu về "Đánh giá ứng dụng Wateen trong quy trình hiến máu tại Ả Rập Saudi" của tác giả Alessa T cùng cộng sự [(2)] cho kết quả khảo sát ghi nhận hơn 60% người tham gia nghiên cứu cảm thấy rất hài lòng với việc thuận tiện tìm kiếm các trung tâm máu bằng cách tìm thời gian, địa điểm phù hợp, chất lượng giao diện và sự phù hợp của các tính năng cũng là những yếu tố được đánh giá khá cao. Và kết quả từ nghiên cứu "Các tùy chọn và tính năng của ứng dụng hiến máu điện thoại di động thông minh" – một nghiên cứu đa trung tâm của tác giả Afaf Ali Batis cùng cộng sự tại Ả-Rập Saudi cũng khảo sát được tỷ lệ từ 67,8% – 70,8% người hiến máu cảm thấy sự hữu ích của ứng dụng hiến máu qua tính năng yêu cầu hiến máu khi cần và giúp xác định địa điểm hiến máu nhanh chóng [(1)].

Qua bảng phân tích chi tiết tỷ lệ đánh giá hài lòng của người hiến máu theo 7 khía cạnh khác nhau: sự hữu ích, tính dễ sử dụng, dễ dàng tìm kiếm thông tin, tính đáng tin cậy, tính mong muốn, có thể truy cập, tính giá trị. Nhìn chung, tỷ lệ hài lòng trung bình của các khía cạnh dao động từ 53,5% đến 81,4%. Trong đó, các khía cạnh khảo sát về tính hữu ích, tính mong muốn, có thể truy cập và tính giá trị của ứng dụng không ghi nhận có sự khác biệt giữa các tiểu mục qua đánh giá của người hiến máu. Các khía cạnh ghi nhận có sự khác biệt giữa các tiểu mục là: tính dễ sử dụng, dễ tìm kiếm thông tin, tính đáng tin cậy.

Đối với khía cạnh "tính dễ sử dụng" đa số người hiến máu có đánh giá tốt về cách trình bày, thiết kế ngôn ngữ và giao diện của ứng dụng phù hợp với đối tượng người dùng. Ứng dụng GMV có thể chuyển đổi giữa 2 ngôn ngữ tiếng Việt và tiếng Anh nhằm tăng khả năng tiếp cận với người hiến máu ngoại quốc và người Việt Nam sinh sống lâu năm ở nước ngoài không thông thạo ngôn ngữ tiếng Việt. Tuy nhiên, có gần 50% người hiến máu cho rằng họ cảm thấy khó khăn và bất tiện khi sử dụng ứng dụng GMV, cũng như các

hướng dẫn người dùng trên ứng dụng chưa thật sự dễ tiếp cận. Đây cũng là 2 tiểu mục nhận được đánh giá hài lòng thấp nhất trong khía cạnh này (p=0,000). Điều này có thể được giải thích là do ứng dụng vận hành dựa trên công nghệ nhận dạng ký tự quang học (OCR) là quá trình chuyển đổi một hình ảnh văn bản thành định dạng văn bản mà máy có thể đọc được, thu thập thông tin và điền vào các trường dữ liệu sẵn có. Do đó, ở bước tạo tài khoản người dùng ứng dụng sẽ có yêu cầu người hiến máu đăng tải hình ảnh chụp giấy tờ tùy thân (CMND/ CCCD/ hộ chiếu). Tuy nhiên, do chất lượng hình ảnh chụp, độ mờ-đậm của hình ảnh có thể ảnh hưởng đến thị giác máy làm cho hệ thống thường xuyên có cảnh báo hình ảnh không rõ nét và yêu cầu người sử dụng đăng tải hình ảnh khác rõ nét hơn. Đây là một trong những lý do có thể khiến cho người hiến máu cảm thấy khó khăn và bất tiện hơn ở bước tạo tài khoản. Việc ứng dụng công nghệ OCR trong bước đăng ký tài khoản người dùng là một trong các biện pháp giúp cho dữ liệu thông tin tài khoản được bảo toàn và chính xác nhất có thể, hạn chế tối đa các sai sót do việc nhập tay thông tin người đăng ký.

Mặc dù khía cạnh về tính đáng tin cậy của ứng dụng GMV được khảo sát qua nghiên cứu này nhận được đánh giá khá cao (2 tiểu mục còn lại có khoảng 74% có mức hài lòng ≥ 4), cao hơn kết quả từ nghiên cứu "Các ứng dụng hiến máu: Người hiến máu đã sẵn sàng?" của tác giả Shan Yuan cùng cộng sự [6] có hơn 53% người hiến máu cảm thấy lo lắng về việc bảo mật thông tin cá nhân khi sử dụng ứng dụng hiến máu. Tuy nhiên, cũng giống như một đánh giá tổng quan về các ứng dụng hiến máu miễn phí đăng tải trên tạp chí Hê thống Y tế (tháng 5/ 2015) của tác giả Ouhbi cùng cộng sự [5] với hơn 169 ứng dụng hiến máu được lựa chọn, trong đó có ghi nhận một số vấn đề về cài đặt và truy cập, như: không tương thích với phiên bản; không có liên kết để tạo hồ sơ; không thể mở ứng dụng; lỗi kết nối với máy chủ; ứng dụng bị treo ngay sau khi mở; người dùng không thể tạo tài khoản đăng nhập; không thể cài đặt ứng dụng. Tương tự như trên, thì tiểu mục về các lỗi thường gặp trong quá trình vận hành của khía cạnh này lại nhận được sự hài lòng thấp nhất (p=0,000). Đây có thể là điều dễ hiểu bởi các ứng dụng công nghệ thỉnh thoảng sẽ không đảm bảo đường truyền kết nối với hệ thống điều hành, gây gián đoạn quá trình sử dụng (với thời gian không đáng kể). Đặc biệt, trong bối cảnh có sự phát triển đa dạng về các yếu tố làm ảnh hưởng đến hệ thống máy chủ như là các vấn đề về an ninh mạng thì cũng gây tác động một phần đến tính ổn định của các ứng dụng ngày nay. Cũng như, trong nghiên cứu "ứng dụng hiến máu miễn phí" của tác giả Ouhbi cùng cộng sự [5] đã nhận định rằng các vấn đề này hoàn toàn có thể được giải quyết trong các bản cập nhật trong tương lai.

Ngoài bảng câu hỏi thiết kế theo thang đo Likert 5 mức độ đã cho chúng tôi một kết quả phân tích khá chi tiết về nhận xét của người sử dụng với ứng dụng GMV thì qua nghiên cứu này bảng câu hỏi còn được thiết kế thêm 1 câu hỏi nhỏ dạng câu hỏi mở để ghi nhận các ý kiến góp ý cụ thể hơn nhu cầu, mong muốn của người hiến máu nhằm có cơ sở kết luận và đề xuất giải pháp để cải thiện ứng dụng. Kết quả tổng hợp có 37/500 người hiến máu đã đóng góp ý kiến đề xuất cụ thể cải thiện ứng dụng GMV, trong đó đáng quan tâm nhất là các ý kiến góp ý cải thiện ở bước đăng ký, tạo tài khoản sử dụng ứng dụng GMV với 24/37 người cùng ý kiến (chiếm 64,9%). Các đề xuất ghi nhận cụ thể:

Đơn giản hóa bước nhập thông tin cá nhân tạo tài khoản, cải thiện chức năng tự cập nhật và chỉnh sửa thông tin tài khoản; Nâng cấp tính năng nhận diện hình ảnh giấy tờ tùy thân được đăng tải ở bước tạo tài khoản; Cải thiện bước lấy số thứ tự: có thể lấy trực tiếp qua tài khoản đã đăng nhập hoặc có thể lấy khi không có truy cập Internet. Tuy rằng số lượng người hiến máu cho đề xuất cụ thể để cải thiện ứng dụng GMV chỉ có 37/500 người được khảo sát nhưng những ý kiến góp ý này đã giúp cho nhóm nghiên cứu khẳng định rõ ràng hơn các đánh giá hài lòng về tính dễ sử dụng của ứng dụng GMV và cũng là những cơ sở dữ liệu quý giá để chúng tôi tham khảo, đưa ra những giải pháp nhằm hoàn thiện hóa ứng dụng GMV trong tương lai.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Trong thời gian nghiên cứu, BV.TMHH ghi nhận tỷ lệ tiếp cận và sử dụng ứng dụng GMV khảo sát tại BV Truyền máu Huyết học đạt 63,6%, có sự khác biệt về tỉ lệ sử dụng ứng dụng GMV ở nhóm người hiến máu lần đầu và nhóm lặp lại. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy mức độ hài lòng chung của người hiến máu khá cao 3,96/ 5 điểm, đạt tỷ lệ hài lòng là 71,4%. Tuy nhiên, ứng dụng vẫn cần tiếp tục cải thiện một số tính năng để nâng cao trải nghiệm người sử dụng trong tương lai. Trong đó, góp ý được ghi nhận từ nghiên cứu để cải thiện ứng dụng GMV là bước tạo tài khoản cần đơn giản hóa, việc tự cập nhật chỉnh sửa thông tin tài khoản cần dễ dàng hơn và bước lấy số thứ tự hiến máu cần thuận tiện hơn là cơ sở để phát triển ứng dụng GMV, mang lại trải nghiệm tốt hơn cho người dùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Afaf Ali Batis, Ahmed Albarrak**. Preferences and features of a blood donation smartphone app: A multicenter mixed-methods study in Riyadh, Saudi Arabia, Computer Methods and Programs in Biomedicine Update. Volume 1. 2021. 100005. ISSN 2666-9900. https://doi.org/ 10.1016/j.cmpbup.2021. 100005. (https://www.sciencedirect.com/ science/ article/pii/ S2666990021000045)
2. **Alessa T**. Evaluation of the Wateen App in the Blood-Donation Process in Saudi Arabia (2022), J Blood Med. pp.181-190. doi: 10.2147/JBM.S360091. PMID: 35450013; PMCID: PMC9017702.
3. **Batis AA, Albarrak A**. Preferences and features of a blood donation smartphone app: a multicenter mixed-methods study in Riyadh, Saudi Arabia (2021). Comput Methods Prog Biomed Update. doi: 10.1016/ j.cmpbup.2021.100005.
4. **Martin-Santana JD, Beerli-Palacio A**. Achieving donor repetition and motivation by block leaders among current blood donors (2012), Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis, pp. 337-343.
5. **Ouhbi, S., Fernández-Alemán, J.L., Toval, A. et al**. Compliance of blood donation apps with mobile OS usability guidelines (2015). J Med Syst, pp.39- 52, https://doi.org/ 10.1007/s10916-015-0228-0.
6. **Shan Yuan**. Blood donation mobile applications: are donors ready? March 2016. The jouney of AABB. Volume 56. Issue 3. Pages: C1, 543-779.

ĐÁNH GIÁ CÁC PHẢN ỨNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN NGƯỜI HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN TRONG QUÁ TRÌNH HIẾN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Ngô Văn Tân[1], Nguyễn Thị Thanh Loan[1], Đặng Chí Hiếu[1], Võ Thị Út Hiền[1], Trần Thị Thảo Vi[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Các phản ứng không mong muốn xảy ra trong quá trình hiến máu ảnh hưởng đến tỷ lệ quay lại hiến máu ở những người hiến máu tình nguyện. Việc đánh giá về các phản ứng không mong muốn cũng như các yếu tố liên quan giúp nâng cao sự an toàn trong quá trình hiến máu, duy trì nguồn máu tình nguyện ổn định. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 430 người hiến máu toàn phần tình nguyện được chọn ngẫu nhiên tại các điểm hiến máu thuộc Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01 đến hết tháng 02 năm 2023. **Kết quả**: Qua nghiên cứu 430 người hiến máu tình nguyện, tỷ lệ phản ứng không mong muốn là 4,2%, trong đó phản ứng toàn thân chiếm 3,7%, phản ứng khu trú chiếm 0,5%. Một số yếu tố liên quan đến việc xảy ra phản ứng không mong muốn bao gồm: đối tượng hiến, ngủ ít (< 6 tiếng), nhịn ăn trước khi hiến. **Kết luận**: Tỷ lệ xảy ra phản ứng không mong muốn là 4,2%. Các yếu tố liên quan bao gồm đối tượng hiến, giấc ngủ ít, nhịn ăn trước hiến.

Từ khóa: phản ứng không mong muốn, hiến máu tình nguyện.

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Loan
Điện thoại: 0789841050
Email: loanntt@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 16/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

ASSESSMENT OF ADVERSE REACTIONS IN VOLUNTARY WHOLE BLOOD DONORS AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Adverse reactions lower the return rates of voluntary blood donors. This study aims to describe the adverse reactions and determine the frequency of their occurrence in whole blood donors to improve the safety of blood donors and maintain a stable blood supply. **Materials and Methods**: A cross-sectional study of about 430 voluntary blood donors was done from January to February 2023 at Blood Transfusion Hematology Hospital. Results: Out of 430 blood donors observed, 18 (4,2%) had adverse reactions of which 16 (3,7%) were vasovagal reactions and 2 (0,5%) were needle injuries. Vasovagal reactions showed a significant association with first-time donation status, sleep duration, the time after eating. **Conclusions**: The reaction rate is 4,2%. Factors such as first-time donation status, sleep duration, the time after eating affect the reaction rate.

Keywords: adverse reactions, voluntary blood donors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu là một loại sinh phẩm đặc biệt, nguồn nguyên liệu vô giá và không thể sản xuất nhân tạo, chỉ có thể có được bằng cách thu thập từ người hiến máu tình nguyện.

Điều đó đặt ra thách thức cho các cơ sở tiếp nhận máu phải duy trì được nguồn hiến máu tình nguyện ổn định, trong đó việc xảy ra các phản ứng không mong muốn ảnh hưởng đến tỷ lệ quay lại hiến máu trong tương lai.

Các phản ứng không mong muốn có thể xảy ra trong hoặc sau khi hiến máu với các biểu hiện, mức độ khác nhau. Phản ứng có thể xảy ra đột ngột ở những người hoàn toàn khỏe mạnh trước đó. Thế nên việc xác định được những yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra phản ứng không mong muốn giúp nhân viên y tế phân loại nhóm người hiến có nguy cơ cao hơn, giúp ích cho công tác chăm sóc người hiến.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Đánh giá các phản ứng không mong muốn trên người hiến máu tình nguyện trong quá trình hiến máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học" nhằm đánh giá về phản ứng không mong muốn cũng như một số yếu tố liên quan, tìm ra đặc điểm của nhóm người hiến dễ xuất hiện phản ứng để nhân viên y tế có thể có biện pháp dự phòng thích hợp, phát hiện sớm các triệu chứng, và phản ứng kịp thời khi phản ứng xảy ra, qua đó giúp nâng cao tính an toàn trong quá trình hiến máu.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỷ lệ xảy ra phản ứng không mong muốn trên người hiến máu tình nguyện trong quá trình hiến máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

2. Xác định một số yếu tố liên quan đến phản ứng không mong muốn trên người hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: những người hiến máu toàn phần tình nguyện tại Khoa Tiếp Nhận Hiến Máu, điểm hiến máu cố định tại Hội Bảo trợ bệnh nhân nghèo TP.Hồ Chí Minh và các điểm lấy máu lưu động thuộc Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 1 năm 2023 đến hết tháng 2 năm 2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: những người tham gia hiến máu toàn phần tình nguyện được bác sĩ khám tuyển chọn kết luận đạt tiêu chuẩn hiến máu, tham gia hiến máu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: không hoàn tất phiếu khảo sát.

Cỡ mẫu: áp dụng công thức ước tính một tỷ lệ trong quần thể

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

+ $Z_{(1-\alpha/2)}$=1,96

+ p=0,047 (Dựa trên nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Chi Lan và cộng sự tại Cần Thơ, tỷ lệ xuất hiện phản ứng chiếm 4,7%) [1].

+ d = 0,047/2 = 0,0235 [8].

Thay vào công thức, ta có n = 312. Dự trù tỷ lệ mất mẫu khoảng 25%, cỡ mẫu cần là 390 người hiến máu tình nguyện.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Công cụ thu thập dữ liệu: phiếu đăng ký hiến máu tình nguyện được quy định trong quy trình nội bộ của khoa Tiếp Nhận Hiến Máu, gồm 7 câu hỏi; và phiếu khảo sát về một số yếu tố liên quan đến phản ứng không mong muốn ở người hiến máu tình nguyện do nhóm nghiên cứu biên soạn, dựa trên nghiên cứu của tác giả Minoko Takanashi và cộng sự [6], gồm 5 câu hỏi.

Phương pháp tiến hành:

Người hiến máu tình nguyện đến địa điểm hiến máu trong thời gian nghiên cứu

sau khi được bác sĩ kết luận có thể hiến máu sẽ được giới thiệu về nghiên cứu. Nếu người hiến đồng ý tham gia sẽ được phát phiếu khảo sát. Sau khi điền xong phiếu, người hiến đến khu vực hiến máu, được theo dõi xuyên suốt lúc hiến máu. Nếu người hiến xuất hiện phản ứng sẽ được nhân viên ghi nhận song song với việc chăm sóc.

Tiêu chuẩn đánh giá:

Phản ứng khu trú: tụ máu, sưng đau tại chỗ hiến, tổn thương động mạch, tổn thương thần kinh.

Phản ứng toàn thân: phản ứng thần kinh phế vị, tai nạn liên quan đến ngất do phản ứng thần kinh phế vị.

Mức độ phản ứng thần kinh phế vị:

Nhẹ: Nhợt nhạt, vã mồ hôi, tăng thông khí, chóng mặt/choáng váng, buồn nôn, nôn.

Trung bình: Nhịp tim tăng, thở nông, tụt huyết áp, ngất, thời gian hồi phục kéo dài (>15 phút).

Nặng: Co cứng đầu chi, thay đổi màu da, tiêu tiểu không tự chủ, co giật.

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu sau khi được thu thập được nhập vào phần mềm EpiData và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả bằng tần số và tỷ lệ; thống kê phân tích bằng kiểm định Chi bình phương, Fisher's exact, prevalence ratio, khoảng tin cậy 95%. Chọn mức ý nghĩa thống kê $p<0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Tiếp Nhận Hiến Máu – Bệnh viện Truyền máu Huyết học, điểm hiến máu cố định tại Hội Bảo trợ bệnh nhân nghèo TP. Hồ Chí Minh và điểm lấy máu lưu động do Khoa Tiếp Nhận Hiến Máu – Bệnh viện Truyền máu Huyết học tổ chức trong thời gian từ tháng 1 đến tháng 2 năm 2023. Kết quả thu được 430 phiếu khảo sát của những người đến đăng ký hiến máu toàn phần tình nguyện đạt yêu cầu.

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu (n=430)

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	18–30 tuổi	302	70,2
	31–45 tuổi	104	24,2
	Trên 45 tuổi	24	5,6
Giới tính	Nam	212	49,3
	Nữ	218	50,7
BMI	$< 25kg/m^2$	333	77,4
	$\geq 25kg/m^2$	97	22,6
Mạch	60-70 lần/phút	41	9,5
	71-80 lần/phút	104	24,2
	81-90 lần/phút	285	66,3
HATThu	100-120mmHg	274	63,7
	121-140mmHg	127	29,5
	141-160mmHg	29	6,8
HATTr	60-70mmHg	161	37,4
	71-80mmHg	161	37,4
	81-90mmHg	108	25,2

Thể tích máu hiến	350ml	377	87,7
	450ml	53	12,3
Đối tượng hiến	Hiến lần 1	104	24,2
	Hiến lần 2	70	16,3
	Hiến lần 3 trở lên	256	59,5
Giấc ngủ trước hiến	Dưới 6 tiếng	38	8,8
	Từ 6-8 tiếng	301	70,0
	Trên 8h	91	21,2
Bữa ăn gần nhất trước hiến	Nhịn ăn ≥ 4 tiếng	66	15,3
	Có ăn < 4 tiếng	364	84,7

Nhận xét: Bảng 1 biểu thị đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu. Kết quả cho thấy phần lớn đối tượng hiến máu tình nguyện là những người trong độ tuổi từ 18 đến 30 tuổi và thấp nhất là những đối tượng trên 45 tuổi. Tỷ lệ hiến máu tình nguyện là gần bằng nhau ở hai giới nam và nữ. Đa số các đối tượng hiến máu tình nguyện là những người có chỉ số BMI < 25kg/m^2. Những người hiến máu tình nguyện chủ yếu là những người hiến máu lần thứ 3 trở lên, tiếp đến là những người hiến lần đầu và thấp nhất là hiến lần 2.

Bảng 2: Tình trạng xảy ra phản ứng không mong muốn trên người hiến máu tình nguyện (n=430)

Đặc điểm phản ứng trên người hiến (n=430)		**Tần số (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Có phản ứng	Phản ứng toàn thân	16	3,7
	Phản ứng khu trú	2	0,5
	Phản ứng (nói chung)	18	4,2
Không phản ứng		412	95,8
Tổng cộng		430	100

Nhận xét: Bảng 2 cho thấy tỷ lệ xảy ra phản ứng không mong muốn là 4,2% (18 trường hợp). Chủ yếu phản ứng xảy ra là phản ứng toàn thân với 16 trường hợp (3,7%). Chỉ ghi nhận 2 trường hợp xảy ra phản ứng khu trú với tình trạng sưng tại chỗ chích kim (0,5%).

Bảng 3: Đặc điểm phản ứng không mong muốn trên người hiến máu tình nguyện (n=16)

Đặc điểm phản ứng trên người hiến máu	**Tần số (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Mức độ phản ứng (n=16)		
Độ I (nhẹ)	15	93,8
Độ II (trung bình)	0	0
Độ III (nặng)	1	6,3
Biểu hiện lâm sàng (n=16)		
Chóng mặt	13	81,3
Mệt mỏi	9	56,3
Nhợt nhạt	8	50,0

Vã mồ hôi	7	43,8
Buồn nôn	4	25,0
Nôn	2	12,5
Bủn rủn tay chân	2	12,5
Ù tai	2	12,5
Đau bụng hạ vị	1	6,3
Co giật	1	6,3
Thời điểm xảy ra phản ứng (n=16)		
Trong lúc hiến	9	56,3
Sau khi hiến dưới 15 phút	6	37,4
Sau khi hiến hơn 15 phút	1	6,3
Địa điểm xảy ra phản ứng (n=16)		
Điểm lưu động	9	56,2
Điểm cố định	7	43,8

Nhận xét: Bảng 3 cho thấy tỷ lệ xảy ra phản ứng không mong muốn là 4,2%, chủ yếu là phản ứng toàn thân với 3,7%. Các phản ứng xảy ra hầu hết đều ở mức độ nhẹ, với 15/16 trường hợp (chiếm 93,8%). Có một trường hợp mức độ nặng được ghi nhận với triệu chứng co giật. Không ghi nhận trường hợp nào mức độ trung bình.

Chóng mặt là triệu chứng thường gặp nhất. Các biểu hiện khác theo thứ tự tỷ lệ giảm dần lần lượt là: mệt mỏi, nhợt nhạt, vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, bủn rủn tay chân, ù tai, và đau bụng hạ vị. Ghi nhận một trường hợp co giật.

Chủ yếu các phản ứng xảy ra trong lúc hiến, tiếp theo là xảy ra sau khi hiến dưới 15 phút, và chỉ ghi nhận 1 trường hợp xảy ra phản ứng sau khi đã hoàn tất hiến máu hơn 15 phút.

Bảng 4: Phản ứng không mong muốn và các đặc điểm ở người hiến máu (n=430)

Đặc điểm		**Phản ứng không mong muốn**		**p-value**
		Có (%)	Không (%)	
Nhóm tuổi	18 – 30 tuổi	15 (4,9)	287 (95,1)	1
	31 – 45 tuổi	1 (1,0)	103 (99,0)	0,110
	Trên 45 tuổi	0 (0,0)	24 (100,0)	0,998
Giới tính	Nữ	12 (5,5)	206 (94,5)	**0,048**
	Nam	4 (1,9)	208 (98,1)	
BMI	< 25 kg/m^2	16 (4,8)	317 (95,2)	**0,028**
	≥ 25 kg/m^2	0 (0,0)	97 (100,0)	
Mạch	60-70 lần/phút	1 (2,4)	40 (97,6)	1
	71-80 lần/phút	1 (1)	103 (99)	0,507
	81-90 lần/phút	14 (4,9)	271 (95,1)	0,494
HATThu	100-120mmHg	13 (4,7)	261 (95,3)	1
	121-140mmHg	2 (1,6)	125 (98,4)	0,143
	141-160mmHg	1 (3,4)	28 (96,6)	0,754

HATTr	60-70mmHg	5 (3,1)	156 (96,9)	1
	71-80mmHg	6 (3,7)	155 (96,3)	0,760
	81-90mmHg	5 (4,6)	103 (95,4)	0,520
Thể tích máu hiến	350ml	16 (4,2)	361 (95,8)	0.238
	450ml	0 (0,0)	53 (100,0)	
Đối tượng hiến	Hiến lần 1	10 (9,6)	94 (90,4)	1
	Lần 2	5 (7,1)	65 (92,9)	0,572
	Lần 3 trở lên	1 (0,4)	255 (99,6)	**0,002**
Giấc ngủ gần nhất	Dưới 6 tiếng	9 (23,7)	29 (76,3)	1
	Từ 6-8 tiếng	6 (2)	295 (98)	**<0,001**
	Trên 8 tiếng	1 (1,1)	90 (98,9)	**0,003**
Bữa ăn gần nhất	Có ăn < 4 tiếng	10 (2,7)	354 (97,3)	**0,018**
	Nhịn ăn ≥ 4 tiếng	6 (9,1)	60 (90,9)	

Chú thích: BMI: chỉ số khối cơ thể; HATThu: huyết áp tâm thu; HATTr: huyết áp tâm trương.

Nhận xét: Bảng 4 cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ xảy ra phản ứng giữa nam và nữ (p=0,048); giữa BMI < 25 kg/m^2 và ≥ 25 kg/m^2 (p=0,028); giữa nhóm hiến lần 3 trở lên với hiến lần đầu (p=0,002); giữa nhóm ngủ từ 6-8 tiếng với nhóm ngủ dưới 6 tiếng (p<0,001); giữa nhóm ngủ trên 8 tiếng với nhóm ngủ dưới 6 tiếng (p=0,003); giữa nhóm có ăn < 4 tiếng và nhịn ăn ≥ 4 tiếng (p=0,018).

Bảng 5: Một số yếu tố liên quan tình trạng xảy ra phản ứng không mong muốn

Đặc điểm	PR	KTC 95%	p-value
Giới tính			
Nữ và Nam	2,92	0,96– 8,91	0,048
BMI (kg/m^2)			
< 25 và ≥ 25	-	-	-
Đối tượng hiến			
Hiến lần 3 trở lên và Hiến lần 1	0,04	**0,01 – 0,31**	**0,002**
Giấc ngủ gần nhất			
Từ 6-8 tiếng và Dưới 6 tiếng	0,08	**0,03 – 0,22**	**<0,001**
Trên 8 tiếng và Dưới 6 tiếng	0,05	**0,01 – 0,35**	**0,003**
Bữa ăn gần nhất			
Có ăn và Nhịn ăn ≥ 4 tiếng	0,3	**0,11 – 0,80**	**0,018**

Chú thích: PR: tỷ số tỷ lệ hiện mắc; KTC: khoảng tin cậy; BMI: chỉ số khối cơ thể.

Nhận xét: Bảng 5 cho thấy có mối liên quan giữa tình trạng xảy ra phản ứng không mong muốn với yếu tố đối tượng người hiến, trong đó nhóm hiến từ 3 lần trở lên có tỷ lệ xảy ra phản ứng thấp hơn 96% so với nhóm hiến lần 1 (PR=0,04; KTC 95%: 0,01 – 0,31; p=0,002).

Có mối liên quan giữa tình trạng phản ứng không mong muốn với yếu tố giấc ngủ,

trong đó nhóm ngủ trên 8 tiếng có tỷ lệ xảy ra phản ứng thấp hơn 95% so với nhóm ngủ ít hơn 6 tiếng (PR=0,05; KTC 95%: 0,01 – 0,35; p=0,003); nhóm ngủ từ 6-8 tiếng có tỷ lệ xảy ra phản ứng thấp hơn 92% so với nhóm ngủ ít hơn 6 tiếng (PR=0,08; KTC 95%: 0,03 – 0,22; p<0,001).

Có mối liên quan giữa tình trạng phản ứng không mong muốn với yếu tố bữa ăn gần nhất, trong đó nhóm có ăn < 4 tiếng có tỷ lệ phản ứng không mong muốn thấp hơn 70% so với nhóm nhịn ăn ≥ 4 tiếng (PR=0,30; KTC 95%: 0,11 – 0,80; p=0,018).

Không tìm thấy mối liên giữa tình trạng phản ứng không mong muốn với yếu tố giới tính (PR=2,92; KTC 95%: 0,96-8,91) và BMI.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu ngẫu nhiên 430 người hiến máu toàn phần tình nguyện tại các điểm hiến thuộc Bệnh viện Truyền máu Huyết học ghi nhận tỷ lệ phản ứng không mong muốn 4,2%; trong đó tỷ lệ phản ứng toàn thân là 3,7% và tỷ lệ phản ứng khu trú 0,5%. So sánh với các nghiên cứu nước ngoài, tỷ lệ phản ứng toàn thân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn [3,4]. Có thể do sự khác biệt về công tác tổ chức, tuyên truyền và ý thức người hiến. Tại TP.Hồ Chí Minh, hiến máu còn phụ thuộc nhiều vào việc phường xã, nhà trường phát động phong trào, dễ dẫn đến quá đông người hiến tụ tập tại một địa điểm. Việc này đã kéo dài thời gian chờ đợi của người hiến, ảnh hưởng đến tâm trạng của họ và làm tăng khả năng xảy ra phản ứng.

Tỷ lệ xảy ra phản ứng khu trú trong nghiên cứu của chúng tôi là 0,5%, tương ứng với 2 trường hợp. Cả hai trường hợp này đều có chung biểu hiện là sưng đau tại chỗ chích. So sánh với nghiên cứu của tác giả B.Abhishekh, tỷ lệ của chúng tôi thấp hơn (0,5% với 0,88%) [3]. Khi xem xét các triệu chứng xảy ra, nghiên cứu của tác giả B.Abhishekh ghi nhận có tỷ lệ xảy ra tổn thương thần kinh do thao tác chích kim thì nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận phản ứng sưng đau tại chỗ. Tác giả Naveen Agnihotri cũng ghi nhận tỷ lệ phản ứng khu trú là 0,88% [4]. Nhóm nghiên cứu cho rằng việc tỷ lệ phản ứng khu trú được ghi nhận thấp hơn các nghiên cứu khác là do nhân viên lấy máu đều là những nhân viên có kinh nghiệm lâu năm và kĩ thuật tốt, được định kỳ kiểm tra kĩ năng, dẫn đến giảm thiểu những tổn thương do thao tác kim.

Qua nghiên cứu, tỷ lệ xảy ra phản ứng ở nữ cao hơn nam 2,92 lần nhưng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê (PR=2,92; KTC 95%: 0,96-8,91; p=0,048). Nhiều nghiên cứu cho rằng nữ giới có nguy cơ cao hơn so với nam, nhưng vẫn có những nghiên cứu kết luận ngược lại [5,7]. Điều này cho thấy nhân viên y tế không nên chỉ dựa vào yếu tố giới tính để phân loại người hiến nào có thể xảy ra phản ứng nhiều hơn, mà nên phối hợp thêm các yếu tố khác.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm người hiến lần đầu có tỷ lệ xảy ra phản ứng không mong muốn cao nhất. Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều thống nhất với điều này. Dễ thấy rằng người hiến lần đầu có tâm lý không ổn định, họ lo lắng căng thẳng vì với họ, hiến máu còn là điều mới lạ. Chính trạng thái tâm lý này đã ảnh hưởng đến hoạt động thần kinh trung ương, khiến họ dễ gặp phải phản ứng hơn.

Hiện nay, tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học chỉ sử dụng hai loại thể tích máu hiến là 350ml và 450ml. Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng hiến máu 350ml gần như là chủ yếu. Điều này một phần do thể trạng người Việt Nam nhỏ, nhưng cũng chịu nhiều ảnh hưởng bởi tâm lý người hiến máu lo sợ rằng hiến thể tích 450ml sẽ ảnh hưởng đến sức khỏe khi so với hiến 350ml. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xảy ra

phản ứng là không có khác biệt giữa các mức thể tích máu hiến (p=0,238). Các nghiên cứu của tác giả Naveem Agnihotri, tác giả Nguyễn Ngọc Chi Lan đều đồng thuận với kết luận không có sự khác biệt về tỷ lệ xảy ra phản ứng ở mức hiến 350ml và 450ml [1,4].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả có mối liên quan giữa yếu tố giấc ngủ trước hiến, thời gian bữa ăn trước hiến đối với tỷ lệ xảy ra phản ứng không mong muốn. Những người có giấc ngủ trên 8 tiếng và từ 6-8 tiếng có tỷ lệ phản ứng thấp hơn lần lượt là 95% và 92% so với nhóm ngủ dưới 6 tiếng. Nghiên cứu của tác giả Minoko Takanashi cũng đồng ý rằng việc người hiến ngủ dưới 6 tiếng trước khi hiến đem lại nguy cơ cao như yếu tố hiến máu lần đầu [6]. Người hiến có ăn < 4 tiếng trước khi hiến có tỷ lệ xảy ra phản ứng thấp hơn so với nhóm nhịn ăn, kết luận này cũng đồng thuận với một số nghiên cứu khác [2,6]. Có thể thấy được chế độ sinh hoạt trước khi hiến máu đóng vai trò quan trọng thế nào, thế nên việc tuyên truyền, phổ biến rộng rãi chế độ sinh hoạt trước khi hiến máu là vô cùng cần thiết, góp phần rất lớn vào công tác đảm bảo sức khỏe cho người hiến máu, hạn chế những trải nghiệm không tốt khi hiến, tránh ảnh hưởng đến mong muốn trở lại hiến máu vào những lần sau.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ xảy ra phản ứng không mong muốn ở người hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là 4,2%; trong đó phản ứng toàn thân chiếm 3,7%, phản ứng khu trú chiếm 0,5%. Chủ yếu là các phản ứng mức độ nhẹ (93,8%), thường gặp phản ứng khi người hiến đang trong lúc hiến máu (56,3%).

Một số yếu tố liên quan đến việc xảy ra phản ứng không mong muốn bao gồm: đối tượng hiến, thời gian ngủ, nhịn ăn trước khi hiến. Hiến máu thể tích 350ml hay 450ml không liên quan đến tỷ lệ xảy ra phản ứng không mong muốn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Ngọc Chi Lan, Hồ Thị Tuyết và Nguyễn Ngọc Huỳnh** (2013), "Khảo sát sự xuất hiện các phản ứng bất thường sau khi cho máu nhân đạo tại Bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh. 17(5), tr. 108-111.
2. **Cao Minh Phương và các cộng sự.** (2011), "Nghiên cứu một số yếu tố liên quan tới sự xuất hiện các phản ứng lâm sàng không mong muốn ở người hiến máu tình nguyện tại Thái Nguyên", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh. 15(4), tr. 427-431.
3. **Abhishekh B, Mayadevi S và Usha KC** (2013), "Adverse reactions to blood donation", Innov J Med Health Sci. 3, tr. 158-60.
4. **Agnihotri Naveen, Marwaha Neelam và Sharma Ratti R** (2012), "Analysis of adverse events and predisposing factors in voluntary and replacement whole blood donors: A study from north India", Asian journal of transfusion science. 6(2), tr. 155.
5. **Almutairi Hamdan và các cộng sự.** (2017), "Incidence, predictors and severity of adverse events among whole blood donors", PloS one. 12(7), tr. e0179831.
6. **Takanashi Minoko và các cộng sự.** (2012), "Risk factor analysis of vasovagal reaction from blood donation", Transfusion and Apheresis Science. 47(3), tr. 319-325.
7. **Thijsen Amanda và Masser Barbara** (2019), "Vasovagal reactions in blood donors: risks, prevention and management", Transfusion Medicine. 29, tr. 13-22.
8. **Virasakdi Chongsuvivatwong** (2012), Analysis of Epidemiological Data Using R and Epicalc, Second Edition, Thailand: Chanuang Press.

KHẢO SÁT NHẬN THỨC, THÁI ĐỘ VÀ HÀNH VI VỀ HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN CỦA SINH VIÊN ĐẠI HỌC HUẾ NĂM 2022

Phùng Thị Hoàng Yến[1], Đinh Thị Hồng Ngọc[1]

TÓM TẮT

Hiện nay, sinh viên trên khắp cả nước đang là lực lượng hiến máu tình nguyện chủ yếu. Tuy vậy, qua quan sát chung trong các đợt hiến máu, đối tượng hiến máu lần đầu ở các trường Đại học ở Huế chiếm tỷ lệ cao hơn so với các đơn vị khác trên địa bàn. Hiện tại chưa có nghiên cứu về việc khảo sát thực trạng nhận thức, thái độ và hành vi của sinh viên tại địa bàn tỉnh Thừa Thiên Huế đối với hoạt động hiến máu tình nguyện. **Mục tiêu:** Khảo sát nhận thức, thái độ và hành vi về hiến máu tình nguyện của sinh viên Đại Học Huế năm 2022. Xác định một số yếu tố tác động cản trở tới sự thay đổi nhận thức, thái độ, hành vi của sinh viên về hiến máu tình nguyện. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 468 sinh viên đại học Huế tham gia đăng ký hiến máu tình nguyện trong thời gian từ 01/06/2022 đến ngày 30/12/2022. **Kết quả:** Đối tượng có thái độ sẵn sàng hiến máu là 98,29% và thái độ đúng về việc khai báo trung thực về tình trạng sức khỏe trước khi hiến máu là 89,74%. Đa số đối tượng nghiên cứu có nhận thức đúng về độ tuổi hiến máu, tình trạng nhiễm virus viêm gan B, C không hiến máu được, cân nặng của người hiến, việc hiến máu không có hại nếu theo chỉ dẫn của bác sĩ và hiểu ý nghĩa của việc hiến máu để có nguồn máu dự trữ an toàn trong điều trị. Đối tượng sinh viên đi hiến máu vì để có được điểm rèn luyện chiếm tỷ lệ cao nhất là 45,95%. Không muốn tiếp tục hiến máu chiếm 31,62%, trong đó, có 126 người không hài lòng về chất lượng dịch vụ vì phải chờ lâu. **Kết luận:** Nhận thức thái độ, hành vi của sinh viên Đại học Y dược Huế khá tốt về hiến máu tình nguyện.

Từ khóa: Sinh viên, nhận thức, thái độ, hành vi, hiến máu tình nguyện.

SUMMARY

AWARENESS, ATTITUDE AND BEHAVIORS ABOUT VOLUNTARY BLOOD DONATION OF HUE UNIVERSITY STUDENTS IN 2022

Currently, students are the main voluntary blood donation force in all the country. However, through general observation in mobile donation sessions, first time donors at Hue universities accounted for a higher percentage than other units in the area. Currently, there is no research on surveying of awareness, attitude and behavior of students in Thua Thien Hue province towards voluntary blood donation activities. **Objective**: To survey on awareness, attitude and behavior about voluntary blood donation of Hue University students in 2022. To identify a number of factors that hinder the change of students' awareness, attitude and behavior about blood donation. **Subjects and research methods:** This was a cross-sectional descriptive study conducted on 468 Hue University students registered to donate blood from June 1, 2022 to December 30, 2022. **Results**: The percentage of volunteers from Hue University of Medicine and Pharmacy represented the highest rate of 53.42%.

[1]*Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế*

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Thị Hồng Ngọc

Email: dhngoc2101@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 12/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Rate of first-time donors accounted for 53.85%, and repeat donors represented 46.15%. Subjects with the attitude of willingness to donate blood were 98.29% and the correct attitude about truthfully the health before donating blood was 89.74%. Most of the study subjects had correct awareness of donors age, hepatitis B and C virus infection status, donor weight, blood donation is not harmful if following the doctor's instructions and understanding the meaning of blood donation. Blood donation is a voluntary procedure that can help save lives. **Conclusion:** The awareness, attitude and behavior towards blood donation in students at the Hue University were pretty good on voluntary blood donation.

Keywords: Students, awareness, attitude, behavior, voluntary blood donation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong y học nhưng cho đến nay chưa có chất thay thế hoàn toàn chức năng của máu, vì vậy nguồn máu để cho cấp cứu và điều trị bệnh nhân vẫn từ nguồn người hiến máu. Vận động hiến máu tình nguyện đang được tiến hành rộng khắp. Sau gần 20 năm phát động và thực hiện cuộc vận động hiến máu tình nguyện trong cả nước, chúng ta đã thu được nhiều kết quả rất khích lệ, nhiều người trong xã hội đã có nhận thức cao và thái độ tích cực trong việc đi hiến máu, đồng thời vận động nhiều người khác cùng tham gia hiến máu.

Bên cạnh những kết quả tích cực đã đạt được, cuộc vận động hiến máu tình nguyện vẫn còn gặp nhiều khó khăn, đặc biệt là các dịp nghỉ hè, nghỉ lễ và tết cuối năm. Chính vì những hạn chế đó mà trong những năm qua, ở các tỉnh thành đã có một số công trình nghiên cứu khảo sát về nhận thức của người dân nói chung và thanh niên nói riêng về hiến máu tình nguyện, nhằm đưa ra các giải pháp nâng cao nhận thức, thay đổi thái độ và hành vi của mọi người trong xã hội nhằm phát triển rộng nguồn người hiến máu an toàn, chất lượng và hiệu quả.

Hiện nay, sinh viên trên khắp cả nước đang là lực lượng hiến máu tình nguyện chủ yếu. Tuy vậy, đối tượng hiến máu lần đầu ở các trường Đại học ở Huế chiếm tỷ lệ cao hơn so với các đơn vị khác trên địa bàn nhưng lại chưa có nghiên cứu về việc khảo sát thực trạng nhận thức, thái độ và hành vi của sinh viên tại địa bàn tỉnh Thừa thiên Huế đối với hoạt động hiến máu tình nguyện.

Mục tiêu: "Khảo sát nhận thức, thái độ và hành vi về hiến máu tình nguyện của sinh viên Đại học Huế năm 2022" với 2 mục tiêu: (1) Khảo sát về nhận thức, thái độ và hành vi của sinh viên Đại học Huế về hiến máu tình nguyện. (2) Xác định một số yếu tố tác động cản trở tới sự thay đổi nhận thức, thái độ, hành vi của sinh viên về hiến máu tình nguyện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu trên 468 sinh viên Đại học Huế tham gia đăng kí hiến máu.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/06/2022 đến ngày 30/12/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Trung Ương Huế.

Phương pháp tiến hành: Thiết lập phiếu điều tra theo mẫu phù hợp với các mục tiêu nghiên cứu. Thu thập thông tin bằng phỏng vấn trực tiếp và điền vào phiếu trả lời các câu hỏi. Chọn mẫu thuận tiện tại một số trường ở Đại học trong địa bàn tỉnh Thừa Thiên Huế có tổ chức hiến máu.

Phương pháp xử lý số liệu: Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nhận thức, thái độ, hành vi của sinh viên Đại Học Huế về hiến máu tình nguyện

Bảng 3.1. Phân bố theo tên Trường và giới tính của Đại Học Huế

Tên đơn vị, trường	SL (n)	Nam	Nữ	Tỷ lệ (%)
Đại Học Y Dược	250	70	180	53,42
Đại Học Sư Phạm	38	11	27	8,12
Đại Học Khoa Học	56	16	40	11,97
Đại Học Ngoại Ngữ	23	10	13	4,91
Đại Học Nông Lâm	76	20	56	16,24
Cao Đẳng Công Nghiệp	12	8	4	2,56
Cao Đẳng Y Tế	13	12	1	2,78
Tổng	**468**	**147 (31,41%)**	**321 (68,59%)**	**100**

Nhận xét: Đại học Y Dược Huế chiếm tỷ lệ cao nhất 53,42%. Nữ của đối tượng nghiên cứu chiếm tỷ lệ 68,59%. Nam chiếm tỷ lệ 31,41%.

Bảng 3.2. Đặc điểm giới tính và số lần hiến máu của đối tượng nghiên cứu

Số lần hiến	SL (n=468)	%
Hiến máu lần đầu	252	53,85
Hiến máu nhắc lại	216	46,15

Nhận xét: Tỷ lệ hiến máu lần đầu cao hơn chiếm tỷ lệ 53,85% và nhắc lại chiếm tỷ lệ 46,15%.

Bảng 3.3. Kết quả trả lời các câu hỏi về nhận thức

Nội dung kiến thức trả lời đúng	SL Trả lời đúng (n)	Tỷ lệ (%)
Người khỏe mạnh tuổi từ 18-60 đối với nam và nữ	468	100,00
Người có cân nặng từ 42kg trở lên đối với nữ và 45kg trở lên đối với nam	380	81,20
Người mang virus viêm gan B, C không được hiến máu	468	100,00
Người bị bệnh tim mạch không được hiến máu	463	98,93
Để có nguồn máu dự trữ máu an toàn trong điều trị	468	100,00
Bệnh viện không phải mua máu và hiến máu không phải để tăng thu nhập cho bệnh viện	280	59,83

Nhận xét: 100% đối tượng nghiên cứu có nhận thức đúng về độ tuổi hiến máu, không hiến máu được đối với người mang virus viêm gan B, C và hiểu ý nghĩa của việc hiến máu để có nguồn máu dự trữ an toàn trong điều trị. 81,20% người hiến máu có nhận thức đúng về cân nặng của người hiến, 98,93% có nhận thức không đúng về người bị bệnh tim mạch không tham gia hiến máu. 89,32% có nhận thức đúng về việc hiến máu không có hại nếu theo chỉ dẫn của Bác sĩ, tuy nhiên, chỉ có 59,83% nhận thức đúng về việc bệnh viện không phải mua máu và tăng thu nhập cho bệnh viện.

Bảng 3.4. Kết quả trả lời các câu hỏi về thái độ

Thái độ của đối tượng đúng	SL (n=468)	Tỷ lệ (%)
Sẵn sàng tự nguyện hiến máu	460	98,29
Cần thiết phải khai báo trung thực về tình trạng sức khỏe trước khi hiến máu	420	89,74

Nhận xét: 98,29% đối tượng có thái độ sẵn sàng hiến máu và 89,74 % có thái độ đúng về việc khai báo trung thực về tình trạng sức khỏe trước khi hiến máu.

Bảng 3.5. Kết quả trả lời các câu hỏi về hành vi

Nội dung câu hỏi/Trả lời	SL (n=468)	Tỷ lệ (%)
Chỉ hiến máu khi mình đủ tiêu chuẩn sức khỏe	456	97,44
Sẵn sàng vận động bạn bè, người thân đi hiến máu	398	85,04

Nhận xét: Đối tượng nghiên cứu cho rằng chỉ hiến máu khi đủ sức khỏe chiếm 97,44% và sẵn sàng vận động bạn bè người thân đi hiến máu chiếm 85,04%.

3.2. Một số yếu tố tác động đến sinh viên

Bảng 3.6. Lý do hiến máu ở đối tượng nghiên cứu

Lý do	Tổng số (n= 468)	
	SL (n)	Tỷ lệ (%)
Đi hiến máu để có điểm rèn luyện	215	45,95
Bản thân tình nguyện hiến máu	116	24,79
Đi để kiểm tra sức khỏe	15	3,20
Nhận quà, tiền và giấy chứng nhận	23	4,91
Để giảm cân hoặc muốn tăng cân	10	2,13
Bạn bè, người thân rủ đi hiến máu	75	16,02
Yếu tố khác	14	3,00
Tổng	**468**	**100%**

Nhận xét: Đi hiến máu vì để có được rèn luyện chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 45,95%. Bản thân tình nguyện đi hiến máu chiếm 24,79%.

Bảng 3.7. Khảo sát lý do không muốn tiếp tục hiến máu

Lý do không muốn tiếp tục hiến máu	Tổng số (n = 468)	
	SL (n)	Tỷ lệ (%)
Bị mệt sau lần hiến máu trước	6	1,28
Sợ đau, sợ thấy máu	4	0,85
Chọc ven gây đau	12	2,56
Phải đợi chờ lâu	126	26,92
Nhân viên không cởi mở	0	0
Tổng	**148**	**31,62**

Nhận xét: Có 148 sinh viên không muốn tiếp tục hiến máu chiếm 31,62%, trong đó có 126 người không hài lòng về chất lượng dịch vụ vì phải chờ lâu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nhận thức thái độ, hành vi của sinh viên Đại Học Huế về hiến máu tình nguyện

Tỷ lệ tình nguyện viên từ Đại học Y Dược Huế chiếm tỷ lệ cao nhất 53,42% có thể là do sinh viên đến từ trường Y dược có sự hiểu biết hơn về ý nghĩa của việc hiến máu tình nguyện và tinh thần cứu chữa bệnh nhân cao nên tinh thần hiến máu tình nguyện cũng tốt hơn, không loại trừ trường hợp vị trí địa lý gần địa điểm hiến máu cố định tại bệnh viện Trung Ương Huế nên thuận tiện cho việc hiến máu cũng như biết được thông tin về hiến máu nhiều hơn. Nữ của đối tượng nghiên cứu chiếm tỷ lệ 68,59% cao hơn nam chiếm tỷ lệ 31,41%. Cũng tương đương với nghiên cứu của tác giả Arslaan Javaeed nữ chiếm tỷ lên 69,5% [8] và cũng tương đương với nghiên cứu của Eneyew Talie nữ chiếm tỷ lệ 60,3% cao hơn nam [9]. Tỷ lệ hiến máu lần đầu chiếm tỷ lệ cao hơn 53,85% (bảng 3.2) và nhắc lại chiếm tỷ lệ 46,15%. Tỷ lệ này cũng tương đương với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương [5]. Tuy nhiên, khi nghiên cứu tỷ lệ hiến máu nhắc lại ở Trung tâm Truyền máu Khu vực Huế năm 2019, thì đối tượng hiến máu nhắc lại chiếm tỷ lệ cao hơn 67,3% [6]. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khuyến khích tăng tỷ lệ người hiến máu nhắc lại. Tăng được tỷ lệ hiến máu nhắc lại thì sẽ chủ động được vấn đề bảo đảm nguồn máu bền vững cho người bệnh [1].

Tất cả đối tượng khảo sát có nhận thức đúng về độ tuổi hiến máu là từ 18-60, không hiến máu được đối với người mang virus viêm gan B, C và hiểu ý nghĩa của việc hiến máu để có nguồn máu dự trữ an toàn trong điều trị. Truyền máu là một nguy cơ lây truyền viêm gan B, C trong điều trị [11] nên việc nhận thức về điều này rất quan trọng với người hiến máu, chúng tôi nghiên cứu trên đối tượng sinh viên có sự nhận thức cao về điều này có thể là do trình độ dân trí cao và cơ hội tiếp xúc với các thông tin, kiến thức y tế cao hơn. Tỷ lệ cao người hiến máu nhận thức đúng về cân nặng được hiến máu (81,20%) đa số mọi người có người nhận thức đúng về người bị bệnh tim mạch không tham gia hiến máu được (98,93%.) Tỷ lệ phù hợp với nghiên cứu của Ngô Mạnh Quân năm 2008 với 89,32% nhận thức đúng về việc hiến máu không có hại nếu theo chỉ dẫn của bác sĩ [4], tuy nhiên chỉ có 59,83% sinh viên chưa nhận thức đúng về việc bệnh viện không phải mua máu và hiến máu không phải để tăng thu nhập cho bệnh viện.

Sau khi tìm hiểu về các trường hợp trên chúng tôi đề nghị cần tiến hành tập huấn, giải thích những thắc mắc để câu lạc bộ của các trường hiểu biết và nhận thức đúng về vấn đề hiến máu [6]. Đồng thời cũng tăng cường chia sẻ cộng đồng trên các phương tiện truyền thông để mọi người đều hiểu biết về hiến máu tình nguyện [2].

Tỷ lệ đối tượng có thái độ sẵn sàng hiến máu là 98,29% cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Agerie Mengistie Zeleke tỷ lệ sẵn sàng hiến máu chỉ có 45,3% [7]. Có 89,74% có thái độ khai báo trung thực về tình trạng sức khỏe trước khi hiến máu. Nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ thái độ đúng đắn cao hơn so với nghiên cứu của Ngô Mạnh Quân năm 2008, nhận thức đầy đủ chỉ chiếm tỷ lệ 56,7% [4], có lẽ chúng tôi nghiên

cứu trên đối tượng là sinh viên, đã được tập huấn, đào tạo trước đó, và ý thức sinh viên các trường đại học cũng cao hơn so với đối tượng chiến sĩ quân đội.

4.2. Một số yếu tố tác động đến sinh viên

Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu cho rằng chỉ hiến máu khi đủ sức khỏe cao chiếm 97,44% và sẵn sàng vận động bạn bè người thân đi hiến máu chiếm 85,04%. Điều này cho thấy tinh thần cao của các bạn sinh viên, nhưng khi khảo sát lý do đi hiến máu thì cao nhất là vì để có điểm rèn luyện (45,95%) điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Janet có nhiều sinh viên đi hiến máu vì có được chứng chỉ [10], còn lý do đi hiến máu vì tình nguyện còn thấp chiếm 24,79% còn lại là các lý do khác như đi để kiểm tra sức khỏe, nhận quà, giảm cân… Tính chất đi hiến máu vì phong trào vẫn còn ảnh hưởng lớn đến cả sinh viên, đặc biệt là đi hiến máu để có điểm rèn luyện khá nhiều ở sinh viên Đại học Huế.

Một tỷ lệ đáng kể sinh viên không muốn tiếp tục hiến máu chiếm 31,62% (bảng 3.7), trong đó có 26,92% người không hài lòng về chất lượng dịch vụ vì phải chờ lâu tỷ lệ cao hơn so với tác giả Nguyễn Thị Hằng nghiên cứu năm 2020 tỷ lệ không hài lòng về thời gian chờ lâu là 5,1% [1]. Điều này cho thấy việc chờ lâu khi hiến máu là một vấn đề cần giải quyết để tăng được số người tham gia hiến máu nhắc lại [3]. Bị mệt sau lần hiến máu trước chiếm 1,28%, chọc ven gây đau chiếm 2,56%. Không có trường hợp nào than phiền về thái độ nhân viên không cởi mở.

V. KẾT LUẬN

5.1. Nhận thức, thái độ, hành vi của sinh viên Đại Học Huế về hiến máu tình nguyện

Đại học Y Dược Huế chiếm tỷ lệ cao nhất 53,42%. Nữ của đối tượng nghiên cứu chiếm tỷ lệ 68,59%. Nam chiếm tỷ lệ 31,41%. Tỷ lệ hiến máu lần đầu chiếm tỷ lệ 53,85% và nhắc lại chiếm tỷ lệ 46,15%. Đối tượng có thái độ sẵn sàng hiến máu là 98,29% và thái độ đúng về việc khai báo trung thực về tình trạng sức khỏe trước khi hiến máu là 89,74 %. Thực hiện theo hướng dẫn của bác sĩ sau khi hiến máu là 96,15%. Đa số đối tượng nghiên cứu có nhận thức đúng về độ tuổi hiến máu, tình trạng nhiễm virus viêm gan B, C, cân nặng của người hiến, việc hiến máu không có hại nếu theo chỉ dẫn của bác sĩ và hiểu ý nghĩa của việc hiến máu để có nguồn máu dự trữ an toàn trong điều trị.

Tỷ lệ nhận thức đúng về người bị bệnh tim mạch không tham gia hiến máu được là 98,93% và có 59,83% sinh viên nhận thức đúng là bệnh viện không phải mua máu và hiến máu không phải để tăng thu nhập cho bệnh viện. Đối tượng nghiên cứu cho rằng chỉ hiến máu khi đủ sức khỏe chiếm 97,44% và sẵn sàng vận động bạn bè người thân đi hiến máu chiếm 85,04%.

5.2. Một số yếu tố tác động đến sinh viên

Sinh viên đi hiến máu vì để có được rèn luyện chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 45,95% và muốn tiếp tục hiến máu chiếm 31,62%, trong đó có 126 người không hài lòng về chất lượng dịch vụ vì phải chờ lâu.

VI. KIẾN NGHỊ

Triển khai tập huấn thường xuyên để nâng cao nhận thức thái độ người hiến máu, đặc biệt là đối tượng sinh viên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Hằng, Bùi Thị Thu Hà và cs (2020)**, "Khảo sát sự hài lòng và mô tả dự định hiến máu nhắc lại ở sinh viên Trường Đại học Y tế công cộng 2020", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 496, trang 968-975.
2. **Nguyễn Ngọc Mai Ly và cs (2018),** "Đánh giá hoạt động truyền thông về hiến máu tình nguyện trên trang Facebook Viện Huyết Học Truyền máu Trung ương 2017", Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 466, trang 954-959.
3. **Phạm Lê Nhật Minh và cs (2022),** "Chiến lược nâng cao chất lượng dịch vụ để thu hút người hiến máu đến với điểm tiếp nhận cố định tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy", Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 520, quyển 1, Số đặc biệt, trang 21-30.
4. **Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Đức Thuận và cs (2008)**, "Khảo sát thực trạng, nhận thức, thái độ và hành vi về hiến máu tình nguyện của cán bộ chiến sĩ tại một số đơn vị quân đội năm 2007", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 344, số 2, trang 671-678.
5. **Trần Ngọc Quế và cs (2020)**, "Nghiên cứu đặc điểm của người hiến máu và một số xu hướng trong tiếp nhận máu tại Viện Huyết Học Truyền máu Trung Ương 5 năm (2015-2019)", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 496, trang 20-27.
6. **Phùng Thị Hoàng Yến, Đồng Sĩ sằng (2020)**, "Nghiên cứu tình hình vận động và tổ chức hiến máu tình nguyện tại Trung tâm Truyền máu Khu Vực Huế 2019", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 496, trang 28-32.
7. **Agerie Mengistie Zeleke, ORCID and Zelalem Nigussie Azene (2022)**, "Willingness and Its Associated Factors for Blood Donation in Gondar Town, Northwest Ethiopia: A Community-Based Cross-Sectional Study" Hygiene, 2, 212–225.
8. **Arslaan Javaeed, Rubina Kousar**(2020)," Knowledge, Attitude, and Practice of Blood Donation Among Undergraduate Medical Students in Azad Kashmir", 12, 1-9.
9. **Eneyew Talie, Habtamu Wondiye (2020),** "Voluntary Blood Donation Among Bahir Dar University Students: Application of Integrated Behavioral Model, Bahir Dar, Northwest Ethiopia", Journal of Blood Medicine 2020, 11, 429-437.
10. **Janet Alexis, A. De Los Santos, Carmen N. Firmo (2019),** "Knowledge, attitude and practice on blood donation among university students" A systematic review of literature, 3, 19-28.
11. **Oluomachi Charity Nnachi, Charles Uzor, Chukwuma David (2022**), "Donor Blood Procurement, Safety, and Clinical Utilization: A Study of Blood Transfusion Services in a Tertiary Care Hospital in Nigeria", Hindawi Anemia, https://doi.org/10.1155/2022/2622291.

TỶ LỆ VÀ LÝ DO TRÌ HOÃN LÂM SÀNG Ở NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI TRUNG TÂM HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU KHU VỰC HUẾ NĂM 2020

Hoàng Thị Như Minh[1], Đồng Sĩ Sằng[1], Bùi Minh Đức[1], Trần Đăng Khoa[1], Mai Thị Kiều[1]

TÓM TẮT

Mở đầu: Truyền máu an toàn là tiêu chí quan trọng nhất của người cho và nhận máu. Một trong những bước quan trọng nhất để đảm bảo an toàn cho truyền máu là lựa chọn người hiến máu đủ tiêu chuẩn. **Mục tiêu**: (1) Xác định tỷ lệ trì hoãn lâm sàng (THLS) ở người hiến máu tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế năm 2020; (2) Phân tích nguyên nhân THLS ở người hiến máu tại địa điểm nghiên cứu. **Phương pháp**: Chọn 29.683 người hiến máu tại Trung tâm huyết học-Truyền máu khu vực Huế năm 2020. THLS sàng được bác sỹ đánh giá qua khám sàng lọc người hiến máu và khai thác tiền sử đối tượng (chỉ thực hiện tại cộng đồng, không lấy thông tin xét nghiệm máu). **Kết quả**: THLS 1,7%; THLS tạm thời 81,7% và THLS vĩnh viễn 18,3%. Có mối liên quan (p<0,05) giữa nghề nghiệp của người hiến máu với THLS, THLS vĩnh viễn ở nam cao hơn nữ; người hiến máu lần đầu mắc THLS vĩnh viễn cao hơn người hiến máu lập lại. Đã xác định 21 lý do THLS tại địa điểm nghiên cứu, trong đó 5 lý do THLS chiếm tỷ lệ cao: dùng thuốc kháng viêm, aspirin (13,1%), huyết áp cao (9,8%), không đạt chuẩn về tuổi (7,6%), nhịp mạch thấp không đều (7,4%), huyết áp thấp (7,0%). **Kết luận**: Xác định tỷ lệ và lý do THLS tạm thời và vĩnh viễn là tiêu chí bắt buộc phải thực hiện trong quá trình thu nhận máu. Đây là điều kiện phải thực hiện trong thu nhận máu tại cộng đồng để chọn người hiến máu khỏe mạnh. Lý do THLS trong đề tài cũng tương tự như các nghiên cứu, phụ thuộc vào đặc điểm của quần thể nghiên cứu. Trong truyền thông hiến máu cần nhấn mạnh đến nguyên nhân gây trì hoãn hiến máu tạm thời, khuyến cáo người dân cải thiện sức khỏe để tiếp tục hiến máu đợt tiếp theo.

Từ khóa: Hoãn lâm sàng, người hiến máu, Huế.

SUMMARY

PREVALENCE AND REASONS FOR CLINICAL DEFERRAL IN BLOOD DONORS AT HUE REGIONAL CENTER FOR HEMATOLOGY-BLOOD TRANSFUSION IN 2020

Background: Safe blood transfusion is the most important criterion for blood donors and recipients. One of the most important steps to ensure the safety of blood transfusion is the selection of qualified blood donors. **Objectives:** To determinate of clinical deferral rate in blood donors at Hue Regional Center for Hematology-Blood Transfusion in 2020 and Analysis of the reasons of clinical deferral in blood donors at the study site. **Methods:** Selected 29,683 blood donor records at the Hue Regional Center for Hematology-Blood Transfusion in 2020. Clinical blood donation delay is assessed by the physician

[1]*Trung tâm Huyết học - Truyền máu khu vực Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Như Minh
ĐT: 0708472314
Email: hoangthinhuminh111@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

through screening of the blood donor and taking the subject's history, performed at the community does not collect blood test information. **Results:** Clinical blood donation deferral rate 1.7%; temporary clinical blood donation deferral 81.7% and permanent clinical blood donation deferral 18.3%. There is a relationship ($p < 0.05$) between blood donor occupation and clinical deferral, and clinical deferral is higher in men than in women; First-time blood donors have a higher incidence of permanent clinical deferral than repeat donors. Twenty-one reasons for clinical deferral were identified at the study site, in which 5 reasons for clinical deferral accounted for a high proportion: anti-inflammatory drugs, aspirin (13.1%), high blood pressure (9.8%), not meeting age standards (7.6%), irregular low pulse rate (7.4%), low blood pressure (7.0%). **Conclusion**: Determining the rate and reason for the temporary and permanent clinical deferral is a mandatory criterion in the blood collection process. This is a condition that must be fulfilled in blood collection in the community to select healthy blood donors. The reason for clinical deferral in the study is similar to that of the studies, depending on the characteristics of the study population. In the blood donation communication, it is necessary to emphasize the causes of temporary in blood donation deferral, and advise people to improve their health to continue to donate blood in the next round.

Keywords: Clinical deferral, blood donnor, Hue.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu và chế phẩm máu là một loại thuốc điều trị đặc biệt, chỉ có thể được lấy từ người. Hằng ngày có rất nhiều người bệnh cần truyền máu và được cứu chữa nhờ truyền máu. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, hằng năm có hàng triệu sinh mạng con người được cứu sống thông qua hoạt động hiến máu và truyền máu và cần chú trọng đến truyền máu an toàn [14]. Truyền máu an toàn là tiêu chí quan trọng nhất của người cho và nhận máu [14], [1]. Một trong những bước quan trọng nhất để đảm bảo an toàn cho truyền máu là lựa chọn người hiến máu đủ tiêu chuẩn. Làm thế nào để hạ thấp tỉ lệ trì hoãn hiến máu là mối quan tâm hàng đầu của công tác hiến máu trên toàn thế giới [7]. Trì hoãn hiến máu là một cá nhân không đủ điều kiện để hiến máu dựa trên các tiêu chí được sử dụng để bảo vệ sức khỏe và sự an toàn của cả người hiến máu và người nhận truyền máu. Có hai loại trì hoãn. Trì hoãn tạm thời: khi người hiến máu có (mức hemoglobin thấp, cân nặng thấp, dưới 18 và trên 60 tuổi, kinh nguyệt, xăm mình, tiêm phòng, phẫu thuật, nhiễm trùng, sốt..) và trì hoãn vĩnh viễn: khi người hiến máu (sử dụng ma túy, nhiễm vi rút viêm gan B, C, nhiễm HIV, giang mai, …) [1], [7]. Trong trì hoãn hiến máu, người ta còn phân thành các nhóm: trì hoãn lâm sàng (đánh giá qua khám lâm sàng) trì hoãn cận lâm sàng (căn cứ vào kết quả xét nghiệm máu để đánh giá hemoglobin, nhiễm HIV, HBV, HCV, giang mai…), trì hoãn do tiếp xúc với yếu tố nguy cơ (tiền sử chích ma túy, quan hệ với gái mại dâm, nam quan hệ tình dục đồng giới, đã từng sống ở vùng dịch sốt rét…) [14].

Người hiến máu bị trì hoãn, và lí do không đạt tiêu chuẩn tuyển chọn là một trong những trở ngại cho việc cung cấp máu cho bệnh nhân. Nghiên cứu nước ngoài cho thấy, tỉ lệ người hiến máu bị trì hoãn khoảng 18,0% đến 28,0% [7]. Ở Việt Nam, tỉ lệ trì hoãn hiến máu khoảng 12-15% [2]. Phân tích các nguyên nhân của việc trì hoãn máu cho thấy các nguyên nhân khác nhau giữa các quốc gia, đòi hỏi cần phải thiết lập các phân

tích cụ thể về nguyên nhân dựa trên các tiêu chí lựa chọn người hiến máu. Tuy nhiên, lượng hemoglobin thấp vẫn là nguyên nhân chính gây ra tình trạng trì hoãn thời gian ở nhiều nơi. Ở Thổ Nhĩ Kỳ, nguyên nhân hàng đầu của việc trì hoãn hiến máu là huyết sắc tố thấp 20,7%, sau đó là cảm lạnh thông thường và / hoặc đau họng 17,7%, sinh hoạt tình dục nguy cơ cao 6,7%, tăng huyết áp 5,6% và đa hồng cầu 2,8%. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm vi rút suy giảm miễn dịch ở người (HIV) và viêm gan siêu vi B đã được báo cáo là nguyên nhân hàng đầu gây ra máu trì hoãn vĩnh viễn trong các nghiên cứu khác [8]. Xác định được nguyên nhân của việc trì hoãn hiến máu (THHM) là rất quan trọng trong việc thiết lập các chiến lược phòng ngừa thích hợp đối với các tình trạng đã được xác định, bao gồm hệ thống chuyển tuyến thích hợp để chăm sóc lâm sàng [1]. Hiện nay ở nước ta, các nghiên cứu đề cập đến THHM còn hạn chế. Nhằm phân tích nguyên nhân dẫn đến THHM lâm sàng tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế, góp phần hoàn thiện công tác thu gom máu, sàng lọc máu đạt được hiệu quả hơn, chúng tôi thực hiện đề tài: **"Khảo sát tỷ lệ và nguyên nhân trì hoãn lâm sàng của người hiến máu tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế",** mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ trì hoãn lâm sàng ở người hiến máu tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế năm 2020.

2. Phân tích nguyên nhân trì hoãn lâm sàng ở người hiến máu tại địa điểm nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người hiến máu tại Trung tâm huyết học-Truyền máu khu vực Huế năm 2020

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế

Thời gian: Từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2020.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả

2.3.2. Cỡ mẫu

Dùng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu ngang:

$$n = \frac{Z^2_{\alpha/2}.p(1-p)}{c^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu.

- α : Mức ý nghĩa thống kê, với α = 5%.

- $Z_{\alpha/2}$: Giá trị Z thu được từ bảng Z ứng giá trị α được chọn. Với α = 5% nên $Z_{\alpha/2}$ tương ứng là 1,96 (tra từ bảng Z).

- p: là tỷ lệ trì hoãn hiến máu. Để cỡ mẫu lớn nhất, chọn p = 0,05.

- c: Mức chính xác mong muốn (sai số chọn): Chấp nhận c = 0,05.

Thay vào công thức trên tính được n = 384

Thực tế trong đề tài này, chúng tôi chọn được 29.683 đối tượng hiến máu.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Trong năm 2020, chúng tôi đã chọn được 29.683 người hiến máu tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế đưa vào mẫu nghiên cứu.

2.3.3. Phương pháp đánh giá trì hoãn hiến máu lâm sàng

Trì hoãn hiến máu lâm sàng được đánh giá qua khám sàng lọc người hiến máu và khai thác tiền sử đối tượng (do bác sỹ chuyên ngành Huyết học Truyền máu thực hiện) (theo quy định của Bộ Y tế [1]).

Cách tính tỷ lệ trì hoãn lâm sàng chung

$$\%\ \text{trì hoãn LS năm 2020} = \frac{\textit{Tổng số người trì hoãn LS năm 2020}}{\textit{Tổng số người hiến máu năm 2020}}.100.$$

Trong đề tài, chúng tôi xác định lý do THHM tạm thời và vĩnh viễn như sau:

Lý do THHM tạm thời: khi người hiến máu có những yếu tố (cân nặng thấp, dưới 18 và trên 60 tuổi, khoảng thời gian giữa 2 lần hiến máu <3 tháng, kinh nguyệt trong vòng 1 tuần và cho con bú <6 tháng, xăm mình, tiêm phòng, huyết áp thấp hoặc cao, sử dụng thuốc chống viêm, kháng sinh; truyền máu trong vòng 6 tháng; chữa răng trong vòng 2 tuần, uống nhiều bia-rượu trong vòng 24 giờ; phẫu thuật trong vòng 3 tháng, tiêm vắc xin trong vòng 6 tháng).

Lý do THHM vĩnh viễn: đái tháo đường, động kinh, hen phế quản rối loạn nhịp tim, dị ứng da, bệnh tuyến giáp.

Cách tính tỷ lệ lý do trì hoãn hiến máu lâm sàng

$$\%\ \text{nguyên nhân trì hoãn LS} = \frac{\textit{Lý do trì hoãn hiến máu LS}}{\textit{Tổng số người trì hoãn hiến máu LS}}.100\%$$

$$\%\ \text{nguyên nhân trì hoãn LS tạm thời} = \frac{\textit{Lý do trì hoãn hiến máu LS tạm thời}}{\textit{Tổng số người trì hoãn hiến máu LS}}.100\%$$

$$\%\ \text{nguyên nhân trì hoãn LS vĩnh viễn} = \frac{\textit{Lý do trì hoãn hiến máu LS vĩnh viễn}}{\textit{Tổng số người trì hoãn hiến máu LS}}.100\%$$

2.4. Xử lý số liệu

Phân tích số liệu bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS. Dùng test kiểm định χ^2 để so sánh biến định tính với ngưỡng $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Phân tích lý do trì hoãn hiến máu LS của người hiến máu không gây tổn hại sức khỏe nào cho đối tượng tham gia nghiên cứu, được tiến hành trên cơ sở tự nguyện và không bắt buộc. Tất cả các thông tin của người hiến máu đều được giữ bí mật và trình bày dưới dạng số liệu mã hóa. Đề tài nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Trung ương Huế.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến THHM lâm sàng của người hiến máu tại Trung tâm Huyết học Truyền máu khu vực Huế năm 2020

Bảng 1. Phân bố đặc điểm chung của đối tượng hiến máu và đối tượng THHM lâm sàng

Đặc điểm		Đối tượng hiến máu		Đối tượng trì hoãn LS	
		SL	%	SL	%
Giới tính	Nam	16237	54,7	258	51,8
	Nữ	13446	45,3	240	48,2
	Tổng	29683	100,0	498	100,0
Tuổi	17-29	9910	33,4	153	45,8
	30-39	8697	29,3	137	27,5
	40-49	6678	22,5	107	15,7
	50-60	4398	14,8	65	7,0
	>60	-	-	36	4,0

Nơi cứ trú	Thừa Thiên Huế	15524	52,3	252	50,6
	Ngoài tỉnh Thừa Thiên Huế	14159	47,7	246	49,4
Nghề nghiệp	Học sinh, sinh viên	7688	25,9	53	10,7
	Cán bộ viên chức	7065	23,8	163	32,7
	Lao động phổ thông	7598	25,6	163	32,7
	Lao động tự do	7332	24,7	342	68,7
Lần hiến máu	Lần đầu	28674	96,6	342	68,7
	Lập lại	1009	3,4	156	31,3

Tỷ lệ người hiến máu là nam giới cao hơn nữ giới; tỷ lệ người hiến máu ở nhóm tuổi 18-29 chiếm cao nhất và ở nhóm tuổi 50-60 chiếm thấp nhất. Trong số 498 đối tượng trì hoãn hiến máu LS có 36 người trên 60 tuổi và 2 người < 18 tuổi.

Bảng 2. Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến THHM lâm sàng của người hiến máu

Biến số		**THHM lâm sàng**				**Tổng**	**Giá trị p**
		Có		**Không**			
		SL	**%**	**SL**	**%**		
Giới	Nam	258	1,6	15979	98,4	16237	0,23
	Nữ	240	1,8	13206	98,2	13446	
	Tổng cộng	498	1,7	29185	98,3	29683	
Tuổi	17-29	153	1,5	9759	98,5	9912	0,95
	30-39	137	1,6	8560	98,4	8697	
	40-49	107	1,6	6580	98,4	6687	
	50-71	65	1,5	4369	98,5	4434	
	Tổng cộng	498	1,7	29185	98,3	29683	
Nghề nghiệp	Học sinh, sinh viên	119	1,5	7569	98,5	7688	**<0,001**
	Cán bộ viên chức	53	0,8	7012	99,2	7065	
	Lao động phổ thông	163	2,1	7435	97,9	7598	
	Lao động tự do	163	2,2	7169	97,8	7332	
	Tổng cộng	498	1,7	29185	98,3	29683	
Nơi ở	Thừa Thiên Huế	252	1,6	15272	98,4	15524	0,48
	Ngoài tỉnh Thừa Thiên Huế	246	1,7	13913	98,3	14159	
Lần hiến máu	Lần đầu	342	1,2	28422	98,8	28764	0,46
	Lặp lại	156	1,1	14003	98,9	14159	

Có mối liên quan giữa nghề nghiệp của người hiến máu với tỷ lệ trì hoãn hiến máu LS, p<0,05. Không có sự liên quan giữa giới, tuổi, nghề nghiệp, nơi ở, lần hiến máu với trì hoãn hiến máu LS, p>0,05.

Bảng 3. Một số yếu tố liên quan đến THHM tạm thời và vĩnh viễn

Biến số		THHM tạm thời		THHM vĩnh viễn		Tổng cộng	Giá trị p
		SL	%	SL	%		
Giới	Nam	201	77,9	57	22,1	258	**0,04**
	Nữ	206	85,8	34	14,2	240	
Nơi ở	TT Huế	201	79,8	51	20,2	252	0,25
	Ngoài TT Huế	206	83,7	40	16,3	246	
Lần hiến máu	Lần đầu	260	76,0	82	24,0	342	**<0,001**
	Lập lại	147	94,2	9	5,8	156	
	Tổng cộng	407	81,7	91	18,3	498	

Có mối liên quan giữa giới, lần hiến máu với THHM tạm thời và vĩnh viễn, p < 0,05. Không có sự liên quan giữa nơi ở với THHM tạm thời và vĩnh viễn, p > 0,05.

3.2. Lý do trì hoãn hiến máu lâm sàng

Bảng 4. Phân bố tỷ lệ lý do THHM lâm sàng của người hiến máu

Nguyên nhân	SL	%
Không đạt chuẩn về tuổi (<18 và >60 tuổi)	38	7,6
Cân nặng thấp	31	6,2
Thời gian hiến máu <3 tháng	14	2,0
Huyết áp thấp	35	7,0
Huyết áp cao	49	9,8
Mạch thấp (<60 lần/phút) và không đều	37	7,4
Tiền sử đái tháo đường	25	6,0
Tiền sử rối loạn tim	10	5,6
Tiền sử động kinh	16	1,4
Hen phế quản	13	1,8
Bệnh tuyến giáp	6	3,0
Tiền sử dị ứng da	21	4,2
Xăm mình	19	3,8
Uống nhiều rượu-bia trong vòng 24 giờ	13	2,0
Kinh nguyệt	16	3,2
Cho con bú <12 tháng	10	2,6
Nạo hút thai	3	1,2
Tiêm vắc xin <12 tháng	21	4,2
Chữa răng <2 tuần	33	6,6
Sử dụng thuốc kháng viêm, aspirin	65	13,1
Phẫu thuật được tuyền máu/chế phẩm máu	23	4,6

Trong đề tài này đã xác định được 21 lý do trì hoãn hiến máu LS chiếm tỷ lệ 1,7% (498/29683). Lý do trì hoãn LS do đối tượng đang sử dụng thuốc kháng viêm, aspirin chiếm cao nhất và lý do THHM lâm sàng do nạo hút thai chiếm thấp nhất. Trong số 21 lý do gây THHM lâm sàng, có 6 lý do THHM lâm sàng vĩnh viễn và 15 lý do THHM lâm sàng tạm thời.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ trì hoãn LS ở người hiến máu tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế năm 2020

Trong năm 2020 chúng tôi đã chọn được 29.683 người hiến máu tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế. Trong số đó, 54,7% là nam giới và số còn lại là nữ giới 45,3%. Tỷ lệ trì hoãn hiến máu LS 1,7% (498/29.683); nhóm trì hoãn hiến máu LS tạm thời 81,7% cao hơn nhiều so với trì hoãn hiến máu LS vĩnh viễn 18,3%. Okoroiwu và cs qua khảo sát 1886 người hiến máu tại bệnh biện hạng ba miền Nam Nigeria cho thấy tỷ lệ trì hoãn hiến máu chung (lâm sàng và cận lâm sàng) là 8,7%, tỷ lệ trì hoãn tạm thời 68,9% cao hơn trì hoãn vĩnh viễn 31,1% [10]. Theo Malini và cs, khảo sát 22599 đối tượng hiến máu tại ngân hàng máu của bệnh viện hạng ba (Ấn Độ) cho thấy tỷ lệ trì hoãn hiến máu chung 11,1% (2501/22599), trong số đó tỷ lệ trì hoãn hiến máu LS 8,0% [9]. Elsafi và cs khảo sát 28198 đối tượng hiến máu tại bang Dahahran (Ả Rập) cho thấy trì hoãn hiến máu LS chiếm 11,7% (3300/28198) [5], Điều này cho thấy tỷ lệ trì hoãn hiến máu chung cũng như trì hoãn LS thường khác biệt nhau theo từng quốc gia, và phụ thuộc vào đặc điểm người hiến máu tại quần thể nghiên cứu. Qua bảng 2, cho thấy có mối liên quan giữa nghề nghiệp của người hiến máu với tỷ lệ trì hoãn hiến máu LS, đối tượng hiến máu là cán bộ viên chức và học sinh sinh viên có tỷ lệ trì hoãn LA thấp hơn đối tượng hiến máu là lao động phổ thông và lao động tự do, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Do vậy trong qua trình sàng lọc thu nhận máu, bác sỹ khám sàng lọc cần chú trọng hơn đến nhóm đối tượng là lao động phổ thông và lao động tự do để quá trình sàng lọc mẫu được hoãn hảo. Số liệu tại bảng ba cho thấy có mối liên quan ($p < 0,05$) giữa giới tính, lần hiến máu với trì hoãn hiến mãu LS vĩnh viễn, tỷ lệ trì hoãn LS vĩnh viễn ở nam cao hơn nữ, tỷ lệ trì hoãn vĩnh viễn ở đối tượng hiến máu lần đầu cao hơn có ý nghĩa thông kê so với đối tượng hiến máu lập lại.

Vì thế, trong quá trình khám sàng tuyển chúng ta cần quan tâm hơn đối với những trường hợp này nhằm nâng cao hơn nữa chất lượng máu được thu nhận tại các ngân hàng máu của bệnh viện.

4.2. Nguyên nhân gây trì hoãn hiến máu LS

Trì hoãn hiến máu do không đạt về tuổi, trọng lượng cơ thể và thời gian hiến máu: theo qui định của Bộ Y tế, người hiến máu cần đạt độ tuổi 18-60 tuổi và trọng lượng cơ thể (nam giới ≥ 45kg, nữ giới ≥ 42kg) và khoảng thời gian giữa các lần hiến máu phải trên 3 tháng [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 36 người hiến máu trên 60 tuổi và 2 người hiến máu dưới 18 tuổi và tỷ lệ người hiến máu không đạt tiêu chuẩn về tuổi chiếm 7,6% (38/498) . Một nghiên cứu của Patil và cộng sự (cs) cho thấy tại Bệnh viện trường đại học Y Mangalore Karnataka (Ấn Độ năm 2019, có 0,37% người hiến máu không đạt tiêu chuẩn về tuổi (< 18 tuổi) [12]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ người hiến máu không đạt tiêu chuẩn về cân nặng chiếm 6,2% (31/498); tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Parvin và cs cho thấy tại khoa Huyết học lâm sàng và Truyền máu của bệnh viện Birdem (Dhaka, Bangladesh) năm 2017 có 21,53% người hiến máu không đạt tiêu chuẩn về cân nặng [11]. Số liệu tại bảng 3 cũng cho thấy tỷ lệ người hiến máu không đạt về thời gian hiến máu chiếm 2,0% (10/498); tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Parvin cho thấy có

2,78% người hiến máu không đạt tiêu chuẩn về khoảng thời gian giữa các lần hiến máu [11]. Trong quá trình khám và khai thác tiền sử bệnh, bác sĩ đã khuyến cáo người hiến máu cần tính đủ khoảng cách giữa hai lần hiến máu phải trên 3 tháng và hẹn họ lần sau tiếp tục đến hiến máu.

Trì hoãn hiến máu không đạt về tình trạng huyết áp và tim mạch: theo qui định của Bộ Y tế [1], người hiến máu phải đạt huyết áp tâm thu trong khoảng từ 100 mmHg đến dưới 160 mmHg và tâm trương trong khoảng từ 60 mmHg đến dưới 100 mmHg; nhịp tim đều, tần số trong khoảng từ 60 lần đến 90 lần/phút. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 7,0% (35/498) và 9,8% (49/498) người hiến máu có huyết áp thấp và huyết áp cao. Theo Kokani, tại một bệnh viện giảng dạy (Ấn Độ) năm 2017 có 14,4% (74/515) người hiến máu mắc huyết áp thấp [6]; còn theo Malini, khảo sát 22599 người hiến máu tại khoa huyết học miễn dịch và truyền máu của bệnh viện Gandhi (Ấn Độ) năm 2017 cho thấy 7,9% (200/2510) đối tượng hiến máu không đạt về huyết áp [9]. Tỷ lệ người hiến máu không đạt chuẩn về nhịp mạch thấp (bảng 3) chiếm 7,4% (35/498); tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Bolo tại một bệnh viện giảng dạy ở Ghana năm 2020 cho thấy người hiến máu không đạt về nhịp mạch chiếm 0,9% [4].

Trì hoãn hiến máu do người hiến máu có tiền sử bệnh nội khoa: nghiên cứu của chúng tôi đã xác định một số đối tượng hiến máu có tiền sử mắc một số bệnh nội khoa như đái tháo đường (6,0%), rối loạn tim (5,6%), tiền sử động kinh (1,4%), hen phế quản (1,8%), bệnh tuyến giáp (3,0%); những đối tượng này thuộc nhóm trì hoãn hiến máu vĩnh viễn. Trong nghiên cứu của Malini, nguyên nhân trì hoãn hiến máu do đối tượng mắc tuyến giáp (1,99%) và đái tháo đường (3,98%), nghiên cứu của Patil cho thấy 0,3% người hiến máu mắc hen phế quản [9]. Còn theo Basavarajegowda, tại ngân hàng truyền máu bệnh viện giảng dạy (Ấn Độ) có 0,03% nguyên nhân trì hoãn hiến máu do rối loạn thần kinh [3].

Trì hoãn hiến máu do người hiến máu xăm mình, tiền sử dị ứng da và tiêu thụ rượu bia trong vòng 24 giờ: lý do trì hoãn LS do xăm mình (3,8%), tiền sử dị ứng da (4,2%) và tiêu thụ rượu bia trong vòng 24 giờ (2,0%). Đây cũng là những lý do thường gặp trong các nghiên cứu về trì hoãn hiến máu. Như nghiên cứu của Kujur P cho thấy lý do trì hoãn LS do xăm mình (1,03%), tiền sử dị ứng da (0,3%) và tiêu thụ rượu bia trong vòng 24 giờ (28,93%) [7] hoặc của Kokani cho thấy lý do trì hoãn hiến máu chung do tiền sử dị ứng da (0,4%) và tiêu thụ rượu bia trong vòng 24 giờ (2,3%) [6]. Ngoài ra trong đề tài này, chúng tôi cũng xác định một số nguyên khân trì hoãn hiến máu khác như: trì hoãn hiến máu do người hiến máu tiêm vắc xin (4,2%), chữa răng (6,6%), dùng thuốc kháng viêm, aspirin (13,1%) và phẫu thuật được tuyền máu/chế phẩm máu (4,6%); và Lý do trì hoãn hiến máu do người hiến máu nạo hút thai (1,2%), cho con bú (2,6%) và trong thời gian kinh nguyệt (3,2%). Một nghiên cứu của Priya [13] cho thấy tại bệnh viện hạng 3 ở Ấn Độ, tỷ lệ nguyên nhân trì hoãn hiến máu do tiêm vắc xin (2,27%), sử dụng thuốc (2,16%), phẫu thuật (1,85%); còn theo Malini và cs [9], nguyên nhân trì hoãn hiến máu với lý do kinh nguyệt trong vòng 1 tuần (3,98%), chữa răng trong vòng 6 tháng (1,18%), cho con bú/nạo hút thai trong vòng 6 tháng (0,79%), tiêm vắc xin trong vòng 6 tháng (0,39%). Điều này cho thấy, trong công tác truyền thông về hiến máu chúng ta cần chú trọng đến các nguyên nhân gây trì hoãn hiến máu cho cộng đồng để người hiến máu hiểu rõ lý do họ không được tuyển chọn vào đối tượng được hiến máu.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Tỷ lệ trì hoãn hiến máu lâm sàng 1,7%; trì hoãn hiến máu lâm sàng tạm thời 81,7% và trì hoãn hiến máu lâm sàng vĩnh viễn 18,3%. Có mối liên quan ($p < 0,05$) giữa nghề nghiệp của người hiến máu với trì hoãn hiến máu lâm sàng, trì hoãn hiến máu lâm sàng vĩnh viễn ở nam cao hơn nữ; người hiến máu lần đầu mắc trì hoãn hiến máu lâm sàng vĩnh viễn cao hơn người hiến máu lập lại. Đã xác định 21 lý do trì hoãn hiến máu lâm sàng tại địa điểm nghiên cứu, trong đó 5 lý do trì hoãn hiếm máu chiếm tỷ lệ cao: dùng thuốc kháng viêm, aspirin (13,1%), huyết áp cao (9,8%), không đạt chuẩn về tuổi (7,6%), nhịp mạch thấp không đều (7,4%), huyết áp thấp (7,0%). Kiến nghị: Trong truyền thông hiến máu cần nhấn mạnh đến nguyên nhân gây trì hoãn hiến máu tạm thời, khuyến cáo người dân cải thiện sức khỏe để tiếp tục hiến máu đợt tiếp theo. Hướng dẫn người hiến máu mắc đái tháo đường, tăng huyết áp và các bệnh nội khoa khác đến bệnh viện khám và điều trị đến khi bệnh ổn định có thể tiếp tục hiến máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2013)**. Thông tư Hướng dẫn hoạt động truyền máu, Hà Nội.
2. **Nguyễn Thị Kim Hằng và cộng sự (2020)**. Khảo sát tỷ lệ bị trì hoãn và các nguyên nhân trên người hiến tiểu cầu bằng máy gạn tách tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Y học Việt Nam, Tập 496 (số đặc biệt: Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học-Truyền Máu), tr. 45-53.
3. **Basavarajegowda A (2017)**. Whole blood donor deferral causes in a tertiary care teaching hospital blood bank from South India. Hematol Transfus Int J, Vol 5(2), pp:219-222.
4. **Boso FG (2020)**. "Non-infection causes of deferral of blood donors at the volta regional hospital, Ghana: A retrospective study", J Haem Clin Ther Vol 3(1), pp: 1-5.
5. **Elsafi.S.H (2020)**. Demographical Pattern of Blood Donors and PreDonation Deferral Causes in Dhahran, Saudi Arabia. Journal of Blood Medicine, Vol 11, pp: 243-249.
6. **Kokani M.J., Menapara C.B (2019)**. Evaluation of different criteria for blood donor deferral in a hospital affiliated with teaching institute. Trop J Path Micro, Vol 5(4), pp: 227-232.
7. **Kujur P, et al (2020)**. Assessment of blood donor selection and deferral pattern in a tertiary care hospital in Central India. Tropical Journal of Pathology and Microbiology, Vol 6(1), pp: 83-88.
8. **Kulkarni N, et al (2012)**. Analysis of donor deferral in blood donors. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, Volume 1(6), pp:1081-1087.
9. **Malini. K.P, et al (2017)**. Evaluation of causes of deferral of blood donors in blood bank - A study of 2 years at tertiary care hospital blood bank. International Archives of Integrated Medicine, Vol; 4(5), pp: 128-132.
10. **Okoroiwu H.U, et al (2019)**. Blood donors deferral prevalence and causes in a tertiary health care hospital, southern Nigeria. BMC Health Services Research, Vol 19, pp: 1-7.
11. **Parvin. H, et al (2019)**. Analysis of Blood Donor Deferral in a Tertiary Care Hospital. Northern International Medical College Journal, Vol 10 (2) pp: 373-376.
12. **Patil O, et al (2021)**. Evaluation of Causes of Deferral among Blood Donors. Journal of Hematology & Transfusion, Vol 8(1), pp: 1-4.
13. **Priya E.S, et al (2019)**. Retrospective Analysis of Patterns of Donor Deferral among Blood Donors in a Tertiary Care Hospital. International Journal of Contemporary Medical Research, Vol 6(1), pp: 77-83.
14. **WHO (2010)**. Screening donated blood for transfusion - transmissible infection: Recommendations. World Health Organization, pp. 25-29.

KHẢO SÁT THỰC TRẠNG ĐỘNG LỰC LÀM VIỆC CỦA CÁN BỘ, NHÂN VIÊN Y TẾ THUỘC TRUNG TÂM MÁU QUỐC GIA, VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Trần Ngọc Quế[1], Chử Nhất Hợp[1], Phạm Minh Hùng[1], Vũ Thị Hồng Phương[1], Bạch Quốc Khánh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thực trạng và một số yếu tố tác động đến động lực làm việc đối với cán bộ, nhân viên y tế thuộc trung tâm Máu Quốc gia. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, thu thập từ 216 cán bộ, nhân viên (115 nhân viên nữ và 101 nhân viên nam). **Kết quả:** Động lực làm việc, chỉ số hài lòng của cán bộ, nhân viên y tế đạt 3,73/5. Trong đó, những yếu tố đạt hài lòng cao như: Thu nhập và chế độ chính sách (82,6%); Sự gắn bó và hiệu quả trong công việc (87,6%); Cơ hội phát triển (79,6%). Có sự liên quan giữa trình độ học vấn với cơ hội phát triển; giữa tình trạng hôn nhân, quan hệ gia đình với thời gian làm việc tại công sở. **Kết luận:** Đánh giá động lực làm việc của nhân viên y tế đạt mức khá tốt. Các yếu tố tác động tích cực nhất đến nhân viên y tế: thu nhập, chế độ chính sách, sự gắn bó và hiệu quả công việc.

Từ khóa: hiến máu, động lực, nhân viên y tế, trung tâm máu.

SUMMARY

SURVEY ON THE WORKING MOTIVATION STATUS OF MEDICAL STAFF OF THE NATIONAL BLOOD CENTER, AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: Assess current situation and find some factors affecting work motivation for medical staff of the National Blood Center. **Methods:** Cross-sectional descriptive study, about 216 staffs (115 female, 101 male). **Results:** The satisfaction index of medical staff and health workers reached 3.73/5. Income and policy (4.15/5); Attachment and efficiency at work (4.23/5); Development opportunities (4.07/5). There is a correlation between educational attainment and development opportunities. Marital status, family relationships link with medical staff to leave early and leave late when performing tasks. **Conclusion:** Motivation to work at a good level and the highest positive factors are income, policy regime, commitment and efficiency at work.

Keywords: Blood donation, motivation, medical staff, blood center.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, cán bộ, nhân viên y tế (NVYT) tham gia hoạt động dịch vụ truyền máu là yếu tố cấu thành, vận hành tổ chức để quyết định sự thành công, và hiệu quả các hoạt động, đảm bảo an toàn truyền máu của trung tâm truyền máu [1]. Thực tế cho thấy cán bộ, nhân viên y tế thuộc cơ sở truyền máu vừa là người thực hiện

[1]*Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế
ĐT: 0913996568
Email: drque72@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 07/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

công việc chuyên môn, vừa là người đại diện hình ảnh, giá trị của cơ sở, tạo nên ấn tượng với người hiến máu (HM), từ đó góp phần thúc đẩy người hiến máu tiếp tục đi hiến máu. Mặc dù vậy, NVYT thường xuyên phải tiếp xúc với nhiều nguồn lây nhiễm bệnh, thời gian làm việc kéo dài không ổn định; cường độ làm việc cao, áp lực công việc nhiều, có thể ảnh hưởng tới an toàn sức khỏe, chất lượng công việc và cuộc sống của họ [1]. Để hỗ trợ NVYT yên tâm làm việc thì cơ sở truyền máu cần đảm bảo các điều kiện làm việc tốt nhất, tránh nguy cơ rủi ro sai xót chuyên môn bởi những tác động xấu từ xã hội có thể ảnh hưởng tới bản thân và công việc khi thực hiện.

Nhằm nâng cao chất lượng và năng suất lao động thì việc tạo động lực làm việc cho NVYT là rất cần thiết. Động lực lao động là nhân tố kích thích con người tích cực làm hiệu quả cao. Có 2 loại động lực, động lực vật chất và động lực tinh thần [2]. Nhân viên có động lực thì họ có thể làm việc đạt 80-90% hiệu suất, tỷ lệ nghỉ việc, nghỉ phép thấp [3], vấn đề lớn nhất là nhận định các yếu tố thúc đẩy động lực làm việc của nhân viên. Tuy nhiên, cũng có nhiều yếu tố ở nơi làm việc có thể tạo ra sự quá tải, stress của NVYT, 50-60% trường hợp nghỉ làm việc có liên quan đến stress nghề nghiệp [4]. Tác giả Nguyễn Thị Thu Phương (2016) có nêu 63,2% NVYT thường xuyên làm việc ngoài giờ, trên 38% cho rằng bị quá tải công việc [5]. Việc tạo động lực là tổng hợp các biện pháp tác động tích cực đến người lao động như: lương thưởng, điều kiện làm việc, sự chia sẻ, mức độ hài lòng, giá trị nghề nghiệp và sự phát triển cá nhân... nhằm tạo ra sự hài lòng, khát khao làm việc của người lao động.

Thực tế, mức độ hài lòng của mỗi nhân viên là khác nhau [6], động lực làm việc của người lao động xuất phát từ việc mong muốn thỏa mãn các nhu cầu đa dạng và tăng theo sự thay đổi của xã hội [7]. Vì vậy, ở mỗi cơ sở y tế, động lực làm việc của NVYT là khác nhau, không có chuẩn chung. Các yếu tố liên quan đến động lực làm việc của NVYT phụ thuộc vào từng đối tượng cụ thể, vùng miền, đặc điểm công việc.

Việc quan tâm tìm hiểu về động lực làm việc và thực hiện các biện pháp nhằm thúc đẩy tạo động lực làm việc cho NVYT thuộc trung tâm Máu Quốc gia, viện Huyết học - Truyền máu TW là rất cần thiết, là nhiệm vụ quan trọng của trung tâm và của viện. Sự quan tâm đúng mức đến vấn đề này sẽ tạo ra một môi trường làm việc thuận lợi, không khí làm việc hăng say, nhiệt huyết và người lao động cũng sẽ sẵn sàng gắn bó lâu dài. Nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài nhằm 02 mục tiêu:

1. Khảo sát thực trạng động lực làm việc của cán bộ, nhân viên y tế thuộc trung tâm Máu Quốc gia, Viện Huyết học – Truyền máu TW.

2. Tìm hiểu một số yếu tố có liên quan tới động lực làm việc của cán bộ, nhân viên y tế thuộc trung tâm Máu Quốc gia, Viện Huyết học – Truyền máu TW.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 216 cán bộ, nhân viên y tế đang làm việc thuộc trung tâm Máu Quốc gia, viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu cắt ngang mô tả kết hợp định lượng và định tính.

- Chọn mẫu toàn bộ trên tổng 283 nhân sự đang làm việc tại trung tâm Máu Quốc gia. Trong đó có 216 cán bộ, NVYT, người

lao động đồng ý tham gia nghiên cứu và thực hiện đầy đủ phiếu khảo sát.

Nội dung nghiên cứu

Dựa trên cơ sở lý thuyết mô hình các nhân tố ảnh hưởng đến động lực làm việc của của F. Herzberg [13]. Áp dụng tại trung tâm Máu Quốc gia đánh giá động lực bao gồm 7 tổ hợp yếu tố: Thu nhập và chế độ chính sách; Điều kiện làm việc; Cơ hội phát triển; Tính ổn định và giá trị nghề nghiệp; Sự gắn bó và hiệu quả công việc; Mối quan hệ với đồng nghiệp; Mối quan hệ với gia đình.

Tiêu chuẩn đánh giá hài lòng

Động lực làm việc và các yếu tố liên quan đến động lực làm việc của cán bộ, NVYT dựa trên thang điểm Likert với 5 mức độ tương ứng với 5 điểm:

Điểm	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Mức độ	Rất không đồng ý/hài lòng	Không đồng ý/hài lòng	Bình thường	Đồng ý/ hài lòng	Rất đồng ý/hài lòng

2.3. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Tại trung tâm Máu Quốc gia, viện Huyết học – Truyền máu TW, từ tháng 3 đến tháng 9 năm 2021.

2.4. Thu thập, quản lý và xử lý số liệu

Thu thập số liệu bằng phiếu phỏng vấn khuyết danh, phát trực tiếp cho đối tượng nghiên cứu tự trả lời và phỏng vấn sâu trực tiếp.

Nhập liệu và quản lý bằng phần mềm Excel.

Phân tích bằng phần mềm SPSS, sử dụng một số thuật toán thống kê mô tả, phân tích tương quan khi bình phương...

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

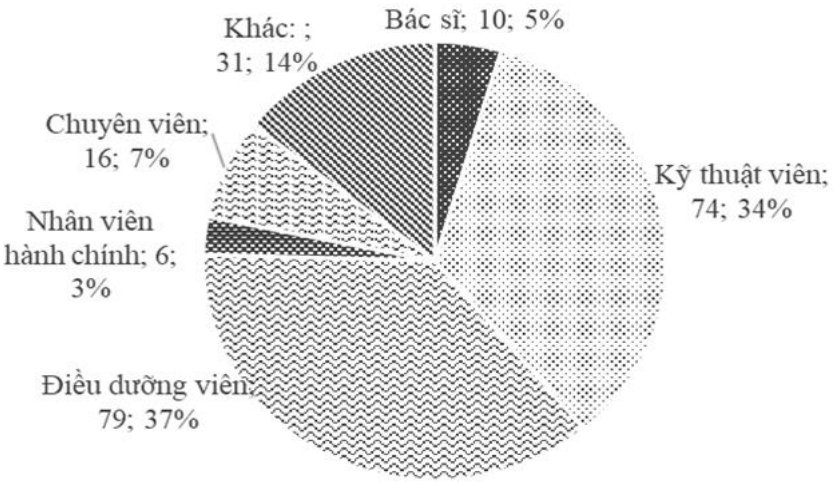
3.1. Một số đặc điểm chung

Bảng 1: Đặc điểm nhân khẩu học đối tượng nghiên cứu

Chỉ số		**Nam**		**Nữ**		**Chung**	
		n=101	**%**	**n=115**	**%**	**n=216**	**%**
Độ tuổi	Dưới 25 tuổi	1	01,0	3	02,6	4	01,9
	Từ 25 – 35 tuổi	60	**59,4**	72	**62,6**	**132**	**61,1**
	Từ 36 – 50 tuổi	40	39,6	40	34,8	80	37,0
Trình độ học vấn	Trên Đại học	7	06,9	18	15,7	25	11,6
	Đại học	45	**44,6**	50	43,5	95	**44,0**
	Cao đẳng	39	38,6	36	31,3	75	34,7
	THCN	10	09,9	11	09,6	21	09,7
Thu nhập bình quân theo tháng	Dưới 6 triệu	0	00,0	2	01,7	2	00,9
	6-10 triệu	6	05,9	4	03,5	10	04,6
	11-15 triệu	53	**52,5**	65	**56,5**	115	**54,6**
	Từ 16 triệu trở lên	42	41,6	44	38,3	86	**49,8**
Thâm niên công tác	Dưới 1 năm	2	02,0	2	01,7	4	01,9
	1-2 năm	7	06,9	8	07,0	15	06,9
	3-5 năm	24	23,8	31	27,0	55	25,5
	Từ 6 năm trở lên	68	**67,3**	74	**64,3**	142	**65,7**

Tình trạng hôn nhân	Độc thân	28	27,7	22	19,1	50	23,1
	Có gia đình	72	**71,3**	92	**80,0**	164	**75,9**
	Ly hôn	1	01,0	1	00,9	2	00,9

Đa phần ĐTNC có khoảng tuổi từ 25-35 (61%), chỉ có 2% ĐTNC dưới 25 tuổi và 37% thuộc nhóm từ 36 tuổi trở lên. Tỷ lệ ĐTNC có trình độ đại học chiếm 44%. Thu nhập bình quân 11-15 triệu/tháng chiếm 54,6%. ĐTNC có thâm niên công tác từ 6 năm trở lên chiếm 65,7%. Tỷ lệ ĐTNC có gia đình là 75,9%.



Biểu đồ 1: Trình độ chuyên môn đối tượng nghiên cứu

Đa phần ĐTNC có trình độ chuyên môn là điều dưỡng viên (37%), kỹ thuật viên (34%). Có 7% là chuyên viên và 5% là bác sĩ.

3.2. Thực trạng làm việc của NVYT

Bảng 2: Chỉ số mô tả thực trạng mối liên hệ với làm việc

STT	Nội dung	Điểm trung bình hài lòng	Tỷ lệ hài lòng (%)
I	**Thu nhập và chế độ chính sách**	**4,15**	**82,6**
1	Tôi hài lòng với tổng thu nhập hiện tại	4,11	82,9
2	Tôi hài lòng với thu nhập tăng thêm hàng tháng hiện tại	4,16	83,8
3	Chế độ chính sách thực hiện tốt (thai sản, hiếu, hỷ, nghỉ mát…)	4,27	91,7
II	**Điều kiện làm việc**	3,72	74,1
1	Trang thiết bị, công cụ làm việc được cung cấp đầy đủ	4,15	85,6
2	Công việc đang đảm nhiệm phù hợp với năng lực chuyên môn	4,20	88,9
3	Áp lực, căng thẳng, mệt mỏi trước, trong và sau làm việc	2,98	25,5
III	**Cơ hội phát triển**	**4,07**	**79,6**
1	Kinh nghiệm làm việc được nâng cao qua quá trình làm việc	4,14	83,3
2	Được tạo điều kiện, cơ hội đê học tập nâng cao trình độ	4,10	80,1
3	Có cơ hội được thăng tiến trong công việc (quy hoạch/ bổ nhiệm)	3,98	73,6

IV	**Tính ổn định, giá trị nghề nghiệp**	3,71	71,3
1	Với điều kiện hiện nay, sẽ làm việc lâu dài tại trung tâm	4,27	90,7
2	Công việc đang làm có vị thế cao hơn với nghề nghiệp khác	3,70	60,6
V	**Sự gắn bó và hiệu quả trong công việc**	**4,23**	**87,6**
1	Thực sự say mê, yêu thích công việc đang đảm nhiệm	4,12	81,9
2	Luôn cố gắng tuân thủ các quy trình kỹ thuật khi làm việc	4,42	94,9
3	Thường xuyên đóng góp ý kiến nâng cao hiệu quả công việc	4,18	86,1
VI	**Mối quan hệ với đồng nghiệp**	3,45	69,7
1	Lãnh đạo luôn lắng nghe và chia sẻ với những khó khăn	4,27	89,8
2	Đồng nghiệp sẵn sàng hỗ trợ, phối hợp trong công việc	4,23	87,5
VII	**Mối quan hệ với gia đình**	2,77	46,9
1	Khoảng cách địa lý từ nhà đến cơ quan tác động công việc	2,94	31,5
2	Công việc hiện tại được gia đình coi trọng, ủng hộ	4,25	88,9
3	Ý kiến của gia đình về việc đi sớm/về muộn	2,81	36,1
	Chung	**3,73**	**75,4**

Điểm hài lòng trung bình đánh giá trên 7 tiêu chí đạt mức khá tốt 3,73/5 điểm. Trong đó những yếu tố đạt hài lòng cao như: Thu nhập và chế độ chính sách (4,15/5); Sự gắn bó và hiệu quả trong công việc (4,23/5); Cơ hội phát triển (4,07/5). Mối quan hệ với gia đình có điểm trung bình hài lòng thấp nhất (2,77/5).

3.3. Một số yếu tố tác động đến động lực làm việc của NVYT

Bảng 3: Tương quan giữa trình độ học vấn và đánh giá cơ hội phát triển trong công việc

Cơ hội phát triển trong công việc / Trình độ học vấn		Tiêu cực	Tích cực	p
Trung học chuyên nghiệp	n	19	7	<0,05
	%	**73,1**	26,9	
Cao đẳng	n	57	37	
	%	**60,6**	39,4	
Đại học	n	33	42	
	%	44,0	**56,0**	
Sau Đại học	n	1	20	
	%	04,7	**95,3**	

Có mối tương quan thuận giữa trình độ học vấn và đánh giá cơ hội thăng tiến trong công việc có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 4: Tương quan giữa trình độ học vấn và áp lực, căng thẳng, mệt mỏi trong công việc

Trình độ học vấn \ Áp lực, căng thẳng, mệt mỏi trong công việc		Tiêu cực	Tích cực	p
THPT/Trung cấp	n	20	5	
	%	**80,0**	20,0	
Cao đẳng	n	76	19	
	%	**80,0**	20,0	<0,05
Đại học	n	56	19	
	%	**74,7**	25,3	
Sau Đại học	n	9	12	
	%	42,9	**57,1**	

Có mối tương quan thuận giữa trình độ học vấn và áp lực, căng thẳng, mệt mỏi trong công việc có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 5: Tương quan giữa tình trạng hôn nhân và mức độ quan tâm của gia đình

Tình trạng hôn nhân \ Mức độ quan tâm của gia đình		1	2	3	4	5	p
Độc thân	n	2	21	23	6	0	
	%	06,3	32,8	31,5	15,4	0	
Có gia đình	n	30	43	50	33	5	
	%	93,8	48,4	68,5	84,6	100	<0,05
Tổng	**n**	**32**	**64**	**73**	**39**	**5**	
	%	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	

Sự tương quan giữa việc ĐTNC có gia đình và mức độ quan tâm của gia đình đến công việc cao hơn nhóm ĐTNC độc thân, có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

IV. BÀN LUẬN

ĐTNC là các cán bộ, NVYT trong trung tâm Máu Quốc gia, khoảng tuổi đa phần từ 25-35 (61%). Đây là nhóm tuổi trẻ, được đánh giá có năng lực, tinh thần làm việc tích cực, cống hiến. Lực lượng thuộc nhóm tuổi này được xếp vào nhóm lao động trưởng thành, nhiều kinh nghiệm hoạt động và làm việc hiệu quả [9]. 65,7% cán bộ, NVYT có thâm niên công tác trên 6 năm, chỉ số cho thấy sự gắn bó dài hạn của ĐTNC đối với trung tâm Máu Quốc gia. Tỷ lệ đã có gia đình cao, chiếm 75,9%, đây cũng có thể sẽ là một yếu tố có ảnh hưởng tới động lực làm việc của ĐTNC.

Trong đó, tỷ lệ cao ĐTNC đạt trình độ học vấn đại học (44%), cao đẳng (37,7%), số ít trình độ trên Đại học (11,6%). Trình độ chuyên môn của ĐTNC chủ yếu tập trung là điều dưỡng viên (37%), kỹ thuật viên (34%), thực hiện chủ yếu các công việc tiếp nhận máu, điều chế máu và các thành phần máu. Bên cạnh đó, chuyên môn bác sĩ (5%), chuyên viên (7%), hành chính (3%) thực hiện công tác khám tuyển, tổ chức và phục

vụ các hoạt động hành chính, hậu cần cho trung tâm. Biểu đồ 1 cho thấy phân bổ theo trình độ chuyên môn của ĐTNC, NVYT phần lớn là điều dưỡng, kỹ thuật viên, nhất là đối tượng có trình độ Đại học, Cao đẳng có tay nghề thuộc nhóm lao động có nhiều cơ hội tìm kiếm việc làm với mức thu nhập ổn định và điều kiện làm việc tốt. Vì vậy, trung tâm luôn cần có những chính sách tạo động lực phù hợp để giữ chân người lao động.

Đánh giá về động lực làm việc được xây dựng dựa trên cơ sở lý thuyết về động lực làm việc của F. Herzberg, tham khảo nghiên cứu của Ninh Trọng Thái (2016) [8] về động lực làm việc của NVYT. Điểm hài lòng/đồng thuận của ĐTNC được đánh giá trên 7 tiêu chí, điểm trung bình các chỉ số đạt mức khá tốt với 3,73/5 điểm. Trong đó những yếu tố đạt hài lòng cao như: Thu nhập và chế độ chính sách (4,15/5); Sự gắn bó và hiệu quả trong công việc (4,23/5); Cơ hội phát triển (4,07/5), Chỉ số này cho thấy ĐTNC đánh giá cao sự quan tâm của trung tâm Máu Quốc gia đến các yếu tố tạo động lực dành cho nhân viên y tế.

Yếu tố thu nhập và chế độ chính sách được NVYT đánh giá là động lực cao với tỉ lệ đánh giá hài lòng 82,6%, điều này khá tương đồng với nghiên cứu của Hala Ayyash và cộng sự (2011) 75,8% với các điều dưỡng tại bệnh viện Gaza ở dải Gaza. Trong khi lương cơ bản của NVYT là tương đương nhau vì cách tính hệ số theo quy định thì thu nhập tăng thêm và phụ cấp được NVYT đánh giá 83,8% hài lòng, cao hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Sơn (2014)[11] 46,2% tại bệnh viện Đa khoa huyện Lấp Vò, Đồng Tháp và 32,71% nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Huệ (2016)[7] tại bệnh viện Nhi Trung ương. Và chỉ có 0,9% NVYT có mức lương dưới 6 triệu, tỷ lệ này thấp hơn rất nhiều so với 24,3% điều dưỡng có mức lương dưới 4 triệu/tháng trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Huệ (2016).

Các yếu tố liên quan đến môi trường, điều kiện làm việc đạt mức điểm trung bình: Đối tượng nghiên cứu cho rằng công việc hiện tại áp lực, căng thẳng, mệt mỏi trước, trong và sau khi làm việc chiếm 74,5%, cao hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Phương (2016) [5] chỉ 38% tại bệnh viện Đa khoa Đông Anh. Bên cạnh đó, có mối liên quan giữa trình độ học vấn và nhận định áp lực, căng thẳng, mệt mỏi trong công việc. Điều này cho thấy có thể khối lượng công việc ở tuyến trung ương cao hơn, đồng thời việc phải thực hiện những nhiệm vụ chuyên môn lặp lại liên tục với cường độ cao sẽ tạo áp lực lên NVYT[1]. Đặc biệt ở nhóm đối tượng có trình độ cao đẳng, trung cấp thực hiện các nhiệm vụ điều chế máu, dán mã định danh, kiểm tra chất lượng đơn vị máu. Bên cạnh đó, có áp lực, căng thẳng, mệt mỏi trước, trong và sau thực hiện công việc (2,98/5), chỉ số này có thể phản ánh được khả năng có thể có stress tại nơi làm việc của ĐTNC. Tuy chỉ số không phải quá thấp nhưng đây cũng là một chỉ số để xem xét việc cân bằng các áp lực công việc, xây dựng môi trường làm việc tốt hơn.

Về cơ hội phát triển các yếu tố được đánh giá ở mức 3,98 – 4,14/5 (79,6% hài lòng) cao hơn so với nghiên cứu của Ninh Trọng Thái (2016), 3,93 – 3,97/5 tại bệnh viện Thể Thao [8] và 54,8% nghiên cứu của Lê Quang Trí (2013) [10] tại bệnh viện Đồng Tháp, điều này thể hiện sự kỳ vọng về cơ hội phát triển của NVYT tại trung tâm.

Về tính ổn định cam kết gắn bó lâu dài với công việc 4,27/5 cao hơn nghiên cứu của Bùi Nhất Vương [12] 3,47/5 tại ngân hàng TMCP Á Châu phản ánh phần nào sự ổn

định của công việc truyền máu, ngành y tế so với các khối ngành dịch vụ khác. Bên cạnh đó, giá trị, vị thế của nghề nghiệp được đánh giá mức 3,7 tương đương với nghiên cứu của Ninh Trọng Thái (2016) tại bệnh viện Thể Thao.

Yếu tố gia đình được nhắc đến là một phần không nhỏ tác động đến động lực của ĐTNC, đặc biệt khi có 75,9% ĐTNC đã lập gia đình. Điểm trung bình hài lòng/đồng thuận cho yếu tố mối quan hệ gia đình chỉ đạt 2,77/5 (mức trung bình). Cá biệt về việc đi sớm, về khuya hoặc là do khoảng cách địa lý của đơn vị công tác với gia đình có tác động đến động lực chung của ĐTNC. Điều này cùng phản ánh sự khác biệt về đặc thù của công tác truyền máu (đặc biệt nhân viên đi tiếp nhận máu tại trung tâm) và của ngành nói chung đã nỗ lực vượt mọi khó khăn, hoàn cảnh gia đình đi sớm về muộn tham gia tiếp nhận máu tại các tỉnh cách xa trung tâm máu hàng trăm cây số. Mặc dù vậy, điều đó không thể tránh khỏi những ý kiến từ gia đình trong việc đi sớm về muộn với 2,81/5 điểm hài lòng.

Xem xét các mối tương quan giữa các biến độc lập: trình độ học vấn, tuổi tác, tình trạng hôn nhân đối với các biến phụ thuộc cho thấy, có mối tương quan tích cực giữa trình độ học vấn và đánh giá hài lòng với cơ hội thăng tiến tại đơn vị. Có mối tương quan tích cực giữa trình độ học vấn và mức độ chịu áp lực trong các đơn vị. Mối tương quan tích cực này khá dễ hiểu đối với các môi trường làm việc thông thường, khi những cán bộ y tế có trình độ đại học, sau đại học sẽ hài lòng và quan tâm nhiều hơn đến các cơ hội thăng tiến trong công việc hay tại đơn vị đang công tác. Bên cạnh đó, tình trạng hôn nhân và sự quan tâm của gia đình có mối tương quan với việc đi sớm về muộn của nhân viên y tế. Điều này dễ hiểu do tính chất đặc thù công việc, sự vất vả của NVYT nói chung. Các cán bộ, NVYT thuộc trung tâm Máu Quốc gia, viện Huyết học – Truyền máu TW vẫn thường xuyên tham gia vào các hoạt động tổ chức tiếp nhận máu (có những điểm tổ chức hiến máu trong 1 ngày cách xa trung tâm hơn 120km,), sản xuất chế phẩm máu và cung cấp trong thời điểm dịch bệnh diễn biến phức tạp.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 216 người lao động làm việc tại trung tâm Máu Quốc gia, viện Huyết học – Truyền máu TW, đa số cán bộ, NVYT có động lực làm việc tương đối tốt, điểm trung bình đánh giá hài lòng từ 3,73 - 4,42/5, NVYT đoàn kết với đồng nghiệp, nỗ lực làm việc và kỳ vọng vào cơ hội phát triển của nghề nghiệp.

Trong 7 nhóm yếu tố tác động đến động lực làm việc của cán bộ, NVYT, các yếu tố tác động tích cực cao nhất là thu nhập - chế độ chính sách, sự gắn bó và hiệu quả trong công việc; bên cạnh đó những yếu tố ảnh hưởng tương đối tới động lực làm việc của NVYT như mối quan tâm gia đình, công việc đi sớm về muộn, áp lực căng thẳng trong công việc.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Trung tâm Máu Quốc gia, viện Huyết học – Truyền máu TW và các cơ sở truyền máu cần nghiên cứu phát huy các chính sách, chế độ tạo động lực tốt, đáp ứng nhu cầu mong muốn của nhân viên y tế trong lĩnh vực truyền máu, đặc biệt với những nhiệm vụ, công việc tiếp nhận máu ngoài cộng đồng.

Cần xem xét xử lý các yếu tố có dấu hiệu làm giảm động lực, tập trung giải quyết tốt hơn những vấn đề đang tồn tại, kế hoạch làm

việc, lịch tổ chức tiếp nhận máu, thời gian làm việc. Đặc biệt là những cán bộ, NVYT đã lập gia đình và sống cùng gia đình, giúp gia đình họ thông cảm với công việc và tạo điều kiện giúp NVYT yên tâm công tác, cống hiến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Mạnh Quân, Chử Nhất Hợp (2016)**. *An toàn sức khỏe cho nhân viên tham gia tiếp nhận hiến máu.*
2. **Bùi Anh Tuấn (2011)**. *Hành vi tổ chức*. NXB ĐH Kinh tế Quốc dân.
3. **Bùi Thị Minh Thu, Lê Nguyễn Đoan Khôi (2014).** *Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới động lực làm việc của nhân viên trực tiếp sản xuất tại Tổng công ty lắp máy Việt Nam.*
4. **Bộ Y tế, Viện Sức khỏe Nghề nghiệp và Môi trường (2017)**, Stress nghề nghiệp ở nhân viên y tế *(https://moh.gov.vn/web/phong-chong-benh-nghe-nghiep/thong-tin-hoat-dong/-/asset_publisher/xjpQsFUZRw4q/content/stress-nghe-nghiep-o-nhan-vien-y-te?inheritRedirect=false).*
5. **Nguyễn Thị Thu Phương (2016).** *Tạo động lực làm việc cho viên chức bệnh viện Đa khoa Đông Anh.*
6. **Đỗ Thị Thu Hằng (2015)**. *Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới động lực làm việc của Nhân viên Y tế bệnh viện Đa khoa Vĩnh Long.*
7. **Nguyễn Thị Kim Huệ (2016)**. *Động lực làm việc cho Điều dưỡng tại bệnh viện Nhi Trung ương.*
8. **Ninh Trọng Thái (2016).** *Động lực làm việc của Nhân viên Y tế tại các Khoa lầm sàng bệnh viện Thể thao Việt Nam và các yếu tố liên quan.*
9. **Tổ chức Lao động Quốc tế (2021).** *Giới và thị trường lao động ở Việt Nam - Báo cáo phân tích dựa trên số liệu Điều tra Lao động - Việc làm.*
10. **Lê Quang Trí (2013).** *Thực trạng nguồn nhân lực và một số yếu tố liên quan đến động lực làm việc của Điều dưỡng tại bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp năm 2013, Trường Đại học Y tế Công cộng Hà Nội.*
11. **Nguyễn Hoàng Sơn (2014).** *Động lực làm việc và một số yếu tố liên quan đến động lực làm việc của nhân viên y tế tại bệnh viện Đa khoa huyện Lấp Vò, Đồng Tháp năm 2014, Trường Đại học Y tế Công cộng, Hà Nội.*
12. **Bùi Nhất Vương (2017).** *Ảnh hưởng của các yếu tố chất lượng cuộc sống nơi làm việc đến sự gắn kết với tổ chức của nhân viên Ngân hàng TMCP Á Châu tại TP HCM, Trường Đại học Ngoại ngữ- Tin học TP.HCM.*
13. **Mohammed Alshmemri (2017).** *Herzberg's Two-Factor Theory. Life Science Journal 2017;14 (5).*

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ SAU 5 NĂM CHƯƠNG TRÌNH HIẾN MÁU CUỐNG RỐN TÌNH NGUYỆN TẠI NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC - BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Trung Dũng[1], Nguyễn Thị Mỹ Lành[1], Phạm Minh Vũ[1], Phạm Tâm Tình[1], Nguyễn Thị Hảo[1], Nguyễn Minh Hà[2], Phù Chí Dũng[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả sau 5 năm thực hiện "Chương trình hiến máu cuống rốn (MCR) tình nguyện" của Ngân hàng Tế bào gốc (NHTBG) thuộc Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang – hồi cứu, thực hiện trên các hồ sơ MCR trong chương trình MCR tình nguyện, được thu thập, xử lý và lưu trữ từ 7/2016 đến 12/2020. Cỡ mẫu của nghiên cứu là 2.162 mẫu. **Kết quả:** Từ 2.162 mẫu đã thu thập, tỷ lệ loại bỏ các đơn vị MCR tình nguyện không đạt tiêu chuẩn là 54,9%. Hai nguyên nhân loại bỏ phổ biến nhất là thể tích thu thập dưới 80 ml và TNC trước xử lý. Có 98,15% các đơn vị MCR tình nguyện sau xử lý đạt TNC ≥ $50x10^7$ tế bào và 91,69% các đơn vị MCR tình nguyện sau xử lý đạt CD34+ ≥$1,25x10^6$ tế bào. Các yếu tố như trọng lượng trẻ sơ sinh, tuổi thai khi thu thập có tương quan thuận với thể tích MCR thu thập cũng như TNC trước xử lý. **Kết luận:** Hoạt động của chương trình MCR tình nguyện tại NHTBG BV.TMHH đã đạt hiệu quả, các đơn vị tế bào gốc MCR tình nguyện mà chúng tôi đang lưu trữ có thể đáp ứng được yêu cầu cấp phát nếu có phát sinh nhu cầu từ các NHTBG MCR cộng đồng trên thế giới.

Từ khóa: máu cuống rốn, ngân hàng máu cuống rốn, yếu tố sản khoa, TNC, thể tích, CD34+.

SUMMARY

EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF THE UMBILICAL CORD BLOOD DONATION PROGRAM AT THE STEM CELL BANK OF HCMC BLOOD TRANSFUSION & HEMATOLOGY HOSPITAL AFTER 5 YEARS

Objective: The Stem Cell Bank of Ho Chi Minh city Blood Transfusion & Hematology hospital has collaborated with Hung Vuong Hospital to perform the umbilical cord blood (UCB) donation program. This study aimed to summarize and evaluate the effectiveness of this program after 5 years. **Subjects and methods:** Cross sectional study of UCB units in the UCB donation program from July 2016 to December 2020. The sample size is 2.162 UCB units. **Results:** In total 2.162 UCB units, the exclusion rate was 54.9%. Two main reasons for exclusion were low volume and low number of TNC before processing. 98.15% of UCB units after processing have TNCs at least 50 x 10^7 , and 91.69% of UCB units after processing have CD34+ cells at least 1.25 x 10^6. Obstetric factors such as birth weight and gestational age have a positive correlation with collected volume and

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Trung Dũng
ĐT: 0918768870
Email: ttrungdung2013@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 15/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

TNCs before processing. **Conclusion:** The UCB donation program at The Stem Cell Bank of BTH has achieved effectiveness, and our stored UCB units can meet any demand for release if requested by other stem cell banks.

Keywords: umbilical cord blood, cord blood bank, obstetric factors, TNC, volume, CD34+ cells.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ năm 2016, NHTBG thuộc BV.TMHH kết hợp với Bệnh viện Phụ sản Hùng Vương tiến hành "Chương trình hiến MCR tình nguyện". Tiêu chuẩn túi MCR sau khi thu thập bao gồm: thể tích ≥ 80ml, tổng tế bào nhân (TNC) ≥100x10^7 tế bào, kết quả xét nghiệm sàng lọc virus âm tính, kết quả điện di huyết sắc tố (Hb) bình thường và kết quả cấy vi khuẩn-vi nấm âm tính. Đơn vị MCR không đạt các tiêu chuẩn trên sẽ bị loại bỏ.

Trong hoàn cảnh nguồn lực có hạn, việc quản lý chi phí là cần thiết, nếu loại bỏ nhiều đơn vị MCR sẽ gây tổn thất đến nguồn lực, từ đó chi phí ghép sẽ rất cao**.** Việc tổng kết và đánh giá tỉ lệ các đơn vị MCR đạt chuẩn giúp chúng tôi xem xét lại hiệu quả của mô hình phối hợp giữa bệnh viện phụ sản và NHTBG để điều chỉnh tốc độ thu thập, tiêu chuẩn chất lượng, cũng như trao đổi thông tin với các NHTBG khác. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả sau 5 năm chương trình hiến máu cuống rốn tình nguyện tại Ngân hàng Tế bào gốc - Bệnh viện Truyền máu Huyết học.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.162 mẫu MCR tình nguyện được thu thập, xử lý và lưu trữ từ 22/7/2016 đến 31/12/2020. Tất cả các mẫu đều được thu thập theo: Phương pháp trước sổ nhau; Hình thức sinh thường; Môi trường thu thập đảm bảo vô trùng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang – hồi cứu

2.2.2. Phương pháp tiến hành

2.2.3. Tiêu chuẩn chọn vào

Các hồ sơ MCR có đủ thông tin về đặc điểm của sản phụ, trẻ sơ sinh và túi MCR được đánh giá về: thể tích, thông tin trước xử lý (TNC, kết quả điện di Hb, kết quả sàng lọc virus), sau xử lý (số lượng tế bào nhân, số lượng tế bào CD34+, kết quả cấy vi khuẩn-vi nấm).

2.2.4. Tiêu chuẩn loại trừ: Loại trừ các hồ sơ bị thiếu thông tin.

2.2.5. Tiêu chí đánh giá hiệu quả của chương trình

Trên 95% các đơn vị sau xử lý đạt TNC ≥50x10^7 tế bào.

Trên 90% các đơn vị sau xử lý đạt CD34+ ≥1,25x10^6 tế bào.

Trên 50% các đơn vị sau xử lý đạt TNC ≥100x10^7 tế bào.

Tỷ lệ loại bỏ các đơn vị MCR từ 50-60%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

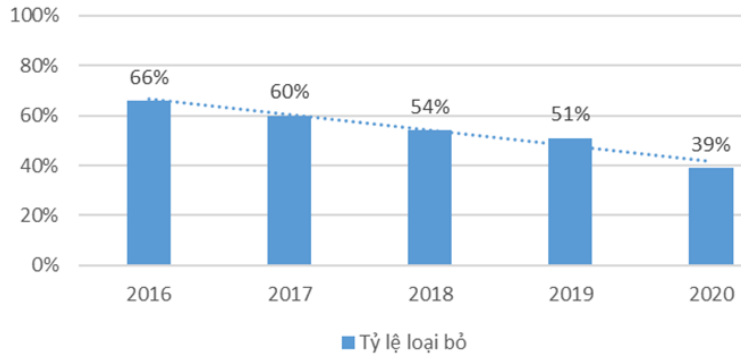
Trong số 2.162 mẫu MCR thu thập trong nghiên cứu, giới tính nam chiếm tỷ lệ cao hơn: 52,36% (1.132 trẻ). Đa số trẻ có trọng lượng từ 3.000 gram đến 4.000 gram (70,86%) và tuổi thai tính đến thời điểm thu thập MCR từ 38 tuần đến 40 tuần (79,79%). Sản phụ tham gia hiến tặng có tuổi từ 18 tuổi đến 45 tuổi và nhóm tuổi trên 25 tuổi chiếm đa số (77,52%).

3.2. Tỷ lệ loại bỏ các đơn vị MCR không đạt tiêu chuẩn trước xử lý, sau xử lý và theo từng nhóm nguyên nhân

Bảng 1. Đặc điểm đơn vị MCR loại bỏ ở giai đoạn trước xử lý

Thông số (N=2.162)		**Kết quả**	
Đơn vị MCR bị loại bỏ ở Giai đoạn trước xử lý	Nguyên nhân: Thể tích thu thập <80 ml	726 (33,58%)	**1.166 (53,93%)**
	Nguyên nhân: TNC trước xử lý <100x10^7 tế bào	359 (16,6%)	
	Nguyên nhân: Kết quả sàng lọc virus dương tính	17 (0,79%)	
	Nguyên nhân: Kết quả điện di Hb có bất thường	64 (2,96%)	
Đơn vị MCR bị loại bỏ ở Giai đoạn sau xử lý	Nguyên nhân: Kết quả cấy vi khuẩn - vi nấm dương tính	**21 (0,97%)**	
Tổng số đơn vị MCR bị loại bỏ		**1.187 (54,9%)**	
Tổng số đơn vị TBGMCR đưa vào lưu trữ		**975 (45,1%)**	

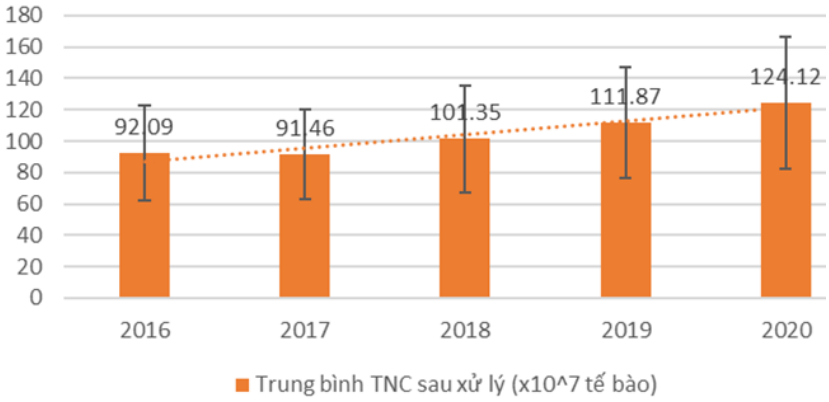
Tỷ lệ loại bỏ ở giai đoạn trước xử lý là 53,93%, ở giai đoạn sau xử lý là 0,97%. Trong đó, hai nguyên nhân loại bỏ phổ biến nhất là thể tích thu thập dưới 80 ml (33,58%) và TNC trước xử lý dưới 100x10^7 tế bào (16,6%); các nguyên nhân khác bao gồm: kết quả sàng lọc virus dương tính: 0,79%; kết quả điện di Hb có bất thường: 2,96% và kết quả cấy vi khuẩn-vi nấm dương tính: 0,97%.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ loại bỏ các đơn vị MCR qua các năm

Tỷ lệ loại bỏ các đơn vị MCR không đạt tiêu chuẩn trong giai đoạn 2016 - 2020 là 54,9% và có xu hướng giảm dần theo năm.

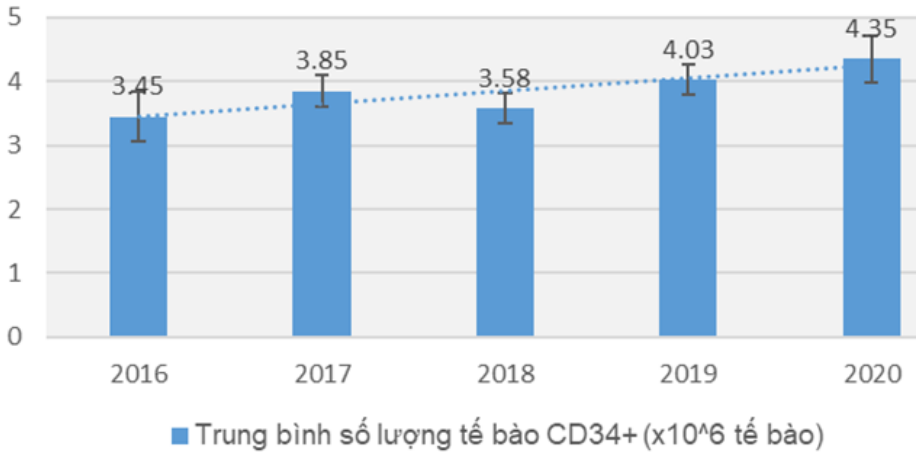
3.3. Tỷ lệ đơn vị TBGMCR sau xử lý đạt TNC tối thiểu 50 x 10^7 tế bào



Biểu đồ 2. Trung bình TNC sau xử lý qua các năm

Trong tổng số 975 đơn vị TBGMCR được lưu trữ, hầu hết (98,15%) đạt yêu cầu quy định tại điểm D8.2, tiêu chuẩn NetCord-FACT phiên bản 7: TNC sau xử lý ≥50x10^7 tế bào. Đồng thời, chúng tôi đạt mục tiêu do BV.TMHH tự xây dựng: trên 50% đơn vị TBGMCR có TNC sau xử lý ≥100x10^7 tế bào (chúng tôi đạt 54%). Trung bình TNC sau xử lý các năm đều đạt cao hơn 50 x 10^7 tế bào, cao nhất trong năm 2020, thấp nhất trong năm 2017 và có xu hướng tăng dần theo năm.

3.4. Tỷ lệ đơn vị TBGMCR sau xử lý đạt CD34+ tối thiểu 1,25 x 10^6 tế bào



Biểu đồ 3. Trung bình số lượng tế bào CD34+ qua các năm

91,69% đơn vị TBGMCR đạt CD34+ ≥1,25x10^6 tế bào. Trung bình số lượng tế bào CD34+ các năm đều > 1,25 x 10^6 tế bào, cao nhất trong năm 2020, thấp nhất trong năm 2016 và có xu hướng ngày càng tăng qua từng năm. Chúng tôi xác định được mối tương quan thuận giữa số lượng tế bào CD34+ với thể tích MCR thu thập cũng như TNC trước xử lý.

3.5. Tương quan giữa các yếu tố sản khoa với thành phần MCR

Bảng 2. Tương quan giữa các yếu tố sản khoa với thành phần MCR

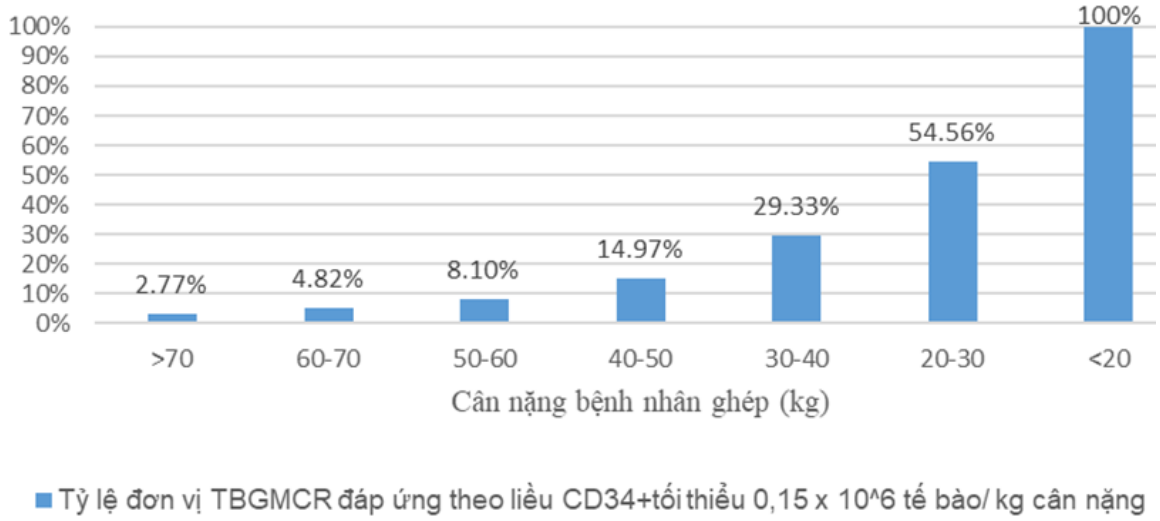
		Tuổi sản phụ	Giới tính trẻ sơ sinh	Trọng lượng trẻ sơ sinh	Tuổi thai khi thu thập
Thể tích MCR thu thập (N=2.162)	Giá trị kiểm định	r=0,0294	z=1,405	r=0,25	r=0,0645
	p	>0,05	>0,05	**<0,05**	**<0,05**
TNC trước xử lý (N=1.436)	Giá trị kiểm định	r=0,0082	z=1,193	r=0,1501	r=0,1028
	p	>0,05	>0,05	**<0,05**	**<0,05**

Từ kết quả nghiên cứu (Bảng 2), có mối tương quan thuận giữa trọng lượng trẻ sơ sinh với thể tích MCR thu thập (Y = 0,02x +33,48) cũng như TNC trước xử lý (Y = 0,02x + 55,99). Tuổi thai khi thu thập tương quan thuận với thể tích MCR thu thập (Y = 2,18x + 17,85) cũng như TNC trước xử lý (Y = 5,86x – 93,73).

IV. BÀN LUẬN

Hoạt động sàng lọc, lựa chọn sản phụ hiến MCR cũng như kỹ thuật thu thập của

bệnh viện phụ sản và kỹ thuật xử lý của NHTBG đã cải thiện đáng kể qua từng năm. Tỷ lệ loại bỏ là 54,9% phù hợp với yêu cầu (50%-60%) mà BV.TMHH đặt ra cho chương trình MCR tình nguyện. Tỷ lệ này thấp hơn so với các ngân hàng MCR trên thế giới như Nuevo León –Mexico (66%) [4]. Đa số đơn vị MCR bị loại bỏ do nguyên nhân thể tích thu thập < 80 ml (33,58%), thấp hơn so với ngân hàng MCR có cùng ngưỡng thể tích như Nuevo León - Mexico (39,6%) [4]. Nếu so sánh ở ngưỡng thể tích thu thập khác (≥60ml), tỷ lệ đơn vị MCR bị loại bỏ của chúng tôi vẫn thấp hơn so với Ngân hàng MCR Quảng Châu [7]. Xét về tỷ lệ loại bỏ do TNC trước xử lý, tỷ lệ loại bỏ 16.6% của chúng tôi thấp hơn khi so với nhóm các ngân hàng MCR tại Hàn Quốc (20,96%) [13]. Tỷ lệ đơn vị MCR đạt TNC sau xử lý ≥50x10^7 tế bào đạt 98,15%, cao hơn so với Mannheim - Đức (92,8%) [10]. Trung bình TNC sau xử lý (x10^7 tế bào) tại BV.TMHH (102,73±36,78) cao hơn so với Valencia -Tây Ban Nha (101,67±41,74) [5]. Như vậy, có thể nói, công tác thu thập MCR ở NHTBG BV.TMHH đã được thực hiện tốt.



Biểu đồ 4. Tỷ lệ đơn vị TBGMCR đáp ứng cân nặng bệnh nhân ghép theo liều số lượng tế bào CD34+ ≥0,15 x 10^6 tế bào/ kg cân nặng

Theo khuyến cáo mới nhất (năm 2019) của Trung tâm Nghiên cứu Ghép Tủy và Máu Quốc tế (CIBMTR) và Chương trình Người hiến tủy Quốc gia –Hoa Kỳ (NMDP) [3], đối với trường hợp ghép đơn TBGMCR lưu trữ đông lạnh thì liều CD34+ ≥0,15 x 10^6 tế bào/ kg cân nặng bệnh nhân. Như vậy, chúng tôi có 975 đơn vị (100%) đạt liều số lượng tế bào CD34+ cho bệnh nhân có cân nặng dưới 20 kg; đối với bệnh nhân trên 70kg có 27 đơn vị đạt.

Số lượng tế bào CD34+ của đơn vị TBGMCR càng cao có tương quan đến kết quả mọc thành công của mảnh ghép [2]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng có mối tương quan tuyến tính thuận giữa thể tích MCR thu thập với số lượng tế bào CD34+. Đồng thời, theo phương trình hồi quy tuyến tính, với yêu cầu CD34+ ≥1,25 x10^6 tế bào thì ngưỡng thể tích MCR thu thập ≥ 80 ml mà hiện tại chúng tôi đang áp dụng là phù hợp.

Theo nghiên cứu của chúng tôi: không có mối tương quan giữa tuổi sản phụ đối với thể tích MCR cũng như TNC trước xử lý. Kết quả này phù hợp với đa số các nghiên cứu đã công bố trên thế giới [9]. Tuy một số nghiên cứu cũng cho rằng TNC trước xử lý có tương quan với tuổi sản phụ nhưng tác giả cũng thừa nhận có thể sự khác biệt đến từ phương pháp thu thập, đặc điểm di truyền và chủng tộc [5]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Phương (2020), Nguyễn Thanh Bình (2019) cũng cho rằng không có sự tương quan giữa tuổi người mẹ với các chỉ số chất lượng TBGMCR [1], [12]. Trọng lượng của trẻ (liên quan đến thể tích MCR) cũng như TNC liên quan đến sự phát triển của thai nhi và yếu tố di truyền nên không thể đưa ra mối liên hệ với giới tính và kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với lập luận này [8].

Trong nghiên cứu này, phần lớn mẫu có tuổi thai ≥ 38 tuần, nằm trong tiêu chuẩn do NetCord khuyến cáo và hiện nay hầu hết các NHTBG áp dụng khi thu thập mẫu [15]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi thai tương quan thuận với thể tích MCR và TNC trước xử lý. Tuổi thai tăng dần có liên quan đến tăng trọng lượng bánh nhau cũng như tăng lượng máu trong nhau thai [11]. Bên cạnh đó, thời gian mang thai dài liên quan đến TNC tăng [14].

Trọng lượng em bé tương quan thuận với thể tích MCR và TNC trước xử lý. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác và thông qua kỹ thuật siêu âm đánh giá cân nặng thai nhi có thể dự đoán thể tích máu cuống rốn [8], [14]. Trẻ sơ sinh có mức cân nặng lớn hơn 2.500 gram được xem là khỏe mạnh hơn và có số lượng TBG hệ tạo máu cao hơn [2].

Từ kết quả phân tích, để TNC trước xử lý ≥100 x10^7 tế bào thì trọng lượng trẻ sơ sinh ≥ 2.201 gram; để thể tích MCR thu thập ≥80 ml thì trọng lượng trẻ sơ sinh ≥ 2.326 gram. Theo quy định của NetCord, với tuổi thai dưới 34 tuần, cần đánh giá mức độ an toàn của người hiến. Đồng thời, theo tiêu chuẩn của WHO: với tuổi thai 36 tuần sẽ đạt cân nặng bé trung bình 2.783 gram đối với nam, 2.698 gram đối với nữ và nếu trẻ dưới 2.500 gram thì được xem là nhẹ cân, không khỏe mạnh [6]. Như vậy, ở tuổi thai 36 tuần sẽ đảm bảo trẻ khỏe mạnh để hiến MCR; đồng thời đáp ứng ngưỡng trọng lượng và tuổi thai để TNC trước xử lý và thể tích MCR thu thập đạt chuẩn.

V. KẾT LUẬN

Hoạt động của chương trình MCR tình nguyện tại NHTBG BV.TMHH đạt hiệu quả, đáp ứng được các tiêu chí đã đặt ra: Tỷ lệ loại bỏ các đơn vị MCR TN không đạt tiêu chuẩn là 54,9%; tỷ lệ loại bỏ ở giai đoạn trước xử lý là 53,93%; ở giai đoạn sau xử lý là 0,97%; Hai nguyên nhân loại bỏ phổ biến nhất là thể tích thu thập < 80 ml (33,58%) và TNC trước xử lý <100x10^7 tế bào (16,6%); Có 98,15% các đơn vị TBGMCR sau xử lý đạt TNC ≥ 50x10^7 tế bào và 91,69% các đơn vị TBGMCR sau xử lý đạt CD34+ ≥1,25x10^6 tế bào. Các yếu tố như trọng lượng trẻ sơ sinh, tuổi thai khi thu thập có tương quan thuận với thể tích MCR thu thập cũng như TNC trước xử lý. Các đơn vị TBGMCR mà chúng tôi đang lưu trữ có thể đáp ứng được yêu cầu cấp phát nếu phát sinh từ các NHTBG trên thế giới.

Chúng tôi kiến nghị: Nâng ngưỡng tuổi thai khi thu thập ≥36 tuần, giữ nguyên ngưỡng TNC trước xử lý ≥100x10^7 tế bào và nâng ngưỡng thể tích MCR thu thập ≥95 ml;

Đồng thời tiếp tục duy trì và tăng cường công tác tập huấn thu thập-tuyển chọn MCR cho các nhân viên chuyên trách tại bệnh viện phụ sản; Mở rộng mô hình hợp tác: bệnh viện sản khoa - ngân hàng TBG, hướng tới đa dạng nguồn cung cấp từ nhiều bệnh viện sản khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thanh Bình (2019).** Khảo sát một số chỉ số huyết học và chất lượng mẫu máu cuống rốn lưu trữ tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp Chí Nghiên Cứu Học*, 123(7), 15.
2. **Chandra T., Afreen S., and Gupta A. (2012).** Does Umbilical Cord Blood-derived CD34+ Cell Concentration Depend on the Weight and Sex of a Full-term Infant?. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34(3), 4.
3. **Dehn J., Spellman S., Hurley C.K. et al. (2019).** Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood*, 134(12), 924–934.
4. **Jaime-Perez J.C., Monreal-Robles R., Colunga-Pedraza J. et al. (2012).** Cord blood banking activities at a university hospital in northeast Mexico: an 8-year experience. *Transfusion (Paris)*, 52(12), 2606–2613.
5. **Solves P., Perales A., Mirabet V. et al. (2004).** Optimizing donor selection in a cord blood bank: Optimizing cord blood banking. *Eur J Haematol*, 72(2), 107–112.
6. **World Health Organization (2022),** *"WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant*" World Health Organization, Geneva, p137.
7. **Wu J.Y., Liao C., Xu Z.P. et al. (2006).** Banking and transplantation of umbilical cord blood in Guangzhou, China. *Cytotherapy*, 8(5), 488–497.
8. **Cobellis L., Castaldi M.A., Trabucco E. et al. (2013).** Cord blood unit bankability can be predicted by prenatal sonographic parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 170(2), 391–395.
9. **Faivre L., Couzin C., Boucher H. et al. (2018).** Associated factors of umbilical cord blood collection quality. *Transfusion (Paris)*, 58(2), 520–531.
10. **Lauber S., Latta M., Klüter H. et al. (2010).** The Mannheim cord blood bank: experiences and perspectives for the future. *Transfus Med Hemotherapy*, 37(2), 90–97.
11. **Mousavi S.H., Abroun S., Zarrabi M. et al. (2017).** The effect of maternal and infant factors on cord blood yield. *Pediatr Blood Cancer*, 64(7), e26381.
12. **Nguyen P.H., Nguyen V.-T., Chu T.T. et al. (2020).** Factors affecting human umbilical cord blood quality before cryopreservation: the importance of birth weight and gestational age. *Biopreservation Biobanking*, 18(1), 18–24.
13. **Park M., Koh H., and Lee Y.-H. (2019).** Repurposing the public cord blood bank inventory in Korea to enhance cord blood use. Transfus Apher Sci, 58(3), 332–336.
14. **Santos S.V., Barros S.M., Santos M.S. et al. (2016).** Predictors of high-quality cord blood units. *Transfusion (Paris)*, 56(8), 2030–2036.
15. **Therapy F. for the A. of C. (2013).** NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration.

KHẢO SÁT TỈ LỆ CÁC LOẠI HUYẾT SẮC TỐ TRONG MÁU CUỐNG RỐN TẠI KHOA NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phạm Thị Kim Ngân[1], Lâm Trần Hòa Chương[1], Nguyễn Thị Thu Hiền[1], Nguyễn Vinh Hiển[1], Trần Hồng Trúc[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xét nghiệm điện di sàng lọc MCR giúp phát hiện và điều trị sớm các bệnh lý huyết sắc tố cho trẻ ngay khi sinh, đồng thời hỗ trợ chọn lọc xử lý và lưu trữ những mẫu MCR đạt tiêu chuẩn. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm cung cấp một cái nhìn tổng quan về sự tồn tại của các loại huyết sắc tố trong mẫu MCR tại KNHTBG-BVTMHH. **Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm của mẫu MCR nghiên cứu. Xác định mối liên hệ giữa thành phần Hb trong mẫu MCR với nồng độ Hb và tuổi thai nhi. Bước đầu xây dựng khoảng giá trị tham chiếu cho chỉ số %HbF, %HbA, %HbA2 của mẫu MCR. **Đối tượng và phương pháp:** Tất cả mẫu máu cuống rốn được thu thập tại KNHTBG-BVTMHH từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 12 năm 2022. Mô tả cắt ngang hồi cứu. **Kết quả:** Nghiên cứu được thực hiện trên 945 mẫu MCR có tuổi thai trung bình là 38,6 ± 1,3 tuần và nồng độ Hb trung bình là 11,3 ± 1,9 g/dL. Có 11 tổ hợp kiểu hình Hb được tìm thấy trong đó 2 tổ hợp chỉ gồm Hb bình thường và 9 tổ hợp có ít nhất 1 Hb bất thường. Tỉ lệ hiện diện HbF và HbA là 100%, HbA2 là 44,3%, Hb Bart là 5,2%, HbE là 1,8%, HbH là 0,2%, Hb khác là 0,3%. Tuổi thai tương quan thuận với %HbA và tương quan nghịch với %HbF. Tỉ lệ hiện diện HbA2 tăng dần theo tuổi thai. Hb Bart có liên quan đến sự giảm nồng độ Hb của mẫu MCR. Khoảng giá trị tham chiếu HbF: 70,4 – 91,1%, HbA: 8,2 – 28,9%, HbA2: 0,0 – 0,3%. **Kết luận:** Chúng tôi thấy rằng tỉ lệ Hb bất thường và sự đa dạng trong các tổ hợp kiểu hình Hb trong mẫu MCR ghi nhận được trong nghiên cứu này là khá đáng kể. Những yếu tố trên nên được chú trọng hơn để nâng cao chất lượng mẫu MCR lưu trữ.

Từ khóa: Máu cuống rốn, tỉ lệ huyết sắc tố, điện di máu cuống rốn.

SUMMARY

SURVEY ON THE RATIO OF HEMOGLOBINS IN UMBILICAL CORD BLOOD AT THE STEM CELL BANKING DEPARTMENT OF THE BLOOD TRANFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Umbilical cord blood (UCB) electrophoresis helps detect hemoglobinopathies early at birth from which blood banks can select and store quality samples. We conducted this study to provide an overview of the existence of hemoglobin types in UCB samples at Stem Cell Banking Department of the Blood Tranfustion and Hematology Hospital. **Objectives:** To describe some characteristics of researched UCB samples. To determine the relationship between hemoglobin composition in UCB samples with hemoglobin concentration and gestational age. To initially build a reference range for the

[1]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Kim Ngân
ĐT: 0909690757
Email: nganptk@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 19/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

%HbF, %HbA, %HbA2 index of the UCB sample. **Subjects and Methods:** All cord blood samples were collected at The Stem Cell Banking Department of the Blood Transfusion and Hematology Hospital from January 2021 to December 2022. Retrospective cross-sectional description. **Results:** The analysis was performed on 945 UCB samples whose mean gestational age was 38,6 ± 1,3 weeks and Hb concentration was 11,3 ± 1,9 g/dL.. There were 11 combinations of Hb phenotype had been found, of which 2 combinations included only normal Hb and 9 combinations had at least 1 abnormal Hb. The prevalence of HbF and HbA was 100%, HbA2 was 44,3%, Hb Bart was 5,2%, HbE was 1,8%, HbH was 0,2%, other Hb was 0,3%. Gestational age was positively correlated with %HbA and negatively correlated with %HbF. The prevalence of HbA2 increased with gestational age. Hb Bart was associated with a decrease in the Hb concentration of the UCB sample. Reference range of the HbF: 70,4 – 91,1%, HbA: 8,2 – 28,9%, HbA2: 0,0 – 0,3%. **Conclusion:** In this study, we found that the abnormal Hb ratio and the diversity in hemoglobin combinations were quite significant. These factors need to be paid more attention to improve the quality of UBC samples selected for storage.

Keywords: Umbilical cord blood, hemoglobin ratio, hemoglobin electrophoresis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm điện di sàng lọc MCR giúp phát hiện và điều trị sớm các bệnh lý huyết sắc tố cho trẻ ngay khi sinh, đồng thời hỗ trợ chọn lọc những mẫu MCR đạt tiêu chuẩn cho lưu trữ. Có rất nhiều quốc gia trên thế giới đã xây dựng các chương trình xét nghiệm sàng lọc lý hemoglobin cho trẻ ngay khi sinh và ghi nhận những tỉ lệ hemoglobin trong MCR rất khác nhau. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm cung cấp một cái nhìn tổng quan về sự hiện diện của các loại huyết sắc tố và bước đầu xây dựng khoảng giá trị tham chiếu cho các loại huyết sắc tố trong mẫu MCR áp dụng thực tế tại KNHTBG-BVTMHH. Đề tài được thực hiện với các mục tiêu nghiên cứu như sau:

- Mô tả một số đặc điểm của mẫu MCR tại NHTBG-BVTMHH từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2022;
- Xác định mối liên hệ giữa thành phần Hb trong mẫu MCR với nồng độ Hb và tuổi thai nhi;
- Bước đầu xây dựng khoảng giá trị tham chiếu cho chỉ số %HbF, %HbA, %HbA2 của mẫu MCR.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả mẫu máu cuống rốn được thu thập tại KNHTBG-BVTMHH từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 12 năm 2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Sản phụ tình nguyện hiến tặng hoặc lưu trữ MCR và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Có xét nghiệm âm tính với virus HIV, HBV, HCV, giang mai; không sốt trên 38^{o}C trong thời điểm sinh con.

Thai từ đủ 25 tuần tuổi đối với mẫu MCR dịch vụ và đủ 34 tuần tuổi đối với mẫu MCR tình nguyện.

Trọng lượng túi MCR sau thu thập đạt tiêu chuẩn: đối với MCR dịch vụ >30 gram, đối với MCR tình nguyện đạt >85 gram.

Có kết quả xét nghiệm vi trùng hoặc/và vi nấm âm tính.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Đơn vị MCR bị xì, bể mà không thể khắc phục được.

Các đơn vị MCR được chỉ định hủy theo yêu cầu của sản phụ hoặc theo các đề nghị khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2.2.2. Các biến số nghiên cứu

Tỉ lệ hiện diện các loại Hb. Trong đó Hb bình thường gồm HbF, HbA, HbA2 và bất thường gồm Hb Bart, HbH, HbE và Hb khác.

Tỷ lệ phần trăm mỗi loại hemoglobin trong mẫu MCR.

Số đỉnh Hb trên kết quả điện di.

Tuổi thai nhi.

Chỉ số nồng độ Hemoglobin mẫu MCR.

2.2.3. Vật liệu nghiên cứu

Máy điện di hemoglobin Capillary Electrophoresis 2.

Máy xét nghiệm công thức máu Siemens Advia 2120i.

2.2.4. Phương pháp xử lý thống kê

Phép kiểm T-Test, one-way Anova, Kruskal Wallis.

Tương quan Spearman.

Giá trị p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20 Và MedCalc 12.4.0.

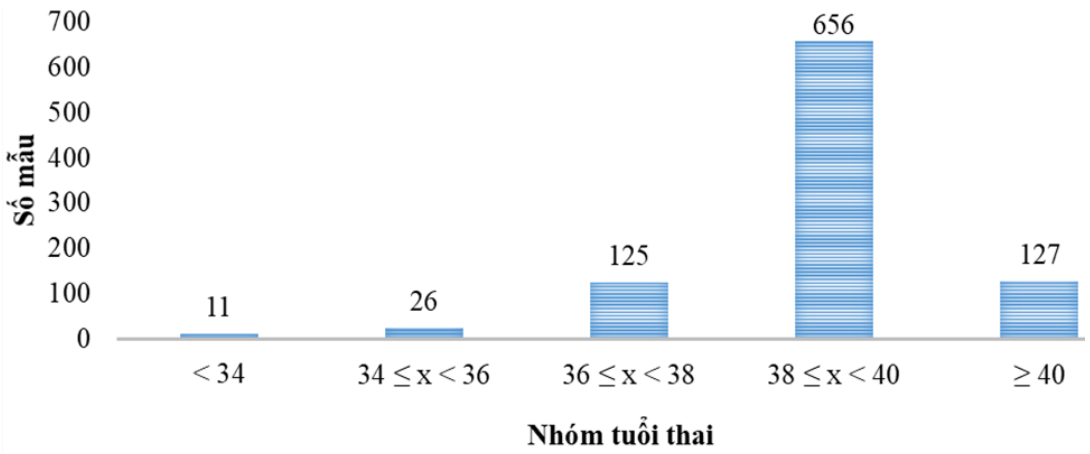
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2022, số lượng mẫu MCR thu thập tại KNHTBG - BVTMHH đạt tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ là 945 mẫu.

3.1. Một số đặc điểm mẫu nghiên cứu

Nồng độ Hb trung bình của mẫu MCR được ghi nhận là 11,3 ± 1,9 g/dL.

Tuổi thai trung bình của mẫu MCR ghi nhận được là 38,6 ± 1,3 tuần.



Biểu đồ 1. Phân bố mẫu MCR theo các nhóm tuổi thai

Chúng tôi ghi nhận số mẫu có tuổi thai 38-40 tuần chiếm đa số 69,4%, tuy nhiên nhóm dưới 38 tuần cũng khá đáng kể chiếm 17,2%.

Bảng 1. Tỉ lệ các loại Hb trong mẫu MCR

Loại Hemoglobin	Tần suất (n=945)	Tỷ lệ (%)	Trung vị	Tứ phân vị
HbF	945	100	83,0	78,5 – 85,9
HbA	945	100	16,9	14,0 – 21,0
HbA2	419	44,3	0,2	0,1 – 0,2
Hb Bart	49	5,2	3,0	1,7 – 4,1

HbE*	17	1,8	3,9*	3,9 ± 1,1*
HbH	2	0,2	0,15	0,1 – 0,2
Hb khác	3	0,3	0,2	0,2 – 1,75

**: Trung bình ± độ lệch chuẩn*

Trong nghiên cứu này, HbF và HbA được ghi nhận có mặt trong tất cả mẫu MCR. HbA2 hiện diện trong 44,3% mẫu. Các Hb bất thường Hb Bart, HbE, HbH và Hb khác chiếm tỉ lệ lần lượt là 5,2%, 1,8%, 0,2%, 0,3%.

Bảng 2. Tổ hợp các kiểu hình Hb trong mẫu MCR

Kiểu hình	Số đỉnh	Tổ hợp	Tần suất (n=945)	Tỷ lệ (%)
Hb bình thường	**2**	HbF/A	501	53,0
Hb bất thường	**3**	HbF/A/A2	378	40,0
		HbF/A/Bart	16	1,7
		HbF/A/E	6	0,6
		HbF/A/khác	1	0,1
	4	HbF/A/A2/Bart	28	3,0
		HbF/A/A2/E	10	1,1
		HbF/A/Bart/E	1	0,1
		HbF/A/Bart/H	1	0,1
	5	HbF/A/A2/Bart/H	1	0,1
		HbF/A/A2/Bart/khác	2	0,3

Sự xuất hiện các Hb trong MCR tạo nên 11 tổ hợp kiểu hình, trong đó có 2 tổ hợp chỉ gồm các Hb bình thường chiếm 93% và 9 tổ hợp còn lại gồm ít nhất 1 Hb bất thường chiếm 7% số mẫu.

3.2. Mối liên hệ giữa thành phần Hb mẫu MCR với nồng độ Hb và tuổi thai

Bảng 3. So sánh nồng độ trung bình Hb giữa các nhóm kiểu hình

	Tần suất (n=945)	Nồng độ Hb trung bình (g/dl)	Giá trị p
Kiểu hình			
Hb bình thường	879	11,4 ± 1,9	**0,001***
Hb bất thường	66	10,6 ± 1,8	
Số đỉnh			
2	501	11,41 ± 1,98	**0,009****
3	401	11,25 ± 3,17	
4	40	10,43 ± 3,49	
5	3	10,28 ± 1,55	

**: Phép kiểm T-Test*

***: Phép kiểm One-way Anova*

Chúng tôi thấy rằng nồng độ Hb trung bình của nhóm MCR chỉ có Hb bình thường cao hơn so với nhóm có Hb bất thường (p<0,01). Dữ liệu thu thập được cũng cho thấy nồng độ Hb giảm dần khi càng có nhiều đỉnh Hb bất thường trên kết quả điện di MCR (p<0,01).

Bảng 4. Nồng độ Hb trung bình giữa nhóm có và không hiện diện Hb Bart

Hiện diện Hb		Nồng độ Hb trung bình (g/dl)	Giá trị p
Hb Bart	Không	11,3 ± 1,89	**<0,001**
	Có	10,3 ± 1,74	

Phép kiểm T-Test

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Hb trung bình của nhóm có hiện diện Hb Bart thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không hiện diện Hb Bart (p<0,01). Trong khi không có sự khác biệt giữa hai nhóm có và không hiện diện HbA2 và HbE.

Bảng 5. So sánh tỉ lệ HbF và HbA theo các nhóm tuổi thai nhi

	Tuổi thai nhi					Giá trị p	Hệ số tương quan	Giá trị p
	<34	**34 ≤ x < 36**	**36 ≤ x < 38**	**38 ≤ x <40**	**≥40**			
%HbF	90,9	90,1	85,5	82,6	79,1	**<0,001**	r = -0,402	**<0,001**
%HbA	9,4	9,7	11,3	17,3	20,7	**<0,001**	r = 0,405	**<0,001**

Phép kiểm Kruskal Wallis, Tương quan Spearman

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ %HbF có mối tương quan nghịch biến và tỉ lệ %HbA có mối tương quan đồng biến với tuổi thai hệ số tương quan lần lượt là -0.402 và 0.405 (p<0,01).

Bảng 6. So sánh tỉ lệ hiện diện HbA2 giữa các nhóm tuổi thai

	Tuổi thai nhi					Giá trị p
	<34	**34 ≤ x <36**	**36 ≤ x< 38**	**38 ≤ x<40**	**≥40**	
N=945	11	26	125	656	127	
HbA2	2 18,2%	1 3,8%	22 17,6%	304 46,3%	90 70,9%	**<0,001**

Phép kiểm Kruskal Wallis

Khi xem xét tỉ lệ hiện diện HbA2 theo các nhóm tuổi thai, chúng tôi thấy rằng sự hiện diện HbA2 từ nhóm tuổi thai từ ≥ 34 tuần có xu hướng tăng dần (p<0,01). Trong khi sự hiện diện các Hb Bart, HbE không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi thai.

3.3. Khoảng giá trị tham khảo tỉ lệ hemoglobin bình thường mẫu MCR

Bảng 7. Khoảng giá trị tham khảo của các trị số %HbF, %HbA, %HbA2

Trị số tham chiếu	Giới hạn tham chiếu thấp (CI 90%)	Giới hạn tham chiếu cao (CI 90%)	Khoảng giá trị tham khảo (%)
%HbF	70,4 (69,7 – 71,2)	91,1 (90,8 – 91,6)	70,4 – 91,1
%HbA	8,2 (7,7 – 8,7)	28,9 (27,7 – 29,5)	8,2 – 28,9
%HbA2	0,1 (0,1 – 0,1)	0,3 (0,3 – 0,3)	0,0 – 0,3

Khoảng giá trị tham khảo đối với tỉ lệ Hb bình thường MCR ghi nhận được trong nghiên cứu này lần lượt là HbF: 70,4 – 91,1%, HbA: 8,2 – 28,9%, HbA2: 0.0 – 0,3%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của mẫu MCR nghiên cứu

Theo các cơ sở lý thuyết về sinh lý tạo máu, quá trình hình thành và thay đổi của

huyết sắc tố có mối liên hệ mật thiết với các thời kỳ phát triển của cá thể, do đó mà tuổi thai là một yếu tố quan trọng. Tuổi thai trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 38,6±1,3 tuần tương đương 38,8± 1,5 tuần của tác giả Wan Mohd Saman [6]. Tuy nhiên hơi thấp hơn so với giá trị 39,4±0,9 tuần trong nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế [2]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng có sự dàn trải giá trị tuổi thai khá rộng từ nhóm < 34 tuần đến ≥ 40 tuần, những mẫu MCR có tuổi thai <38 tuần chiếm tỉ lệ khá đáng kể 17,2%.

Nồng độ Hb trung bình mẫu MCR trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được là 11,3±1,9 g/dl. Chỉ số nồng độ Hb trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương các giá trị ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Duyên là 10,6±1,53 g/dl [1]. Tuy nhiên thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế là 15,68±1,52 g/dl và Wan Mohd Saman là 15,35±1,65 g/dl [2], [6]. Chúng tôi nhận thấy rằng các yếu tố như tình trạng thiếu máu ở người mẹ, giới tính thai nhi, đường sinh, tuổi thai,…có thể ảnh hưởng đến nồng độ Hb trong MCR. Các yếu tố nêu trên chưa được khảo sát đầy đủ trong nghiên cứu này do đó chưa đủ bằng chứng để kết luận nguyên nhân gây nên sự chênh lệch nồng độ so với các nghiên cứu khác, đó cũng là một phần hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

Theo các số liệu chúng tôi thu được về thành phần các loại Hb bình thường của mẫu nghiên cứu, hai loại HbF và HbA được ghi nhận sự hiện diện ở tất cả các mẫu MCR. Điều này cũng phù hợp với lý thuyết về sinh lý tạo máu ở thai nhi. HbA2 được chúng tôi ghi nhận có mặt trong 44,3% (419/945) mẫu MCR cao hơn tỉ lệ hiện diện trong nghiên cứu của Wan Mohd Saman là 20,3% (61/300) [6]. Tỉ lệ hiện diện Hb Bart trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,3% (49/945), đây là loại Hb bất thường có mặt nhiều nhất trong các mẫu MCR. Chúng tôi còn thấy rằng Hb Bart thường hiện diện cùng các Hb bất thường khác, có mặt trong 6/9 nhóm kiểu hình có Hb bất thường. HbE là Hb bất thường phổ biến thứ hai sau Hb Bart. Tỉ lệ này gần bằng tỉ lệ 1,5% trong nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế [2]. Hb H và Hb khác tồn tại trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi với một tỉ lệ rất thấp và không đáng kể. Trong nghiên cứu này, với việc ghi nhận 11 tổ hợp kiểu hình Hb khác nhau, chúng tôi thấy rằng các loại Hb có kiểu hình đa dạng hơn trong nghiên cứu của tác giả Wan Mohd Saman với chỉ 6 kiểu tổ hợp [6].

4.2. Mối liên hệ giữa thành phần Hb với nồng độ Hb mẫu MCR và tuổi thai nhi.

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận nồng độ Hb trung bình của nhóm MCR chỉ gồm Hb bình thường cao hơn nhóm có Hb bất thường (p=0,001). Từ đây, chúng tôi thấy rằng sự giảm nồng độ Hb trong các bệnh lý Hb có thể xảy ra khá sớm và biểu hiện ngay trên mẫu MCR cùng với sự hiện diện các Hb bất thường. Số đỉnh Hb trên kết quả điện di đại diện cho tính đa dạng trong thành phần Hb của mẫu MCR, trong nghiên cứu này chúng tôi thấy có sự giảm dần nồng độ Hb giữa các nhóm mẫu MCR có 2,3,4,5 loại Hb (p=0,009), mặc dù hệ mức độ tương quan là rất thấp, chúng tôi vẫn ghi nhận nồng độ Hb giảm 0,029 g/dl khi có thêm 1 Hb bất

thường. Từ những số liệu thu được, chúng tôi thấy rằng có sự giảm nồng độ Hb trong MCR khi có sự hiện diện thêm các Hb bất thường. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng nồng độ Hb trung bình của nhóm có hiện diện Hb Bart thấp hơn nhóm không hiện diện có ý nghĩa thống kê (p=0,000). Trong khi không có sự khác biệt ở hai nhóm của HbA2 và HbE. Từ đây chúng tôi cho rằng sự hiện diện Hb Bart trong mẫu MCR có thể là yếu tố liên quan đến sự giảm nồng độ Hb của mẫu MCR. Nghiên cứu của tác giả Donna M. Regan và cộng sự cũng có đề cập đến sự tồn tại Hb Bart trong MCR với sự giảm của nồng độ Hb trên công thức máu đặt trưng cho tình trạng thiếu máu trên lâm sàng [5].

Các loại Hb hình thành và thay đổi theo các thời kỳ phát triển cá thể chính vì vậy tuổi thai là một yếu tố có liên quan mật thiết đến sự hiện diện của các loại Hb trong MCR từ giai đoạn thai nhi đến chu sinh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng khi tuổi thai nhi càng tăng tỉ lệ %HbA trong mẫu MCR càng tăng và %HbF càng giảm, mối tương này cũng được xác định trong nghiên cứu của tác giả Wu Fei [7]. HbA2 cũng được chúng tôi tìm thấy với tỉ lệ hiện diện tăng dần lần lượt là 3,8%, 17,6%, 46,3%, 70,9% ở các mẫu MCR ở tuổi thai từ 34 tuần đến trên 40 tuần, trong khi tỉ lệ hiện diện của HbE và Hb Bart không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi. Tuổi thai càng tăng sự hiện diện HbA2 ghi nhận được càng nhiều phù hợp với lý thuyết về sự tăng dần chuỗi δ – globin hình thành HbA2 từ tuần thứ 25 của thai kì đến thời kì sau sinh [4]. Tuy nhiên khác với %HbA, chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa tuổi thai và %HbA2 trong MCR, điều này cho thấy sự tăng chậm hơn của chuỗi δ-globin (hình thành HbA2) so với chuỗi β-globin (hình thành HbA) ở thai nhi. Từ những dữ liệu thu được, chúng tôi xác định rằng tuổi thai là một yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với tỉ lệ phần trăm HbF, HbA và tỉ lệ hiện diện HbA2 trong mẫu MCR.

4.3. Khoảng giá trị tham khảo của các trị số %HbF, %HbA, %HbA2 mẫu MCR

Trong nghiên cứu này, các khoảng giá trị tham chiếu được biểu thị dưới dạng trung vị (P2,5 – P97,5). Nghiên cứu của chúng tôi cùng phương pháp điện di mao quản với nghiên cứu của tác giả Suzane Dal Bó tại Brazil [3] và Wu Fei tại Chiết Giang, Trung Quốc [7] (Bảng 8), các khoảng tham chiếu thu được cũng khá tương đồng với nhau mặc dù %HbF trong nghiên cứu của chúng tôi có hơi cao hơn và %HbA có hơi thấp hơn. Nguyên nhân có thể do tỉ lệ mẫu MCR có tuổi thai dưới 38 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi là khá đáng kể 17,2%, trong khi điều kiện chọn mẫu của hai nghiên cứu còn lại là mẫu MCR đủ tháng (>38 tuần). Điều này cũng phù hợp với mối tương quan giữa tuổi thai và tỉ lệ %HbF, %HbA được tìm thấy trong nghiên cứu này.

Bảng 8. Bảng so sánh khoảng tham chiếu %HbF, %HbA, %HbA2 trong một số nghiên cứu

	Suzane Dal Bó (2016)	**WU Fei (2022)**	**Nghiên cứu của chúng tôi**
%HbF	62,7 – 89,4	67,5 – 88,9	70,4 – 91,1
%HbA	10,5 – 36,7	11,1 – 32,1	8,2 – 28,9
%HbA2	0,0 – 0,6	0,0 – 0,4	0,0 – 0,3

V. KẾT LUẬN

Những số liệu thu được từ nghiên cứu này đã cung cấp một cái nhìn khá toàn diện về đặc điểm của Hemoglobin trong mẫu MCR đang được lưu trữ tại KHNTBG - BVTMMHH. Nhìn chung với số lượng mẫu MCR lưu trữ theo yêu cầu chiếm 95%, chúng tôi thấy rằng tỉ lệ Hb bất thường và sự đa dạng trong các tổ hợp kiểu hình Hb ghi nhận được là khá đáng kể. Khoảng tham chiếu của trị số %HbF, %HbA, %HbA2 có thể được sử dụng làm dữ liệu tham khảo cho xét nghiệm điện di Hb MCR bằng phương pháp điện di mao quản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Duyên, Lê Thị Nghĩa, Nguyễn Thị Thúy Mậu và cộng sự. (2019).** Khảo sát một số chỉ số huyết học và chất lượng mẫu máu cuống rốn lưu trữ tại bệnh viện Nhi Trung Ương. Tạp chí nghiên cứu y học: p. 15-25.
2. **Trần Ngọc Quế, Lê Xuân Thịnh, Nguyễn Bá Khanh và cộng sự. (2016).** Nghiên cứu một số chỉ số xét nghiệm huyết học máu dây rốn của trẻ sơ sinh lưu trữ tế bào gốc tại Viện Huyết Học-Truyền Máu TW giai đoạn 2014 - 2016. Tạp chí Y học Việt Nam, 446: p. 527-534.
3. **Bó. S.D., F.K. de Oliveira Lemos, F.S. Pedrazzani, et al. (2016).** Reference interval determination of hemoglobin fractions in umbilical cord and placental blood by capillary electrophoresis. Clin Biochem, 49(6): p. 521-523.
4. **Grosso, M., R. Sessa, S. Puzone, et al.,** Molecular Basis of Thalassemia, in Molecular Basis of Thalassemia. 2012. p. 344-345.
5. **Regan. D.M., J.D. Wofford, K.A. McCormick, et al. (2004).** The Role of Hemoglobin Barts in Umbilical Cord Blood Harvest and Transplantation. Blood, 104(11): p. 5014.
6. **Wan Mohd Saman, W.A. R. Hassan, S. Mohd Yusoff, et al. (2016).** Potential use of cord blood for Hb E hemoglobinopathy screening programme using capillary electrophoresis. Malays J Pathol, 38(3): p. 235-239.
7. **Wu Fei, Shen Jiu-long, and D. Gang (2022).** Reference Values of Umbilical Cord Blood Routine and Hemoglobin Capillary Electrophoresis in Newborns in Zhejiang Province and Their Significance in the Diagnosis of Hemoglobinopathy. Journal of clinical transfusion and laboratory medicine 24(2): p. 239-243.

VAI TRÒ CỦA LỌC BẠCH CẦU TRONG TRUYỀN MÁU

Phù Chí Dũng[1], Trương Thị Kim Dung[1,2]

TÓM TẮT

Truyền máu là liệu pháp điều trị mang lại hiệu quả cao, đã cứu sống hàng triệu người. Máu có các thành phần máu hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và huyết tương. Bạch cầu là tế bào máu với chức năng chung là bảo vệ cơ thể chống nhiễm trùng. Tuy nhiên, truyền bạch cầu người cho có thể gây nhiều phản ứng bất lợi trong cơ thể người nhận. Bạch cầu là tế bào đích của các vi-rut: HIV, HTLV, CMV, EBV, HBV, HCV,…, bạch cầu tiết ra các men, các hóa chất trung gian, làm ảnh hưởng đến chất lượng các tế bào máu trong quá trình bảo quản, gây ra các phản ứng sốt, run, dị ứng, sốc. Gây phản ứng miễn dịch đồng loại hệ HLA. Phản ứng sốt không do tán huyết, kháng tiểu cầu, thải ghép… Lọc bạch cầu (Leukoreduction; Leukodepletion) là phương pháp làm giảm số lượng bạch cầu trong các chế phẩm máu. Y học hiện đại ngày càng có nhiều biện pháp giúp giảm thiểu nguy cơ của phản ứng truyền máu trong đó lọc bạch cầu với các phương pháp lọc bạch cầu và các tiêu chuẩn xác định chất lượng của sản phẩm được lọc bạch cầu đã được chứng minh là mang lại nhiều lợi ích cho người bệnh khi truyền máu.

Từ khóa: Lọc bạch cầu trong các chế phẩm máu Leukoreduction; Leukodepletion in Blood transfusion.

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Trương Thị Kim Dung
ĐT: 0913607677
Email: truongthikimdungdr@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

ROLE OF LEUKOREDUCTION IN BLOOD TRANSFUSION

Blood transfusion is a highly effective treatment that has saved millions of lives. Blood consists of red blood cells, white blood cells, platelets, and plasma. White blood cells are blood cells with the common function of defending the body against infection. However, infusion of donor WBC can cause many adverse reactions in the recipient's body, White blood cells are the target cells of viruses: HIV, HTLV, CMV, EBV, HBV, HCV,..., intermediate chemicals, enzymes secreted by white blood cells affect the quality of blood cells during storage, Causes fever, tremor, allergy, shock reactions. Induces HLA-type allogeneic immune response. Non-haemolytic febrile reaction, antiplatelet, GVHD, etc. Leukoreduction (Leukodepletion) is a method of reducing the number of white blood cells in blood products. Modern medicine increasingly offers measures to help reduce the risk of transfusion reactions and leukocyte filtration with leukocyte filtration methods and proven WBC-filtered product quality standards. There are many benefits to the patient when blood transfusion.

Keywords: Leukocyte filtration in blood products Leukoreduction; Leukodepletion in Blood transfusion.

MỤC TIÊU:

- Tổng quan vai trò của bạch cầu trong truyền máu.
- Các phương pháp giảm bạch cầu trong đơn vị chế phẩm máu.
- Lợi ích lọc bạch cầu trong truyền máu.

- Sử dụng lọc bạch cầu tại Bệnh Viện Truyền máu huyết học (BVTMHH).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu là liệu pháp điều trị mang lại hiệu quả cao, đã cứu sống hàng triệu người. Máu có các thành phần máu hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và huyết tương được chiết tách và điều chế những chế phẩm máu (CPM) truyền cho người bệnh. Bạch cầu thường chiếm <1% tổng số tế bào máu với chức năng chung là bảo vệ cơ thể chống nhiễm trùng. Bạch cầu có khả năng phân biệt giữa tế bào của cơ thể (tự thân) và tế bào không phải của chính mình trên cơ sở các protein kháng nguyên bạch cầu người (HLA). Tuy nhiên, bạch cầu trong máu của đơn vị máu có những tác hại như bạch cầu có đời sống ngắn, giải phóng các chất trung gian từ các hạt đặc hiệu của bạch cầu vào máu làm giảm pH máu hình thành các gốc tự do tăng tác động lên màng hồng cầu, cùng các cytokine, các chất trung gian hòa tan làm biến đổi cấu trúc màng hồng cầu dẫn đến tan máu, truyền bạch cầu có thể gây nhiều phản ứng bất lợi trong cơ thể người nhận do các men bạch cầu, các phản ứng miễn dịch khác có hại.

Lọc bạch cầu (Leukoreduction; Leukodepletion) là phương pháp làm giảm số lượng bạch cầu trong các chế phẩm máu, lọc bạch cầu tại ngân hàng máu, khi sản xuất chiết tách các chế phẩm máu trước khi lưu trữ, hoặc lọc bạch cầu tại giường khi truyền các CPM cho người bệnh. Có nhiều phương pháp làm giảm số lượng bạch cầu trong đơn vị chế phẩm máu truyền nhằm giúp giảm thiểu các nguy cơ của phản ứng truyền máu, phương pháp lọc bạch cầu với các tiêu chuẩn xác định chất lượng của sản phẩm sau lọc đã được chứng minh mang lại lợi ích cho người bệnh khi truyền máu.

II. TỔNG QUAN VAI TRÒ CỦA BẠCH CẦU TRONG TRUYỀN MÁU

2.1. Tác dụng có lợi truyền bạch cầu

Cung cấp tế bào máu cho ghép tủy: các tế bào nguồn CD34 được lấy từ máu ngoại vi, từ tủy xương, hay từ máu cuống rốn thai nhi cung cấp cho người bệnh cần ghép tủy [1].

Những người bệnh bị giảm bạch cầu kèm nhiễm trùng nặng, kháng với tất cả kháng sinh có thể truyền bạch cầu hạt trung tính để điều trị [8]

Một số các Cytokin kích thích phát triển tế bào nguồn sinh máu như G-CSF. M-CSF, GM-CSF, Epo (Erythropoietin), có tác dụng khuyếch đại phản ứng miễn dịch, và một số có ứng dụng chống ung thư, chống virus [2].

2.2. Các tác hại của bạch cầu trong an toàn truyền máu

Bạch cầu thường là tế bào đích của các vi rút như: HIV; HTLV; CMV, EBV, HBV, HCV,…

Gây phản ứng miễn dịch đồng loại hệ HLA có thể gây phản ứng chống bạch cầu, làm giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm lympho sau truyền máu. Gây phản ứng sốt không do tán huyết do truyền máu, kháng tiểu cầu, thải ghép.

Trong quá trình bảo quản máu các bạch cầu đặc biệt là các bạch cầu hạch trung tính và mono đại thực bào có rất nhiều men thuộc nhóm diệt khuẩn tiêu đạm…do có đời sống ngắn, trong máu bảo quản chúng chết và phân hủy giải phóng ra các men như: acid phosphatase, elastase, protease, LDH,…Phóng thích các chất trung gian: histamin, serotonin, prostaglandin,… từ các hạt đặc hiệu của bạch cầu cũng được phóng thích ra hòa tan vào huyết tương. Nhiều tài liệu nghiên cứu đã chứng minh rằng các đại thực bào và lympo dị hoạt hóa trong quá

trình bảo quản, khi được hoạt hóa chúng sản xuất các chất cytokine như: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α,…Gây giảm pH trong đơn vị máu dự trữ hình thành các gốc tự do [2].

Do xuất hiện một số men bạch cầu làm pH máu trong máu đang được lưu trữ bị giảm, pH giảm tạo điều kiện hình thành các gốc tự do có nhiều tác hại. Các gốc tự do, các men của bạch cầu, nhất là men protease, các cytokine tác động lên màng hồng cầu làm thay đổi hình dạng và cấu trúc của màng hồng cầu làm cho hiệu quả trao đổi oxy của hồng cầu sẽ bị ảnh hưởng, dẫn đến hồng cầu dễ bị bể.

Mặt khác các chất trung gian như histamin, serotonin, prostaglandin…các cytokine xuất hiện trong huyết tương của chế phẩm máu bảo quản sẽ gây các phản ứng sốt, dị ứng khi truyền máu, trong một số trường hợp có thể gây tụt huyết áp và sốc.

Ngoài ra, sự có mặt của bạch cầu còn gây nhiều tác hại khác như bệnh ghép chống chủ do truyền máu, gây phản ứng miễn dịch đồng loại làm giảm bạch cầu, tiểu cầu, gây bệnh phổi cấp tính do kháng thể đặc hiệu bạch cầu làm kết dính bạch cầu vi mạch phổi. Có thể có những nguy cơ cao lây nhiễm các virut do truyền máu do các virut thường chú ngụ ở bạch cầu cao.

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP GIẢM BẠCH CẦU TRONG ĐƠN VỊ CHẾ PHẨM MÁU

3.1. Phương pháp ly tâm túi máu

Bạch cầu là tế bào máu được thu thập cùng với các tế bào máu khi lấy máu từ người hiến máu. Việc chiết tách ra các chế phẩm máu để lưu trữ và bảo quản các thành phần máu cho đúng với chức năng sinh lý và sử dụng theo đúng chỉ định người bệnh cần truyền chế phẩm máu nào thì truyền chế phẩm máu đó, cũng góp phần làm giảm bạch cầu như kỹ thuật ly tâm và loại bỏ lớp Buffy coat.

Số lượng bạch cầu trong chế phẩm máu được giảm bằng phương pháp ly tâm túi máu ước tính trong máu toàn phần là: 10^9 bạch cầu/ đơn vị; trong Khối hồng cầu là: 10^8- 10^9 bạch cầu/ đơn vị, Khối Hồng cầu đã lấy buffy coat: 10^8 bạch cầu/ đơn vị; Khối hồng cầu rửa là: 10^7 bạch cầu/ đơn vị; Khối Hồng cầu đông lạnh bằng glycerol: 10^6-10^7 bạch cầu/ đơn vị; Khối Tiểu cầu đậm đặc từ máu toàn phần: 10^7 bạch cầu/ đơn vị; Khối tiểu cầu gạn tách từ một người cho bằng máy chiết tách: 10^8 bạch cầu/ đơn vị; Huyết tương tươi, Huyết tương tươi đông lạnh: $<10^5$ bạch cầu/ đơn vị.[4]

Tuy nhiên, các phương pháp trên chỉ làm giảm số lượng bạch cầu không đáng kể trong đơn vị chế phẩm máu.

Phương pháp lọc bạch cầu bằng phin lọc là phương pháp loại bỏ bạch cầu hiệu quả hơn.

3.2. Lọc Bạch Cầu

Lọc bạch cầu đã bắt đầu được thực hiện từ những năm 1920 bởi Fleming có khái niệm lọc bạch cầu tuy nhiên phương pháp rất thô sơ và sử dụng bông cotton.

Đến năm 1961, R.L Swank đã dùng áp lực cao để đẩy bạch cầu và tiểu cầu qua bộ lọc.

Đến năm 1980, hệ thống lọc bạch cầu với cellulose acetat đạt hiệu quả 90-96%. Các thế hệ sau của hệ thống này cho hiệu quả cao hơn 99.9 – 99.99%.

Có hai dạng bộ lọc bạch cầu:

Lọc sâu: dạng sợi len nén được sắp xếp theo kiểu không đều.

Lọc dạng tấm dệt: các sợi được sắp xếp thành nhiều lớp theo trật tự.

Nguyên lý của lọc:

Nguyên lý lọc kết hợp lọc dạng sàng, lọc sâu và tính kết dính của các tế bào dựa trên điện tích của bạch cầu tích điện âm vào vật liệu lọc, sự bám dính này là một quá trình động, để giữ lại phần lớn các tế bào bạch cầu, mà vẫn đảm bảo tối ưu thể tích chế phẩm máu thu hồi sau bộ lọc. Điện tích bề mặt của các bộ lọc có thể thay đổi bằng chất liệu lọc. Như hiện nay, chất liệu Methacrylate polymers tạo ra điện tích dương mạnh hơn cho hiệu quả lọc cao hơn.

3.3. Tiêu chuẩn chế phẩm máu sau khi lọc bạch cầu

Theo AABB [4] (Hiệp hội các Ngân hàng máu Mỹ)

Chế phẩm Khối hồng cầu: Số lượng bạch cầu còn lại $<5.0x10^6$ bạch cầu/đơn vị và số lượng hồng cầu còn ≥ 85% hồng cầu ban đầu.

Chế phẩm Tiểu cầu đậm đặc từ máu toàn phần: Số lượng bạch cầu còn lại $<5.0x10^6$ bạch cầu/pool, số lượng tiểu cầu ≥ $5.5x10^{10}$ tiểu cầu/đơn vị.

Tiểu cầu đậm đặc gạn tách từ một người hiến bằng máy chiết tách tế bào: Số lượng bạch cầu còn lại $<5.0x10^6$ bạch cầu/đơn vị. Số lượng tiểu cầu ≥ $3.0x10^{11}$ tiểu cầu/đơn vị.

Theo European [6] (Tiêu chuẩn châu Âu)

Khối hồng cầu: số lượng bạch cầu $<1x10^6$ bạch cầu/đơn vị, nồng độ Hb ≥ 40g Hb/đơn vị.

Tiểu cầu pooled và gạn tách: số lượng bạch cầu $<1x10^6$ bạch cầu/đơn vị (pooled) Số lượng tiểu cầu ≥ $2.0x10^{11}$ tiểu cầu/đơn vị (pooled).

Tại Việt Nam [3]

Thông tư số 26/2013/TT-BYT Hướng dẫn hoạt động truyền máu, lượng bạch cầu tồn dư trong đơn vị Khối hồng cầu và Khối tiểu cầu lọc bạch cầu là $<1x10^6$/đơn vị.

3.4. Các thời điểm lọc bạch cầu

3.4.1. Lọc bạch cầu trước khi lưu trữ (Labside):

a. Tại thời điểm tiếp nhận máu:

Sử dụng túi lấy máu toàn phần có bộ lọc bạch cầu.

Gạn tách tiểu cầu bằng máy chiết tách tế bào máu với bộ Kit có lọc bạch cầu.

b. Tại thời điểm sản xuất các chế phẩm máu như:

Lọc bạch cầu cho khối hồng cầu.

Lọc bạch cầu cho tiểu cầu loại POOL.

3.4.2. Lọc bạch cầu sau khi lưu trữ (Bedside):

Lọc tại thời điểm truyền máu cho người bệnh sử dụng dây truyền máu có bộ lọc bạch cầu (lọc bạch cầu tại gường bệnh). Các ưu điểm và hạn chế của thời điểm lọc bạch cầu:

Bảng: Thời điểm lọc bạch cầu

Lọc bạch cầu	Lọc bạch cầu trước lưu trữ các CPM (labside)	Lọc bạch cầu sau lưu trữ (bedside)
Thời gian	Bạch cầu được loại bỏ khỏi các CPM ngay sau khi thu thập trước khi giải phóng các chất trung gian gây viêm như các cytokine	Bạch cầu được loại bỏ khỏi CPM thường ngay trước khi được truyền máu cho người bệnh.
Kỹ thuật thực hiện	Tại Ngân hàng máu. Lọc trong quá trình điều chế hoặc trong khi gạn tách tế bào máu từ máy chiết tách.	Tại thời điểm truyền máu cho người bệnh. (Dùng bộ lọc tại giường khi truyền máu).

Ưu điểm	Giảm: FNHTRs; truyền nhiễm vi khuẩn, vi rút; đồng miễn dịch HLA. Dễ kiểm tra chất lượng của bộ lọc hơn.	Ngăn chặn sự lây truyền vi rút và đồng miễn dịch HLA. Thực hiện chọn lọc cho bệnh nhân cần thiết.
Hạn chế	Chi phí cao không thực hiện được hết các CPM.	Không phòng ngừa được các phản ứng có liên quan đến các hóa chất trung gian đã được phóng thích trong quá trình dự lưu trữ của CPM.

IV. LỢI ÍCH CỦA LỌC BẠCH CẦU TRONG TRUYỀN MÁU

Ngày nay với những nhận biết về tác hại của bạch cầu trong đơn vị máu truyền, người ta thấy rằng việc lọc loại bỏ bạch cầu trong đơn vị máu truyền mang lại nhiều lợi ích, làm giảm các nguy cơ các phản ứng không mong muốn do bạch cầu mang lại, nhằm đảm bảo an toàn truyền máu cho người bệnh

4.1. Những lợi ích mà lọc bạch cầu có hiệu quả đã được chứng minh

4.1.1. Kéo dài đời sống của hồng cầu và tiểu cầu khi lưu trữ

Chức năng của hồng cầu và tiểu cầu giảm dần trong quá trình lưu trữ do sự thay đổi tình trạng nội môi cũng như tương tác giữa các tế bào do vậy loại bỏ bớt bạch cầu làm giảm sự phá hủy hồng cầu và tiểu cầu. Giảm hiện tượng tán huyết của hồng cầu sau khi lọc bạch cầu đã được chứng minh [2], [7].

Bệnh nhân được truyền hồng cầu đã lọc bạch cầu có sự cải thiện hemoglobin tốt hơn so với không lọc bạch cầu.

Giảm được nguy cơ lây truyền virus vì sau 72 giờ lưu trữ, bạch cầu có thể phân rã và giải phóng các tác nhân nội bào.

4.1.2. Giảm phản ứng sốt do truyền máu không tán huyết (FNHTRs)[8]

Tần xuất gặp 1% tất cả các ca truyền máu.

Sốt >1°C, mà không giải thích được bằng những nguyên nhân khác, xảy ra trong hoặc 4 - 6 giờ truyền máu.

Bệnh sinh:

Thường gây ra bởi các cytokine được tạo ra và tích lũy trong quá trình bảo quản các thành phần máu.

Các cytokine liên quan bao gồm interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, và yếu tố hoại tử khối u-alpha (TNFα).

Tương tác giữa bạch cầu của người cho và kháng thể người nhận gây giải phóng IL-1.

FNHTRs liên quan đáng kể với các sản phẩm có chứa >5 x 10^6 bạch cầu trên mỗi lần truyền máu và với các thành phần được lưu trữ trong hơn 48 giờ.

FNHTRs có thể được loại bỏ phần lớn nếu tổng số lượng bạch cầu được giảm từ 1–2 log (90% - 99%) xuống < 5x10^8 có thể đạt được giảm từ 3 - 4 log (99,9 đến 99,99%) số lượng bạch cầu <5 x 10^6, và thường dưới <1 x 10^6

4.1.3. Giảm nguy cơ nhiễm CMV [7]

CMV là một loại virus herpes gây nhiễm trùng phổ biến và vô hại ở người. Có khả năng miễn dịch: tạo kháng thể từ 40 đến 100%

Đa số các trường hợp nhiễm CMV là không có triệu chứng, tuy nhiên, nhiễm

CMV có thể là biến chứng gây đe dọa tính mạng ở các đối tượng có hệ miễn dịch không hoàn thiện: Thai nhi; Trẻ sơ sinh non tháng; Người nhiễm HIV; Bệnh nhân mắc bệnh ác tính huyết học; Bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu hoặc ghép tạng đặc…

Cơ chế: CMV có khả năng gây nhiễm ở trong tế bào bạch cầu, đặc biệt là tế bào đơn nhân, truyền bệnh, tái hoạt động.

Giải quyết vấn đề nhiễm CMV qua truyền máu:

+ Chọn người hiến máu có anti CMV âm.

+ Lọc bạch cầu trong CPM (Loại bỏ bạch cầu monocytes nhiễm CMV).

+ Kết hợp cả 2 phương pháp [5].

4.1.4. Dị miễn dịch HLA và đề kháng tiểu cầu

Kháng nguyên HLA biểu hiện trên bề mặt bạch cầu của người hiến có thể kích thích sản xuất HLA antibodies ở người truyền máu nhiều lần.

Tiểu cầu bị phá hủy bởi kháng thể HLA.

Số lượng tiểu cầu không tăng sau khi truyền tiểu cầu.

Nguy cơ thải ghép ở người bệnh ghép tạng hoặc ghép tủy xương. Nguy cơ kháng tiểu cầu ở những bệnh nhân cần truyền tiểu cầu tiếp.

Truyền tiểu cầu Pool được lọc bạch cầu, truyền tiểu cầu gạn tách được lọc bạch cầu <5 x10^6 (log3) có thể phòng ngừa được phản ứng này.

4.2. Những lợi ích lọc bạch cầu còn đang được bàn luận

4.2.1. Giảm nguy cơ nhiễm trùng liên quan đến điều hòa miễn dịch (transfusion-related immunomodulation - TRIM)

Rối loạn điều hòa miễn dịch, các quá trình viêm, tế bào (T và NK) làm tăng tính nhạy cảm nhiễm trùng, phát triển ung thư, suy đa cơ quan.

Những tác động TRIM bao gồm: Nhiễm trùng hậu phẫu; Tái hoạt khối u; Nhiễm trùng bệnh viện ở những bệnh nhân nặng.

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ nhiễm trùng hậu phẫu tăng lên ở những bệnh nhân truyền máu sau phẫu thuật. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm trùng sau phẫu thuật thấp hơn nhiều ở những bệnh nhân được truyền máu có lọc bạch cầu (chỉ còn 2% so với 23%)[5].

4.2.2. Giảm nguy cơ nhiễm trùng trong truyền máu

Các loại vi khuẩn thường lây nhiễm: Thường là những vi khuẩn sống được trong điều kiện bảo quản lạnh: Gram âm (Pseudomonas, Enterobacter species…); Vi khuẩn tiết nội độc tố (Yersinia enterocolitica).

Cơ chế: Do giảm lây truyền vi khuẩn do lọc bạch cầu trước lưu trữ (2 – 12 giờ sau khi lấy máu) làm giảm quá trình tăng trưởng của vi khuẩn (Yersinia enterocolitica).

Loại bỏ vi khuẩn được thực bào bởi bạch cầu (lọc bạch cầu loại bỏ vi khuẩn).

Ngăn ngừa phóng thích vi khuẩn từ ly giải bạch cầu.

Tuy nhiên, giảm bạch cầu chưa có vai trò rõ ràng trong ngăn ngừa tái hoạt hóa của vi rút: HBV, HCV, HTLV I/II, HIV…

4.2.3. Bệnh mô ghép chống chủ do truyền máu (GVHD)

Truyền chế phẩm máu chiếu xạ là biện pháp hiệu quả để dự phòng GVHD ở các đối tượng nguy cơ cao, có thể kết hợp thêm với biện pháp lọc bạch cầu.

Chưa có bằng chứng đủ mạnh chứng minh rằng lọc bạch cầu đơn thuần có thể làm giảm tỉ lệ GVHD.

4.2.4. Phòng ngừa hội chứng tổn thương phổi cấp tính do truyền máu (TRALI)

Chưa có bằng chứng đủ mạnh chứng minh hiệu quả của lọc bạch cầu trong phòng ngừa TRALI. Một số tác giả cũng đề nghị loại bỏ bớt huyết tương và bạch cầu trong những lần truyền máu sau đó.

V. CÁC VẤN ĐỀ TRONG LỌC BẠCH CẦU

(1) Giá thành: Giá thành còn cao nên không thể thực hiện cho hầu hết các CPM tại Ngân hàng máu.

(2) Thời điểm lọc bạch cầu: Lọc bạch cầu trước khi lưu trữ Chế phẩm máu có thể làm giảm đến mức tối thiểu nguy cơ tự miễn, ức chế miễn dịch cũng như biến chứng nhiễm trùng.

(3) Hạ huyết áp sau lọc bạch cầu tại giường: Do yếu tố XII được kích hoạt sau khi gắn vào các bề mặt điện tích âm (mô, màng lọc bạch cầu…), chất Bradkinin được tổng hợp, gây dãn mạch. Thường huyết áp cải thiện nhanh sau khi ngưng truyền máu hoặc được điều trị nâng đỡ.

(4) Giảm hiệu quả lọc ở người hiến hồng cầu hình liềm.

(5) Hội chứng đau mắt đỏ (Bộ lọc LeukoNet với màng lọc cellulose acetate, hiện không còn sử dụng).

VI. TÌNH HÌNH LỌC BẠCH CẦU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

6.1. Tại Ngân Hàng Máu của BVTMHH

Ngân hàng máu của BVTMHH là Ngân hàng máu của TPHCM tiếp nhận hơn 250.000 đơn vị máu/năm, thực hiện sản xuất các chế phẩm máu, xét nghiệm sàng lọc các tác nhân lây qua đường truyền máu và cung cấp các chế phẩm máu cho các bệnh viện trong TPHCM và một số tỉnh lân cận. Đã thực hiện lọc bạch cầu trên các chế phẩm máu:

100% tiểu cầu đậm đặc gạn tách từ một người cho bằng máy chiết tách tự động được lọc bạch cầu. Số lượng bạch cầu còn lại trong đơn vị sản phẩm $<1x10^6$ số lượng tiểu cầu trong một đơn vị là $3x10^{11}$ tiểu cầu. Sản phẩm được kiểm tra chất lượng ngẫu nhiên số lượng 1% trên tổng số đơn vị tiểu cầu được chiết tách.

Tiểu cầu đậm đặc POOL chiết tách từ máu toàn phần bằng phương pháp ly tâm lấy buffy coat với hệ thống túi lấy máu loại đáy đỉnh. Sản phẩm được Pooled từ 6 túi máu toàn phần có số lượng bạch cầu $<1x10^6$/đơn vị và số lượng tiểu cầu $3x10^{11}$ sản phẩm kiểm tra chất lượng định kỳ số lượng tiểu cầu, bạch cầu và thể tích huyết tương đạt theo tiêu chuẩn qui định của BYT [3].

6.2. Sử dụng lọc bạch cầu tại giường

Các khoa lâm sàng chỉ định lọc bạch cầu tại giường cho các đối tượng người bệnh trong phòng ngừa các tai biến truyền máu như sốt lạnh run không tán huyết, ngừa lây nhiễm CMV, dị miễn dịch HLA đề kháng tiểu cầu, nguy cơ GVHD, trên các đối tượng người bệnh:

Người bệnh truyền máu nhiều lần có tiền sử sốt lạnh run khi truyền máu.

Người bệnh hóa trị liệu.

Người bệnh ghép tủy.

VII. KẾT LUẬN

Xu hướng sử dụng các chế phẩm máu lọc bạch cầu ngày càng trở lên phổ biến với những lợi ích mà chúng mang lại. Việc lọc bạch cầu trước khi lưu trữ (Labside) mang lại lợi ích lớn hơn so với việc sử dụng lọc bạch cầu sau khi lưu trữ (Bedside).

Lọc bạch cầu giúp giảm các biến chứng liên quan đến truyền máu như: đồng miễn dịch hệ HLA, kháng tiểu cầu, truyền nhiễm CMV, FNHTR,…

Tiêu chuẩn của lọc bạch cầu số lượng bạch cầu còn lại $<1x10^6$/đơn vị CPM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Tấn Bỉnh:** Bệnh lý huyết học, lâm sàng và điều trị Nhà Xuất Bản Y học 2016.
2. **Đỗ Trung Phấn (2014):** Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng điều trị, Nhà Xuất Bản Giáo dục Việt Nam 2014
3. **Thông tư số 26/2013/TT-BYT** Hướng dẫn hoạt động truyền máu.
4. **Applicable AABB Standards,** *25th ed*
5. **Arthur J Silvergleid, MD,** *Leukoreduction to prevent complications of blood transfusion, Uptodate, Oct 2021 Blood Transfus,* 14 (2), 214-27
6. **Guide to the preparation,** use and quality assurance of blood component 15th edition council of Europe Publishing
7. **M. Bianchi, S. Vaglio, S. Pupella, G. Marano, et al. (2016).** "*Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety*".
8. **The Clinical Use of Blood.** World Health Organization Blood Transfusion Safety GENEVA.

NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ TRUYỀN MÁU KHỐI LƯỢNG LỚN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Đồng Sĩ Sằng[1], Phùng Thị Hoàng Yến[1], Nguyễn Thị Tuyết Trâm[1], Nguyễn Duy Thăng[1], Phạm Như Hiệp[1]

TÓM TẮT

Phác đồ truyền máu khối lượng lớn (TMKLL) cung cấp kịp thời một lượng máu lớn để hồi sức cho những bệnh nhân chảy máu nặng đe dọa tính mạng nhằm duy trì lưu lượng tuần hoàn và cải thiện bệnh lý đông máu. Mục tiêu của bài báo này mô tả các nhóm bệnh nhân TMKLL và áp dụng phác đồ TMKLL tại bệnh viện trung ương (BVTW) Huế. Trong hơn 3 năm áp dụng phác đồ TM KLL, số trường hợp bệnh nhân TMKLL tại BVTW Huế chủ yếu gặp ở bệnh nhân người trưởng thành là 28 trường hợp trong đó tử vong: 10. Số ca nhận máu cấp cứu nhóm O Rh+ không xét nghiệm hòa hợp 2 đơn vị trước khi nhận máu phù hợp theo nhóm máu bệnh nhân là: 12. Số trường hợp nhận các chế phẩm máu theo tỷ lệ 1:1:1 (KHC, HTTĐL và KTC) là 1, tỷ lệ 2:1:1 là 6, tỷ lệ 2:1:2 là 6 và số còn lại nhận các tỷ lệ khác.

Phác đồ TMKLL tại BVTW Huế cho thấy hầu hết bệnh nhân TMKLL được nhận 3 chế phẩm bao gồm KHC + HTTĐL + KTC. Trong trường hợp TMKLL, các bác sĩ cấp cứu có thể yêu cầu cấp 2 đơn vị KHC nhóm O Rh (+) không xét nghiêm hòa hợp trước khi cung cấp các chế phẩm máu phù hợp với nhóm máu của bệnh nhân.

Từ khóa: Chảy máu máu nặng đe dọa tính mạng, bệnh lý đông máu, phác đồ TMKLL.

SUMMARY

STUDY ON USING THE MASSIVE BLOOD TRANSFUSION PROTOCOL AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Massive blood transfusion (MBT) protocols supply immediately a large volume of blood components for resuscitating life-threating massive bleeding patients in order to maintain circulation and improve coagulopathy. The objective of this paper is to describe the MBT population at Hue Central Hospital (HCH) treated by MBT protocol and to review literature. During more than 3 years, there were 28 adult patients treated by MBT protocol at HCH including 10 death cases. There were 12 patients received immediately 2 type O positive uncross-matched Packed Red blood cells (PRBC) before receiving blood group cross-matched PRBC. There was 1 case received a 1:1:1 ratio of PRBC to frozen fresh plasma (FFP) and platelets (PTL); 6 cases received a 2:1:1 ratio, 6 cases received a 2:1:2 ratio, and the rest cases with different ratios.

MBT protocol using at HCH showed that most MBT patients received 3 blood components composed of PRBC + FFP + PTL. In some case, the emergency doctors could indicate 2 types O positive uncross-matched PRBCs before receiving blood group specific PRBCs.

Keywords: Life-threating massive bleeding, coagulopathy, massive blood transfusion protocol.

[1]*Bệnh viện Trung ương Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Đồng Sĩ Sằng
ĐT: 0905523447
Email: sangdongsi@yahoo.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 29/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xuất huyết nghiêm trọng hay chảy máu khối lượng lớn thường xảy ra ở những bệnh nhân chấn thương nặng, phẫu thuật tim mạch, xuất huyết sản khoa và tiêu hóa [1][2]. Chảy máu khối lượng lớn dẫn đến hậu quả phát triển tam chứng chết người (lethal triad) bao gồm hạ thân nhiệt, nhiễm axit và bệnh lý đông máu [3]. Những bệnh nhân chảy máu khối lượng lớn cần hồi sức nhanh chóng để duy trì lưu lượng tuần hoàn và kiểm soát cầm máu [2][4].

Truyền máu khối lượng lớn (TMKLL) cung cấp tức thì một lượng lớn các thành phần máu bao gồm Khối hồng cầu (KHC), Huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL), Khối tiểu cầu (KTC), Tủa lạnh (TL) và thậm chí máu toàn phần (MTP) [4]. Nhiều bệnh viện đã áp dụng phác đồ TMKLL để điều trị các bệnh nhân chảy TMKLL [4][5]. Các phác đồ này khác nhau giữa các bệnh viện và các dữ liệu đã chứng tỏ rằng so với các biến cố TMKLL ở các bệnh viện không có MTP, MTP mang lại kết quả cải thiện có ý nghĩa về sự sống còn, giảm sử dụng các chế phẩm máu, giảm phí các chế phẩm máu và giảm tỉ lệ các biến chứng liên quan đến truyền máu [6]. Về việc sử dụng phác đồ TMKLL không thích hợp, các hiệp hội Hoa Kỳ và Châu Âu đã khuyến cáo về việc khởi đầu và kết thúc các phác đồ TMKLL để nhận diện sớm những bệnh nhân đã được kiểm soát chảy máu và đã được hồi sức đầy đủ [6]. Mục đích của bài báo này là mô tả nhóm bệnh nhân TMKLL ở Bệnh viện Trung ương (BVTW) Huế được điều trị bằng phác đồ TMKLL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu trên 32 bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên được điều trị bằng phác đồ TMKLL tại BVTW Huế trong 3 năm từ 8/2020 đến 7/2023. Dữ liệu thu thập từ hồ sơ lưu tại Trung tâm Truyền máu Khu vực – BVTW Huế.

TMKLL được định nghĩa khi truyền ≥ 10 đơn vị KHC hoặc ≥ 5 đơn vị KHC trong 4 giờ [2][3][7][8]; TMKLL quá cao khi truyền ≥ 20 đơn vị KHC trong 24 giờ [4].

Trong số 32 bệnh nhân nghiên cứu, 4 bệnh nhân không đáp ứng tiêu chuẩn TMKLL trên nên được loại khỏi nghiên cứu. Do đó cỡ mẫu n = 28 chọn mẫu theo mẫu thuận tiện.

Tỷ lệ 1:1:1 của KHC: HTTĐL: KTC được tính bằng 6 KHC: 6 HTTĐL: 1 KTC gạn tách (vì 1 KTC gạn tách được tính tương đương với 6 KTC đơn từ máu toàn phần) [9].

Phác đồ truyền máu khối lượng lớn tại BVTW Huế bao gồm truyền ngay KHC O Rh (+) và HTTĐL AB không xét nghiệm hòa hợp trước khi truyền các chế phẩm máu hòa hợp với nhóm máu bệnh nhân.

Các biến số nghiên cứu bao gồm tuổi, giới, chẩn đoán, nhóm máu, các chế phẩm máu truyền, tổng thể tích máu truyền của các chế phẩm máu và tổng thể tích của tất cả các chế phẩm máu truyền, tử vong trong 24 giờ.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 (SPSS. Inc. Chicago, IL, USA). Các biến định tính được mô tả bằng tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng được tính trung bình và độ lệch chuẩn. Tỷ lệ tử vong chỉ tính trong 24 giờ. Phác đồ TMKLL được tính theo tỷ lệ KHC + HTTĐL hoặc KHC + HTTĐL + KTC hoặc KHC + HTTĐL + KTC + TL.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 3 năm, 28 bệnh nhân truyền máu khối lượng lớn được hồi cứu với các kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi giới

Bảng 1: Phân bố tuổi giới

Giới / tuổi	n, %	Trung bình + ĐLC	Min - Max
Nam	22 (78,6)	48,7 ± 18,0	19 - 85
Nữ	6 (21,4)	42,1 ± 24,5	16 -79
Tổng	28 (100%)	47,3 ± 19,2	16 - 85

Nhận xét: Tỷ lệ nam chiếm đa số 78,6%. Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 47,3 ± 19,2 trong đó thấp nhất 16 và cao nhất là 85.

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo bệnh lý

Hệ	Bệnh lý	n	%	Tổng (n,%)
Ngoại	Đa chấn thương	13	46,4	19 (67,8)
	Phình động mạch chủ	2	7,1	
	Bệnh mạch vành	1	3,6	
	Phẫu thuật khác	3	10,7	
Nội	Xuất huyết tiêu hóa	4	14,3	6 (21,4)
	Vỡ tĩnh mạch thực quản	2	7,1	
Sản	Nhau tiền đạo trung tâm	1	3,6	3 (10,7)
	Băng huyết sau sinh	1	3,6	
	Mổ lấy thai	1	3,6	
Tổng		28	100	28 (100)

Nhận xét: Nhóm bệnh lý ngoại khoa chiếm đa số 67,8% trong đó đa chấn thương chiếm tỷ lệ 46,4%.

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo tỷ lệ tử vong và tiếp tục điều trị sau 24 giờ

Diễn biến	n	%
Tử vong	10	35,7
Tiếp tục điều trị > 24 giờ	18	64,3
Tổng	28	100

Nhận xét: 10 bệnh nhân tử vong trong vòng 24 giờ chiếm tỷ lệ 35,7%.

3.2. Đặc điểm truyền máu khối lượng lớn

Bảng 4. Tỷ lệ nhóm máu và truyền máu khác nhóm

Nhóm máu	Truyền khác nhóm (n,%)		Truyền đồng nhóm (n,%)	Tổng (n,%)
	KHC O	HTTĐL AB		
A	3	0	1	4 (14,3)
B	2	0	6	8 (28,6)
O	7	0	7	14 (50,0)
AB	0	0	2	2 (7,1)
Tổng	12 (48,8%)	0	16 (51,2%)	28 (100)

Nhận xét: có 12 bệnh nhân (48,8%) truyền máu cấp cứu không xét nghiệm hòa hợp 2 đơn vị KHC O+ trước khi truyền máu phù hợp nhóm máu của bệnh nhân. Chưa gặp bệnh nhân nào sử dụng HTTĐL AB cấp cứu không xét nghiệm hòa hợp trước truyền.

Bảng 5. Phân bố bệnh nhân theo tiêu chuẩn truyền máu khối lượng lớn

Tiêu chuẩn	n	%
> 10 đơn vị khối hồng cầu/ 24 giờ	26	92,9
> 5 đơn vị/ 4 giờ	2	7,1
Tổng	28	
> 20 đơn vị khối hồng cầu/ 24 giờ	3	10,7
< 20 đơn vị khối hồng cầu/ 24 giờ	25	89,3
Tổng	28	

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân TMKLL đáp ứng tiêu chuẩn ≥ 10 KHC trong 24 giờ chiếm tỷ lệ 92,9%. Trong đó có 3 (10,7%) bệnh nhân TMKLL quá mức > 20 đơn vị khối hồng cầu/ 24 giờ.

Bảng 6. Số lượng chế phẩm máu sử dụng trong truyền máu khối lượng lớn

Chế phẩm máu/số lượng	n, %	Số đơn vị trung bình ± Độ lệch chuẩn	Thể tích trung bình ± Độ lệch chuẩn (mL)	Min – Max (mL)
Khối hồng cầu	28 (100)	13,2 ± 4,1	2.437,5 ± 775,8	1.300 – 4.250
Huyết tương tươi đông lạnh	28 (100)	8,2 ± 3,7	1.478,5 ± 671,9	400 – 3.100
Tiểu cầu	25 (89,3)	1,3 ± 0,9	348,2 ± 229,1	0 – 1.000
Tủa lạnh	2 (7,1)	0,25 ± 1	12,5 ± 50,2	0 - 250
Tổng	-	-	4.276,7 ± 1.218,3	2.850 ± 7.750

Nhận xét: 28 (100%) bệnh nhân sử dụng 2 loại chế phẩm KHC và HTTĐL; số đơn vị KHC trung bình là 13,2 ± 4,1 đơn vị. Tổng thể tích máu sử dụng trung bình là 4.276,7 ± 1.218,3 mL, thấp nhất là 2.850 mL, cao nhất là 7.750 mL

Bảng 7. Các phác đồ truyền máu khối lượng lớn

Phác đồ	Nhóm không tử vong (n,%)	Nhóm tử vong (n,%)	Tổng (n,%)
KHC + HTTĐL	2	1	3 (10,7)
KHC + HTTĐL + TC	14 (60,9)	9 (39,1)	23 (82,2)
KHC + HTTĐL + TC + TL	2	0	2 (7.1)
Tổng	**18 (64,3%)**	**10 (35,7)**	**28 (100)**

Nhận xét: 23 (82,2%) bệnh nhân sử dụng 3 loại chế phẩm KHC + HTTĐL + KTC.

Bảng 8. Phân bố nhóm bệnh theo tỷ lệ truyền các chế phẩm máu

Bệnh /Tỷ lệ	1:1:1	1:1:2	1:2:3	2:1:1	2:1:2	2:2:1	3:2:1	3:2:2	3:3:1	4:1:1	Tổng
Đa CT	1	1	0	1	5	1	2	0	0	0	11
Phẫu Thuật tim mạch	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	3
Sản	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3
XHTH/ Vỡ TM TQ	0	0	0	2	0	1	0	1	1	1	6
Tổng	1	1	1	6	6	3	2	1	1	1	23

Nhận xét: Tỷ lệ sử dụng các chế phẩm KHC: HTTĐL: KTC rất khác nhau giữa các nhóm bệnh nhân và theo bệnh lý. Tỷ lệ 1:1:1 chỉ gặp 1 trường hợp ở bệnh nhân đa chấn thương (CT), Tỷ lệ 2:1:1 và 2:1:2 mỗi nhóm có 6 bệnh nhân trong đó tỷ lệ 2:1:2 chủ yếu gặp ở 5 bệnh nhân đa CT. Ngoài ra còn có tỷ lệ cao 3:2:1 gặp ở 2 bệnh nhân Đa CT và các tỷ lệ 3:2:2; 3:3:1 và 4:1:1 gặp ở 3 bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa.

IV. BÀN LUẬN

Phác đồ TMKLL đầu tiên được sử dụng trong chấn thương chiến tranh, sau đó được áp dụng trong chấn thương dân sự và các tình huống lâm sàng không chấn thương. Phác đồ này đã được chứng tỏ tăng hiệu quả hồi sức truyền máu và cải thiện kết quả sống còn [4][13].

Phác đồ TMKLL được áp dụng tại BVTW Huế cho thấy hầu hết bệnh nhân TMKLL nhận 3 chế phẩm máu bao gồm KHC + HTTĐL + KTC. Tuy nhiên, tỷ lệ mỗi chế phẩm máu sử dụng rất khác nhau tùy theo hệ khoa và loại bệnh.

Trong trường hợp TMKLL, các bác sĩ có thể yêu cầu 2 đơn vị KHC nhóm O+ không xét nghiệm hòa hợp trước khi sử dụng các chế phẩm máu hòa hợp nhóm máu của bệnh nhân. Điều này có thể giúp cho các bác sĩ truyền các chế phẩm nhanh chóng cho bệnh nhân. Phác đồ này được sử dụng ở Bệnh viện Bạch Mai có thể cung cấp một lượng lớn máu nhóm O cho bệnh nhân TMKLL trong đó 64,45% bệnh nhân nhận từ 500 – 1.050 mL. Sau đó, có 56,64% bệnh nhân cần tiếp tục nhận máu phù hợp với nhóm máu bệnh nhân [10]. Kết quả nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 12 (48,8%) bệnh nhân được chỉ định truyền KHC O+ trước khi truyền máu đồng nhóm; chưa gặp bệnh nhân nào truyền HTTĐL nhóm AB (Bảng 4).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, TMKLL gặp chủ yếu ở hệ ngoại (67,8%), trong đó chủ yếu bệnh nhân đa chấn thương (46,4%) (Bảng 2). Kết quả này có lẽ phù hợp với nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Ánh với tỷ lệ nhóm bệnh hệ ngoại chiếm đa số (71,2%) trong đó chấn thương chiếm đa số (45,2%)[11]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi khác với kết quả của Đỗ Mạnh Tuấn là nhóm bệnh truyền máu khẩn cấp chủ yếu gặp ở hệ tiêu hóa với Xuất huyết tiêu hóa [10]. Điều này có thể lý giải do Bệnh viện Bạch Mai chủ yếu điều trị bệnh nội khoa nên tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa chiếm đa số [10].

Nhóm máu O chiếm tỷ lệ 50% so với các nhóm khác (Bảng 4). Kết quả này cao hơn tỷ lệ nhóm máu O trong nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Ánh (22,6% nhóm máu O) [11] nhưng lại thấp hơn kết quả của Đỗ Mạnh Tuấn (63,67% nhóm máu O) [10]. Sự khác biệt này có lẽ do cỡ mẫu và chọn mẫu thuận tiện, do đó cần tiếp tục nghiên cứu thêm.

Máu toàn phần nhóm O hiệu giá kháng thể thấp (LTOWB: Low- titer group O whole blood) bảo quản lạnh không xét nghiệm hòa hợp đã được chứng tỏ an toàn, với lợi ích dễ dàng cung cấp việc hồi sức cân bằng, cho phép tăng thời hạn sử dụng sản phẩm có tiểu cầu và giảm tiếp xúc với nhiều người cho. Với sự thay đổi về các tiêu chuẩn AABB đối với truyền MTP, người ta không còn đòi hỏi truyền đồng nhóm ABO đối với người nhận, nhiều trung tâm đang chấp nhận sử dụng máu toàn phần nhóm O hiêu giá kháng thể thấp qua nhiều năm gần đây [4].

Người ta nói rằng phác đồ TMKLL hiện đại nhắm đến cung cấp liệu pháp chế phẩm máu theo tỷ lệ gần như máu toàn phần nghĩa là một đơn vị KHC: 1 đơn vị HTTĐL: 1 đơn

vị KTC [1]. Phác đồ này được phát triển và áp dụng bởi nhiều thành viên đa chuyên ngành bao gồm các bác sĩ ngân hàng máu, huyết học, bệnh lý học, bác sĩ cấp cứu, các phẫu thuật viên, gây mê… Việc chuẩn hóa phác đồ TMKLL giúp cung cấp các chế phẩm máu sớm hơn trong pha đầu hồi sức, cải thiện kết quả, giảm sử dụng các chế phẩm máu và giảm truyền các dung dịch mặn ngọt từ đó có hiệu quả về chi phí [4].

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc hồi sức bằng các chế phẩm máu theo tỷ lệ 1:1:1 đã mang lại cải thiện kết quả điều trị ở những bệnh nhân chấn thương vì cải thiện tình trạng cầm máu và ít tử vong hơn do mất máu khối lượng lớn trong vòng 24 giờ [4]. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều bàn cãi giữa tỷ lệ 1:1:1 và 2:1:1 về các kết quả ở những bệnh nhân được TMKLL [1][2][4].

Sử dụng phác đồ TMKLL nhắm đến đạt được việc hồi sức cân bằng như sử dụng MTP [4]. Sự kết hợp sử dụng các chế phẩm KHC, HTTĐL và KTC theo tỷ lệ 1:1:1 được ước tính mang lại tỷ lệ hematocrit là 25%, hoạt tính các yếu tố đông máu là 62%, số lượng tiểu cầu đạt 50 x 10^9/L và nồng độ fibrinogen 75mg/dL. Trong khi một đơn vị MTP cung cấp hematocrit 45%, tổng hoạt tính đông máu là 100%, số lượng tiểu cầu là 200 x 10^9/L và nồng độ fibrinogen là 150 mg/dL" [4].

Tỷ lệ các chế phẩm máu truyền có thể thay đổi từ 1:1:1 (KHC: HTTĐL: KTC) đến 6:4:1 tùy bệnh cảnh lâm sàng. Người ta nhận thấy khó sử dụng tỷ lệ chính xác các chế phẩm truyền. Điều này phụ thuộc vào phác đồ TMKLL và quyết định của bác sĩ điều trị [3]. Kết quả của chúng tôi cũng có tỷ lệ khác nhau của các chế phẩm máu từ 1:1:1 đến 4:1:1. Đặc biệt, những bệnh nhân bị xuất huyết do vỡ tĩnh mạch thực quản có vấn đề suy gan và bệnh lý đông máu nên tỷ lê sử dụng các thành phần máu trên là 3:2:2 hoặc 3:3:1 (Bảng 8).

Kết quả bảng 7 cho thấy bệnh nhân chỉ truyền 2 chế phẩm KHC + HTTĐL chiếm tỷ lệ 10,7%, trong khi nhóm bệnh nhân sử dụng 3 chế phẩm KHC + HTTĐL + KTC chiếm tỷ lệ cao nhất 82,1%. Kết quả của chúng tôi có khác với kết quả của Phạm Thị Ngọc Ánh với tỷ lệ sử dụng 2 chế phẩm KHC + HTTĐL là 51,6% trong khi tỷ lệ bệnh nhân sử dụng 3 chế phẩm KHC + HTTĐL + KTC chỉ 25,8% [11]. Điều này có thể lý giải do sự khác biệt về nhóm bệnh lý TMKLL giữa hai nghiên cứu.

Cho đến nay, người ta chưa được biết rõ tỷ lệ tối ưu của các chế phẩm máu sử dụng. Việc hồi sức sớm và kịp thời với các chế phẩm máu, hơn là các dung dịch, và sử dụng sớm các chế phẩm không phải hồng cầu theo một phương cách cân bằng tương đối có thể hạn chế mức độ rối loạn đông máu liên quan đến tổn thương và tỷ lệ tử vong. Các nguyên tắc này cũng được sử dụng để hồi sức cho các bệnh nhân chấn thương ít nghiêm trọng hơn và các bệnh nhân chảy máu khối lượng lớn không do chấn thương. Tuy nhiên, hình như có những cơ chế khác nhau của tổn thương, và sinh lý bệnh khác nhau của tổn thương mô và bệnh lý đông máu giữa những bệnh nhân chấn thương và không chấn thương. Có ít nghiên cứu gợi ý rằng tỷ lệ 1:1:1 các chế phẩm máu có thể không cần thiết trong trường hợp chảy máu không do chấn thương như trong chảy máu đường tiêu hóa hoặc chảy máu quanh cuộc mổ. Ở những bệnh nhân này, phác đồ TMKLL sử dụng tỷ lệ 1:1:1 có lẽ là không cần thiết và trong một vài nghiên cứu cho thấy đi kèm với có hại. Vì vậy, chiến lược truyền máu lý tưởng chưa được biết rõ trong bệnh cảnh này [1].

Đối với hồi sức các bệnh nhân chảy máu khối lượng lớn không chấn thương, không sản khoa, điều hợp lý là bắt đầu với truyền KHC. Việc xem xét bổ sung huyết tương, KTC và/ hoặc fibrinogen sẽ tùy thuộc vào việc xác định các tham số đông máu sớm và lặp lại bao gồm xét nghiệm fibrinogen và số lượng tiểu cầu. Tần suất xét sẽ phụ thuộc vào tốc độ chảy máu và tính sẵn có của các nguồn lực. Các xét nghiệm đông máu hằng giờ là hợp lý đối với hầu hết các bệnh nhân đang chảy máu [(1)].

Mặc dù máu toàn phần đã được tách thành các chế phẩm như KHC, HTTĐL, KTC và tủa lạnh theo quan điểm của truyền máu hiện đại. Điều đó có nghĩa là chúng ta chỉ cung cấp chế phẩm máu cho bệnh nhân có nhu cầu ví dụ KHC cho bệnh nhân thiếu máu [(5)].

Gần đây, người ta cũng bắt đầu quan tâm lại việc sử dụng MTP. MTP có chứa tất cả các thành phần được ưa chuộng theo khuyến cáo tỷ lệ 1:1:1 trong hồi sức chấn thương mà hiện đang được sử dụng với liệu pháp các chế phẩm máu. MTP có thuận lợi là cung cấp kịp thời hồng cầu, thể tích huyết tương và các yếu tố đông máu có thể cứu sống bệnh nhân. Đồng thời MTP cũng làm giảm nguy cơ nhiễm các bệnh lây qua đường máu do tiếp xúc với nhiều người khi nhận các chế phẩm máu [(5)]. Các tác giả đã chỉ ra rằng việc sử dụng MTP như một chế phẩm truyền đã được chứng tỏ là an toàn và hiệu quả và làm giảm tỷ lệ hạ can xi liên quan đến truyền máu do các chế phẩm máu có chứa citrate nhiều hơn. Các tác giả đã kết luận rằng MTP có thể là một sản phẩm ưu việt hơn đối với chấn thương ở người trưởng thành so với truyền các chế phẩm máu trong chấn thương trong đời sống dân thường [(5)]. Vì vậy, chúng ta cần tiếp tục nghiên cứu thêm về quan niệm này.

Người ta nói rằng việc hồi sức các bệnh nhân chảy máu nặng là không dễ dàng. Có nhiều yếu tố góp phần vào sự lẫn lộn và phức tạp như các yếu tố bệnh nhân, nguồn lực con người, các bác sĩ điều trị, các nguồn lực của bệnh viện, ngân hàng máu và các yếu tố hệ thống [(1)].

Các phác đồ TMKLL có thể sự dụng một thể tích lớn các chế phẩm máu lưu trữ. Đôi khi, phác đồ này có thể gây ra vấn đề đối với việc tiếp nhận và cung cấp các chế phẩm máu đối với một số ngân hàng máu. Các tác giả đã khuyến cáo nên đánh giá lại tình trạng lâm sàng và sinh hóa của những bệnh nhân TMKLL để quyết định ngừng hay tiếp tục hồi sức kể cả việc truyền máu. Điều này có thể giúp tránh sử dụng phí các chế phẩm máu [(12)].

Vào năm 2008, một bệnh nhân đa chấn thương do vết thương xuyên thấu đã nhập viện bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ. Bệnh nhân đã được truyền 69 đơn vị MTP và các chế phẩm máu với tổng thể tích máu là 12.250 mL trong 24 giờ. Thể tích máu truyền 24 giờ này gấp 2 lần (200%) thể tích máu bệnh nhân. May mắn là tất cả các đơn vị MTP và các chế phẩm máu đã được cung cấp đầy đủ bởi Trung tâm Truyền máu khu vực – Bệnh viện Cần Thơ. Cuối cùng, bệnh nhân hồi phục và xuất viện [(14)].

MTP đã được phát triển để cung cấp đầy đủ máu cho những trường hợp chảy máu đe dọa tính mạng; tuy nhiên không có các hướng dẫn để khuyến cáo khi nào thì MTP có thể được xem xét không hữu ích. Việc nhận ra sớm tính không hữu ích trên lâm sàng của việc cung cấp máu cho các phác đồ TMKLL vẫn còn là một thách thức. Vì máu là nguồn hiếm, những nỗ lực để phân phối

máu công bằng cho tất cả bệnh nhân là hết sức quan trọng [12].

Chẳng hạn, một người đàn ông trẻ bị đa vết thương do súng bắn vào ngực, bụng, háng và các đầu chi vào viện với hạ huyết áp trầm trọng. Qua 5 giờ phẫu thuật, 140 đơn vị các chế phẩm máu được cấp cho bệnh nhân (65 KHC, 65 đơn vị huyết tương, 6 KTC và 4 đơn vị tủa lạnh). Ba lần trong quá trình phẫu thuật, các bác sĩ gây mê đã đề nghị ngừng hồi sức do không hiệu quả, nhưng phẫu thuật viên cứ khăng khăng tiếp tục, nói rằng bệnh nhân có những tổn thương có thể cứu được. Chỉ một thời gian ngắn sau khi vào hồi sức, bệnh nhân tử vong do hạ huyết áp nặng và loạn nhịp tim. Vào ngày tiếp theo, Hội chữ thập đỏ đã gửi văn bản thông báo rằng các yêu cầu về máu chỉ được đáp ứng 50% số lượng vì nguồn dự trữ bị thiếu hụt [0]. Vì vậy, cần có nhiều nghiên cứu khoa học để giúp đỡ các bác sĩ trong việc quyết định khi nào việc sử dụng máu sẽ tiếp tục hoặc kết thúc để tránh lãng phí nguồn máu [4][12].

Tóm lại, định nghĩa được sử dụng phổ biến cho truyền máu khối lượng lớn là ≥ 10 đơn vị KHC/24 giờ đối với hầu hết các nghiên cứu đã hoàn thành, trong khi đối với các nghiên cứu đang được thực hiện thì thể tích khối hồng cầu thấp hơn sử dụng trong một thời gian ngắn hơn đang được sử dụng để định nghĩa cho phác đồ TMKLL, đặc biệt trong sản khoa. Hầu hết các định nghĩa TMKLL sử dụng thể tích khối hồng cầu, trong khi các chế phẩm máu khác không được đưa vào trong định nghĩa này, mặc dù tạo ra một phần chính của thực hành truyền máu hiện nay để hồi sức cho các bệnh nhân chảy máu [8]. Do đó, vấn đề này cũng cần được tiếp tục nghiên cứu thêm.

Giới hạn của đề tài

Đây là nghiên cứu hồi cứu chỉ dựa trên các dữ liệu các chế phẩm máu cung cấp cho bệnh nhân ở tại Trung tâm Truyền máu Khu vực và cỡ mẫu nhỏ. Các biến số nghiên cứu thiếu các tham số lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân TMKLL. Vì vậy, các kết quả chỉ ở mức mô tả, không được phân tích bằng các test thống kê.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ truyền máu khối lượng lớn tại bệnh viện trung ương Huế đã cho thấy hầu hết bệnh nhân truyền máu khối lượng lớn được nhận 3 chế phẩm bao gồm KHC + HTTĐL + KTC. Trong trường hợp truyền máu khối lượng lớn, các bác sĩ cấp cứu có thể yêu cầu cấp 2 đơn vị KHC nhóm O Rh (+) không xét nghiêm hòa hợp trước khi cung cấp các chế phẩm máu phù hợp với nhóm máu của bệnh nhân. Tuy nhiên, tỷ lệ của các chế phẩm máu rất khác nhau giữa các chuyên ngành và các nhóm bệnh lý. Vì vậy, chúng ta cần tiếp tục nghiên cứu hơn nữa về các phác đồ truyền máu khối lượng lớn bao gồm cả máu toàn phần và các chế phẩm máu trong tương lai.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cám ơn Ban Giám đốc và Hội đồng Y Đức Bệnh viện Trung ương Huế, Trung tâm Truyền máu Khu vực – Bệnh viện Trung ương Huế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trudeau JD, Dawe P, Shih AW.** (2021), Massive hemorrhage and emergency transfusion. In: Clarke G, Charge S, editors. Clinical Guide to Transfusion [internet]. Ottawa: Canadian Blood Services, 2021. [cited 2023, June 22]. Chapter 11. Available at Professionaleducation.blood.ca

2. **Fredericks C, Kubasiak JC, Mentzer CJ, Yon JR.** Massive transfusion: an update for the anesthesiologist, World Journal of Anesthesiology, 2017 March 27; 6(1): 14-21.
3. **Visser A, van de Vyver A, Preez Sd, Crous A, Viser HF.** Blood product utilization during massive transfusions: audit and review of the literature. SA Orthopaedic Journal 2011 Summer; 10(4):25-29.
4. **Moore SA, Raval JS.** Massive transfusion: a review. Ann Blood 2022; 7:18 I https://dx.doi.org/10.21037/aob-3.
5. **Kronstedt S, Lee J, Millner D, Mattivi C, LaFrankie H, Paladino L et al.** The role of whole blood transfusion in civilian trauma: a review of literature in military and civilian trauma. Cureus 2022 April 18; 14 (4): e24263.DOI 10.7759/cureus.24263.
6. **Foster J C, Sappenfield J W, Smith R S, Kiley S P.** Initiation and termination of massive transfusion protocols: Current strategies and future prospects. Anesth Analg 2017; 125:2045-55.
7. **Zatta A J, McQuilten Z K, Mitra B, Roxby D J, Sinha R, Whitehead S, et al.** Elucidating the clinical characteristics of patients captured using different definitions of massive transfusion, Vox Sanguinis 2014, 107: 60-70.
8. **Lin V S, Sun E, Yau S, Abeyakoon C, Seamer G, Bhopal S, et al.** Definitions of massive transfusion in adults with critical bleeding: a systemic review. Critical Care 2023; 27:265.
9. **Kalkwarf K, Robertson R, Wyble A.** Massive Transfusion Protocol. UAMS Medical Center Trauma Service Manual 2022. https://medicine.uams.edu/surgery/wp-content/uploads/sites/5/2022/04/Massive-Transfusion-Protocol-Updated-2-2022.pdf.
10. **Đỗ Mạnh Tuấn, Nguyễn Thị Hồng, Phạm Thị Hồng Quyên, Nguyễn Thị Bích, Hồ Thị Thu, Phạm Quang Vinh.** Nghiên cứu thực trạng truyền máu tối khẩn cấp tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2016 đến tháng 12/2017. Tạp chí Y học Việt Nam 2018 (466 - số đặc biệt): 138-143.
11. **Phạm Thị Ngọc Ánh,** Nghiên cứu sự biến đổi các chỉ số huyết học và nhu cầu truyền máu ở bệnh nhân truyền máu khối lượng lớn tại bệnh viện đa khoa Đà Nẵng [Luận văn chuyên khoa cấp II], Trường Đại học Y Dược Huế, 2020.
12. **Mladinov D, Frank SM.** Massive transfusion and severe blood shortage: establishing and implementing predictors of futility. British Journal of Anaesthesia 2022; 128 (2): e71-e74.
13. **Wijaya R, Cheng H M G, Chong C K.** The use of massive transfusion protocol for trauma and non-trauma patients in a civilian setting: what can be done better?. Singapore Med J 2016; 57 (5):238-241.
14. **Nguyễn Thị Minh Thy và cộng sự.** Nhân một trường hợp mất máu và rối loạn đông máu rất nặng phải truyền 106 đơn vị máu tại bệnh viện Đa Khoa Trung ương Cần Thơ. Tạp chí Y học Việt Nam 2010 (2): 137-143.

PHẦN II. HUYẾT HỌC LÂM SÀNG

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM CỦA BỆNH NHÂN THIẾU MÁU THIẾU SẮT TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI TỪ THÁNG 1/2023 ĐẾN THÁNG 4/2023

Phạm Văn Tuấn[1], Nguyễn Quang Tùng[2], Phạm Thị Thanh Nga[1], Hoàng Thị Thu Thủy[1], Hoàng Thị Hồng Diệp[1], Đỗ Thị Thanh Huyền[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm huyết học của bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt. **Phương pháp**: Mô tả cắt ngang gồm: 24 bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt và 35 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. **Kết quả**: Trong nhóm bệnh nhân IDA, nồng độ hemoglobin trung bình là 89.92 g/l, MCV trung bình là 67.65 fl, MCHC trung bình là 299.96 g/l. Một số chỉ số hồng cầu lưới của bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt có CHr trung bình là 22.8 pg, RET# trung bình là 102.67 G/l và RET% trung bình là 2.37%. Nồng độ sắt huyết thanh trung bình là 4.76 mg, ferritin trung bình là 7.59 ng/ml. Trung bình của Hb, MCV, MCHC, CHr, sắt, ferritin của nhóm IDA nhỏ hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm chứng với p<0.05. CHr và ferritin của nhóm IDA có mối quan hệ tương quan tuyến tính đồng biến với r=0.466, p=0.022. **Kết luận**: Giá trị trung bình của hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu, lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu, số lượng hồng cầu lưới, tỷ lệ hồng cầu lưới, nồng độ hemoglobin hồng cầu lưới của nhóm IDA thấp hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ hemoglobin hồng cầu lưới có mối tương quan thuận với ferritin trong nhóm bệnh nhân IDA.

Từ khóa: Thiếu máu thiếu sắt, hemoglobin, nồng độ huyết sắc tố hồng cầu lưới, ferritin.

SUMMARY

DESCRIPTION OF SEVERAL HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH IRON DEFICENCY ANEMIA AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY FROM 1/2023 TO 4/2023

Objectives: This study describes results obtained from hematogical test in patients with iron deficiency anemia (IDA) at Ha Noi University from 1/2023 to 4/2023. **Methods**: Cross-sectional study of 24 patients diagnosed with IDA, and 35 healthy people as control. **Results**: In patients with IDA, the mean Hb was 89.92g/l, mean MCV was 67.65 fl, mean MCHC was 299.96 g/l. Some reticulocyte indices of patients IDA, average CHr was 22.8 pg, average RET# was 102.67G/l and average RET% was 2.37%. The mean Hb, MCV, MCHC, CHr, iron, ferritin of IDA patients and healthy control was statistically significant with p<0.05. CHr and ferritin of the IDA patients have a positive linear

[1]*Khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*

[2]*Khoa Kỹ thuật Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thanh Nga

Email: thanhngatuyen123@gmail.com

ĐT: 0333503069

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 16/9/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

relationship with r=0.466 and p=0.022. **Conclusion**: The mean Hb, MCV, MCHC RET#, RET%, CHr in the IDA patients were lower and statistically different with the control group. CHr is positively correlated with ferritin in the group of patients with IDA.

Keywords: Iron deficiency anemia, hemoglobin, reticulocyte hemoglobin concentration, ferritin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu là tình trạng số lượng hồng cầu không đủ để đáp ứng nhu cầu sinh lý của cơ thể. Nguyên nhân dẫn đến thiếu máu gồm mất máu, giảm sản xuất hồng cầu, tăng phá huỷ hồng cầu. Giảm sản xuất hồng cầu có thể do giảm chức năng sản xuất hồng cầu, xơ tuỷ, thâm nhiễm tuỷ xương hoặc thiếu chất dinh dưỡng [3]. Trong số các nguyên nhân trên, thiếu máu dinh dưỡng là loại phổ biến nhất và thiếu máu dinh dưỡng phổ biến nhất là thiếu máu thiếu sắt (IDA). IDA rất phổ biến ở trẻ em dưới 5 tuổi, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và phụ nữ mang thai với tỷ lệ mắc lần lượt là 41.7%, 32.8% và 40.1% [4]. Nguyên nhân chủ yếu của IDA là do mất máu mạn tính như cường kinh, rong kinh, trĩ…, tăng nhu cầu sử dụng sắt như phụ nữ mang thai, thanh thiếu niên…, rối loạn hấp thu sắt. Tất cả bệnh nhân IDA đều cần được chẩn đoán và điều trị tình trạng thiếu sắt và nguyên nhân của bệnh. Việc chẩn đoán IDA dựa vào triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm công thức máu và tình trạng dự trữ sắt. Các xét nghiệm đánh giá tình trạng dự trữ sắt là sắt huyết thanh, ferritin huyết thanh, transferin, khả năng gắn sắt toàn thể (TIBC)… Tuy nhiên, các xét nghiệm này rất dễ bị ảnh hưởng bởi tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân. Xét nghiệm nhuộm Perls tế bào tuỷ xương là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán IDA nhưng đây là một thủ thuật xâm lấn và tốn kém. Ngày nay, với tiến bộ về các kỹ thuật xét nghiệm, nhiều chỉ số mới được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán IDA như tỷ lệ hồng cầu lưới (RET%), số lượng hồng cầu lưới (RET#), nồng độ hemoglobin hồng cầu lưới (CHr). Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm sinh học của bệnh IDA.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân đến khám mới với chẩn đoán IDA tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2023 đến tháng 4/2023.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng:

Được chẩn đoán IDA khi ferritin <30ng/ml và Hb <120g/l

Nhóm chứng: khỏe mạnh.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thiếu máu do tan máu hoặc ức chế tuỷ hoặc do viêm mạn tính, ung thư di căn xâm lấn tuỷ, bệnh gan, bệnh hemoglobin, phụ nữ có thai và cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang gồm 24 bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt và 35 người khỏe mạnh làm nhóm chứng.

Chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện trong các bệnh nhân đến khám tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2023 đến tháng 4/2023.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng phần mềm SPSS.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Các thông tin khai thác trong bệnh án hoàn toàn giữ bí mật và được sự đồng ý của Ban lãnh đạo Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân IDA

Bảng 1: Tỷ lệ giới tính của nhóm nghiên cứu

	Nhóm bệnh (n=24)	Nhóm chứng (n=35)	Tổng (n=59)
Nam	2 (8.3%)	14 (40%)	16 (27.1%)
Nữ	22 (91.7%)	21 (60%)	43 (72.9%)

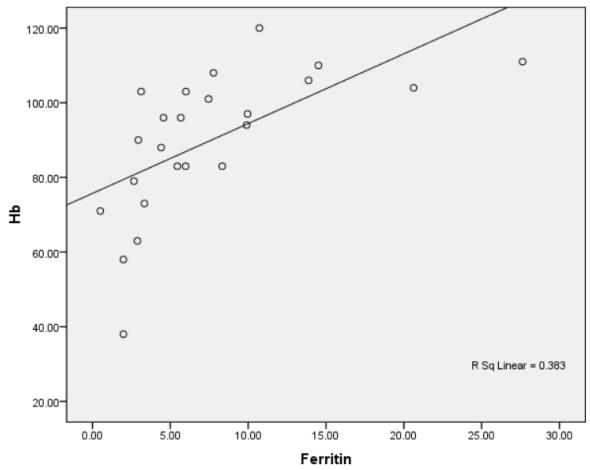
Trong nhóm bệnh nhân IDA, có 2 bệnh nhân nam và 22 bệnh nhân nữ, tỉ lệ nam là 8.3%, nữ là 91.7%.

Bảng 2: Đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân IDA.

	IDA	Nhóm chứng	p
Hb (g/l)	89.92 ± 19.2	131.9 ± 21	0.000
MCV (fl)	67.65 ± 8.39	84.17 ± 9.9	0.000
MCHC (g/l)	299.96 ± 26.2	328.01 ± 17.87	0.000
CHr (pg)	22.8 ± 3.75	27.72 ± 9.27	0.017
RET# (G/l)	102.67 ± 29.04	90.23± 54.62	0.313
RET% (%)	2.37 ± 0.674	2.07 ± 1.3	0.302
Sắt (mg)	4.76 ± 3.29	14.89 ± 12.67	0.000
Ferritin (ng/ml)	7.59 ± 6.37	568.63± 553	0.000

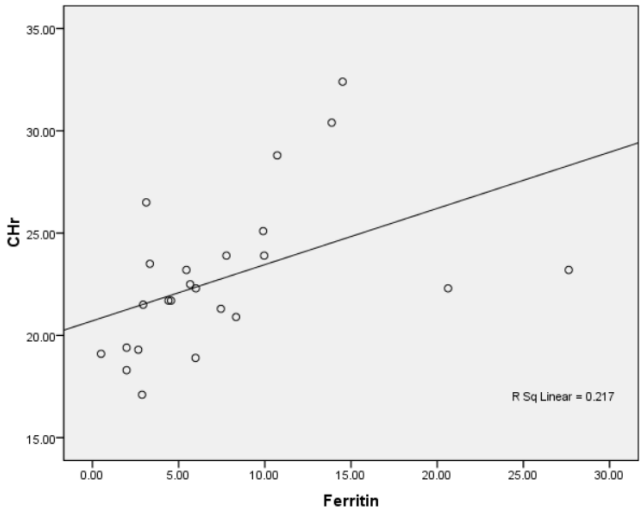
Trong nhóm bệnh nhân IDA, nồng độ hemoglobin trung bình là 89.92 g/l, MCV trung bình là 67.65 fl, MCHC trung bình là 299.96 g/l. Một số chỉ số hồng cầu lưới của bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt có CHr trung bình là 22.8 pg, RET# trung bình là 102.67 G/l và RET% trung bình là 2.37%. Nồng độ sắt huyết thanh trung bình là 4.76 mg, ferritin trung bình là 7.59 ng/ml. Trung bình của Hb, MCV, MCHC, CHr, sắt, ferritin của nhóm IDA nhỏ hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm chứng với p<0.05.

3.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số hồng cầu và tình trạng thiếu sắt



Biểu đồ 1: Mối liên quan giữa Hb và Ferritin trong nhóm bệnh nhân IDA

Giữa hemoglobin và ferritin trong nhóm bệnh nhân IDA có quan hệ tương quan tuyến tính đồng biến với r=0.619 và p=0.001, phương trình tương quan Hb=1.869xferritin+75.728.



Biểu đồ 2: Mối tương quan giữa CHr và ferritin trong nhóm bệnh nhân IDA

Giữa CHr và ferritin trong nhóm bệnh nhân IDA có quan hệ tương quan tuyến tính đồng biến với r=0.466 và p=0.022, phương trình tương quan Hb=0.275xferritin+20.714.

IV. BÀN LUẬN

Trong nhóm bệnh nhân IDA, có 2 bệnh nhân nam (8.3%) và 22 bệnh nhân nữ (91.7%). Tỷ lệ nữ nhiều hơn nam này là do thiếu máu thiếu sắt là loại thiếu máu phổ biến và ảnh hưởng đến nữ giới nhiều nhất, nguyên nhân chủ yếu là do kinh nguyệt, chế độ ăn uống. Rong kinh ảnh hưởng đến 30% phụ nữ ở độ tuổi sinh sản [7].

Một trong những đặc điểm của bệnh nhân IDA là thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chỉ số hồng cầu Hb, MCV, MCHC của nhóm IDA và nhóm chứng là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng tương tự như nghiên cứu của Ullrich và cộng sự [12], của Peerschke và cộng sự [6], của Soliman và cộng sự [10]. Hb, MCV, MCHC được sử dụng để phân loại thiếu máu theo đặc điểm hồng cầu. Theo Seward và cộng sự [8] với MCV là 88 fl có độ nhạy là 88% và độ đặc hiệu là 39% trong chẩn đoán IDA với ferritin<15 ng/mL. Khi kết hợp Hb, MCV, MCHC để chẩn đoán IDA thì chúng cũng chỉ có độ chính xác vừa phải [2].

Ferritin đã được phát hiện vào năm 1937 bởi nhà khoa học người Pháp Laufberger. Ferritin là nguồn cung cấp sắt chủ yếu để tổng hợp Hb. Ferritin có khả năng tiếp nhận, dự trữ và giải phóng sắt đồng thời có khả năng bảo vệ tế bào khỏi độc tính của sắt ion hoá. Ferritin tự do trong huyết thanh phản ánh nồng độ sắt dự trữ và được dùng làm chỉ số xét nghiệm để đánh giá mức độ dự trữ sắt trong cơ thể. Nồng độ ferritin tăng khi cơ thể thừa sắt, ung thư, viêm cấp và mạn tính [1]. Ferritin huyết thanh thấp đặc hiệu cao với IDA, xét nghiệm ít xâm lấn hơn nhiều so với nhuộm Perls tế bào tuỷ xương. Với Ferritin <30ng/ml để chẩn đoán thiếu sắt có độ nhạy là 92% và độ đặc hiệu là 98%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân IDA hemoglobin và ferritin có mối quan hệ tuyến tính đồng biến, điều này tương tự như của Sezgin và cộng sự [9].

Trong nghiên cứu của chứng tôi, CHr có mối tương quan thuận với ferritin với r=0.466 và p=0.022. Kết quả này tương tự như với nghiên cứu của Ucar và cộng sự [11], trong 52 bệnh nhân IDA, CHr có mối

tương quan thuận với ferritin với r=0.506 và p<0.001. Hồng cầu lưới được giải phóng từ tủy xương ra máu ngoại vi và tồn tại trong máu ngoại vi 1-2 ngày. Hồng cầu trưởng thành có đời sống 120 ngày trong máu ngoại vi nên nồng độ hemoglobin trong hồng cầu trưởng thành không đánh giá chính xác tình trạng sắt trong cơ thể. Bởi vậy, CHr giúp đánh giá chính xác quá trình tổng hợp hemoglobin theo thời gian thực, giúp đánh giá chính xác lượng sắt trong tủy xương trong vài ngày trước đó. Bởi vậy, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá vai trò của CHr trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt. Tuy nhiên hiện vẫn chưa có giá trị của CHr được đưa ra để làm ngưỡng chẩn đoán IDA. Một số nhà nghiên cứu dùng CHr<29 pg để làm ngưỡng chẩn đoán, một số lại sử dụng ngưỡng 28 pg [5].

V. KẾT LUẬN

Giá trị trung bình của hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu, lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu, số lượng hồng cầu lưới, tỷ lệ hồng cầu lưới, nồng độ hemoglobin hồng cầu lưới của nhóm IDA thấp hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ hemoglobin hồng cầu lưới có mối tương quan thuận với ferritin trong nhóm bệnh nhân IDA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hà Thanh**. 2019, Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu tập 1, Nhà xuất bản Y học, 33-42.
2. **Åsberg, A. E., Mikkelsen & et**, Empty iron stores in children and young adults—the diagnostic accuracy of MCV, MCH, and MCHC, International journal of laboratory hematology 36(1), 2014, 98-104.
3. **Chulilla, J. A. M., Colás & et**, Classification of anemia for gastroenterologists. World journal of gastroenterology: WJG, 15(37), 2009, 4627.
4. **GHO.** Gobal Healthy Observatory data repository 2016. http://apps.who.int/gho/data/node.home
5. **Kılıç, M., Özpınar, A. & et.** The effect of reticulocyte hemoglobin content on the diagnosis of iron deficiency anemia: A meta-analysis study. Journal of Medical Biochemistry, 41(1), 2022, 1.
6. **Peerschke, E. I., Pessin & et.** Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia in patients with cancer. American journal of clinical pathology, 142(4), 2014, 506-512.
7. **Rees, M. C.** Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding. British journal of obstetrics and gynaecology, 98(3), 1991, 327-328.
8. **Seward, S. J., Safran & et.** Does the mean corpuscular volume help physicians evaluate hospitalized patients with anemia?. Journal of general internal medicine, 5, 1990, 187-191.
9. **Sezgin, G., Monagle, P. & et.** Clinical thresholds for diagnosing iron deficiency: comparison of functional assessment of serum ferritin to population based centiles. Scientific reports, 10(1), 2020, 18233.
10. **Soliman, J. S. A., Amer & et** (2019). Association of zinc deficiency with iron deficiency anemia and its symptoms: results from a case-control study. Cureus, 11(1), 2019.
11. **Uçar, M. A., Falay & et.** The importance of RET-He in the diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia and the evaluation of response to oral iron therapy. Journal of medical biochemistry, 38 (4), 2019, 496.
12. **Ullrich, C., Wu & et.** Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. Jama, 294(8), 2005, 924-930.

KHẢO SÁT BIẾN CHỨNG NỘI TIẾT TRÊN NGƯỜI BỆNH THALASSEMIA PHỤ THUỘC TRUYỀN MÁU

Nguyễn Thị Hồng Hoa[1], Nguyễn Phạm Bảo Trân[1]

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 các tuyến nội tiết. **Mục tiêu**: Xác định tỷ lệ biến chứng nội tiết, mối liên quan giữa biến chứng nội tiết với các yếu tố tuổi, giới tính, thể bệnh, quá tải sắt và tình trạng cắt lách. Từ đó xác định các yếu tố nguy cơ làm tăng biến chứng nội tiết. **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 01/01/2023 đến 01/06/2023. **Kết quả**: Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được 123 bệnh nhân. Tuổi trung vị là 30 tuổi. Trong đó nữ chiếm đa số với 78 trường hợp 63,4%, Beta thalassemia thể nặng là chủ yếu với 89 trường hợp 72,4%, đã cắt lách là 31 trường hợp 25,2%. Có 85 người bệnh có bệnh lý nội tiết chiếm 69,1%. Người bệnh có 2-4 biến chứng nội tiết 39 trường hợp (62,6%). Thấp còi chậm tăng trưởng cao nhất với 64 trường hợp chiếm 52%. Chúng tôi phát hiện tuổi và tình trạng quá tải sắt có liên quan với biến chứng nội tiết, chưa phát hiện mối liên quan giữa giới, thể bệnh thalassemia, cắt lách với biến chứng nội tiết. Tuổi trung bình trên nhóm người bệnh có biến chứng nội tiết là 31 tuổi, cao hơn so với nhóm không có biến chứng là 24,5 tuổi (p=0,004). Tuổi được xác định là yếu tố nguy cơ với việc mắc biến chứng nội tiết, người bệnh ≥ 35 tuổi có khả năng mắc các biến chứng nội tiết nói chung cao gấp 2,81 lần so với người bệnh < 35 tuổi (p=0,026). SF trung bình của nhóm có 1 biến chứng nội tiết là 1.714 ng/ml, thấp hơn so với nhóm có từ 2-4 biến chứng là 2.521 ng/ml (p=0,003). SF là yếu tố nguy cơ với việc mắc nhiều biến chứng nội tiết, nhóm người bệnh có SF ≥ 2500 ng/ml có khả năng mắc > 1 biến chứng nội tiết gấp 3,349 lần so với nhóm người bệnh có SF < 2500 ng/ml (p=0,009). **Kết luận**: Nghiên cứu cho thấy tuổi là yếu tố nguy cơ mắc biến chứng nội tiết và SF >2500 ng/ml là yếu tố nguy cơ mắc nhiều biến chứng nội tiết. Cần hạn chế biến chứng nội tiết bằng cách kiểm soát tốt gánh nặng sắt trên người bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu, đảm bảo SF ở ngưỡng an toàn. Cần tầm soát sớm biến chứng nội tiết thường quy ở người bệnh ≥ 16 tuổi đặc biệt lưu ý ở người bệnh ≥ 35 tuổi.

Từ khóa: TDT, quá tải sắt, SF, LIC.

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phạm Bảo Trân
ĐT: 0937480993
Email: xanhdatroi_87@yahoo.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

A SURVEY ABOUT ENDOCRINE DISEASES OF 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 dependence on routine blood transfusion, TDT patients often bear the burden of iron overload so that lead to multiple endocines complications. **Objective**: Determining the prevalence of endocine complications. The correlation among endocine diseases with age, gender, type of Thalassemia, iron overload and the spleen. Therefrom, we evaluate the risk factor which increasing the rate of endocrine complications. **Subjects and methods**: A cross-sectional description of a series of TDT cases examined and treated at Blood transfusion hematology hospital from January 1st 2023 to June, 1st 2023. **Results:** Our study included 123 patients. Median age was 30 years old. In which, major group is female with 78 cases (63,4%), Betathalassemia major has 89 cases (72,4%), Splenectomy patiens are 31 cases (25,2%). The present of endocrine disorders was observed in 85 cases (69,1 %). The patients with over 1 endocrine complications were 39 cases (62,6%). The most common endocrine disorder was Short stature with 64 cases (52%). We noted that age and serum ferritin were significant associated with endocrine diseases. The others factor (gender, splenectomy, type of Thalassemia and LIC) were not correlation with Endocines diseases. Median age in the endocrine diseases group was 31 years old. That was higher than non endocrine disease group which was 24,5 years old (p=0,004). Age was detemined a risk factor with endocrine disease complications, the patients over 35 years old were highly associated with endocrine disease complications (OR 2,81, CI 1,11-7,11; p=0,026). Median serum ferritin in the endocrine diseases group was 1.714 ng/ml that is lower than multi endocrine disease group (over 1 disorder) was 2.521 ng/ml (p=0,003). Serum ferritin was detemined a risk factor with multi endocrine disease complications (over 1 disorder). The group of patients who had SF ≥ 2500 ng/ml highly associated with multiple endocrine disorders (OR 3,349 CI 1,33-8,43; p=0,009). **Conclusion**: Research shows that age is the risk factor of endocine disease complications. And the serum ferritin is the risk factor of multi endocrine disease complications. We need control the endocrine complication by cover iron overload in the TDT. Ensuring safety thresholds serum feritin. We need do endocrine screening routin in the patient over 16 years old. Especially in the patients over 35 years old.

Keywords: TDT, iron overload, SF, endocrine disease.

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.

Cùng với sự phát triển trong việc điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống, tuổi thọ của nhóm người bệnh TDT ngày càng tăng, dẫn đến tỷ lệ các rối loạn tăng trưởng và rối loạn chức năng nội tiết đang dần trở nên phổ biến hơn. Những biến chứng nội tiết thường gặp nhất đã được ghi nhận bao gồm chậm tăng trưởng, dậy thì muộn, suy sinh dục, đái tháo đường, rối loạn chức năng tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận. Việc xác định chính xác biến chứng nội tiết của người

bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu góp phần giúp phòng ngừa các biến chứng muộn không thể hồi phục, duy trì chức năng nội tiết của người bệnh và góp phần tiên lượng kết quả đầu ra của người bệnh. Ngoài ra, việc đánh giá sớm biến chứng nội tiết còn giúp bác sĩ chọn lựa được phác đồ thải sắt thích hợp cũng như phối hợp điều trị chuyên khoa nội tiết đúng lúc trên từng người bệnh. Đây là lý do chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này với 3 mục tiêu: Xác định tỷ lệ các biến chứng nội tiết và xác định mối liên quan giữa biến chứng nội tiết với các yếu tố: tuổi, giới tính, thể bệnh, quá tải sắt, tình trạng cắt lách. Từ đó xác định các yếu tố nguy cơ làm tăng biến chứng nội tiết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Người bệnh TDT được điều trị tại BTH từ tháng 01/2023 đến tháng 06/2023.

2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu: Tuổi ≥ 16 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 ≥ 100 lần, LIC >1,8 mg/gdw hay Ferritin huyết thanh > 1000 ng/ml và đồng ý khám chuyên khoa nội tiết.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ: phụ nữ có thai, mắc bệnh tâm thần hoặc đang tham gia nghiên cứu khác.

2.4. Cỡ mẫu: Công thức tính cỡ mẫu ước lượng cho một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

p = 0,937 sử dụng tỷ lệ người bệnh có biến chứng nội tiết trong nghiên cứu của trường Đại học Y Hà Nội 2014 (93,7%) [13]. Thay vào công thức, cỡ mẫu cần là n = 91 và dự trù 20% người bệnh bị mất dấu hay thiếu dữ liệu, số lượng người bệnh cần tuyển ít nhất là 110 (*)

2.5. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang hàng loạt ca.

2.6. 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 01/2023 đến tháng 06/2023.

Các biến số được đo lường: các biến số định tính như giới, thể bệnh Thalassemia, cắt lách, Xquang đánh giá tuổi xương, DXA,). Các biến số định lượng như tuổi, chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI, kích thước tinh hoàn, kích thước vú, ferritin huyết thanh, LIC, T2*, đường huyết đói, nghiệm pháp dung nạp đường, HBA1C, GH, FSH, TSH, FT4, PTH, Calci toàn phần, Phospho, Cortisol, ACTH.

2.7. Vấn đề y đức: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng y đức bệnh viện Truyền máu Huyết học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Chúng tôi thu thập được 123 người bệnh và sau khi phân tích dữ liệu, chúng tôi ghi nhận 85 trường hợp có biến chứng nội tiết, đặc điểm quần thể nghiên cứu như sau:

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Mẫu chung (n)	Có biến chứng nội tiết (n)
Tuổi (năm) (trung vị, 25%-75%)		30 (21- 40)	31 (21-42)
Giới (n,%)	Nam	45 (36,6)	33 (38,8)
	Nữ	78 (63,4)	52 (61,2)
Thể bệnh (n,%)	Beta thalassemia thể nặng	89 (72,4)	60 (70,6)
	Beta thalassemia/HBE thể nặng	13 (10,6)	9 (10,6)
	Bệnh HbH	21 (17,1)	16 (18,8)
Lách (n,%)	Đã cắt	31 (25,2)	23 (27,1)
	Chưa cắt	92 (74,8)	62 (72,9)
SF ≥ 2500 ng/ml (n) (%)		41 (33,3)	31 (36,5)
LIC ≥ 15 mg/gdw (n) (%)		36 (29,3)	25 (29,4)
SF trung bình (nhỏ nhất-lớn nhất) (ng/ml)		2.432 (95-12.308)	2.562 (95-12.308)
LIC trung bình (nhỏ nhất-lớn nhất) (mg/gdw)		11,66 (0,5-36)	11,99 (0,5-36)

Tuổi trung vị của mẫu nghiên cứu là 30, nữ có 78 ca (63,4%). Nhóm có biến chứng tuổi trung vị là 31, nữ là 52 ca (61,2%). Beta thalassemia thể nặng nhiều nhất với 89 ca (72,4%), nhóm có biến chứng 60 ca (70,6%). Có 31 ca (25,2%) đã cắt lách, nhóm có biến chứng là 23 ca (27,1%). SF trung bình là 2.432 ng/ml, LIC trung bình là 11,66 mg/gdw trong nhóm có biến chứng là 2.562 ng/ml và 11,99 mg/gdw

Bảng 2. Biến chứng nội tiết (N = 123)

Đặc điểm		Giá trị (n) (%)
Biến chứng nội tiết	Có	85 (69,1)
	Không	38 (30,9)
Kết hợp các biến chứng nội tiết	1 biến chứng	46 (37,4)
	2 biến chứng	31 (25,2)
	3 biến chứng	4 (3,3)
	4 biến chứng	4 (3,3)
Thấp còi chậm tăng trưởng		64 (52)
Dậy thì muộn và suy sinh dục		32 (26)
Rối loạn dung nạp đường		20 (16,3)
Suy giáp		10 (8,1)
Loãng xương		9 (7,3)
Suy thượng thận		1 (0,8)
Suy cận giáp		0 (0)
Đái tháo đường		0 (0)

Có 85 người bệnh có ít nhất 1 biến chứng nội tiết (69,1%) trong đó thấp còi chậm tăng trưởng nhiều nhất (52%). Tỷ lệ người bệnh chỉ có 1 biến chứng nội tiết là 37,4%. Có 4 người bệnh có đồng thời 4 biến chứng nội tiết (3,3%). Không có trường hợp nào suy cận giáp hay đái tháo đường.

3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố tuổi, giới tính, thể bệnh, quá tải sắt, tình trạng cắt lách với biến chứng nội tiết

Bảng 3. Các yếu tố tuổi, giới tính, thể bệnh, quá tải sắt, cắt lách và biến chứng nội tiết (N = 123)

Biến số		Có biến chứng (n = 85)	Không biến chứng (n = 38)	Giá trị p
Tuổi (năm) (trung bình, GTNN-GTLN)		31 (20-45)	24,5 (20-31)	**0,004***
Tuổi (năm) (n,%)	≥ 35	33 (26,8)	7 (5,7)	**0,026****
	< 35	52 (42,3)	31 (25,2)	

Chú thích: * phép kiểm t; ** phép kiểm χ^2; *** phép kiểm Fisher.

Biến chứng nội tiết có liên quan đến độ tuổi, (p = 0,004). Độ tuổi trung bình của nhóm có biến chứng 31 tuổi, lớn hơn so với nhóm không có biến chứng là 24,5 tuổi (p=0,004). Người bệnh ≥ 35 tuổi, có nguy cơ mắc biến chứng nội tiết cao hơn, (p=0,026).

Bảng 4. Các yếu tố tuổi, giới tính, thể bệnh, quá tải sắt, cắt lách và số lượng biến chứng nội tiết (n = 85)

Biến số		Có 1 biến chứng (n = 46)	Có 2-4 biến chứng (n = 39)	Giá trị p
SF (n,%)	≥ 2500 ng/ml	11 (12,9)	20 (23,5)	**0,009****
	< 2500 ng/ml	35 (41,2)	19 (22,4)	
SF trung bình (nhỏ nhất- lớn nhất) (ng/ml)		1.714 (95-8.999)	2.521 (124 -1234)	**0,003***

Chú thích: * phép kiểm t; ** phép kiểm χ^2; *** phép kiểm Fisher.

Số lượng biến chứng nội tiết có liên quan với SF ≥ 2500 ng/ml, với p=0,009. SF trung bình của nhóm có 1 biến chứng 1.714 ng/ml, thấp hơn so với nhóm có từ 2-4 biến chứng là 2.521 ng/ml (p=0,003).

3.3. Các yếu tố nguy cơ làm tăng biến chứng nội tiết

Bảng 5. Tuổi và biến chứng nội tiết

Biến số	Có biến chứng nội tiết		Giá trị p
	Odd ratio (OR)	Khoảng tin cậy 95%	
Tuổi ≥ 35 (tuổi)	2,81	1,11-7,11	**0,026**

Người bệnh có độ tuổi ≥ 35 tuổi có khả năng mắc biến chứng nội tiết nhiều hơn gấp 2,81 lần người bệnh có độ tuổi < 35 tuổi

Bảng 6. Ferritine huyết thanh và số lượng biến chứng nội tiết

Biến số	Có >1 biến chứng nội tiết (2-4 biến chứng)		Giá trị p
	Odd ratio (OR)	Khoảng tin cậy 95%	
SF ≥ 2500 ng/ml	3,349	1,33-8,43	**0,009**

Người bệnh có SF ≥ 2500 ng/ml có khả năng mắc >1 biến chứng nội tiết nhiều hơn gấp 3,349 lần người bệnh có SF < 2500 ng/ml.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Tuổi trung vị của mẫu nghiên cứu là 30. Giới nữ chiếm đa số 78 trường hợp 63,4% và Beta thalassemia thể nặng chủ yếu với 89 trường hợp 72,4%. Người bệnh đã cắt lách là 31 trường hợp 25,2%. Tương đương với các nghiên cứu trên thế giới, với ghi nhận chủ yếu là Beta thalassemia thể nặng và cắt lách có liên quan đến một số rối loạn nội tiết thường gặp trên nhóm người bệnh này (bảng 1)

Độ tuổi trung vị của nhóm có biến chứng 31 tuổi, cao hơn nhóm không có là 24,5 tuổi, (p=0,004). Phù hợp với y văn ghi nhận độ tuổi càng cao sẽ làm gia tăng khả năng mắc một số tình trạng rối loạn nội tiết, đặc biệt là RLDNĐ. Không có sự khác biệt về tỷ lệ giới tính và thể bệnh và tình trạng đã cắt lách (bảng 3.1). Có 85 người bệnh (chiếm 69,1%) có ít nhất 1 biến chứng nội tiết. Tương đương với nghiên cứu của Karadag SIK[13] ghi nhận 67,3% và của Lee KT [7] 54%. Cho thấy tỷ lệ biến chứng nội tiết là khá cao. Đã có nhiều ghi nhận và thống nhất trên các bệnh nhân có biến chứng nội tiết thường có liên quan đến việc không tuân thủ điều trị với truyền máu đầy đủ và thải sắt thích hợp. Ngày nay, những tiến bộ trong điều trị đã góp phần gia tăng khả năng kéo dài tuổi thọ, từ đó các vấn đề về nội tiết ngày càng gia tăng với tỷ lệ ngày càng tăng. Cần theo dõi sát và tối ưu hóa việc điều trị trong truyền máu và thải sắt để có thể hạn chế biến chứng nội tiết.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm có 1 biến chứng 46 trường hợp (37,4%) tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà [1] là 45,4%. Có 8 trường hợp có từ 3 biến chứng trở lên, chiếm 6,6%, tương đương với nghiên cứu của Lee KT [7] 11,1%. Các vấn đề NT ngày càng trở nên phức tạp, xu hướng ngày càng gia tăng. Điều này làm giảm rõ rệt chất lượng cuộc sống và tăng gánh nặng bệnh tật. Cần có những chương trình hỗ trợ người bệnh nhận thức đúng về các biến chứng NT có thể xảy ra.

Thấp còi chậm tăng trưởng 64 trường hợp chiếm 52% (bảng 3.2) tương đương với Egypt 62% [4] và ở Romania 54% [4] cao hơn tỷ lệ trung bình là 30,98% [4]. Đặc biệt với tình hình thực tế ở Việt Nam, với dinh dưỡng còn hạn chế và gánh nặng điều trị lâu dài với việc truyền máu định kỳ và thải sắt, làm cho nhóm TDT gặp nhiều khó khăn trong việc cải thiện tình trạng thấp còi và chậm tăng trưởng.

Có 32 trường hợp chiếm 26% dậy thì muộn và suy sinh dục, tương đương với Lee KT [7] là 22,2% thấp hơn so với tỷ lệ chung là 40,5% [4]. Điều này có thể do thể trạng và đặc điểm sinh lý của người Châu Á.

Tỷ lệ suy giáp là 10 trường hợp 8,1% tương đương với Lee KT [6] 11,1% được xác định là suy giáp dưới lâm sàng, đặc trưng bởi TSH > 4,94 mIU/L và FT4 < 1,48 ng/dL. Không có trường hợp nào suy giáp toàn phát được xác định. Các trường hợp này cần được theo dõi sát và can thiệp điều trị kịp thời để hạn chế biến chứng nặng không hồi phục.

Tỷ lệ RLDNĐ là 20 trường hợp 16,3 % cao hơn so với Lee KT [7] là 6,7% và so với dân số chung là 9,9% [4]. Có thể do đặc điểm dịch tễ ở Việt Nam, với tình trạng bệnh lý gan do siêu vi, do rượu ở mức cao, tác động tương hỗ với tình trạng ứ sắt ở các tế bào β ở gan và tuyến tụy. Từ đó làm gia tăng

tỷ lệ bệnh lý RLDNĐ cao hơn so với dân số nước khác.

Tỷ lệ loãng xương là 9 trường hợp 7,3%, tỷ lệ này thấp hơn Lee KT [7] là 20%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh có độ tuổi còn khá trẻ, tứ phân vị 25%-75% là 21-40 tuổi, mà tuổi già là một yếu tố nguy cơ của loãng xương, có lẽ vậy tỷ lệ loãng xương trong nghiên cứu của chúng tôi thấp.

Đặc biệt không có ca suy cận giáp nào được ghi nhận, có thể do tỷ lệ suy tuyến cận giáp ở Việt Nam thấp < 2%, trong nhóm bệnh TDT tỷ lệ này cũng thấp từ 1,2%-19% [4].

4.2. Mối liên quan giữa các yếu tố tuổi, giới tính, thể bệnh, quá tải sắt, cắt lách và biến chứng nội tiết

Chúng tôi ghi nhận tuổi trung vị trên nhóm người bệnh có biến chứng 31 tuổi, cao hơn so với nhóm không có 24,5 tuổi. Điều này phù hợp với nghiên cứu trên thế giới và trong nước, vì biến chứng nội tiết có liên quan đến độ tuổi [4][13]. Độ tuổi càng tăng, nguy cơ mắc biến chứng nội tiết càng cao.

4.3. Các yếu tố nguy cơ làm tăng biến chứng nội tiết

Người bệnh ≥ 35 tuổi khả năng mắc biến chứng cao hơn 2,81 lần so với nhóm < 35 tuổi (bảng 5). Điều này đã được thể hiện trong một bài phân tích tổng hợp của tác giả Carsote M và cộng sự [13] ghi nhận tuổi có tương quan thuận với bệnh lý nội tiết. Tác giả Lee KT [7] nghiên cứu trên 45 người bệnh TDT người lớn, cũng ghi nhận tuổi càng lớn thì càng có nguy cơ cao mắc biến chứng nội tiết.

Người bệnh có SF ≥ 2500 ng/ml có khả năng mắc >1 biến chứng nội tiết gấp 3,349 lần so với nhóm người bệnh có SF < 2500 ng/ml (bảng 3.6), tương đương với nghiên cứu của Ramadan [14]. Mặc dù nghiên cứu của Ramadan trên nhóm người bệnh trẻ dưới 12 tuổi. Bên cạnh đó điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong bài phân tính tổng hợp của tác giả Carsote M và cộng sự [13] thể hiện rằng SF liên quan đến chậm tăng trưởng, RLDND và chậm dậy thì. SF càng cao thì nguy cơ bệnh lý nội tiết càng tăng, đặc biệt ở những trường hợp không tuân thủ điều trị thải sắt.

Các nghiên cứu tập trung vào mối liên quan giữa biến chứng nội tiết và một số đặc điểm của người bệnh TDT trong các năm gần đây được trình bày theo bảng sau. [13]

Bảng 7. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa biến chứng nội tiết và một số đặc điểm của người bệnh TDT

Tác giả, năm xuất bản	Thiết kế nghiên cứu	Mối liên quan giữa biến chứng nội tiết (ED) và các yếu tố
Casale M. 2022	Đa trung tâm Tiến cứu (n=426)	Tuổi là yếu tố tiên lượng dương với ED
Dixit N 2021	Quan sát (n=50)	SF tương quan với TSH, đường huyết và chậm dậy thì.
Mahmoud RA 2021	Cắt ngang (n=120)	ED có tương quan với SF cao và tuân thủ kém với điều trị
Singh P. 2021	Cắt ngang (n=58)	Phân tích đa biến xác định SF có tương quan với chậm hoặc ngưng dậy thì
Bordbar M. 2019	Đoàn hệ (n=713)	ED có tương quan với tuổi, tình trạng cắt lách và BMI

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi thu nhận được 123 người bệnh vào nghiên cứu. Tuổi trung vị của mẫu nghiên cứu là 30. Giới nữ chiếm đa số với 78 trường hợp 63,4% và thể bệnh Beta thalassemia thể nặng là chủ yếu với 89 trường hợp 72,4%. Tỷ lệ người bệnh đã cắt lách là 31 trường hợp 25,2%.

Có 85 người bệnh có tình trạng bệnh lý nội tiết được xác định chiếm 69,1%. Người bệnh có 1 biến chứng là 46 trường hợp (37,4%), có 2-4 biến chứng có 39 trường hợp (62,6%).

Thấp còi chậm tăng trưởng cao nhất 64 trường hợp chiếm 52%, Dậy thì muộn- suy sinh dục; Rối loạn dung nạp đường, Suy giáp lần lượt là 26%;16,3% và 8,1%.

Chúng tôi phát hiện tuổi và tình trạng quá tải sắt có liên quan với biến chứng nội tiết, chưa phát hiện mối liên quan giữa giới, thể bệnh thalassemia, cắt lách với biến chứng nội tiết.

Tuổi có liên quan với biến chứng nội tiết, tuổi trung bình trên nhóm người bệnh có biến chứng 31 tuổi, cao hơn so với nhóm không có là 24,5 tuổi (p=0,004).

Tuổi được xác định là yếu tố nguy cơ với việc mắc biến chứng nội tiết, người bệnh ≥ 35 tuổi có khả năng mắc các biến chứng nội tiết nói chung cao gấp 2,81 lần so với người bệnh < 35 tuổi (p=0,026).

Số lượng biến chứng có liên quan với SF ≥ 2500 ng/ml, với p=0,009. SF trung bình của nhóm có 1 biến chứng là 1.714 ng/ml, thấp hơn so với nhóm có từ 2-4 biến chứng là 2.521 ng/ml (p=0,003).

SF là yếu tố nguy cơ với việc mắc nhiều biến chứng, nhóm người bệnh có SF ≥ 2500 ng/ml có khả năng mắc > 1 biến chứng gấp 3,349 lần so với nhóm người bệnh có SF < 2500 ng/ml (p=0,009).

VI. KIẾN NGHỊ

Cần hạn chế biến chứng nội tiết bằng cách kiểm soát tốt gánh nặng sắt trên người bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu, đảm bảo SF ở ngưỡng an toàn, ít nhất là SF < 2500 ng/ml.

Cần tầm soát sớm biến chứng nội tiết thường quy ở người bệnh ≥ 16 tuổi. Bác sĩ nên lưu ý đặc biệt ở người bệnh ≥ 35 tuổi hoặc có SF ≥ 2500 ng/mL vì nguy cơ mắc nhiều biến chứng nội tiết. Việc phát hiện sớm biến chứng nội tiết sẽ giúp bác sĩ có chiến lược điều trị phù hợp để hạn chế các biến chứng muộn không hồi phục giúp cải thiện chất lượng cuộc sống, nâng cao hiệu quả điều trị trên TDT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Kim Len, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Hà Thanh, Ngô Mạnh Quân, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí (2014)**, *"Khảo sát đặc điểm biến chứng nội tiết ở người bệnh thalassemia tại viện huyết học truyền máu trung ương"*
2. **A. Victor Hoffbrand P. A. H. M. (2015)**, *Hoffbrand's Essential Haematology, 7th* Edition, 7, Wiley-Blackwell, pp. 41-47.
3. **Adlette Inati M. A. N., Anthony Mansour, Hussein A. Abbas (2015)**, "Endocrine and Bone Complications in β-Thalassemia Intermedia: Current Understanding and Treatment". **2015** (Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Complex Mix of Genetic Entities Yet to Be Fully Discovered), pp. 9.
4. **Angastiniotis Michael A. E., Aydinok Yesim, Aydinok Yesim, Cappellini Maria Domenica (2014)**, *Guidelines For The Management Of Transfusion Dependent Thalassaemia 3rd Edition*, 3, Cohen A Cappellini MD, Porter J, Taher A, Viprakasit

V, ed, Vol. 20, THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION TIF PUBLICATION, pp. 253.

5. **Greer J. P. (2013)**, *Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition*, 13, Daniel A. Arber, ed, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 862-914.
6. **Hala Saleh Al-Rimawi M. F. J. Z. O. A., Rula Al Sakaan (2006)**, "Pubertal evaluation of adolescent boys with beta-thalassemia major and delayed puberty".
7. **K T Lee S. L. L., A S Goh (2020)**, "Prevalence of endocrine complications in transfusion dependent thalassemia in Hospital Pulau Pinang: A pilot study".
8. **Kenneth Kaushansky J. T. P., Oliver W. Press, Marshall A. Lichtman, Marcel Levi, Linda J. Burns, Michael A. Caligiuri (2015)**, *Chapter 48 The Thalassemias: Disorders Of Globin Synthesis, Williams Hematology, 9th Edition*, 9, Vol. 9, McGraw-Hill Education, pp. 748-781.
9. **Lawrence S. Neinstein C. M. G., Debra K. Katzman, David S. Rosen, Elizabeth R. Woods (2007)**, A*dolescent Health Care: a practical guide*, 5, Catherine M. Gordon Lawrence S. Neinstein, Debra K. Katzman, David S. Rosen, Elizabeth R. Woods, ed, Vol. 5, Lippincott Williams & Wilkins.
10. **Li-Na He W. C. Y. Y., Ying-Jun Xie, Ze-Yu Xiong, Di-Yu Chen, Dian Lu, Neng-Qing Liu, Ying-Hong Yang, Xiao-Fang Sun (2019)**, "Elevated Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Other Endocrine Disorders in Patients with β-Thalassemia Major: A Meta-Analysis".
11. **Mehran Karimi T. Z. S. H., Azita Azarkeivan, Christos Kattamis (2019)**, "Evaluation of endocrine complications in beta-thalassemia intermedia (β-TI): a cross-sectional multicenter study", pp. 320-327.
12. **Karadag, S.I.K.; KAradas, Z.; Yilmaz, Y.; Gul, N.; Demir, A.A.; Bayramoglu, Z.; Darendeliler, F.; Dursun, M.** Pituitary Iron Deposition and Endocrine Complications in Patients with β-Thalassemia: From Childhood to Adulthood. *Hemoglobin 2020*, 44, 344-348.
13. **Carsote M, Vasiliu C, Trandafir AI, Albu SE, Dumitrascu MC, Popa A, Mehedintu C, Petca RC, Petca A, Sandru F.** New Entity-Thalassemic Endocrine Disease: Major Beta-Thalassemia and Endocrine Involvement. Diagnostics (Basel). 2022 Aug 9;12(8):1921.
14. **Mahmoud RA, Khodeary A, Farhan MS**. Detection of endocrine disorders in young children with multi-transfused thalassemia major. Ital J Pediatr. 2021 Jul 31;47(1):165.

CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN THALASSEMIA PHỤ THUỘC TRUYỀN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC NĂM 2021

Phan Thị Duy An[1], Nguyễn Thị Hồng Hoa[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh Thalassemia là bệnh thiếu máu di truyền, phân bố trên toàn thế giới, tỉ lệ cao ở khu vực Địa Trung Hải, Trung Đông, châu Á – Thái Bình Dương trong đó có Việt Nam. Ngày nay, tỷ lệ tử vong và tuổi thọ của người bệnh Thalassemia được cải thiện rõ rệt, dẫn đến chất lượng cuộc sống (CLCS) của người bệnh cần được chú trọng và quan tâm đến nhiều hơn. Từ nhiều nghiên cứu cho thấy, CLCS người bệnh Thalassemia thấp hơn người bình thường. Từ các nguyên nhân trên, nghiên cứu thực hiện để đánh giá CLCS của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu và các yếu tố liên quan tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Qua đó, nghiên cứu hướng tới chăm sóc sức khỏe một cách toàn diện cho người bệnh Thalassemia tại Việt Nam. **Mục tiêu:** Xác định điểm chất lượng cuộc sống của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu bằng thang đo WHOQoL-BREF và các yếu tố liên quan tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2021. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang trên người lớn bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu. **Kết quả:** Điểm CLCS trung bình là 68,9 ± 11,7, trong đó lĩnh vực sức khỏe tinh thần là thấp nhất với 63,5 ± 14,4 điểm, lĩnh vực quan hệ xã hội là cao nhất với 74,2 ± 16,1 điểm. Có mối liên hệ giữa nghề nghiệp, bệnh lý đi kèm, thời gian T2*tim (ms), điểm số trầm cảm, lo âu (thang đo HADS) và chất lượng cuộc sống. **Kết luận:** chất lượng cuộc sống của người bệnh Thalassemia nói riêng và bệnh mạn tính nói chung là vấn đề cần được chú trọng. Bên cạnh đó, hỗ trợ tâm lý giữ vai trò quan trọng trong công tác điều trị và cải thiện CLCS người bệnh Thalassemia.

Từ khoá: Chất lượng cuộc sống, Thalassemia phụ thuộc truyền máu, WHOQoL-BREF, HADS.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BLOOD TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL IN 2021

Background: Thalassemia is an inherited anemia disease, distributed worldwide, with a high prevalence in the Mediterranean, Middle East, Asia-Pacific, including Vietnam. Today, the mortality rate and life expectancy of thalassemia patients have been improved markedly, leading to the patient's quality of life (QoL) needing more attention and attention. Many studies show that the quality of life of thalassemia patients is lower than that of normal people. From the above reasons, the study was carried out to assess the quality of life of patients with blood transfusion-dependent thalassemia and related factors at the Hospital of Blood

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Duy An
ĐT: 0938135330
Email: phanthiduyan@yahoo.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Transfusion and Hematology. Thereby, research towards comprehensive health care for thalassemia patients in Vietnam. **Objectives:** Determine the quality of life score of patients with blood transfusion-dependent thalassemia using the WHOQoL-BREF scale and related factors at the Hospital of Blood Transfusion and Hematology in 2021. **Subjects and methods:** Cross-sectional study in adults with transfusion-dependent thalassemia. **Results:** The average quality of life score was 68.9 ± 11.7, in which the mental health domain was the lowest with 63.5 ± 14.4 points, the social relations area was the highest with 63.5 ± 14.4 points. 74.2 ± 16.1 points. There was an association between occupation, comorbidities, T2*heart time (ms), depression and anxiety scores (HADS scale) and quality of life. **Conclusion:** The quality of life of Thalassemia patients in particular and chronic diseases in general is an issue that needs to be focused. In addition, psychological support plays an important role in the treatment and improvement of the quality of life of Thalassemia patients.

Keywords: Quality of life, Transfusion-dependent Thalassemia, WHOQoL- BREF, HADS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tan máu bẩm sinh (Thalassemia) là rối loạn huyết sắc tố di truyền phổ biến nhất trên thế giới với 7% dân số mang gen bệnh [12]. Bệnh phân bố khắp toàn cầu, tỉ lệ mang gen bệnh khác nhau theo từng khu vực địa lý. Tại Việt Nam, theo ước tính của Bộ Y Tế năm 2020, tỉ lệ mang gen bệnh trong dân số là 13%, tỉ lệ này cao hơn ở các dân tộc miền núi phía Bắc, từ 20 đến 40% [1].

Ngày nay, 80% người bệnh Thalassemia có thể sống đến 40 tuổi [9]. Do đó ở thời điểm hiện tại, nếu chỉ chú trọng cải thiện, nâng cao chất lượng điều trị là chưa đủ, mà cần quan tâm hơn đến đánh giá và duy trì chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Thực tế, chất lượng cuộc sống (CLCS) người bệnh Thalassemia giảm đáng kể so với dân số ở cùng độ tuổi, giới và khu vực sống [3]. Các nghiên cứu trên thế giới cho kết quả điểm CLCS của người bệnh Thalassemia chỉ dao động từ 51,6 – 67,8 so với 75 – 78 ở người khỏe mạnh, đặc biệt thấp ở các lĩnh vực sức khỏe thể chất và tâm thần [4]. Mối liên quan giữa đặc điểm người bệnh như tuổi, giới, tình trạng kinh tế, nghề nghiệp, trình độ học vấn, bệnh đi kèm, cắt lách, phương pháp thải sắt, tình trạng ứ sắt v.v. đến CLCS người bệnh đã được tìm thấy [7]. Không chỉ dừng lại ở đó, các nghiên cứu khác về CLCS và rối loạn tâm thần ở người bệnh Thalassemia cho thấy, điểm số rối loạn tâm thần (HADS, BSI, BDI, BAI) có tương quan nghịch với điểm số CLCS. Các triệu chứng của trầm cảm, lo âu càng nhiều và trầm trọng thì CLCS của người bệnh càng thấp [11].

Bệnh viện Truyền máu Huyết học, có lượt khám bệnh lên đến 550 – 600 lượt khám ngoại trú. Đặc biệt, tại bệnh viện có Khu truyền máu và điều trị trong ngày dành cho các người bệnh có nhu cầu truyền chế phẩm máu như thalassemia. Vậy điểm chất lượng cuộc sống của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2021 là bao nhiêu? Và các yếu tố nào liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2021? Để trả lời cho 02 câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu:

Mục tiêu tổng quát: Xác định điểm chất lượng cuộc sống của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu bằng

thang đo WHOQoL- BREF và các yếu tố liên quan tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2021.

Mục tiêu cụ thể:

1. Xác định điểm chất lượng cuộc sống của người bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu bằng thanh đo WHOQoL- BREF tại bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2021.

2. Xác định các yếu tố liên quan đến điểm chất lượng cuộc sống của người bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.
- Thời gian nghiên cứu: tháng 01 – 05 năm 2021.
- Thời gian lấy mẫu: tháng 03 năm 2021.
- Địa điểm nghiên cứu: Bộ phận Truyền máu trong ngày, Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Dân số mục tiêu: tất cả người bệnh được chẩn đoán Thalassemia phụ thuộc truyền máu đang điều trị tại Khoa Khám bệnh, bệnh viện Truyền máu Huyết học.
- Dân số chọn mẫu: tất cả người bệnh đủ 18 tuổi trở lên đã được chẩn đoán Thalassemia phụ thuộc truyền máu đang điều trị tại bệnh viện Truyền máu Huyết học có mặt trong thời gian nghiên cứu.
- Cỡ mẫu: sử dụng công thức ước lượng trung bình:

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} * \sigma^2}{d^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu; α là xác suất sai lầm loại I, chọn α = 0,05 (tương ứng độ tin cậy 95%); Z(1-α/2): Trị số từ phân phối chuẩn→Z(0,975) = 1,96; σ là độ lệch chuẩn ước lượng trong dân số. Theo nghiên cứu của Francesca Floris tại Italy năm 2018 trên người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu đủ 18 tuổi [7]. Nghiên cứu sử dụng thang đo WHOQoL-BREF, có điểm số CLCS từng lĩnh vực như sau:

Bảng 1: Điểm số chất lượng cuộc sống từng lĩnh vực theo nghiên cứu của F. Floris năm 2018 tại Ý [7]

Đặc tính	TB ± ĐLC	P
CLCS tổng quát (thang điểm 5)	4 ± 0,7	0,7
Sức khỏe tổng quát (thang điểm 5)	3,5 ± 0,9	0,004
Sức khỏe thể chất	69 ± 15	0,09
Sức khỏe tinh thần	68 ± 16	0,001
Quan hệ xã hội	73 ± 19	0,005
Môi trường sống	63 ± 14	0,002

Từ đó ước đoán σ = 19; d là sai số của ước lượng, chọn d=3,5.

n = 114 người. Dự trù mất mẫu 10%, do đó, cỡ mẫu dự kiến là 127 người.

- Tiêu chí chọn mẫu

Tiêu chí chọn vào: tất cả người bệnh Thalassemia thỏa đủ tất cả các tiêu chí sau:

Đủ 18 tuổi trở lên.

Đã được xác định Thalassemia phụ thuộc truyền máu.

Đang điều trị tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại ra:

Người bệnh có sức khoẻ không đảm bảo để thực hiện khảo sát như các tình trạng cấp cứu, sốc…

Người bệnh có trở ngại đáng kể trong giao tiếp như không hiểu tiếng Việt, khiếm thính, các rối loạn tâm thần không thể hợp tác trả lời.

Người bệnh có bệnh án không đầy đủ thông tin mà nghiên cứu cần khai thác.

Người bệnh đang tham gia một nghiên cứu khác.

2.3. Thu thập và xử lý số liệu

Công cụ thu thập số liệu: bộ câu hỏi soạn sẵn gồm 5 phần, 63 câu hỏi.

Xử lý số liệu: nhập liệu bằng phần mềm Epidata 4.6; phân tích bằng phần mềm Stata 14.2. và R 4.0.5. (gói package BMA).

2.4. Thống kê phân tích

Phân tích đơn biến: kiểm định T, ANOVA, tương quan Pearson khi phân phối biến CLCS là phân phối bình thường; kiểm định Wilcoxon, Kruskall Wallis, tương quan Spearman khi phân phối biến CLCS là phân phối bị lệch.

Phân tích đa biến: Các yếu tố có liên quan trong đơn biến ở ngưỡng p<0,1 và có kiểm định phân phối chuẩn. Sau đó, dùng phương pháp phân tích đa biến bằng cách tiếp cận BMA (Bayesian model averaging) để chọn lựa mô hình đa biến cuối cùng. Kết quả trình bày dưới dạng hệ số hồi quy (hq), KTC 95% và giá trị p hiệu chỉnh (hc).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu cắt ngang trên 128 người bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu nhằm đánh giá chất lượng cuộc sống bằng thang đo WHOQoL-BREF và các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến CLCS này.

3.1. Chất lượng cuộc sống theo thang điểm WHOQoL-BREF

Bảng 2: Phân phối điểm số theo từng lĩnh vực của thang đo WHOQoL-BREF (n=128)

Đặc tính	TB ± ĐLC	TV, TPV	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Sức khỏe thể chất¥	66,50 ± 14,38	63 (56 – 81)	25	94
Sức khỏe tinh thần	63,49 ± 14,39		19	100
Quan hệ xã hội¥	74,23 ± 16,10	75 (63 – 88)	25	100
Môi trường sống	71,51 ± 13,14		38	100
CLCS chung	68,93 ± 11,74		37,5	97

¥: Phân phối không bình thường

Nhận xét: Điểm chất lượng cuộc sống trung bình cả 4 lĩnh vực là 68,93 ± 11,74. Trong đó lĩnh vực sức khỏe tinh thần là thấp nhất với 63,49 ± 14,39 điểm, lĩnh vực quan hệ xã hội là cao nhất với 74,23 ± 16,10 điểm.

3.2. Các yếu tố liên quan đến điểm CLCS của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu khi phân tích hồi quy đa biến

Bảng 3: Tóm tắt các yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của đối tượng

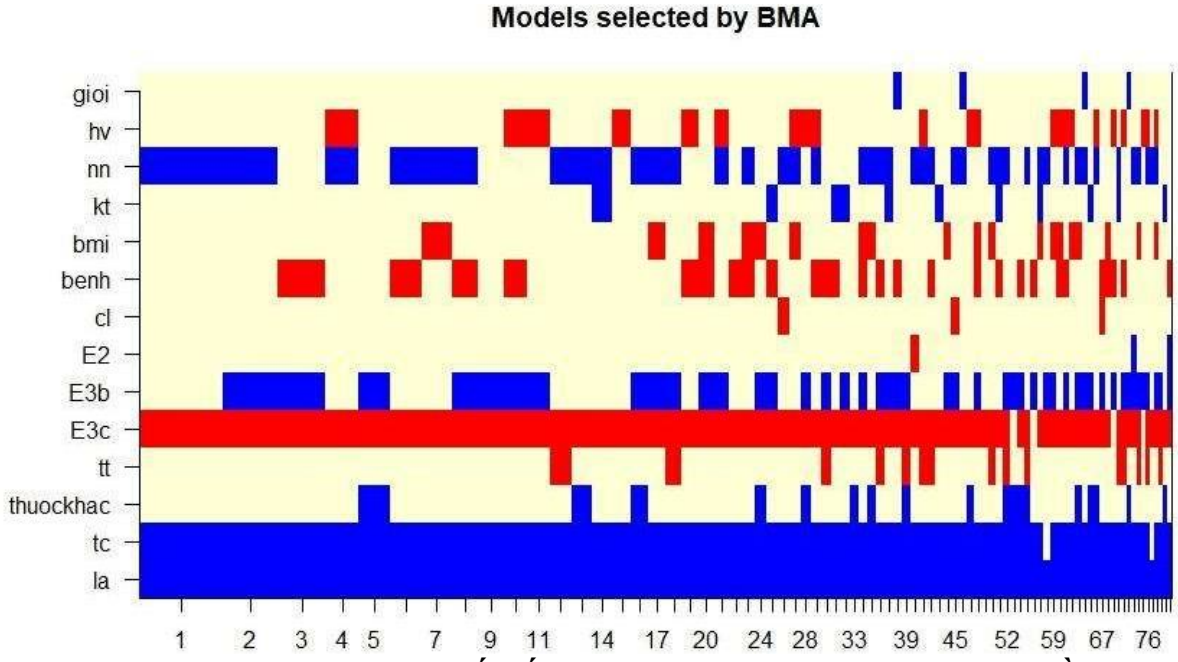
Các yếu tố	SKTC¥	SKTT	QHXH¥	MTS	CLCS
Giới	-	*	**	**	**
Tuổi	***	-	**	*	**
Dân tộc	-	-	*	-	-
Trình độ học vấn	***	***	-	***	***
Nghề nghiệp	***	***	**	***	***

Tình trạng kinh tế	***	***	-	***	***
BMI	*	**	-	-	-
Tuổi chẩn đoán bệnh	-	-	**	-	*
Thời gian truyền máu	-	-	-	*	-
Bệnh đi kèm	***	***	*	***	***
Cắt lách	-	**	-	-	-
Hemoglobin	*	*	-	-	-
Ferritin huyết thanh	***	-	-	*	**
LIC	***	***	-	***	***
T2*tim	***	***	*	**	***
Thuốc thải sắt (đường dùng)	*	-	-	-	*
Tuân thủ điều trị	**	*	**	***	***
Thuốc khác (số loại)	***	***	-	***	***
Điểm số trầm cảm	***	***	***	***	***
Điểm số lo âu	***	***	***	***	***

*Giá trị P: *: p<0,1; **: p<0,05; ***: p<0,01.*
¥: Phân phối không bình thường

Sau khi phân tích các yếu tố liên quan đến CLCS chung cũng như 4 lĩnh vực bằng phương pháp đơn biến, tất cả cả các biến có p-value < 0,1 tại các lĩnh vực có phân phối bình thường sẽ được đưa vào xây dựng mô hình tuyến tính đa biến bằng cách tiếp cận Bayesian Model Averaging (BMA) để tìm ra mô hình tốt nhất gồm các biến độc lập thực sự có liên quan đến chất lượng cuộc sống. Kết quả cuối cùng được 3 mô hình về CLCS lĩnh vực sức khỏe tinh thần, môi trường sống và CLCS chung.

3.2.1. Lĩnh vực sức khoẻ tinh thần



Hình 1: Mô hình chọn các yếu tố liên quan với lĩnh vực sức khỏe tinh thần

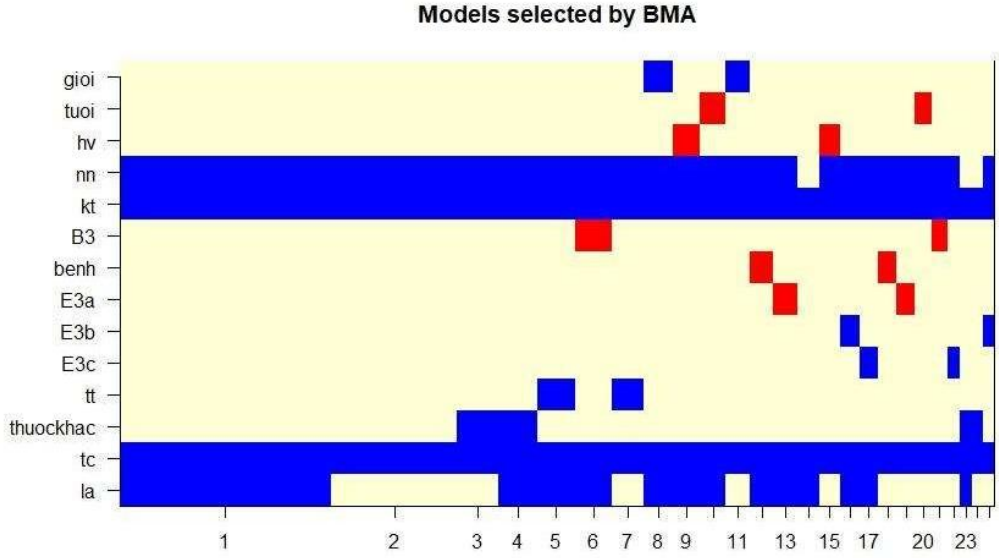
Nhận xét: dựa vào mô hình lĩnh vực sức khỏe tinh thần, các biến nghề nghiệp (biến nn), thời gian phản hồi T2 cơ tim (biến E3c), điểm số trầm cầm (HADS-D) (biến tc), và điểm số lo âu (HADS-A) (biến la) được tìm thấy có liên quan đến CLCS lĩnh vực SKTT.

Bảng 4: Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến xác định các yếu tố liên quan đến CLCS lĩnh vực sức khoẻ tinh thần (n=128)

Đặc tính	Hệ số $HQ_{thô}$	$KTC_{thô}$ 95%	$P_{thô}$	Hệ số HQ_{hc}	KTC_{hc} 95%	P_{hc}
Nghề nghiệp						
Học sinh/sinh viên	0	-	-	0	-	-
Nghề nghiệp ổn định	-5,58	-11,12; -0,04	0,048	-6,50	-10,80; -2,21	0,003
Nghề nghiệp không ổn định	-16,61	-23,22; -9,99	<0,001	-8,37	-13,75; -3,00	0,003
T2*tim (ms)	0,65	0,39; 0,90	<0,001	0,43	0,22; 0,65	<0,001
Điểm số trầm cảm	-3,05	-3,75; -2,35	<0,001	-1,41	-2,24; -0,58	0,001
Điểm số lo âu	-2,63	-3,35; -1,90	<0,001	-1,53	-2,28; -0,78	<0,001
R^2=0,5061						

Nhận xét: dựa vào bảng 3.3 cho thấy, sự thay đổi ở 4 biến gồm nghề nghiệp, chỉ số T2*tim và điểm số trầm cảm, lo âu đã giải thích 50,61% sự thay đổi của CLCS lĩnh vực sức khỏe tinh thần. SKTT của đối tượng có nghề nghiệp ổn định và không có nghề nghiệp ổn định thấp hơn lần lượt là 6,50 và 8,37 điểm so với nhóm học sinh/sinh viên, có ý nghĩa thống kê với p-value là 0,003. Kết quả cộng hưởng từ MRI có thể ước đoán CLCS lĩnh vực SKTT, cụ thể khi thời gian T2*tim tăng 1ms thì điểm trung bình SKTT tăng 0,43 điểm với khoảng tin cậy 95% từ 0,22 đến 0,65 với p <0,001. Điểm số trầm cảm và lo âu theo thang đo HADS có ảnh hưởng đến điểm trung bình SKTT của đối tượng tham gia nghiên cứu, cụ thể nếu tăng 1 điểm trầm cảm (HADS-D) thì sẽ giảm điểm SKTT xuống 1,41 điểm, với KTC 95% (-2,24) đến (-0,58), với p = 0,001. Nếu tăng 1 điểm lo âu (HADS-A) thì sẽ giảm điểm SKTT xuống 1,53 điểm, với KTC 95% (-2,28) đến (-0,78), p < 0,001.

3.2.2. Lĩnh vực môi trường sống



Hình 2: Mô hình chọn các yếu tố liên quan với lĩnh vực môi trường sống

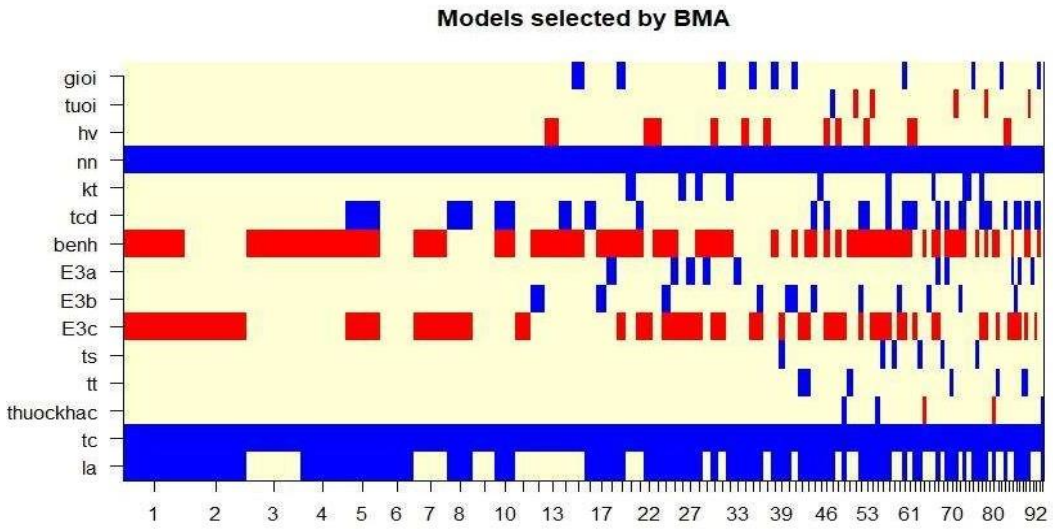
Nhận xét: dựa vào kết quả từ phương pháp BMA, mô hình tối ưu nhất được dùng để khảo sát CLCS lĩnh vực môi trường sống là 4 biến, gồm nghề nghiệp (biến nn), tình trạng kinh tế (biến kt), điểm số trầm cảm (biến tc) và điểm số lo âu (biến la).

Bảng 5: Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến xác định các yếu tố liên quan đến CLCS lĩnh vực môi trường sống (n=128)

Đặc tính	Hệ số $HQ_{thô}$	$KTC_{thô}$ 95%	$P_{thô}$	Hệ số HQ_{hc}	KTC_{hc} 95%	P_{hc}
Nghề nghiệp						
Học sinh/sinh viên	0	-	-	0	-	-
Nghề nghiệp ổn định	-4,49	-9,42; -0,43	0,073	-4,34	-8,27; -0,40	0,031
Nghề nghiệp không ổn định	-16,63	-22,51; -10,75	<0,001	-6,72	-12,07; -1,38	0,014
Tình trạng kinh tế (không đủ sống)	-15,34	-20,03; -10,64	<0,001	-7,63	-12,29; -2,98	0,002
Điểm số trầm cảm	-2,74	-3,39; -2,10	<0,001	-1,43	-2,17; -0,68	<0,001
Điểm số lo âu	-2,33	-3,00; -1,67	<0,001	-1,07	-1,76; -0,38	0,003
R^2=0,4906						

Nhận xét: Mô hình đa biến được biểu thị ở Bảng 3.4 thể hiện sự thay đổi của nghề nghiệp, tình trạng kinh tế, điểm trầm cảm và lo âu giải thích 49,06% sự thay đổi của CLCS lĩnh vực sức khỏe tinh thần. Nhóm đối tượng không có nghề nghiệp ổn định thì điểm môi trường sống giảm đi 6,72 điểm so với nhóm học sinh/sinh viên, với khoảng tin cậy 95% từ -12,07; -1,38, có ý nghĩa thống kê (p = 0,014). Khi đối tượng nghiên cứu có tình trạng kinh tế là không đủ sống thì điểm trung bình MTS thấp hơn 7,63 điểm so với nhóm đủ sống và 15,26 điểm so với nhóm khá giả, KTC 95% từ (-12,29) đến (-2,98), với p = 0,002. Điểm số trầm cảm và lo âu theo thang đo HADS có ảnh hưởng đến điểm trung bình MTS của đối tượng tham gia nghiên cứu, cụ thể nếu tăng 1 điểm trầm cảm (HADS- D) thì điểm MTS giảm 1,43 điểm, với KTC 95% (-2,17) đến (-0,68), p < 0,001. Nếu tăng 1 điểm lo âu (HADS-A) thì sẽ giảm điểm MTS xuống 1,07 điểm, với KTC 95% (-1,76) đến (-0,38), p = 0,003.

3.2.3. Chất lượng cuộc sống chung



Hình 3. Mô hình chọn các yếu tố liên quan với chất lượng cuộc sống chung

Nhận xét: Dựa vào kết quả từ phương pháp BMA, mô hình tối ưu nhất để khảo sát CLCS chung được chọn là 5 biến, gồm nghề nghiệp (biến nn), bệnh đi kèm (biến benh), thời gian phản hồi T2 cơ tim (biến E3c), điểm số trầm cảm (biến tc) và điểm số lo âu (biến la).

Bảng 6: Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến xác định các yếu tố liên quan đến CLCS chung (n=128)

Đặc tính	Hệ số $HQ_{thô}$	$KTC_{thô}$ 95%	$P_{thô}$	Hệ số HQ_{hc}	KTC_{hc} 95%	P_{hc}
Nghề nghiệp						
Học sinh/sinh viên	0	-	-	0	-	-
Nghề nghiệp ổn định	-5,98	-10,31; -1,66	0,007	-5,66	-8,84; -2,48	0,001
Nghề nghiệp không ổn định	-16,20	-21,37; -11,03	<0,001	-7,60	-11,74; -3,46	<0,001
Bệnh đi kèm	9,47	5,01; 13,93	<0,001	3,71	0,47; 6,95	0,025
T2*tim (ms)	0,46	0,25; 0,68	<0,001	0,21	0,05; 0,37	0,012
Điểm số trầm cảm	-2,85	-3,37; -2,33	<0,001	-1,84	-2,46; -1,24	<0,001
Điểm số lo âu	-2,12	-2,71; -1,53	<0,001	-0,73	-1,29; -0,18	0,010
R^2=0,6011						

Nhận xét: Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến của chất lượng cuộc sống chung tại Bảng 3.5 thể hiện sự thay đổi của các biến nghề nghiệp, bệnh đi kèm, chỉ số T2*tim, điểm số trầm cầm (HADS-D) và điểm số lo âu (HADS-A) giải thích 60,11% sự thay đổi của điểm CLCS chung. Điểm trung bình CLCS chung trên đối tượng có nghề nghiệp ổn định thấp hơn 5,66 điểm so với học sinh/sinh viên, với KTC 95% từ (-8,84) đến (-2,48), có ý nghĩa thống kê (p = 0,001) và đối tượng không có nghề nghiệp ổn định như thất nghiệp, nghỉ hưu v.v có điểm trung bình CLCS thấp hơn nhóm học sinh/sinh viên 7,60 điểm, với KTC 95% từ (-11,74) đến (-3,46), có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Đối tượng tham gia có bệnh khác đi kèm sẽ có điểm CLCS chung thấp hơn 3,71 điểm, với khoảng tin cậy 95% là 0,47 đến 6,95, với p = 0,025. Khi đối tượng nghiên cứu có thời gian T2*tim trong kết quả cộng hưởng từ tăng 1 ms thì điểm trung bình CLCS chung tăng 0,21 điểm, KTC 95% từ 0,05 đến 0,37, có ý nghĩa thống kê (p = 0,012). Điểm số trầm cảm và lo âu theo thang đo HADS có ảnh hưởng đến điểm trung bình CLCS chung của đối tượng tham gia nghiên cứu, cụ thể nếu tăng 1 điểm trầm cảm (HADS- D) thì sẽ giảm điểm CLCS chung xuống 1,84 điểm, với KTC 95% (-2,46) đến (-1,24), p < 0,001. Nếu tăng 1 điểm lo âu (HADS-A) thì sẽ giảm điểm CLCS chung xuống 0,73 điểm, với KTC 95% (-1,29) đến (-0,18), p = 0,010.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chất lượng cuộc sống theo thang đo WHOQoL-BREF

Nghiên cứu sử dụng thang đo chất lượng cuộc sống rút gọn của TCYTTG WHOQoL-BREF. Các điểm số được báo cáo gồm CLCS tổng quát, tình trạng sức khỏe (TTSK), lĩnh vực sức khỏe thể chất (SKTC), sức khỏe tinh thần (SKTT), quan hệ xã hội (QHXH), môi trường sống (MTS) và điểm CLCS chung. Tính hằng định bên trong của bộ câu hỏi trong nghiên cứu này được kiểm tra với hệ số alpha tốt (Cronbach's alpha = 0,89).

Điểm trung bình CLCS tổng quát tại nghiên cứu là 3,21 ± 0,60, kết quả này tương

đồng với nghiên cứu tại Iran năm 2014, với trung bình 3,46 ± 0,90 nhưng lại thấp hơn nghiên cứu tại Ý năm 2018 với trung bình 4 ± 0,7. Điểm trung bình về sự hài lòng về sức khỏe của nghiên cứu là 2,63 ± 0,88, kết quả này thấp hơn hẳn khi so với nghiên cứu tại Iran và Ý [7]. Có thể giải thích điều này vì sự chênh lệch về thời gian, cỡ mẫu cũng như các yếu tố văn hóa – xã hội.

Điểm số SKTC của đối tượng nghiên cứu là 66,5 ± 14,38, điểm số này phù hợp với nghiên cứu tại Iran và Hồng Kông, cao hơn các nghiên cứu tại Ấn Độ và Ả Rập Xê Út và thấp hơn tại Ý [7]. Điểm trung bình SKTT của đối tượng nghiên cứu là 63,49 ± 14,39, tương đương với nghiên cứu tại Hồng Kông [6]. Mặt khác, kết quả này cao hơn các nghiên cứu tại Ấn Độ, Ả Rập Xê Út, Iran và thấp hơn tại Ý [7]. Tiếp theo, kết quả khả quan hơn khi điểm số QHXH và MTS của nghiên cứu này cao hơn các nghiên cứu khác trên thế giới. Cụ thể, điểm QHXH là 74,22 ± 16,10 và điểm MTS là 71,51 ± 13,14, đều cao hơn kết quả của các nghiên cứu tại Ấn Độ, Ả Rập Xê Út, Iran Hồng Kông và Ý [2, 3, 5, 6, 7]. Về điểm chất lượng cuộc sống chung cho tất cả các lĩnh vực, kết quả nghiên cứu cho thấy trung bình 68,93 ± 11,74, cao hơn nghiên cứu của nhóm tác giả Ajij M. tại Ấn Độ năm 2015 [2].

Bảng 7: So sánh điểm chất lượng cuộc sống với các nghiên cứu cùng thang đo WHOQoL-BREF

Nghiên cứu	Hồng Kông 2008 [6]	Iran 2014 [5]	Ấn Độ 2015 [3]	Ả Rập Xê Út 2015 [3]	Ý 2018 [7]	Chúng tôi
Cỡ mẫu	47	250	40		207	128
SKTQ	3,5±0,7	3,46±0,9	-	-	4±0,7	3,2±0,6
TTSK	3,1±0,8	3,33±1,0	-	-	3,5±0,9	2,6±0,9
SKTC	63,9±14,7	64,5±19,0	57,7	55,4±16,7	69±15	66,5±14,4
SKTT	63,8±16,8	55,1±18,8	56,7	53,4±7,3	68±16	63,5±14,4
QHXH	68,1±18,1	59,6±21,2	64,9	39,3±12,3	73±19	74,2±16,1
MTS	65,1±14,6	55,8±18,9	60,5	56,6±12,2	63±14	71,5±13,1
CLCS chung	-	-	60±16	-	-	68,9±11,7

Nhìn chung, điểm trung bình CLCS tại nghiên cứu khá cao so với các nghiên cứu trên thế giới. Sự khác biệt này có thể lý giải vì sự ảnh hưởng của các yếu tố kinh tế – văn hóa – xã hội, về thời gian và địa điểm lấy mẫu cũng như cỡ mẫu của các nghiên cứu khác nhau.

4.2. Các yếu tố liên quan đến điểm CLCS của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu khi phân tích hồi quy đa biến

4.2.1. Lĩnh vực sức khoẻ tinh thần

Những đối tượng là học sinh/sinh viên có điểm SKTT cao hơn hẳn 2 nhóm còn lại, cụ thể cao hơn người có nghề nghiệp ổn định 6,50 điểm (p = 0,003), cao hơn nhóm không có nghề nghiệp ổn định 8,37 điểm (p = 0,003) (Bảng 3.3). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu tại Ý năm 2018, trình độ học vấn cao có liên quan đến SKTT, với p = 0,005 [7]. Nguyên nhân có thể kể đến là học sinh/sinh viên có độ tuổi trẻ nhất tại nghiên cứu, họ khá thoải mái và vui vẻ, ít có cảm xúc tiêu cực hơn so với các nhóm còn lại, do đó cũng hài lòng về tinh thần của mình hơn.

Tiếp theo, T2*tim có liên quan đến CLCS lĩnh vực sức khỏe tinh thần khi phân tích đơn biến. Khi đối tượng nghiên cứu có kết quả thời gian T2*tim tăng 1 ms thì điểm trung bình SKTT tăng 0,43 điểm, với p < 0,001 (Bảng 3.3). Nghiên cứu của nhóm tác giả tại Ấn Độ cho thấy nồng độ ferritin máu càng cao thì sức khỏe tinh thần càng thấp , với p = 0,04 [2]. Tuy nghiên cứu này chỉ sử dụng Ferritin huyết thanh, không sử dụng chỉ số LIC và T2*tim, nhưng bản chất đều phản ánh mối tương quan nghịch giữa tình trạng ứ sắt và sức khỏe tinh thần. Vấn đề quá tải sắt đã được đề cập trước đó rằng có ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe thể chất, từ đó dẫn đến cũng ảnh hưởng đến sức khỏe tinh thần người bệnh.

Cuối cùng, điểm trầm cảm, lo âu được tính bằng thang đo HADS là yếu tố liên quan nghịch, mức độ mạnh đến SKTT của đối tượng tham gia nghiên cứu (Bảng 3.3). Kết quả này hoàn toàn tương đồng với các nhóm tác giả tại Ấn Độ, Pakistan [2]. Ở người bệnh Thalassemia, cách thức người bệnh, gia đình quan tâm đến sức khỏe cùng khả năng chấp nhận bệnh và những ảnh hưởng của bệnh có liên quan mật thiết đến việc tuân thủ điều trị, từ đó sẽ giúp giảm nguy cơ biến chứng, tăng tuổi thọ và chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Khi người bệnh không chấp nhận và vẫn mặc cảm về bệnh thì CLCS của họ không thể tốt hơn được. Kết quả trên càng nhấn mạnh thêm vai trò của hỗ trợ tâm lý trong quá trình điều trị và theo dõi bệnh Thalassemia.

4.2.2. Lĩnh vực môi trường sống

Đối tượng là học sinh/sinh viên có điểm trung bình môi trường sống cao hơn nhóm có nghề nghiệp ổn định 4,34 điểm với p = 0,031 và hơn nhóm không có nghề nghiệp ổn định 6,72 điểm, với p = 0,014. Thật vậy, nghề nghiệp khác nhau sẽ cảm nhận khác nhau về môi trường sống. Tình trạng kinh tế cũng ảnh hưởng thực sự đến môi trường sống, với p = 0,002. Khi tình trạng kinh tế tăng 1 bậc, thì trung bình môi trường sống sẽ giảm 7,63 điểm. Cụ thể ở đây, đối tượng có kinh tế khá giả thì điểm môi trường sống cao hơn nhóm đủ sống 7,63 điểm và hơn nhóm không đủ sống 15,26 điểm, sự chênh lệch này không hề nhỏ. Người có kinh tế khá giả thường dư khả năng chi trả để điều trị bệnh cũng như điều kiện sống cũng tốt hơn, họ không phải dành nhiều thời gian để suy nghĩ về vấn đề kinh tế. Do đó, dẫn đến cảm nhận về vật chất, môi trường sống xung quanh cũng hài lòng hơn và điểm môi trường sống cũng cao hơn người khác.

Vấn đề trầm cảm, lo âu lại một lần nữa được đề cập đến khi nhắc đến CLCS của người bệnh, ở đây là lĩnh vực môi trường sống. Có mối liên quan nghịch mức độ mạnh giữa trầm cảm, lo âu với MTS, p < 0,001 (Bảng 3.4). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Anwar K. tại Pakistan năm 2014, tuy sử dụng thang đo triệu chứng tâm lý Brief (BSI) nhưng kết quả lại hoàn toàn phù hợp với p < 0,01 ở trầm cảm, p < 0,05 ở lo âu. Trầm cảm và lo âu là các vấn đề tâm lý thường gặp ở người bệnh Thalassemia [8]. Các rối loạn tâm lý khiến người bệnh cảm thấy buồn, chán nản và thu hẹp mình hơn, không thường xuyên tham gia nhiều hoạt động. Đây là nguyên nhân dẫn đến mối liên hệ giữa trầm cảm, lo âu và CLCS lĩnh vực môi trường sống.

4.2.3. Chất lượng cuộc sống chung

Đối tượng học sinh/sinh viên có CLCS tốt nhất, cao hơn nhóm có nghề nghiệp ổn định 5,66 điểm (p=0,001) và nhóm không có nghề nghiệp ổn định 7,60 điểm (p<0,001). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của nhóm tác giả Floris F. và cộng sự với p = 0,002 [7]. Đối tượng là học sinh/sinh viên, đa số là nhóm trẻ nhất trong nghiên cứu, họ còn sống chung với gia đình và kinh tế được chu cấp hoàn toàn, do đó họ sẽ có sức khỏe tinh thần, thể chất cũng như quan hệ xã hội và

môi trường sống tốt hơn các nhóm còn lại. Từ nguyên nhân trên, CLCS chung của học sinh/sinh viên thường tốt nhất trong các nghiên cứu [7].

Các đặc điểm của bệnh cũng gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống người bệnh. Cụ thể, có bệnh lý đi kèm thì CLCS thấp hơn không có (p < 0,001) (Bảng 3.5). Nhóm đối tượng có bệnh đi kèm thì điểm CLCS thấp hơn 3,71 điểm so với nhóm không có bệnh đi kèm, với khoảng tin cậy từ 0,47 đến 6,95, p= 0,025. Kết quả này tương tự với nhóm tác giả tại Iran (p = 0,031) và tại Ý (p = 0,022) [7].

Các kết quả xét nghiệm, trong đó thời gian phản hồi T2 cơ tim (T2*tim) là yếu tố thực sự ảnh hưởng đến CLCS của người bệnh. Khi T2*tim tăng 1 ms thì điểm CLCS sẽ tăng 0,21 điểm, p = 0,012 (Bảng 3.4). Thời gian T2*tim càng ngắn thì nồng độ sắt càng cao. Đã có nghiên cứu cho thấy khi T2*tim ngắn hơn 20 ms làm tăng nguy cơ giảm chức năng thất trái, hay nói cách khác nó thể hiện bất thường chức năng tim mạch [5]. Chỉ số này được nhiều bác sĩ lâm sàng sử dụng để quyết định có cần thực hiện liệu pháp thải sắt tăng cường không, nó ảnh hưởng rất nhiều đến điều trị của người bệnh [8]. Nguyên nhân trên cho thấy mối liên hệ giữa thời gian phản hồi T2 cơ tim cũng như tình trạng ứ sắt và chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Cuối cùng, chúng tôi nhấn mạnh một lần nữa mối liên hệ giữa trầm cảm, lo âu và chất lượng cuộc sống của người bệnh. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mednick L. tại Hoa Kỳ bằng thang đo HADS với r = -0,51 (điểm trầm cảm), r = -0,49 (điểm lo âu) với p-value < 0,001; nghiên cứu của Anwar K. tại Pakistan bằng thang đo BSI với r= -0,33 (điểm trầm cảm), r = -0,27 (điểm lo âu) với p-value < 0,01; nghiên cứu của Yengil E. tại Thổ Nhĩ Kỳ bằng thang đo BDI và BAI với r = -0,42 (điểm trầm cảm), r = -0,33 (điểm lo âu) với p-value < 0,001 [7]. Thật vậy, sau khi phân tích đa biến, các vấn đề tâm lý như trầm cảm, lo âu có liên quan thực sự đến CLCS chung của người bệnh (Bảng 3.19). Kết quả cho rằng khi tăng lần lượt điểm trầm cảm, lo âu tăng 1 điểm thì điểm CLCS giảm 1,84 điểm (p<0,001), 0,73 điểm (p=0,01). Vấn đề trầm cảm, lo âu ở người bệnh Thalassemia có thể do triệu chứng bệnh, điều trị truyền máu và thải sắt [8]. Thêm vào đó, người lớn mắc bệnh Thalassemia phải đối mặt với vấn đề như việc làm, kinh tế, lập gia đình, sinh sản, cùng với việc giảm các mối quan hệ và chức năng xã hội, từ đó dẫn đến nguy cơ trầm cảm, lo âu nhiều hơn [10].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về CLCS của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học trên 128 đối tượng trong khoảng thời gian từ tháng 3 đến tháng 4 năm 2021. Đây là nghiên cứu cắt ngang mô tả, sử dụng 2 bộ câu hỏi chuẩn là WHOQoL-BREF và HADS. Nghiên cứu đã xác định được điểm số CLCS và các yếu tố liên quan đến CLCS.

5.1. Chất lượng cuộc sống theo thang đo WHOQoL-BREF

Điểm số trung bình chung cho cả 4 lĩnh vực đo lường CLCS là 68,9 ± 11,7. Trong đó lĩnh vực sức khỏe tinh thần là thấp nhất với 63,5 ± 14,4 điểm, lĩnh vực quan hệ xã hội là cao nhất với 74,2 ± 16,1 điểm. Lĩnh vực sức khỏe thể chất đạt trung bình 66,5 ± 14,4 điểm, lĩnh vực môi trường sống có trung bình 71,5 ± 13,1.

5.2. Các yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu

Mối liên quan giữa đặc điểm đối tượng như dân số – kinh tế – xã hội, đặc điểm bệnh, điều trị, cận lâm sàng, trầm cảm, lo âu với CLCS chung đã được tìm thấy. Nghề nghiệp có mối liên quan đến CLCS, cụ thể người

bệnh có nghề nghiệp không ổn định như thất nghiệp, nội trợ, nghỉ hưu có CLCS thấp hơn các nghề nghiệp khác với (p < 0,001). Đối tượng có bệnh đi kèm thì CLCS thấp hơn đối tượng không có (p = 0,025). Có mối liên quan giữa thời gian phản hồi T2 cơ tim (T2*tim) với CLCS, cụ thể nếu kết quả thời gian T2*tim tăng 1 ms thì điểm CLCS tăng 0,21 điểm (p = 0,012). Mối liên quan nhất quán giữa trầm cảm, lo âu với CLCS được xác định trong nghiên cứu. Người bệnh Thalassemia có triệu chứng trầm cảm, lo âu càng trầm trọng và càng nhiều thì CLCS càng thấp (p < 0,02).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bệnh viện Truyền máu Huyết học** (2014) Những hiểu biết cơ bản về Thalassemia, https://bthh.org.vn/72/nhung-hieu-biet-co-ban-ve-benh-thalassemia- 279.html.
2. **Ajij M., Pemde H. K., Chandra J.** (2015) "Quality of Life of Adolescents With Transfusion-dependent Thalassemia and Their Siblings: A Cross-sectional Study". J Pediatr Hematol Oncol, 37 (3), 200-3.
3. **Ali S. S., Tarawah A. M., Al-Hawsawi Z. M., Zolaly M. A., Turkustani W.** (2015) "Comprehensive patient care improves quality of life in transfusion dependent patients with beta-thalassemia". Saudi Med J, 36 (5), 575-9.
4. **Anderson L.J., Holden S., Davis B., Prescott E., Charrier C.C., Bunce N.H., et al.** (2001) "Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload". European Heart Journal, 22 (23), 2171- 2179.
5. **Ansari Sh, Baghersalimi A., Azarkeivan A., Nojomi M., Hassanzadeh Rad A.** (2014) "Quality of life in patients with thalassemia major". Iran J Ped Hematol Oncol, 4 (2), 57-63.
6. **Cheuk D. K., Mok A. S., Lee A. C., Chiang A. K., Ha S. Y., Lau Y. L., et al.** (2008) "Quality of life in patients with transfusion-dependent thalassemia after hematopoietic SCT". Bone Marrow Transplant, 42 (5), 319-27.
7. **Floris F., Comitini F., Leoni G., Moi P., Morittu M., Orecchia V., et al.** (2018) "Quality of life in Sardinian patients with transfusion-dependent Thalassemia: a cross-sectional study". Qual Life Res, 27 (10), 2533-2539.
8. **Messina G., Colombo E., Cassinerio E., Ferri F., Curti R., Altamura C., et al.** (2008) "Psychosocial aspects and psychiatric disorders in young adult with thalassemia major". Intern Emerg Med, 3 (4), 339-43.
9. **Modell B., Khan M., Darlison M., Westwood M. A., Ingram D., Pennell D. J.** (2008) "Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance". J Cardiovasc Magn Reson, 10 (1), 42.
10. **Redeker N. S., Lev E. L., Ruggiero J.** "Insomnia, Fatigue, Anxiety, Depression, and Quality of Life of Cancer Patients Undergoing Chemotherapy". Sch Inq Nurs Pract, (4), 275-290.
11. **Töret E., Karadaş NÖ, Gökçe NÖ, Kaygusuz A., Karapınar T. H., Oymak Y., et al.** (2018) "Quality of Life and Depression in Turkish Patients with β-Thalassemia Major: A Cross-Sectional Study". Hemoglobin, 42 (5-6), 326-329.
12. **World Health Organization** (2008) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators, https://www.who.int/bulletin/volumes/86/6/06-036673/en/.

TÌNH TRẠNG ĐÔNG - CẦM MÁU Ở BỆNH NHÂN β-THALASSEMIA SAU CẮT LÁCH TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2022-2023

Đào Hương Giang[1], Nguyễn Hà Thanh[1,2], Nguyễn Thị Thu Hà[2], Trần Thị Kiều My[1,2], Nguyễn Thị Chi[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Cắt lách là một phương pháp điều trị hỗ trợ đối với bệnh nhân Thalassemia. Mặc dù vậy, cắt lách cũng làm tăng nguy cơ các biến chứng cho người bệnh, đặc biệt là tình trạng rối loạn đông - cầm máu. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đông cầm máu ở bệnh nhân β-Thalassemia sau cắt lách. **Phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng phương pháp mô tả, theo dõi dọc, tiến cứu. **Kết quả:** Theo dõi 30 ngày sau cắt lách, chúng tôi đã phát hiện huyết khối trong hệ thống tĩnh mạch cửa ở 8/51 bệnh nhân (chiếm 15,7%) bằng siêu âm Doppler mạch máu ổ bụng, trong đó có 2 bệnh nhân biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng (đau bụng). Không ghi nhận bệnh nhân nào có huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới. Tất cả bệnh nhân đều tăng tiểu cầu sau cắt lách, tăng cao rõ rệt ở các ngày từ thứ 10 đến 15 sau cắt lách. Giữa nhóm bệnh nhân có và không có huyết khối sau cắt lách, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng tiểu cầu trung bình. Sự thay đổi các chỉ số đông cầm máu sau cắt lách đều gợi ý tình trạng tăng đông. Nhóm bệnh nhân có huyết khối có giá trị protein C và anti-thrombin trước cắt lách thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không huyết khối. **Kết luận:** Các yếu tố như giá trị protein C và anti-thrombin có giá trị gợi ý nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân β-Thalassemia sau cắt lách.

Từ khóa: Thalassemia, cắt lách, đông – cầm máu.

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương*
Chịu trách nhiệm chính: Đào Hương Giang
ĐT: 0983278469
Email: daohuonggiang241097@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

STATUS OF HEMOSTASIS AND COAGULATION IN POST-SPLENECTOMY β-THALASSEMIA PATIENTS AT NATIONAL INSTITUTION OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2022 TO 2023

Background: Splenectomy is a supportive treatment for Thalassemia patients. However, splenectomy also increases the risk of complications for the patient. **Objectives**: To describe the clinical characteristics and coagulation tests in β-Thalassemia patients after splenectomy. **Method:** Descriptive, longitudinal, prospective study. **Results:** The patients were monitored for 30 days after splenectomy. We identified portal vein thrombosis in 8/51 patients (accounting for 15.7%) by Doppler ultrasound of the abdominal vessels, including 2 patients with clinical symptoms (abdominal pain). No patient was found to have deep vein thrombosis of the lower extremities. All patients had thrombocytocis, markedly elevated at days 10 to

15 after splenectomy. There is no statistically significant between mean of platelet count between patients with and without thrombosis. Changes in coagulation index after splenectomy suggested hypercoagulation state. Patients with thrombosis had statistically significant lower protein C level and anti-thrombin level than patients without thrombosis. **Conclusion:** Factors such as protein C level and anti-thrombin level pre-splenectomy can suggest the risk of thrombosis in patients with β-Thalassemia post-splenectomy.

Keywords: Thalassemia, splenectomy, coagulation - hemostasis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu di truyền do đột biến gen tổng hợp chuỗi globin dẫn đến giảm hoặc mất sự tổng hợp các chuỗi này. Biểu hiện bệnh rất đa dạng trên lâm sàng và xét nghiệm tùy thuộc vào mức độ tổn thương gen khác nhau. Lách là tổ chức liên võng nội mô và có nhiều đại thực bào. Những hồng cầu bất thường về cấu trúc sẽ bị đại thực bào bắt giữ tại đây. Vì vậy, lách to là một triệu chứng gặp ở tất cả các bệnh nhân Thalassemia. Mức độ lách to phụ thuộc vào mức độ tan máu và thể bệnh. Hậu quả của lách to là gây chèn ép vào các tạng khác trong ổ bụng gây ra các triệu chứng như đầy bụng, ăn mau no, khó thở, đau vùng lách. Kích thước lách càng to nguy cơ vỡ lách càng lớn. Bên cạnh đó, hiện tượng cường lách lại gây ra tình trạng tan máu nặng hơn làm tăng nhu cầu truyền máu đồng thời gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Cắt lách là một phương pháp điều trị hỗ trợ đối với bệnh nhân Thalassemia. Mặc dù vậy, cắt lách cũng làm tăng nguy cơ các biến chứng, đặc biệt là các biến chứng liên quan đến tình trạng tăng đông, tạo huyết khối gây tắc mạch. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu sau: Mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm đông - cầm máu và mối liên quan giữa đặc điểm đông - cầm máu với một số yếu tố trước và sau cắt lách ở bệnh nhân β-Thalassemia sau cắt lách tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2022-2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 51 bệnh nhân β-Thalassemia điều trị tại Viện Huyết học- Truyền máu TW từ tháng 8/2022 đến tháng 04/2023 có chỉ định cắt lách và được cắt lách bằng phương thức mổ mở, cắt toàn bộ lách tại Bệnh viện Hữu Nghị - Việt Đức.

- Bệnh nhân được theo dõi đầy đủ về lâm sàng và các chỉ số xét nghiệm trước và trong vòng 30 ngày sau cắt lách tại viện Huyết học- Truyền máu TW.

- Bệnh nhân được chẩn đoán Cường lách khi có tình trạng lách to kèm giảm một hoặc nhiều dòng tế bào máu ngoại vi, có sự tăng sinh bù trừ của tủy xương và cải thiện tình trạng giảm tế bào máu sau cắt lách.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: Từ tháng 08/2022 đến tháng 04/2023.

Địa điểm: Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc 30 ngày sau cắt lách.

Chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Các chỉ số nghiên cứu:

Lâm sàng: tuổi, giới, thể bệnh, nguyên nhân cắt lách, tần suất truyền máu, phân độ lách to trước cắt lách; triệu chứng lâm sàng

theo dõi trong 30 ngày sau cắt lách (biểu hiện đau bụng, đau chi).

Xét nghiệm: số lượng tiểu cầu trước cắt và mỗi 5 ngày trong 1 tháng sau cắt lách; giá trị PT%, Fibrinogen, D-Dimer, ngưng tập tiểu cầu, Protein S, Protein C, AT, INTEM, EXTEM trước và ngày 5 sau cắt lách; siêu âm ổ bụng, siêu âm Dopple mạch ổ bụng, mạch chi dưới sau cắt lách.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS16, Microsoft Office Excel 2010.

Sử dụng T test để so sánh 2 trung bình. Các so sánh, thống kê được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Được sự đồng ý của người tham gia nghiên cứu hoặc của người giám hộ hợp pháp đối với người tham gia nghiên cứu < 18 tuổi.

Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật, chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu và điều trị bệnh nhân.

Nghiên cứu được sự đồng ý và phê duyệt của lãnh đạo Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, trung tâm Thalassemia.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		n (%)	X±SD (min-max)	p
Giới tính	Nam	20 (39,2)		
	Nữ	31 (60,8)		
Thể bệnh	β - Thalassemia	27 (52,9)		>0,05
	β - Thalassemia/ HbE	24 (47,1)		
Tuổi cắt lách chung			9,3 ± 6,1 (2-31)	
Tuổi cắt lách theo nhóm	Phụ thuộc truyền máu (TDT)	41 (80,4)	7,5 ± 3,5 (2 -17)	**<0,05**
	Không phụ thuộc truyền máu (NTDT)	10 (19,6)	17 ± 8,5 (7-31)	
Nguyên nhân cắt lách	Tăng nhu cầu truyền máu (trên 200ml/kg/năm)	20 (39,2)		
	Lách to gây đau	4 (7,8)		
	Tăng nhu cầu truyền máu và lách to gây đau	15 (29,4)		
	Tăng nhu cầu truyền máu và cường lách	5 (9,8)		
	Cường lách và lách to gây đau	1 (2,0)		
	Tăng nhu cầu truyền máu và cường lách và lách to gây đau	6 (11,8)		
Phân độ lách to	Độ III	4 (7,8)		**<0,05**
	Độ IV	47 (92,2)		

Nhận xét:

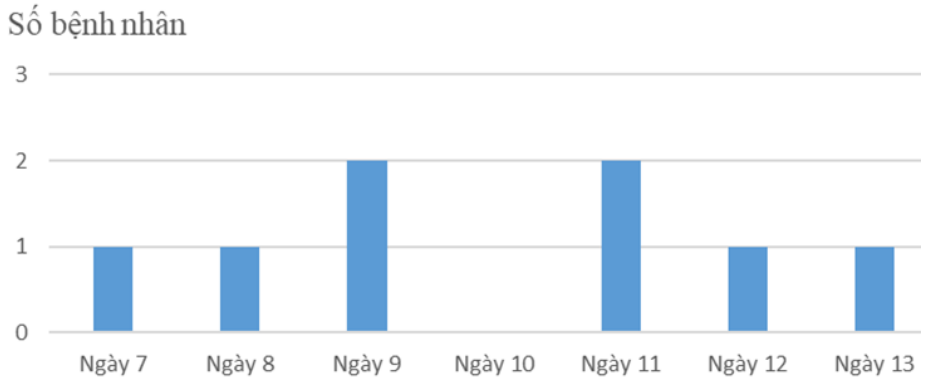
- Tỷ lệ nam/ nữ là 2:3 ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

- Bệnh nhân cắt lách thuộc 2 thể bệnh β-Thalassemia và β-Thalassemia/HbE với tỷ lệ tương đương nhau.

- Chỉ định cắt lách ở bệnh nhân nghiên cứu có tỷ lệ gặp cao nhất là do tăng nhu cầu truyền máu (46 bệnh nhân, 90,2%). Có 27 bệnh nhân (52,9%) có kết hợp nhiều nguyên nhân.

- Tuổi cắt lách trung bình ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 9,3 ± 6,1, nhỏ nhất là 2 tuổi và lớn nhất là 31.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đông cầm máu trước và sau cắt lách



Biểu đồ 3.1: Thời gian xuất hiện huyết khối trên siêu âm Dopple mạch sau mổ cắt lách

Nhận xét: Có 8/51 bệnh nhân (15,7%) xuất hiện huyết khối trên siêu âm mạch, phát hiện sớm nhất là 7 ngày sau mổ, muộn nhất là 13 ngày, gặp tỷ lệ cao hơn ở ngày thứ 9 và 11.

Bảng 3.2: Mối liên quan giữa lâm sàng và huyết khối

Đặc điểm		Không huyết khối n (%)	Có huyết khối n (%)	p
Phân độ lách to	Độ III (%) (n = 4)	3 (7)	1 (12,5)	>0,05
	Độ IV (%) (n = 47)	40 (93)	7 (87,5)	
Thể bệnh	β -Thalassemia (n = 27)	24 (55,8)	3 (37,5)	> 0,05
	β -Thalassemia / HbE (n = 24)	19 (44,2)	5 (62,5)	
Theo điều trị	Phụ thuộc truyền máu (TDT) (n = 41)	36 (83,7)	5 (62,5)	> 0,05
	Không phụ thuộc truyền máu (NTDT) (n= 10)	7 (16,3)	3 (37,5)	
LS sau cắt lách	Đau bụng (%)	2 (4,7)	2 (25)	**<0,05**
	Không đau bụng (%)	41 (95,3)	6 (75)	
Tổng số		43 (100)	8 (100)	

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ bị huyết khối ở bệnh nhân lách to độ III và độ IV trước khi cắt.

- Không có sự khác biệt khi so sánh tỷ lệ huyết khối ở 2 nhóm phụ thuộc truyền máu với không phụ thuộc truyền máu, và ở 2 thể bệnh β-Thalassemia với β-Thalassemia/HbE.

- Biểu hiện triệu chứng lâm sàng đau bụng là 2/8 (chiếm 25%) ở nhóm BN có huyết khối, tỷ lệ này là 2/43 (chiếm 4,7%) ở BN không có huyết khối, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.3: Số lượng tiểu cầu trước và sau cắt lách

		Tiểu cầu ≤ 450 G/L		Tiểu cầu > 450 G/L	
		n (%)	**(X̄±SD)**	**n (%)**	**(X̄±SD)**
Trước cắt lách (Min-Max)		51 (100)	142,3 ± 67,3 (59 - 395)	0 (0)	
Sau cắt lách (Min - Max)	5 ngày	4 (7,8)	395,5 ± 36,2 (358 - 429)	47 (92,2)	774 ± 231 (470 – 1564)
	10 ngày	1 (2)	431 ± 0	50 (98)	1294 ± 415 (462 - 2308)
	15 ngày	2 (3,9)	419 ± 24 (402 - 436)	49 (96,1)	1162 ± 381 (477 - 2041)
	20 ngày	2 (5,6)	335 ± 35 (310 - 360)	34 (94,4)	979 ± 245 (495 - 1523)
	25 ngày	0 (0)		13 (100)	1073 ± 291 (630 - 1743)
	30 ngày	0 (0)		5 (100)	1049 ± 205 (862 - 1385)

Nhận xét: Trước cắt lách, số lượng tiểu cầu của bệnh nhân đều ở mức bình thường hoặc thấp, sau cắt lách, chỉ số này tăng lên rõ rệt, đặc biệt tăng cao ở những ngày thứ 10 đến 15 sau phẫu thuật và giảm dần đến ngày thứ 30.

Bảng 3.4: Các chỉ số đông máu huyết tương trước và sau cắt lách 5 ngày

Chỉ số		**Trước cắt lách**		**Sau cắt lách**		**p**
		n	**(X̄±SD)**	**n**	**(X̄±SD)**	
Fibrinogen (g/l)		51	2,9 ± 0,6	51	4,4 ± 0,9	**< 0,05**
PT%		51	70,6 ± 9,0	51	69,0 ± 15,1	> 0,05
rAPTT		51	1,4 ± 0,2	51	1,3 ± 0,2	**< 0,05**
D-Dimer (mg/L)		20	775,8 ± 1011,5	51	3741,9 ± 2145,3	**< 0,05**
NTTC với	ADP	45	35,0 ± 20,6	51	70,7 ± 16,4	**< 0,05**
	Collagen	45	40 ± 20,9	51	70,0 ± 19,2	**< 0,05**
	Ristocetin	45	39,2 ± 23,1	51	66,6 ± 22,6	**< 0,05**
Protein S		51	56,8 ± 11,9	51	73,1 ± 16,6	**< 0.05**
Protein C		51	53,1 ± 16,6	51	58,9 ± 16,0	**< 0.05**
Anti-Thrombin		51	98,3 ± 13,8	51	107,0 ± 12,9	**< 0.05**

Nhận xét: Sau cắt lách 5 ngày, hầu hết các chỉ số đông máu đều tăng lên có ý nghĩa thống kê so với trước cắt lách. rAPTT giảm có ý nghĩa thống kê so với trước cắt lách.

Bảng 3.5: Thay đổi chỉ số INTEM, EXTEM trước và sau cắt lách 5 ngày

Chỉ số	INTEM (X±SD)			p	EXTEM (X±SD)			p
	n	Trước	Sau		n	Trước	Sau	
CT (s)	51	223,8 ± 29,4	197,2 ± 30,9	<0,05	51	64,1 ±17,5	64,7 ± 7,1	>0,05
CFT (s)	51	135,5 ± 43,7	41,9 ± 6,2	<0,05	51	137,1±39,4	45,9 ± 9,8	<0,05
α (^{0})	51	66,6 ± 5,9	81,7 ± 1,4	<0,05	51	65,8 ± 5,9	81,1 ± 2,0	<0,05
A10(mm)	51	44,9 ± 8,8	72,8 ± 3,9	<0,05	51	44,7 ± 6,9	72,6 ± 3,9	<0,05
MCF(mm)	51	53,6 ± 6,2	76,5 ± 2,6	<0,05	51	54,6 ± 6,4	77,1 ± 3,1	<0,05
ML (%)	51	7,7 ± 2,9	9,9 ± 3,2	<0,05	51	8,6 ± 2,9	17,7 ± 9,2	<0,05
Li60 (%)	51	96,5 ± 2,1	94,3 ± 2,4	<0,05	51	96,5 ± 2,1	89,6 ± 7,7	<0,05
TPI	51	**31,4 ± 17,1**	**245,9 ± 67,9**	**<0,05**	51	**31,8 ±19,1**	**243,9 ± 87,8**	**<0,05**

Nhận xét:

- Sau cắt lách 5 ngày, tất cả các chỉ số INTEM và hầu hết các chỉ số EXTEM đều thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước cắt lách, theo hướng tăng đông.

- Chỉ số tiên lượng huyết khối (TPI) sau cắt lách tăng lên gấp nhiều lần ở cả INTEM và EXTEM so với trước cắt lách.

Bảng 3.6: Mối liên quan của các chỉ số xét nghiệm theo biến chứng huyết khối

		Không huyết khối		Có huyết khối		p
		n	(X±SD)	n	(X±SD)	
TC (G/L)	trước cắt	43	142,6 ± 67,5	8	140,8 ± 71,1	>0,05
	ngày 5 sau cắt	43	751,4 ± 243,6	8	706,9 ± 264,9	>0,05
	ngày 10 sau cắt	43	1268 ± 453,8	8	1329,1 ± 262,4	>0,05
	ngày 15 sau cắt	43	1152,7 ± 422,6	8	1028 ± 246,4	>0,05
	ngày 20 sau cắt	30	917,7 ± 282,5	6	1070 ± 258,1	>0,05
Fibrinogen (g/l)	trước cắt	43	2,9 ± 0,6	8	2,7 ± 0,6	>0,05
	ngày 5 sau cắt	43	4,3 ± 0,9	8	4,9 ± 1,0	>0,05
D-Dimer	trước cắt	17	823,2 ± 265,4	3	506,7 ± 124,2	>0,05
(mg/L)	ngày 5 sau cắt	43	3597,3 ± 660,6	8	4584,8 ± 3613,4	>0,05
NTTC với ADP	trước cắt	39	37,1 ± 18,7	6	24,0 ± 16,9	>0,05
	ngày 5 sau cắt	43	70,9 ± 15,3	8	70,0 ± 11,7	>0,05
NTTC với Collagen	trước cắt	39	41,8 ± 18,7	6	30,3 ± 21,1	>0,05
	ngày 5 sau cắt	43	72,5 ± 13,4	8	57,0 ± 33,6	>0,05
NTTC với Ristocetin	trước cắt	39	40,8 ± 21,3	6	30,5 ± 22,9	>0,05
	ngày 5 sau cắt	43	68,5 ± 20,9	8	56,5 ± 24,0	>0,05
Protein S	trước cắt	43	57,6 ± 11,1	8	52,4 ± 16,2	>0,05
	ngày 5 sau cắt	43	73,6 ± 16,4	8	70,4 ± 18,5	>0,05
Protein C	trước cắt	43	55,3 ± 15,8	8	41,5 ± 16,9	**<0,05**
	ngày 5 sau cắt	43	60,4 ± 15,9	8	51,0 ± 15,0	>0,05

Anti-Thrombin	trước cắt	43	100,1 ± 13,7	8	88,6 ± 9,7	**<0,05**
	ngày 5 sau cắt	43	106,7 ± 13,5	8	109,0 ± 9,4	>0,05
TPI (INTEM)	trước cắt	43	32,0 ± 18,2	8	27,9 ± 9,2	>0,05
	ngày 5 sau cắt	43	243,4 ± 70,4	8	259,3 ± 54,5	>0,05
TPI (EXTEM)	trước cắt	43	32,7 ± 20,2	8	27,3 ± 10,7	>0,05
	ngày 5 sau cắt	43	244,3 ± 93,1	8	241,5 ± 55,1	>0,05

Nhận xét: Khi so sánh giá trị trung bình các chỉ số đông cầm máu tại thời điểm trước và sau cắt lách ở nhóm bệnh nhân có và không huyết khối, nhận thấy có Protein C và Anti-Thrombin trước cắt lách ở nhóm BN có huyết khối thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không huyết khối.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương thể β- Thalassemia kết hợp HbE chiếm tỉ lệ cao nhất (55,4%), β-Thalassemia thể nặng và trung bình (25,6%), α-Thalassemia (19,1%) [(1)]. Hai thể bệnh β-Thalassemia/HbE và β-Thalassemia sớm có biểu hiện lâm sàng nặng nề, nhu cầu truyền máu lớn nên sớm cần đến biện pháp cắt lách để điều trị hỗ trợ bệnh. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu bao gồm 51 bệnh nhân β-thalassemia được cắt lách điều trị, trong đó 27 bệnh nhân β-Thalassemia (53%) và 24 bệnh nhân β-Thalassemia/HbE (47%), với 41/51 bệnh nhân thuộc nhóm phụ thuộc truyền máu, chiếm 80,4% (Bảng 3.1). Sự khác biệt về tỷ lệ thể bệnh trong nghiên cứu này so với các nghiên cứu khác là do cách chọn mẫu ngẫu nhiên trong khoảng thời gian nghiên cứu ngắn.

Ở bệnh nhân Thalassemia do tình trạng tan máu mạn tính kèm sinh máu không hiệu lực dẫn tới nhu cầu truyền máu ngày càng tăng. Có 46/51 bệnh nhân (chiếm 90,2%) có chỉ định cắt lách do nhu cầu truyền máu tăng trên 200ml/kg/năm. Việc không đáp ứng được nhu cầu truyền máu khiến tăng sinh máu ngoài tủy, đặc biệt là tại lách, làm lách to lên và tình trạng cường lách, gây ra vòng xoắn bệnh lý. Có đến 92,2% bệnh nhân nghiên cứu có lách to độ IV trên lâm sàng, dẫn đến tất cả bệnh nhân đều được mổ mở để cắt toàn bộ lách (Bảng 1).

Tuổi trung bình cắt lách điều trị được khuyến cáo là trên 5 tuổi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn có 7/51 bệnh nhân có tuổi cắt lách nhỏ hơn bằng 5 tuổi, đây đều là các bệnh nhân β- Thalassemia mức độ nặng, được chỉ định cắt lách do có sự kết hợp của tăng nhu cầu truyền máu với lách to gây đau và cản trở sinh hoạt hoặc cường lách hoặc cả 3 nguyên nhân. Nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu sớm biểu hiện các triệu chứng lâm sàng nặng nề, đòi hỏi cắt lách điều trị sớm hơn có tuổi cắt lách trung bình là 7,4 tuổi, nhỏ hơn có ý nghĩa so với nhóm không phụ thuộc truyền máu là 17 tuổi. Có 2/51 bệnh nhân thuộc nhóm β-Thalassemia/HbE không phụ thuộc truyền máu cắt lách ở tuổi 31 do nguyên nhân lách to đau đơn thuần.

4.2. Đặc điểm đông- cầm máu của đối tượng nghiên cứu

Để đánh giá huyết khối ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi dựa vào biểu hiện lâm sàng và siêu âm Dopple mạch ổ bụng và mạch chi. Tất cả 51 bệnh nhân được cắt lách và theo dõi sau mổ ổn định tại Bệnh viện Hữu Nghị - Việt Đức, bệnh nhân được chuyển Viện Huyết học –Truyền máu Trung

ương và bắt đầu điều trị Aspirin 100mg/ ngày từ ngày thứ 5 sau mổ. Số bệnh nhân có huyết khối trên siêu âm Dopple mạch ổ bụng ghi nhận là 8 bệnh nhân (chiếm 15,7%), các huyết khối đều là huyết khối bám thành tĩnh mạch cửa trên đoạn chiều dài từ 0,6 đến 1,5cm, gây hẹp lòng mạch. Tuy nhiên, chỉ có 25% số bệnh nhân này có biểu hiện lâm sàng là đau bụng (Bảng 3.2). Tỷ lệ này tương đương với Lâm Thị Mỹ (2007) khi nghiên cứu trên 46 bệnh nhân Thalassemia cắt lách có 13% bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa. Các bệnh nhân phát hiện có huyết khối tĩnh mạch cửa trên siêu âm đều xuất hiện ở tuần thứ 2 sau cắt lách, sớm nhất là 7 ngày sau mổ, muộn nhất là 13 ngày (Biểu đồ 3.1). Khoảng thời gian này có sự tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới như của Krauth (2008) là 8-12 ngày [(2)], của Alexakis và cộng sự là 7-14 ngày [(3)]. Sở dĩ có khoảng thời gian như vậy là do bệnh nhân đa phần không có biểu hiện huyết khối trên lâm sàng, thời điểm 7 ngày sau mổ là lúc hợp lý để làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh sau khi bệnh nhân được chuyển về từ khoa phẫu thuật. Siêu âm ổ bụng kích thước lách nhỏ nhất ghi nhận là 10cm, lớn nhất là 22cm. Nhóm bệnh nhân có huyết khối có kích thước lách trung bình (19,4±2,4 cm) lớn hơn so với nhóm không có huyết khối (15,2±1,7cm).

Để đánh giá các yếu tố liên quan đến huyết khối ở bệnh nhân sau cắt lách, chúng tôi theo dõi các xét nghiệm của bệnh nhân trước và sau cắt lách bao gồm số lượng và chất lượng tiểu cầu (khả năng ngưng tập tiểu cầu với ADP, Collagen, Ristocetin), đông máu huyết tương (D-Dimer, rAPTT, PT, Fibrinogen), các chất chống đông tự nhiên (Protein S, Protein C và anti-thrombin) và động học quá trình đông máu (con đường nội sinh INTEM và ngoại sinh EXTEM).

Bình thường lách là nơi dự trữ và tiêu hủy tiểu cầu, sau khi cắt lách tiểu cầu không còn nơi tiểu hủy, sẽ di chuyển tự do trong máu khiến cho số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi tăng lên. Trước cắt lách, số lượng tiểu cầu của các bệnh nhân dao động trong khoảng từ 59 G/L đến 395G/L. Sau cắt lách, số lượng tiểu cầu tăng rất cao, đặc biệt là ở ngày thứ 10 (1277±428) đến ngày 15 sau cắt lách (1133±401), giá trị cao nhất ghi nhận là 2308G/L, và giảm dần ở những ngày sau đó xuống dưới mức 1000 (Bảng 3.3). Khoảng thời gian tiểu cầu tăng cao có sự trùng hợp với thời gian xuất hiện huyết khối, tuy nhiên chưa phát hiện sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa số lượng tiểu cầu và huyết khối (Bảng 3.6). Số lượng tiểu cầu mà chúng tôi ghi nhận cao hơn so với nghiên cứu của Nicholas Alexakis và cộng sự, nhưng có cùng xu hướng về sự thay đổi theo thời gian [(3)].

Không chỉ là tăng về số lượng, mà chức năng của tiểu cầu cũng được tăng đáng kể. Trước cắt lách, khả năng ngưng tập của tiểu cầu với APD, Collagen và Ristocetin (với những bệnh nhân có TC > 100 G/L) giảm rõ rệt với tỷ lệ BN ở ngưỡng thấp là 90,2%, 80,4%, 70,6%. Sau cắt lách, kết quả ngưng tập đã được cải thiện có ý nghĩa thống kê với việc tăng tỷ lệ mức ngưng tập nằm trong ngưỡng bình thường, lần lượt là 86,3%, 50,9%, 58,8%. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Vũ Hải Toàn (2016) với tỉ lệ giảm trước cắt lách là 82,2%, 91,4% và 92,5% [(4)]. Người ta chứng minh được rằng ở bệnh nhân Thalassemia, có sự hoạt hóa tiểu cầu mạn tính, đặc biệt là thể β-Thalassemia kết hợp HbE do nồng độ CD62P và đoạn prothrombin 1 + 2 cao hơn đáng kể so với

người bình thường và còn cao hơn nữa sau khi cắt lách [5]. Ngoài ra, các hồng cầu bị phá hủy lưu thông trong máu mang phosphatidyl-serin tích điện âm thông qua hiện tượng 'flip-flop' cung cấp bề mặt tiền đông kích hoạt tạo thrombin càng làm hoạt hóa thêm tiểu cầu [6].

Sau cắt lách, hầu hết các chỉ số đông máu huyết tương đều thay đổi theo hướng tăng đông, đặc biệt, fibrinogen và D-dimer tăng lên đáng kể, với fibrinogen tăng từ 2,9±0,6 lên đến 4,4±0,9**,** D-Dimer tăng từ 775,8±1011,5 lên đến 3741,9±2145,3. Tuy nhiên, khi so sánh 2 chỉ số này ở 2 nhóm bệnh nhân có huyết khối và không có huyết khối thì chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.6). Điều này có thể là do tình trạng quá mức của con đường đông máu sau cắt lách do quá trình tiêu sợi huyết được kích hoạt, các chế phẩm máu được sử dụng trong phẫu thuật và các sang chấn trong phẫu thuật.

Protein S và C là được coi là các chất chống đông sinh lý của cơ thể, chúng là các yếu tố phụ thuộc vitamin K được tạo ra ở gan nên chúng nhạy cảm với bất kỳ sự thiếu hụt chức năng tổng hợp nào, điều này dễ gặp ở bệnh nhân Thalassemia do nhiều yếu tố nguy cơ như viêm gan siêu vi hay suy gan, xơ gan ứ sắt. Nghiên cứu của Shirahata và cộng sự (1992) chỉ ra sự giảm đáng kể của protein C và protein S ở bệnh nhân Thalassemia, đồng thời thấy mức giảm của protein C nhiều hơn protein S [7]. Trước cắt lách, các chỉ số protein S, protein C giảm với chủ yếu là các giá trị thuộc mức thấp. Giá trị trung bình của protein S trước cắt lách là 56,8±11,9 đã tăng thành 73,1±16,5. Giá trị trung bình của protein C trước cắt lách là 53,1±16,6 và sau cắt lách tăng lên được 58,9±16,0. Anti-thrombin có giá trị trung bình trước cắt lách là 98,3±13,8, phân bố chủ yếu ở nhóm có giá trị bình thường, đã tăng lên 107±12,9 (Bảng 3.4). Các chỉ số này tương tự với nghiên cứu của Mohamed (2022) [8]. Khi so sánh giá trị trung bình các chỉ số chất chống đông tự nhiên theo biến chứng huyết khối (ghi nhận trên siêu âm) của bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy Protein C và Anti-Thrombin trước cắt lách ở nhóm bệnh nhân có huyết khối thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có huyết khối.

ROTEM được chúng tôi sử dụng để khảo sát động học quá trình đông máu theo con đường nội sinh (INTEM) và ngoại sinh (EXTEM), cả hai đều thể hiện tình trạng tăng đông sau cắt lách ở bệnh nhân Thalassemia. Sau cắt lách, chỉ số CT rút ngắn có ý nghĩa thống kê, tức là thời gian đông máu nhanh hơn, chính tỏ đã có sự gia tăng về các yếu tố đông máu làm quá trình hình thành fibrin nhanh hơn. CFT(s) giảm nhiều, biểu hiện thời gian đạt biên độ cục đông được rút ngắn nhiều, góc α được mở rộng, biên độ cục đông sau 10 phút (A10) được tăng lên đáng kể, kích thước cục đông tối đa (MCF) tăng cao khẳng định sự tăng mạnh của tiểu cầu, các yếu tố đông máu tăng và các chất đông máu sinh lý giảm. Chỉ số tiên lượng khả năng hình thành huyết khối (TPI) sau cắt lách tăng lên gấp nhiều lần so với trước cắt lách, dự báo khả năng huyết khối tăng cao, tuy nhiên, khi so sánh giữa 2 nhóm có huyết khối và không huyết khối, thì sự khác biệt của TPI là chưa có ý nghĩa thống kê. (Bảng 3.5 và 3.6). Kết quả này của chúng tôi giống với nghiên cứu của Vũ Hải Toàn (2016) [4].

V. KẾT LUẬN

Cắt lách là một nguyên nhân gây huyết khối cho bệnh nhân Thalassemia. Huyết khối thường xảy ra vào tuần thứ 2 sau cắt lách với các xét nghiệm đều thay đổi theo hướng tăng

đông, tuy nhiên các biểu hiện lâm sàng thì không phản ánh đầy đủ. Vì vậy, cần theo dõi sát cả lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân Thalassemia sau cắt lách để có hướng xử trí kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dung L. T., Hà N. T. T.** "Đặc điểm thiếu máu và quá tải sắt của bệnh nhân Thalassemia điều trị tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương giai đoạn 2020 – 2022," Tạp chí Y học Việt Nam, vol. 522, no. 1, Art. no. 1, Feb. 2023, doi: 10.51298/vmj.v522i1.4277.
2. **M.-T. Krauth, K. Lechner, E. A. M.** Neugebauer, and I. Pabinger. "The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention - An unresolved issue," Haematologica, vol. 93, pp. 1227–32, Jul. 2008, doi: 10.3324/haematol.12682.
3. **N. Alexakis et al..** "Incidence, Risk Factors, and Outcome of Portal Vein Thrombosis After Laparoscopic-Assisted Splenectomy in β -Thalassemia Patients: A Prospective Exploratory Study," Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A, vol. 23, Jan. 2013, doi: 10.1089/lap.2012.0268.
4. **Toàn V. H., Hà N. T. T.** "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm trước và sau cắt lách ở bệnh nhân Thalassemia điều trị tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương," Tạp chí Y học Việt Nam, vol. 448, pp. 128–136, Nov. 2016.
5. **M.D. Cappellini.** Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Policlinico, University of Milan, K. M. Musallam, Clinical Research Fellow, A. T. Taher, and Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Hematology–Oncology Division, American University of Beirut Medical Center, "Thalassemia as a Hypercoagulable State," Oncology & Hematology Review (US), vol. 07, no. 02, p. 157, 2011, doi: 10.17925/OHR.2011.07.2.157.
6. **M. Vasilopoulou, C. Stafylidis, and M. Politou.** "The thrombotic spectrum of β-Thalassemia," Thrombosis Update, vol. 7, p. 100102, May 2022, doi: 10.1016/j.tru.2022.100102.
7. **A. Shirahata, Y. Funahara, N. Opartkiattikul, S. Fucharoen, V. Laosombat, and K. Yamada.** "Protein C and protein S deficiency in thalassemic patients," Southeast Asian J Trop Med Public Health, vol. 23 Suppl 2, pp. 65–73, 1992.
8. **N. S. Mohammed.** "Protein C and S levels in patients with Thalassemia intermedia," J Med Life, vol. 15, no. 11, pp. 1415–1418, Nov. 2022, doi: 10.25122/jml-2021-0316.

TÌNH HÌNH SỬ DỤNG KHỐI HỒNG CẦU Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2021-2022

Hoàng Thị Huyền[1], Nguyễn Hà Thanh[1,2], Nguyễn Thị Thu Hà[2], Hoàng Thị Thanh Nga[2]

TÓM TẮT

Thalassemia là một nhóm rối loạn tổng hợp hemoglobin tạo nên bất thường về huyết sắc tố và gây ra tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân. Truyền khối hồng cầu (KHC) thường xuyên là một biện pháp điều trị cơ bản góp phần tăng hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương và một số bệnh viện đa khoa, số lượng đơn vị KHC được dùng cho bệnh nhân Thalassemia chiếm tỉ lệ cao trong tổng số đơn vị KHC đã dùng tại bệnh viện. **Mục tiêu:** mô tả tình hình sử dụng KHC ở bệnh nhân Thalassemia tại Trung tâm Thalassemia - Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021-2022. **Đối tượng:** 1.934 bệnh nhân được chẩn đoán xác định Thalassemia và điều trị truyền máu tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, hồi cứu. **Kết quả:** Tổng số KHC đã sử dụng trong 24 tháng là 43.509 đơn vị (tương đương 14.554.500 ml), trung bình sử dụng 1.813 đơn vị trong 1 tháng và 1,8 đơn vị/1 bệnh nhân/1 lần vào viện. Tỉ lệ bệnh nhân truyền trên 10 đơn vị KHC/năm chiếm 52,5%, truyền từ 5 – 10 đơn vị/năm chiếm 30,4% và có 17,1% số bệnh nhân truyền dưới 5 đơn vị/năm. Tỉ lệ bệnh nhân truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO, Rh(D) chiếm tới 20,1%. Tỉ lệ sử dụng máu theo các tháng của năm 2021 có xu hướng dao động lớn giữa các tháng (do tình hình bệnh COVID-19), trong khi đó năm 2022 có xu hướng ổn định và cao hơn năm 2021.

Từ khóa: Thalassemia, truyền máu.

SUMMARY

STUDY OF RED BLOOD CELL TRANSFUSION IN THALASSEMIA PATIENTS IN THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION DURING 2021-2022

Thalassaemia is a group of hemoglobin synthesis disorders that cause hemoglobin abnormalities and cause anemia in patients. Regular blood transfusions are a basic treatment for Thalassemia patients, helping to increase the effectiveness of treatment and quality of life for patients. At the National Institute of Hematology and Blood Transfusion and some general hospitals, the number of red blood cell units used for Thalassemia patients accounts for a high proportion of the total number of red blood cell units used at the hospitals. **Objective:** To describe the use of blood and blood products in Thalassemia patients at the Thalassemia Center,

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Huyền
ĐT: 0961876366
Email: huyenhuyentb@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

in the National Institute of Hematology and Blood Transfusion during 2021-2022. **Subjects:** 1934 patients with confirmed Thalassemia diagnosis and transfusion therapy at the Thalassemia Center from 01/2021 to 12/2022. **Methods:** Cross-sectional, and retrospective study. **Results:** The total number of blood units used in 24 months was 43,509 units (equivalent to 14,554,500 ml), with the average use of 1,813 units in 1 month, and 1,8 units/1 patient/1 admission. The rate of patients who transfused more than 10 blood units/year accounted for 52.5%, the transfusion rate of 5 - 10 units/year accounted for 30.4%, and 17.1% of patients transfused less than 5 units/year. The proportion of patients with phenotype-matched blood transfusion accounted for 20.1%. The rate of blood use by months in 2021 fluctuated greatly between months (due to the impact of COVID-19), while in 2022, blood use was stable and gradually increased towards the end of the year.

Keywords: Thalassemia, blood transfusion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một trong những bệnh lý đơn gen phổ biến nhất trên toàn Thế Giới với khoảng 1-5% dân số toàn cầu là người mang gen Thalassemia, tạo nên bất thường về huyết sắc tố, làm giảm chất lượng hồng cầu, gây ra tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân[5]. Truyền khối hồng cầu (KHC) thường xuyên là một biện pháp điều trị cơ bản cho bệnh nhân Thalassemia, giúp điều chỉnh tình trạng thiếu máu, hạn chế một số biến chứng, từ đó góp phần tăng hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Bên cạnh đó, bệnh nhân Thalassemia truyền máu nhiều lần nên việc lựa chọn đơn vị KHC phù hợp với bệnh nhân là điều rất quan trọng. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương và một số bệnh viện đa khoa, số lượng đơn vị KHC được dùng cho bệnh nhân Thalassemia chiếm tỉ lệ cao trong tổng số đơn vị KHC đã dùng tại bệnh viện.

Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát tình hình sử dụng KHC ở bệnh nhân Thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương giai đoạn 2021-2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

1.934 bệnh nhân được chẩn đoán xác định Thalassemia và điều trị truyền máu liên tục cả 02 năm 2021 và 2022 tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2022.

Mẫu và cách chọn mẫu: chọn mẫu toàn bộ, tất cả các bệnh nhân Thalassemia được điều trị truyền máu liên tục trong 02 năm 2021 và 2022.

Xử lý số liệu: Bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Đạo đức nghiên cứu: Các thông tin về bệnh nhân được bảo mật, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và thể bệnh

	Alpha-Thalassemia	Beta -Thalassemia nặng	Beta -Thalassemia trung bình	Beta-Thalassemia/ HbE
Số bệnh nhân	252	390	112	1180
Tỉ lệ (%)	13,0%	20,2%	5,8%	61,0%
Tuổi (trung vị)	33 (18-48)	11 (7-15)	27 (12-41)	21 (12-33)

Nhận xét: Độ tuổi trung vị của đối tượng nghiên cứu là 19 tuổi. Thể bệnh Alpha-Thal chiếm 13% với tuổi trung vị là 33, thể Beta-Thalassemia mức độ nặng chiếm 20,2% với độ tuổi trung vị là 11, không có bệnh nhân nào trên 50 tuổi, thể Beta-Thalassemia/HbE chiếm 61% với độ tuổi trung vị là 21.

Bảng 2. Đặc điểm nhóm máu hệ ABO, Rh (D)

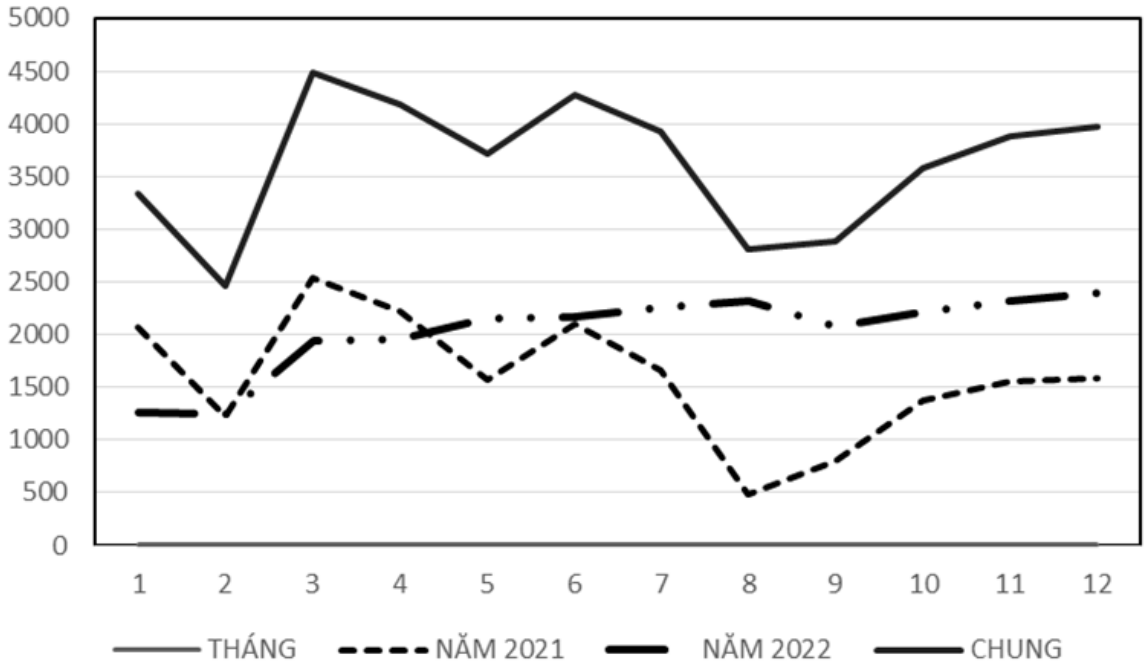
Nhóm máu		Số bệnh nhân (n= 1.934)		Số đơn vị máu truyền (n= 43.509)	
		n	Tỉ lệ (%)	n	Tỉ lệ (%)
ABO	**A**	378	19,5	8.803	20,2
	B	603	31,2	13.206	30,4
	AB	121	6,3	2.745	6,3
	O	832	43,0	18.755	43,1
Rh (D)	**Rh âm**	5	0,3	80	0,2
	Rh dương	1.929	99,7	43.429	99,8
Tổng		1.934	100	43.509	100

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có nhóm máu A, B, AB và O lần lượt là 19,5%, 31,2%, 6,3% và 43%, tương đồng với tỉ lệ nhóm máu ABO của số đơn vị máu truyền lần lượt là 20,2%, 30,4%, 6,3%, 43,1%. Tỉ lệ bệnh nhân có nhóm máu Rh (D) âm là 0,3%.

Bảng 3. Đặc điểm số đơn vị máu đã sử dụng trong 2 năm

Đặc điểm	Năm 2021	Năm 2022	Tổng 2 năm
Tổng số đơn vị máu truyền (đơn vị)	19.205	24.304	43.509
Tổng thể tích máu truyền (ml)	6.370.600	8.183.900	14.554.500
Trung bình số đơn vị máu truyền/tháng (đơn vị/tháng)	1.600 ± 590	2.025 ± 386	1.813 ± 317
Số đơn vị máu/ bệnh nhân/ năm (trung vị)	9 (5-13)	12 (7-17)	11 (7-15)
Trung bình số lần vào viện/năm	6 ± 3	7 ± 4	7 ± 3
Trung bình số đơn vị máu truyền /1 bệnh nhân/1 lần vào viện (đơn vị/bệnh nhân/lần)	1,9 ± 0,9	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,7

Nhận xét: Tổng số đơn vị máu đã sử dụng trong 24 tháng là 43.509 đơn vị (tương đương 14.554.500 ml), trung bình sử dụng 1.813 đơn vị trong 1 tháng. Trung bình mỗi bệnh nhân đã truyền 09 đơn vị trong năm 2021 và 12 đơn vị trong năm 2022, tương đương 1,8 đơn vị/1 bệnh nhân/1 lần vào viện.



Biểu đồ 1. Phân bố đơn vị máu truyền theo tháng

Nhận xét: Số đơn vị KHC được sử dụng theo các tháng của năm 2021 dao động, thấp nhất ở tháng 8/2021. Năm 2022, có xu hướng sử dụng máu tăng dần về cuối năm.

Bảng 4. Nhu cầu truyền máu theo thể bệnh trong 1 năm cho một bệnh nhân (n=1.934)

Thể bệnh		Số đơn vị máu truyền			
		≤5	6-10	>10	Trung vị
Alpha-Thalassemia	n	113	84	55	6 (4-10)
	Tỉ lệ %	44,8	33,3	21,8	
Beta-Thalassemia nặng	n	29	87	274	13 (9-17)
	Tỉ lệ %	7,4	22,3	70,3	
Beta-Thalassemia trung bình	n	42	38	32	7 (4-11)
	Tỉ lệ %	37,5	33,9	28,6	
Beta-Thalassemia /HbE	n	147	378	655	11 (8-15)
	Tỉ lệ %	12,5	32,0	55,5	
Tổng	n	331	587	1.016	11 (7-15)
	Tỉ lệ %	17,1	30,4	52,5	

Nhận xét: Trong 1.934 bệnh nhân, tỉ lệ bệnh nhân truyền trên 10 đơn vị máu/năm chiếm 52,5%, trong đó tỉ lệ này chiếm cao nhất (70,3%) ở nhóm bệnh nhân Beta-Thalassemia mức độ nặng. Có 17,1% số bệnh nhân truyền dưới 5 đơn vị/năm, tỉ lệ này cao nhất ở nhóm bệnh nhân Alpha-Thalassemia (44,8%). Trung vị số đơn vị máu đã truyền trong 1 năm cho 1 bệnh nhân của nhóm Alpha-Thalassemia, Beta-Thalassemia mức độ trung bình, Beta-Thalassemia mức độ nặng, Beta-Thalassemia/HbE lần lượt là 6; 7; 13 và 11 đơn vị.

Bảng 5: Tỉ lệ truyền KHC hòa hợp phenotype

	Hòa hợp phenotype		Hòa hợp ABO, Rh(D)		Tổng số	
	n	Tỉ lệ %	n	Tỉ lệ %	n	Tỉ lệ %
Số bệnh nhân	618	32,0	1.316	68,0	1.934	100
Số đơn vị KHC	8.763	20,1	34.746	79,9	43.509	100

Nhận xét: Tỉ lệ chế phẩm KHC hòa hợp phenotype chiếm 20,1%. Tỉ lệ bệnh nhân được truyền KHC hòa hợp phenotype chiếm 32%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 1.934 bệnh nhân được chẩn đoán xác định Thalassemia và điều trị truyền máu liên tục trong 02 năm 2021 và 2022 tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương cho thấy độ tuổi trung vị của bệnh nhân là tương đối trẻ (19 tuổi), trong đó bệnh nhân Beta-Thalassemia mức độ nặng có độ tuổi thấp nhất (11 tuổi), cao nhất là nhóm bệnh nhân Alpha-Thalassemia (33 tuổi) (bảng 1).

Khi khảo sát đặc điểm nhóm máu ABO và Rh (D) của các đơn vị KHC đã truyền (bảng 2), chúng tôi thấy tỉ lệ các đơn vị KHC nhóm O, A, B và AB lần lượt là 43,1%, 30,4%, 20,2%, 6,3% và Rh(D) dương là 99,8%. Tỉ lệ này cũng tương đồng với tỉ lệ nhóm máu của bệnh nhân. Kết quả này là phù hợp với đặc điểm phân bố nhóm máu trong cộng đồng với tỉ lệ nhóm O chiếm 41,33%, nhóm B chiếm 34,13%, nhóm A chiếm 21,62%, nhóm AB chiếm 2,92%, tỉ lệ Rh (D) dương và âm chiếm tỉ lệ lần lượt là 99,9% và 0,1%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyên (2017) khi phân tích sử dụng chế phẩm máu tại bệnh viện Bạch Mai 2016-2017 với kết quả tỉ lệ nhóm O chiếm 44,56%, nhóm A chiếm 20,27%, nhóm B chiếm 29,19% và nhóm AB chiếm 5,98%[2].

Bảng 3 và biểu đồ 1 cho thấy tổng số đơn vị KHC đã sử dụng trong 24 tháng là 43.509 đơn vị (tương đương 14.554.500 ml), trung bình sử dụng 1.813 đơn vị trong 1 tháng. Mỗi bệnh nhân trung bình đã được truyền 09 đơn vị trong năm 2021 và 12 đơn vị trong năm 2022. Tổng số đơn vị máu truyền, tổng thể tích máu truyền, tổng số đơn vị máu truyền/tháng và thể tích máu truyền trung bình/1 bệnh nhân /1 lần vào viện của năm 2022 cao hơn so với năm 2021. Điều này là do trong năm 2021, có nhiều đợt giãn cách xã hội để phòng chống dịch COVID-19 nên rất nhiều bệnh nhân không thể đến bệnh viện điều trị được. Năm 2022, tình hình dịch bệnh COVID-19 được ổn định nên bệnh nhân đến viện với tần suất đều hơn.

Kết quả ở bảng 1 và bảng 4 cho thấy trong 1.934 bệnh nhân, số bệnh nhân Beta-Thalassemia/HbE chiếm tỉ lệ cao nhất (61%), sau đó đến Beta-Thalassemia mức độ nặng (20,2%), Alpha-Thalassemia (13%) và Beta-Thalassemia mức độ trung bình (5,8%). Tính chung, có 52,5% số bệnh nhân truyền trên 10 đơn vị máu/năm, ở nhóm Beta-Thalassemia mức độ nặng thì tỉ lệ này là 70,3%. Đối với

thể bệnh Beta-Thalassemia/HbE, do đặc điểm bệnh rất đa dạng với mức độ biểu hiện lâm sàng từ nặng đến trung bình và nhẹ, do vậy tỉ lệ bệnh truyền dưới 6 đơn vị/năm chiếm 17,1%, truyền từ 6-10 đơn vị/năm là 30,4% và truyền trên 10 đơn vị/năm là 52,5%. Theo khuyến cáo của Liên đoàn Thalassemia Thế giới (TIF), với bệnh nhân Thalassemia mức độ nặng, nên duy trì Hb trước truyền là 95 – 105g/l và tần suất truyền máu 2 – 5 tuần; với bệnh nhân thể không phụ thuộc truyền máu (chủ yếu là Alpha-Thalassemia, Beta-Thalassemia/ HbE, Beta-Thalassemia mức độ trung bình) thì chỉ truyền máu trong những thời điểm, khi có những biến chứng nhất định[4]. Qua nghiên cứu này cũng cho thấy nhu cầu truyền máu của các thể bệnh có sự khác biệt khá rõ ràng.

Kết quả ở bảng 5 cho thấy tỉ lệ chế phẩm KHC hòa hợp phenotype chiếm 20,1% tổng số chế phẩm KHC và tỉ lệ bệnh nhân được truyền KHC hòa hợp phenotype chiếm tới 32%. Truyền máu hòa hợp phenotype được áp dụng cho những bệnh nhân đã có kháng thể bất thường hoặc dự phòng việc sinh kháng thể bất thường ở những bệnh nhân phải truyền máu nhiều lần. Hiện nay, tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương đã sàng lọc được 20 kháng nguyên của 08 hệ nhóm máu hồng cầu. Ở các bệnh nhân Thalassemia, việc phải truyền nhiều đơn vị máu trong thời gian dài sẽ dẫn đến nguy cơ sinh các kháng thể bất thường do bất đồng nhóm máu ngoài hệ ABO và làm giảm hiệu lực của truyền máu. Nghiên cứu của Vũ Đức Bình và cộng sự (2018) trên 234 bệnh nhân bệnh máu và Hoàng Thị Thanh Nga (2021) ở 142 bệnh nhân Thalassemia đều cho thấy việc truyền máu hòa hợp phenotype đã góp phần tăng hiệu quả truyền máu, hạn chế tai biến nên giảm được nhu cầu truyền máu cho bệnh nhân[1,3]. Hơn nữa, Liên đoàn Thalassemia Thế giới (TIF) năm 2021 cũng khuyến cáo trước khi bắt đầu điều trị truyền máu, bệnh nhân nên được xác định kháng nguyên hồng cầu tối thiểu là các kháng nguyên của hệ ABO, hệ Rh (D,C, c, E, e) và Kell (K), để tránh sinh kháng thể bất thường chống lại các kháng nguyên này[4].

Chúng tôi hy vọng rằng, kết quả nghiên cứu này có thể giúp các bệnh viện điều trị nhiều bệnh nhân Thalassemia có thêm căn cứ để lập kế hoạch đảm bảo cung cấp đủ máu cho bệnh nhân Thalassemia, đặc biệt quan tâm đến việc truyền máu hòa hợp phenotype cho những bệnh nhân Thalassemia phụ thuộc truyền máu.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả và bàn luận ở trên, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tổng số đơn vị máu đã sử dụng trong 24 tháng là 43.509 đơn vị, trung bình 1.813 đơn vị trong 1 tháng và 1,8 đơn vị/1 bệnh nhân/1 lần vào viện.

- Tỉ lệ nhóm máu ABO, Rh(D) của các đơn vị máu sử dụng cho bệnh nhân phù hợp với đặc điểm phân bố nhóm máu trong cộng đồng.

- Tỉ lệ bệnh nhân truyền trên 10 đơn vị máu/năm chiếm 52,5%. Số đơn vị máu trung bình bệnh nhân Beta-Thalassemia mức độ

nặng, Beta-Thalassemia/ HbE, Beta-Thalassemia mức độ trung bình và Alpha-Thalassemia mỗi năm lần lượt là 13, 11, 07 và 06 đơn vị/năm.

- Có 32% bệnh nhân Thalassemia được truyền máu hòa hợp phenotype. Khối hồng cầu hòa hợp phenotype chiếm 20,1% tổng số đơn vị khối hồng cầu đã sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoàng Thị Thanh Nga.** *Nghiên cứu hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên nhóm máu hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.* Đại học Y Hà Nội; 2022.
2. **Nguyễn Thị Huyên.** *Nghiên cứu một số đặc điểm sự dụng máu, chế phẩm máu theo nhóm abo ở bệnh nhân được truyền máu tại bệnh viện Bạch Mai.* Đại học Y Hà Nội; 2017.
3. **Vũ Đức Bình, Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga.** *Nghiên cứu truyền máu hòa hợp kháng nguyên nhóm máu cho bệnh nhân có kháng thể bất thường tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương 2011-2015.* Tạp chí Y học Việt Nam. 2018:201-208.
4. **Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, eds.** *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT).* 3rd ed. Thalassaemia International Federation; 2014. Accessed July 11, 2023.
5. **Modell B, Darlison M.** Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86(6):480-487.

ĐẶC ĐIỂM CHẤT LƯỢNG SỐNG LIÊN QUAN ĐẾN SỨC KHỎE CỦA NGƯỜI BỆNH HEMOPHILIA A MỨC ĐỘ NẶNG ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG EMICIZUMAB TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2021

Nguyễn Thị Mai[1], Trần Thị Thảo[1], Phạm Thị Thanh Trang[1], Đỗ Thị Xuân[1], Phạm Thị Hiền[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hemophilia A là rối loạn đông máu di truyền trên NST giới tính X gây ra sự thiếu hụt yếu tố VIII. Bệnh Hemophilia mức độ nặng có ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống liên quan đến sức khỏe của bệnh nhân. Emicizumab là tác nhân đông máu mới có tác dụng bắt chước chức năng của yếu tố VIII, được sử dụng tiêm dưới da để dự phòng chảy máu. **Mục tiêu:** Đánh giá ảnh hưởng của việc điều trị dự phòng chảy máu bằng Emicizumab lên chất lượng sống liên quan đến sức khoẻ của bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng có và không có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. **Đối tượng nghiên cứu:** 50 bệnh nhân hemophilia được điều trị dự phòng bằng Emcizumab. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc về chất lượng sống liên quan đến sức khỏe của người bệnh trước và trong quá trình được điều trị dự phòng chảy máu bằng Emicizumab, sử dụng hai bộ công cụ nghiên cứu đánh giá chất lượng sống: EQ-5D-5L và bảng đánh giá chất lượng sống dành cho BN hemophilia trên 18 tuổi Haem-A-QoL. **Kết quả:** Hệ số chất lượng sống của bệnh nhân hemophilia trong thang đo EQ-5D-5L đã có sự cải thiện ngoạn mục sau khi được điều trị dự phòng bằng Emicizumab, tăng từ 0,682 ở thời điểm trước điều trị lên 0,916 sau 13 tuần và 0,949 sau 25 tuần điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với p<0,00. Có sự cải thiện rõ rệt hơn về điểm chất lượng sống EQ-VAS trong khoảng thời gian từ trước khi điều trị (79,8 điểm) và thời điểm sau điều trị 13 tuần (92,8 điểm). Điểm chất lượng sống của 20 bệnh nhân trên 18 tuổi ở tất cả 10 tiêu chí nghiên cứu chất lượng sống theo thang đo Haem-A-QoL và "Tổng điểm" (Total Score) đều có sự cải thiện rõ rệt ngay từ tuần 13 sau khi điều trị. Ở tuần thứ 25, so với giai đoạn trước điều trị, điểm chất lượng sống của các bệnh nhân ở 10 tiêu chí cải thiện trung bình từ 17 – 50 điểm. Khi theo dõi sự thay đổi của 10 tiêu chí đánh giá chất lượng sống Haem-A-QoL, tiêu chí có sự cải thiện tốt nhất là "Sức khỏe thể chất" (lần lượt là 67; 24,25 và 17 – giảm 50 điểm) và "Cảm xúc" (55,6; 29,68 và 19,68 – giảm 35,94 điểm). **Kết luận:** Điều trị dự phòng bằng Emcizumab mang đến sự cải thiện rõ rệt về sức khỏe thể chất của bệnh nhân hemophilia A.

Từ khóa: hemophilia A, chất lượng cuộc sống, Emicizumab.

[1]*Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai
ĐT: 0912360882
Email: hemophiliavn@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 14/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENT WITH SEVERE HEMOPHILIA A AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN 2021

Background: Hemophilia A is an inherited bleeding disorder on the X chromosome that causes factor VIII deficiency. Severe hemophilia has a major impact on a patient's health-related quality of life. Emicizumab is a new coagulation agent that mimics the function of factor VIII, used subcutaneously to prevent bleeding. **Objectives:** Evaluated the effect of prophylaxis treatment with Emicizumab on the health-related quality of life of people with severe hemophilia A with and without inhibitors in the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Subjects:** 50 hemophilia A patients receiving prophylaxis treatment with Emcizumab. **Methods:** A cross-sectional description, with follow-up on the health-related quality of life of patients before and during prophylaxis with Emicizumab, used two quality of life assessment tools, included EQ-5D-5L questionaire and Haem-A-QoL questionaire. **Results:** The patient's quality of life index in the EQ-5D-5L questionaire had a spectacular improvement after receiving prophylaxis treatment with Emicizumab, increasing from 0.682 at the time of pre-treatment to 0.916 at week 13th and 0.949 at week 25th , the change was statistically significant with p<0.001. There was a significant improvement in EQ-VAS score from the time of before treatment (79.8 points) and at week 13th (92.8 points). The QoL score of 20 patients over 18 years old responsed the Haem-A-QoL questionaire have markedly improved from week 13th after treatment. At week 25th, compared with the pre-treatment period, the patients' quality of life scores in 10 fields of research improved on average from 17 to 50 points. When tracking the change of10 fields of Haem-A-QoL questionaire, the aspect with the best improvement was "Physical Health" (67; 24.25 and 17 respectively – down by 50 points) and "Emotions" (55.6; 29.68 and 19.68 – down 35.94 points). **Conclusions:** Emcizumab prophylaxis resulted in a marked improvement in the physical health of patients with hemophilia A.

Keywords: hemophilia A, quality of life, Emicizumab.

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% [1].

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 huỷ 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.

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 và không có chất ức chế [2], [3], [4], [5].

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" [6] . Tuy nhiên, tại Việt Nam đây là phương pháp điều trị mới lần đầu áp dụng tại Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: ***Đánh giá ảnh hưởng của việc điều trị dự phòng chảy máu bằng Emicizumab lên chất lượng sống liên quan đến sức khoẻ của bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng có và không có chất ức chế tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng có và không có chất ức chế được điều trị dự phòng chảy máu bằng Emicizumab từ tháng 3/2021 đến tháng 11/2021 từ 8 tuổi trở lên đã được lựa chọn trong nghiên cứu trước bao gồm: [7],[8]

26 bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng có chất ức chế yếu tố VIII > 0.6 BU

24 bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng không có chất ức chế yếu tố VIII có tần suất chảy máu ≥ 9 lần/6 tháng đối với trẻ em 8 - 12 tuổi và ≥ 9 lần/6 tháng kết hợp với có ít nhất 2 khớp đích đối với người >12 tuổi; (tần suất chảy máu của các bệnh nhân được trích xuất từ số liệu "baseline visit" năm 2020 của chương trình đăng kí WBDR).

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

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc về chất lượng sống liên quan đến sức khỏe của người bệnh trước và trong quá trình được điều trị dự phòng chảy máu bằng Emicizumab, sử dụng hai bộ công cụ nghiên cứu đánh giá chất lượng sống: thang đo chất lượng sống EQ-5D-5L và bảng đánh giá chất lượng sống dành cho BN hemophilia trên 18 tuổi Haem-A-QoL.

2.2.1. Thang đo chất lượng sống EQ-5D-5L:

Bảng câu hỏi EQ-5D-5L gồm 2 phần: câu hỏi đánh giá sức khỏe và thang đo biểu tượng (VAS). Phần câu hỏi đánh giá sức khỏe gồm 5 tiêu chí: đi lại (vận động), tự chăm sóc, sinh hoạt thường ngày, đau/khó chịu và lo lắng/u sầu). Phần thứ 2 là thang đo thẳng đứng có chia vạch, từ mức 0 đến 100 tương ứng trạng thái sức khỏe tồi tệ nhất đến tốt nhất, để người trả lời tự chấm điểm tương ứng về tình trạng sức khỏe hiện tại trong ngày hôm nay của mình. Hệ số chất lượng sống của đối tượng tham gia nghiên cứu được quy đổi theo thang điểm đo lường chất lượng cuộc sống tại Việt Nam (sử dụng bộ công cụ EQ-5D-5L) [9].

2.2.2. Bảng đánh giá chất lượng sống dành cho BN hemophilia trên 18 tuổi Haem-A-QoL

Thang đo HAEMO-A-QoL là một bộ công cụ dành riêng cho bệnh nhân hemophilia để đánh giá các chỉ số chất lượng sống liên quan đến sức khỏe ở người bệnh mắc hemophilia trên 18 tuổi. Bộ công cụ gồm 46 câu hỏi liên quan đến 10 tiêu chí: sức

khỏe thể chất (5 câu hỏi), cảm xúc (4 câu hỏi), suy nghĩ của bản thân (5 câu hỏi), thể thao và giải trí (5 câu hỏi), công việc và trường học (4 câu hỏi), sống chung với bệnh hemophilia (3 câu hỏi), điều trị (8 câu hỏi), tương lai (5 câu hỏi), kế hoạch gia đình (4 câu hỏi), các mối quan hệ và tình dục (3 câu hỏi) và Tổng điểm (Total Socre). Bộ công cụ với các câu trả lời theo thang đo Likert năm điểm từ "Không bao giờ" đến "Luôn luôn". Các câu hỏi trong thang đo được chia thành 5 mức độ điểm gồm 1= không bao giờ, 2= hiếm khi, 3= thỉnh thoảng, 4= thường xuyên, 5= luôn luôn. Sau đó điểm chất lượng sống sẽ được quy đổi sang thang điểm 0 - 100, theo công thức:

$$Điểm\ chuyển\ đổi = 100 * \frac{Điểm\ thô - điểm\ thô\ tối\ thiểu}{Điểm\ thô\ tối\ đa - \ điểm\ thô\ tối\ thiểu}$$

Điểm chuyển đổi càng cao càng cho thấy sự suy giảm chất lượng sống của bệnh nhân càng cao. "Tổng điểm" (Total Score) được tính bằng cách sử dụng điểm thô đã chuyển đổi được tính tổng trung bình trên tất cả các mục, với điều kiện là ít nhất 38 trong số 46 câu hỏi trong bộ câu hỏi Haem-A-QoL đã được hoàn thành [10].

2.2.3. Thời điểm đánh giá: Trước khi tiêm Emicizumab, tuần thứ 13 và tuần thứ 25 sau tiêm Emicizumab.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Đề tài xử lý số liệu thu thập bằng phần mềm Microsoft Excel và IBM SPSS.

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 3/2021 đến tháng 11/2021.

Địa điểm nghiên cứu: viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm độ tuổi của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về độ tuổi

	Tuổi	
	X ± SD	Min - max
Chung (n=50)	19 ± 13	7 - 66
Nhóm có ức chế (n= 26)	23 ± 13	7 - 66
Nhóm không có ức chế (n=24)	14,3 ± 9,7	8 - 43

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 19 tuổi, trong đó bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 7 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 66 tuổi. Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân có chất ức chế là 23 tuổi và nhóm không có chất ức chế là 14,3 tuổi.

3.2. Đánh giá chất lượng sống (CLS) của bệnh nhân theo thang đo EQ-5D-5L

3.2.1. Hệ số chất lượng sống trung bình của bệnh nhân hemophilia được điều trị bằng Emicizumab

Đánh giá CLS dựa trên bảng câu hỏi ngắn EQ-5D-5L qua 5 phương diện sức khỏe (bao gồm sự vận động, tự chăm sóc, hoạt động thường ngày, đau/khó chịu, lo âu/trầm cảm) trên 50 bệnh nhân trong nghiên cứu đã ghi nhận kết quả như sau:

Bảng 3.2: Hệ số chất lượng sống trung bình của bệnh nhân

	Chung (n=50)			**Nhóm có ức chế (n= 26)**			**Nhóm không có ức chế (n=24)**		
	Min - Max	X ± SD		Min-Max	X ± SD		Min-Max	X ± SD	
Trước điều trị	0,173 - 1	0,682 ± 0,188	p1<0,001	0,173 - 1	0,659 ± 0,207	p1<0,001	0,295 - 1	0,708 ± 0,154	p1<0,001
Sau điều trị 13 tuần	0,6 - 1	0,916 ± 0,103	p2=0,05	0,6 - 1	0,885 ± 0,116	p2=0,05	0,746 - 1	0,95 ± 0,075	p2>0,05
Sau điều trị 25 tuần	0,605 - 1	0,949 ± 0,1	p3<0,001	0,605 - 1	0,919 ± 0,117	p3<0,001	0,639 - 1	0,981 ± 0,063	p3<0,001

p1= trước điều trị - sau 13 tuần

p2= sau điều trị 13 tuần - sau điều trị 25 tuần

p3 = trước điều trị - sau điều trị 25 tuần

Nhận xét: Hệ số chất lượng sống trung bình ở cả hai nhóm bệnh nhân tại 3 thời điểm nghiên cứu (trước điều trị, sau điều trị 13 tuần và sau điều trị 25 tuần) đã được cải thiện theo thời gian được điều trị, lần lượt là 0,682; 0,916 và 0,949 điểm.

Bảng 3.3: Điểm EQ-VAS trung bình của bệnh nhân

	Chung (n=50)			**Nhóm có ức chế (n= 26)**			**Nhóm không có ức chế (n=24)**		
	Min - Max	X ± SD		Min - Max	X ± SD		Min - Max	X ± SD	
Trước điều trị	35 - 100	79,8 ± 16,2	p1<0,001	35 - 100	79,1 ± 16,8	p1<0,001	50 - 100	80,4 ± 15,6	p1<0,001
Sau điều trị 13 tuần	70 - 100	92,8 ± 7,7	p2<0,001	70 - 100	91,6 ± 7,3	p2<0,001	70 - 100	94,1 ± 8,1	p2<0,001
Sau điều trị 25 tuần	75 - 100	96 ± 4,8	p3<0,001	90 - 100	95,3 ± 3,8	p3<0,001	75 - 100	96,8 ± 5,6	p3<0,001

p1= trước điều trị - sau 13 tuần

p2= sau điều trị 13 tuần - sau điều trị 25 tuần

p3 = trước điều trị - sau điều trị 25 tuần

Nhận xét: Điểm chất lượng sống EQ-VAS của bệnh nhân có và không có chất ức chế VIII trong nghiên cứu được cải thiện dần sau thời gian điều trị, lần lượt là 79,8; 92,8; và 96.

3.2.2. Sự thay đổi các tiêu chí chất lượng cuộc sống theo thang đo EQ-5D-5L của bệnh nhân hemophilia A được điều trị bằng Emicizumab

Bảng 3.4. Sự thay đổi trong các tiêu chí chất lượng cuộc sống

Tiêu chí	Mức độ	Trước điều trị		Sau điều trị 13 tuần		Sau điều trị 25 tuần	
		Số lượng BN	Tỷ lệ (%)	Số lượng BN	Tỷ lệ (%)	Số lượng BN	Tỷ lệ (%)
Đi lại	Không khó khăn	13	26	35	70	39	78
	Hơi khó khăn	24	48	13	26	9	18
	Khá khó khăn	11	22	1	2	1	2
	Rất khó khăn	2	4	1	2	1	2
	Không thể đi lại	0	0	0	0	0	0
Tự chăm sóc	Không khó khăn	26	52	41	82	46	92
	Hơi khó khăn	18	36	9	18	4	8
	Khá khó khăn	3	6	0	0	0	0
	Rất khó khăn	2	4	0	0	0	0
	Không thể tự chăm sóc	0	0	0	0	0	0
Sinh hoạt hàng ngày	Không khó khăn	11	22	33	66	42	84
	Hơi khó khăn	27	54	13	26	8	16
	Khá khó khăn	10	20	3	6	0	0
	Rất khó khăn	2	4	1	2	0	0
	Không thể thực hiện	0	0	0	0	0	0
Đau/Khó chịu	Không đau/Khó chịu	13	26	44	88	47	94
	Hơi đau/Khó chịu	19	38	6	12	3	6
	Khá đau/Khó chịu	11	22	0	0	0	0
	Rất đau/Khó chịu	6	12	0	0	0	0
	Cực kỳ đau/Khó chịu	1	2	0	0	0	0
Lo lắng/U sầu	Không lo lắng/u sầu	17	34	38	76	43	86
	Hơi lo lắng/u sầu	19	38	12	24	7	14
	Khá lo lắng/u sầu	10	20	0	0	0	0
	Rất lo lắng/u sầu	2	4	0	0	0	0
	Cực kỳ lo lắng/u sầu	2	4	0	0	0	0

Nhận xét:

- Sau điều trị bằng Emicizumab 25 tuần, số lượng bệnh nhân gặp khó khăn trong việc đi lại giảm từ 37 bệnh nhân (74%) còn 11 bệnh nhân (22%) và có tới 39 BN không gặp khó khăn khi đi lại ở tuần 25 (78%).

- Số lượng BN gặp khó khăn trong tự chăm sóc bản thân giảm từ có 24/50 bệnh nhân xuống còn 4 BN, đặc biệt không còn BN nào ở mức độ khá khó khăn và rất khó khăn.

- Sau khi điều trị 13 tuần bằng Emicizumab số lượng BN không gặp khó khăn trong thực hiện các sinh hoạt hàng ngày đã tăng từ 11 BN lên 33/50 (66%) BN và sau 25 tuần là 42/50 BN (84%)

- Trước khi điều trị bằng Emicizumab, có 37/50 bệnh nhân (74%) cảm thấy đau, khó chịu (trong đó có 7 bệnh nhân cảm thấy rất đau/khó chịu và cực kỳ đau/khó chịu). Tại thời điểm sau điều trị bằng Emicizumab 13 tuần, số lượng bệnh nhân cảm thấy đau, khó chịu đã giảm xuống còn 6 bệnh nhân chiếm 12% và cả 6 bệnh nhân chỉ cảm thấy hơi đau/khó chịu. Sau 25 tuần, chỉ còn 3 bệnh nhân (6%) cảm thấy hơi đau, khó chịu.

- Số lượng BN cảm thấy lo lắng/ u sầu giảm từ 33 BN xuống chỉ còn 7 bệnh nhân sau 25 tuần điều trị bằng Emicizumab.

3.3. Đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân theo thang đo HAEM-A-QoL

Bảng 3.5: Điểm chất lượng sống của bệnh nhân theo thang đo HAEM-A-QoL

(X ± SD)	**Trước điều trị (n=20)**	**Sau điều trị 13 tuần (n=20)**	**Sau điều trị 25 tuần (n=20)**
Sức khỏe thể chất	67 ± 14,5	24,25 ± 20,1	17 ± 18,9
Cảm xúc	55,62 ± 19,2	29,68 ± 19,1	19,68 ± 22,2
Suy nghĩ về bản thân	53,25 ± 13,5	44,5 ± 16,5	42,5 ± 16,4
Thể thao và giải trí	70,25 ± 9,5	62,5 ± 9,4	54,5 ± 22,2
Công việc và trường học	60,31 ± 23,6	50 ± 12,3	47,37 ± 15,1
Sống chung với bệnh hemophilia	64,17 ± 17,3	32,92 ± 16,3	28,33 ± 21,7
Điều trị	52,5 ± 15,1	37,03 ± 13,8	29,38 ± 16,7
Tương lai	68,5 ± 17,1	55,31 ± 21,5	49,5 ± 22,4
Kế hoạch gia đình	35,63 ± 27,8	19,06 ± 10,9	14,17 ± 17,3
Các mối quan hệ và tình dục	50,83 ± 29,8	32,5 ± 23,4	26,67 ± 23,3
Tổng điểm	**57,8 ± 9,2**	**38,78 ± 9,1**	**32,88 ± 13,4**
	p1<0,05	p2<0,05	p3<0,05

p1= trước điều trị - sau 13 tuần

p2= sau điều trị 13 tuần - sau điều trị 25 tuần

p3 = trước điều trị - sau điều trị 25 tuần

Nhận xét: Càng được điều trị thì tổng điểm chất lượng sống trung bình của các bệnh nhân càng giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm độ tuổi của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 19 tuổi. Trong đó, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 7 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 66 tuổi. Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân có chất ức chế là 23 tuổi và nhóm không có chất ức chế là 14,3 tuổi. Tác giả G.Giufida và cộng sự (2021) khi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân hemophilia A không có chất ức chế với độ tuổi trung bình là 18,7 ± 8,6 tuổi [11]. Tác giả Warren B.B. và cộng sự khi nghiên cứu trên 68 bệnh nhân hemophilia A có chất ức chế bao gồm cả người lớn và trẻ em có độ tuổi trung bình là 12,8 (dao động từ 0,5 – 78 tuổi) [12].

4.2. Chất lượng sống của bệnh nhân theo thang đo EQ-5D-5L

4.2.1. Sự thay đổi hệ số chất lượng sống trung bình của bệnh nhân

Hệ số chất lượng sống của bệnh nhân hemophilia đã có sự cải thiện ngoạn mục sau khi được điều trị dự phòng bằng Emicizumab, tăng từ 0,682 ở thời điểm trước điều trị lên 0,916 sau 13 tuần và 0,949 sau 25 tuần điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với p<0,001 ở cả hai nhóm có chất ức chế và không có chất ức chế VIII. So với nghiên cứu của Mark Skinner và cộng sự khi theo dõi trên 170 bệnh nhân được điều trị bằng Emicizumab trong 73 tuần (tuần 0 = 0,74 ± 0,2; tuần 73 = 0,79 ± 0,17) thì hệ số chất lượng sống của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được cải thiện hơn rất nhiều [13].

Tương tự về điểm số trong EQ-VAS, có sự cải thiện rõ rệt hơn về điểm chất lượng sống EQ-VAS trong khoảng thời gian từ trước khi điều trị (79,8 điểm) và thời điểm sau điều trị 13 tuần (92,8 điểm), tăng 13 điểm. Trong nghiên cứu của Mark Skinner và cộng sự năm 2021 có rất ít thay đổi về điểm số EQ-VAS trung bình của nhóm bệnh nhân được điều trị bằng emicizumab (tuần 0 = 77; tuần 73 = 81,8, tăng 4,8 điểm trong 73 tuần)[13].

Sự khác biệt về mức độ cải thiện điểm chất lượng sống của bệnh nhân được điều trị bằng Emicuzumab trong nghiên cứu của chúng tôi và kết quả nghiên cứu của tác giả Mark Skinner có thể do thể trạng chung của các bệnh nhân Âu Mỹ trong nghiên cứu của Mark Skinner cơ bản đã cao hơn so với nhóm bệnh nhân tại Việt Nam. Tại các quốc gia Âu Mỹ, bệnh nhân hemophilia hầu hết đã được điều trị dự phòng chảy máu hoặc điều trị tại nhà bằng những chế phẩm cô đặc có chất lượng cao với liều tiêu chuẩn. Trong khi đó, phần lớn bệnh nhân hemophilia tại Việt Nam mới chỉ được điều trị chảy máu với chế phẩm cô đặc liều thấp, có rất ít được điều trị dự phòng chảy máu.

Có sự khác biệt về hệ số chất lượng sống giữa hai nhóm bệnh nhân có ức chế và không có ức chế. Hệ số chất lượng sống của nhóm bệnh nhân không có chất ức chế cao hơn nhóm có chất ức chế (0,708 so với 0,659 ở thời điểm trước điều trị bằng Emicizumab và 0,950 so với 0,885 ở thời điểm sau điều trị bằng Emicizumab 13 tuần). So với điểm chất lượng sống của các bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Khánh năm 2016 (0,55) thì chất lượng sống của bệnh nhân trong nghiên cứu này cao hơn do chất lượng điều trị đã được cải thiện so với thời điểm năm 2016 [14].

4.2.2. Sự thay đổi chất lượng sống thông qua 5 tiêu chí đánh giá chất lượng sống

Có sự thay đổi theo hướng rất tích cực ở cả 5 tiêu chí đánh giá chất lượng sống. Tỷ lệ bệnh nhân "không gặp vấn đề /khó khăn gì" ở 5 tiêu chí đi lại (vận động), tự chăm sóc, sinh hoạt thường ngày, đau/khó chịu, lo lắng/u sầu tại thời điểm trước điều trị bằng Emicizumab lần lượt là 26%, 52%, 22%, 26% và 34%. Sau 25 tuần điều trị, tỷ lệ bệnh nhân "không gặp vấn đề/khó khăn gì" ở 5 tiêu chí kể trên đã tăng lên lần lượt là 78%, 92%, 84%, 94% và 86%. Đặc biệt có sự cải thiện ngoạn mục và rõ rệt nhất ở tiêu chí đau/khó chịu (từ chỉ có 26% bệnh nhân

không cảm thấy đau/khó chịu tăng lên 94%) và tiêu chí thực hiện các sinh hoạt thường ngày (từ 22% bệnh nhân không cảm thấy khó khăn khi thực hiện các sinh hoạt thường ngày tăng lên 84%). Điều này là do khi được điều trị bằng emicizumab, hầu hết các đợt chảy máu của bệnh nhân đã giảm hẳn, do đó, bệnh nhân không còn cảm thấy đau đớn hay khó chịu cũng như có thể thực hiện các hoạt động sinh hoạt thường ngày mà không gặp bất kỳ khó khăn gì.

Ở tiêu chí đi lại, sau 25 tuần điều trị bằng Emicizumab mặc dù số lượng bệnh nhân gặp vấn đề này đã giảm nhưng vẫn còn 22% hơi khó khăn đến rất khó khăn do có nhiều bệnh nhân đã có biến chứng do chảy máu nặng từ trước (teo cơ, cứng khớp hoặc có nhiều khớp đích cùng lúc) nên chưa, hoặc thậm chí không thể cải thiện nếu như không kết hợp vật lí trị liệu và/hoặc phẫu thuật chỉnh hình khớp đã biến dạng.

Phân tích sự thay đổi các tiêu chí chất lượng sống trong nghiên cứu của tác giả mark skinner và cộng sự năm 2021 chỉ có tiêu chí về đi lại cho thấy xu hướng cải thiện nhẹ theo thời gian, với 76,3% bệnh nhân báo cáo "không gặp khó khăn gì khi đi lại ở tuần 73 so với 70,6% ở thời điểm trước điều trị. Các tiêu chí còn lại không ghi nhận sự thay đổi đáng kể [13].

4.3. Điểm chất lượng sống theo thang đo HAEM-A – QoL

Điểm chất lượng sống của 20 bệnh nhân trên 18 tuổi ở tất cả 10 tiêu chí nghiên cứu chất lượng sống và "Tổng điểm" (Total Score) đều có sự cải thiện rõ rệt ngay từ tuần 13 sau khi điều trị. Ở tuần thứ 25, so với giai đoạn trước điều trị, điểm chất lượng sống của các bệnh nhân ở 10 tiêu chí cải thiện trung bình từ 17 – 50 điểm.

Theo tác giả Mark Skinner và cộng sự năm 2021 đánh giá chất lượng sống của 170 bệnh nhân hemophilia A theo thang đo HEAM-A-QoL, sự giảm điểm trong tiêu chí "Sức khỏe thể chất" – Physical Health, 'Điều trị' - Treatment và "Tổng điểm"- Total Score (TS) đã biểu thị sự cải thiện về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe [13].

Bảng 4.1: So sánh sự thay đổi điểm chất lượng sống trên 3 tiêu chí "Sức khỏe thể chất", 'Điều trị' và "Tổng điểm"

Tiêu chí	Sức khỏe thể chất			Điều trị			Tổng điểm		
	W0	W13	W25	W0	W13	W25	W0	W13	W25
Nghiên cứu của Mark Skinner [14]	40,2	26,6	30,3	35,5	17,0	16,3	33	22,9	23,8
Nghiên cứu của chúng tôi	67	24,25	17	52,5	37,03	29,38	57,8	38,7	32,88

W0 = Trước điều trị; W13= Sau điều trị 13 tuần; W25= Sau điều trị 25 tuần

Khi theo dõi sự thay đổi của 10 tiêu chí đánh giá chất lượng sống của 20 bệnh nhân trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tiêu chí có sự cải thiện tốt nhất là "Sức khỏe thể chất" (lần lượt là 67; 24,25 và 17 – giảm 50 điểm) và "Cảm xúc" (55,6; 29,68 và 19,68 – giảm 35,94 điểm). Khi điều trị bằng Emicizumab, các đợt chảy máu của bệnh

nhân được kiểm soát và giảm đáng kể, sức khỏe thể chất của bệnh nhân sẽ tốt hơn, điều này dẫn đến những cải thiện tích cực về mặt cảm xúc của người bệnh. Theo tác giả Kathleen W Wyrwich và cộng sự năm 2015, điểm sức khỏe thể chất giảm 10-20 điểm là ngưỡng cải thiện có ý nghĩa lâm sàng đối với người bệnh hemophilia A [15].

So với các tiêu chí khác, tiêu chí "Tương lai" có sự cải thiện về điểm số chất lượng sống thấp nhất, chỉ giảm 17 điểm (68,5 ở thời điểm trước điều trị so với 49,5 ở tuần 25). Do số lượng thuốc Emicizumab có hạn, thời gian điều trị của bệnh nhân trong nghiên cứu chỉ kéo dài trong một thời gian không dài và không có sự đảm bảo hoặc cam kết sẽ được điều trị dự phòng liên tục trong tương lai. Kết thúc thời gian dự phòng bằng Emicizumab, bệnh nhân có thể sẽ lại bị chảy máu sau một thời gian và điều này sẽ làm ảnh hưởng đến sức khỏe thể chất, tinh thần. Do đó, nhiều bệnh nhân vẫn chưa có sự hy vọng, tin tưởng hay lập những kế hoạch dài hạn trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Điều trị dự phòng bằng Emcizumab mang đến sự cải thiện rõ rệt về sức khỏe thể chất của bệnh nhân hemophilia A.

Chất lượng sống của bệnh nhân hemophilia A trước và sau điều trị bằng Emicizumab có sự cải thiện đáng kể và được ghi nhận ngay từ tuần thứ 13 sau khi điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al.** Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. Ann Intern Med. 2019;171(8):540-546.
2. **Johannes Oldenburg, Johnny N. Mahlangu et al.,** 2017, Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors, N Engl J Med 377(9):809 – 818.
3. **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.
4. **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.
5. **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.
6. **Srivastava, A, Santagostino, et al.,** 2020. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 26(6): 1- 158.
7. **Nguyễn Thị Mai, Trần Thị Mỹ Dung, Nguyễn Văn Nghi, Trần Thị Quyên, Phạm Thị Hiền, Bạch Quốc Khánh,** 2022. 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 Trung ương năm 2020 – 2021, Tạp chí Y học Việt Nam, Số 520 (Quyển 2),p:82-93.
8. **Nguyễn Thị Mai, Trần Thị Mỹ Dung, Nguyễn Văn Nghi, Trần Thị Quyên, Phạm Thị Hiền, Bạch Quốc Khánh,** 2022. 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 Trung ương năm 2020 – 2021, Tạp chí Y học Việt Nam, Số 520 (Quyển 2),p:84-105.

9. **Vu Quynh Mai, Hoang Van Minh, Sun Sun, Kim Bao Giang, Klas Goran Sahlen.** Valuing Health - Related Quality of Life: An EQ-5D-5L Value Set for Vietnam. 2018.
10. **S. Mackensen, A. Eldar-Lissai, P. Auguste, S. Krishnan, R. Maltzahn, R. Yu, K. W. Wyrwich,** 2017. Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials, Haemophilia, Volume 23, Issue 3, Pages383-391, https://doi.org/10.1111/hae.13140.
11. **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.
12. **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.
13. **Mark Skinner et al,** 2021. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia. 27(5): 854-865.
14. **Nguyễn Thị Mai, Trần Thị Thảo, Phạm Thị Thanh Trang, Đỗ Thị Xuân, Phạm Thị Hiền, Bạch Quốc Khánh,** 2020, Nghiên cứu đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng bệnh nhân hemophilia tại viện Huyết học – Truyền máu TW, Y Học Việt Nam, tập 496, 1028-1036
15. **Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al.** Interpreting important healthrelated quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia. 2015;21(5):578-584.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH HEMOPHILIA A MẮC PHẢI TẠI KHOA HUYẾT HỌC – BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng[1,2], Lê Thị Phương Thảo[1], Võ Hữu Tín[1], Nguyễn Thị Thanh Thắng[1], Nguyễn Thị Thảo[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh Hemophilia A mắc phải (Acquired hemophilia A - AHA) là một bệnh rối loạn miễn dịch hiếm gặp, đặc trưng bởi sự hiện diện các tự kháng thể kháng lại yếu tố đông máu VIII. Bệnh nhân AHA thường xuất huyết tự nhiên nhưng nghiêm trọng, khó kiểm soát và chi phí điều trị cao. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân AHA được chẩn đoán và điều trị tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 05 năm 2019 đến tháng 06 năm 2023. **Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu loạt ca. **Kết quả:** 29 bệnh nhân (15 nam, 14 nữ) được đưa vào nghiên cứu. Độ tuổi trung bình là 57,1 ± 16,6 tuổi. Trung vị hoạt độ yếu tố VIII là 2 U/dL (0 – 35). Trung vị nồng độ chất ức chế là 30,9 BU (1,5 – 1016,4). Nồng độ Hemoglobin trung bình là 77,5 ± 19,7 g/L. Tất cả các bệnh nhân đều có ít nhất một đợt xuất huyết trước khi được chẩn đoán. Trong đó 21/29 bệnh nhân xuất huyết mức độ nghiêm trọng. Nguyên nhân xuất huyết: tự nhiên (26/29 bệnh nhân), sau phẫu thuật (2/29 bệnh nhân) và sau tiêm (1/29 bệnh nhân). Vị trí xuất huyết: xuất huyết trong cơ (20/29 bệnh nhân), tiểu máu (7/29 bệnh nhân), xuất huyết nội (3/29 bệnh nhân) và xuất huyết não (1 bệnh nhân). Nguyên nhân AHA: vô căn (22/29 bệnh nhân), ung thư (4/29 bệnh nhân) và bệnh tự miễn (3/29 bệnh nhân). Về điều trị, 12 bệnh nhân sử dụng tác nhân bắc cầu, bao gồm rFVIIa (9 bệnh nhân) và aPCC (5 bệnh nhân). Tỉ lệ đáp ứng đạt 91,7%. Không ghi nhận trường hợp nào có biến chứng huyết khối. Tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng ức chế miễn dịch, bao gồm: corticosteroid đơn độc (19/29 bệnh nhân), corticosteroid kết hợp với cyclophosphamide (8/29 bệnh nhân), corticosteroid kết hợp với Rituximab (1/29 bệnh nhân), corticosteroid kết hợp với MMF (1 bệnh nhân). Thời gian nằm viện trung bình là 12,7 ngày (từ 5 - 33 ngày). 11/29 bệnh nhân có nhiễm trùng thứ phát. 3/29 bệnh nhân tử vong trong thời gian nghiên cứu. Chi phí điều trị trung bình lên tới 447.130.790 VNĐ (6.435.430 – 1.570.965.483 VNĐ). **Kết luận**: Từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng các bệnh nhân AHA thường xuất huyết với mức độ rất nghiêm trọng, nồng độ chất ức chế tại thời điểm chẩn đoán cao, phải kiểm soát chảy máu bằng tác nhân bắc cầu. Mặc dù tỉ lệ cầm máu cao, chi phí điều trị và thời gian nằm viện khá dài, dẫn đến các biến chứng nhiễm trùng thứ phát.

Từ khóa: Hemophilia A mắc phải, rối loạn chảy máu hiếm gặp, tác nhân bắc cầu.

[1]*Khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy*
[2]*Module Huyết học – Miễn dịch – Dị ứng - Khoa Y – Đại học Nguyễn Tất Thành*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Phương Thảo
ĐT: 0906977809
Email: dr.phuongthao3012@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 13/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACQUIRED HEMOPHILIA A IN THE HEMATOLOGY DEPARTMENT AT CHO RAY HOSPITAL

Background: Acquired hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune disorder caused by

autoantibodies to coagulation factor VIII. Patients with AHA often bleed spontaneously, severely, difficult to control, and have high treatment costs. **Aims:** We present a case series of AHA patients treated at the Hematology department in Cho Ray Hospital from May 2019 to June 2023. **Methods**: This is a retrospective case series report of patients who were diagnosed AHA. Demographic information, clinical, laboratory characteristics and treatment were described. **Results:** 29 patients (15 males, 14 females) were included in the case series. The mean age was 57.1 ± 16.6 years. Median FVIII activity was 2 U/dL (0 – 35). Median inhibitor titer was 30.9 BU (1.5 – 1016.4). Mean hemoglobin levels were 77.5 ± 19.7 g/L. All patients had at least one bleeding episode before being diagnosed with which 21/29 patients had an adverse event. Causes of bleeding were spontaneous (26/29 patients), postoperative (2/29 patients) and after injection (1/29 patients). The common site of bleeding were muscular hematomas (20/29 patients), hematuria (7/29 patients), internal bleeding (3/29 patients) and cerebral hemorrhage (1 patient). The underlying disorders of AHA were idiopathic (22/29 patients), malignancy (4/29 patients) and SLE (3/29 patients). In terms of bleeding treatment, 12 patients received bypass agents including rFVIIa (9 patients) and aPCC (5 patients). The response rate was 91.7%. Thromboembolic events were 0%. All patients received immunosuppressive therapy with corticosteroids alone (19/29 patients), corticosteroids combined with cyclophosphamide (8/29 patients), corticosteroids combined with Rituximab (1/29 patients), corticosteroids combined with MMF (1 patient). The mean hospitalization period was 12.7 days (5-33 days). 11/29 patients developed secondary infections. 3/29 patients perished in the hospital. The average treatment cost is up to 447,130,790 VND (6,435,430 – 1,570,965,483 VND). **Conclusion**: From our case series, AHA patients often have severe bleeding, high inhibitor titer, and bypassing agents needed. Although the success rate was high, the cost, hospitalization period, and secondary infection are considered disadvantageous factors. More data is required to find the proper treatment which balances benefits and risks.

Keywords: Acquired hemophilia A, Rare Bleeding Disorders, bypassing agent.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A mắc phải (Acquired hemophilia A - AHA) là một bệnh hiếm gặp, gây ra bởi các tự kháng thể kháng lại yếu tố VIII (FVIII). Tần suất bệnh AHA xấp xỉ từ 1 đến 1,5 trên 1 triệu dân mỗi năm [(1)]. Bệnh phần lớn gặp ở người lớn với tuổi trung vị khi chẩn đoán là từ 64 đến 78 tuổi [(2)]. Nguyên nhân bệnh AHA bao gồm bệnh tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống,…), ung thư, thai kỳ…. Tuy nhiên, khoảng 50% bệnh nhân không tìm được nguyên nhân (AHA vô căn) [(1)]. Bệnh nhân (BN) AHA thường biểu hiện triệu chứng xuất huyết tự nhiên hoặc xuất huyết ở những BN không có tiền sử gia đình hoặc cá nhân bị chảy máu trước đó và thường khởi phát triệu chứng đột ngột. Mức độ chảy máu từ nhẹ đến nặng, nguy kịch. Tỉ lệ tử vong tương đối cao, khoảng 22%, đặc biệt ở những BN lớn tuổi nhiều bệnh đồng mắc [(3)]. Để kiểm soát xuất huyết, BN AHA thường phải sử dụng các tác nhân bắc cầu bao gồm yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp (rFVIIa) hoặc phức hợp prothrombin hoạt hóa (aPCC). Ngoài ra, liệu pháp bổ sung FVIII hoặc DDAVP có thể được sử dụng để cầm máu ở BN AHA. Do AHA là một bệnh

hiếm gặp, các dữ liệu trong điều trị hiện nay còn hạn chế. Các hướng dẫn hiện nay trên lâm sàng chỉ giới hạn ở ý kiến các chuyên gia và trung tâm nghiên cứu. Cho đến nay, dữ liệu lâm sàng về AHA ở Việt Nam còn rất ít. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm làm rõ đặc điểm lâm sàng cũng như điều trị của BN AHA trong dân số Việt Nam.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân AHA được chẩn đoán và điều trị tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 05 năm 2019 đến tháng 06 năm 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn nhận vào: Bệnh nhân được chẩn đoán AHA bằng xét nghiệm Bethesda với điểm cắt 0,6 BU.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân Hemophilia A di truyền (có hoặc không có chất ức chế).

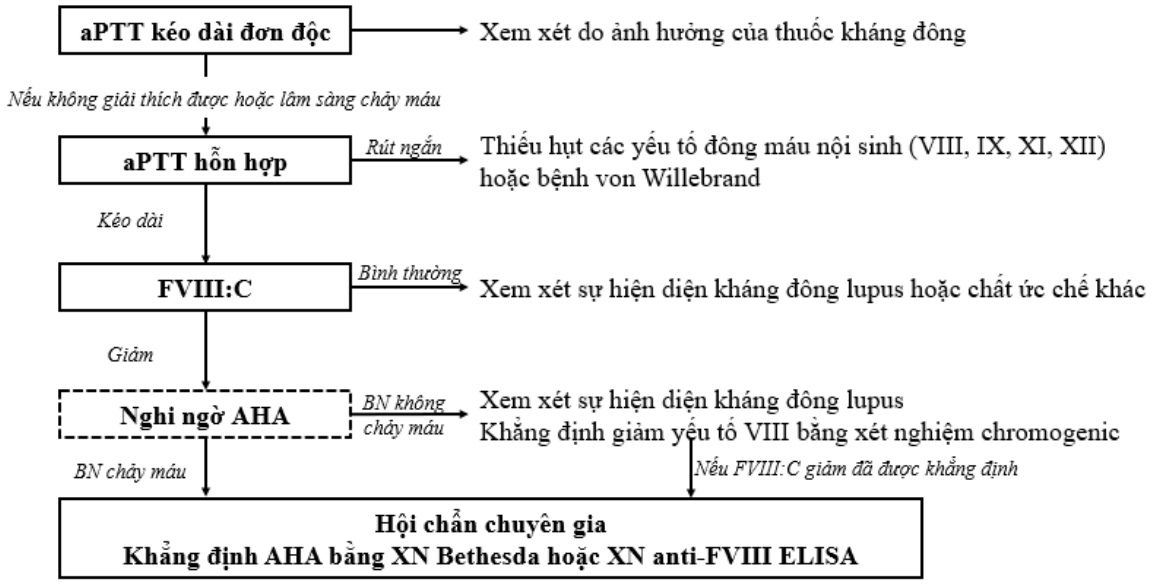
Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu loạt ca.

Các biến cố ghi nhận gồm: vị trí, nguyên nhân xuất huyết, mức độ nghiêm trọng (nghiêm trọng được xác định là đe dọa tính mạng, xuất huyết hệ thần kinh trung ương), nồng độ Hemoglobin (Hb) < 8 g/dL hoặc giảm hơn 2 g/dL), nồng độ Hemoglobin, hoạt độ FVIII, nồng độ chất ức chế, tác nhân bắc cầu, đáp ứng với điều trị (được ghi nhận là chảy máu đã hết hoặc chảy máu không cầm, chỉ phân tích lần chảy máu đầu tiên), liệu pháp ức chế miễn dịch, thời gian nằm viện, chi phí điều trị, kết cục và biến chứng.

Phân tích dữ liệu thống kê

Thu thập dữ liệu bằng Epidata. Phân tích dữ liệu bằng SPSS 20. Kết quả được báo cáo gồm: tần suất, trung bình, trung vị.

Tiêu chuẩn chẩn đoán và phác đồ điều trị theo hướng dẫn Bộ Y Tế [4].



Hình 1. Lưu đồ chẩn đoán hemophilia A mắc phải [5]

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 05 năm 2019 đến tháng 06 năm 2023, có tổng cộng 29 BN được đưa vào nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Tổng số bệnh nhân, n	**29**
Nam, n(%)	15 (51,7)
Nữ, n(%)	14 (48,3)
Tỉ số nam:nữ	1,1:1
Khoảng tuổi	16 - 82
Tuổi trung bình ± ĐLC	57,1 ± 16,6

Nhận xét: Mẫu nghiên cứu gồm 15 nam (51,7%) và 14 nữ (48,3%). Tỉ số nam:nữ = 1,1:1. Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 57,1 ± 16,6 tuổi.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Tất cả các BN đều có ít nhất một đợt xuất huyết trước khi được chẩn đoán với các đặc điểm cận lâm sàng như sau:

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân AHA trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng	Giá trị
Xuất huyết khi chẩn đoán	29 (100)
Số ca xuất huyết nghiêm trọng, n (%)	21 (72,4)
Nồng độ Hemoglobin trung bình (g/L)	77,5 ± 19,7
Hoạt độ FVIII tại thời điểm chẩn đoán	
Trung vị (U/dL)	2
Khoảng (U/dL)	0 - 35
< 1 U/dL, n(%)	5 (17,2)
1 – 5 U/dL, n(%)	17 (58,6)
> 5 U/dL, n(%)	7 (24,1)
Nồng độ chất ức chế	
Trung vị (BU)	30,9
Khoảng (BU)	1,5 – 1016,4
0– 5 BU, n(%)	4 (13,8)
> 5 BU, n(%)	25 (86,2)
> 20 BU, n(%)	19 (65,5)

Nhận xét: Các BN đều được chẩn đoán bệnh sau biến cố xuất huyết. Trong đó, 21/29 BN bị xuất huyết mức độ nghiêm trọng. Nồng độ Hemoglobin trung bình là 77,5 ± 19,7 g/L. Hoạt độ FVIII trung vị là 2 U/dL (0 – 35). Nồng độ chất ức chế trung vị là 30.9 BU (1.5 – 1016.4).

3.3. Đặc điểm lâm sàng

Các BN AHA trong mẫu nghiên cứu trên lâm sàng có các đặc điểm sau:

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân AHA trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng	n, (%)
Nguyên nhân xuất huyết	
Tự nhiên	26 (89,8)
Phẫu thuật	2 (6,8)
Thủ thuật	1 (3,4)
Vị trí xuất huyết	
Tụ máu trong cơ	20 (68,9)
Tiểu máu	7 (24,1)
Xuất huyết nội	3 (10,3)
Xuất huyết não	1 (3,4)
Nguyên nhân bệnh AHA	
Vô căn	22 (75,9)
Ung thư	4 (13,8)
Bệnh tự miễn	3 (10,3)

Nhận xét: Phần lớn các BN đều xuất huyết tự nhiên (26/29 BN). Chỉ có 2/29 BN xuất huyết sau phẫu thuật và 1/29 BN xuất huyết sau tiêm. Vị trí xuất huyết thường gặp: tụ máu trong cơ (20/29 BN), tiểu máu (7/29 BN), xuất huyết nội (3/29 BN) và xuất huyết não (1 BN). 22/29 BN không tìm được nguyên nhân khởi phát AHA (vô căn), các nguyên nhân gây AHA khác đã được xác định bao gồm ung thư (4/29 BN) và bệnh tự miễn (3/29 BN).

3.4. Điều trị AHA

Điều trị AHA bao gồm điều trị cầm máu và điều trị chất ức chế.

Bảng 4. Đặc điểm điều trị bệnh nhân AHA trong mẫu nghiên cứu

Điều trị	n, (%)
Tác nhân bắc cầu	12 (41,4)
rFVIIa	9 (31)
aPCC	5 (17,2)
Đáp ứng	11 (91,7)
Biến cố huyết khối	0 (0)
Ức chế miễn dịch	29 (100)
Corticosteroids đơn độc	19 (65,5)
Corticosteroids kết hợp cyclophosphamide	8 (27,6)
Corticosteroids kết hợp Rituximab	1 (3,4)
Corticosteroids kết hợp MMF	1 (3,4)
Tử vong	3 (10,3)
Nhiễm trùng thứ phát	11 (37,9)

Nhận xét: Về điều trị cầm máu, 12 BN phải sử dụng tác nhân bắc cầu. Trong đó 9/29 BN sử dụng rFVIIa, 5/29 BN sử dụng aPCC. Tỉ lệ đáp ứng đạt 91,7%. Tất cả các BN đều được sử dụng chất ức chế miễn dịch ngay sau khi chẩn đoán AHA. 19/29 BN sử

dụng corticosteroid đơn độc, 8/29 BN sử dụng corticosteroid kết hợp cyclophosphamide, 1/29 BN sử dụng corticosteroid kết hợp Rituximab và 1/29 BN sử dụng corticosteroid kết hợp với MMF. Thời gian nằm viện trung bình là 12,7 ngày (ngắn nhất 5 ngày, dài nhất 33 ngày). Sau điều trị, 11/29 BN có nhiễm trùng thứ phát sau thời gian nằm viện dài ngày. 3/29 BN tử vong.

3.5. Chi phí điều trị

Bảng 5. Chi phí điều trị

	Trung bình	**Khoảng**
Tổng chi phí điều trị (VNĐ)	447.130.790	6.435.430 – 1.570.965.483
Thời gian nằm viện (ngày)	12,66	5 - 33

Nhận xét: Tổng chi phí điều trị các đợt xuất huyết do AHA là rất lớn, chủ yếu chi phí do phải điều trị các tác nhân bắc cầu. Do xuất huyết thường nghiêm trọng, thời gian nằm viện khá dài với thời gian trung bình 12,66 ngày.

IV. BÀN LUẬN

AHA là bệnh hiếm gặp với tỷ lệ mắc chỉ 1 - 1,5 triệu dân mỗi năm [(1)]. Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 5 năm 2019 đến tháng 6 năm 2023, có tổng cộng 29 BN phù hợp với các tiêu chí được đưa vào nghiên cứu với độ tuổi trung bình là 57,1 tuổi. Mặc dù độ tuổi trẻ nhất được ghi nhận trong nghiên cứu là 16 tuổi nhưng phần lớn BN trong nghiên cứu đều ở độ tuổi trung niên trở lên. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới mô tả đặc điểm chung của BN AHA với độ tuổi mắc bệnh trung bình từ 64 đến 78 tuổi [(2)].

Xuất huyết cấp tính, mức độ nghiêm trọng thường xảy ra và trở thành đặc điểm lâm sàng nổi bật của bệnh này. Từ đó, AHA đòi hỏi phải được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời. Trong loạt ca trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các BN đều khởi phát bệnh đột ngột với biến cố xuất huyết, trong đó 21/29 BN xuất huyết mức độ nghiêm trọng tại thời điểm chẩn đoán. Chỉ có 2 BN xuất huyết sau mổ và 1 BN xuất huyết sau tiêm, tất cả các BN còn lại xuất huyết tự nhiên. Đa số các biến cố đều nặng dẫn đến thiếu máu cấp trên lâm sàng với Hb trung bình là 77,5 ± 19,7 g/L. Không giống như bệnh Hemophilia A di truyền, xuất huyết khớp rất hiếm gặp. Trong AHA, các vị trí xuất huyết phổ biến nhất là xuất huyết da, xuất huyết trong cơ, xuất huyết nội tạng (>50%), tiểu máu, xuất huyết phúc mạc và các vị trí khác ít gặp hơn (<10%), xuất huyết não hiếm gặp [(1)(6)]. Trong nghiên cứu này, phần lớn BN đều xuất huyết trong cơ (68,9%), ít hơn là tiểu máu, xuất huyết nội và xuất huyết não (bảng 3).

AHA được gây ra bởi các tự kháng thể chống lại FVIII, là một loại protein thuộc nhóm IgG (chủ yếu là lớp IgG1 và IgG4). Các kháng thể này liên kết với vị trí hoạt động theo cách phụ thuộc vào nhiệt độ và thời gian. Tuy nhiên, chúng không gây ra sự ức chế hoàn toàn hoạt động của FVIII, vì vậy việc đo lường hoạt độ FVIII ít có giá trị trên lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hoạt độ FVIII trung vị là 2 U/dL (0 – 35). Hiệu giá chất ức chế trung vị là 30,9 BU (1,5 – 1016,4). Các nghiên cứu lớn về AHA trên thế giới với cỡ mẫu lớn có hiệu giá ức chế trung vị thấp hơn, tuy nhiên xét về độ rộng thì có sự khác biệt lớn giữa các BN trong cùng một nghiên cứu (bảng 6).

Bảng 6. Đặc điểm xét nghiệm BN AHA trong các nghiên cứu lớn

	NC chúng tôi	Collins(3)	EACH2(1)	GTH-AH(7)
N	29	172	501	102
Chất ức chế, trung vị (khoảng)	30,9 (1,5 – 1016,4)	13 (4 – 38)	12,8 (4.2 – 42,5)	19 (1 – 1449)

Về nguyên nhân AHA bao gồm rối loạn tự miễn dịch (lupus ban đỏ hệ thống,…), bệnh ác tính, mang thai… Tuy nhiên, khoảng 50% BN AHA không liên quan đến bất kỳ bệnh nội khoa nào (AHA vô căn) (bảng 7). Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân AHA xác định được là vô căn (22/29 BN), ung thư (4/29 BN) và bệnh tự miễn (3/29 BN).

Bảng 7. Nguyên nhân gây AHA

	NC chúng tôi	Collins (3)	Knoebl EACH2 (1)	Tiede (GTH)(7)
Thời gian NC		2001–2003	2003–2009	2010–2013
Nguyên nhân AHA (%)				
Vô căn	75,9	63,3	51,9	44,1
Ung thư	13,8	14,7	11,8	14,5
Bệnh tự miễn	10,3	16,7	11,6	28,3
Hậu sản	-	2,0	8,4	3,4
Nhiễm trùng	-	-	3,8	-
Da liễu	-	3,3	1,4	-
Thuốc	-	-	3,4	-
Khác	-	-	11,6	4,8

Hướng dẫn điều trị AHA đồng thuận quốc tế được xuất bản lần đầu vào năm 2009 và được cập nhật vào năm 2020 để cung cấp các hướng dẫn dựa trên kinh nghiệm của chuyên gia và dữ liệu nghiên cứu [5]. Nguyên tắc điều trị BN AHA bao gồm kiểm soát và ngăn ngừa chảy máu, loại bỏ chất ức chế và điều trị bệnh lý nền. Các tác nhân bắc cầu là cách điều trị tối ưu cho những BN có nồng độ chất ức chế cao và xuất huyết nghiêm trọng, phổ biến nhất là rFVIIa và APCC. Nghiên cứu của chúng tôi có 12 BN phải điều trị bằng tác nhân bắc cầu (41,1%) với tỷ lệ đáp ứng chung trong lần điều trị đầu tiên là 91,7%. Do cỡ mẫu chưa đủ lớn nên chúng tôi chưa thể so sánh sự khác biệt giữa hai tác nhân. Trong nghiên cứu EACH2, xuất huyết được kiểm soát gần như thành công với tỷ lệ đáp ứng cao là 91,8%, không có sự khác biệt giữa rFVIIa (91,8%) và aPCC (93,3%) [8]. Cả rFVIIa và aPCC đều không có xét nghiệm theo dõi, vì vậy tần suất sử dụng và liều lượng dựa trên sự cải thiện các triệu chứng xuất huyết trên lâm sàng. Đồng thuận quốc tế cũng đưa ra các chỉ định lâm sàng và cận lâm sàng để cầm máu thích hợp và các khoảng cách tối ưu để đánh giá kiểm soát chảy máu. Thông thường, các chuyên gia đưa ra các dấu hiệu cầm máu bao gồm sự ổn định nồng độ Hemoglobin mà không cần truyền máu, cải thiện các triệu chứng và hình ảnh xuất huyết lâm sàng. Biến cố nguy hiểm liên quan đến các tác nhân bắc cầu chủ yếu là huyết khôi. Tuy nhiên, nguy cơ huyết khối là khá thấp. Trong một nghiên cứu đa trung tâm (EACH2) ghi nhận biến chứng huyết khối là 2,9% ở BN sử dụng rFVIIa và 4,8% ở BN sử dụng aPCC [8]. Trong nghiên cứu của chúng

tôi, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào bị huyết khối sau sử dụng tác nhân bắc cầu.

Mục tiêu của liệu pháp ức chế miễn dịch là giảm nguy cơ chảy máu bằng cách rút ngắn thời gian đạt được đáp ứng hoàn toàn. Tự phục hồi được thấy ở một số BN không được điều trị ức chế miễn dịch nhưng kết quả không thể đoán trước được [5]. Theo các hướng dẫn hiện tại, liệu pháp ức chế miễn dịch được khuyến cáo cho tất cả BN được chẩn đoán AHA [9]. Nhiều BN AHA là người lớn tuổi, do đó các bác sĩ lâm sàng phải cân nhắc cẩn thận độc tính của liệu pháp ức chế miễn dịch khi lựa chọn phác đồ điều trị. Liệu pháp ức chế miễn dịch đầu tay là corticosteroid với liều 1 mg/kg/ngày. Một tác nhân thứ hai (Rituximab 375 mg/m2 mỗi tuần hoặc Cyclophosphamide 1 – 2 mg/kg mỗi ngày) được thêm vào để điều trị BN mất đáp ứng với steroid đơn độc. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) cao hơn khi sử dụng kết hợp (32% CR khi điều trị bằng steroid đơn thuần so với 67,7-83,3% khi điều trị kết hợp). Hướng dẫn đồng thuận quốc tế về điều trị AHA vào năm 2020 ủng hộ việc bổ sung Rituximab hoặc Cyclophosphamide vào điều trị đầu tay cho BN có chất ức chế > 20 BU. Việc lựa chọn giữa cyclophosphamide và Rituximab phụ thuộc vào bệnh đi kèm của BN. Thời gian để các thuốc ức chế miễn dịch có hiệu quả trung bình 5-6 tuần [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả BN được bắt đầu điều trị ức chế miễn dịch ngay sau khi chẩn đoán. Việc sử dụng phối hợp thuốc ban đầu dựa vào hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế và điều kiện kinh tế của người bệnh cũng như đánh giá của bác sĩ lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán dựa trên các triệu chứng và biến chứng của bệnh. Trong 29 BN, 19 BN dùng corticosteroid đơn thuần (65,5%), 8 BN dùng corticosteroid kết hợp với cyclophosphamide 8 (27,6), 1 BN dùng corticosteroid kết hợp với rituximab (3,4%) và 1 BN dùng corticosteroid kết hợp với MMF (3,4%). Một trong những nhược điểm chính của nghiên cứu của chúng tôi là chúng tôi không có đủ dữ liệu để khảo sát đầy đủ đáp ứng ức chế miễn dịch trên tất cả BN sau khi điều trị. Với ít dữ liệu hơn, chúng tôi đã theo dõi 4 trong số 29 BN có đáp ứng hoàn toàn sau điều trị ức chế miễn dịch. Theo các nghiên cứu trên thế giới, khoảng 60-80% BN sẽ đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch bước đầu (corticoid có hoặc không có Rituximab hoặc cyclophosphamide). Khi ngừng corticosteroid, bệnh tái phát thường xảy ra với tỉ lệ khoảng 15% trong một nghiên cứu ở Hà Lan [10] Sau khi ngừng hoàn toàn liệu pháp ức chế miễn dịch, khoảng 25% BN tái phát với thời gian trung bình là 14,7 tuần [10]. Vì vậy, các bác sĩ lâm sàng nên tư vấn cho BN trong thời gian ngừng thuốc ức chế miễn dịch về việc theo dõi các dấu hiệu xuất huyết. Một số tác giả đề nghị theo dõi công thức máu, aPTT và/hoặc hoạt độ FVIII mỗi 2 tuần một lần trong thời gian ngưng prednisone và mỗi tháng trong ít nhất 3 – 6 tháng [2].

Cuối cùng nhưng không kém phần quan trọng, chi phí điều trị BN AHA trong các đợt xuất huyết nặng đe dọa tính mạng là rất lớn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chi phí điều trị trung bình là 447.130.790 VNĐ, BN có chi phí lớn nhất lên tới 1.570.965.483,0 VNĐ. Phần lớn chi phí là do sử dụng các tác nhân bắc cầu. Với thời gian nằm viện trung bình là 12,66 (5-33 ngày), tỷ lệ biến chứng chủ yếu là nhiễm trùng thứ phát chiếm 37,9%, càng làm nặng thêm mức độ nặng và chi phí điều trị.

V. KẾT LUẬN

Từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng các BN AHA thường xuất huyết với mức độ rất nghiêm trọng, nồng độ chất ức chế tại thời điểm chẩn đoán cao, phải kiểm soát chảy máu bằng tác nhân bắc cầu. Mặc dù tỉ lệ cầm máu cao, chi phí điều trị và thời gian nằm viện khá dài, dẫn đến các biến chứng nhiễm trùng thứ phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al.** Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2012;10(4):622-31.
2. **Pishko AM, Doshi BS.** Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. Journal of blood medicine. 2022;13:255-65.
3. **Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al.** Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood. 2007;109(5):1870-7.
4. **Nguyễn Trường Sơn.** Hemophilia A mắc phải. Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01/07/2022: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý Huyết học. 2022. p. 93-7.
5. **Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al.** International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105(7):1791-801.
6. **Windyga J, Baran B, Odnoczko E, Buczma A, Drews K, Laudanski P, et al.** Treatment guidelines for acquired hemophilia A. Ginekologia polska. 2019;90(6):353-64.
7. **Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al.** Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood. 2015;125(7):1091-7.
8. **Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al.** Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood. 2012;120(1):39-46.
9. **Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al.** Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. American journal of hematology. 2017;92(7):695-705.
10. **Schep SJ, van Dijk WEM, Beckers EAM, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, et al.** Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study. American journal of hematology. 2021;96(1):51-9.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A CÓ CHẤT ỨC CHẾ TẠI KHOA HUYẾT HỌC BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng[1], Lâm Mỹ Hạnh[1], Huỳnh Dương Bích Trâm[1], Lê Thị Phương Thảo[1], Nguyễn Thị Thanh Thẳng[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị ở bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả hàng loạt ca trên 22 bệnh nhân Hemophilia A nhập viện khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2023. **Kết quả:** kết quả được thống kê trên 22 bệnh nhân với 30 đợt nhập viện được đưa vào nghiên cứu. Độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán có hiện diện chất ức chế là 32.6 tuổi. Hầu hết bệnh nhân là Hemophilia A thể nặng (97%). Tần suất nhập viện hằng năm của bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế trên tổng số bệnh nhân Hemophilia A tại Bệnh viện Chợ Rẫy dao động từ 4.2-10.8%. Vị trí xuất huyết thường gặp nhất là tiểu máu với tỷ lệ 23.3%, vị trí xuất huyết ít gặp nhất là xuất huyết não với tỷ lệ 3.3%. Đa số bệnh nhân là xuất huyết tự phát với tỷ lệ 83.3%. Về đặc điểm cận lâm sàng, nồng độ chất ức chế trung bình là 139.9 BU, đa số bệnh nhân có chất ức chế ở nồng độ cao, chiếm 83%. Về điều trị, tất cả bệnh nhân đều được sử dụng yếu tố VIII tái tổ hợp, có tổng cộng 16 đợt nhập viện có sử dụng yếu tố bắc cầu. Ghi nhận số đợt nhập viện sử dụng aPCC là 9/30 (chiếm 30%); sử dụng rFVIIa là 6/30 (chiếm 20%) và chỉ có 1 đợt (3.3%) sử dụng cả aPCC và rFVIIa. Thời gian nằm viện trung bình kéo dài 5 ngày. Chi phí cho 1 đợt nhập viện dao động từ 80 triệu đến 9 tỉ đồng. **Kết luận:** Việc xuất hiện chất ức chế ở bệnh nhân Hemophilia A vẫn là một thách thức trong điều trị thể bệnh này. Mặc dù hầu hết các trường hợp bệnh nhân nhập viện vì xuất huyết hay cần phẫu thuật đều được kiểm soát hiệu quả bằng các tác nhân bắc cầu, tuy nhiên, chi phí cho mỗi lần nhập viện đều rất cao.

Từ khóa: Hemophilia A có chất ức chế, xét nghiệm Bethesda.

SUMMARY

EVALUATE CLINICAL, PARACLINICAL AND TREATMENT CHARACTERISTICS AMONG HEMOPHILIA A WITH INHIBITORS AT THE HEMATOLOGY DEPARTMENT, CHO RAY HOSPITAL

Objective: Describe clinical, paraclinical and tretment characteristics of Hemophilia A patients with inhibitors patients at the hematology department in Cho Ray Hospital from January 2019 to June 2023. **Subjects and Methods**: Descriptive and observational case study conducted on 22 Hemophilia A with inhibitors at the hematology department in Cho Ray Hospital from January 2019 to June 2023. **Results**: The result is calculated on medical history of 30 admission cases in 22 patients enrolled in the

[1]*Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Lâm Mỹ Hạnh
ĐT: 0989012971
Email: myhanhcr10@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 13/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

study. Their mean age on admission was 32.6 years. Most admissions occurred in severe patients (97%). Annually, the rate of admission of these patients was about 4.2-10.8% of the patients with Hemophilia A. The common site of bleeding was hematuria (23.3%), the rare site of bleeding was cerebral hemorrhage (1 patient, 3.3%). Cause of bleeding were spontaneous (83.3%). The mean inhibitor titer was 139 BU, 83% patients had high-titer inhibitors. All of these patients were treated by rhVIII. 16 admission cases received bypass agents included aPCC (9/30. 30%) and rFVIIa (6/30, 20%), 1 admission case received both aPCC and rFVIIa. The mean admission days were 5 days. The cost of care for each admission is about 80 million to 9 billion VND. **Conclusion**: Developing inhibitors remains a challenging complication of treatment in patients with Hemophilia A. Although all the bleeds were successfully controlled and all surgeries were also successfully performed for admitted Hemophilia A with inhibitors patients, the healthcare costs associated with inhibitors can be staggering.

Keywords: Hemophilia A with inhibitors, Bethesda assay.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A là bệnh thiếu yếu tố đông máu VIII bẩm sinh thường gặp ở nam giới, do bất thường gen quy định trên nhiễm sắc thể X [9, 12]. Hemophilia A không được điều trị sẽ dẫn đến nguy cơ xuất huyết hoặc máu chảy không cầm được sau các cuộc tiểu phẫu hoặc phẫu thuật [8]. Tại Việt Nam, ước tính có 6.000 bệnh nhân và 30.000 người mang gen bệnh trong khi đó mới chỉ có khoảng trên 50% được chẩn đoán và điều trị đúng, các bệnh nhân này tập trung điều trị tại một số cơ sở trên toàn quốc.

Việc sử dụng sản phẩm thay thế yếu tố đông máu để điều trị bệnh Hemophilia A đã giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [16]. Một trong những nguyên nhân thất bại trong điều trị Hemophilia không hiệu quả là xuất hiện chất ức chế, trong đó Hemophilia A tỉ lệ khá cao 20-30% [11].

Bệnh viện Chợ Rẫy – bệnh viện đa chuyên khoa, thường xuyên tiếp nhận những trường hợp Hemophilia có biến chứng hoặc điều trị không hiệu quả từ nơi khác chuyển đến. Nhằm có cái nhìn tổng quát về tình hình bệnh cũng như phương pháp điều trị đang áp dụng tại bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của Hemophilia A có chất ức chế tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2019 đến 06/2023" nhằm mô tả các đặc điểm lâm sàng cũng như cận lâm sàng ở bệnh nhân được chẩn đoán Hemophilia A có chất ức chế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân Hemophilia A nhập viện khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2019 đến 6/2023 có xét nghiệm định lượng Bethesda.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán Hemophilia A có chất ức chế được nhập vào khoa Huyết Học Lâm sàng bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2019 đến 6/2023.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu từ 1/2019 đến 6/2023 tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi ghi nhận 22 bệnh nhân với 30 đợt nhập viện với chẩn đoán Hemophilia A được đưa vào nghiên cứu.

Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tổng số bệnh nhân		22
Tổng số đợt nhập viện		30
Tuổi trung bình		32.6 tuổi (16 – 54)
Thể bệnh	Nặng	29 (97%)
	Trung bình	0 (0%)
	Nhẹ	1 (3%)
Bệnh kèm theo	Có	4 (13.3%)
	Không	26 (87.7%)
Loại bảo hiểm	100%	24 (80%)
	80%	6 (20%)

Độ tuổi trung bình của 22 bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế là 32.6 tuổi. Trong số 30 đợt nhập viện, 29 trường hợp chẩn đoán Hemophilia A thể nặng, chiếm 97% trường hợp. Ghi nhận 2 bệnh nhân đang điều trị viêm gan C, 1 bệnh nhân HIV đang điều trị ARV và 1 bệnh nhân ĐTĐ type 2 đang điều trị. Đa số bệnh nhân đều có bảo hiểm y tế thanh toán 100%.

Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2: Tần suất nhập viện mỗi năm của bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế trên tổng số bệnh nhân Hemophilia A (n=30)

Đặc điểm		**Tần suất**	**Tổng số nhập viện của BN Hemophilia A**	**Tỉ lệ %**
Năm điều trị	2019	5	117	4.2
	2020	9	88	10.2
	2021	3	60	5
	2022	8	74	10.8
	2023 (*)	5	50	10

(*): số liệu 6 tháng đầu năm

Tần suất nhập viện của Hemophilia A có chất ức chế so với đợt bệnh nhân Hemophilia A nhập viện theo từng năm 2019, 2020, 2021, 2022 tương ứng là 4.2%, 10.2%, 5% , 10.8%. Tỷ lệ có chất ức chế nhập viện gần tương đương giữa các năm.



Biểu đồ 1: Vị trí xuất huyết (n=30)

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận vị trí xuất huyết thường gặp là tiểu máu hoặc xuất huyết phối hợp nhiều vị trí với tỷ lệ lần lượt là 23.3% và 23.5%, kế đến là xuất huyết cơ và khớp khi tỉ lệ ghi nhận lần lượt là 23.3% và 13.3%. Vị trí xuất huyết ít gặp nhất là xuất huyết não, ghi nhận 1 trường hợp xuất huyết não sau chấn thương. Chúng tôi cũng ghi nhận, tỷ lệ xuất huyết tự phát là 83.3% và xuất huyết sau chấn thương là 16.7% [14].

Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3: Đặc điểm một số chỉ số cận lâm sàng (n = 30)

Đặc điểm	TB ± ĐLC	Nhỏ nhất – Lớn nhất
Nồng độ yếu tố VIII (%)	1.73 ± 5.07	<0.1 – 27.9
APTT (giây)	97 ± 14.89	73 – 120
APTT hỗn hợp(giây)	96.93 ± 19.37	40.8 – 135
Bethesda (BU)	139.9 ± 214.35	2.38 - 998
Hb (G/L)	111.97 ± 22.12	67 – 146

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận nồng độ Betheda trung bình là 139.9 BU với 17% đợt nhập viện ghi nhận có Betheda < 5 BU, 83% đợt nhập viện ghi nhận có Betheda >5 BU.

Đặc điểm điều trị

Bảng 4: Đặc điểm điều trị của bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế tại bệnh viện Chợ Rẫy (n=30)

Đặc điểm		Tần suất	Tỉ lệ %
Có kết tủa	Có	1	3.3
	Không	29	96.7
Yếu tố VIII tái tổ hợp	Có	30	100
	Không	0	0
aPCC	Có	9	30
	Không	21	70
rFVIIa	Có	6	20
	Không	24	80
Phẫu thuật	Có	3	10
	Không	27	90
Kết quả điều trị	Sống sót	30	100
	Tử vong	0	0

Hầu hết bệnh nhân được dùng yếu tố VIII tái tổ hợp. Ghi nhận 30% đợt nhập viện được dùng aPCC và 20% dùng yếu tố rFVIIa. Có 1 đợt điều trị được ghi nhận dùng cả aPCC lẫn yếu tố rFVIIa. Ghi nhận có 3 đợt nhập viện có chỉ định phẫu thuật bao gồm: 1 bệnh nhân dẫn lưu màng phổi, 1 bệnh nhân mở bàng quang ra da và 1 bệnh nhân rạch chèn ép. Tuy nhiên 100% bệnh nhân đạt kết quả điều trị cầm máu tốt.

Bảng 5: Đặc điểm điều trị loại bỏ chất ức chế của bệnh nhân Hemophilia A tại bệnh viện Chợ Rẫy (n=30)

Đặc điểm		Tần suất	Tỉ lệ (%)
Corticoid	Có	**30**	**100**
	Không	**0**	**0**
Độc tế bào	Có	**15**	**50**
	Không	**15**	**50**
Trao đổi huyết tương	Có	**1**	**3**
	Không	**29**	**97**

Hầu hết bệnh nhân được dùng corticoid để loại bỏ chất ức chế. Có 50% bệnh nhân được dùng phối hợp corticoid và độc tế bào và 1 đợt bệnh nhân nhập viện phải dùng cả độc tế bào, corticoid và trao đổi huyết tương để giảm nồng độ chất ức chế. Chúng tôi không có ca nào được sử dụng phương pháp dung nạp miễn dịch.

Bảng 6: Chi phí và thời gian nằm viện (n=30)

Đặc điểm	TB ± ĐLC	Nhỏ nhất – Lớn nhất
Chi phí điều trị (VNĐ)	967.908.068	79.499.827 - 9.437.702.873
Thời gian nằm viện (ngày)	17.1 ± 11.9	5 - 61
Thời gian từ lúc nhập viện cho đến lúc có kết quả xét nghiệm Bethesda (ngày)	5.1 ± 4.5	1 - 23

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chi phí điều trị cho những bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế là rất lớn dao động từ 80 triệu đến hơn 9 tỉ đồng. Thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân ghi nhận trong nghiên cứu này là trên 5 ngày.

Bảng 7: Tương quan giữa thời gian nằm viện và chi phí điều trị (n=30)

	Chỉ số r	Giá trị p
Tương quan giữa ngày nằm viện và chi phí điều trị	0.437	**0,016**

Kiểm định Pearson cho thấy có mối tương quan dương giữa thời gian nằm viện và chi phí điều trị với r=0,437, đây là mức tương quan vừa phải. Kết quả ghi nhận thời gian nằm viện tăng thì chi phí điều trị sẽ tăng và có ý nghĩa thống kê (p=0,016).

IV. BÀN LUẬN

Sự phát triển của chất ức chế trên bệnh nhân Hemophilia A là một biến chứng của điều trị và ngược lại cũng tạo ra thách thức cho điều trị cầm máu trên những bệnh nhân này. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số bệnh nhân Hemophilia A xuất hiện chất ức chế thuộc thể nặng. Điều này tương đồng với một nghiên cứu về Hemophilia A có chất ức chế của Dr. Anupam Dutta và cs ghi nhận trong số những bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế tham gia nghiên cứu, có 52.95% thể nặng, 29.41% thể trung bình và 17.64% thể nhẹ [14]. Đa số bệnh nhân đều có bảo hiểm y tế 10%, giúp bệnh nhân Hemophilia A có thể chi trả cho quá trình điều trị kéo dài do chất ức chế gây ra.

Tỉ lệ nhập viện của những bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế trên những bệnh nhân Hemophilia A hằng năm tương tự nhau, dao động 4.2-10.8%. Trong đó, ghi nhận tỷ lệ thấp nhất vào năm 2021, có lẽ do tình hình dịch COVID-19 tại thời điểm đó làm hạn chế tỷ lệ nhập viện của bệnh nhân nói chung và Hemophilia A nói riêng. Tuy nhiên tại thời điểm 2021 tuy số ca nhập viện ít nhưng hầu hết là các trường hợp bệnh nặng. Và có sự khác nhau về số lượt bệnh nhân nhập viện của nghiên cứu chúng tôi so với các nghiên cứu trong nước vì thực tế, tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy , bệnh nhân Hemophilia A có 2 đơn vị tiếp nhận. Đơn vị điều trị trong ngày sẽ điều trị các ca Hemoohilia A ít biến chứng và không cần phối hợp liên chuyên khoa. Và khoa Huyết Học nội trú nơi chúng tôi lấy số liệu là nơi điều trị Hemophilia A có nhiều biến chứng cần phối hợp nhiều chuyên khoa.

Về lâm sàng của tình trạng xuất huyết ghi nhận trong nghiêm cứu của chúng tôi nhiều nhất là tiểu máu hoặc xuất huyết phối hợp nhiều vị trí. Trong nghiên cứu của Dr. Anupam Dutta và cs ghi nhận về vị trí xuất huyết ở bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế, gặp nhiều nhất là xuất huyết khớp với tỷ lệ 76.47%, sau đó là xuất huyết cơ với tỷ lệ 64.7%, chảy máu nướu răng với tỷ lệ 35.29%, tiểu máu với tỷ lệ 17.64% và xuất huyết hệ thần kinh với tỷ lệ 5.88%. Sự khác nhau về vị trí xuất huyết của bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế ở nghiên cứu chúng tôi so với nghiên cứu trên một phần là bệnh viện chúng tôi thường tiếp nhận các trường hợp bệnh nặng cần phối hợp nhiều chuyên khoa.Nếu bệnh nhân chỉ xuất huyết khớp đơn thuần thì bệnh nhân có thể được điều trị tại các bệnh viện chuyên khoa Huyết Học đơn thuần.

Về điều trị Hemophilia A có chất ức chế, mục tiêu của việc điều trị là kiểm soát chảy máu và loại bỏ chất ức chế chống lại yếu tố VIII. Tác nhân thường được sử dụng nhất trong điều trị kiểm soát cầm máu ở bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế là tác nhân bắc cầu. Có 2 loại tác nhân bắc cầu đang được sử dụng trên lâm sàng là yếu tố rFVIIa và aPCC. Cả rFVIIa và aPCC đều cho thấy hiệu quả cầm máu khoảng 80% ở những bệnh nhân Hemophilia A với chất ức chế [1,6]. Trong một nghiên cứu nhóm – chứng so sánh giữa aPCC và rFVIIa, điều trị cầm máu đạt được với tỉ lệ bằng nhau giữa 2 nhóm 70 – 80% [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có những đợt điều trị sử dụng yếu tố bắc cầu, trong đó 9 đợt điều trị sử dụng aPCC, 6 đợt điều trị sử dụng rFVIIa, 1 bệnh nhân sử dụng cả aPCC và rFVIIa và đều đạt được hiệu quả cầm máu cho bệnh nhân.Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào được điều trị liệu pháp dung nạp miễn dịch vì chi phí điều trị quá lớn, một phần vì hầu hết các trường hợp của chúng tôi là ca nặng có nồng độ chất ức chế cao. Các nghiên cứu ghi nhận dung nạp miễn dịch có khả năng loại bỏ vĩnh viễn các kháng thể, với tỷ lệ thành công là 60-80% [4], [10]. Đối với những bệnh nhân có chất ức chế hiệu giá thấp (< 5 BU/ml) và chảy máu nghiêm trọng, dung nạp miễn dịch được khuyến cáo nên được bắt đầu càng sớm càng tốt [5]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng dung nạp miễn dịch thường mất vài tháng để loại bỏ hiệu quả các kháng thể [4]. Hơn nữa, dung nạp miễn dịch

có thể dẫn đến phản ứng tăng cảm ứng, khi mà nồng độ chất ức chế tăng lên rất nhanh sau khi tiếp xúc với các sản phẩm có yếu tố VIII [10].

Chi phí chăm sóc cho những bệnh nhân Hemophilia rất lớn, chủ yếu là do việc sử dụng số lượng lớn các chế phẩm điều trị cầm máu. Bên cạnh đó, bệnh nhân Hemophilia có chất ức chế có tỷ lệ nhập viện vì xuất huyết cao gấp đôi so với bệnh nhân không có chất ức chế và theo đó nguy cơ tử vong cũng cao hơn [7]. Nghiên cứu của tác giả Rocha và cs (2015) tại Bồ Đào Nha ghi nhận, bệnh nhân với chất ức chế sử dụng chi phí cao hơn gấp 3.3 lần bệnh nhân không có chất ức chế [15]. Café A và cs (2019) ghi nhận hầu hết chi phí đều trị hemophilia A có chất ức chế là chi phí cho liệu pháp thay thế yếu tố đông máu và các tác nhân bắc cầu. Tổng chi phí hằng năm cho Hemophilia A ở Bồ Đào Nha ước tính khoảng 42.66 triệu Euro, trong đó 1/3 chi phí liên quan đến điều trị những bệnh nhân có chất ức chế [3]. Trong một nghiên cứu ghi nhận thời gian nằm viện của bệnh nhân Hemophilia trung bình là 3 ngày [13]. Thời gian nằm viện của bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận dài hơn 5 ngày.

V. KẾT LUẬN

Việc xuất hiện chất ức chế ở bệnh nhân Hemophilia A vẫn là một thách thức trong điều trị thể bệnh này. Mặc dù hầu hết các trường hợp bệnh nhân nhập viện vì xuất huyết hay cần phẫu thuật đều được kiểm soát hiệu quả bằng các tác nhân bắc cầu, tuy nhiên, chi phí cho mỗi lần nhập viện đều rất cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **T. Abshire, G. Kenet** (2004) "Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors". J Thromb Haemost, 2, (6), 899-909.
2. **J. Astermark, S. M. Donfield, D. M. DiMichele, A. Gringeri, S. A. Gilbert, J. Waters, E. Berntorp** (2007) "A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study". Blood, 109, (2), 546-51.
3. **A. Café, M. Carvalho, M. Crato, M. Faria, P. Kjollerstrom, C. Oliveira, P. R. Pinto, R. Salvado, A. A. Dos Santos, C. Silva** (2019) "Haemophilia A: health and economic burden of a rare disease in Portugal". Orphanet J Rare Dis, 14, (1), 211.
4. **Coppola, A., Di Minno, M. N., Santagostino, E.** (2010) "Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches". Br J Haematol, 150, (5), 515-28.
5. **DiMichele, D. M., Hoots, W. K., Pipe, S. W., Rivard, G. E., Santagostino, E.** (2007) "International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations". Haemophilia, 13 Suppl 1, 1-22.
6. **H. J. Ehrlich, M. J. Henzl, E. D. Gomperts** (2002) "Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events". Haemophilia, 8, (2), 83-90.
7. **S. Guh, S. D. Grosse, S. McAlister, C. M. Kessler, J. M. Soucie** (2012) "Healthcare expenditures for males with haemophilia and

employer-sponsored insurance in the United States, 2008". Haemophilia, 18, (2), 268-75.

8. **M. E. Mancuso, J. N. Mahlangu, S. W. Pipe** (2021) "The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing". Lancet, 397, (10274), 630-640.
9. **Moss, P., Hoffbrand, A. V., Pettit, J. E.** (2006) Coagulation Disorders. Essential Haematology, 5th edition, p. 290-302.
10. **Nakar, C., Shapiro, A.** (2019) "Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time". Transfus Apher Sci, 58, (5), 578-589.
11. **V. Rasi, E. Ikkala** (1990) "Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome". Br J Haematol, 76, (3), 369-71.
12. **A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunschoten, N. S. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C. A. Ludlam, J. N. Mahlangu, K. Mulder, M. C. Poon, A.** Street (2013) "Guidelines for the management of hemophilia". Haemophilia, 19, (1), e1-47.
13. **Jonathan R. Day, Clifford Takemoto, Anjali Sharathkumar, Sarah Makhani, Ashwin Gupta, Stephanie Bitner, Cassandra D. Josephson, Evan M. Bloch, Aaron A. R. Tobian, Lakshmanan Krishnamurti, Ruchika Goel** (2022) "Associated comorbidities, healthcare utilization & mortality in hospitalized patients with haemophilia in the United States: Contemporary nationally representative estimates". Haemophilia, 28, (4), 532-541.
14. **Dr. Anupam Dutta, Dr. Aritra Saha, Dr. Arijit Kr Das, et al** (2023) "A study on the pattern of inhibitor development in people with haemophilia A from Upper Assam, India". International Journal of Immunology Research, 5, (1), 08-13.
15. **Patrícia Rocha, Manuela Carvalho, Manuela Lopes, Fernando Araújo** (2015) "Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia". BMC Health Services Research, 15, (1), 484.
16. **G. C. Trindade, L. L. Viggiano, E. R. Brant** (2019) "Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires". Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 41, (4), 335-341.

CA BỆNH: ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG RẠCH GIẢI ÁP CHÈN ÉP KHOANG TRÊN BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A MẮC PHẢI

Huỳnh Dương Bích Trâm[1], Trần Thanh Tùng[1], Sapi Dah[1], Nguyễn Trần Hương Giang[1], Lê Thị Hội[1]

TÓM TẮT

Hemophilia A mắc phải là một rối loạn đông máu hiếm gặp do tự kháng thể chống lại yếu tố VIII với nguy cơ tử vong cao. Bệnh nhân thường nhập viện với tiền căn không có bệnh lý xuất huyết trước đó. Đặc điểm lâm sàng của AHA bao gồm xuất huyết tự phát ở da, cơ, mô mềm hay niêm mạc. AHA nên được nghi ngờ khi bệnh nhân không có tiền căn trước đây, nhập viện vì xuất huyết và xét nghiệm thời gian đông máu thromboplastin hoạt hoá một phần kéo dài đơn độc. Chính vì hiếm gặp nên các dữ liệu về điều trị còn nhiều hạn chế. Trong bài viết này, tôi xin trình bày một ca bệnh Hemophilia A mắc phải với vết thương rạch giải áp chèn ép khoang cẳng tay.

Từ khóa: Hemophilia A mắc phải (AHA), thời gian đông máu thromboplastin hoạt hoá một phần (aPTT), xét nghiệm đo nồng độ chất ức chế (Bethesda).

SUMMARY

CASE REPORT: TREATMENT WOUND COMPLICATIONS FROM EXTREMITY COMPARTMENT SYNDROME IN AN ACQUIRED HEMOPHILIA A PATIENT

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare disease resulting from autoantibodies against endogenous factor VIII with high risk for mortality. The patients admitted in the absence of previous personal or family history of bleeding. The clinical manifestation of AHA includes mostly spontaneous hemorrhages into skin, muscles and soft tissues, or mucous membranes. AHA should be suspected when a patient with no previous history of bleeding presents with bleeding and an unexplained prolonged activated partial thromboplastin time. Owing to its rare nature, AHA has limited data to support management. In this article, we present a case of AHA disease with the wound complications from extremity compartment syndrome.

Keywords: Acquired hemophilia A (AHA), activated partial thromboplastin time (aPTT), Bethesda assay.

[1]*Bệnh viện Chợ Rẫy*

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Dương Bích Trâm

ĐT: 0369339800

Email: Hdbtram2201@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 29/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A mắc phải là một tình trạng hiếm gặp khi xuất hiện tự kháng thể, thường là IgG, chống lại yếu tố VIII, xảy ra với tỉ lệ khoảng 1.5 trường hợp trên 1.000.000 người mỗi năm [(11)]. Hầu hết các trường hợp đều xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi (>65 tuổi), gần một nửa trong số đó có bệnh tự miễn hoặc ác tính, khoảng 1 đến 5% trường hợp xảy ra ở phụ nữ trẻ tuổi trong suốt thai kì hoặc thời kì hậu sản [(2)(11)(13)(14)].

Bệnh nhân Hemophilia A mắc phải (AHA) có thể nhập viện vì tình trạng xuất huyết nghiêm trọng và không ghi nhận tiền căn có bệnh lý liên quan đến xuất huyết trước đây [(4)]. Chẩn đoán khá khó khăn vì

bệnh hiếm gặp và phức tạp trong các xét nghiệm. Bệnh cảnh xảy ra cấp tính, hiện diện ở nhiều chuyên khoa khác nhau tại thời điểm chẩn đoán. Do đó yêu cầu cần có một cách tiếp cận đơn giản để hỗ trợ các nhà lâm sàng không có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị AHA.

Lâm sàng điển hình của AHA là bệnh nhân nhập viện với tình trạng xuất huyết tự phát kèm với thời gian thromboplastin hoạt hoá một phần (aPTT) kéo dài do thiếu hụt yếu tố VIII mắc phải, xét nghiệm đo nồng độ chất ức chế (Bethesda) dương tính.

Mục tiêu chính của điều trị là kiểm soát và ngăn ngừa chảy máu, với các tác nhân bắc cầu như yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa: recombinant activated factor VII), phức hợp prothrombin đã hoạt hoá cô đặc (aPCC: activated prothrombin complex concentrate). Đồng thời với điều trị loại trừ kháng thể bằng các thuốc ức chế miễn dịch [(14)].

Chính vì AHA là bệnh hiếm gặp nên các dữ liệu về điều trị có nhiều giới hạn. Hầu hết các khuyến cáo điều trị đều xuất nguồn từ các thử nghiệm lâm sàng hoặc kinh nghiệm lâm sàng [(5)]. Do đó chúng tôi xin được trình bày một trường hợp AHA lớn tuổi với vết thương phức tạp tại thời điểm khởi phát bệnh để góp phần hiểu rõ thêm về diễn tiến điều trị của bệnh nhân AHA.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam 58 tuổi, tiền căn đái tháo đường type II đang điều trị tại y tế địa phương, chưa ghi nhận tiền căn phẫu thuật ngoại khoa trước đây, không ghi nhận uống thuốc kháng đông hay kháng kết tập tiểu cầu gần đây, tiền căn gia đình không ghi nhận mắc bệnh lý Huyết Học. Tháng 4/2023 sau một lần va chạm nhẹ vùng cẳng tay trái trong quá trình sinh hoạt, sau 1 ngày, vùng cẳng tay trái sưng đau tăng dần, nhập viện bệnh viện địa phương và được tiến hành phẫu thuật rạch giải áp chèn ép khoang vùng cẳng tay trái với đường rạch khoảng 25cm vào ngày 30/04/2023. Sau phẫu thuật, máu chảy rỉ rả từ vết thương khó cầm, bệnh nhân được băng ép, truyền 1 đơn vị hồng cầu lắng, 2 khối huyết tương tươi đông lạnh và chuyển đến bệnh viện Chợ Rẫy.

Ngày 30/04/2023, bệnh nhân nhập viện bệnh viện Chợ Rẫy với tình trạng tỉnh táo, da xanh, niêm nhợt, vết thương vùng cẳng tay trái rỉ máu nhiều, mạch quay tay trái yếu (hình 1). Các xét nghiệm lúc vào viện:


A


B

Hình 1:

A. Vết thương rạch giải áp chèn ép khoang vùng cẳng tay trái 1 ngày sau nhập viện.

B. Xquang xương cẳng tay trái

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm lúc vào viện

Nhóm xét nghiệm	Xét nghiệm	Kết quả	Giá trị bình thường
Xét nghiệm máu	Công thức máu	**Hb 53g/L**, PLT 272 G/L, WBC 12.7 G/L	
	Đông máu	PT 10.6 giây, INR 1.01, **aPTT 41.9 giây**, Fibrinogen 1.85 g/L	aPTT 26 – 37 giây
	Sinh hoá	Đường huyết: 182 mg/dL, ALT 23 U/L, AST 27 U/L, Bilirubin TP 0.76 mg/dL, Bilirubin TT 0.25 mg/dL, Bilirubin GT 0.51 mg/dL, BUN 39 mg/dL, Creatinine 1.19 mg/dL, Na+ 140 mmol/L, K+ 4.4 mmol/L, Cl- 110 mmol/L	
Chẩn đoán hình ảnh	Xquang cẳng tay trái	Không thấy gãy xương cẳng tay trái	
	CT scan mạch máu cẳng tay trái (64 – 128 lát cắt)	Động mạch trụ có khẩu kính rất nhỏ, lòng còn bắt thuốc cản quang nghĩ do bị chèn ép Sưng tụ khí mô mềm vùng khuỷu, cẳng tay trái Không thấy thoát mạch chất cản quang	

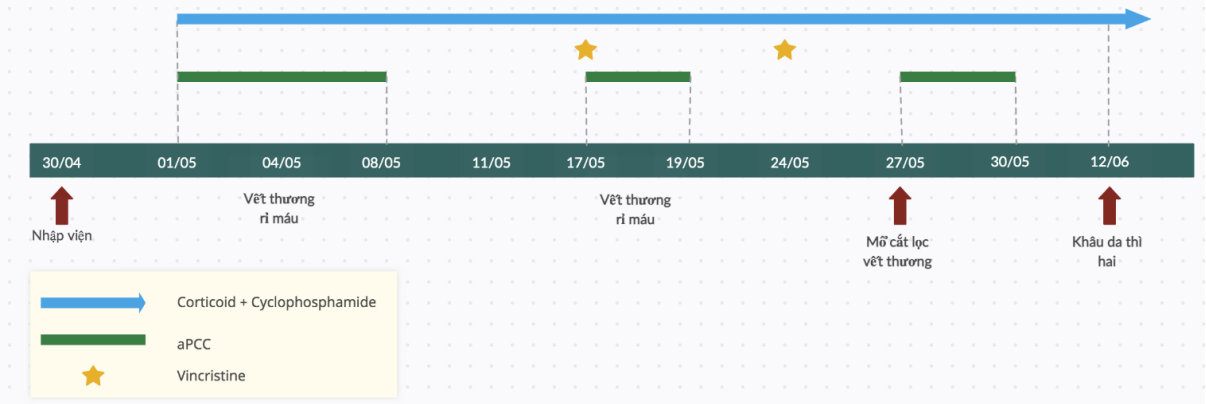
Bệnh nhân được truyền thêm 2 đơn vị hồng cầu lắng, 3 khối huyết tương tươi đông lạnh và 4 khối kết tủa lạnh tại khoa Cấp Cứu bệnh viện Chợ Rẫy. Sau truyền chế phẩm máu, vết thương vẫn tiếp tục rỉ máu, bệnh nhân được chuyển khoa Huyết Học, xét nghiệm thêm các xét nghiệm chuyên sâu:

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm tìm nguyên nhân

Xét nghiệm	Kết quả
Định lượng yếu tố đông máu	**VIII 5.1%**, IX 75.2%, XI 54.1%
Phát hiện chất ức chế con đường đông máu nội sinh	aPTT chứng 28.8 giây aPTT bệnh 68.6 giây aPTT hỗn hợp 57.6 giây Bethesda 79.69 BU
Các xét nghiệm sinh hoá khác	C3 79.2 mg/dL, C4 17.3 mg/dL, fT3 2.54 pg/mL, fT4 10.5 pg/mL, TSH 0.1935 mIU/L, Anti ds DNA 4.57 IU/mL, ANA âm tính, CEA 10.8 ng/ml, AFP 3.94 ng/ml, PSA 0.998 ng/mL, CA 15.3 11.7 IU/mL, **CA 19.9 41.6 IU/mL**

Bệnh được chẩn đoán Hemophilia A mắc phải với nồng độ chất ức chế cao. Bệnh được điều trị aPCC (FEIBA 2500 UI mỗi 12 tiếng, trong 8 ngày liên tục) cho đến khi cầm máu, Methylprednisone 60 mg mỗi ngày, Cyclophosphamide 50mg mỗi 12 tiếng, truyền hồng cầu lắng hỗ trợ. Sau 17 ngày điều trị thuốc ức chế miễn dịch Methylprednisone phối hợp với Cyclophosphamide, bệnh nhân rỉ máu vết

thương cẳng tay trái trở lại, định lượng yếu tố VIII còn thấp và chỉ số Bethesda xu hướng tăng là 148.55 BU, bệnh nhân được tư vấn sử dụng Rituximab, nhưng vì điều kiện kinh tế nên bệnh nhân được điều trị tiếp tục bằng cách thêm thuốc Vincristin 2mg trong 1 ngày và aPCC (FEIBA 2500 UI mỗi 12 tiếng) để cầm máu. Sau 27 ngày điều trị ức chế miễn dịch, chỉ số Bethesda là 48.76 BU, vết thương cẳng tay trái ngưng chảy máu, có nhiều giả mạc, rỉ ít dịch, hoại tử một phần gân cơ gấp cổ tay quay, bệnh nhân được tiến hành súc rửa, cắt lọc vết thương, nạo mô viêm, bệnh nhân được sử dụng aPCC (FEIBA 2500 UI mỗi 12 tiếng) trong suốt thời gian phẫu thuật và 1 ngày sau phẫu thuật. Sau 42 ngày điều trị ức chế miễn dịch, vết thương bệnh nhân không còn chảy máu, xét nghiệm yếu tố VIII tăng 42%, bệnh nhân được mổ cắt lọc mép da, nạo sạch giả mạc, cắt bỏ gân chết, khâu kín vết thương từng lớp. Sau mổ, vết thương không chảy máu.

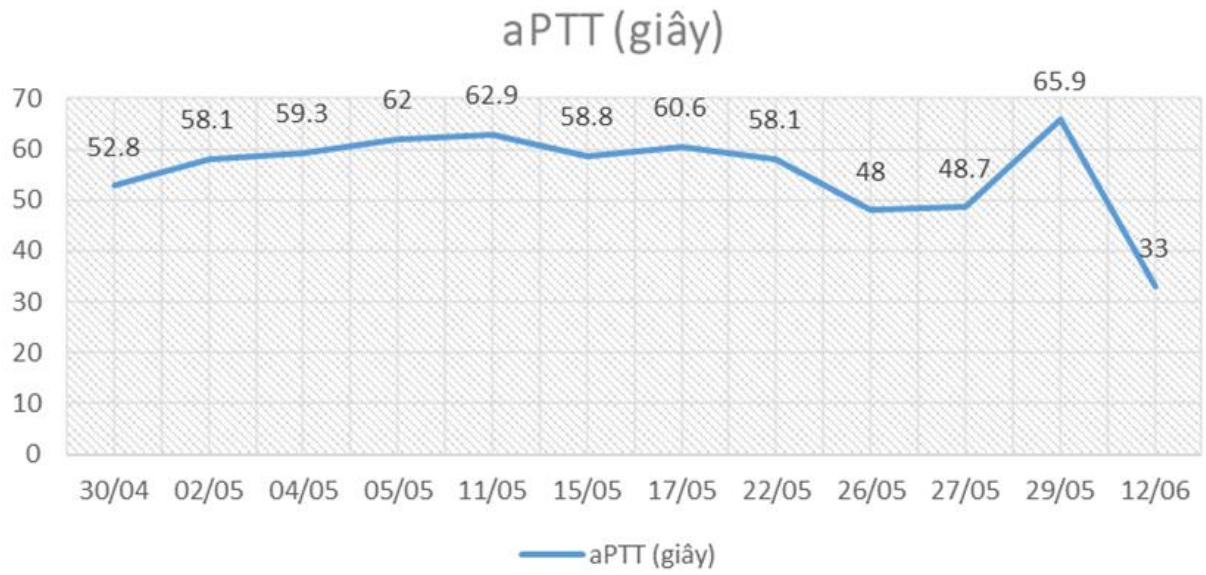


Sơ đồ 1: Diễn tiến quá trình điều trị

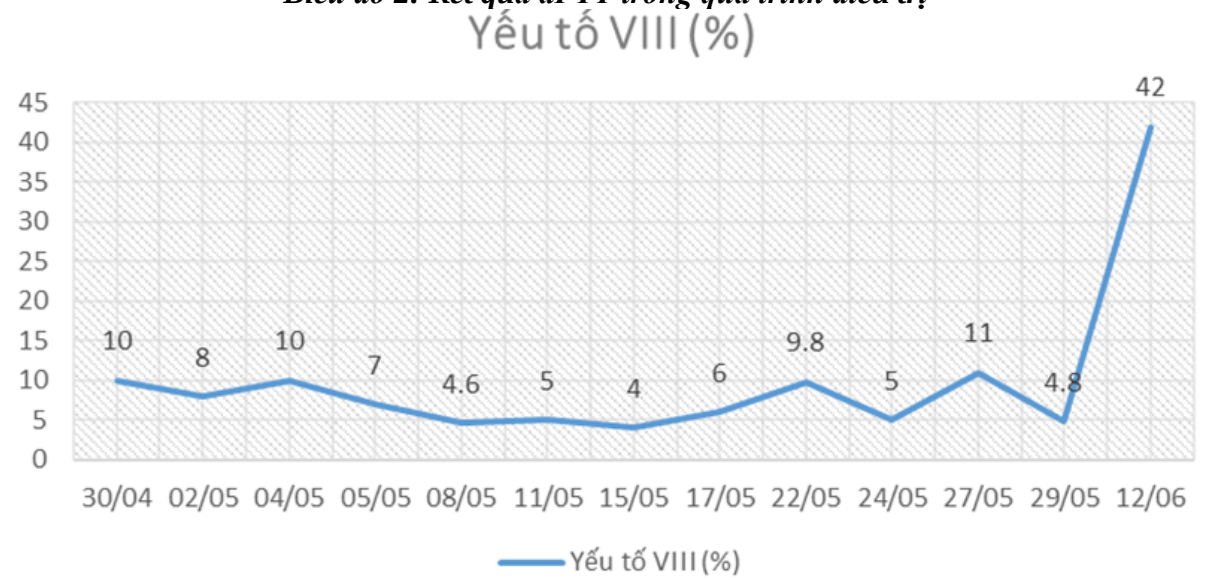
Kết quả xét nghiệm máu trong quá trình điều trị:



Biểu đồ 1: Kết quả Hemoglobin trong quá trình điều trị



Biểu đồ 2: Kết quả aPTT trong quá trình điều trị



Biểu đồ 3: Kết quả đo nồng độ yếu tố VIII hoạt hoá trong quá trình điều trị



A B

Hình 2: A. Vết thương sau khi cắt lọc vào ngày thứ 27 của điều trị.
B. Vết thương vào ngày thứ 42 của điều trị



Hình 3: Vết thương sau khi khâu da thì 2

III. BÀN LUẬN

AHA phần lớn xuất hiện ở người lớn tuổi (độ tuổi trung bình 64 – 78 tuổi), nhưng có thể liên quan đến thai kì. Hầu hết các trường hợp là vô căn (43.6 – 51.9%), nhưng cũng liên quan đến bệnh lý ác tính (6.4% - 18.4%), bệnh tự miễn (9.4%-17%, thường là viêm khớp dạng thấp), nhiễm trùng, một số loại thuốc [5].

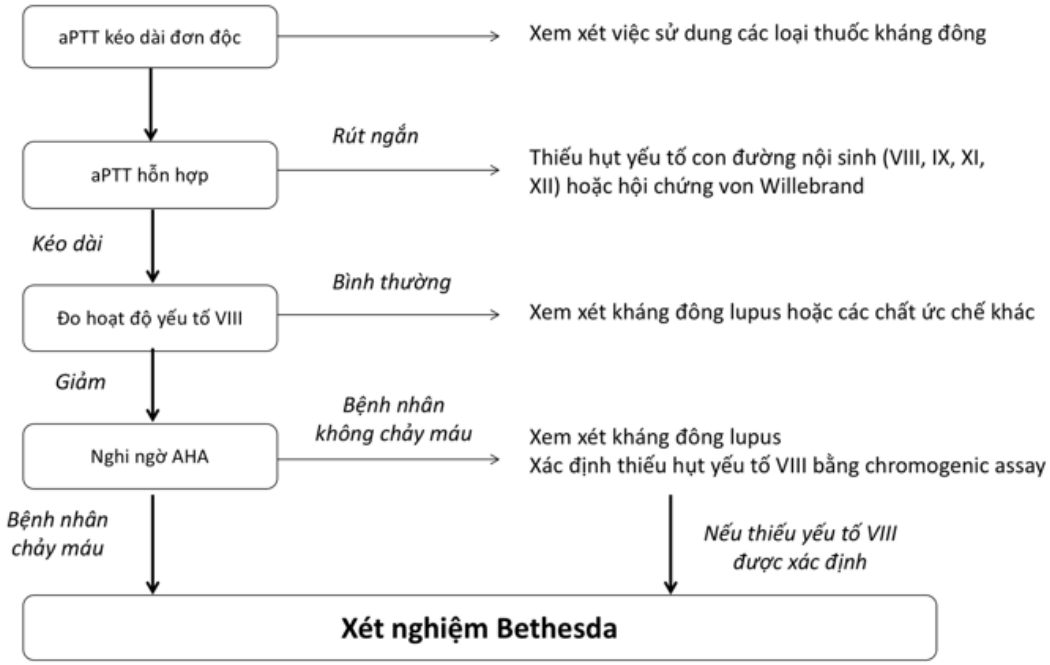
Bệnh thường khởi phát bất ngờ và hiện diện ở nhiều chuyên khoa khác nhau tại thời điểm chẩn đoán, việc chẩn đoán bệnh khá phức tạp và đôi khi có thể bỏ sót. Biểu hiện lâm sàng điển hình của bệnh là tình trạng xuất huyết mới khởi phát ở những bệnh nhân không có tiền căn cá nhân và gia đình về tình trạng dễ xuất huyết. Xuất huyết niêm mạc thường xảy ra [10], không giống như hemophililia A di truyền, xuất huyết khớp thường hiếm gặp. Xuất huyết dưới da thường xảy ra nhất trong AHA (>80%), theo sau đó là xuất huyết dạ dày ruột (>20%), xuất huyết cơ (>40%), xuất huyết niệu sinh dục, sau phúc mạc và các vị trí khác (<10%), xuất huyết não rất hiếm.

Mặc dù khoảng 30% bệnh nhân không yêu cầu điều trị cầm máu, nhưng độ nặng của chảy máu và nguy cơ xuất huyết đe doạ tính mạng xảy ra với tỉ lệ biến đổi. Trong một nghiên cứu gần đây, 94.6% bệnh nhân hiện diện với chảy máu: 77% tự phát, 70% xuất huyết nặng (Hb <8 g/dL hoặc giảm >2g/dL). Nồng độ yếu tố VIII không tiên lượng được nguy cơ chảy máu và các bệnh nhân có thể chảy máu nặng trên lâm sàng mặc dù nồng độ yếu tố VIII chỉ giảm nhẹ [3].

Yếu tố VIII đóng vai trò là đồng yếu tố IX trong quá trình hoạt hoá yếu tố X sản xuất thrombin trên bề mặt tiểu cầu hoạt hoá. Quá trình phân giải protein chuyển đổi cấu trúc yếu tố VIII từ a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2 thành các dị vòng chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Hầu hết các chất ức chế yếu tố VIII mắc phải gắn với A2, A3 hoặc C2. A2 và A3 đóng vai trò gắn kết yếu tố VIII với yếu tố IXa và X, trong khi C2 gắn yếu tố VIII với phospholipid và yếu tố von Willebrand. Các tự kháng thể ở bệnh nhân AHA không cố định với bổ thể nên không gây ngưng kết, thuộc nhóm IgG (hầu hết là IgG1 và IgG4) [10]. Các kháng thể này gắn với vùng hoạt động theo cách thức phụ thuộc nhiệt độ và thời gian. Tuy nhiên, chúng không gây ức chế hoàn toàn hoạt tính yếu tố VIII nên việc đo hoạt độ yếu tố VIII không có lợi ít lâm sàng trong việc kiểm soát tình trạng xuất huyết.

Về việc chẩn đoán, khi tiền căn và khám lâm sàng nghi ngờ AHA, bệnh nhân nên được làm xét nghiệm công thức máu và đông máu toàn bộ. Công thức máu cho thấy số lượng tế bào bình thường, các xét nghiệm

đông cầm máu toàn bộ cho thấy, thời gian prothrombin (PT) và thời gian thrombin (TT) bình thường, kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hoá một phần (aPTT). Thực hiện tiếp xét nghiệm aPTT hỗn hợp (trộn huyết tương bệnh nhân và huyết tương bình thường theo tỉ lệ 1:1). Nếu aPTT hỗn hợp cải thiện, điều đó chỉ ra sự thiếu hụt yếu tố đông máu. Nếu aPTT hỗn hợp còn kéo dài, điều đó chỉ ra rằng có hiện diện chất ức chế yếu tố đông máu. Trong trường hợp có hiện diện chất ức chế yếu tố đông máu, thực hiện thêm xét nghiệm đo hoạt độ yếu tố VIII và đo nồng độ chất ức chế yếu tố VIII. Sơ đồ tiếp cận:



Biểu đồ 4: Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán AHA. aPTT: activated partial thromboplastin time, AHA: acquired hemophilia A

Các đồng thuận quốc tế về hướng dẫn điều trị AHA được công bố lần đầu vào năm 2009 và cập nhật vào năm 2020 đưa ra những hướng dẫn dựa trên kinh nghiệm của các chuyên gia và dữ liệu nghiên cứu [14]. Nguyên tắc điều trị bệnh nhân AHA bao gồm kiểm soát và ngăn ngừa chảy máu, loại bỏ chất ức chế và điều trị bệnh nền. Xuất huyết cấp trong AHA được điều trị tốt nhất bằng cách sử dụng tác nhân bắc cầu, thường nhất là rFVIIa và APCC.

Bảng 3: Các tác nhân bắc cầu

Tác nhân	Liều	Xét nghiệm theo dõi
Yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa)	70 – 90 mcg/kg mỗi 2 – 4 giờ cho đến khi cầm máu	Không
aPCC	50 – 100 UI/kg mỗi 8 – 12 giờ (tối đa 200 UI/kg mỗi ngày)	Không

Cả rFVIIa và aPCC đều không có xét nghiệm để theo dõi, chính vì vậy mà tần suất dùng và liều thuốc được sử dụng dựa vào cải thiện triệu chứng chảy máu trên lâm sàng. Các đồng thuận toàn cầu cũng đưa ra các dấu hiệu về lâm sàng và cận lâm sàng cho việc cầm máu thích hợp và khoảng thời gian tối ưu để đánh giá kiểm soát chảy máu. Thường thì, các chuyên gia yêu cầu ổn định nồng độ hemoglobin, không còn truyền máu, cải thiện các triệu chứng xuất huyết về lâm sàng và trực quan là những dấu hiệu cầm máu thích hợp. Trong nghiên cứu EACH2, xuất huyết được kiểm soát hầu như thành công với tác nhân bắc cầu với tỉ lệ cao 91.8%, không có sự khác biệt giữa rFVIIa (91.8%) và aPCC (93.3%) [(1)].

Có một tỉ lệ huyết khối xảy ra trong quá trình sử dụng rFVIIa và aPCC, đặc biệt khi truyền lặp đi lặp lại. May thay biến chứng đó không thường xảy ra, trong một nghiên cứu đa trung tâm (EACH2) ghi nhận biến chứng huyết khối là 2,9% ở bệnh nhân sử dụng rFVIIa và 4.8% ở bệnh nhân sử dụng aPCC [(1)]. Nhiều báo cáo ca ủng hộ cho việc kết hợp tác nhân chống tiêu sợi huyết tranexamic acid với rFVIIa oặc aPCC. Tuy nhiên, việc kết hợp có thể làm tăng tỉ lệ huyết khối, và các nhà lâm sàng phải xem xét nguy cơ và lợi ích cho mỗi bệnh nhân.

Mục tiêu của ức chế miễn dịch là làm giảm nguy cơ chảy máu bằng cách rút ngắn thời gian để đạt lui bệnh AHA. Tự lui bệnh được thấy ở một số bệnh nhân không điều trị ức chế miễn dịch nhưng kết cục không tiên lượng được.

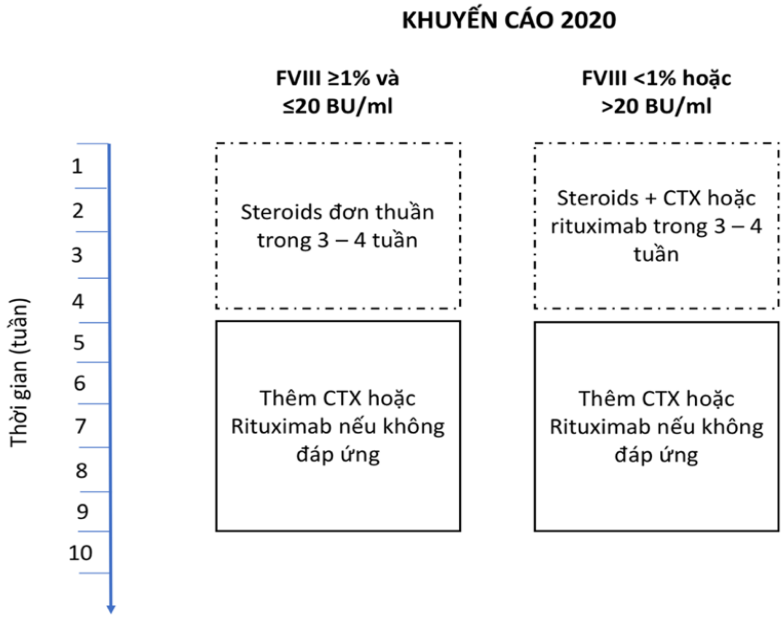
Theo hướng dẫn hiện hành, liệu pháp ức chế miễn dịch được sử dụng cho hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán AHA. Nhiều bệnh nhân AHA lớn tuổi, do vậy các bác sĩ lâm sàng phải cẩn thận xem xét độc tính khi chọn lựa phác đồ điều trị.

Liệu pháp ức chế miễn dịch đầu tay là Corticoid với liều 1 mg/kg/ngày. Tác nhân thứ 2 (Rituximab 375 mg/m^2 mỗi tuần hoặc Cyclophosphamide 1 – 2 mg/kg mỗi ngày) được thêm vào điều trị cho bệnh nhân mất đáp ứng với steroid đơn thuần. Tuy nhiên những nghiên cứu gần đây cho thấy tỉ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn (CR) cao hơn khi kết hợp thuốc (32% CR với steroid đơn thuần so với 67.7-83.3% với liệu pháp kết hợp. Đồng thuận quốc tế về điều trị AHA 2020 ủng hộ việc thêm Rituximab hoặc Cyclophosphamide vào điều trị đầu tay cho những bệnh nhân có chất ức chế >20BU. Lựa chọn Cyclophosphamide với Rituximab phụ thuộc vào bệnh kèm theo của bệnh nhân. Loại trừ chất ức chế đạt hiệu quả với ức chế miễn dịch trung bình 5 – 6 tuần [(5)].

Theo đồng thuận quốc tế về điều trị AHA 2020, đối với những bệnh nhân có nồng độ yếu tố VIII ≥ 1IU/dL và chất ức chế ≤ 20 BU, điều trị đầu tay là Corticoisteroid đơn thuần trong 3 – 4 tuần. Đối với những bệnh nhân có nồng độ yếu tố VIII < 1IU/dL hoặc nồng độ chất ức chế > 20 BU, nên kết hợp Corticosteroid với Rituximab hoặc tác nhân độc tế bào khác [(14)].

Liệu pháp ức chế miễn dịch hàng hai: nên được xem xét nếu không đạt đáp ứng sau 3 – 5 tuần sau khi sử dụng liệu pháp đầu tay. Theo hướng dẫn điều trị AHA, tác nhân hàng hai được sử dụng là Cyclophosphamide hoặc Rituximab nếu chưa được sử dụng trước đây. Không may thay, có rất ít dữ liệu về những tác nhân điều trị thêm vào trên bệnh nhân kháng Steroid, Rituximab và Cyclophosphamide. Pardos-Gea và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 11 bệnh nhân được điều trị với ức chế calcineurin (Tarolimus

hoặc Cyclosporine), họ ghi nhận 10 bệnh nhân đáp ứng, trong đó 1 bệnh nhân chịu tác dụng phụ nghiêm trọng [8]. Vài dữ liệu nhỏ đề xuất sử dụng Mycophenolate mofetil [7]. Kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch bao gồm Vincristine cũng được ghi nhận ở 6 bệnh nhân, trong đó 5 bệnh nhân đạt được CR sau 1 – 7 chu kì [6].



Biểu đồ 5: Điều trị ức chế miễn dịch trên bệnh nhân AHA theo khuyến cáo 2021. FVIII: factor VIII activity; BU: Bethesda unit; CTX: Cyclophosphamide

Khoảng 60 – 80% bệnh nhân sẽ đáp ứng với liệu pháp miễn dịch đầu tay (Corticosteroid có hoặc không kèm Rituximab hoặc Cyclophosphamide). Tái phát không thường gặp trong thời gian ngưng Corticosteroid, xảy ra khoảng 15% trong một nghiên cứu ở Hà Lan [9]. Sau khi ngưng hoàn toàn liệu pháp miễn dịch, khoảng 25% bệnh nhân tái phát với thời gian tái phát trung bình là 14.7 tuần [9]. Với tỉ lệ tái phát đó, các nhà lâm sàng nên tư vấn bệnh nhân trong suốt quá trình ngưng ức chế miễn dịch về việc theo dõi các dấu xuất huyết. Một số tác giả đề xuất theo dõi xét nghiệm công thức máu, aPTT và/hoặc nồng độ yếu tố VIII hoạt hoá sau mỗi 2 tuần trong quá trình ngưng prednisone và mỗi tháng sau đó trong ít nhất 3 – 6 tháng [12].

Trong trường hợp lâm sàng này, bệnh nhân nhập viện với tình trạng xuất huyết nặng từ vết thương rạch giải áp chèn ép khoang vùng cẳng tay trái, với tiền căn chưa ghi nhận bệnh lý huyết học của bản thân và gia đình. Xét nghiệm công thức máu cho thấy một tình trạng thiếu máu nặng, số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường. Xét nghiệm đông máu cho thấy tình trạng aPTT kéo dài đơn độc. Hướng nghi ngờ rối loạn đông máu do kháng đông lưu hành, bệnh nhân được làm các xét nghiệm chuyên sâu để chẩn đoán và kết quả xét nghiệm cho thấy, aPTT hỗn hợp kéo dài, nồng độ yếu tố VIII hoạt hoá thấp và phát hiện chất ức chế yếu tố VIII trong huyết thanh.

Sau khi chẩn đoán Hemophilia A mắc phải được xác định, tác nhân bắt cầu aPCC được sử dụng từng đợt giúp cầm máu, cụ thể

là bệnh nhân được sử dụng aPCC cho đến khi vết thương ngưng rỉ máu, bệnh nhân giảm nhu cầu cần phải truyền hồng cầu lắng, ngoài ra aPCC cũng được sử dụng để hỗ trợ trong và sau quá trình phẫu thuật. Để loại bỏ chất ức chế, do bệnh nhân có nồng độ chất ức chế là 79.96 BU tại thời điểm chẩn đoán, liệu pháp ức chế được sử dụng đầu tay là Corticoid 1mg/kg/ngày kết hợp với Cyclophosphamide 1-2mg/kg/ngày. Tác nhân ức chế miễn dịch Rituximab không được sử dụng do chi phí cao và bệnh nhân không có điều kiện kinh tế. Một tác nhân ức chế miễn dịch khác được thêm vào khi điều trị Corticoid và Cyclophosphamide không đạt đáp ứng sau 3 tuần điều trị là vincristine và ghi nhận sự đáp ứng một phần (PR: Partial remission) ở ngày 42 của điều trị với tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng (bảng 4) [(14)]. Theo đó, lâm sàng bệnh nhân không còn tình trạng xuất huyết, vết thương vùng cẳng tay trái hết chảy máu và được khâu da thì 2 mà không cần dùng tác nhân bắc cầu trong quá trình phẫu thuật. Trong suốt quá trình điều trị bệnh nhân đã được truyền tổng cộng 4 khối kết tủa lạnh, 3 khối huyết tương tươi đông lạnh, 11 đơn vị hồng cầu lắng 350ml và 166 lọ FEIBA 2500UI, tổng chi phí cho quá trình điều trị khoảng 1,5 tỷ đồng.

Bảng 4: Định nghĩa đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Định nghĩa
Đáp ứng hoàn toàn (CR: Complete remission)	FVIII bình thường, không phát hiện chất ức chế, ngưng hoặc giảm liều ức chế miễn dịch (Prednisone <15mg/ngày hoặc ngưng các thuốc ức chế miễn dịch khác)
Đáp ứng một phần (PR: Partial remission)	FVIII hồi phục >50% và không chảy máu sau khi ngưng các tác nhân cầm máu ít nhất 24 tiếng

IV. KẾT LUẬN

AHA đến nay vẫn là một rối loạn chảy máu hiếm gặp đe doạ tính mạng. Việc nhận biết sớm để điều trị giúp giảm đáng kể nguy cơ tử vong. Nói chung, đến hiện tại, vẫn còn có nhiều sự đồng thuận khác nhau trong điều trị AHA. Các thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên, đa trung tâm là cần thiết để đánh giá tốt hơn về điều trị những bệnh nhân này. Chúng tôi hy vọng, bài báo cáo trường hợp này có thể góp phần sáng tỏ sự hiểu biết về việc quản lý điều trị AHA với tình trạng xuất huyết nghiêm trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baudo F., Collins P., Huth-Kühne A., Lévesque H., Marco P., et al.** (2012), "Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry". Blood, 120 (1), pp. 39-46.
2. **Borg J. Y., Guillet B., Le Cam-Duchez V., Goudemand J., Lévesque H.** (2013), "Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry". Haemophilia, 19 (4), pp. 564-70.
3. **Delgado J., Jimenez-Yuste V., Hernandez-Navarro F., Villar A.** (2003), "Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors". Br J Haematol, 121 (1), pp. 21-35.

4. **Janbain M., Leissinger C. A., Kruse-Jarres R.** (2015), "Acquired hemophilia A: emerging treatment options". J Blood Med, 6, pp. 143-50.
5. **Kruse-Jarres R., Kempton C. L., Baudo F., Collins P. W., Knoebl P., et al.** (2017), "Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance". Am J Hematol, 92 (7), pp. 695-705.
6. **Lian E. C., Villar M. J., Noy L. I., Ruiz-Dayao Z.** (2002), "Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone". Am J Hematol, 69 (4), pp. 294-5.
7. **Obaji S., Rayment R., Collins P. W.** (2019), "Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A". Haemophilia, 25 (1), pp. e59-e65.
8. **Pardos-Gea J., Altisent C., Parra R., Vilardell-Tarrès M., Ordi-Ros J.** (2012), "Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study". Haemophilia, 18 (5), pp. 789-93.
9. **Schep S. J., van Dijk W. E. M., Beckers E. A. M., Meijer K., Coppens M., et al.** (2021), "Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study". Am J Hematol, 96 (1), pp. 51-59.
10. **Windyga J., Baran B., Odnoczko E., Buczma A., Drews K., et al.** (2019), "Treatment guidelines for acquired hemophilia A". Ginekol Pol, 90 (6), pp. 353-364.
11. **Franchini Massimo, Vaglio Stefania, Marano Giuseppe, Mengoli Carlo, Gentili Sara, et al.** (2017), "Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options". Hematology, 22 (9), pp. 514-520.
12. **Pishko A. M., Doshi B. S.** (2022), "Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice". J Blood Med, 13, pp. 255-265.
13. **Tengborn L., Baudo F., Huth-Kuhne A., Knoebl P., Levesque H., et al.** (2012), "Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry". BJOG, 119 (12), pp. 1529-37.
14. **Tiede A., Collins P., Knoebl P., Teitel J., Kessler C., et al.** (2020), "International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A". Haematologica, 105 (7), pp. 1791-1801.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI BẰNG PHƯƠNG PHÁP THAY HUYẾT TƯƠNG KẾT HỢP VỚI THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

Hoàng Nguyên Khanh[1], Phù Chí Dũng[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic Thrompocytopenic Purpura – TTP) là một cấp cứu huyết học với biểu hiện tổn thương đa cơ quan, diễn tiến nhanh. Điều trị thông thường bao gồm: thay huyết tương kết hợp với ức chế miễn dịch như corticoid hay Rituximab. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối bằng phương pháp thay huyết tương kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch. **Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca hồi cứu. Mẫu nghiên cứu là những người bệnh TTP mới chẩn đoán được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học. Các thông tin về chẩn đoán, điều trị, đáp ứng, thời gian sống còn sẽ được thu thập và phân tích. **Kết quả:** Có 37 người bệnh TTP thoả mãn điều kiện chọn mẫu được thu nhận vào nghiên cứu. Tuổi trung vị là 42 tuổi, với ưu thế là người bệnh nữ. Tại thời điểm chẩn đoán, triệu chứng phổ biến nhất là mệt mỏi, vàng da niêm và xuất huyết. Bất thường xét nghiệm thường thấy nhất là thiếu máu trung bình – nặng, giảm tiểu cầu và tán huyết. Tất cả người bệnh đều được bắt đầu với thay huyết tương và corticoid ngay khi có chẩn đoán. Có 21 (56,7%) người bệnh đạt đáp ứng bước đầu. 13/16 người bệnh kháng trị được bổ sung Rituximab. Tỷ lệ đạt đáp ứng sau Rituximab là 76,9%. Tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống không tái phát bệnh sau 2 năm lần lượt là 79,2% và 75,7%. **Kết luận:** Khởi động thay huyết tương kết hợp corticoid sớm có hiệu quả trong việc điều trị và ngăn ngừa tiến triển bệnh. Bổ sung Rituximab cho những trường hợp kháng trị cho kết quả rất khả quan.

Từ khóa: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, thay huyết tương, corticoid, Rituximab.

SUMMARY

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF PLASMA EXCHANGE COMBINED WITH IMMUNOSUPPRESSOR AGENTS IN THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Introduction: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – TTP is a hematologic emergency characterized by rapid multiorgan dysfunctions. The standard treatment approach involves plasma exchange with immunosuppressive agents. **Objective:** to evaluate the effectiveness of plasma exchange combined with immunosuppressor agents in Thrombotic thrombocytopenic purpura. **Methods:** A case series study included patients with newly diagnosed TTP treated at Blood Transfusion and Hematology Hospital. Informations related to the diagnosis, therapy, treatment response rate, and survival outcomes were calculated. **Results:** 37 patients were enrolled in this study with a median age was 42,

[1]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Nguyên Khanh
ĐT: 0908325306
Email: bskhanhtmhh@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

and female patients predominated. At diagnosis, the most frequent symptoms were fatigue, jaundice, and hemorrhage. Common testing abnormalities included moderate to severe anemia, thrombocytopenia, and hemolysis. All patients received initial treatment with plasma exchange and corticoids immediately after diagnosis. Among them, 21 patients (56.7%) responded to the initial treatment. 13/16 patients resistant with first – line treatment, 13 of them received additional Rituximab, resulting in a response rate of 76.9%. The two-year overall survival and relapse-free survival were 79.2% and 75.7%, respectively. **Conclusion:** Initiating treatment early with plasma exchange and corticoids proved highly effective in preventing disease progression. The addition of Rituximab in resistant patients showed favorable outcomes.

Keywords: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, plasma exchange, corticoids, Rituximab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic Thrompocytopenic Purpura – TTP) là một dạng của bệnh huyết khối vi mạch, đe dọa tính mạng, trong đó, bất kỳ cơ quan nào cũng đều có thể bị ảnh hưởng. Bệnh được đặc trưng bởi thiếu máu tán huyết vi mạch, giảm tiểu cầu nặng và thiếu máu nuôi cơ quan do tình trạng hình thành các vi huyết khối lan rộng trong lòng mạch.

Về biểu hiện lâm sàng, ngũ chứng cổ điển thường được đề cập đến, bao gồm: sốt, giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch, triệu chứng thần kinh và suy thận tiến triển nhanh. Tuy nhiên, chỉ có 10% người bệnh thực sự biểu hiện đủ ngũ chứng này ngay từ đầu [7, 17]. Do đó, việc chẩn đoán thường được nghi ngờ ở những người bệnh giảm tiểu cầu nặng (< 30 x 10^9/L) kèm thiếu máu tán huyết và có nhiều mảnh vỡ hồng cầu ghi nhận trên phết máu ngoại vi. Những triệu chứng thiếu máu nuôi các cơ quan như não, thận, tim… có thể xảy ra nhưng thường ở giai đoạn muộn của bệnh. Những tình trạng có thể thúc đẩy dẫn đến TTP như nhiễm trùng, bệnh tự miễn, thai kỳ, thuốc, nhiễm HIV, viêm tụy, ung thư hay ghép tạng [7, 10, 17].

Bệnh TTP được xếp vào một trong những cấp cứu huyết học, cần được can thiệp khẩn cấp. Hiện nay, dù có nhiều tiến bộ vượt bậc trong việc hiểu cơ chế và cách thức điều trị, liệu pháp thay thế huyết tương vẫn là mấu chốt nhằm kiểm soát bệnh TTP [14]. Dựa trên cơ chế tự miễn của bệnh, việc kết hợp thêm các thuốc ức chế miễn dịch như Corticoid, Rituximab… gần đây đã được áp dụng rộng rãi và cho nhiều kết quả khả quan [5, 6, 12]. Trong nước, tác giả Tôn Minh Trí đã chứng minh được việc thay thế huyết tương đã giúp cải thiện thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không biến cố so với nhóm không điều trị [1]. Ngoài ra, các nghiên cứu về TTP tại Việt Nam nói chung và tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học nói riêng vẫn còn khá ít ỏi, nhất là thiếu những báo cáo về điều trị kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của phác đồ đang áp dụng hiện nay tại bệnh viện cho bệnh lý TTP.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca hồi cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán TTP được điều trị bằng thay thế huyết tương + thuốc ức chế miễn dịch tại Bệnh viện Truyền Máu

Huyết Học từ ngày 01/01/2014 đến ngày 31/12/2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bao gồm cả người lớn và trẻ em.
- Thỏa 3/5 tiêu chuẩn sau:

(1) Giảm tiểu cầu

(2) Thiếu máu tán huyết với nhiều mảnh vỡ hồng cầu trên phết máu ngoại biên, xét nghiệm Coombs trực tiếp âm tính

(3) Sốt

(4) Triệu chứng tổn thương thần kinh

(5) Triệu chứng tổn thương thận.

- Có chỉ số PLASMIC ≥ 6 điểm

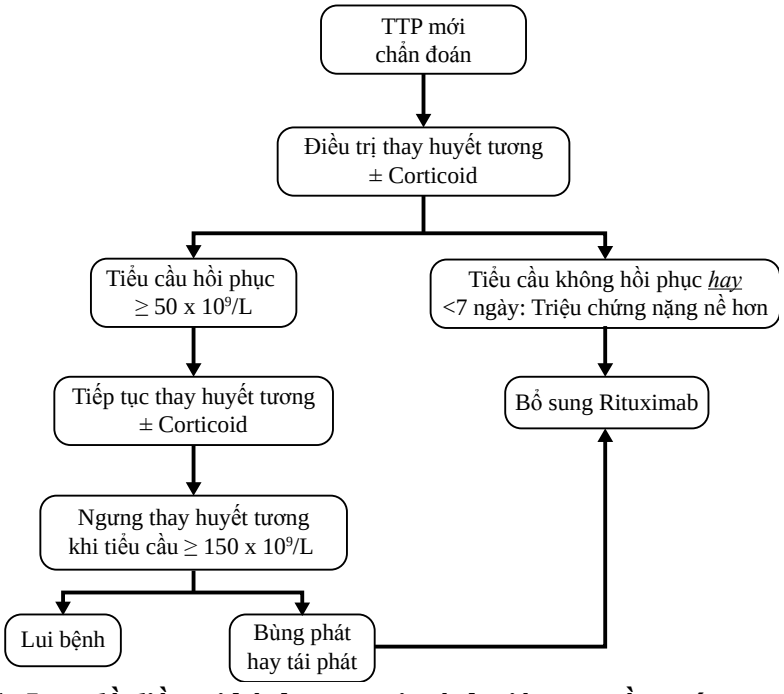
Tiêu chuẩn loại trừ:

- Người bệnh được chẩn đoán bệnh lý huyết khối vi mạch khác TTP trước khi khởi phát.
- Có tiền căn TTP bẩm sinh.
- Bệnh nhân có bệnh lý van cơ học.
- Tử vong sớm trước khi bắt đầu hoặc trong vòng 24g sau điều trị thay thế huyết tương.
- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ, rõ ràng.

2.3. Cỡ mẫu: Vì đây là bệnh hiếm nên chúng tôi chọn hết tất cả những người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh trong thời gian nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu:

- Các biến số nghiên cứu được thu thập dựa trên phiếu thu thập số liệu, thông qua hồi cứu hồ sơ bệnh án, bao gồm : tuổi, giới, nguyên nhân, triệu chứng toàn thân, các chỉ số xét nghiệm (số lượng hồng cầu, nồng độ Hb, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, tỷ lệ mảnh vỡ hồng cầu, bilirubin, Haptoglobin, LDH, test de coomb's, hoạt độ ADAMTS13), hiệu quả điều trị, tỷ lệ tái phát, tỷ lệ sống còn.
- Trong những trường hợp không trở lại tái khám, nghiên cứu viên sẽ liên lạc bằng điện thoại để xác nhận tình trạng sống của người bệnh.



Hình 1: Lưu đồ điều trị bệnh TTP tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

2.5. Xử lý số liệu: Các dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình Excel 2010 và SPSS 22. Sử dụng phương pháp Kaplan Meier để ước lượng tỷ lệ sống sót và so sánh bằng phương pháp log-rank test 2 chiều. Giá trị p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.6. Một số định nghĩa

Tiêu chuẩn xác định đáp ứng sau điều trị:

- Đáp ứng với điều trị được định nghĩa theo đồng thuận của nhóm làm việc quốc tế về ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (IWG-TTP).

+ Đáp ứng lâm sàng (Clinical response) khi có sự hồi phục về bình thường của số lượng tiểu cầu và mức LDH sau khi ngưng thay thế huyết tương.

+ Lui bệnh về lâm sàng (Clinical remission) được định nghĩa là đáp ứng lâm sàng sau khi ngưng thay thế huyết tương và duy trì được > 30 ngày. Đáp ứng lâm sàng và lui bệnh về lâm sàng đòi hỏi những tổn thương cơ quan đích nặng phải ổn định hoặc có sự cải thiện về chức năng cùng thông số xét nghiệm bình thường.

+ Kháng trị (Refractory) được định nghĩa là giảm tiểu cầu kéo dài, không thể nâng mức tiểu cầu ổn định hay số lượng tiểu cầu < 50 x 10^9/L và mức LDH tăng kéo dài > 1,5 lần giới hạn trên mặc dù đã được thực hiện 5 lần thay thế huyết tương và điều trị corticoid. Ngoài ra, những trường hợp không đạt được lui bệnh về lâm sàng hay số lượng tiểu cầu và mức LDH có cải thiện bước đầu nhưng sau đó tiếp tục xấu đi mặc dù vẫn tiếp tục điều trị thì vẫn được xem là kháng trị.

Tiêu chuẩn xác định tái phát bệnh:

- Tái phát bệnh là một biến cố quan trọng nhằm xác định thời gian sống không tái phát bệnh (RFS). Theo IWG-TTP, bệnh nhân được chẩn đoán tái phát bệnh khi có số lượng tiểu cầu cầu giảm < 150 X 10^9/L, có hay không có kèm theo triệu chứng lâm sàng sau > 30 ngày ngưng thay thế huyết tương dùng để điều trị TTP đợt cấp. Bệnh nhân thường có biểu hiện kèm theo sự tăng mức LDH.

- Thời điểm tái phát sẽ được xác định là thời điểm sớm nhất ghi nhận số lượng tiểu cầu giảm dưới < 150 X 10^9/L sau khi đã ngừng thay huyết tương > 30 ngày.

+ Tỷ lệ sống không tái phát bệnh (RFS) được xác định là tỷ lệ bệnh nhân còn sống mà không có biểu hiện bệnh trong thời gian từ lúc chẩn đoán đến lần theo dõi cuối cùng hay khi người bệnh tái phát bệnh hoặc tử vong. Biến cố nào xảy ra đầu tiên sẽ được ghi nhận.

+ Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) được xác định là tỷ lệ bệnh nhân còn sống trong khoảng thời gian từ lúc chẩn đoán đến lần theo dõi cuối cùng hoặc khi người bệnh tử vong.

2.7. Vấn đề y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức trong nghiên cứu y sinh học số 158/HĐĐĐ về việc chấp thuận các vấn đề đạo đức nghiên cứu y sinh học của Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh ngày 26 tháng 02 năm 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ ngày 01/01/2014 đến ngày 31/12/2019, 37 người bệnh chẩn đoán TTP được chọn vào trong nghiên cứu theo tiêu chuẩn nhận và loại trừ.

Đặc điểm của mẫu nghiên cứu:

Tuổi trung vị của mẫu nghiên cứu là 42 tuổi với người bệnh nữ chiếm ưu thế. Triệu chứng của người bệnh lúc chẩn đoán TTP rất đa dạng, trong đó nổi bật nhất là mệt mỏi, vàng da niêm, xuất huyết và triệu chứng thần kinh. Phần lớn xuất huyết dạng chấm hay

bầm da từng mảng. Triệu chứng thần kinh thường thấy nhất là rối loạn vận ngôn, thay đổi nhân cách hay chóng mặt. Một số đặc điểm chính của mẫu nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán bệnh được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm của mẫu nghiên cứu lúc chẩn đoán ban đầu

Đặc điểm	**n = 37**
Tuổi trung vị, năm (giới hạn)	42,0 (5 – 69)
Giới tính, n (%)	
Nam	12 (32,4)
Nữ	25 (67,6)
Nguyên nhân liên quan đến TTP, n (%)	
Do bệnh tự miễn	5 (13,5)
Không rõ nguyên nhân	32 (86,5)
Triệu chứng toàn thân, n (%)	
Mệt mỏi	37 (100)
Vàng da niêm	37 (100)
Đau đầu	19 (51,4)
Sốt	8 (21,6)
Xuất huyết	36 (97,3)
Rối loạn thần kinh	20 (54,1)

Bất thường xét nghiệm xảy ra phổ biến ở hầu hết các người bệnh lúc chẩn đoán (Bảng 2). Trong đó, thiếu máu trung bình đến nặng, giảm tiểu cầu và tán huyết biểu hiện rất nổi bật. Đạm niệu chỉ xảy ra trong 20 (54,1%) người bệnh. Xét nghiệm Coombs âm tính ở hầu hết các người bệnh. Có 18/37 người bệnh được thực hiện xét nghiệm ADAMTS13, trong đó 83,3% trường hợp ADAMTS13 dưới 5%.

Bảng 2: Bất thường xét nghiệm của mẫu nghiên cứu lúc chẩn đoán

Đặc điểm	**(n = 37)** **Trung bình ± Độ lệch chuẩn (khoảng giới hạn)**
Số lượng hồng cầu (10^{12}/L)	2,4 ± 0,4 (1,7 – 3,0)
Nồng độ hemoglobin (g/dL)	7,3 ± 1,0 (5,1 – 9,1)
Số lượng bạch cầu (10^9/L)	8,6 ± 4,5 (2,4 – 25,6)
Số lượng tiểu cầu (10^9/L)	13,6 ± 7,4 (4,0 – 45,0)
Tỷ lệ mảnh vỡ hồng cầu (%)	3,8 ± 2,2 (1 – 10)
Bilirubin toàn phần (mmol/L)	43,4 ± 18,2 (16,6 – 3,5)
Bilirubin gián tiếp (mmol/L)	35,5 ± 14,9 (13,8 – 3,5)
Haptoglobin (mg/dL)	0,09 ± 0,4 (0 – 2,5)
LDH (UI/L)	1537,3 ± 868,8 (571 – 4210,5)
Creatinin (mmol/L)	82,1 ± 25,5 (47,9 – 158,1)

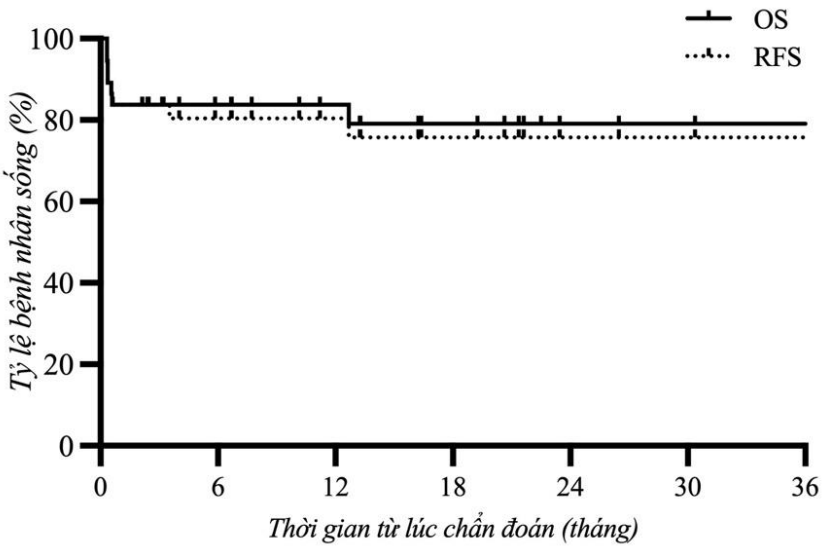
Đánh giá hiệu quả điều trị của các người bệnh trong nghiên cứu

Tất cả người bệnh (n=37) đều nhận điều trị bước đầu với thay huyết tương kết hợp với Corticoid. Tuy nhiên chỉ 21 (56,7%) đạt được đáp ứng với điều trị bước đầu. Trong 16 (43,2%) người bệnh kháng trị còn lại, 13 trường hợp sẽ được kết hợp thêm Rituximab và tiếp tục thay huyết tương. Kết quả cho thấy 10/13 (76,9%) người bệnh được bổ sung Rituximab được được lui bệnh.

Khi phân tích giai đoạn điều trị bước đầu với thay huyết tương kết hợp với Corticoid, chúng tôi ghi nhận số lần thay huyết tương trung vị là 13 (giới hạn 3 – 43) lần và tổng thể tích huyết tương trung vị được thay thế tính theo cân nặng là 754,6 (giới han: 163 – 5493,8) ml/kg. Ngoài ra, số ngày trung vị sử dụng Corticoid là 71 (giới hạn: 10 – 162) ngày. Sau 1 tuần đầu trị bước đầu, triệu chứng sốt cải thiện nhanh và hoàn toàn, tuy nhiên những triệu chứng còn lại chỉ cải thiện từ tuần thứ 2 trở đi. Thời gian trung vị hồi phục tiểu cầu về bình thường ≥ 150 x 10^9/L là 14 ngày.

Trong 13 người bệnh được bổ sung Rituximab khi kháng trị với điều trị bước đầu, 10 (76,9%) trường hợp sử dụng được 4 đợt Rituximab với thời gian trung vị từ lúc bắt đầu thay thế huyết tương đến lúc được bổ sung thuốc là 9 ngày. Số lượng tiểu cầu hồi phục về mức bình thường sau 2 đợt Rituximab và các xét nghiệm khác như nồng độ Hemoglobin, LDH và Bilirubin gián tiếp đa số đều trở về bình thường sau khi kết thúc các đợt Rituximab.

Tỷ lệ người bệnh sống toàn bộ và tỷ lệ sống không tái phát sau 2 năm lần lượt là 79,2% và 75,7% (Hình 2). Tỷ lệ tử vong toàn bộ trong nghiên cứu là 16,2%, trong đó xảy ra hầu hết trong 30 ngày đầu sau chẩn đoán.



Hình 2: Kaplan – Meier biểu diễn tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và tỷ lệ sống không tái phát bệnh (RFS)

Phân tích những yếu tố liên quan đến tỷ lệ OS và RFS, chúng tôi ghi nhận nhóm dưới 40 tuổi, giới tính nữ, không có triệu chứng thần kinh nặng lúc chẩn đoán có tỷ lệ OS và RFS cao hơn nhóm còn lại (p<0,05).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn người bệnh khởi phát bệnh ở tuổi trung niên. Tương tự những đặc điểm dịch tễ của TTP trên thế giới, TTP mắc phải thường xuất hiện ở độ tuổi trung niên sau 40 tuổi [18] . Chúng tôi cũng đã ghi nhận được 1 bệnh nhi trong nghiên cứu sau khi đã loại trừ các chẩn đoán phân biệt như HUS. Trên thế giới, những trường hợp mắc TTP ở trẻ em chủ yếu được báo cáo ca riêng lẻ, với nhiều phương pháp điều trị đa dạng [8]. TTP bẩm sinh cần được nghĩ đến ở những người bệnh trẻ em vì cách thức điều trị và theo dõi sẽ khác nhau. Thể bệnh đặc biệt này có thể nghi ngờ nếu TTP tái phát nhiều lần, hoặc dễ bị kích hoạt bởi những điều kiện như tiêm ngừa vaccine, nhiễm trùng, nhiễm siêu vi hay phẫu thuật.

Những nguyên nhân hay bệnh lý kèm theo có liên quan đến TTP lúc chẩn đoán có thể là nhiễm trùng, mang thai, nhiễm HIV, viêm tụy, ung thư và do thuốc (chẳng hạn mitomycin C, cyclosporine, quinine, clopidogrel, ticlopidine). Ngoài ra, bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng kháng phospholipid… cũng có thể xuất hiện kèm theo với TTP lúc nhập viện. Tuy nhiên, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các người bệnh được chẩn đoán TTP không rõ nguyên nhân [4, 7]. Nguyên nhân cho sự khác biệt này có thể là do đặc điểm chủng tộc ở từng vùng trên thế giới, ngoài ra còn do khả năng xét nghiệm tầm soát nguyên nhân ở mỗi quốc gia.

Trên thực tế lâm sàng ít khi gặp đầy đủ cả ngũ chứng của bệnh TTP. Những triệu chứng toàn thân ban đầu của các người bệnh trong nghiên cứu hầu hết là mệt mỏi và vàng da. Biểu hiện vàng da cùng với tăng bilirubin gián tiếp và xét nghiệm Coombs âm tính là những biểu hiện của tán huyết trong TTP. Ngoài ra, chỉ có 21% số trường hợp xuất hiện triệu chứng sốt trong ngũ chứng và 50% người bệnh có biểu hiện đau đầu. Trong một nghiên cứu tổng kết 5 năm tại Úc trên 72 người bệnh TTP, số liệu cho thấy tỷ lệ đau đầu và sốt lần lượt là 42% và 28% gần như tương tự khi so sánh với nghiên cứu của chúng tôi [4].

Hoạt độ ADAMTS13 giảm nặng dưới 10% lúc chẩn đoán là đặc điểm đặc trưng của TTP mắc phải. Việc xác định hoạt độ ADAMTS13 thấp hơn 10% kết hợp với tình trạng tán huyết và giảm tiểu cầu giúp củng cố và khẳng định chẩn đoán và loại trừ các thể TMA khác [13]. Tuy nhiên, kết quả này thường được trả về sau vài ngày khi người bệnh nhập viện cấp cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 18/37 (48,6%) người bệnh được thực hiện xét nghiệm đo hoạt độ ADAMTS13 do vấn đề xét nghiệm này chỉ được triển khai gần đây tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học. Đa số các trường hợp đều có mức ADAMTS13 dưới 5%. Nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng dù hoạt độ ADAMTS13 ≥ 10% vẫn không thể loại trừ chẩn đoán TTP [2]. Việc theo dõi động học ADAMTS13 cũng là một xét nghiệm có ý nghĩa nhằm đánh giá đáp ứng của người bệnh sau điều trị.

Theo phác đồ Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, tất cả người bệnh chẩn đoán TTP trong nghiên cứu của chúng tôi đều được thay huyết tương khá sớm. Chúng tôi duy trì việc thay huyết tương kéo dài đến 2 ngày sau khi tiểu cầu hồi phục trên 150 x 10^9/L. Việc giảm tần suất hay thể tích huyết tương trong quá trình điều trị đã được chứng minh không giúp giảm tỷ lệ tái phát [3]. Số lần thay huyết tương trung vị là 13 lần, nhiều nhất lên đến 43 lần. Việc sử dụng thay thế huyết tương tại Nhật gần như tương tự tại Việt Nam [11]. Ở

mỗi quốc gia, tùy nguồn lực sẵn có mà sẽ có những khuyến cáo phù hợp hơn. Tất cả người bệnh trong nghiên cứu đều được kết hợp corticoid cùng lúc với thay huyết tương. Hiện nay, với giả thuyết rằng corticoid giúp giảm tự kháng thể chống ADAMTS13 và cải thiện hoạt độ ADAMTS13, các phác đồ trên thế giới vẫn khuyến cáo điều trị kết hợp thay huyết tương và corticoid cho những đợt cấp TTP [11, 15]. Tuy nhiên, có rất ít thử nghiệm lâm sàng chứng minh được liệu kết hợp thay huyết tương và corticoid có hiệu quả hơn thay huyết tương đơn độc hay không. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thực tế đã chứng minh rằng việc kết hợp thay huyết tương và corticoid giúp đạt lui bệnh hoàn toàn trên 50% số người bệnh TTP.

Vai trò của rituximab trong điều trị TTP được chứng minh bởi khả năng làm giảm các tự kháng thể chống ADAMTS13 thông qua cơ chế tiêu diệt các tế bào lympho B. Rituximab có thể được dùng để điều trị bước hai ở những người bệnh không đáp ứng với thay huyết tương kết hợp với Corticoid. Hiện nay, rituximab đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị TTP bước đầu giúp giảm số đợt bùng phát cũng như giảm tỷ lệ tái phát [9]. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam, rituximab được chỉ định trong điều trị những trường hợp thất bại/tái phát sau thay huyết tương và corticoid, chủ yếu do vấn đề kinh tế. Tương tự, tại Nhật Bản, kinh tế cũng là vấn đề khiến Rituximab chưa sử dụng rộng rãi [11].

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối mặc dù là một bệnh lý lành tính nhưng nguy cơ tử vong sớm rất cao nếu không được điều trị kịp thời. So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới và Việt Nam, mặc dù các quần thể người bệnh đều có nhiều đặc điểm khác nhau và phương pháp điều trị cũng đa dạng tùy theo các phác đồ của từng trung tâm, nhưng các kết quả đều cho thấy sự hiệu quả của các phương pháp điều trị hiện nay dành cho bệnh lý TTP. Đa số các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống không tái phát đều từ 70% trở lên, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [1, 16]. Tỷ lệ này đáng khích lệ với những nổ lực chẩn đoán và điều trị sớm tại các cơ sở y tế ở Việt Nam gần đây.

V. KẾT LUẬN

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) là một cấp cứu huyết học với nguy cơ đe dọa tính mạng rất cao nếu không được can thiệp điều trị kịp thời. Nghiên cứu này bước đầu đã chứng minh hiệu quả của việc áp dụng thay huyết tương kết hợp corticoid sớm ngay sau chẩn đoán và bổ sung Rituximab trong trường hợp kháng trị. Tuy nhiên, do đây là bệnh lý hiếm gặp và thời gian theo dõi chưa đủ dài, nên nghiên cứu vẫn chưa thể phân tích sâu các mối tương quan cũng như những khía cạnh khác có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Do đó, cần có những nghiên cứu dài hơn, đa trung tâm tại Việt Nam để đưa ra được những phác đồ điều trị hợp lý và hữu hiệu và có thể áp dụng một cách rộng rãi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tôn Minh Trí,** Đánh giá hiệu quả điều trị Ban xuất huyết giãm tiểu cầu huyết khối tại Bệnh viện Chợ Rẫy, in Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú. 2018: Đại học Y Dược TP.HCM.
2. **Ayanambakkam, A., et al.,** Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS13 Activity 10%-20. Am J Hematol, 2017. 92(11): p. E644-E646.
3. **Bandarenko, N. and M.E. Brecher,** United States Thrombotic Thrombocytopenic

Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. J Clin Apher, 1998. 13(3): p. 133-41.

4. **Blombery, P., et al.,** Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. Internal Medicine Journal, 2016. 46(1): p. 71-79.
5. **Cataland, S.R., et al.,** Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Adv, 2017. 1(23): p. 2075-2082.
6. **Froissart, A., et al.,** Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Critical Care Medicine, 2012. 40(1): p. 104-111.
7. **Fujimura, Y. and M.** Matsumoto, Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. Intern Med, 2010. 49(1): p. 7-15.
8. **Horton, T.M., et al.,** Case Series of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Children and Adolescents. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2003. 25(4): p. 336-339.
9. **Lim, W., S.K. Vesely, and J.N.** George, The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2015. 125(10): p. 1526-31.
10. **Mariotte, E., et al.,** Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. Lancet Haematol, 2016. 3(5): p. e237-45.
11. **Matsumoto, M., et al.,** Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. Int J Hematol, 2017. 106(1): p. 3-15.
12. **Omri, H.E., et al.,** Efficacy and Safety of Rituximab for Refractory and Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Cohort of 10 Cases. Clinical Medicine Insights: Blood Disorders, 2015. 8.
13. **Sadler, J.E.,** Thrombotic Microangiopathies. 9th ed. ed. Williams Hematology. 2016: The McGraw-Hill Companies.
14. **Scully, M. and T.** Goodship, How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. Br J Haematol, 2014. 164(6): p. 759-66.
15. **Scully, M., et al.,** Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol, 2012. 158(3): p. 323-35.
16. **Scully, M., et al.,** A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2011. 118(7): p. 1746-1753.
17. **Scully, M., et al.,** Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. Br J Haematol, 2008. 142(5): p. 819-26.
18. **Stanley, M. and J.M. Michalski,** Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP), in StatPearls. 2020: Treasure Island (FL).

ĐẶC ĐIỂM VỊ TRÍ XUẤT HUYẾT NÃO Ở BỆNH NHI HEMOPHILIA TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Trương Thục Hiền[2], Nguyễn Minh Tuấn[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả đặc điểm vị trí xuất huyết não và tiên lượng ở bệnh nhi Hemophilia tại bệnh viện Nhi Đồng 1. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca trên 30 đợt xuất huyết não ở trẻ mắc Hemophilia tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 01/2020 đến 05/2023. **Kết quả nghiên cứu:** tỷ lệ xuất huyết não sau chấn thương chiếm 23,3% (7/30). Tỷ lệ xuất huyết dưới màng cứng chiếm cao nhất 62,2%, xuất huyết trong nhu mô não chiếm 18,9%, trong não thất 8,1%, ngoài màng cứng và khoang dưới nhện cùng chiếm 5,4%. Tỷ lệ bệnh nhi có các biến chứng cấp trên hình ảnh học sọ não là 60% (18/30), trong đó phù não chiếm 22,4%. 20/30 (66,7%) bệnh nhi hồi phục hoàn toàn sau điều trị, 26,7% trường hợp có di chứng thần kinh sau đó và có 2 trường hợp tử vong. Chúng tôi nhận thấy có mối liên hệ giữa xuất huyết não sau chấn thương với vị trí xuất huyết ngoài màng cứng (p=0,048). Có mối liên hệ giữa vị trí xuất huyết nhu mô não và trong não thất với di chứng thần kinh và tử vong với p lần lượt là 0,026 và 0,03; OR = 9 (KTC 95%; 1,33 – 61,14). Có mối liên hệ giữa biến chứng phù não với di chứng thần kinh và tử vong (p=0,002), OR = 9,33 (KTC 95%; 1,64 – 53,21). **Kết luận:** Vị trí xuất huyết dưới màng cứng và biến chứng phù não cấp trên hình ảnh học là thường gặp nhất ở bệnh nhi hemophilia có biến chứng xuất huyết não. 2/3 các trường hợp xuất huyết não hồi phục hoàn toàn sau điều trị. Xuất huyết não ngoài màng cứng ở bệnh nhi hemophilia thường khởi phát sau chấn thương. Có mối liên hệ giữa vị trí xuất huyết trong nhu mô não, trong não thất và biến chứng cấp phù não với di chứng thần kinh và tử vong.

Từ khóa: hemophilia, xuất huyết não.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE LOCATIONS IN PATIENT-WITH-HEMOPHILIA AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Objectives: The aims of this study is to describe intracranial hemorrhage locations and its prognosis in patient-with-hemophilia at Children's hospital 1. **Subjects and methods:** A descriptive study includes 30 cases patient-with-hemophilia presented with intracranial hemorrhage in Children's Hospital 1 from Jannuary 2020 to May 2023. **Results:** The proportion of intracranial hemorrhage after a traumatic brain injury is 23.3% (7/30). The proportion of epidural, subdural, subarachnoid, intra-parenchymal and intraventricular hemorrhage is 5.4%, 62.2%, 5.4%, 18.9%, 8.1%, respectively. 60% cases had acute complications on diagnostic imaging, cerebral edema had seen in 22.4% cases. Two-third patient had fully recovery after treatment, 26.7% had neurologic complications and 2 cases was death. We found a correlation between a traumatic brain injury and

[1]*Bệnh viện Nhi Đồng 1*

[2]*Bộ môn Nhi, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

Chịu trách nhiệm chính: Trương Thục Hiền

ĐT: 0929832425

Email: drthuchien@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

epidural hematoma (p=0.048). There are correlations between intra-parenchymal, intraventricular hemorrhage, cerebral edema and neurologic morbidity, mortality with p=0.026; OR = 9 (KTC 95%; 1.33 – 61.14), p=0.03 and p=0.002; OR = 9.33 (KTC 95%; 1.64 – 53.21), respectively. **Conclusion:** Subdural hemorrhage and cerebral edema are mostly seen on diagnostic imaging in patient-with-hemophilia had intracranial hemorrhage. Two-third patient had fully recovery after treatment. Epidural hematoma is usually happened after a traumatic brain injury. There are correlations between intra-parenchymal, intraventricular hemorrhage, cerebral edema and neurologic morbidity, mortality.

Keywords: hemophilia, intracranial hemorrhage, intracerebral hemorraghe.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia là một bệnh hiếm, di truyền theo nhiễm sắc thể giới tính X, đặc trưng bởi sự thiếu hụt yếu tố VIII, gọi là Hemophilia A, hay thiếu yếu tố IX, gọi là Hemophilia B. Sự thiếu hụt yếu tố đông máu là kết quả của đột biến gây bệnh trên gen F8 hay F9 [1]. Việc thiếu hụt yếu tố VIII hay yếu tố IX làm ảnh hưởng đến con đường đông máu nội sinh biểu hiện với aPTT kéo dài trên xét nghiệm đông máu [2].

Theo thời gian, các phương thức điều trị Hemophilia có nhiều bước tiến rõ rệt [11], việc điều trị dự phòng với yếu tố đông máu cô đặc giúp làm giảm đáng kể biến chứng cơ khớp [12], tăng chất lượng cuộc sống [3] cũng như làm giảm tỷ lệ xuất huyết não [4]. Tuy nhiên, khi xảy ra, xuất huyết não vẫn được xem là một trong những tình huống nguy hiểm, có tỉ lệ tử vong và di chứng cao [1], [4]. Theo nghiên cứu về các nguyên nhân gây tử vong trên dân số Hemophilia ở Brazil của tác giả Santo, xuất huyết não là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong ở bệnh nhân Hemophilia, chiếm đến 26,3% trường hợp, tương đương với tỷ lệ tử vong do xuất huyết ở tất cả vị trí khác cộng lại [5]. Tỷ lệ tử vong do xuất huyết não ở bệnh nhân hemophilia được ước tính cao gấp 3,5 lần dân số chung [6].

Một nghiên cứu hồi cứu – tiến cứu thu thập dữ liệu trong 10 năm từ 13 trung tâm quản lý Hemophilia ở Ý gồm 46 bệnh nhân Hemophilia có biến chứng xuất huyết não của Zanon và cộng sự năm 2022 cho thấy tỷ lệ di chứng và tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ em ≤16 tuổi lần lượt là 33,4% và 6,7%, trong đó, di chứng não chiếm 20% [7]. Nghiên cứu khác với thiết kế tương tự trên dân số Pháp của tác giả Stieltjes và cộng sự còn cho thấy tỷ lệ tử vong cao hơn, lần lượt là 15,6% ở nhóm trẻ ≤2 tuổi và 7,7% ở nhóm trẻ >2-15 tuổi [8].

Hơn thế nữa, nghiên cứu từ các nước đang phát triển cho thấy tỷ lệ mới mắc và tử vong do xuất huyết não cao hơn đáng kể so với các nước có thu nhập cao [9]. Theo dữ liệu từ một nghiên cứu hồi cứu gồm 29 bệnh nhân hemophilia có biến chứng xuất huyết não tại Nepal từ năm 2008-2020 của Sharma Poudyal và cộng sự, tỷ lệ tử vong lên đến 31% [10].

Việt Nam cũng là một nước đang phát triển, có thu nhập trung bình - thấp như quốc gia ở vùng Nam Á – Nepal. Tuy nhiên, vấn đề xuất huyết não trên bệnh nhân Hemophilia tại Việt Nam, thậm chí là ở thủ đô và các thành phố lớn vẫn chưa thực sự được quan tâm đúng mức. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Đặc điểm vị trí xuất huyết não ở bệnh nhi hemophilia tại Bệnh viện Nhi Đồng 1".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca trên 30 đợt xuất huyết não của trẻ mắc Hemophilia tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 01/2020 đến 05/2023.

Đối tượng nghiên cứu

Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân nhập khoa Sốt xuất huyết - Huyết học Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 01/2020 đến 05/2023 thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân Hemophilia A hay Hemophilia B nhập khoa Sốt xuất huyết - Huyết học Bệnh viện Nhi Đồng 1 được chẩn đoán xác định xuất huyết não trên hình ảnh học (siêu âm qua thóp, CT-scan hoặc MRI sọ não).

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân có tình trạng rối loạn đông máu bẩm sinh, mắc phải khác ngoài Hemophilia như: thiếu yếu tố VII, XIII,… [7].

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện theo phương pháp mô tả hàng loạt ca, có phân tích.

Kỹ thuật chọn mẫu : Chọn mẫu thuận tiện, không xác suất trong dân số chọn mẫu.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu lấy trọn.

Xử lý số liệu

Mỗi bệnh nhân được mã hoá với mã nhất định, tạo mã cho các giá trị biến số.

Số liệu được quản lý và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0.

Các biến số định tính: số liệu sẽ được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm. So sánh các nhóm bằng phép kiểm tra chính xác Fisher hoặc Chi-bình phương.

Các biến số định lượng: số liệu sẽ được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn, so sánh các nhóm bằng phép kiểm t nếu biến số tuân theo quy luật phân phối chuẩn. Nếu không theo quy luật phân phối chuẩn, số liệu sẽ được trình bày dưới dạng số trung vị, bách phân vị 25-75, so sánh giữa 2 nhóm bằng phép kiểm Mann-Whitney.

Y đức: Nghiên cứu đã được Hội đồng Y đức Bệnh viện Nhi Đồng 1 chấp thuận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/2020 đến 05/2023, có 21 bệnh nhi với 30 đợt nhập viện vì xuất huyết não ở trẻ mắc Hemophilia được chẩn đoán xác định bằng phương tiện hình ảnh học (siêu âm xuyên thóp, chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ sọ não). Hemophilia A chiếm 27/30 trường hợp (90%), 10% là hemophilia B. Về mức độ nặng, đa số bệnh nhi mắc Hemophilia mức độ trung bình 22/30 (73,3%), mức độ nặng chiếm 7/30 (23,3%), bên cạnh đó, có 1 trường hợp Hemophilia mức độ nhẹ xuất huyết não sau chấn thương. Độ tuổi trung vị của các đợt xuất huyết não là 36,5 tháng tuổi (3 - 166 tháng tuổi). Tỷ lệ bệnh nhi bị xuất huyết não tái phát là 14/21 trường hợp (66,7%). Xuất huyết não sau chấn thương chiếm 23,3% đợt xuất huyết (7/30).

Đặc điểm vị trí xuất huyết não trên hình ảnh học sọ não

Bệnh nhi Hemophilia được phát hiện xuất huyết não qua chụp cắt lớp vi tính sọ não chiếm 29/30 đợt (96,7%), siêu âm xuyên thóp chiếm 7/30 đợt và cộng hưởng từ sọ não là 3/30. Một trường hợp bệnh nhi không phát hiện được hình ảnh xuất huyết trên siêu âm xuyên thóp nhưng sau đó được chẩn đoán xác định xuất huyết não bằng chụp cắt lớp vi tính sọ não.

Bảng 1. Đặc điểm vị trí xuất huyết não

Vị trí xuất huyết	Số vị trí xuất huyết (n=37)	Tỉ lệ % vị trí xuất huyết
Ngoài màng cứng	2	5,4%
Dưới màng cứng	23	62,2%
Khoang dưới nhện	2	5,4%
Nhu mô não	7	18,9%
Trong não thất	3	8,1%

Xuất huyết não dưới màng cứng thường gặp nhất, kế đến là xuất huyết trong nhu mô não. Xuất huyết ngoài màng cứng và xuất huyết khoang dưới nhện ít gặp hơn.

Bảng 2. Mối liên hệ giữa vị trí xuất huyết não và nguyên nhân xuất huyết não

Vị trí xuất huyết (n=37)	Không chấn thương (n=29)	Chấn thương (n=8)	p
Ngoài màng cứng	**0**	**2**	**0,048**
Dưới màng cứng	17	6	0,518
Khoang dưới nhện	2	0	0,582
Nhu mô não	7	0	0,096
Trong não thất	3	0	1,000

Có mối liên hệ giữa xuất huyết ngoài màng cứng với nguyên nhân do chấn thương ở bệnh nhân hemophillia có xuất huyết não (p= 0,048).

Đặc điểm biến chứng cấp trên hình ảnh học sọ não

Có 60% (18/30) đợt xuất huyết não, trẻ xuất hiện biến chứng cấp trên hình ảnh học.

Bảng 3. Đặc điểm biến chứng cấp trên hình ảnh học sọ não

Biến chứng cấp trên hình ảnh học sọ não	Số biến chứng (n=49)	Tỉ lệ % biến chứng
Đẩy lệch đường giữa	9	18,4%
Phù não	11	22,4%
Xẹp não thất cùng bên xuất huyết	6	12,2%
Dãn não thất đối bên xuất huyết	9	18,4%
Thoát vị dưới liềm đại não	7	14,3%
Thoát vị qua lều tiểu não	7	14,3%

Các biến chứng phù não, đẩy lệch đường giữa, dãn não thất đối bên xuất huyết thường gặp nhất. Các biến chứng ít gặp hơn là thoát vị dưới liềm đại não, thoát vị qua lều tiểu não và xẹp não thất cùng bên xuất huyết.

Đặc điểm tiên lượng

Tỉ lệ bệnh nhi Hemophilia xuất huyết não hồi phục hoàn toàn chiếm 66,7% (20/30), 26,7% trẻ có di chứng thần kinh sau xuất huyết và 2/30 trẻ tử vong.

Bảng 4. Mối liên hệ giữa vị trí xuất huyết não và di chứng thần kinh/tử vong

Vị trí xuất huyết (n=37)	Không di chứng (n=23)	Di chứng thần kinh/ tử vong (n=14)	p
Ngoài màng cứng	2	0	0,54
Dưới màng cứng	17	6	0,181
Khoang dưới nhện	2	0	0,54
Nhu mô não	**2**	**5**	**0,026**
Trong não thất	**0**	**3**	**0,03**

Có mối liên hệ giữa xuất huyết nhu mô não với di chứng thần kinh và tử vong ở bệnh nhân Hemophillia có xuất huyết não (p=0,026); OR = 9 (KTC 95% 1,33 – 61,14).

Có mối liên hệ giữa xuất huyết trong não thất với di chứng thần kinh và tử vong ở bệnh nhân Hemophillia có xuất huyết não (p=0,03).

Bảng 5. Mối liên hệ giữa biến chứng cấp trên hình ảnh học sọ não và di chứng thần kinh/tử vong

Biến chứng cấp trên hình ảnh học sọ não (n=49)	Không di chứng (n=28)	Di chứng thần kinh/tử vong (n=21)	p
Đẩy lệch đường giữa	6	3	1,000
Phù não	**4**	**7**	**0,002**
Xẹp não thất cùng bên xuất huyết	5	1	0,03
Dãn não thất đối bên xuất huyết	4	5	0,091
Thoát vị dưới liềm đại não	3	4	0,181
Thoát vị qua lều tiểu não	6	1	0,372

Có mối liên hệ giữa biến chứng phù não với di chứng thần kinh và tử vong ở bệnh nhân hemophillia có xuất huyết não (p=0,002) * , OR = 9,33 (KTC 95% 1,64 – 53,21).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung vị của bệnh nhân xuất huyết não là 36,5 tháng tuổi (3 - 166 tháng tuổi), phần lớn bệnh nhi mắc Hemophilia mức độ trung bình (73,3%). Xuất huyết não sau chấn thương chiếm 23,3% đợt xuất huyết (7/30). Kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu của tác giả N. Stieltjes thực hiện tại Pháp với 123 đợt xuất huyết não trên 106 bệnh nhân, hơn 2/3 bệnh nhân xuất huyết não mắc Hemophilia mức độ nặng, 57,7% bệnh nhân xuất huyết não có chấn thương trước đó [8]. Nghiên cứu của S. V. Antunes và cs. năm 2003 cũng ghi nhận tất cả bệnh nhân xuất huyết não mắc Hemophilia mức độ nặng, trong đó 95,5% đợt xuất huyết ở bệnh nhân Hemophilia A, tuổi trung bình của bệnh nhân xuất huyết não là 10,6 tuổi (4 ngày – 49 tuổi). Tuổi trung bình trong nghiên cứu tại Brazil cao hơn nghiên cứu của chúng tôi do S. V. Antunes khảo sát tất cả bệnh nhân Hemophilia cả người lớn và trẻ em. Nghiên cứu của S.V. Antunes cho kết quả có 6/35 bệnh nhân xuất huyết não tái phát, chiếm 17,1%, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi 66,7% [13]. Nghiên cứu của B. S. Poudyal và cs. tại Nepal năm công bố năm 2021 cho thấy tuổi trung vị của bệnh nhi Hemophilia xuất huyết não là 9 tuổi (2-18 tuổi), cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [10]. Nguyên nhân xuất huyết não do chấn thương chiếm 27,6% trường hợp, tương đương với số liệu được báo cáo từ nghiên cứu của chúng tôi.

Đặc điểm vị trí xuất huyết não trên hình ảnh học sọ não

Bệnh nhi Hemophilia được chẩn đoán xác định bằng chụp cắt lớp vi tính sọ não chiếm tỷ lệ cao nhất (96,7%). Năm 2015, N. Stieltjes và cs. cũng báo cáo tỉ lệ tương tự với nghiên cứu của chúng tôi (95,1%) [8].

Về vị trí xuất huyết não, chúng tôi ghi nhận xuất huyết dưới màng cứng chiếm tỉ lệ cao nhất 63%, điều này khác với nghiên cứu của tại cộng đồng bệnh nhi Hemophilia tại Pháp. N. Stieltjes ghi nhận xuất huyết trong nhu mô não chiếm tỉ lệ cao nhất lên đến 46,2% trường hợp, kế đến là xuất huyết dưới màng cứng [8]. Nghiên cứu của S. V. Antunes và cs. năm 2003 tại Brazil ghi nhận có 26,7% bệnh nhân xuất huyết não dưới màng cứng, chiếm tỉ lệ cao nhất so với các vị trí khác, tương tự với nghiên cứu của chúng tôi [13]. Tuy nhiên, nghiên cứu của B. S. Poudyal và cs. tại Nepal lại cho thấy xuất huyết trong nhu mô não chiếm tỉ lệ cao nhất (37,9%), kế đến là xuất huyết dưới màng cứng (20,6%) [10].

Đặc điểm tiên lượng

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỉ lệ bệnh nhi Hemophilia xuất huyết não hồi phục hoàn toàn chiếm 66,7% (20/30), 26,7% trẻ có di chứng thần kinh sau xuất huyết, và 2/30 trẻ tử vong. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của N. Stieltjes năm 1991 – 2001, với tỉ lệ bệnh nhi hồi phục hoàn toàn sau 1 năm là 58,5%, tuy nhiên, tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu này cao hơn so với tỉ lệ di chứng thần kinh [8]. Nghiên cứu ở cộng đồng Hemophilia tại Nepal cũng cho thấy tỉ lệ tử vong sau xuất huyết não lên đến 31%, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi [10].

V. KẾT LUẬN

Xuất huyết não vẫn còn là một trong những vấn đề đáng lo ngại ở cộng đồng bệnh nhân Hemophilia. Vị trí xuất huyết dưới màng cứng và biến chứng phù não cấp trên hình ảnh học là thường gặp nhất ở bệnh nhi Hemophilia có biến chứng xuất huyết não. 2/3 các trường hợp xuất huyết não hồi phục hoàn toàn sau điều trị. Xuất huyết não ngoài màng cứng ở bệnh nhi Hemophilia thường khởi phát sau chấn thương. Có mối liên hệ giữa vị trí xuất huyết trong nhu mô não, trong não thất và biến chứng cấp phù não với di chứng thần kinh và tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Srivastava A. et al.** (2020), "WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition", Haemophilia. 26 Suppl 6, pp. 1-158.
2. **Susmita N. Sarangi S. S. A.** (2022), "Disorders of coagulation", trong Jeffrey M. Lipton Jonathan D. Fish, Philip Lanzkowsky, chủ biên, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Elsevier, pp. 287-340.
3. **Stasyshyn O. et al.** (2014), "Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study", Haemophilia. 20 (5), pp. 644-650.
4. **Zanon E. et al.** (2019), "Intracranial haemorrhage in children and adults with

haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years ", Blood Transfus. 17 (5), pp. 378-384.

5. **Santo A. H.** (2021), "Causes of death and mortality trends related to hemophilia in Brazil, 1999 to 2016", Hematol Transfus Cell Ther. 43 (2), pp. 171-178.
6. **Loomans J. I. et al.** (2017), "Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients ", J Thromb Haemost. 15 (6), pp. 1115-1122.
7. **Zanon E. et al.** (2022), "Intracranial Haemorrhage in Haemophilia Patients Is Still an Open Issue: The Final Results of the Italian EMO.REC Registry", J Clin Med. 11 (7).
8. **Stieltjes N. et al.** (2005), "Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death", Haemophilia. 11 (5), pp. 452-458.
9. **Zwagemaker A. F. et al.** (2021), "Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis", Blood. 138 (26), pp. 2853-2873.
10. **Sharma Poudyal B. et al.** (2021), "Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Nepal: Challenges and future direction", Haemophilia. 27 (5), pp. e630-e631.
11. **Ozelo M. C. et al.** (2022), "Impact of novel hemophilia therapies around the world", Res Pract Thromb Haemost. 6 (3), pp. e12695.
12. **Gringeri A. et al.** (2011), "A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study) ", J Thromb Haemost. 9 (4), pp. 700-710.
13. **Antunes S. V. et al.** (2003), "Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil", Haemophilia. 9 (5), pp. 573-577.

THỰC TRẠNG CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA NGƯỜI BỆNH GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Thục Đoan[1], Vương Thảo Nguyên[1], Nguyễn Quốc Vụ Khanh[1], Trần Thị Thiên Kim[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống (CLCS) của người bệnh Giảm tiểu cầu miễn dịch (GTCMD) người lớn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Thiết kế và Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, sử dụng phiên bản tiếng Việt của bộ câu hỏi SF-36 để đo lường và so sánh CLCS của người bệnh GTCMD người lớn với nhóm chứng phù hợp về tuổi và giới. Mối liên quan giữa tình trạng cắt lách, thời gian mắc bệnh, số lượng tiểu cầu (SLTC), tác dụng phụ của điều trị, thu nhập bình quân với CLCS của người bệnh cũng được khảo sát. **Kết quả:** Nghiên cứu bao gồm 71 người bệnh GTCMD và 101 người khỏe mạnh. Người bệnh GTCMD đạt điểm kém hơn bảy trên tám lĩnh vực CLCS, bao gồm sức khỏe liên quan hoạt động chức năng (HĐCN), giới hạn hoạt động do khiếm khuyết chức năng (GHCN), cảm nhận đau đớn (CNĐĐ), tự đánh giá sức khoẻ tổng quát (SKTQ), sức khoẻ liên quan hoạt động xã hội (HĐXH), giới hạn hoạt động do khiếm khuyết tâm lý (GHTL), cảm nhận sức sống (CNSS) (P <0,01). Ba phân nhóm người bệnh theo số lượng tiểu cầu cũng có sự khác biệt đáng kể về HĐCN, GHCN, CNĐĐ, SKTQ, HĐXH, GHTL, CNSS (P<0,05). Nhóm bệnh GTCMD cấp có điểm GHCN và GHTL thấp hơn so với nhóm GTCMD dai dẳng/mạn tính (P <0,05). Tuổi là một yếu tố dự đoán làm giảm HĐCN và GHCN, trong khi SLTC thấp ảnh hưởng tiêu cực đáng kể trong cả tám lĩnh vực. Các tác dụng phụ ở mắt, cắt lách và thu nhập của người bệnh cũng ảnh hưởng đến CLCS. Cảm giác lo lắng chủ quan về xuất huyết có tác động bất lợi đến CLCS.

Từ khóa: Giảm tiểu cầu miễn dịch, Chất lượng cuộc sống, Bộ câu hỏi SF-36

SUMMARY

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA PATIENTS AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: The aim of this study was to assess the health-related quality of life (HRQOL) of adult patients with immnune thrombocytopenic purpura (ITP) at Blood Transfusion Hematology Hospital. **Research design and Methods:** This was a cross-sectional, descriptive study using the Vietnamese version of Medical Outcome Study SF-36 form (SF-36) to measure and compare adult ITP patients' HRQOL to age and gender matched controls. Associations between splenectomy status, duration of illness, platelet count, treatments' side effects and personal income with ITP patients' HRQOL were also examined. **Results:** This analysis included 71 GTCMD patients and 101 controls. ITP patients scored worse on seven

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thục Đoan
ĐT: 0937672544
Email: doanTT@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 18/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

of eight SF-36 domains, including physical functioning (SF), role limitations due to physical problems (RP), body pain (BP), general health perception (GH), social functioning (SF), and role limitations due to emotional problems (RE) (all P<0,01). Meanwhile through classification with platelet count, three subgroups of patients also experienced significant differences in SF, RP, BP, GH, SF, RE from the eight domains (all P<0.05). Acute ITP patients reported clinically meaningful impairments in RP and RE compared to persistent and chronic ones (all P<0,05). Age was a negative predictor of PF and RP while current platetlet count was a significant negative of all eight dimensions. Moreover, the ocular side effects, splenectomy and personal income also influenced the HRQOL scores. The subjective feeling of fear about bleeding had a detrimental impact on HRQOL.

Keywords: Idiopathic thrombocytopenic purpura; health-related quality of life, SF-36

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune thrombocytopenic purpura - GTCMD) là một trong những rối loạn tự miễn mắc phải thường gặp nhất, làm giảm tiểu cầu lưu hành ở máu ngoại biên. Cơ chế gây bệnh do tự kháng thể gắn kết với kháng nguyên màng tiểu cầu, làm tiểu cầu bị tăng bắt giữ ở lách và bị tăng thực bào bởi đại thực bào đơn nhân, từ đó gây giảm tiểu cầu ở máu ngoại biên và xuất hiện tình trạng xuất huyết [4]. Theo International Working Group (IWG), chẩn đoán GTCMD khi số lượng tiểu cầu dưới 100 x 10^9/L và không có nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu. Bệnh gặp ở cả người lớn và trẻ em. Ở người lớn bệnh khởi phát âm thầm và rất hiếm khi tự hồi phục. Bệnh ở bất kỳ độ tuổi nhưng thường gặp nhất ở phụ nữ 20 - 40 tuổi, tỷ lệ nữ gấp 3 lần nam [1]. Theo hướng dẫn của Hiệp hội huyết học Hoa kỳ, GTCMD được phân thành 3 giai đoạn: giai đoạn cấp tính từ lúc bắt đầu được chẩn đoán đến 3 tháng; giai đoạn dai dẳng là từ 3 tháng đến 12 tháng; giai đoạn mạn tính là từ sau 12 tháng [6]

Hiện nay nhóm thuốc Corticoid vẫn là phương pháp lựa chọn đầu tiên trong điều trị GTCMD, theo sau đó là các phương pháp khác như truyền Immunoglobulin (IVIG), cắt lách, AntiD, các thuốc ức chế miễn dịch, các kháng thể đơn dòng chống tế bào B và đồng vận thụ thể thrombopoietin. Giảm thiểu độc tính liên quan đến điều trị trong khi đạt được số lượng tiểu cầu không gây xuất huyết là mục tiêu điều trị thiết yếu. SLTC thấp hơn đồng nghĩa với nguy cơ xuất huyết cao hơn ở người bệnh GTCMD và tiên lượng xấu hơn. Tuy nhiên, do GTCMD là bệnh lành tính và mạn tính ở người lớn, việc điều trị tối ưu nhất không nên chỉ tập trung vào số lượng tiểu cầu mà còn phải cải thiện chất lượng cuộc sống (CLCS) của người bệnh. Đánh giá CLCS của người bệnh GTCMD sẽ giúp chúng tôi xác định mục tiêu điều trị, từ đó cải thiện phương pháp và kết quả điều trị của người bệnh. Vì vậy nhóm nghiên cứu quyết định thực hiện đề tài *"Thực trạng chất lượng cuộc sống của người bệnh Giảm tiểu cầu miễn dịch tại bệnh viện Truyền máu Huyết Học"* để hiểu rõ vấn đề này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Nhóm GTCMD: Người bệnh từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định Giảm tiểu cầu miễn dịch, cả người bệnh nội trú và ngoại trú tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ đầu tháng 1/2023 đến hết tháng 06/2023. Nhóm chứng: Người khỏe mạnh từ 16 tuổi trở lên

trong cộng đồng, có độ tuổi và tỉ lệ giới tính tương đương với nhóm GTCMD. Người bệnh tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh không đồng ý thực hiện phỏng vấn nghiên cứu, người bệnh không hoàn thành đầy đủ bảng câu hỏi, người bệnh rối loạn tri giác hoặc rối loạn tâm thần ảnh hưởng đến quá trình thu thập thông tin chính xác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học trong thời gian từ tháng 01/2023 đến tháng 06/2023.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu cắt ngang, mô tả, phỏng vấn trực tiếp.

2.2.3. Công cụ thu thập thông tin

Tất cả các đối tượng nghiên cứu được yêu cầu hoàn thành phiên bản tiếng Việt của bộ câu hỏi SF-36 đã được tác giả Võ Tuấn Khoa và Nguyễn Thy Khuê chuyển ngữ theo quy trình chặt chẽ và thẩm định về tính tin cậy và giá trị có thể dùng trong các nghiên cứu về đánh giá chất lượng cuộc sống tại Việt Nam [1]. SF-36 (Medical Outcomes Trust, Boston, MA, USA) là một bảng câu hỏi chung, đa năng, được thiết kế vào những năm 1980 và được sử dụng rộng rãi để đo lường tình trạng sức khỏe. Giá trị và độ tin cậy của bảng câu hỏi đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu trước đây. Bộ câu hỏi Short Form Health Survey (SF-36) là một thang đo tổng quát gồm 36 câu hỏi đánh giá 8 lĩnh vực sức khoẻ bao gồm sức khỏe liên quan hoạt động chức năng, giới hạn hoạt động do khiếm khuyết chức năng, cảm nhận đau đớn, tự đánh giá sức khoẻ tổng quát, sức khoẻ liên quan hoạt động xã hội, giới hạn hoạt động do khiếm khuyết tâm lý, cảm nhận sức sống (CNSS) và sức khoẻ tâm thần tổng quát (TTTQ). Điểm sức khỏe thể chất (SKTC) là trung bình cộng của 4 lĩnh vực HĐCN, GHCN, CNĐĐ và SKTQ. Điểm sức khỏe tinh thần (SKTT) là trung bình cộng của 4 lĩnh vực: HĐXH, GHTL, CNSS và TTTQ. Điểm CLCS là trung bình cộng của 2 điểm SKTC và SKTT. Cách đánh giá mức độ CLCS quy định như sau: Từ 0 – 25: CLCS kém; Từ 26 – 50: CLCS trung bình kém; Từ 51 – 75: CLCS trung bình khá; Từ 76 – 100: CLCS khá, tốt [1].

Ngoài ra, các yếu tố bao gồm tuổi, giới tính, trình độ văn hóa, thu nhập bình quân, tình trạng tham gia bảo hiểm, giai đoạn bệnh, mức độ lo lắng xuất huyết sẽ xảy ra, số lượng tiểu cầu hiện tại, các phương pháp đã và đang điều trị, tác dụng phụ (TDP) gặp phải trong quá trình điều trị cũng được thiết kế trong bộ câu hỏi.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được thu thập bằng Excel và được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Các thống kê mô tả được thực hiện thông qua tính toán giá trị trung bình, độ lệch chuẩn cho các biến định lượng và tỷ lệ % cho các biến định tính. Phân tích đơn biến gồm kiểm định t-test độc lập và ANOVA. Hệ số tương quan Pearson được sử dụng nhằm đo lường mối quan hệ thống kê giữa biến phụ với các biến liên tục. P-value < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong số 74 người bệnh GTCMD, 71 người bệnh hoàn thành đầy đủ bảng khảo sát được đưa vào nghiên cứu, 3 người bệnh không hoàn thành đầy đủ các câu hỏi bị loại khỏi nghiên cứu. Tỉ lệ hoàn thành khảo sát là 96% (71/74). 20 người bệnh (28,2%) ở khu vực nội trú, 51 người bệnh (71,8%) ở khu vực ngoại trú. Tuổi trung bình của người

bệnh là 37±14,5 tuổi, tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 32,2±15,2 tuổi, nữ giới chiếm phần lớn với tỉ lệ 77,5%. Tất cả người bệnh đều có bảo hiểm y tế. Phần lớn người bệnh có trình độ văn hóa phổ thông và thu nhập bình quân từ 5-10 triệu mỗi tháng. Tỷ lệ người bệnh GTCMD giai đoạn mạn chiếm đa số trong nghiên cứu. 93% người bệnh gặp ít nhất một TDP trong quá trình điều trị, trong đó thường gặp nhất là Giữ nước/Tăng cân. Phần lớn người bệnh có số lượng tiểu cầu dao động trong khoảng 30 –100 ở lần xét nghiệm gần nhất. Tất cả người bệnh đều đã từng được điều trị với Prednisone, 62% người bệnh từng được truyền tiểu cầu và 2% người bệnh đã được phẫu thuật cắt lách. Đặc điểm của người bệnh GTCMD được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của người bệnh GTCMD và nhóm chứng

	Nhóm GTCMD		**Nhóm chứng**	
	Số lượng (n)	**Tỷ lệ (%)**	**Số lượng (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Giới				
Nam	16	22,5	23	22,8
Nữ	55	77,5	78	77,2
Tuổi (trung bình)	37±14,5	--	35,5±10,9	--
Trình độ văn hóa				
Phổ thông	47	66,2	40	39,6
Đại học	19	26,8	45	44,6
Sau đại học	5	7,0	16	15,8
Thu nhập				
< 5 triệu	18	25,4	9	8,9
5 – 10 triệu	23	32,4	32	31,7
10 – 20 triệu	10	14,1	30	29,7
> 20 triệu	7	9,9	9	8,9
Chưa thu nhập	13	18,3	21	20,8
Bảo hiểm y tế				
Có	71	100	93	92,1
Không	0	0	8	7,9
Tuổi chẩn đoán GTCMD (trung bình)	32,2±15,2	--	--	--
Giai đoạn bệnh			--	--
Cấp tính	16	22,5	--	--
Dai dẳng	7	9,9	--	--
Mạn tính	48	67,6	--	--
Tác dụng phụ của thuốc				
Giữ nước/Tăng cân	57	80,3	--	--
Khó ngủ	23	32,4	--	--
Tăng men gan	23	32,4	--	--
Viêm dạ dày	22	31,0	--	--

TDP trên mắt	20	28,2	--	--
Nổi mụn	18	25,4	--	--
Loãng xương	16	22,5	--	--
Bứt rứt	14	19,7	--	--
Rạn da	13	18,3	--	--
Tăng huyết áp	13	18,3	--	--
Tăng đường huyết	6	8,5	--	--
Không gặp biến chứng	5	7,0	--	--
Rậm lông	1	1,4	--	--
Số lượng tiểu cầu hiện tại				
SLTC < 30 x 10^9/L	16	22,5	--	--
SLTC 30 – 100 x 10^9/L	32	45,1	--	--
SLTC > 100 x 10^9/L	23	32,4	--	--
Phương pháp đã và đang điều trị				
Prednisone	71	100	--	--
Dexamethason	23	32,4	--	--
IVIG	5	7,0	--	--
Cắt lách	2	2,8	--	--
Truyền tiểu cầu	44	62,0	--	--
Khác	8	11,3	--	--
Mức độ lo lắng xuất huyết				
Hoàn toàn không lo lắng	15	21,1	--	--
Hơi lo lắng	21	29,6	--	--
Lo lắng	28	39,4	--	--
Cực kỳ lo lắng	7	9,9	--	--

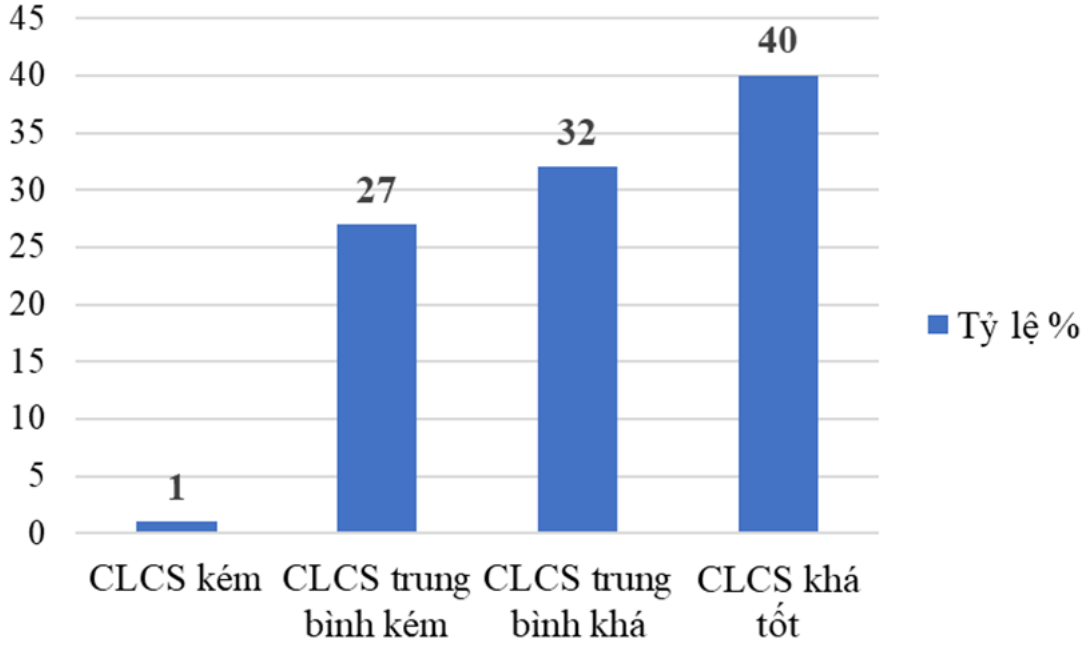
3.2. So sánh CLCS giữa người bệnh GTCMD và người khỏe mạnh

Điểm SF-36 trong 8 lĩnh vực được so sánh giữa nhóm người bệnh GTCMD và 101 người khỏe mạnh ở nhóm chứng.

Bảng 2. So sánh điểm CLCS giữa nhóm GTCMD và nhóm khỏe mạnh

	Nhóm GTCMD	**Nhóm khỏe mạnh**	**Sai phân trung bình**	**P-value**
HĐCN	67,9 ± 21,6	81,3 ± 16,3	-13,4	0,000
GHCN	64,4 ± 41,3	80 ± 31,4	-15,5	0,006
CNĐĐ	77,7 ± 22	85,8 ± 17,3	-8,1	0,008
SKTQ	48 ± 19	58,8 ± 14,7	-10,7	0,000
SKTC	64,5 ± 20,8	76,5 ± 14,2	-7,8	0,024
CNSS	56,8 ± 19,6	65,3 ± 15,6	-8,6	0,002
HĐXH	73,9 ± 20,5	81.7 ± 16.2	-7,7	0,006
GHTL	62,4 ± 41,4	81,8 ± 28,9	-19,4	0,000
TTTQ	65,2 ± 19,4	68,3 ± 14,6	-3,1	0,231
SKTT	64,6 ± 20,8	74,3 ± 13,9	-5,0	0,079
CLCS	**64,6 ± 19,9**	**75,4 ± 12,9**	**-10,8**	**0,000**

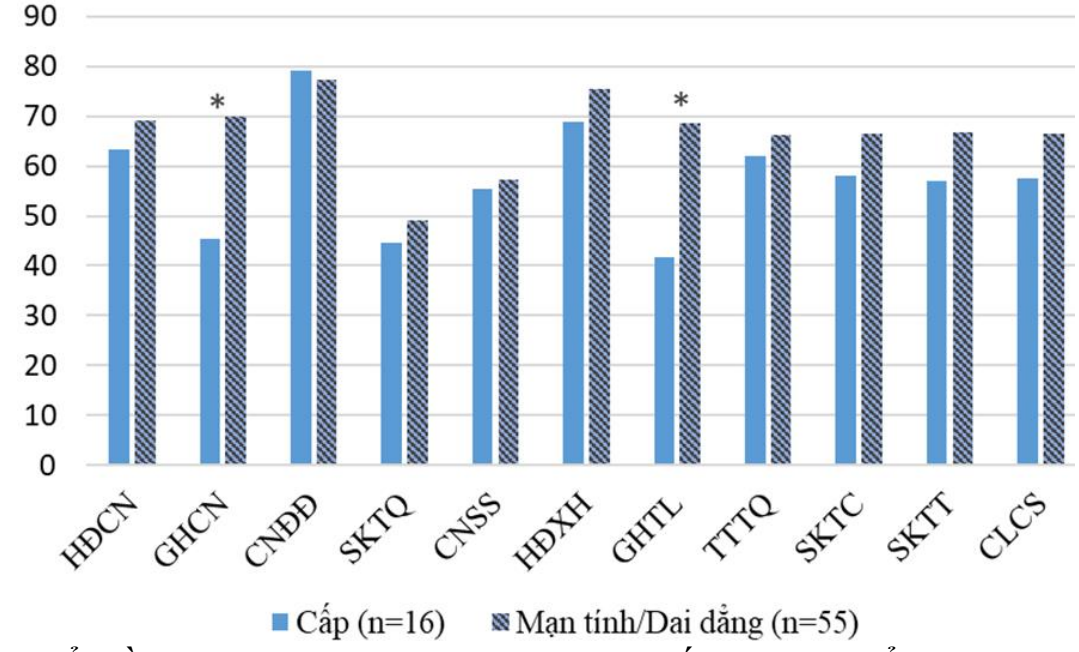
Kết quả cho thấy nhóm GTCMD có điểm số CLCS thấp hơn trong 7 lĩnh vực so với nhóm khỏe mạnh, ngoại trừ sức khỏe tâm thần tổng quát. Điểm CLCS của người bệnh GTCMD thuộc nhóm trung bình khá, điểm cao nhất ở lĩnh vực cảm nhận đau đớn (CNĐĐ) và thấp nhất ở lĩnh vực tự đánh giá sức khỏe tổng quát (SKTQ)



Biểu đồ 1. Phân loại mức độ CLCS theo điểm SF36 của người bệnh GTCMD

CLCS khá tốt chiếm tỉ lệ cao nhất 40%, theo sau đó lần lượt là CLCS trung bình khá chiếm 32% và trung bình kém 27%; và chiếm tỉ lệ thấp nhất là CLCS kém với 1%

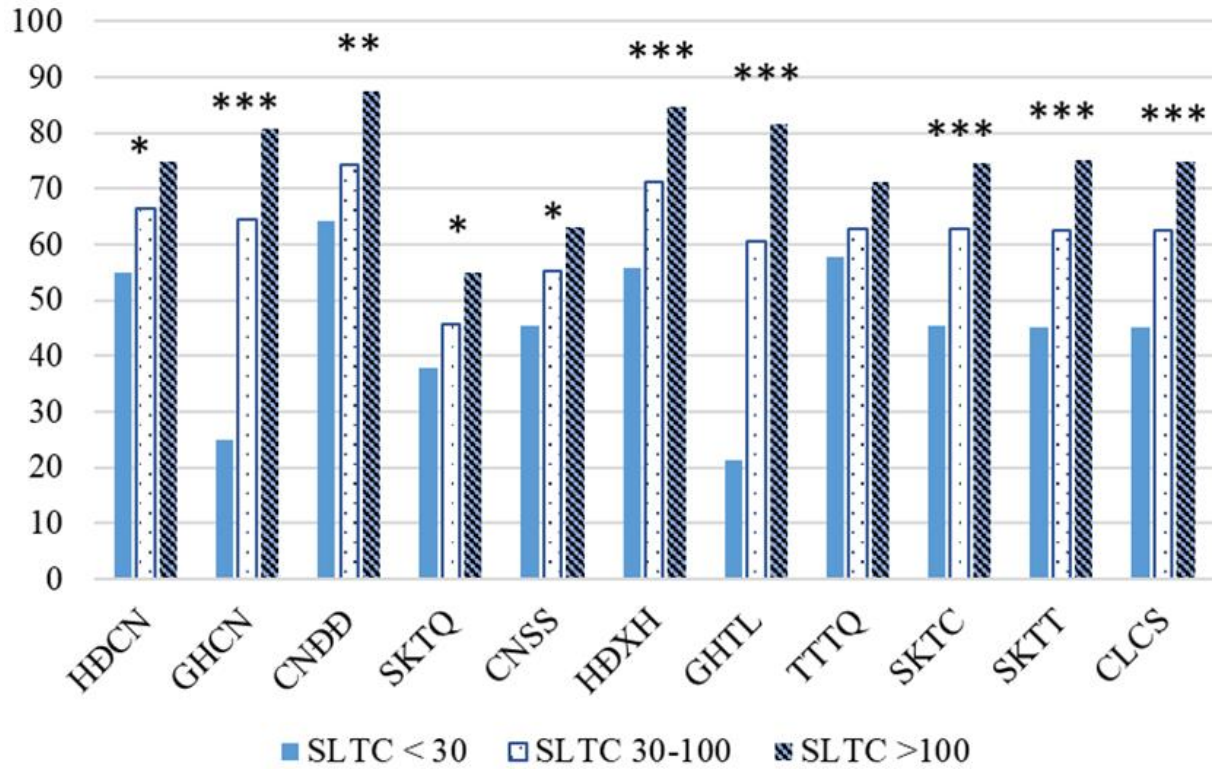
3.3. So sánh CLCS giữa các phân nhóm GTCMD



Biểu đồ 2. So sánh CLCS người bệnh GTCMD cấp tính và dai dẳng/mạn tính

*Chú thích: *: P < 0,05; HĐCN: sức khỏe liên quan hoạt động chức năng; GHCN: giới hạn hoạt động do khiếm khuyết chức năng; CNĐĐ: cảm nhận đau đớn; SKTQ: tự đánh giá sức khoẻ tổng quát; CNSS: cảm nhận sức sống; HĐXH: sức khoẻ liên quan hoạt động xã hội; GHTL: giới hạn hoạt động do khiếm khuyết tâm lý; TTTQ: sức khoẻ tâm thần tổng quát; SKTC: Điểm sức khỏe thể chất; SKTT: Điểm sức khỏe tinh thần*

Người bệnh GTCMD cấp tính có điểm số CLCS trong 7 lĩnh vực thấp hơn so với người bệnh GTCMD dai dẳng/mạn tính, trong đó lĩnh vực GHCN và GHTL có ý nghĩa thống kê (GHCN, P=0,034; GHTL, P=0,021).



Biểu đồ 3. So sánh CLCS của người bệnh GTCMD phân nhóm theo SLTC

*Chú thích: *: P < 0,05;**: P<0,01; ***: P<0,001; SLTC: số lượng tiểu cầu; HĐCN: sức khỏe liên quan hoạt động chức năng; GHCN: giới hạn hoạt động do khiếm khuyết chức năng; CNĐĐ: cảm nhận đau đớn; SKTQ: tự đánh giá sức khoẻ tổng quát; CNSS: cảm nhận sức sống; HĐXH: sức khoẻ liên quan hoạt động xã hội; GHTL: giới hạn hoạt động do khiếm khuyết tâm lý; TTTQ: sức khoẻ tâm thần tổng quát; SKTC: Điểm sức khỏe thể chất; SKTT: Điểm sức khỏe tinh thần*

Nhìn chung, nhóm có số lượng tiểu cầu cao hơn có điểm SKTC, SKTT và CLCS cao hơn so với nhóm tiểu cầu thấp. Ba phân nhóm người bệnh theo số lượng tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong cả 7 lĩnh vực: HĐCN (P=0,031), GHCN (P=0,000), CNĐĐ (P=0,005), SKTQ (P=0,023), CNSS (P=0,032), HĐXH (P=0,000), GHTL (P=0,000).

3.4. Dự đoán về điểm CLCS

Chúng tôi sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính để đánh giá các yếu tố dự đoán làm giảm CLCS của người bệnh GTCMD, bao gồm: tuổi, giai đoạn bệnh, SLTC, số lượng biến chứng người bệnh gặp phải, biến chứng mắt, tổng số phương pháp điều trị người bệnh nhận được, điều trị cắt lách, mức độ lo lắng xuất huyết và thu nhập của người bệnh.

Bảng 3: Hệ số tương quan Pearson các yếu tố dự đoán CLCS của người bệnh

	HĐCN	**GHCN**	**CNĐĐ**	**SKTQ**	**CNSS**	**HĐXH**	**GHTL**	**TTTQ**	**SKTC**	**SKTT**	**CLCS**
Tuổi	-0,273*	-0,241*	-0,217	-0,138	-0,079	-0,144	-0,177	-0,171	-0,277*	-0,195	-0,246*
Giai đoạn bệnh	0,140	0,159	0,233	0,077	0,104	0,111	-0,076	0,097	0,117	0,186	0,158
SLTC	0,310**	0,429**	0,477**	0,309**	0,254*	0,490**	0,381**	0,324**	0,469**	0,491**	0,501**
Số biến chứng	-0,059	0,078	0,029	-0.127	-0,159	-0,031	-0,042	-0,160	-0,024	-0,060	-0,044
TDP ở mắt	-0,135	-0,087	-0,088	-.291*	-0,215	-0,199	-0,185	-0,284*	-0,192	-0,211	-0,210
Số phương pháp điều trị	-0,181	-0,051	-0,127	-0.145	0,086	-0,082	-0,099	-0,206	-0,146	-0,098	-0,127
Cắt lách	-0,102	-0,112	-0,259*	-0.147	-0,276*	-0,253*	-0,138	-0,163	-0,156	-0,290*	-0,233
Mức độ lo lắng xuất huyết	-0,388**	-0,457**	-0,557**	-0,461**	-0,207*	-0,540**	-0,494**	-0,424**	-0,556**	-0,568**	-0,586**
Thu nhập	0,150	0,187	0,206	0,232	0,114	0,242*	0,133	0,144	0,200	0,244*	0,231

*Chú thích: *: P < 0,05;**: P<0,01; SLTC: số lượng tiểu cầu; HĐCN: sức khỏe liên quan hoạt động chức năng; GHCN: giới hạn hoạt động do khiếm khuyết chức năng; CNĐĐ: cảm nhận đau đớn; SKTQ: tự đánh giá sức khoẻ tổng quát; CNSS: cảm nhận sức sống; HĐXH: sức khoẻ liên quan hoạt động xã hội; GHTL: giới hạn hoạt động do khiếm khuyết tâm lý; TTTQ: sức khoẻ tâm thần tổng quát; SKTC: Điểm sức khỏe thể chất; SKTT: Điểm sức khỏe tinh thần*

Kết quả cho thấy tuổi là yếu tố dự đoán làm giảm CLCS của người bệnh, đặc biệt là trong lĩnh vực HĐCN và GHCN. Số lượng tiểu cầu thấp và Mức độ lo lắng xuất huyết xảy ra có ảnh hưởng bất lợi đến tất cả 8 lĩnh vực sức khỏe và CLCS chung của đối tượng nghiên cứu. TDP trên mắt tác động xấu đến SKTQ và SKTT. Phương pháp điều trị cắt lách ảnh hưởng tiêu cực đến CNĐĐ cũng như SKTT, nhất là CNSS và HĐXH. Cuối cùng, mức thu nhập tác động đến SKTT của người bệnh, đặc biệt là HĐXH.

IV. BÀN LUẬN

Qua khảo sát 71 người bệnh tham gia nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ nữ giới gấp 3.5 lần nam giới, tuổi trung bình lúc khởi phát bệnh là 32,2, điều này phù hợp với dịch tễ của bệnh GTCMD. Phần lớn nhóm GTCMD trong nghiên cứu của chúng tôi có trình độ văn hóa phổ thông trong khi nhóm chứng chủ yếu có trình độ đại học, điều này tương tự với nghiên cứu của Zhou và cộng sự tại Trung Quốc năm 2007 (75,4%) và của Efficace và cộng sự tại Ý năm 2016 (86,1%) [3],[8]. Tất cả người bệnh GTCMD của chúng tôi đều có bảo hiểm y tế, cao hơn so với nhóm khỏe mạnh là 92,1%, cao hơn so với dân số chung của Việt Nam là 89.2% và cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Zhou và cộng sự chỉ chiếm 31,7%, có thể do chính sách khuyến khích người dân tham gia bảo hiểm y tế của Chính phủ Việt Nam. Thu nhập bình quân hàng tháng của đối tượng GTCMD và cả đối tượng khỏe mạnh phần lớn vào khoảng 5 – 10 triệu đồng, nằm trong khoảng mức thu nhập bình quân của người dân TP.HCM là 6,392 triệu đồng/người/tháng theo Kết quả khảo sát mức sống dân cư năm 2022 của Tổng Cục thống kê.

Về giai đoạn bệnh GTCMD, phần lớn người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn mạn tính/dai dẳng, với tỉ lệ cấp tính:mạn tính/dai dẳng là 1:3.5. Điều này phù hợp với dịch tễ của bệnh GTCMD cũng như các nghiên cứu khác của các tác giả trên thế giới (trong nghiên cứu của Zhou và cộng sự tỉ lệ là 1:1.7, nghiên cứu của Efficace tỉ lệ là 1:3). Số lượng tiểu cầu ở lần xét nghiệm gần nhất trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả Zhou và cộng sự, với tỉ lệ tiểu cầu < 30 x 10^9/L trong nghiên cứu của chúng tôi và Zhou lần lượt là 22,5% và 44,86% [3],[8]

Về phương pháp điều trị, tất cả đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều được điều trị với Prednisone, theo sau đó là các biện pháp truyền tiểu cầu, Dexamethason, thuốc điều trị bước 2 khác và IVIG. Điều này là phù hợp với phác đồ điều trị bệnh Giảm tiểu cầu miễn dịch của Bộ Y tế ban hành và của bệnh viện Truyền máu Huyết học, với Corticoid là thuốc điều trị đầu tay cho tất cả người bệnh GTCMD. Điều này cũng tương tự với các nghiên cứu trên thế giới, với tỉ lệ điều trị Prednisone trong nghiên cứu của Zhou và Efficace lần lượt là 100% và 75%. Tỉ lệ người bệnh cắt lách trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 2,8%, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Zhou, Snyder, McMillan, Effcace với tỉ lệ lần lượt là 12,1%, 37,13%, 58% và 15%, có thể do sự xuất hiện của các thuốc mới điều trị bước 2 làm giảm tỉ lệ người bệnh phải phẫu thuật cắt lách [3],[5],[7],[8]

Hầu hết tất cả người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đều gặp tác dụng phụ liên quan đến Corticoid trong quá trình điều trị. Tỉ lệ này của chúng tôi tương đương với trong nghiên cứu của Brown và cộng sự trong đó tỉ lệ tác dụng phụ của Corticoid lên đến 98% [2]. Giữ nước/Tăng cân, Khó ngủ, Tăng men gan, Viêm dạ dày là những TDP thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng

tôi, đây cũng là những biến chứng thường gặp của thuốc Corticoid. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng cần lưu ý, theo dõi và kiểm soát những TDP không mong muốn của Corticoid, cũng như chuyển sang điều trị bước 2 sớm khi đánh giá người bệnh không đáp ứng với Corticoid.

Kết quả nghiên cứu cho thấy người mắc bệnh GTCMD có CLCS giảm đáng kể trong 7 lĩnh vực so với người khỏe mạnh, trừ lĩnh vực TTTQ. Điều này tương tự như trong nghiên cứu của Zhou và cộng sự là 6 lĩnh vực (trừ CNSS và TTTQ); của McMillan là 7 lĩnh vực (trừ TTTQ); của Efficace và cộng sự là 5 lĩnh vực (trừ CNĐĐ, CNSS và TTTQ); của Snyder và cộng sự là 7 lĩnh vực (trừ CNĐĐ); Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có điểm CLCS thuộc nhóm trung bình khá giống như tác giả Zhou và Efficace (lần lượt là 57,4 điểm và 64,6 điểm), cao hơn so với tác giả McMillan và Snyder (lần lượt là 44,3 và 43,9 điểm) thuộc nhóm trung bình kém [3],[5],[7],[8]

Khi so sánh CLCS giữa các phân nhóm GTCMD, chúng tôi nhận thấy nhóm GTCMD cấp có CLCS thấp hơn với với nhóm dai dẳng/mạn tính, trong đó lĩnh vực GHCN và GHTL có ý nghĩa thống kê. Kết quả này trái ngược với nghiên cứu của Zhou và cộng sự; tác giả kết luận rằng đối tượng GTCMD cấp có CLCS cao hơn đối tượng mạn tính trong 3 lĩnh vực SKTQ, CNSS và GHTL [8]. Có thể giải thích kết quả này của chúng tôi là do phần lớn người bệnh GTCMD cấp là người bệnh nội trú, đang phải nằm viện điều trị, chưa hiểu rõ về bệnh, chưa có thời gian thích ứng với bệnh cũng như những biến chứng của bệnh và tác dụng phụ của điều trị. Các yếu tố trên ảnh hưởng rất lớn đến khả năng hoạt động cũng như tâm lý của người bệnh. Trong khi đó nhóm GTCMD dai dẳng/mạn tính phần lớn được theo dõi ngoại trú, đã có thời gian dài để hiểu rõ và thích ứng ứng với bệnh cũng như có kinh nghiệm theo dõi những biến chứng và tác dụng phụ của điều trị. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc tư vấn, hướng dẫn truyền thông giáo dục sức khỏe toàn diện, cũng như các biện pháp hỗ trợ tâm lý cho người bệnh, đặc biệt là đối tượng mới chẩn đoán,

Nghiên cứu cũng nhận thấy điểm CLCS có mối tương quan chặt chẽ với số lượng tiểu cầu của người bệnh. Số lượng tiểu cầu càng thấp thì điểm CLCS càng giảm và ngược lại. Các tác giả Zhou và cộng sự; Snyder và cộng sự cũng có kết luận tương đồng với chúng tôi [7],[8]. Mặc dù GTCMD là bệnh tương đối lành tính, người bệnh có số lượng tiểu cầu thấp kéo dài vẫn có tiên lượng xấu. Người bệnh GTCMD, đặc biệt là nhóm mạn tính/dai dẳng, chắc chắn hiểu rõ khả năng xuất huyết có thể xảy ra nghiêm trọng và thậm chí đe dọa tính mạng khi số lượng tiểu cầu cực kì thấp. Vì vậy, số lượng tiểu cầu thấp, ngay cả khi không có triệu chứng xuất huyết nghiêm trọng vẫn có tác động đáng kể đến CLCS của người bệnh.

Cùng với số lượng tiểu cầu, mức độ lo lắng xuất huyết cũng ảnh hưởng bất lợi đến cả 8 lĩnh vực CLCS của người bệnh. Mặt khác, TDP trên mắt liên quan đến Corticoid

có tác động tiêu cực đến SKTQ và SKTT của người bệnh. Vì lý do này, trong thực hành lâm sàng cần lưu ý phát hiện sớm biến chứng trên mắt ở người đang dùng Corticoid, đặc biệt là nhóm sử dụng kéo dài.

Phương pháp điều trị cắt lách tác động tiêu cực đến CNĐĐ cũng như SKTT của người bệnh, nhất là CNSS và HĐXH. Theo nghiên cứu của Snyder và cộng sự, nhóm GTCMD đã cắt lách có cùng điểm CLCS với nhóm chưa cắt lách khi sử dụng bộ câu hỏi SF-36 và EQ-5D, nhưng lại thấp hơn rất nhiều ở 5/10 lĩnh vực trong bộ câu hỏi GTCMD-PAQ, bao gồm: Lo lắng, Tâm lý, Sợ hãi, Hoạt động xã hội và Công việc [7]. Như chúng ta đã biết, sau khi cắt lách, miễn dịch của người bệnh suy giảm, dẫn đến tăng khả năng nhiễm trùng, trong khi tỉ lệ điều trị khỏi bệnh là thấp hơn các biện pháp khác. Một trong hai người bệnh của chúng tôi giữ được SLTC trong khoảng 30 – 100 x 10^9/L sau khi cắt lách, người còn lại tiểu cầu đáp ứng nhưng sau đó giảm < 30 x 10^9/L. Như vậy, cắt lách có thể ảnh hưởng xấu đến CLCS của người bệnh. Trong thực hành lâm sàng, bác sĩ nên cân nhắc khi khuyến cáo phương pháp này cho người bệnh

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế. Do là nghiên cứu cắt ngang nên không thể khảo sát các mối quan hệ nhân quả, cũng như vai trò của sự biến thiên SLTC theo thời gian với CLCS người bệnh. Chúng tôi không khảo sát phương pháp điều trị hiện tại của người bệnh (thay vào đó là tất cả các biện pháp điều trị người bệnh đã được nhận), nên không thể đánh giá mối liên quan giữa phương pháp điều trị và CLCS. Chúng tôi cũng không thể sử dụng bảng câu hỏi chuyên biệt cho bệnh GTCMD, ví dụ như GTCMD-PAQ vì không có sẵn bản Việt hóa tại thời điểm nghiên cứu. Bảng này có thể bổ sung các thông tin quan trọng nhằm phát hiện sự khác biệt chi tiết hơn giữa các phân nhóm.

V. KẾT LUẬN

Dù là bệnh tương đối lành tính nhưng CLCS của người bệnh GTCMD suy giảm đáng kể so với dân số chung, đặc biệt là ở giai đoạn cấp tính và tiểu cầu thấp. Các yếu tố như tuổi cao, số lượng tiểu cầu thấp, mức độ lo lắng xuất huyết, tác dụng phụ ở mắt, cắt lách, thu nhập thấp có tác động tiêu cực đến CLCS của người bệnh. Vì vậy, trên nhóm người bệnh có những yếu tố này, bác sĩ nên có sự quan tâm và cùng với người bệnh chọn lựa phương pháp điều trị phù hợp nhất để nâng cao CLCS cho người bệnh. Trong tương lai cần thực hiện những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và trong thời gian dài hơn, cũng như áp dụng các bảng câu hỏi chuyên biệt hơn cho bệnh GTCMD (như bảng câu hỏi ITP-PAQ). Với những phương pháp điều trị GTCMD mới đang được nghiên cứu và đưa vào sử dụng, điều quan trong nhất là không chỉ đơn thuần dựa trên hiệu quả điều trị kiểm soát xuất huyết, tăng số lượng tiểu cầu mà còn phải nâng cao chất lượng cuộc sống thể chất và tinh thần của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Võ Tuấn Khoa, Nguyễn Thy Khuê**, "Quá

trình chuyển ngữ, thích ứng văn hóa và thẩm định bước đầu bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống short form-36 phiên bản Việt". Tạp chí Hội Nội tiết - Đái tháo đường và rối loạn chuyển hóa miền Trung Việt Nam, số 19, 2016.

2. **Brown TM, Horblyuk RV, Grotzinger KM, et al**. "Patient-reported treatment burden of chronic immune thrombocytopenia therapies". BMC Blood Disord. 2012;12:2.
3. **Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al**. "Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease". Am J Hematol. 2016;91:995–1001.
4. **Francesco Rodeghiero, Roberto Stasi, Terry Gernsheimer, Marc Michel, Drew Provan, Donald M. Arnold, et al**. (2009) "Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group". Blood, 113 (11), 2386-2393.
5. **McMillan R, Bussel JB, George JN, et al**. "Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura". Am J Hematol. 2008;83:150–154.
6. **Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. và cộng sự.** (2019). "American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia". Blood Adv, 3(23), 3829–3866.
7. **Snyder CF, Mathias SD, Cella D, et al**. "Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a webbased survey". Curr Med Res Opin. 2008;24:2767–2776.
8. **Zhou Z, Yang L, Chen Z, et al**. "Health-related quality of life measured by the short form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China". Eur J Haematol. 2007;78:518–523

NHÂN TRƯỜNG HỢP GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH ĐÃ CẮT LÁCH CÓ LÁCH PHỤ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Thanh Sơn[1], Phạm Thị Ngọc Phương[1], Tôn Thất Minh Trí[1], Võ Thế Hiếu[1], Nguyễn Văn Anh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Trong điều kiện nước ta hiện nay, corticoid vẫn là lựa chọn đầu tiên trong liệu pháp điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch, ngoài ra, còn dùng các globulin miễn dịch, điều trị đích, cắt lách và các thuốc ức chế miễn dịch khác. Việc theo dõi diễn biến lâm sàng, cận lâm sàng, sự liên quan giữa mức độ giảm tiểu cầu với tình trạng xuất huyết, phương pháp điều trị là những vấn đề cần phải tìm hiểu thêm nhằm góp một phần vào cái nhìn tổng quan về bệnh lý này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn đã cắt lách (do chấn thương) có lách phụ tại khoa Huyết học Lâm sàng - Bệnh viện Trung ương Huế. **Kết quả:** Bệnh nhân đã điều trị với Corticoid nhưng số lượng tiểu cầu vẫn giảm nặng nên được chỉ định cắt lách phụ. Sau phẫu thuật, số lượng tiểu cầu đạt trong giới hạn bình thường. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân gặp một số tác dụng phụ: mất ngủ, tăng cân, hội chứng giả Cushing, số lượng bạch cầu tăng. **Kết luận:** Đối với bệnh lý huyết học tự miễn, lách là nơi tạo ra các kháng thể kháng tiểu cầu, hồng cầu và cũng chính là nơi phá hủy các tế bào máu nhạy cảm với kháng thể dẫn đến tình trạng thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Nếu chẩn đoán giảm tiểu cầu miễn dịch và điều trị nội khoa không hiệu quả, phẫu thuật cắt bỏ lách là một lựa chọn.

Từ khóa: Giảm tiểu cầu miễn dịch, cắt lách, lách phụ, corticoid.

SUMMARY

CASE REPORT: ACCESSORY SPLEEN REMOVAL IN A PATIENT WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIA AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Objective: In the current conditions of our country, corticosteroids remain the first-line treatment for immune thrombocytopenic purpura, in addition to immunoglobulins, targeted therapy, splenectomy, and other immunosuppressive drugs. Monitoring clinical progress, subclinical progress, the relationship between the degree of thrombocytopenia and hemorrhage, and treatment methods are issues that need to be explored further to contribute to an overview of this pathology. **Materials and methods:** Case report of an immune thrombocytopenic purpura patient who underwent splenectomy due to trauma and has an accessory spleen, treated at the Department of Clinical Hematology at Hue Central Hospital. **Results:** The patient was treated with corticosteroids, but platelet counts remained severely reduced. An accessory splenectomy was indicated, and after surgery, the platelet counts reached within normal limits. During treatment, the patient experienced several side effects, including insomnia, weight gain,

[1]*Bệnh viện Trung ương Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Ngọc Phương
ĐT: 0916304302
Email: phuonghhls@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 12/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

pseudo-Cushing's syndrome, and an increased number of leukocytes. **Conclusion:** For autoimmune hematological disorders, the spleen is the site of antibody production against platelets and red blood cells, as well as the site of destruction of antibody-sensitive blood cells, which can lead to anemia, leukopenia, and thrombocytopenia. If autoimmune thrombocytopenic purpura is diagnosed and medical treatment is ineffective, surgical removal of the spleen may be considered as an option.

Keywords: immune thrombocytopenia (ITP), splenectomy, accessory spleen, corticosteroids.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch là bệnh lý mắc phải gặp ở trẻ em và người lớn, với biểu hiện giảm tiểu cầu sau khi đã loại trừ hết các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu thứ phát khác [(5)].

Triệu chứng lâm sàng của bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch giữa trẻ em và người lớn có khác nhau: đặc trưng của trẻ em là khởi phát cấp tính, trong nhiều trường hợp tự lui bệnh trong vòng 6 tháng, trong khi người lớn thường có khởi phát âm ỉ và hiếm khi tự lui bệnh [(2)(7)].

Bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch trên người lớn thường gặp ở phụ nữ trẻ, gần đây bệnh có xu hướng tăng lên ở người già, cần được quan tâm vì nguy cơ xuất huyết cao [(3)].

Cơ quan lách giúp cơ thể chống nhiễm trùng, nhận ra các kháng thể và loại bỏ các tiểu cầu. Đối với bệnh lý huyết học tự miễn, lách là nơi tạo ra các kháng thể kháng TC, hồng cầu và cũng chính là nơi phá hủy các tế bào máu nhạy cảm với kháng thể dẫn đến tình trạng thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm TC do các tế bào máu bị giam giữ và tiêu hủy tại lách. Nếu chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát và một đợt điều trị đầu tiên bằng prednisone đã không hiệu quả, phẫu thuật cắt bỏ lách có thể là một lựa chọn.

Ở nước ta hiện nay, corticoid vẫn là lựa chọn đầu tiên trong liệu pháp điều trị XHGTCTM, ngoài ra còn dùng các globulin miễn dịch, điều trị đích (kháng tế bào lympho B với thuốc Rituximab), cắt lách và các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Vì vậy chúng tôi tiến hành báo cáo ca bệnh trên để chia sẻ kinh nghiệm lâm sàng với các quý đồng nghiệp.

II. NỘI DUNG CA LÂM SÀNG

2.1. Tình trạng bệnh nhân lúc nhập viện

Bệnh nhân: Hồ Thị B, sinh năm: 1974, địa chỉ: Thừa Thiên Huế;

Vào viện ngày 28/02/2020;

Lí do vào viện: chảy máu chân răng, xuất huyết dưới da.

Bệnh sử: Trước ngày vào viện khoảng 10 ngày, bệnh nhân phát hiện nhiều mảng xuất huyết dưới da. Sau đó chảy máu chân răng, ở nhà chưa điều trị gì và xin vào viện.

Tiền sử bản thân: đã cắt lách từ nhỏ do chấn thương.

Đã điều trị nhiều lần với chẩn đoán giảm tiểu cầu miễn dịch từ tháng 12/2018 đến nay tại khoa Huyết học Lâm sàng.

Tiền sử gia đình: không ai bị bệnh gì đặc biệt.

2.2. Thăm khám lúc vào viện

Tỉnh táo, thể trạng trung bình, ăn uống tạm;

Không phù, xuất huyết dưới da dưới dạng mảng, chảy máu chân răng;

Da niêm mạc hồng;

Bụng mềm, không thấy khối bất thường;

Tim: Nhịp đều 80 lần/phút, không có tiếng thổi bệnh lý;

Phổi: Rì rào phế nang nghe rõ, không có ral;

Các cơ quan bộ phận khác chưa phát hiện bất thường.

2.3. Xét nghiệm cơ bản lúc vào viện

CTM: HC 3,79 x 10^{12}/lít; Hb 11,8 g/dl; BC: 8,56 x 10^9/ lít; TC: 2,00 x 10^9/ lít;

Huyết tủy đồ:

- Giảm nặng số lượng tiểu cầu;
- Không thấy tình trạng ác tính các dòng tế bào máu → hội chứng giảm tiểu cầu

VS: sau 1 giờ là 17mm và sau 2 giờ là 36mm;

Chức năng đông máu tổng quát: PT: 86,7%; APTT: 28,2 giây; Fibrinogen: 2,2 g/lít; số lượng tiểu cầu: 2 x 10^9/ lít.

Cục máu không co hoàn toàn.

➔ Kết luận hiện tại xét nghiệm giảm nặng số lượng tiểu cầu.

HbsAg: dương tính; HbeAg: âm tính;

Anti HCV: âm tính;

HIV: âm tính;

Sinh hóa: chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường;

Siêu âm bụng: lách đã cắt, tại vị trí hố lách có cấu trúc giảm âm, kích thước # 32 x 32 mm và 20 x20 mm (hhả năng là lách phụ)

X-Quang phổi: hình ảnh tim, phổi bình thường;

CT Scan ổ bụng:

Lách đã cắt, trong hố lách có cấu trúc choán chỗ tỷ trọng mô mềm kích thước # 33 x 29 x 43 mm, bờ đều giới hạn rõ, sau tiêm ngấm thuốc tương tự nhu mô gan, có nhánh mạch máu nuôi xuất phát từ động mạch lách.

Ít thâm nhiễm phế bào đáy phổi hai bên,

Không có dịch tự do trong khoang phúc mạc ở túi cùng.

Kết luận:

- Theo dõi lách phụ
- Viêm phổi hai bên

Điện tim siêu âm tim: chức năng tim trong giới hạn bình thường;

2.4. Chẩn đoán lúc vào viện

Giảm tiểu cầu miễn dịch (đã cắt lách).

2.5. Điều trị

Bệnh nhân được điều trị với Corticoid với liều 1mg/ kg cân nặng/ ngày.

Thăm khám bệnh và theo dõi CTM 3 ngày/ lần. Sau 21 ngày điều trị,

Số lượng tiểu cầu vẫn giảm nặng:

2x10^9/ lít (21/2/2020)

2x 10^9/ lít (07/3/2020)

2 x 10^9/ lít (10/3/2020).

Số lượng bạch cầu:

10,28x10^9/ lít (21/2/2020)

15,91x 10^9/ lít (07/3/2020)

19,86 x 10^9/ lít (10/3/2020).

Kết luận: Giảm tiểu cầu miễn dịch không đáp ứng với Corticoid + lách phụ/đã cắt lách.

Bệnh nhân được chỉ định cắt lách phụ.

2.6. Tác dụng phụ trong quá trình điều trị

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân gặp một số triệu chứng:

- Mất ngủ,
- Tăng cân;
- Hội chứng giả Cushing.
- Số lượng bạch cầu tăng.

2.7. Kết quả sau khi cắt lách phụ

Bệnh nhân được cắt lách lúc 08h30' 23/3/2020

- CTM lúc 22h37' 23/3/2020 TC: 143 x 10^9/lít.
- CTM 26/3/2020 TC: 336 x 10^9/lít.
- Chức năng đông máu: cục máu co hoàn toàn, đông cầm máu bình thường.

III. BÀN LUẬN

3.1. Độ tuổi và lý do vào viện

Bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch ở người lớn thường gặp phụ nữ tuổi từ 16-40, gần đây người ta nhận thấy tỷ lệ bệnh có xu hướng tăng lên ở người lớn tuổi và bệnh nhân của chúng tôi ở độ tuổi 48.

Ở bệnh nhân này phát hiện nhiều mảng xuất huyết tự nhiên dưới da, sau đó chảy máu chân răng nên vào viện. Bệnh thường vào viện trong bối cảnh xuất huyết tự nhiên với nhiều vị trí và mức độ khác nhau. Chấm xuất huyết và mảng bầm tím dưới da là dấu chứng hay gặp nhất.

Theo Nguyễn Thị Thảo, Phan Quang Hòa, Bạch Quốc Khánh (2020) nghiên cứu trên 127 bệnh nhân ghi nhận có 100% bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết dưới da, xuất huyết não-màng não chỉ gặp 1 trường hợp [4].

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM (2019) nghiên cứu trên 152 bệnh nhân 15- 85 tuổi ghi nhận: đa số bệnh nhân vào viện vì xuất huyết chiếm 82,0%, trong đó chủ yếu là xuất huyết dưới da và niêm mạc, có 1,9% bệnh nhân tử vong do xuất huyết não [7].

Như vậy, trong ITP ở người lớn, bệnh nhân thường vào viện trong bối cảnh xuất huyết tự nhiên, trong đó xuất huyết dưới da thường gặp với biểu hiện dạng chấm và mảng; chảy máu chân răng cũng hay gặp; các vị trí khác như xuất huyết võng mạc, chảy máu mũi, đái máu, xuất huyết tiêu hóa thì ít gặp hơn; rong kinh xảy ra ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ; xuất huyết não xuất hiện ít nhưng nếu xảy ra thì tỉ lệ tử vong sẽ cao.

3.2. Mức độ xuất huyết trên lâm sàng

Trên bệnh nhân này vào viện với xuất huyết mức độ II-III.

Theo Nguyễn Văn Bông (2011) xuất huyết mức độ II chiếm tỷ lệ cao nhất với 68,9%, xuất huyết mức độ III chiếm tỷ lệ 20,0%, độ I chiếm tỷ lệ 11,1%. Không có bệnh nhân nào xuất huyết độ 0 hoặc độ IV [1].

So sánh một số tác giả khác:

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo, Phan Quang Hòa, Bạch Quốc Khánh (2020) có 70,6% xuất huyết mức độ nhẹ, mức độ trung bình chiếm tỷ lệ 26,47%, xuất huyết nặng chỉ gặp 1 trường hợp [4].

3.3. Số lượng tiểu cầu lúc vào viện

Số lượng tiểu cầu của bệnh nhân này là 2,00 x 10^9/ lít.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Bông (2011) bệnh nhân vào viện trong bối cảnh số lượng tiểu cầu giảm nặng <20 x 10^9/L chiếm tỷ lệ 68,9%, số lượng tiểu cầu trong khoảng 20-50 x 10^9/L kèm xuất huyết thì ít gặp hơn chiếm tỷ lệ 31,1%. Số lượng tiểu cầu trung bình lúc nhập viện là 13,6 x 10^9/L [1].

Bussel J và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 310 trường hợp ghi nhận: nhóm bệnh nhân có xuất huyết trung bình có tiểu cầu trung bình là 10,0 x 10^9/L, nhóm xuất huyết nhẹ có tiểu cầu trung bình là 20,0 x 10^9/L, SLTC ở thời điểm chẩn đoán <20 x 10^9/L chiếm tỷ lệ 57,0% [6].

3.4. Mối liên quan giữa mức độ giảm tiểu cầu và mức độ xuất huyết

Tiểu cầu có nhiều chức năng, trong đó chức năng quan trọng nhất là tham gia vào quá trình đông cầm máu, ngoài ra còn có vai trò trong che chở tế bào nội mạc mạch máu. Chính vì vậy tiểu cầu có vai trò chống xuất huyết rất quan trọng.

Ở bệnh nhân này có số lượng tiểu cầu giảm nặng, xuất huyết độ II. Điều này có sự liên quan giữa mức độ xuất huyết và mức độ giảm tiểu cầu. Tiểu cầu giảm càng thấp thì mức độ xuất huyết càng nặng.

3.5. Diễn tiến trên lâm sàng

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu như sử dụng các immunoglobulin, anti D, rituximab … Corticoid vẫn là lựa chọn hàng đầu trong bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nhờ hiệu quả điều trị của nó.

Cơ chế tác dụng của corticoid là ngăn cản sự phá hủy tiểu cầu được gắn kháng thể tại lưới nội mô và giảm tổng hợp kháng thể kháng tiểu cầu. Liều lượng corticoid được sử dụng tùy theo mức độ trầm trọng của bệnh. Trong nghiên cứu này corticoid được dùng dưới dạng methylprednisolon tĩnh mạch liều cao, sau đó chuyển sang sử dụng đường uống với liều giảm dần. Đa số các trường hợp đáp ứng tốt với corticoid, tuy nhiên tỉ lệ đáp ứng ở người lớn thấp hơn trẻ em, bệnh có xu hướng tái phát nhiều lần sau khi ngưng corticoid, trở nên mãn tính và đề kháng với corticoid.

Ở bệnh nhân này đã điều trị với corticoid nhưng không đáp ứng, bệnh có chỉ định cắt lách phụ, sau phẫu thuật tiểu cầu trở về mức bình thường.

Việc điều trị ITP gặp nhiều khó khăn bởi tỉ lệ đáp ứng thấp, dễ tái phát và phụ thuộc corticoid, trường hợp bệnh không đáp ứng điều trị có chỉ định cắt lách.

3.6. Một số tác dụng không mong muốn của corticoid

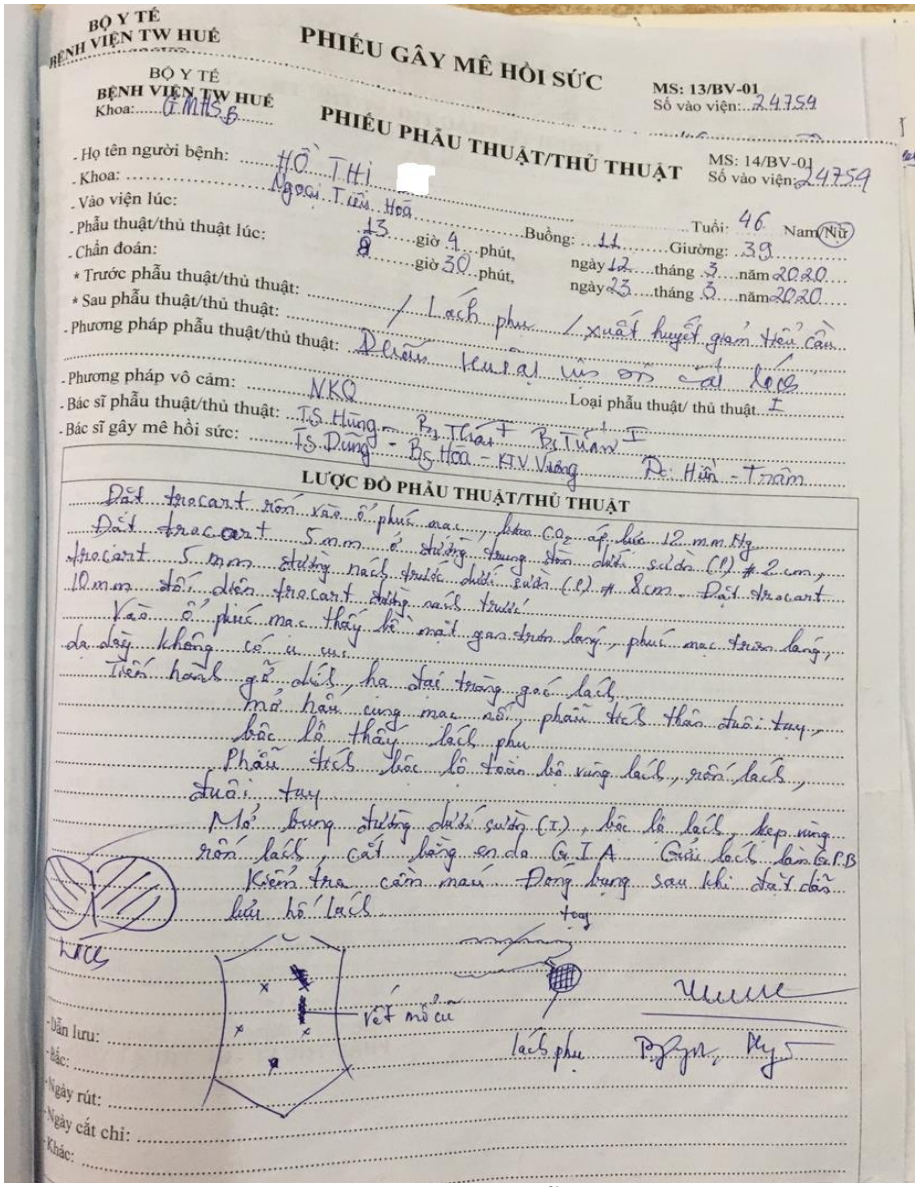
Trong ITP, liệu trình corticoid được dùng với thời gian dài và liều cao đặc biệt ở người lớn tuổi thì các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng rất dễ bộc lộ.

Trên bệnh nhân này, lúc điều trị với corticoid có xuất hiện một số tác dụng phụ: mất ngủ, tăng cân, hội chứng giả Cushing.

Theo nghiên cứu Nguyễn Văn Bông (2011) có đến 82,2% biểu hiện mất ngủ, viêm dạ dày sau điều trị gặp cũng khá cao chiếm tỷ lệ 51,1%, tăng cân gặp với tỷ lệ 40,0%, hưng thần gặp 1 bệnh nhân (2,2%), ngoài ra còn có hội chứng giả Cushing và tăng huyết áp với tỉ lệ lần lượt là 24,4% và 17,8% [(1)].

Kết quả xét nghiệm, số lượng bạch cầu có tăng trong quá trình điều trị.

Theo Nguyễn Văn Bông (2011) tăng bạch cầu tạm thời ghi nhận đến 95,6% trường hợp, chủ yếu là tăng bạch cầu trung tính. Tình trạng tăng bạch cầu tạm thời đặc biệt là bạch cầu trung tính được được Al-Samkari H (2020) mô tả qua động học của bạch cầu trung tính. Ngoài tác dụng như là một một yếu tố kích thích tăng sinh bạch cầu hạt (GCFS – Filgrastim), corticoid còn có tác dụng huy động bạch cầu trưởng thành vào lưu thông trong lòng mạch lâu hơn [(5)]. Điều này giải thích cho tình trạng tăng bạch cầu sau khi điều trị corticoid với 95,6% bệnh nhân.



BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN TW HUẾ

PHIẾU GÂY MÊ HỒI SỨC

MS: 13/BV-01
Số vào viện: 24754

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN TW HUẾ
Khoa: GMHS 6

PHIẾU PHẪU THUẬT/THỦ THUẬT

MS: 14/BV-01
Số vào viện: 24754

- Họ tên người bệnh: HỒ Thị [redacted]
- Khoa: Ngoại Tiêu Hoá
- Vào viện lúc: Buồng: 11 Tuổi: 46 Nam/Nữ
- Phẫu thuật/thủ thuật lúc: 13 giờ 4 phút, ngày 12 tháng 3 năm 2020
- Chẩn đoán: 8 giờ 30 phút, Giường: 39
- * Trước phẫu thuật/thủ thuật: / Lách phụ / xuất huyết giảm tiểu cầu
- * Sau phẫu thuật/thủ thuật: ngày 23 tháng 3 năm 2020
- Phương pháp phẫu thuật/thủ thuật: Phẫu thuật nội soi cắt lách
- Phương pháp vô cảm: NKQ
- Bác sĩ phẫu thuật/thủ thuật: TS. Hùng - Bs Thái + Bs Tuấn I Loại phẫu thuật/ thủ thuật: I
- Bác sĩ gây mê hồi sức: TS. Dũng - Bs Hoa - KTV Vàng Đ: Hiền - Trâm

LƯỢC ĐỒ PHẪU THUẬT/THỦ THUẬT

Đặt trocart rốn vào ổ phúc mạc, bơm CO2 áp lực 12 mm Hg
Đặt trocart 5 mm ở dưới sườn (P) # 2 cm, trocart 5 mm dưới sườn (P) # 8 cm. Đặt trocart 10 mm dưới trocart dưới sườn trước
Vào ổ phúc mạc thấy lá mạc gan trên lách, phúc mạc thành lưng, dạ dày không có u...
Tiến hành gỡ dính, hạ đại tràng góc lách
Mở hậu cung mạc nối, phẫu tích thân đuôi tụy, bộc lộ thấy lách phụ
Phẫu tích bộc lộ toàn bộ vùng lách, rốn lách, đuôi tụy
Mở bụng dưới sườn (I), bộc lộ lách, kẹp cuống rốn lách, cắt bằng endo GIA. Cầu lách làm GPB
Kiểm tra cầm máu. Đóng bụng sau khi dẫn lưu
Rửa bộ lách

Vết mổ cũ
lách phụ

- Dẫn lưu:
- Bác:
- Ngày rút:
- Ngày cắt chỉ:
- Khác:

Hình 1. Biên bản phẫu thuật

IV. KẾT LUẬN

Giảm tiểu cầu miễn dịch là bệnh lý mắc phải gặp ở trẻ em và người lớn với biểu hiện giảm tiểu cầu sau khi đã loại trừ hết các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu thứ phát khác.

Nếu chẩn đoán giảm tiểu cầu miễn dịch và điều trị nội khoa không hiệu quả, phẫu thuật cắt bỏ lách là một lựa chọn.

4.1. Đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng

- Bệnh nhân vào viện vì phát hiện nhiều mảng xuất huyết dưới da, chảy máu chân răng.
- Số lượng tiểu cầu lúc nhập viện giảm nặng.
- Có sự liên quan giữa mức độ xuất huyết và mức độ giảm tiểu cầu, tiểu cầu giảm càng thấp thì mức độ xuất huyết càng nặng.

4.2. Hiệu quả điều trị và một số tác

dụng không mong muốn của corticoid

Bệnh nhân được điều trị với Corticoid với liều 1mg/ kg cân nặng/ ngày. Sau 21 ngày điều trị số lượng tiểu cầu vẫn giảm nặng.

Chẩn đoán: Giảm tiểu cầu miễn dịch không đáp ứng với Corticoid, có lách phụ/ đã cắt lách.

Bệnh nhân được chỉ định cắt lách phụ.

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân gặp một số tác dụng phụ: mất ngủ, tăng cân; hội chứng giả Cushing; số lượng bạch cầu tăng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Bông**. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, huyết học và hiệu quả điều trị corticoid trong bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn ở người lớn (2011). Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
2. **Nguyễn Hữu Châu Đức**. Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị trên bệnh nhi xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát cấp tính bằng corticosteroid (2009). Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
3. **Mai Lan, Hoàng Thị Hồng và cs.** Nghiên cứu mô hình bệnh tật tại khoa bệnh máu trẻ em. Viện Huyết học- Truyền máu Trung Ương giai đoạn 2016- 2017 (2018). Y học Việt Nam, 408(5): 72- 80.
4. **Nguyễn Thị Thảo, Phan Quang Hòa, Bạch Quốc Khánh**. Hiệu quả một số phác đồ corticoid điều trị bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát tại Viện Huyết học Truyền máu TW (2020). Tạp chí Y Học Việt Nam tập 496- Tháng 11- Số đặc biệt- 2020, trang 397- 404.
5. **Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS.** A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia (2020). Blood Adv 14;4(1):9–18, 2020. doi: 10.1182/ bloodadvances.2019000868.
6. **Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al.** Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials (2018). Am J Hematology 93: 921–930, 2018. doi: 10.1002/ajh.25125.
7. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia (2019). Blood Adv.2019 Dec 10;3(23):3829–3866. doi: 10.1182/bloodadvances. 2019000966.

BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI VÀ THAI KỲ: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Trần Thanh Tùng[1], Thái Minh Trung[1], Nguyễn Thái Dương[1], Nguyễn Văn Thạo[1], Nguyễn Thị Ngọc Minh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Điều trị và chăm sóc bệnh nhân ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và thai kỳ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo một trường hợp ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và thai kỳ điều trị tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy. **Kết quả:** Bệnh nhân nữ, 24 tuổi, PARA 0000, nhập viện vào tuần 16 của thai kỳ , được chẩn đoán ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hướng điều trị là thay huyết tương, corticoid, Azathioprin, Aspirin. Bệnh nhân đạt đáp ứng về lâm sàng và tiểu cầu hồi phục, bệnh nhân được theo dõi và sanh thường thành công vào tuần thứ 36 của thai kì. **Kết luận:** Liệu pháp thay huyết tương và ức chế miễn dịch bằng Corticoid vẫn là điều trị chính trong Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối do thai. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối ở bệnh nhân trong thai kỳ có thể gặp ở cả 3 tam cá nguyệt, nguy cơ sảy thai cao ở tam cá nguyệt 2. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối do thai cần được xem xét tuỳ thuộc vào lâm sàng và sự đáp ứng của bệnh với điều trị thay huyết tương.

Từ khoá: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, thay huyết tương, thai kỳ.

[1]*Bệnh viện Chợ Rẫy Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Thái Minh Trung
ĐT: 0908513207
Email: tmtflute@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 08/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND PREGNANCY: A CASE REPORT

Objectives: Treatment and care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. **Materials and Methods**: A case report with thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy who was treated at Hematology Department, Cho Ray Hospital. **Results:** A 24-year-old female hospitalized in the 16th week of a first pregnancy, diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura, she was treated by therapeutic plasma exchange (TPE), glucocorticoid, Azathioprin, Aspirin. She achieved a clinical response and platelets recovered and delivered in the 36th week of pregnancy. **Conclusions:** Therapeutic plasma exchange (TPE) and glucocorticoid therapy remain the mainstay of treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnant patients can occur in all trimesters, the risk of miscarriage is highest in the 2nd trimester. The issue related to abortion in patients who has thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy, should be considered depending on the clinical situation and the response of the disease to plasma exchange treatment.

Keywords: Thrombotic thrombocytopenic purpura, therapeutic plasma exchange, pregnancy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) là một bệnh lý huyết học hiếm gặp với tần suất mắc bệnh là 2-6/1.000.000 người ở Mỹ[11]. Bệnh TTP do sự thiếu hụt men ADMAMTS 13 trong cơ thể làm cho phân tử von Willebrand đa phân tử không thể phân cắt dẫn đến tình trạng kết tập tiểu cầu tại các vi mạch[9]. Nguyên nhân gây bệnh đã được chứng minh có thể do: thuốc, bệnh lý ung thư, nhiễm trùng, bệnh tự miễn, thai kỳ hay hậu sản, vô căn. Trong đó thai kì chiếm 10 – 25% tổng số bệnh nhân TTP[7]. Điều trị TTP bao gồm các liệu pháp thay huyết tương (TPE) và ức chế miễn dịch bằng Corticoid. Những trường hợp kháng trị hoặc tái phát cần phối hợp thêm những thuốc độc tế bào như Vincristine hay liệu pháp ức chế sinh học như Rituximab (kháng CD20)[3].

TTP trên bệnh nhân có thai có thể nguyên phát hoặc thứ phát do thai, việc điều trị còn nhiều bàn cãi và khó khăn. Tại khoa huyết học bệnh viện Chợ Rẫy trong thực hành lâm sàng chúng tôi gặp trường hợp TTP và thai 16 tuần, việc chọn lựa điều trị, theo dõi và chăm sóc bệnh nhân này gặp nhiều khó khăn và thử thách trong việc cứu sống mẹ và duy trì thai. Do đó chúng tôi tiến hành báo cáo trường hợp này nhằm rút ra kinh nghiệm để cho việc chăm sóc và điều trị tốt hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân được chẩn đoán TTP điều trị và theo dõi tại khoa huyết học bệnh viện Chợ Rẫy.

Phương pháp nghiên cứu: Báo cáo một trường hợp.

III. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh cảnh lâm sàng

Bệnh nhân nữ, 24 tuổi, tiền căn khoẻ mạnh, PARA 0000, nhập viện với tình trạng sốt, vàng da, xanh xao,rối loạn tri giác, đau đầu, bầm da dạng chấm toàn thân.

Thăm khám lâm sàng có các hội chứng: rối loạn tri giác, hội chứng thiếu máu, hội chứng xuất huyết, hội chứng vàng da, sốt, gan, lách, hạch không sờ chạm, tiêu tiểu bình thường.

Cận lâm sàng

- Huyết đồ: ghi nhận bệnh nhân có giảm 02 dòng hồng cầu và tiểu cầu với Hemoglobin (Hb) 58 g/L, Tiểu cầu (PLT) 14 G/L, Bạch cầu (WBC) 14.6 G/L.

- Phết máu ngoại biên: ghi nhận có sự hiện diện Hồng cầu nhân khoảng 3% tế bào có nhân. Mãnh vỡ hồng cầu chiếm 04%, giảm tiểu cầu với hình dạng tiểu cầu bình thường.

- Xét nghiệm đông cầm máu: trong giới hạn bình thường PT 13 giây, INR 0.96, aPTT 25 giây, Fibrinogen 3.79 g/L.

- Xét nghiệm sinh hoá máu thường qui: đường huyết (ĐH) 90mg/dL, ALT 130 U/L, AST 173 U/L (tăng), Bilirubin toàn phần 3.34 mg/dL(tăng), Bilirubin trực tiếp 1.46 mg/dL(tăng), Bilirubin gián tiếp 1.88 mg/dL(tăng), B.U.N 9.4 mg/dL, Creatinin 0.53 mg/dL, Natri 139 mmol/L, Kali 3.3 mmol/L, Clo 103 mmol/L, LDH 2161 U/L (tăng), D-Dimer 1070 ng/ml (tăng).

- Xét nghiệm Coomb’s trực tiếp và gián tiếp đều âm tính.

- Chụp cắt lớp vi tính sọ não không tiêm thuốc cản quang kết quả không phát hiện bất thường.

- Siêu âm bụng tử cung có 1 thai sống khoảng 16 tuần, tim thai 160 lần/phút.

- Xét nghiệm định lượng hoạt độ men ADAMTS13 là 0.15% (bình thường: 40 – 130%)

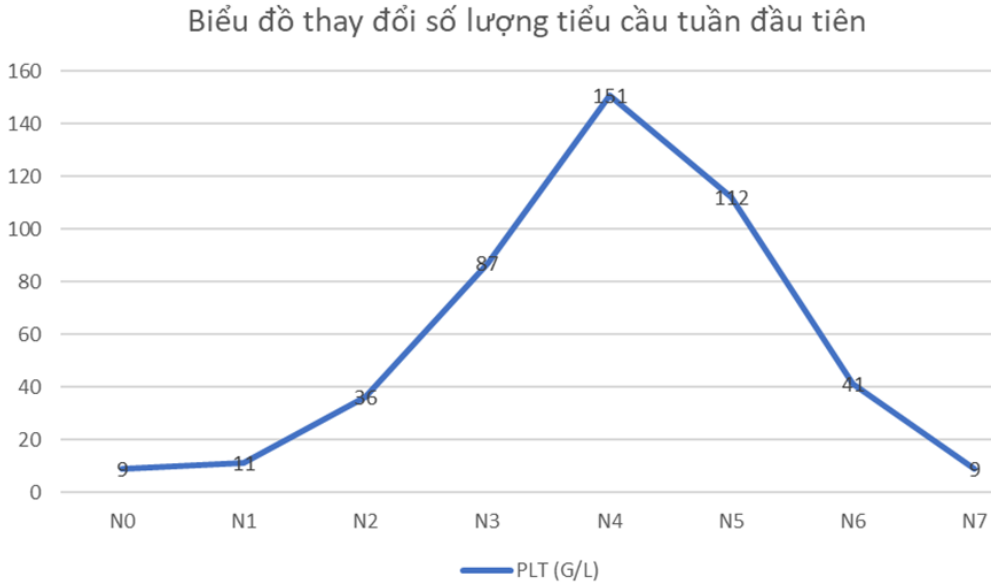
- Các xét nghiệm miễn dịch ANA, Anti ds DNA đều âm tính. Đánh giá chức năng tuyến giáp với free T3, free T4 và TSH đều trong ngưỡng giới hạn bình thường. Xét nghiệm pro-calcitonin trong giới hạn bình thường.

- Chẩn đoán: ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối - thai sống 16 tuần.

Điều trị và diễn tiến bệnh

Sau khi hội chẩn với chuyên khoa sản bệnh viện Hùng Vương, chuyên khoa thận nhân tạo và hồi sức cấp cứu bệnh viện Chợ Rẫy về vấn đề thai sống 16 tuần trên bệnh nhân TTP, thống nhất giữa các chuyên khoa tiếp tục theo dõi thai, không chấm dứt thai kì, lựa chọn điều trị với thay huyết tương và cortiocoid, dưỡng thai với progesteron và bổ sung thuốc Aspirin khi giá trị tiểu cầu lớn hơn hoặc bằng 50 G/L.

❖ Diễn tiến điều trị trong đầu tiên



Biểu đồ 1. Diễn tiến sự thay đổi số lượng tiểu cầu trong tuần điều trị đầu tiên

Sau khi bệnh nhân nhập viện 01 ngày, vào ngày thứ 02 sau nhập viện, bệnh nhân được bắt đầu điều trị bằng liệu pháp thay huyết tương (TPE) phối hợp corticoid và progesteron.

Chế phẩm được sử dụng thay huyết tương là huyết tương tươi đông lạnh, thể tích sử dụng là 1,5 lần thể tích huyết tương của bệnh nhân trong 3 ngày đầu tiên những ngày tiếp theo là 1 lần thể tích huyết tương của bệnh nhân, mỗi ngày bệnh nhân được thay huyết tương 1 lần liên tục trong 7 ngày. Thể tích huyết tương của bệnh nhân được tính theo công thức:

$$V = CN \times (1 - Hct) \times 70$$

Trong đó:

V: thể tích huyết tương của bệnh nhân.

CN: cân nặng thực tế của bệnh nhân.

Hct: Hematocrit của bệnh nhân.

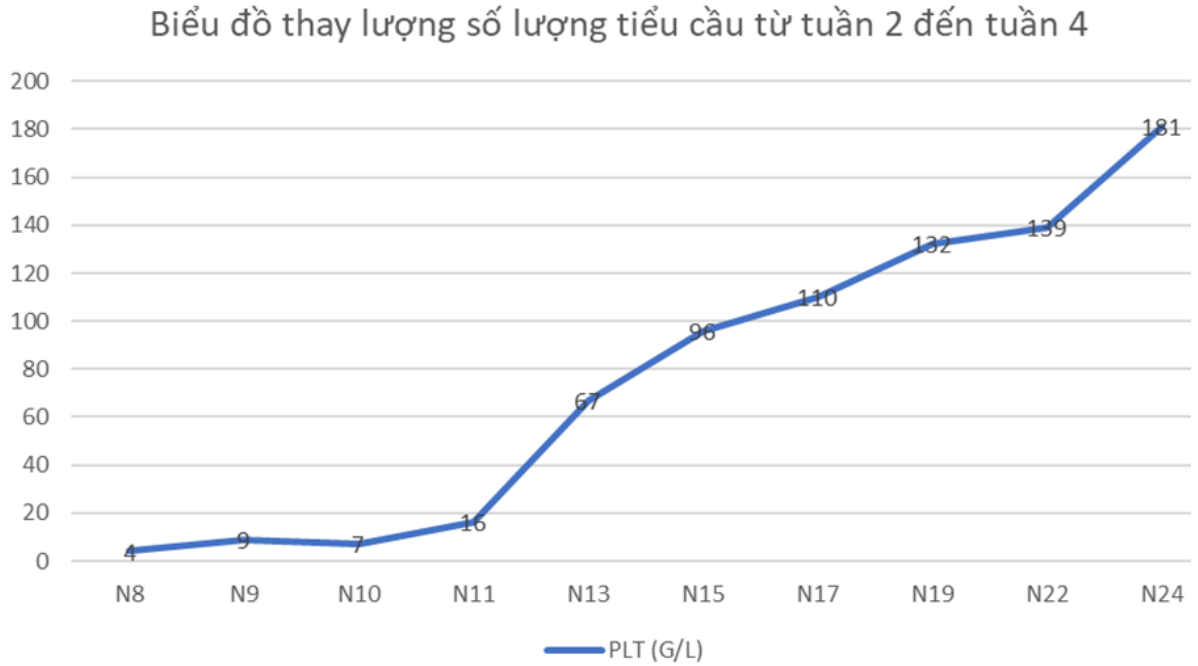
Corticoid được sử dụng là Methylprednisolon 125mg tiêm mạch 2 lần/ngày. Dưỡng thai với progesteron 200mg đặt âm đạo mỗi ngày.

Sau 03 ngày điều trị bệnh nhân có cải thiện về lâm sàng, bệnh nhân tỉnh táo, trả lời

chính xác, không còn triệu chứng về thần kinh, không sốt.

Sau 7 ngày TPE bệnh nhân có số lượng tiểu cầu tăng lên từ ban đầu 9 G/L, tăng đỉnh điểm vào ngày thứ 5 với tiểu cầu 151 G/L. Từ ngày 6 trở đi giá trị tiểu cầu giảm dần.

❖ Diễn tiến điều trị từ tuần thứ 2 đến tuần thứ 4



Biểu đồ 2. Diễn tiến sự thay đổi số lượng tiểu cầu từ tuần 2 đến 4 sau điều trị

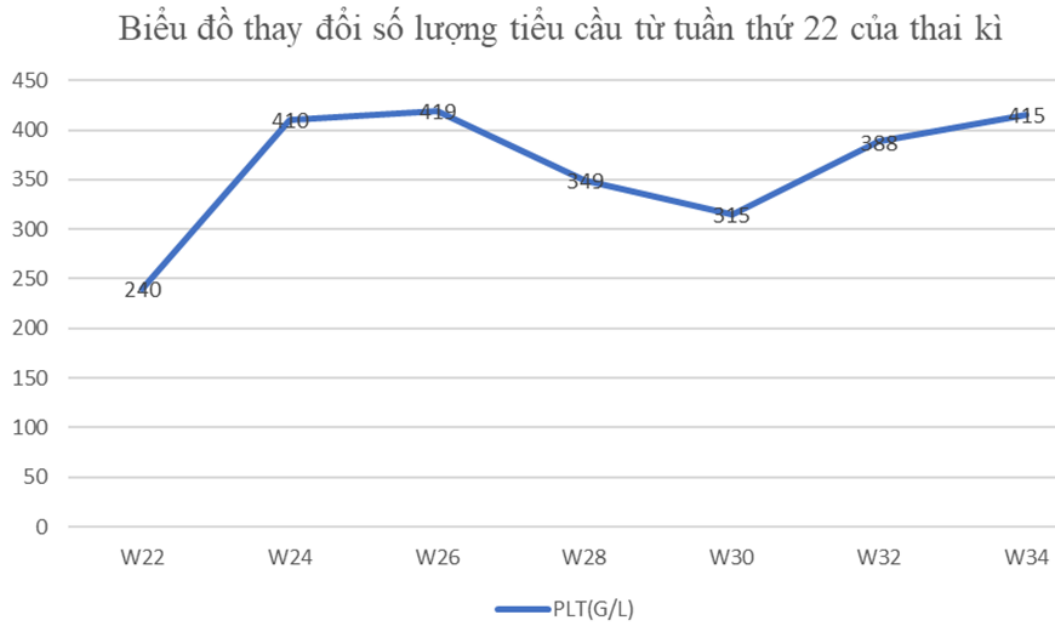
Bắt đầu từ tuần thứ 2 sau điều trị, giá trị tiểu cầu giảm dần và được hội chẩn lần thứ 2 với chuyên khoa sản bệnh viện Hùng Vương. Nhận thấy việc sử dụng progesteron làm tăng nguy cơ tạo huyết khối, 2 chuyên khoa đã thống nhất ngưng sử dụng progesteron, tiếp tục thay huyết tương và corticoid giảm liều dần và phối hợp thêm Azathioprin 50mg 2 lần mỗi ngày.

Sau khi ngưng progesteron và tiếp tục thay huyết tương phối hợp corticoid, giá trị tiểu cầu đã hồi phục trở lại, vào ngày thứ 13 sau điều trị giá trị tiểu cầu đạt 67 G/L và được phối hợp thêm Aspirin liều 81mg mỗi ngày.

Vào ngày thứ 24 sau điều trị bệnh nhân đạt đáp ứng tốt, về lâm sàng bệnh nhân tỉnh táo, tiếp xúc tốt, không sốt, hết vàng da, hết triệu chứng thần kinh, không còn nổi ban xuất huyết ở da. Xét nghiệm giá trị tiểu cầu đạt 181 G/L, LDH 139 U/L, D-Dimer 660 ng/ml và được đánh giá đạt đáp ứng hoàn toàn và được cho xuất viện để theo dõi ngoại trú.

❖ Diễn tiến điều trị từ tuần thứ 4 trở đi

Bệnh nhân được theo dõi ngoại trú mỗi 2 tuần từ tuần thứ 4(tuần thứ 20 của thai kì) trở đi, điều trị với corticoid giảm liều dần về liều chuẩn, Azathioprin 50mg 2 lần mỗi ngày, Aspirin 81mg mỗi ngày. Giá trị tiểu cầu trong tất cả những lần theo dõi ngoại trú đều đạt đáp ứng hoàn toàn.



Biểu đồ 3. Diễn tiến sự thay đổi số lượng tiểu cầu sau khi bệnh nhân(tính theo tuần tuổi thai) được theo dõi ngoại trú

Vào tuần thứ 36 của thai kì, bệnh nhân có dấu hiệu chuyển dạ và sinh được một thai sống có cân nặng lúc sinh đạt 2500gram.

IV. BÀN LUẬN

Về chẩn đoán

Trên bệnh nhân này của chúng tôi có các hội chứng sau: Hội chứng rối loạn tri giác, thiếu máu tán huyết vi mạch (với các biểu hiện xanh xao, mãnh vỡ hồng cầu 04%, xét nghiệm Coomb's âm tính, bilirubin tăng, LDH tăng, D-Dimer tăng, giảm tiểu cầu. Tại thời điểm chẩn đoán bệnh nhân này chưa có biểu hiện tổn thương thận. Mặc dù bệnh cảnh điển hình của TTP bao gồm "ngũ chứng": Rối loạn tri giác, thiếu máu tán huyết vi mạch Coomb's test âm tính, giảm tiểu cầu, sốt và suy thận. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp không nhất thiết về chẩn đoán phải có đủ "ngũ chứng" trên. Theo Macken E[6] hay Amorosi EL[2] thì những triệu chứng như rối loạn tri giác, sốt, suy thận không phải lúc nào cũng biểu hiện trong TTP. Cũng theo tác giả Sikka P[12] và Scully M[11] thì việc định lượng hoạt độ ADAMTS13 trong TTP có thể giảm rất thấp(tiêu chuẩn nhỏ hơn 10%). Trên bệnh nhân của chúng tôi có: rối loạn tri giác, thiếu máu tán huyết vi mạch với Coomb test âm tính, sốt và giảm tiểu cầu kèm theo giảm hoạt độ men ADAMTS13 là 0.15%(nhỏ hơn10%). Như vậy, chẩn đoán TTP ở bệnh nhân này vào thời điểm nhập viện là phù hợp với các tác giả trên.

Về nguyên nhân

TTP có thể do rất nhiều nguyên nhân gây ra như: bệnh tự miễn, do thuốc, sau phẫu thuật, bệnh lý ung thư, nhiễm trùng, thai kì hoặc chu sinh hay do bẩm sinh, trong đó thai kì chiếm 10 – 25% tổng số bệnh nhân TTP[7]. Trên bệnh nhân này của chúng tôi, vào thời điểm chẩn đoán bệnh nhân không ghi nhận tiền căn bệnh lý trước đây, không có tiền sử sử dụng thuốc, phẫu thuật hay bệnh lý ung thư, không tìm thấy ổ nhiễm trùng trên lâm sàng cũng như những xét nghiệm về bệnh lý tự miễn đều âm tính, nên khả năng TTP là do thai kì gây ra là phù hợp trên bệnh nhân này.

Về điều trị và theo dõi

Hiện nay, lựa chọn đầu tay trong TTP vẫn là điều trị phối hợp giữa thay huyết tương (TPE) và liệu pháp corticoid, đặc biệt TPE là phương pháp cải thiện tiên lượng tử vong cho cả mẹ và thai nhi lên đến trên 80%[8]. Theo 1 nghiên cứu của Scully M[11] ở Anh với 12 phụ nữ được chẩn đoán TTP trong thai kì điều trị phối hợp TPE và Corticoid với kết quả được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1: Tổng kết nghiên cứu của Scully M. ở Anh qua 12 phụ nữ được chẩn đoán TTP trong thai kì

Tuần tuổi thai	Số phụ nữ	Kết quả
Nhỏ hơn 20 tuần	2	Có 1 phụ nữ tử vong, 1 phụ nữ điều trị thành công nhưng thai tử vong trong tử cung
Từ 21 – 29 tuần	4	Tất cả đều được điều trị thành công nhưng chỉ có một lần sinh sống; Ba trường hợp còn lại thai tử vong trong tử cung.
Từ 30 tuần trở lên	6	Tất cả đều được điều trị thành công và đều sinh sống.

Có rất nhiều báo cáo về TTP liên quan đến thai kì đều cho thấy rằng, TPE và Corticoid có hiệu quả trên TTP, cải thiện tỷ lệ tử vong ở mẹ và cả thai nhi[3,7,8]. Theo hướng dẫn của Hội đồng Anh Quốc về bệnh lý huyết học khuyến cáo rằng những bệnh nhân mang thai với TTP nên được điều trị bằng trao đổi huyết tương như đã làm với những bệnh nhân không mang thai[1] hay nghiên cứu của George JN[8] cho thấy TPE và Corticoid rất hiệu quả trong TTP. Bên cạnh đó, việc bổ sung thêm Aspirin liều thấp (LDA) hoặc Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) phòng ngừa huyết khối và Azathioprin phối hợp cùng corticoid cũng được Scully[11] đề cập đến trong điều trị TTP ở thai phụ.

Bệnh nhân của chúng tôi ghi nhận tình trạng TTP và thai 16 tuần, bệnh nhân được điều trị TPE, corticoid, Azathioprin và Aspirin. Bệnh nhân có đáp ứng với điều trị, hết dấu hiệu thần kinh rối loạn tri giác, không còn dấu thần kinh định vị yếu nửa người, giá trị PLT cải thiện và bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn với PLT > 150, LDH đạt ngưỡng giá trị bình thường.

Vấn đề chấm dứt thai kì sớm ở bệnh nhân TTP do thai gây ra là có cần thiết? Theo một số nghiên cứu của George JN[8] hay Sikka P[12] cũng cho thấy rằng vấn đề chấm dứt thai kì chỉ đặt ra khi bệnh nhân hoàn toàn không có đáp ứng với TPE[8,0]. Trên bệnh nhân của chúng tôi đạt được lui bệnh hoàn toàn với TPE và Corticoid, bệnh nhân có cải thiện triệu chứng (không còn rối loạn tri giác, hết yếu liệt, giá trị PLT tăng và LDH giảm) nên quyết định không chấm dứt thai kì ở bệnh nhân này là phù hợp.

Tử vong của thai nhi đã được George JN[8], Castellá M[4] ghi nhận có thể do một trong những nguyên nhân như nhồi máu động mạch nhau thai, suy thận, giảm tiểu cầu hoặc đông máu nội mạch lan toả. Đặc biệt, nguy cơ gây tử vong cho thai nhi càng cao khi tuổi thai càng nhỏ[11]. Trên bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân được chẩn đoán TTP vào tuần thứ 16 của thai kì điều trị thành công và thai sống.

Thai kì là 1 nguyên nhân gây ra TTP bởi vì trong thai kì sẽ dẫn đến tình trạng tăng đông làm tăng nồng độ các yếu tố đông máu, giảm hoạt tính ly giải Fibrin, giảm tế bào Thrombomodulin nội mạch và làm tăng tiêu

thụ ADAMTS 13 và TTP có thể hồi phục sau khi chấm dứt thai kì[5,8]. Trên bệnh nhân của chúng tôi ghi nhận khả năng TTP do thai kì gây ra, sau khi bệnh nhân được điều trị TPE và corticoid đã đạt đáp ứng hoàn toàn và sanh thường thành công ở tuần thứ 36 của thai kì, sau sanh bệnh nhân không còn triệu chứng của bệnh.

V. KẾT LUẬN

TTP là một bệnh lý huyết học hiếm gặp, trong đó thai kì là một trong những nguyên nhân gây bệnh. Việc chọn lựa điều trị, theo dõi và chăm sóc bệnh nhân này gặp nhiều khó khăn và thử thách trong việc cứu sống mẹ và duy trì thai. Qua báo cáo về một trường hợp TTP và thai, chúng tôi hy vọng sẽ dần rút kinh nghiệm về vấn đề điều trị và theo dõi bệnh. TPE và liệu pháp ức chế miễn dịch bằng Corticoid vẫn là điều trị chính trong TTP do thai, bên cạnh đó, những điều trị hỗ trợ nhưng Aspirin liều thấp hay thuốc ức chế miễn dịch như Azathioprin là một trong những vấn đề cần được quan tâm trong điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al (2003)**, Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias, Br J Haematol, 120:556–73.
2. **Amorosi EL, Ultmann JE (1966**), Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature, Medicine, 45:139–59.
3. **Bộ Y Tế (2022)**, Hội chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối – Tan máu ure tăng (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – Hemolytic Uremic Syndrome: TTP-HUS), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học, Tr 121-128.
4. **Castellá M, Pujol M, Juliá A, et al (2004)**, Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: A review of ten cases, Vox Sang, 87:287–90.
5. **Ducloy-Bouthors AS, Caron C, Subtil D, et al (2003)**, Thrombotic thrombocytopenic purpura: Medical and biological monitoring of six pregnancies, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 111:146–52.
6. **E. Macken, L. Lewi, D. Dierickx (2014)**, Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a case report, Belg J Hematol, 5(3):106-9.
7. **Ezra Y, Rose M, Eldor A (1996)**, Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies, Am J Hematol, 51:1-6.
8. **George JN (2003)**, The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, Curr Opin Hematol, 10:339–44.
9. **Miller D, Kaye J, Shea K, et al (2004)**, Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uremic syndrome, Epidemiology, 15:208-15.
10. **Sadler, Evan J (2016)**, Thrombotic microangiopathies, Williams Hematology, 9th Ed; 2254- 2267.
11. **Scully M, Thomas M, Underwood M, et al (2015)**, Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes, Blood, 124(2):211-9
12. **Sikka P, Chopra S, Aggarwal N, et al (2013)**, Thrombotic thrombocytopenic purpura in the first trimester of pregnancy, Asian J Transfus Sci, 7(1): 79–80.

BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI Ở TRẺ EM: NHÂN 3 TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Lương Thị Xuân Khánh[1], Nguyễn Minh Tuấn[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura = TTP) là một hội chứng đặc trưng bởi tình trạng giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch kèm theo giảm hoạt tính của metalloproteinases (ADAMTS13) – men phân tách yếu tố von Willebrand. Bệnh có thể do di truyền hay mắc phải. TTP ở trẻ em tương đối ít gặp và là một thách thức trong điều trị. **Mục tiêu**: Khảo sát các đặc điểm huyết và kết quả điều trị trên bệnh nhi tại Bệnh viện Nhi Đồng 1. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Mô tả 3 trường hợp. **Kết quả**: Các trường hợp có biểu hiện xuất huyết đa dạng từ xuất huyết da niêm đến xuất huyết tiêu hóa kèm với số lượng tiểu cầu giảm thấp (<20.000 tế bào/µL). Một trường hợp có biểu hiện thần kinh, được thở máy hỗ trợ trong quá trình điều trị. Xét nghiệm hoạt tính của ADAMTS13 đều dưới 10%. Cả ba trường hợp được tiến hành trao đổi huyết tương 4 chu kỳ kết hợp với corticoidsteroid liều cao. Các bệnh nhi có đáp ứng tốt với điều trị, biểu hiện qua cải thiện về số lượng tiểu cầu, hoạt tính của ADAMTS13, tình trạng xuất huyết và tri giác. Sau đó, hai trong ba trường hợp có kết quả xét nghiệm thỏa chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống và được bổ sung thêm hydroxychloroquine và Mycophenolate mofetil khi giảm liều corticoidsteroid trong quá trình điều trị. Chúng tôi không ghi nhận tai biến trong quá trình điều trị. Ba bệnh nhi đều có diễn tiến ổn định trong các lần tái khám sau đó. **Kết luận**: Điều trị TTP trong giai đoạn cấp ở trẻ em kết hợp giữa trao đổi huyết tương và thuốc ức chế miễn dịch là an toàn và làm giảm các biến cố đe dọa tính mạng của bệnh, đồng thời cần khảo sát những bệnh lý nền tiềm ẩn như lupus ban đỏ hệ thống để điều chỉnh điều trị phù hợp.

Từ khóa: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bệnh nhi, trao đổi huyết tương.

SUMMARY

THREE CASES OF PEDIATRIC THROMBOTIC TTHROMBOCYTOPENIC PURPURA

Background: Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) is characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and reduced a metalloproteinases activity (ADAMTS-13), responsible for the von Willebrand Factor cleavage. TTP could be genetic or acquired. TTP in children is rare and remains challenging for treatment. **Objectives:** To evaluate characteristics of manifestations and treatment of pediatric patients with TTP in Children's 1 Hospital, Hochiminh City. **Methods:** Reporting three cases. **Results:** The manifestations of hemorrhage were diverse, ranging from skin and subcutaneous bleeding to gastrointestinal bleeding, accompanied with

[1]*Khoa Sốt xuất huyết - Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 1*

Chịu trách nhiệm chính: Lương Thị Xuân Khánh

ĐT: 0903888576

Email: xuankhanhluong@hotmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

severe thrombocytopenia. One case with neurological symptoms received the artificial ventilation for treatment management. The ADAMTS13 activity results were all below 10%. All patients were treated with plasma exchange in 4 courses and high doses of corticoidsteroid. They responded well with the treatment, revealing the increase in platelet counts and ADAMTS 13 activity, the decrease in hemorrhage as well as the improvement of neurological symptoms. Subsequently, two cases fulfilled with the diagnostic criteria of Systemic lupus erythematosus, then were added with Hydroxychloroquine and Mycophenolate. No adverse effects were recognized during the treatment. All patients were in stable condition in last follow-ups. **Conclusions:** The treatment for TTP in the acute phase combining the plasma exchange and immunosuppressive drugs was safe and diminished life-threatening events. Moreover, underlying conditions such as Systemic lupus erythematosus should be checked for thorough treatment management.

Keywords: Thrombotic thrombocytopenia purpura, pediatrics, plasma exchange.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura =TTP) là một bệnh lý huyết khối vi mạch, đặc trưng bởi tình trạng giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch và thiếu hụt nghiêm trọng men ADAMTS13 - men cần thiết để phân tách yếu tố von Willebrand (vWF). Khi không có sự hiện diện của men ADAMTS13 dẫn đến các phân tử multimer vWF siêu lớn không được phân tách hợp lý làm cho tiểu cầu kết tập và hình thành huyết khối vi mạch chủ yếu ở não, thận và tim [(1)]. TTP có thể là bẩm sinh, di truyền do đột biến trên gen tổng hợp ADAMTS13 dẫn đến thiếu hụt men này; hoặc có thể là mắc phải do có chất ức chế hoạt tính của ADAMTS13. Ở người lớn, tần suất TTP mắc phải là khoảng 3 trường hợp trên 1 triệu người mỗi năm và chiếm đến trên 95% các trường hợp TTP do thiếu hụt men ADAMTS13. Tuy nhiên, ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thì TTP do di truyền phổ biến hơn so với TTP mắc phải. TTP rất ít gặp ở trẻ em, với tần suất khoảng 1 trường hợp trên 10 triệu trẻ em dưới 18 tuổi hàng năm [(2)]. TTP là một bệnh lý đe dọa tính mạng và khoảng 34% bệnh nhân sống sót qua đợt cấp sẽ tái phát sau đó [(3)]. Hiện nay, có nhiều phương pháp điều trị dành cho TTP bao gồm trao đổi huyết huyết (plasma exchange) và các thuốc ức chế miễn dịch. Gần đây, caplacizumab là một nanobody hướng đến vWF được áp dụng trong điều trị TTP [(4)].

II. CÁC TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

2.1. Trường hợp 1

Bệnh nhi nam 11 tuổi nhập viện vì ói ra máu 2 lần. Tiền căn ghi nhận 1 năm trước ngày nhập viện bệnh nhi bị sốc tim, có thở máy nghĩ do MIS-C (hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em có liên quan đến COVID-19). Lần nhập viện này, bệnh nhi đau bụng quặn từng cơn 1 ngày trước nhập viện, sau đó là ói máu 2 lần lượng nhiều vào sáng ngày nhập viện. Bệnh nhân nhập viện với tình trạng thiếu máu nặng (hemoglobin 5,3 g/dl) và ít mảng bầm da ở tay, chân, không có xuất huyết ở niêm mạc mắt, miệng, được truyền hồng cầu lắng cấp cứu. Các kết quả xét nghiệm sau đó ghi nhận tình trạng giảm tiểu cầu nặng (6 x 10^9/L), tăng men gan và tán huyết (tăng bilirubin và LDH). Sau khi

truyền hồng cầu lắng, bệnh nhân có biểu hiện tiểu màu vàng sậm tăng dần, hematocrit giảm nhanh sau truyền, đau ngực. Kết quả siêu âm tim ghi nhận có tràn dịch màng tim lượng ít, Coomb test âm tính và phết máu ngoại biên ghi nhận có nhiều mảnh vỡ hồng cầu, hồng cầu lưới và hồng cầu nhân tăng cao. Đông máu toàn bộ không ghi nhận bất thường, ngoại trừ D-dimer tăng ở mức 4,77 µg/ml. Chẩn đoán TTP được đặt ra và bệnh nhi được tiến hành trao đổi huyết tương cùng với methylprednisolone liều 1g/m^2/ngày. Cùng lúc đó, xét nghiệm định lượng ADAMTS13 được tiến hành cùng những xét nghiệm về miễn dịch được thực hiện để xác định nguyên nhân của TTP. Vì với lứa tuổi của bệnh nhi cùng với tiền sử đã mắc MIS-C trước đó thì không là chỉ điểm cho TTP bẩm sinh. Kết quả ADAMTS13 là 1% và ghi nhận dương tính với nhiều kháng thể miễn dịch như anti SSA52, Anti RNP-68, Anti Sm, ANA, đạm niệu dương tính. Lúc này bệnh nhi được chẩn đoán là TTP mắc phải/Lupus tổn thương đa cơ quan. Bệnh nhân được trao đổi huyết tương 4 lần mỗi ngày và bổ sung thêm thuốc ức chế miễn dịch là Hydroxychloroquine và Mycophenolate mofetil. Kết quả số lượng tiểu cầu cải thiện sau khi trao đổi huyết tương là 134 x10^9/L và ADAMTS13 sau 2 tuần điều trị trở về mức 71%. Kết quả sinh thiết thận ghi nhận viêm thận Lupus nhóm III. Bệnh nhi được xuất viện trong tình trạng ổn định sau 18 ngày điều trị với các chỉ số huyết học trở về mức bình thường và được điều trị duy trì các thuốc ức chế miễn dịch dành cho bệnh lý lupus tổn thương đa cơ quan.

2.2. Trường hợp 2

Bệnh nhi nữ 15 tuổi được chuyển từ bệnh viện tỉnh vì sốt, ói rối loạn tri giác. Tiền căn ghi nhận bệnh nhi uống nhiều loại thuốc không rõ loại để giảm cân, giảm được 30kg/1 năm nay. Đợt nhập viện này, bệnh nhi sốt không liên tục trong 1 tuần, được khám và nhập viện tại bệnh viện tỉnh với chẩn đoán suy tủy và được truyền hồng cầu lắng. Sau truyền máu, bệnh nhi đi tiểu màu xá xị, nôn ói nhiều, lừ đừ ít tiếp xúc và được chuyển đến bệnh viện Nhi Đồng 1. Lúc nhập viện ghi nhận bệnh nhi tiếp xúc chậm, petechia rải rác ở tay chân, kết mạc mắt vàng và tiểu màu xá xị. Kết quả xét nghiệm ghi nhận tình trạng giảm tiểu cầu nặng (6x10^9/L), thiếu máu tán huyết (hemoglobin 9.2g/dl, tăng bilirubin gián tiếp và LDH), d-dimer tăng, Coomb test âm tính, phết máu ngoại biên ghi nhận có ít mảnh vỡ hồng cầu, chức năng gan thận bình thường. Chụp CT-scan sọ não đã loại trừ xuất huyết não và huyết khối ở các xoang tĩnh mạch. Bệnh nhi được khởi động điều trị với methylprednisone 10mg/kg/ngày, chẩn đoán TTP được đặt ra và có chỉ định trao đổi huyết tương. Khi đó, bệnh nhi lên cơn co gồng toàn thân, ngưng thở và được đặt nội khí quản thở máy. Song song đó, bệnh nhi được tiến hành trao đổi huyết tương và tăng liều methyprednisone 1g/m^2/ngày. Xét nghiệm định lượng ADAMTS13 là 1% và xét nghiệm các kháng thể miễn dịch cũng như những xét nghiệm của hội chứng kháng phospholipid đều âm tính. Sau 4 lần trao đổi huyết tương, tri giác bệnh nhân cải thiện dần và được ngừng thở máy, số lượng tiểu cầu hồi phục ở mức 61x10^9/L, LDH giảm còn 840 U/L. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị với Prednisone với liều giảm dần và được

xuất viện sau 31 ngày điều trị với số lượng tiểu cầu là 136 x 10^9/L và định lượng men ADAMTS13 là 45%.

2.3. Trường hợp 3

Bệnh nhi nữ 8 tuổi được chuyển viện từ bệnh viện tỉnh với chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu và đau khớp. Tiền căn ghi nhận bệnh nhi bị đau các khớp tay chân 2 tuần trước nhập viện và điều trị bằng thuốc giảm đau không rõ loại. Lần nhập viện này, bệnh nhi sốt 1 ngày kèm xuất huyết tự nhiên ở mắt trái, đau đầu nhiều, nôn ói 2 lần, xanh xao được truyền hồng cầu lắng ở bệnh viện tỉnh, sau đó chuyển bệnh viện Nhi Đồng 1. Tại đây ghi nhận bệnh nhi có biểu hiện thiếu máu, xuất huyết kết mạc mắt, bầm da rải rác toàn thân, đau các khớp ở chân khi di chuyển không kèm sưng nóng đỏ các khớp và nước tiểu vàng sậm. Kết quả xét nghiệm ghi nhận tình trạng giảm tiểu cầu nặng (7x10^9/L), thiếu máu tán huyết (tăng bilirubin gián tiếp, LDH), D-dimer tăng cao 13.06 µg/ml, Coomb test trực tiếp dương tính 1+, men gan tăng nhẹ, chức năng thận bình thường và giảm C3 (40,67 mg/dL), C4 (2,03 mg/dL). Bệnh nhân đau đầu ngày càng tăng, nhìn mờ và kết quả CT-scan sọ não ghi nhận không có hình ảnh xuất huyết hay huyết khối tĩnh mạch. Lúc này chẩn đoán TTP được đặt ra do bệnh nhân có thiếu máu tán huyết, tăng d-dimer và thay đổi tri giác. Bệnh nhân được điều trị bằng trao đổi huyết tương và methylprednisone 1g/m^2/ngày. Sau đó, kết quả định lượng ADAMTS13 là 1%; nhiều kháng thể miễn dịch dương tính như Anti SSA60, Anti SSA52, ANA; Anti β2 glycoprotein 1 IgG dương tính (52,60 U/mL) và Anti Cardiolipin IgG grayzone; đạm niệu dương tính 3+. Các kết quả xét nghiệm trên phù hợp với chẩn đoán Lupus tổn thương đa cơ quan. Bệnh nhi được tiến hành trao đổi huyết tương 4 lần và bổ sung thêm Hydroxychloroquine và Mycophenolate mofetil trong điều trị. Kết quả ghi nhận được số lượng tiểu cầu sau 4 lần trao đổi huyết tương là 71x10^9/L và LDH về mức bình thường và sau 20 ngày, chỉ số định lượng ADAMTS13 là 65%. Kết quả sinh thiết thận ghi nhận viêm thận Lupus nhóm III. Bệnh nhi được xuất viện sau 35 ngày điều trị và được điều trị tiếp tục với các thuốc ức chế miễn dịch đối với bệnh lý Lupus tổn thương đa cơ quan.

Tại thời điểm tái khám 1 tháng sau khi xuất viện, cả 3 trường hợp trên đều trong tình trạng ổn định: không thiếu máu, không có biểu hiện xuất huyết, chỉ số tiểu cầu dao động trong khoảng 130x10^9/L - 192x10^9/L, và được duy trì các thuốc ức chế miễn dịch.

Bảng 1: Các đặc điểm của bệnh nhi trước khi trao đổi huyết tương

		Trường hợp 1	**Trường hợp 2**	**Trường hợp 3**
Lâm sàng	Tuổi	11	15	8
	Sốt lúc nhập viện	Không	Không	Có
	Xuất huyết	Ói máu	Xuất huyết da	Xuất huyết kết mạc mắt, bầm da rải rác
	Triệu chứng thần kinh	Không	Co giật, ngưng thở	Nhức đầu, nhìn mờ
	Đã truyền máu trước nhập viện	Không	Có (hồng cầu lắng)	Có (hồng cầu lắng)

Cận lâm sàng	Hb (g/dL)	5,3	9,2	8.7
	Tiểu cầu (G/L)	6	6	7
	Mảnh vỡ hồng cầu	có	có	có
	D-dimer (µg/ml)	4,77	1,84	13,06
	LDH (UI/L)	1465,2	1370,7	2096,6
	Creatinine (mg/dL)	57,5	72,5	44,4
	Bilirubin (mg/dL) Toàn phần Gián tiếp Trực tiếp	 55,48 41,93 13,55	 58,93 49,30 9,63	 63,23 55,78 7,45

Bảng 2: Các đặc điểm của bệnh nhi sau khi trao đổi huyết tương

	Trường hợp 1	**Trường hợp 2**	**Trường hợp 3**
Số lần trao đổi huyết tương	4	4	4
Triệu chứng thần kinh	Không	Tỉnh táo, cai máy thở	Hết nhìn đầu, nhìn mờ giảm
Hb (g/dL)	12,1	12,3	10,4
Tiểu cầu (G/L)	134	136	71
D-dimer	1,00	1,00	3,07
LDH (UI/L)	375,2	884,4	299,2
Creatinine (mg/dL)	48,9	51,7	46,5
ADAMTS13 (%)	71 (sau 14 ngày)	45 (sau 28 ngày)	65 (sau 20 ngày)

III. BÀN LUẬN

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) là một bệnh lý thuộc nhóm thiếu máu tán huyết vi mạch và thường xảy ra ở người lớn. Ở trẻ em, TTP thường ít gặp và việc chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân khác thường gặp nhiều khó khăn và thách thức. Như đối với 3 trường hợp bệnh nhi của chúng tôi, chẩn đoán TTP mắc phải được ưu tiên dựa trên độ tuổi của bệnh nhi và diễn tiến đột ngột của bệnh. Với lứa tuổi lớn, thanh thiếu niên thì một trong những nguyên nhân được báo cáo là bệnh lý lupus đỏ hệ thống có hay không có kèm theo tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau [5]. Do đó, bên cạnh chẩn đoán và điều trị kịp thời TTP thì cần phải xác định bệnh lý nền kèm theo tiềm ẩn để hiệu chỉnh điều trị phù hợp. Khi TTP được chẩn đoán ở những trẻ nhỏ, đặc biệt nhóm tuổi nhũ nhi thì nguyên nhân di truyền cần phải được khảo sát.

Cả 3 trường hợp đều có tình trạng giảm tiểu cầu nặng kèm tình trạng xuất huyết ở nhiều mức độ khi nhập viện, ngoài ra, còn có một số biểu hiện đặc biệt như tán huyết, tiểu xá xị, thay đổi tri giác hay thiếu máu hay có tình trạng sốt trước nhập viện. Trường hợp 1 tuy có biểu hiện xuất huyết tiêu hóa nhưng bệnh nhi lại có triệu chứng đau ngực, khó thở tăng ngay khi truyền hồng cầu lắng. Tương tự ở trường hợp 2 thì bệnh nhi có biểu hiện tiểu xá xị và thay đổi tri giác sau truyền hồng cầu lắng. Chính những biểu hiện này gợi ý cho một bệnh cảnh lâm sàng không phải là

xuất huyết giảm tiểu cầu đơn thuần. TTP với ngũ chứng cổ điển bao gồm thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu, bất thường về thần kinh, sốt và rối loạn chức năng thận chỉ chiếm khoảng 7% các trường hợp [6]. Cần phải nghĩ đến TTP nếu có tình trạng thiếu máu tán huyết vi mạch và giảm tiểu cầu cho đến khi có bằng chứng bệnh lý khác rõ ràng thay thế. Mặc dù hai biểu hiện trên là chính yếu của TTP nhưng tổn thương các cơ quan khác và mức độ nặng thì thay đổi khác nhau. Có thể dựa trên chỉ số tiên lượng PLASMIC score để giúp hỗ trợ cho quyết định lâm sàng và khởi động điều trị. PLASMIC score phân tầng bệnh nhân thành 3 nhóm dựa trên các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng. 3 nhóm bệnh nhân bao gồm nhóm nguy cơ thấp, nhóm nguy cơ trung bình và nhóm nguy cơ cao. Nhóm nguy cơ cao được ủng hộ điều trị với trao đổi huyết tương ngay, trong khi đó nhóm nguy cơ thấp, kết hợp với lâm sàng ít nghĩ đến TTP có thể trì hoãn điều trị trao đổi huyết tương và tìm kiếm một chẩn đoán khác. Với cách thức này có thể tránh việc sử dụng quá mức điều trị trao đổi huyết tương và tránh được những biến chứng có liên quan [6].

Cả 3 trường hợp được điều trị thành công bằng trao đổi huyết tương và các thuốc ức chế miễn dịch. Tiến hành trao đổi huyết tương kịp thời là một bước quan trọng quyết định nhiều đến kết quả điều trị. 3 bệnh nhi của chúng tôi chỉ với 4 lần tiến hành trao đổi huyết tương thì các thông số về huyết học đã cải thiện đáng kể, giảm khả năng phải truyền các chế phẩm máu khác. Các bằng chứng hiện tại cho thấy điều trị truyền thống TTP với trao đổi huyết tương có thể cải thiện tỉ lệ sống còn từ 20% lên 80% do loại bỏ các kháng thể kháng ADAMTS13, các phức hợp miễn dịch và thay thế hoạt tính của ADAMTS13 [7]. Hầu hết các bệnh nhân TTP mắc phải đều được điều trị kèm theo với các thuốc ức chế miễn dịch nhằm kiểm soát bản chất tự miễn của bệnh lý này. Các bệnh nhi của chúng tôi được khởi đầu bằng steroids và bổ sung các thuốc miễn dịch khác phù hợp theo chẩn đoán bệnh lý đi kèm là Lupus đỏ hệ thống. Đối với TTP, bên cạnh steroids, Owattanapanich và cộng sự đã ghi nhận rituximab - kháng thể đơn dòng chống CD20, mang lại hiệu quả cao trong phòng ngừa các đợt tái phát và có liên quan đến giảm tỉ lệ tử vong đối với các trường hợp TTP mắc phải, đặc biệt trong giai đoạn cấp [8]. Ngoài ra, còn có caplacizumab một nanobody hướng đến vWF đã được chấp thuận điều trị cho trẻ từ 12 tuổi trở lên và nặng ít nhất 40kg trong TTP mắc phải. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, sử dụng caplacizumab trong giai đoạn cấp có thể ngăn những kết cục không mong muốn, giảm tỉ lệ biến cố huyết khối, số ngày tiến hành trao đổi huyết tương và thời gian nằm viện [9]

IV. KẾT LUẬN

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) là một bệnh lý cần phải được nghĩ đến ở những bệnh nhân có tình trạng giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch có hay không có kèm theo các thay đổi về tri giác thần kinh. Điều trị trao đổi huyết tương kịp thời và sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch là chìa khóa then chốt, an toàn trong điều trị TTP, làm giảm các biến cố đe dọa tính mạng đối với các bệnh nhi. Ngoài ra, cần phải khảo sát những bệnh lý nền kèm theo để bổ sung kịp thời những điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mariani S, Trisolini SM, Capria S, Moleti ML, Chisini M, Ferrazza G, Bafti MS, Limongiello MA, Miulli E, Peyvandi F, Foa R, Testi AM.** (2018). Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in a child: rituximab to prevent relapse. A pediatric report and literature review. *Haematologica* ;103(3):e138-e140
2. **Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN.** (2013). Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*; 60:1676–82.
3. **Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN.** (2010). Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 115:1500–662.
4. **Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al.** (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*; 158:323–35.
5. **Szymanik-Grzelak H, Przychodzeń J, Stelmaszczyk-Emmel A, Pańczyk-Tomaszewska M.** (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura in the course of systemic lupus erythematosus in a 15-year-old girl. *Cent Eur J Immunol*; 42(4):407-408
6. **Thita Chiasakul, Adam Cuker.** (2018). Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018;* (1): 530–538
7. **Dane K, Chaturvedi S.** (2018). Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog*; 539–47.
8. **Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, Owattanapanich N, Ruchutrakool T.** (2019). Comparison of the long-term remission of rituximab and conventional treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost;* 25:1–8
9. **Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al.** (2021). Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood*; 137:1731–40.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG CÓ BIẾN CHỨNG HUYẾT HỌC TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Châu Hồng Anh[1,2], Nguyễn Phương Liên[1], Nguyễn Quốc Thành[1,3], Huỳnh Thiện Ngôn[1], Phù Chí Dũng[1], Trần Thị Thiên Kim[1], Huỳnh Thiên Hạnh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống có biến chứng huyết học. **Đối tượng:** Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định Lupus ban đỏ hệ thống có biến chứng huyết học tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 09/2019 đến tháng 06/2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế mô tả hàng loạt ca. **Kết quả:** Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu là 60. Tuổi trung vị ở thời điểm hiện tại của dân số nghiên cứu: 34,5 tuổi (17 – 74 tuổi). Tỉ lệ nữ:nam là 14:1. Ở nữ, độ tuổi sinh đẻ (≤ 40 tuổi) chiếm tỷ lệ cao với 68,4%. Tỷ lệ bệnh nhân béo phì trong Lupus ban đỏ hệ thống cao hơn so với dân số chung. Giảm tiểu cầu miễn dịch là biểu hiện huyết học gặp nhiều nhất trước khi bệnh nhân được chẩn đoán Lupus ban đỏ hệ thống, chiếm 8,3%. Triệu chứng lâm sàng gặp nhiều nhất chủ yếu liên quan đến biểu hiện huyết học như thiếu máu 60%, xuất huyết 58,3%. Tiếp đó là hạch to 50%, gan to 41,7% và lách to 38,3%. Các biểu hiện cơ quan khác ít gặp hơn là viêm thanh mạc (tràn dịch màng tim hay màng phổi) 16,7%, sốt không do nguyên nhân nhiễm trùng 10%, rụng tóc 8,3%, viêm khớp 8,3%, ban da cấp tính 6,7% và thấp nhất là huyết khối tĩnh mạch, co giật, ban da bán cấp/dạng đĩa với 1,7%. Biểu hiện cận lâm sàng gặp nhiều nhất là thiếu máu với tỷ lệ 80%, sau đó là giảm bổ thể 78%, giảm tiểu cầu 68,3%, giảm bạch cầu lympho 65% và giảm nhiều dòng tế bào máu 61,7%. Kháng thể kháng phospholipid dương tính ở tỷ lệ cao với Lupus Anticoagulant là 80%, Anti-B2 glycoprotein I là 40% và Anti-cardiolipin là 26,7%. Hình ảnh bất thường trong tủy đồ chiếm tỷ lệ 35,1% và sinh thiết tủy là 85%. Đánh giá mức độ hoạt động theo thang điểm SLEDAI-2K cho thấy 11,7% bệnh nhân có mức độ hoạt động thấp, 45% thuộc nhóm hoạt động trung bình và 43,3% hoạt động cao. **Kết luận:** Các biểu hiện huyết học trong SLE rất đa dạng bao gồm: thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu máu ngoại vi, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu neutrophil…, trong đó thiếu máu là biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp nhất.

Từ khóa: Lupus ban đỏ hệ thống, biến chứng huyết học, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng.

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
[3]*Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Châu Hồng Anh
ĐT: 0932291465
Email: chauhonganh141996@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL ABNORMALITIES AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Investigation the epidemiological, clinical and laboratory

characteristics of Systemic lupus erythematosus patients with hematological abnormalities. **Subjects:** Patients were diagnosed with Systemic lupus erythematosus with hematological abnormalities in Blood Transfusion and Hematology Hospital, Ho Chi Minh City from September 2019 to June 2023. **Method:** Case series. **Results:** The total number of patients in the study was 60. The median age of the research population at the present time: 34,5 years old (17 years old – 74 years old). The female to male ratio is 14:1. Among women, maternal age (≤ 40 years old) accounted for a high rate with 68,4%. The proportion of obese patients in Systemic lupus erythematosus is higher than in the general population. Immune thrombocytopenia is the most common hematological manifestation before the diagnosis of Systemic lupus erythematosus accounting for 8,3%. The most common clinical symptoms were mainly related to hematological manifestations such as anemia with 60%, hemorrhage with 58,3%. Next is lymphadenopathy with 50%, hepatomegaly with 41,7% and splenomegaly with 38,3%. Other less common organ manifestations were serositis (pericardial or pleural effusion) with 16,7%, fever not due to infection with 10%, alopecia with 8,3%, arthritis with 8,3%, acute cutaneous lupus with 6,7% and lowest was venous thrombosis, seizure, subacute cutaneous lupus/discoid lupus with 1,7%. The most common laboratory manifestations were anemia with 80%, followed by hypocomplementemia 78%, thrombocytopenia 68,3%, lymphocytopenia 65% and pancytopenia 61,7%. Antiphospholipid antibodies were positive at a high rate with Lupus Anticoagulant with 80%, Anti-B2 glycoprotein I with 40% and Anti-cardiolipin with 26,7%. Bone marrow abnormalities in the bone marrow aspiration accounted for 35,1% and the bone marrow biopsy was 85%. Evaluation of activity level on the SLEDAI-2K scale showed that 11,7% of patients had low activity, 45% were in moderate activity, and 43,3% were in high activity. **Conclusion:** The hematological manifestations in SLE are diverse, including: anemia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphocytopenia, neutropenia, … in which anemia is the most common clinical and laboratory manifestation.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, hematological abnormalities, clinical characteristics, laboratory characteristics.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là bệnh lý tự miễn rất phổ biến, gây tổn thương đa cơ quan, diễn tiến mạn tính với những đợt bùng phát khó tiên đoán. SLE có thể gây tổn thương bất kỳ hệ cơ quan nào trong cơ thể, bao gồm huyết học, cơ xương khớp, da, niêm mạc, thận, thần kinh... Trong đó, huyết học là biến chứng thường gặp nhất, với tỷ lệ lên đến 82,7%. Các biến chứng về huyết học thường xuất hiện rất sớm trong giai đoạn đầu của bệnh và có thể là biểu hiện lâm sàng duy nhất.

Ngày nay, việc chẩn đoán bệnh nhân (BN) SLE có biến chứng huyết học gặp rất nhiều khó khăn vì biểu hiện huyết học rất đa dạng, không đồng nhất và thường không có triệu chứng lâm sàng điển hình. Đôi khi, các biểu hiện này có thể trùng lắp với các bệnh lý huyết học khác, làm cho việc chẩn đoán trở nên phức tạp hơn. Các tiêu chuẩn phân loại bệnh mặc dù đã được cải tiến theo thời gian để chẩn đoán sớm bệnh nhưng vẫn còn tồn tại một số hạn chế nhất định, từ đó có thể bỏ sót bệnh. Mặt khác, hiện tại vẫn chưa có xét nghiệm tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh và việc phối hợp nhiều xét nghiệm với nhau để chẩn đoán vẫn là một thách thức đối với

các nhà bác sĩ lâm sàng. Từ những khía cạnh trên, có thể thấy rằng SLE có biến chứng huyết học tiềm ẩn nhiều vấn đề cần được nghiên cứu sâu hơn và là một bệnh lý quan trọng cần được quan tâm nhiều hơn.

Từ trước đến nay, trên Thế Giới cũng đã ghi nhận nhiều nghiên cứu khảo sát biến chứng huyết học trên BN SLE. Tại Việt Nam, cũng ghi nhận một số nghiên cứu về SLE tuy nhiên lại chưa có nhiều công bố khảo sát về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng về biến chứng huyết học ở nhóm BN này. Cho đến hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu nào tổng kết về vấn đề này tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu là "Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống có biến chứng huyết học tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

2.2. Dân số nghiên cứu: Tất cả BN được chẩn đoán xác định SLE có biến chứng huyết học tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 09/2019 đến tháng 06/2023.

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 SLE có biến chứng huyết học và có thể kèm theo biến chứng cơ quan khác theo tiêu chuẩn phân loại của EULAR/ACR 2019[1].

- Được điều trị theo khuyến cáo của EULAR 2019[1].

Tiêu chuẩn loại trừ: có bất kì 1 trong các tiêu chuẩn sau:

- Được chẩn đoán các rối loạn mô liên kết hỗn hợp hoặc bệnh cơ quan chính có từ trước như bệnh tim bẩm sinh phức tạp hoặc bất thường nhiễm sắc thể, lupus da, lupus do thuốc, bệnh tự miễn kết hợp mô liên kết.

- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ, không rõ ràng.

- BN bỏ tái khám hoặc tái khám không theo lịch hẹn hoặc không tuân thủ điều trị.

2.3. Một số tiêu chuẩn, định nghĩa được sử dụng trong nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán SLE: theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2019[1]. BN được chẩn đoán SLE khi có ANA dương tính và tổng điểm trong tiêu chuẩn phụ ≥ 10 điểm.

Tiêu chuẩn đánh giá mức độ hoạt động bệnh: theo bảng điểm SLEDAI-2K[2].

- Không hoạt động: SLEDAI-2K = 0 điểm.

- Mức độ hoạt động thấp: SLEDAI-2K = 1 – 4 điểm.

- Mức độ hoạt động trung bình: SLEDAI-2K = 5 – 10 điểm.

- Mức độ hoạt động cao: SLEDAI-2K > 10 điểm.

2.4. Phân tích và xử lý số liệu

- Dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0.

- Các biến số nhị giá – danh định – thứ tự được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỷ lệ %.

- Các biến số định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn đối với phân phối chuẩn hoặc trung vị với khoảng nhỏ nhất – lớn nhất đối với phân phối bị lệch.

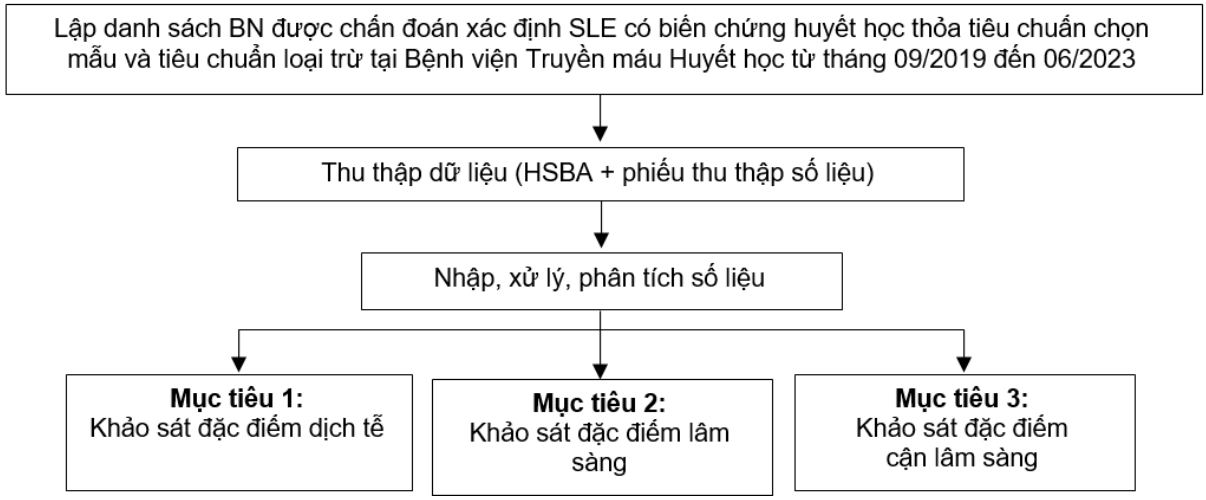
- So sánh 2 tỷ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương, kiểm định Fisher's exact test dùng thay thế Chi bình phương khi có trên 20% ô có giá trị kì vọng nhỏ (<5).

- So sánh 2 số trung bình bằng phép kiểm t-test.

- Kết quả kiểm định được đánh giá có ý nghĩa thống kê với giá trị p < 0,05.

- Kết quả được trình bày bằng bảng và biểu đồ bằng chương trình Excel 2019 và Graphpad Prism 5.

2.5. Phương pháp tiến hành nghiên cứu



Sơ đồ 1: Các bước thực hiện nghiên cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ của mẫu nghiên cứu

Trong thời gian từ 09/2019 đến tháng 06/2023, chúng tôi có 60 BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tuổi trung vị tại thời điểm hiện tại của dân số nghiên cứu là 34,5 tuổi (17 – 74 tuổi).

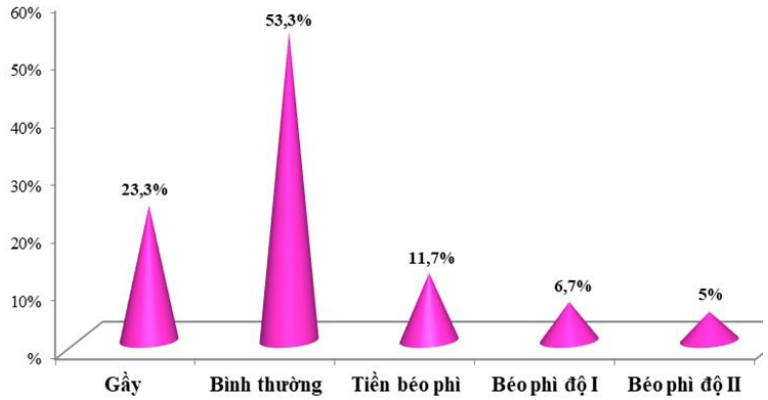
Các đặc điểm dịch tễ của BN ở thời điểm nghiên cứu được trình bày như sau:

Bảng 1: Phân bố BN theo giới tính và nhóm tuổi (n = 60)

Giới / *Tuổi*	**Nam**		**Nữ**		**p**
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
16 – 25 tuổi	1	1,7	19	31,7	**p(1;2) < 0,001***
26 – 35 tuổi	1	1,7	15	25	
36 – 40 tuổi	0	0	7	11,7	
> 40 tuổi	2	3,3	15	25	
Tổng cộng	4	6,7 (1)	56	93,3 (2)	

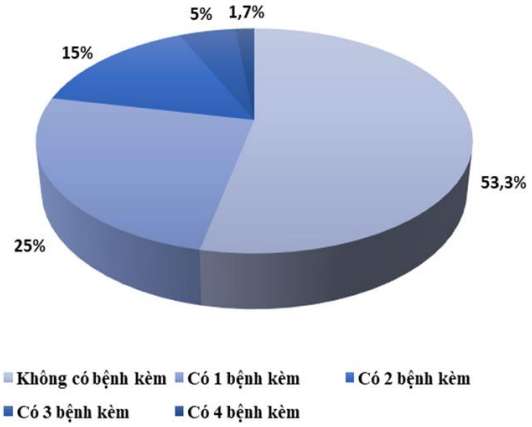
**Fisher's exact test*

Nhận xét: Trong nghiên cứu, nữ chiếm tỷ lệ nhiều hơn nam với tỷ lệ nữ:nam là 14:1, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Ở nữ, độ tuổi sinh đẻ (≤ 40 tuổi) chiếm đa số (68,3%).



Biểu đồ 1: Phân bố BN theo chỉ số khối cơ thể (BMI)

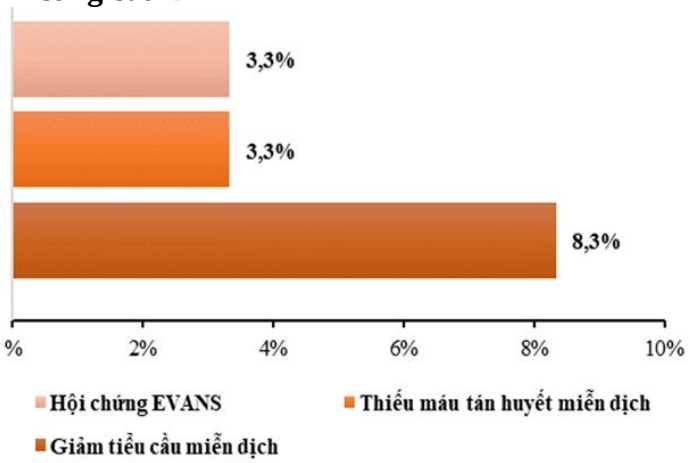
Nhận xét: BN có BMI trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3%), số BN gầy chiếm 23,3% và thấp nhất là tiền béo phì và béo phì với 11,7%.



Biểu đồ 2: Phân bố bệnh lý kèm theo của BN

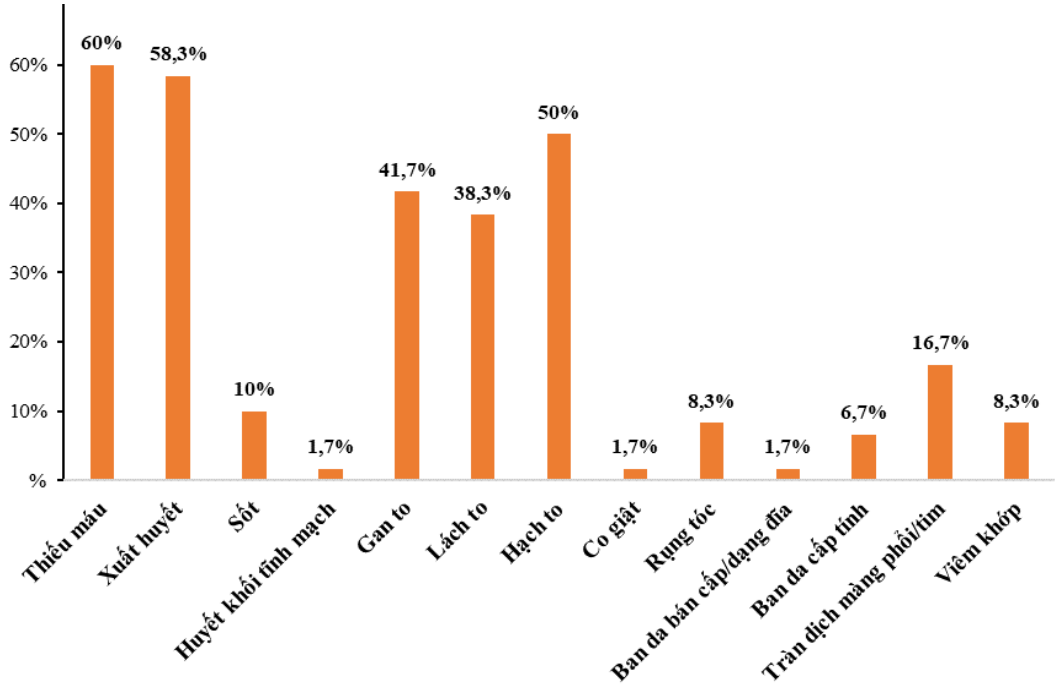
Nhận xét: Gần 50% BN có bệnh lý đồng mắc, đa số BN có 1 bệnh lý kèm theo (25%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng của BN



Biểu đồ 3: Biểu hiện huyết học trước khi chẩn đoán bệnh

Nhận xét: Giảm tiểu cầu miễn dịch là biểu hiện huyết học gặp nhiều nhất trước khi BN được chẩn đoán SLE (chiếm 8,3%).



Biểu đồ 4: Các biểu hiện lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Nhận xét: Biểu hiện lâm sàng của BN SLE rất đa dạng. Thiếu máu và xuất huyết là triệu chứng chiếm tỷ lệ cao nhất, chiếm gần 60%. Huyết khối tĩnh mạch, co giật và ban da bán cấp/dạng đĩa là những biểu hiện chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,7%).

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng của BN

Bảng 2: Các biểu hiện cận lâm sàng của BN (n = 60)

	Số BN	Tỷ lệ %
Thiếu máu		
Không thiếu máu	12	20
Mức độ nhẹ	7	11,7
Mức độ trung bình	15	25
Mức độ nặng	26	43,3
Giảm tiểu cầu		
Độ 0	19	31,7
Độ 1	3	5
Độ 2	4	6,6
Độ 3	34	56,7
Giảm bạch cầu	17	28,3
Giảm bạch cầu lympho		
Không giảm bạch cầu lympho	21	35
Mức độ nhẹ	24	40
Mức độ trung bình	12	20
Mức độ nặng	3	5

Giảm bạch cầu neutrophil		
Không giảm bạch cầu neutrophil	55	91,7
Mức độ nhẹ	2	3,3
Mức độ trung bình	1	1,7
Mức độ nặng	2	3,3
Giảm nhiều dòng tế bào máu		
Giảm 2 dòng tế bào máu	28	46,7
Thiếu máu và giảm tiểu cầu	20	33,3
Thiếu máu và giảm bạch cầu	5	8,3
Giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu	3	5
Giảm 3 dòng tế bào máu	9	15
APTT kéo dài	7	11,7
Kháng thể kháng phospholipid		
Anti-cardiolipin (n = 30)	1	
Anti-cardiolipin IgM (+)	7	3,3
Anti-cardiolipin IgG (+)		23,3
Anti-B2 glycoprotein I (n = 5)	0	
Anti-B2 glycoprotein I IgM (+)	2	0
Anti-B2 glycoprotein I IgG (+)	4	40
Lupus Anticoagulant (+) (n = 5)		80
Giảm bổ thể		
Giảm C3	46	76,7
Giảm C4	29	48,1
Giảm C3 và C4	28	46,7
Anti-dsDNA (+)	32	53,3
AntiSm (+)	13	21,7
Protein niệu > 0.5g/24 giờ	15	25
Hình ảnh tủy		
Tủy đồ bất thường (n = 57)	20	35,1
Sinh thiết tủy bất thường (n = 20)	17	85
Sinh thiết hạch bất thường (n = 7)	0	0

Nhận xét: Đa số BN trong nghiên cứu có tình trạng thiếu máu (80%), giảm bổ thể (78,3%) và giảm tiểu cầu (68,3%).

Bảng 3: Mức độ hoạt động bệnh tại thời điểm chẩn đoán (n = 60)

SLEDAI-2K	Mức độ hoạt động	Số BN	Tỷ lệ %
0	Không	0	0
1 – 4	Thấp	7	11,7
5 – 10	Trung bình	27	45
>10	Cao	26	43,3

Nhận xét: SLE hoạt động trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất với 45%, tiếp theo là mức độ hoạt động cao và thấp nhất là mức độ hoạt động thấp.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ của mẫu nghiên cứu

Tuổi

Tuổi trung vị lúc chẩn đoán trong nghiên cứu là 33,5 tuổi (nhỏ nhất là 16 tuổi và lớn nhất là 73 tuổi). Nhóm tuổi trong độ tuổi sinh đẻ (≤ 40 tuổi) chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm > 40 tuổi. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận nhóm tuổi 16 – 25 chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm ≤ 40 tuổi (31,7%), tương tự so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Liên là 29,5%[3]. Từ đó, có thể thấy SLE chủ yếu gặp ở nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Điều này được cho là do vai trò quan trọng của các nội tiết tố đặc biệt là hormone giới tính nữ trong sinh bệnh học SLE như estrogen, progesterone và prolactin. Đây là thời kỳ các tuyến nội tiết hướng sinh dục của phụ nữ hoạt động rất mạnh, đặc biệt là sự kích thích bài tiết của estrogen.

Giới tính

Tỷ lệ nữ trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với nam với tỷ lệ nữ:nam là 14:1 (p < 0,001). Kết quả này phù hợp với y văn, các nghiên cứu trong và ngoài nước: nữ luôn mắc bệnh nhiều hơn nam với tỷ lệ nữ:nam thay đổi từ 1:8 đến 1:15 và sự thay đổi tùy theo từng nghiên cứu, tuy nhiên sự khác biệt này không đáng kể. Điều này một lần nữa khẳng định SLE thường gặp ở nữ và có liên quan mật thiết với hormon sinh dục nữ. Các nghiên cứu đã chứng minh BN nam thường có biểu hiện nặng, tổn thương nhiều cơ quan hơn vì vậy thường được điều trị tại các bệnh viện đa chuyên khoa trong khi đó, nghiên cứu này được tiến hành tại bệnh viện chuyên khoa huyết học, BN vào viện chủ yếu vì tổn thương huyết học. Chính vì vậy, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nữ mắc bệnh cao hơn nam.

BMI

Nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ BN ở BMI bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất, hơn 1/2 dân số nghiên cứu, thấp nhất là nhóm tiền béo phì và nhóm béo phì với 11,7%. So sánh với các nghiên cứu nước ngoài thì tỷ lệ béo phì trong nghiên cứu chúng tôi đều thấp hơn. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do các nghiên cứu trên được thực hiện ở nhóm đối tượng là người da trắng và theo thống kê thì dân số châu Á nói chung và dân số Việt Nam nói riêng có BMI thấp hơn hẳn so với người da trắng. Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ béo phì cao hơn so với dân số chung tại Việt Nam (11,7% so với 3,3%), điều này phù hợp với các nghiên cứu lớn cho thấy sự liên quan giữa béo phì và nguy cơ mắc SLE.

Bệnh lý kèm theo

Gần một nửa BN trong nghiên cứu có các bệnh lý đi kèm. Đa số BN trong nhóm này mắc một bệnh lý nền kèm theo, chiếm tỷ lệ 25%. Các bệnh lý phổ biến nhất được ghi nhận theo thứ tự là bệnh lý dạ dày, tăng huyết áp và bệnh lý phần phụ (trên 10%). Sự phối hợp giữa các bệnh lý đi kèm và các nhóm tuổi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,169). So sánh với nghiên cứu của tác giả Irini Gergianaki đã cho thấy rằng tỷ lệ BN có ≥ 3 bệnh lý thể chất kèm theo là 51% và ≥ 2 bệnh lý tinh thần kèm theo là 33,1%. Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể là do mẫu số nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Mặt khác, sự hiện diện của các bệnh lý

đi kèm có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như chủng tộc, dân tộc, đặc điểm địa lý, sự tiếp cận dịch vụ chăm sóc y tế giữa các nhóm BN.

4.2. Đặc điểm lâm sàng của BN SLE

Biểu hiện huyết học trước khi chẩn đoán bệnh

Giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) được ghi nhận là biểu hiện chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp đến là thiếu máu tán huyết (AIHA) và hội chứng EVANS. Tương tự, y văn ghi nhận 3% – 16% BN có biểu hiện của ITP trước khi chẩn đoán SLE và có thể xảy ra đến 10 năm trước khi SLE trở nên rõ ràng trên lâm sàng. Bên cạnh đó, các nghiên cứu cho thấy rằng AIHA có thể là biểu hiện đầu tiên của SLE và có thể xuất hiện vài năm trước khi BN được chẩn đoán SLE. Khi so sánh với Han-You Mo thì AIHA được chẩn đoán cao hơn với tỷ lệ 17,3% trong 5 năm, chủ yếu ở phụ nữ < 50 tuổi[4]. Sự khác biệt này có thể là do mẫu số nghiên cứu của Han-You Mo là 713 bệnh nhân, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi[4]. Ngoài ra, tỷ lệ BN được chẩn đoán hội chứng EVANS trong nghiên cứu chúng tôi khá tương đồng so với y văn. Các nghiên cứu đã cho thấy rằng ITP, AIHA, hội chứng EVANS và SLE giống nhau về yếu tố nguy cơ di truyền và môi trường cũng như cơ chế sinh lý bệnh do đó các bệnh lý này có thể là biểu hiện huyết học đặc trưng và thường xảy ra trước khi chẩn đoán SLE. Ngoài ra, các biểu hiện khác như hội chứng thực bào máu, lymphoma cũng có thể khởi phát trước SLE nhưng với tỷ lệ thấp hơn. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi lại không ghi nhận những biểu hiện này, nguyên nhân có thể là do mẫu số nghiên cứu không đủ lớn.

Các biểu hiện lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Triệu chứng lâm sàng gặp nhiều nhất trong nghiên cứu chủ yếu liên quan đến biểu hiện huyết học như thiếu máu 60%, xuất huyết 58,3%. Tiếp đó là hạch to 50%, gan to 41,7% và lách to 38,3%. Các biểu hiện cơ quan khác ít gặp hơn là viêm thanh mạc (tràn dịch màng tim hay màng phổi) 16,7%, sốt không do nguyên nhân nhiễm trùng 10%, rụng tóc 8,3%, viêm khớp 8,3%, ban da cấp tính 6,7% và thấp nhất là huyết khối tĩnh mạch, co giật, ban da bán cấp/dạng đĩa với 1,7%. Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu trong nước và ngoài nước. Nguyên nhân là do đối tượng nghiên cứu khác nhau, dân số nghiên cứu của chúng tôi là nhóm BN có biến chứng huyết học do đó các biểu hiện huyết học chiếm đa số. Mặt khác, nhóm BN có tổn thương đa cơ quan hoặc biểu hiện nặng ở cơ quan khác mà không phải huyết học sẽ được điều trị theo đúng chuyên khoa hoặc tại bệnh viện đa khoa, do đó các biểu hiện ở cơ quan khác ít gặp hơn.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng của BN SLE

Chúng tôi ghi nhận thiếu máu chiếm tỷ lệ cao nhất với 80%, tương tự với tác giả Aamer Aleem là 63% và Akshatha N là 87,4%[5,6]. BN đa số thiếu máu mức độ nặng và nhiều nguyên nhân thiếu máu được ghi nhận như AIHA, viêm mạn tính, thiếu máu thiếu sắt, giảm folate, xơ tủy, loạn sinh tủy, trong đó AIHA là nguyên nhân thường gặp nhất. Kết quả này có sự khác biệt so với Aamer Aleem và Akshatha N khi hai tác giả này cho thấy viêm mạn tính là nguyên nhân thường gặp nhất[5,6]. Điều này được giải thích là do các nguyên nhân thiếu máu có thể chồng lấp lẫn nhau, nghiên cứu chúng tôi chỉ thực hiện bilan viêm nhiễm khi huyết đồ có dấu hiệu gợi ý, mặt khác bilan tán huyết

được thực hiện thường quy trên tất cả đối tượng nghiên cứu do nằm trong tiêu chuẩn chẩn đoán, do đó nguyên nhân thiếu máu do viêm mạn tính ít gặp hơn và có thể bị bỏ sót trong quá trình chẩn đoán bệnh.

Giảm tiểu cầu là một biểu hiện thường gặp trong SLE, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ này khá cao với 68,3%, đa số BN giảm tiểu cầu ở mức độ nặng. Kết quả này cao hơn so với Aamer Aleem là 10,9%, Akshatha N là 41,7% và trong các y văn trên thế giới khi ghi nhận tỷ lệ giảm tiểu cầu dao động từ 10 – 40%[5,6]. Các nghiên cứu lớn cho thấy giảm tiểu cầu có liên quan đến thiếu máu tán huyết, hội chứng kháng phospholipid và tình trạng lách to. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thiếu máu tán huyết, lách to rất thường gặp, do đó giảm tiểu cầu thường gặp hơn. Mặt khác, đối tượng thực hiện trong nghiên cứu chúng tôi là nhóm BN SLE có biến chứng huyết học, do đó giảm tiểu cầu chiếm tỷ lệ cao hơn. Nguyên nhân giảm tiểu cầu gặp nhiều nhất là miễn dịch với tỷ lệ 95%, tương tự so với tác giả Aamer Aleem và Akshatha N[5,6].

Trong các bất thường về số lượng bạch cầu, giảm bạch cầu lympho thường gặp nhất với 65%, tiếp đến là giảm bạch cầu máu ngoại vi với 28,3% và giảm bạch cầu neutrophil là 8,3%. Giảm số lượng bạch cầu có sự liên quan có ý nghĩa thống kê với giảm bạch cầu lympho và bạch cầu neutrophil (p <0,01). Các tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Aamer Aleem và Akshatha N[5,6]. Nguyên nhân là do sự khác nhau trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu và cỡ mẫu.

Giảm nhiều dòng tế bào máu được ghi nhận ở 61,7%, trong đó giảm hai dòng tế bào máu chiếm 46,7%, ít gặp hơn là giảm ba dòng tế bào máu với 15%. Ngoài ra, nghiên cứu cũng cho thấy thiếu máu và giảm tiểu cầu chiếm đa số với 33,3%. Nghiên cứu của Akshatha N ghi nhận tỷ lệ giảm nhiều dòng tế bào máu là 22% và Aamer Aleem là 5,6%, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi[5,6]. Nguyên nhân là do giảm tiểu cầu, bạch cầu máu ngoại vi, bạch cầu lympho và neutrophil trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trên do đó tỷ lệ giảm nhiều dòng tế bào máu cao hơn.

Tỷ lệ BN có kháng thể kháng phospholipid dương tính như anti-cardiolipin IgG/IgM, anti-B2 glycoprotein I IgM/IgG và Lupus Anticoagulant trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả Aamer Aleem, Akshatha N[5,6]. Nguyên nhân là do cơ sở thực hiện nghiên cứu của chúng tôi chưa thực hiện được các xét nghiệm này. Trong trường hợp nghi ngờ hội chứng kháng phospholipid như có biểu hiện huyết khối trên lâm sàng hoặc có APTT kéo dài sẽ được chỉ định gửi mẫu xét nghiệm, do đó tỷ lệ kháng thể kháng phospholipid dương tính sẽ cao hơn.

Tủy đồ được thực hiện ở hầu hết các BN SLE, ghi nhận hình ảnh tủy bất thường ở 20/57 trường hợp (31,6%). Trong khi đó, sinh thiết tủy chỉ được thực hiện ở 1/3 BN với hình ảnh bất thường ở 17/20 trường hợp (85%). Đa số chỉ định sinh thiết tủy ở những BN có giảm ba dòng tế bào máu. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận hình ảnh tủy bất thường bao gồm hiện tượng thực bào máu, tăng mật độ tế bào tủy, tăng tế bào dòng lympho, tăng tương bào, xơ tủy, tủy giảm sinh, hình ảnh loạn sinh. Trong nghiên cứu, một số trường hợp có hình ảnh bất thường trên tủy đồ nhưng không được thực hiện sinh thiết tủy và một số khác có hình ảnh tăng mật độ tế bào tủy so với tuổi nhưng không được bổ sung nhuộm reticulin, do đó có thể bỏ sót các

trường hợp bất thường khác trong lúc chẩn đoán.

Kết quả phân loại mức độ hoạt động theo SLEDAI-2K cho thấy 11,7% BN có mức độ hoạt động thấp, 45% thuộc nhóm hoạt động trung bình và 43,3% hoạt động cao. Kết quả này khá tương đồng với tác giả Đoàn Thị Út[7]. Tuy nhiên lại thấp hơn so với nghiên cứu trên BN điều trị tại khoa thận của Nghiêm Trung Dũng là 86,8% BN thuộc nhóm hoạt động cao và rất cao[8]. Trong thang điểm SLEDAI-2K, tổn thương huyết học được đánh giá dựa trên hai tiêu chí là giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu với tối đa 2 điểm, điều này cho thấy rằng điểm đánh giá tổn thương huyết học khá thấp trong thang điểm này.

V. KẾT LUẬN

Huyết học là biến chứng thường gặp nhất trong SLE. Các biểu hiện huyết học trong SLE rất đa dạng bao gồm: thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu máu ngoại vi, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu neutrophil…, trong đó thiếu máu là biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp nhất. Các BN SLE có biến chứng huyết học cần được cân nhắc thực hiện đầy đủ các xét nghiệm tủy và kháng thể kháng phospholipid để tránh bỏ sót chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al.** 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. Sep 2019;71(9):1400-1412.
2. **Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT.** Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. Jan 2021;80(1):14-25.
3. **Nguyễn Thị Liên, Phạm Thị Vân Anh, Hoàng Thị Lâm.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể Anti-Smith dương tính. Tạp chí Y học Việt Nam. 01/12 2022;509(1).
4. **Mo HY, Wei JCC, Chen XH, Chen HH.** Increased risk of systemic lupus erythematosus in patients with autoimmune haemolytic anaemia: a nationwide population-based cohort study. Ann Rheum Dis. Mar 2021;80(3):403-404.
5. **Aleem A, Al Arfaj AS, khalil N, Alarfaj H.** Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. Acta Reumatol Port. Jul-Sep 2014;39(3):236-41.
6. **Dr. Akshatha N, Dr. Shwetha P.** A study on hematological and immunological profile of patients with systemic Lupus Erythematosus. Tropical Journal of Pathology and Microbiology. 07/31 2019;5(7).
7. **Đoàn Thị Út, Võ Mạnh Tân.** Đặc điểm rối loạn về huyết học và sử dụng thang điểm SLEDAI trong đánh giá đợt tiến triển của bệnh nhân lupus ban đỏ điều trị tại khoa huyết học lâm sàng bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp năm 2020. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021;503(6):368-374.
8. **Nghiêm Trung Dũng.** Nghiên cứu đánh giá mức độ hoạt động, tổn thương mô bệnh học và tính đa hình thái gen STAT4, IRF5, CDKN1A trong viêm thận lupus. Đại học Y Hà Nội; 2018.

ĐẶC ĐIỂM DIỄN TIẾN TỔN THƯƠNG GAN Ở TRẺ MẮC HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Nguyễn Minh Tuấn[1], Trần Thế Bảo[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tổn thương gan trong hội chứng thực bào máu rất thường gặp và được một số nghiên cứu báo cáo là có giá trị trong tiên lượng tử vong ở trẻ em. Tuy nhiên, định nghĩa tổn thương gan vẫn chưa được đưa ra cụ thể và nghiên cứu mô tả đặc điểm tổn thương gan theo thời gian còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá liệu tổn thương gan có làm tăng tỉ lệ tử vong và mô tả diễn tiến tổn thương gan theo tuần. **Đối tượng và phương pháp:** Chúng tôi tiến hành một nghiên cứu cắt ngang với 96 trẻ từ tháng 6/2018 – 6/2023 tại khoa Huyết học Lâm sàng bệnh viện Nhi Đồng 1. Dữ liệu về lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân được thu thập lúc bắt đầu điều trị theo phác đồ HLH-2004 cải biên và mỗi tuần sau đó đến 8 tuần. **Kết quả:** Mẫu nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung vị là 32 tháng với tỉ lệ trẻ có tổn thương gan là 51% và tỉ lệ tử vong chung là 24%. So với nhóm không tổn thương gan, trẻ bị tổn thương gan thường nhiễm EBV hơn (OR = 5,3; 95%CI = 2,1–13; p < 0,001) và có tỉ lệ tử vong cao hơn (OR = 37,5; 95%CI = 4,8–94; p < 0,001). Theo thời gian, ở những trẻ đáp ứng điều trị, trung vị của AST, ALT và bilirubin toàn phần đạt giá trị cao nhất ở tuần 1, sau đó giảm dần và nhỏ hơn ngưỡng tổn thương gan ở cuối tuần 2. Ở những trẻ tử vong, AST, ALT và bilirubin toàn phần diễn tiến theo 3 xu hướng: 1) tăng dần, 2) tăng cao dai dẳng và 3) giảm và tăng cao trở lại. **Kết luận:** Tổn thương gan khá thường gặp ở trẻ mắc hội chứng thực bào máu, đặc biệt trong 2 tuần đầu điều trị và là một trong những yếu tố tiên lượng nặng của hội chứng thực bào máu trẻ em. Phân loại dựa theo kiểu hình lâm sàng là cần thiết để cá thể hóa điều trị, từ đó cải thiện kết cục ở trẻ mắc hội chứng này.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu, tổn thương gan.

[1]*Bệnh viện Nhi Đồng 1*
[2]*Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thế Bảo
ĐT: 0986537812
Email: drbao1420@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF HEPATOBILIARY DYSFUNCTION IN PEDIATRIC HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Background: Hepatobiliary dysfunction (HBD) in hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome is very common and has been shown in some studies that increasing risk of mortality in children. However, the definition of HBD is still not published and the research characterizing liver damage markers over time is limited. Our study aimed to evaluate whether HBD increases mortality and to describe the weekly progression of liver damage markers. **Design and subjects:** We conducted a cross-sectional study with 96 children from 6/2018 to 6/2023 at the

Department of Hematology at Children's Hospital 1. Clinical and laboratory data of patients were collected at the start of the treatment course according to the modified HLH-2004 guidelines and every week thereafter for up to 8 weeks. **Results:** Our sample had a median age of 32 months with the rate of children with HBD is 51% and the overall mortality rate is 24%. Children with HBD had a higher EBV-infected rate (OR = 5,3; 95%CI = 2,1–13; p < 0,001) and mortality rate (OR = 37,5; 95%CI = 4,8–94; p < 0,001). Over time, in the survivors, the median of AST, ALT, and total serum bilirubin reached their peak at week 1, then gradually declined to below the threshold of HBD criteria at the end of week 2. In the nonsurvivors, there are 3 trends of AST, ALT and serum total bilirubin: 1) steadily increased, 2) fluctuated but persistently high and 3) decreased to normal but then significantly rose. **Conclusions:** Hepatobiliary dysfunction is quite common in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome, especially in the first 2 weeks of initial treatment and is a major factor among prognostic factors of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. Phenotypic classifications are needed to guide individualized treatment strategies to improve outcomes for children with this syndrome.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, hepatobiliary dysfunction.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là một bệnh lý hiếm gặp có tỉ lệ tử vong cao, được mô tả bởi sự rối loạn điều hòa miễn dịch do sự hoạt hóa quá mức tế bào lympho T độc CD8+ và tế bào giết tự nhiên dẫn đến "cơn bão cytokine" gây tổn thương đa cơ quan. Với những hiểu biết sâu hơn về bệnh học của HCTBM, năm 2004, Hội Mô bào *(The Histiocyte Society)* cập nhật bộ tiêu chuẩn chẩn đoán gồm 8 tiêu chí và phác đồ điều trị HLH-2004 được áp dụng cho đến ngày nay. Do đó, HCTBM ngày càng được nhận biết và chẩn đoán nhiều hơn, dù còn gặp nhiều thách thức do triệu chứng, tiêu chuẩn chẩn đoán không đặc hiệu và dễ chẩn đoán nhầm với bệnh cảnh viêm toàn thân, như nhiễm trùng huyết [9].

Gần đây, tối ưu hóa điều trị trở thành vấn đề được quan tâm nhiều hơn cả. Hàng loạt các nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng nặng được thực hiện và cho rất nhiều kết quả khác nhau. Tuy nhiên, tăng bilirubin máu được nhiều nghiên cứu chứng minh là có ý nghĩa tiên lượng [1, 6, 10]. Năm 2011, Jordan và cộng sự đưa ra mô hình sinh lý bệnh học của HCTBM với 3 giai đoạn diễn tiến: 1) yếu tố thúc đẩy (khiếm khuyết hay đột biến gene liên quan quá trình độc tế bào); 2) kích hoạt quá mức hệ miễn dịch (sốt, gan lách to, tăng ferritin, tăng sCD25, tăng sCD163); 3) đáp ứng miễn dịch bất thường (thực bào máu, giảm 3 dòng tế bào máu, giảm fibrinogen hay tăng triglyceride, viêm gan, tổn thương thần kinh) [5]. Mô hình của Jordan mở ra những hiểu biết sâu hơn cũng như mở đường cho các nghiên cứu sau này. Trong một kiểm tra sau phân tích (*post hoc analysis*) của Shakoory về thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng pha III về tác dụng của anakinra ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết có biểu hiện hội chứng hoạt hóa đại thực bào (*macrophage activation syndrome*, MAS), nhóm tổn thương gan dùng anakinra có đáp

ứng tốt và cải thiện tiên lượng sống rõ rệt [7]. Kế đến là nghiên cứu của Goldman về tổn thương gan ở bệnh nhân HCTBM, nhóm tổn thương gan có tỉ lệ tử vong cao hơn hẳn nhóm không tổn thương gan ($p < 0,001$; RR = 4,1; 95%CI = 1,8-10) [2]. Từ những nghiên cứu trên cho thấy tổn thương gan rất có ý nghĩa trong chẩn đoán, tiên lượng và chiến lược điều trị bệnh nhân hội chứng thực bào máu. Tuy nhiên, sử dụng những marker tổn thương gan riêng lẻ ít có giá trị, được biểu hiện bằng sự không đồng nhất về kết quả những nghiên cứu các yếu tố tiên lượng tử vong ở trên [1, 6, 10].Vì vậy, bộ tiêu chuẩn về tổn thương gan (chính xác hơn là rối loạn chức năng gan mật – *hepatobiliary dysfunction*, HBD) sẽ mang lại nhiều giá trị hơn, song những nghiên cứu về nó còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá giả thiết "*tổn thương gan làm tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân HCTBM*" và đồng thời mô tả đặc điểm diễn tiến các marker tổn thương gan theo thời gian.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành một nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu với 96 trẻ từ tháng 6/2018 – 6/2023 tại khoa Huyết học Lâm sàng bệnh viện Nhi Đồng 1. Tiêu chuẩn nhận vào là bệnh mới được chẩn đoán theo tiêu chuẩn HLH-2004 và được điều trị theo phác đồ Bệnh viện Nhi Đồng 1 (dựa vào phác đồ HLH-2004 có cải biên lại). Tất cả trường hợp tái hoạt, đã được điều trị trước đó hay HCTBM thứ phát do bệnh lý ác tính, bệnh lý tự miễn và chuyển hóa sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2. Thu thập số liệu

Dữ liệu về dịch tễ, đột biến gene, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân được thu thập lúc bắt đầu điều trị theo phác đồ Bệnh viện Nhi Đồng 1 (HLH-2004 cải biên) và mỗi tuần sau đó đến 8 tuần.

2.3. Định nghĩa biến số chính

Tổn thương gan được định nghĩa khi có từ 2 trong 3 tiêu chuẩn sau: 1) bilirubin máu toàn phần ≥ 43 μmol/L (2,5 mg/dL), 2) AST hoặc ALT ≥ 2 lần giới hạn trên bình thường, 3) PT ≥ 1,5 lần giá trị bình thường. Đông máu nội mạch lan tỏa (disseminated intravascular coagulation, DIC) được định nghĩa khi có ≥ 5 điểm theo thang điểm của Hiệp hội Huyết khối và Đông máu quốc tế (ISTH).

2.4. Phân tích số liệu

Các phép kiểm thống kê được sử dụng để so sánh dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và kết cục giữa nhóm tổn thương gan và không tổn thương gan. Thống kê mô tả trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị với biến định lượng hoặc tần số và tỉ lệ phần trăm với biến định tính. Thống kê phân tích bao gồm Mann-Whitney U test với biến định lượng hoặc $\chi 2$ và Fisher's exact với biến định tính. Sự biến thiên các marker tổn thương gan mỗi tuần được so sánh với nhau bằng Kruskal-Wallis test và thực hiện kiểm tra sau phân tích. Giá trị $p \leq 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. Tất cả các phân tích số liệu được thực hiện bằng SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Dịch tễ

Bảng 1. Dịch tễ và nguyên nhân

Dịch tễ	Tất cả bệnh nhân (n = 96)	Nguyên nhân gây HCTBM			
		Di truyền (n = 6)	Nhiễm trùng (n = 84)		Không xác định (n = 6)
			Nhiễm EBV (n = 55)	Khác (n = 29)	
Nam, n (%)	48/96 (50)	4/6 (66,7)	25/55 (45,5)	16/29 (55,2)	3/6 (50)
Nữ, n (%)	48/96 (50)	2/6 (33,3)	30/55 (54,5)	13/29 (44,8)	3/6 (50)
Tuổi (tháng), trung vị (giới hạn)	32 (1–181)	14,5 (4–93)	32 (6–181)	35 (1–172)	43,5 (9–144)
Tử vong, n (%)	23/96 (24)	0/6 (0)	21/55 (38,2)	1/29 (3,4)	1/6 (16,7)
Tổn thương gan, n (%)	49/96 (51)	3/6 (50)	37/55 (67,3)	9/29 (31)	0/6 (0)

Có 96 bệnh nhân đáp ứng bộ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu trong khoảng thời gian 6/2018 – 6/2023. Độ tuổi trung vị là 32 tháng (dao động từ 1 tháng đến 15 tuổi) với 48/96 bệnh nhân là nam (50%). Nhóm tổn thương gan có 49 bệnh nhân, chiếm 51% (**bảng 1**).

3.2. Nguyên nhân

Trong 96 bệnh nhân, có 5 bệnh nhân (5,2%) được tìm thấy đột biến gene UNC13D, 1 bệnh nhân (1%) mang đột biến STXBP2 và tất cả đều có đáp ứng sau 8 tuần điều trị tấn công. Nhóm nguyên nhân thứ phát do nhiễm trùng chiếm đa số với 84 bệnh nhân (87,5%) và nhiễm EBV chiếm tỉ lệ lớn trong nhóm này (61,5%) với tỉ lệ tử vong khá cao (38,2%). Và 6 bệnh nhân không xác định được nguyên nhân gây HCTBM (**bảng 1**).

Mặt khác, khi chia bệnh nhân thành 2 nhóm tổn thương và không tổn thương gan, nhiễm EBV tiếp tục chiếm tỉ lệ cao trong nhóm tổn thương gan (79,6%) và thường gặp hơn ở nhóm này so với nhóm không tổn thương gan (OR = 5,3; 95%CI = 2,1–13; p < 0,001) (**bảng 2**).

Bảng 2. Đặc điểm giữa nhóm tổn thương gan và không tổn thương gan lúc khởi đầu điều trị

		Tổn thương gan (n = 49)		Không tổn thương gan (n = 47)		p
		n (%)	Trung vị (tứ phân vị)	n (%)	Trung vị (tứ phân vị)	
Dịch tễ	Nam	27/49 (55,1)		21/47 (44,7)		NS[a]
	Tuổi (tháng)		30 (16–49,5)		35 (15–93)	NS[c]
Kết cục	Tử vong	22/49 (44,9)		1/47 (2,1)		0,001[a]
Lâm sàng	Sốt	49/49 (100)		47/47 (100)		–
	Số ngày sốt trước khi nhập viện		6 (4–10)		10 (6–14)	0,023[c]

	Gan to	48/49 (98)		44/47 (93,6)		NS[b]
	Lách to	45/49 (91,8)		36/47 (76,6)		0,04[a]
	Vàng da	37/49 (75,5)		1/47 (2,1)		0,001[a]
	Xuất huyết nặng	20/49 (40,8)		0/47 (0)		0,001[a]
	Triệu chứng thần kinh	7/49 (14,3)		4/47 (8,5)		NS[a]
	Số ngày cần để chẩn đoán sau nhập viện		4 (2–7)		6 (3–15)	0,003[c]
	Số ngày bắt đầu điều trị sau chẩn đoán		0 (0)		0 (0–4)	0,009[c]
HCTBM	Bạch cầu ($x10^3$/µL)		2,44 (1,36–5,97)		2,54 (1,14–4,03)	NS[c]
	Bạch cầu hạt ($x10^3$/µL)		0,81 (0,48–1,47)		0,73 (0,17–1,42)	NS[c]
	Hb (g/dL)		8,6 (7,8–9,5)		8,7 (7,7–10,4)	NS[c]
	Ferritin (µg/L)		11843 (9546–13079)		10426 (5799–12430)	NS[c]
	LDH (U/L)		3164 (1250–4589)		1529 (679–2411)	0,002[c]
	Triglyceride (mmol/L)		5,39 (3,53–6,83)		4,24 (3,13–6,18)	NS[c]
DIC	Tiểu cầu ($x10^3$/µL)		48 (29–83)		74 (41-119)	0,04[c]
	PT kéo dài[1] (s)		3,9 (1,5–7,4)		0,9 (0–3)	0,001[c]
	aPTT kéo dài[2] (s)		14,3 (7,3–21,4)		7 (3,4–14,7)	0,003[c]
	Fibrinogen (g/L)		1,15 (0,76–1,65)		2,02 (1,35–2,64)	0,001[c]
	D-Dimer (µg/mL)		4,97 (2,87–9,32)		2,1 (1,32–3,8)	0,001[c]
	Tình trạng DIC	34/49 (69,4)		11/47 (23,4)		0,001[a]
HBD	AST (U/L)		692 (291–1306)		232 (130–554)	0,001[c]
	ALT (U/L)		201 (114–470)		119 (41–212)	0,001[c]

	Bilirubin toàn phần (µmol/L)		66,3 (29,7–96,3)		10,7 (8,5–17,5)	0,001[c]
	Bilirubin trực tiếp (µmol/L)		43,9 (17,4–61,0)		3,5 (1,7–6,3)	0,001[c]
	Albumin (g/L)		2,64 (2,34–2,92)		2,91 (2,62–3,42)	0,004[c]
Nguyên nhân	Di truyền	3/49 (6,1)		3/47 (6,4)		NS[b]
	Nhiễm EBV	39/49 (79,6)		20/47 (42,6)		0,001[a]
	Nhiễm CMV	21/49 (42,9)		13/47 (27,7)		NS[a]
Khác	Na+ (mmol/L)		132 (128–134)		134 (130–135)	0,031[c]
	Creatinine (µmol/L)		36,9 (31,5–48,0)		35,1 (30,4–47,4)	NS[c]
	CRP (mg/L)		29 (13–55)		21 (11–47)	NS[c]

NS = không có ý nghĩa thống kê (not significant)

[a] Chi-square test; [b] Fisher's exact test; [c] Mann-Whitney U test

[1] PT chứng = 10,5–13,6 s; [2] aPTT chứng = 26,5–29,5 s

3.3. Đặc điểm lâm sàng

Nhóm tổn thương gan có thời gian trung vị được chẩn đoán sau khi nhập viện ngắn hơn so với nhóm không tổn thương gan (4 ngày so với 6 ngày). Về triệu chứng lâm sàng, hầu hết bệnh nhân đều biểu hiện sốt và gan to. Ngoài ra, thời gian sốt được ghi nhận lúc nhập viện của nhóm tổn thương gan cũng ngắn hơn nhóm không tổn thương gan (6 ngày so với 10 ngày). Nhóm tổn thương gan có biểu hiện lách to, vàng da và xuất huyết nặng (2 bệnh nhân xuất huyết bàng quang, 17 bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa và 1 bệnh nhân xuất huyết cả 2 vị trí trên) nhiều hơn so với nhóm không tổn thương gan. Không có sự khác biệt về giới tính và độ tuổi giữa 2 nhóm (**bảng 2**).

3.4. Đặc điểm cận lâm sàng

Tại thời điểm bắt đầu điều trị, cả 2 nhóm đều có giảm 3 dòng tế bào máu; ferritin, triglyceride và LDH máu tăng cao; CRP tăng nhẹ. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa được tìm thấy giữa 2 nhóm ở hầu hết các chỉ số trên, trừ tiểu cầu và LDH máu. Nhóm tổn thương gan có tình trạng DIC nhiều hơn với biểu hiện rối loạn đông máu nặng hơn so với nhóm không tổn thương gan: giảm tiểu cầu, PT kéo dài, aPTT kéo dài, giảm fibrinogen và tăng D-Dimer. Đồng thời, ALT, AST, bilirubin máu, LDH máu tăng cao hơn và albumin máu giảm thấp hơn ở nhóm tổn thương gan so với nhóm không tổn thương gan (**bảng 2**).

3.5. Kết cục

Trong 8 tuần điều trị tấn công, tỉ lệ tử vong chung trong nghiên cứu của chúng tôi là 24%. Khi có tổn thương gan, tỉ lệ tử vong tăng lên nhiều so với nhóm không tổn thương gan (44,9% so với 2,1%) (OR = 37,5; 95%CI = 4,8–94; p < 0,001).

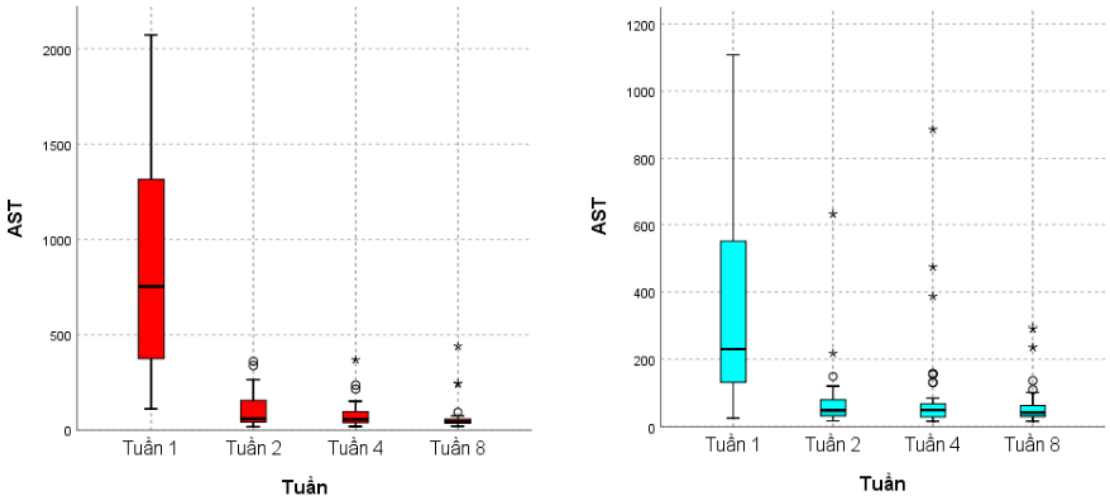
3.6. Diễn tiến các marker tổn thương gan

Ở những bệnh nhân có đáp ứng sau 8 tuần điều trị, chúng ta có thể thấy một cách trực quan là tổn thương gan thường gặp ở thời điểm tuần 1, 2 và trung vị của các marker tổn thương gan cũng cao nhất ở tuần đầu sau đó giảm xuống dưới ngưỡng sau 2 tuần điều trị. Đối với nhóm tổn thương gan, trung vị của AST, ALT và bilirubin toàn phần giảm nhanh rõ rệt sau 2 tuần điều trị tấn công (p < 0,05), lần lượt xuống dưới 2 lần giới hạn trên bình thường và < 43 µmol/L. Ở nhóm không tổn thương gan, trung vị của AST, ALT tại thời điểm chẩn đoán thấp hơn nhóm tổn thương gan (p < 0,05) và cũng giảm xuống dưới 2 lần giới hạn trên bình thường sau 2 tuần điều trị. Trong khi đó, bilirubin toàn phần của tất cả bệnh nhân ở nhóm này đều < 43 µmol/L, với trung vị trong suốt 8 tuần điều trị xấp xỉ 10 µmol/L. Các tuần sau đó, ở cả 2 nhóm, các giá trị trung vị tiếp tục giảm dần và trở về giá trị bình thường **(hình 1, 2, 3)**.

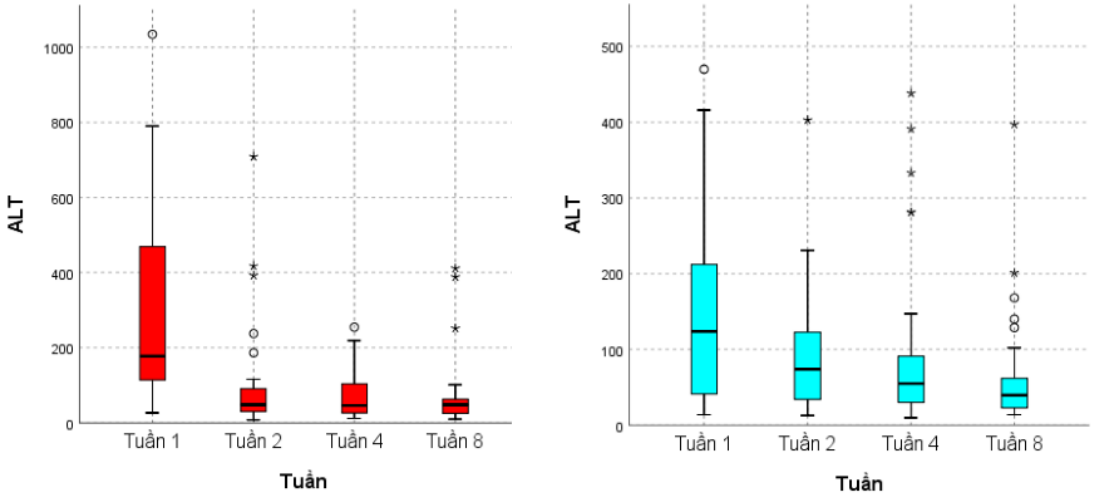
Ở những bệnh nhân tử vong, hầu hết đều có tổn thương gan (trừ 1 trường hợp bệnh nhân chưa xác định được nguyên nhân gây HCTBM không tổn thương gan). Nếu như sự thay đổi ở những bệnh nhân sống sót theo chiều hướng giảm dần thì có 3 xu hướng quan sát được ở những bệnh nhân này: 1) diễn tiến tăng dần, 2) diễn tiến nhiều biến động nhưng luôn lớn hơn ngưỡng tổn thương gan, 3) diễn tiến giảm về giá trị bình thường sau 2 tuần nhưng tăng cao trở lại.

IV. BÀN LUẬN

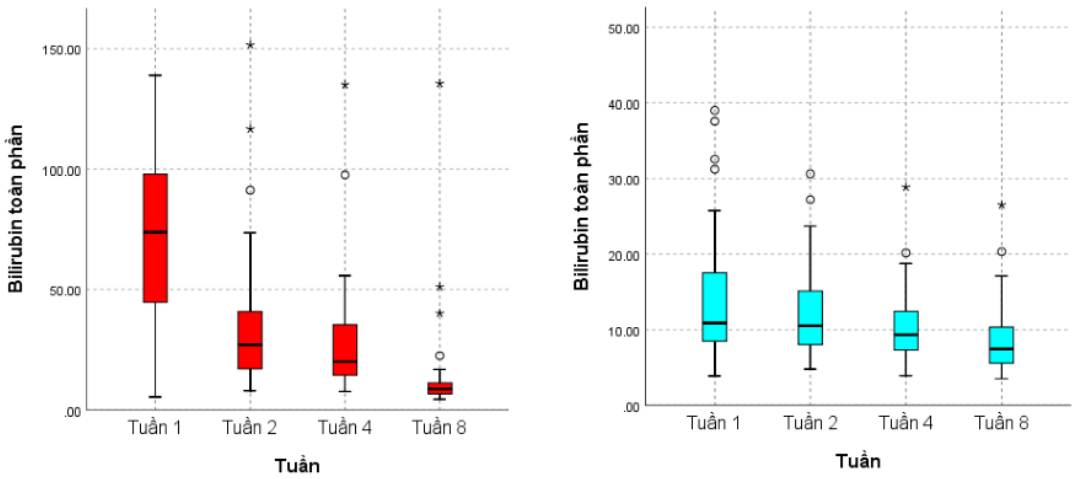
Về dịch tễ và nguyên nhân, không có sự khác biệt về giới tính và độ tuổi khởi phát bệnh khi phân tích theo tình trạng tổn thương gan lẫn nhóm nguyên nhân. Tuy nhiên, ở 5/6 trẻ mắc HCTBM thể gia đình (4 đột biến gene UNC13D và 1 đột biến gene STXBP2), bệnh đều khởi phát trước 24 tháng tuổi. 1 trường hợp HCTBM thể gia đình phát hiện muộn lúc 93 tháng tuổi mang đột biến gene UNC13D dị hợp; tuy nhiên trước đó 3 năm, bệnh nhân đã được phát hiện giảm 3 dòng tế bào máu dai dẳng nhưng chưa tìm được nguyên nhân. Ở 12 trường hợp bệnh khởi phát trước 12 tháng tuổi còn lại, nguyên nhân di truyền rất gợi ý (2 trẻ có chị gái mất sớm vì HCTBM, 1 trẻ có anh trai mất sớm không rõ chẩn đoán và 2 trẻ chưa rõ nguyên nhân gây HCTBM), nhưng hoặc vì bệnh diễn tiến tử vong nhanh hoặc vì lý do khách quan nên xét nghiệm di truyền đã không được thực hiện. Vì vậy, xét nghiệm di truyền nên được thực hiện ở tất cả trẻ khởi phát bệnh trước 12 tháng tuổi, xem xét ở những trẻ nhỏ hơn 24 tháng tuổi được chẩn đoán HCTBM.



Hình 1. Diễn tiến AST trong 8 tuần (đỏ: HBD, xanh: non-HBD)



Hình 2. Diễn tiến ALT trong 8 tuần (đỏ: HBD, xanh: non-HBD)



Hình 3. Diễn tiến bilirubin toàn phần trong 8 tuần (đỏ: HBD, xanh: non-HBD)

Sốt và gan to gặp trong gần 100% các trường hợp, lách to ít gặp hơn những vẫn gặp ở 84,4% trẻ. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trước và cho thấy gan to là biểu hiện thường gặp ở HCTBM [9]. Theo Jordan, gan to hay dấu hiệu tổn thương gan dù nhẹ là phải có trong HCTBM, vì nó biểu hiện giai đoạn 2 (kích hoạt hệ miễn dịch) trong tiến trình của HCTBM [5]. Trong 12 ca tử thiết, Goldman phát hiện tất cả đều có biểu hiện tổn thương gan trên giải phẫu bệnh bao gồm: hoại tử, xơ hóa và ứ mật; mặc dù chỉ có 9/12 ca là có tổn thương gan trên lâm sàng. Điều đó cho thấy bệnh nhân HCTBM có tỉ lệ tổn thương gan nhiều hơn những gì chúng ta thấy được trên lâm sàng [2]. Vàng da, xuất huyết nặng là hậu quả của tăng bilirubin máu và rối loạn đông máu nên chỉ gặp ở nhóm tổn thương gan ($p < 0,001$). Triệu chứng thần kinh xuất hiện ở 11 bệnh nhân (10 ca co giật và 1 ca bị lác mắt) và có thể gặp ở cả 2 nhóm ($p < 0,05$). MRI não ghi nhận hình ảnhh chủ yếu là teo não và tổn thương chất trắng lan tỏa. Lý giải cho điều này có thể do: 1) tình trạng viêm mạn tính kéo dài trên cơ địa rối loạn miễn dịch, 2) dùng steroiod kéo dài do các trường hợp đều khởi phát triệu chứng thần kinh và được chụp MRI não nhiều tuần sau khi khởi đầu dexamethasone [3, 5].

Thời gian trung vị cần để chẩn đoán ở nhóm tổn thương gan là 4 ngày, ngắn hơn so với 6 ngày ở nhóm không tổn thương gan ($p < 0,05$) và thời gian sốt được ghi nhận lúc nhập viện cũng có kết quả tương tự (6 so với 10, $p <0,05$). Điều đó cho thấy nhóm tổn thương gan có diễn tiến nhanh và bệnh cảnh điển hình hơn nhóm còn lại. Hầu hết nguyên nhân gây HCTBM trong nghiên cứu của chúng tôi là do nhiễm trùng. Phần lớn nguyên nhân ở nhóm nhóm tổn thương gan là do tác nhân nội bào (đặc biệt là EBV) và ngược lại, trẻ có tổn thương gan có nhiều khả năng là do nhiễm EBV (OR = 5,3; 95%CI = 2,1–13; $p < 0,001$). Nhiễm EBV ở người có hệ thống miễn dịch tế bào bình thường ít khi có triệu chứng và có thể biểu hiện tổn thương gan nhẹ (tăng men gan, ứ mật), rất hiếm trường hợp gây suy gan cấp [8]. Tuy nhiên ở những trẻ bất thường trong quá trình độc tế bào qua trung gian perforin thì sự rối loạn miễn dịch sẽ tạo nên cơn bão cytokine, biểu hiện qua giảm 3 dòng tế bào máu, tổn thương gan, tăng ferritin, triglyceride, LDH và giảm fibrinogen [5]. Điểm đặc biệt trong HCTBM là tế bào lympho T mới chính là tế bào đích của EBV, thay vì tế bào lympho B ở những trẻ được chẩn đoán tăng đơn nhân nhiễm khuẩn [4].

Các xét nghiệm trong **bảng 2** được lấy tại thời điểm bắt đầu hóa trị liệu với dexamethasone, với mục đích góp phần đưa ra các giả thiết về phân loại kiểu hình ngay từ đầu để cá thể hóa điều trị (đa số các trẻ có tổn thương gan trong nghiên cứu của chúng tôi biểu hiện ngay từ tuần 1). Chúng ta có thể dễ dàng nhận thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm chủ yếu đến từ các marker tổn thương gan và tình trạng DIC. Điều thú vị là ở nhóm không tổn thương gan, bilirubin máu toàn phần luôn < 43 µmol/L ở tất cả bệnh nhân trong suốt 8 tuần điều trị (**hình 3**). Trong khi đó đối với men gan, dù nhóm tổn thương gan có trung vị AST/ALT cao hơn hẳn ($p < 0,05$), nhưng AST/ALT ở nhóm không tổn thương gan vẫn có trung vị >2 lần giới hạn trên bình thường.

Vì vậy, ngưỡng giới hạn trên bình thường của AST/ALT có thể cần được điều chỉnh ở những nghiên cứu lớn tiếp theo. Trong phần lớn trường hợp, AST tăng cao ưu thế hơn ALT [6, 10]. Điều này cho thấy hoại tử tế bào gan trong HCTBM chủ yếu do tổn thương ty thể và tình trạng ứ mật do thâm nhiễm tế bào lympho quanh khoảng cửa [5]. Hầu hết các xét nghiệm biểu hiện gián tiếp mức độ của cơn bão cytokine (công thức máu, ferritin, triglyceride, LDH) cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tại thời điểm ban đầu, chỉ trừ LDH tăng cao hơn ở nhóm có tổn thương gan cho thấy tình trạng tổn thương tế bào nhiều hơn nhóm còn lại ($p < 0,05$). Điều này không tương đồng với nghiên cứu của Goldman, có thể do khác biệt về phổ nguyên nhân, tình trạng bệnh nhân (nghiên cứu của Goldman thực hiện trên bệnh nhân nhập ICU) và thời điểm lấy mẫu [2]. Về kết cục, bệnh nhân có tổn thương gan trong nghiên cứu của chúng tôi bị tăng nguy cơ tử vong so với nhóm không tổn thương gan và những trẻ mắc HCTBM nói chung (OR = 37,5; 95%CI = 4,8–94; $p < 0,001$). Nhìn chung, nghiên cứu của chúng tôi cùng với Goldman cho thấy HBD có thể được sử dụng để phân nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao.

Diễn tiến các marker tổn thương gan cho thấy ở trẻ có đáp ứng sau 8 tuần, trung vị các marker gần như trở về bình thường sau 2 tuần hóa trị liệu. Nếu như tiêu chuẩn HBD tại tuần 1 giúp nhà lâm sàng lựa chọn chiến lược điều trị ban đầu thì theo dõi diễn tiến các marker tổn thương gan cũng góp phần đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng. Các giả thiết về mô hình diễn tiến của các marker tổn thương gan và tiên lượng có thể: 1) Xu hướng giảm dần, bình thường sau 2 tuần (tiên lượng tốt); 2) Xu hướng giảm dần, bình thường sau 2 tuần nhưng tăng trở lại (tiên lượng nặng); 3) Tăng cao dai dẳng sau 2 tuần (tiên lượng nặng); 4) Xu hướng tăng dần (tiên lượng nặng).

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu cắt ngang có tiến cứu và hồi cứu, đơn trung tâm nhằm đánh giá mối liên quan giữa tổn thương gan và kết cục ở bệnh nhân HCTBM. Hạn chế trong nghiên cứu này là: 1) Nghiên cứu không xét đến những bệnh nhân HCTBM do bệnh lý ác tính, tự miễn và chuyển hóa; 2) Tổn thương gan có thể bị ảnh hưởng do các yếu tố khác trong quá trình điều trị (liều etoposide, kháng sinh chuyển hóa qua gan, bệnh lý gan đi kèm, nhiễm trùng huyết tổn thương đa cơ quan và dinh dưỡng…); 3) Hạn chế đến từ thiết kế nghiên cứu cắt ngang khi không thể khẳng định mối quan hệ nhân quả. Tuy nhiên, nghiên cứu là tiền đề để chúng tôi và các nhà nghiên cứu khác tiếp tục nghiên cứu mở rộng đề tài, góp phần xây dựng mô hình phân loại dựa theo kiểu hình lâm sàng để cá thể hóa điều trị.

V. KẾT LUẬN

Tổn thương gan khá thường gặp ở trẻ mắc hội chứng thực bào máu, đặc biệt trong 2 tuần đầu điều trị và là một trong những yếu tố tiên lượng nặng của hội chứng thực bào máu trẻ em. Nghiên cứu của chúng tôi đồng thuận với giả thiết của Jordan và có kết quả tương đồng với nghiên cứu trước đó của Goldman. Vì vậy, phân loại dựa theo kiểu hình lâm sàng là cần thiết để cá thể hóa điều trị, từ đó cải thiện kết cục ở trẻ mắc hội chứng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bin, Q., Gao, J. H., and Luo, J. M. (2016),** "Prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: an analysis of 116 cases", *Ann Hematol*. 95(9), pp. 1411-8.
2. **Goldman, J., et al. (2018),** "Hepatobiliary Dysfunction and Disseminated Intravascular Coagulation Increase Risk of Mortality in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis", *Pediatr Crit Care Med.* 19(10), pp. e522-e530.
3. **Horne, A., et al. (2008),** "Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis", *Br J Haematol.* 140(3), pp. 327-35.
4. **Janka, Gritta E. and Lehmberg, Kai (2013),** "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment", *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013(1), pp. 605-611.
5. **Jordan, M. B., et al. (2011),** "How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Blood.* 118(15), pp. 4041-52.
6. **Kogawa, K., et al. (2014),** "Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group", *Pediatr Blood Cancer*. 61(7), pp. 1257-62.
7. **Shakoory, B., et al. (2016),** "Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial", *Crit Care Med*. 44(2), pp. 275-81.
8. **Shkalim-Zemer, V., et al. (2015),** "Cholestatic Hepatitis Induced by Epstein-Barr Virus in a Pediatric Population", *Clin Pediatr (Phila).* 54(12), pp. 1153-7.
9. **Simon, Anna C., et al. (2020),** "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Clinical Profile and Outcome", *J Pediatr Hematol Oncol.* 42(5), pp. e281-285.
10. **Trottestam, H., et al. (2012),** "Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis", *Acta Paediatr.* 101(3), pp. 313-8.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN CÓ HÌNH ẢNH THỰC BÀO TẾ BÀO MÁU TRONG TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Văn Anh[1], Phạm Thị Ngọc Phương[1], Võ Thế Hiếu[1], Tôn Thất Minh Trí[1], Nguyễn Thanh Sơn[1], Lê Phan Minh Triết[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng thực bào máu (HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis) là một rối loạn điều hòa miễn dịch hiếm gặp, hậu quả của cơn bão cytokine do tế bào lympho T hỗ trợ hoạt hóa quá mức hoạt động của đại thực bào, gây ra hiện tượng thực bào ở gan, lách, hạch, tủy xương. Hầu hết các trường hợp nhập viện đều trong bệnh cảnh nặng nề, tổn thương đa cơ quan, diễn tiến nhanh dẫn đến tử vong nếu không được điều trị kịp thời. Do đó cần phải chẩn đoán sớm, tìm nguyên nhân và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cho những bệnh nhân nghi ngờ có hội chứng thực bào máu trước khi biểu hiện suy đa cơ quan xảy ra. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 03/2021 đến tháng 06/2023 có hình ảnh thực bào tế bào máu ở tuỷ xương. **Kết quả:** Có 44 bệnh nhân thỏa các tiêu chí nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu. Tỷ lệ nam/nữ=1/1,1; tuổi trung bình là 51,41 tuổi. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp là sốt kéo dài 70,5%, xanh xao 88,6%, lách to 36,4%, đau khớp 38,6%, xuất huyết niêm mạc 31,8%, vàng da 29,5%. Biểu hiện cận lâm sàng: 45,5% có giảm neutrophil<1000/mm3, 59,1% Hb<9g/dl, 70,5% giảm tiểu cầu <100.000/mm3, 76,2% tăng ferritin và 25,6% tăng triglyceride, fibrinogen giảm trong 10,26%. Đa số các trường hợp có tăng men gan, trong đó tăng SGOT chiếm tỷ lệ 56,8%, tăng SGPT chiếm tỷ lệ 52,3%. Liên quan đến bệnh lý ác tính chiếm 29,5%, trong đó tỷ lệ cao nhất là u lympho không Hodgkin (11,4%), tiếp theo là bạch cầu kinh dòng tuỷ (6,8%), rối loạn sinh tuỷ (4,5%). Liên quan đến bệnh tự miễn chiếm tỷ lệ 9,1%. Liên quan đến nhiễm trùng được xác định là 15,9%. Tỷ lệ tử vong chung đối với bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tuỷ xương là 31,8%, tỷ lệ tử vong đối với nhóm bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng thực bào máu là 63,6%. **Kết luận**: Các biểu hiện thường gặp của bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tuỷ xương là sốt kéo dài, da xanh, lách to, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng ferritin và tăng men gan. Liên quan đến bệnh lý ác tính chiếm 29,5%, trong đó tỷ lệ cao nhất là u lympho không Hodgkin. Tỷ lệ tử vong chung đối với bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tuỷ xương là 31,8%.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu, hình ảnh thực bào máu tại tuỷ xương.

[1]*Khoa Huyết học lâm sàng – Bệnh viện Trung ương Huế*

[2]*Bộ môn Huyết học - Trường Đại học Y Dược Huế*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Anh

ĐT: 0333734100

Email: anhdhy96@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 09/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

STUDY ON CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH HEMOPHAGOCYTOSIS IN BONE MARROW AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare immunoregulatory disorder characterized by a cytokine storm resulting from the hyperactivation of macrophages by helper T-lymphocytes, leading to phagocytosis in various organs including the liver, spleen, lymph nodes, and bone marrow. Most hospital admissions for HLH occur in severe conditions with multi-organ damage and rapid progression, often resulting in death if not promptly treated. Therefore, early diagnosis, identification of the underlying cause, and appropriate treatment selection are crucial in suspected cases of hemophagocytic syndrome, prior to the manifestation of multi-organ failure. **Materials and method:** This cross-sectional descriptive study involved patients treated at Hue Central Hospital between March 2021 and June 2023, who exhibited hemophagocytosis in their bone marrow. **Results:** During the study period, 44 patients met the inclusion criteria. The male-to-female ratio was 1/1.1; with a mean age of 51.41 years. Common clinical manifestations included persistent fever (70.5%), pallor (88.6%), splenomegaly (36.4%), joint pain (38.6%), mucosal bleeding (31.8%), and jaundice (29.5%). Subclinical manifestations included decreased neutrophil count (<1000/mm3) in 45.5% of cases, hemoglobin levels (<9g/dl) in 59.1%, thrombocytopenia (<100,000/mm3) in 70.5%, increased ferritin levels in 76.2%, elevated triglycerides in 25.6%, and decreased fibrinogen in 10.26%. Most patients exhibited elevated liver enzymes, with SGOT (56.8%) levels higher than SGPT (52.3%). Malignancies were identified in 29.5% of cases, with non-Hodgkin's lymphoma (11.4%) being the most common, followed by chronic myeloid leukemia (6.8%) and myelodysplastic disorders (4.5%). Autoimmune diseases accounted for 9.1% of cases, while associated infections were observed in 15.9%. The overall mortality rate among patients with hemophagocytosis in the bone marrow was 31.8%, with a mortality rate of 63.6% in the group meeting the diagnostic criteria for hemophagocytic syndrome. **Conclusion:** Common manifestations of patients with hemophagocytosis in the bone marrow include prolonged fever, fatigue, pale skin, splenomegaly, anemia, thrombocytopenia, increased ferritin levels, and elevated liver enzymes. Malignancies, particularly non-Hodgkin's lymphoma, were frequently associated with HLH. The overall mortality rate among patients with hemophagocytosis in the bone marrow was 31.8%.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis, hemophagocytosis in bone marrow.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là một rối loạn chức năng của tế bào lympho T và đại thực bào trong đáp ứng miễn dịch dẫn đến phóng thích một lượng lớn các cytokine gây ra các bất thường sinh học và triệu chứng lâm sàng ở nhiều cơ quan. Những năm gần đây, tại Bệnh viện Trung ương Huế, bệnh lý thực bào máu xuất hiện ngày càng nhiều. Hầu hết các trường hợp nhập viện đều trong bệnh cảnh nặng nề, tổn thương đa cơ quan, diễn tiến nhanh dẫn đến tử vong. Trong khi đó các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu thường không xuất hiện đồng thời.

Do đó vấn đề đặt ra là làm thế nào để chẩn đoán sớm, tìm nguyên nhân và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cho những bệnh nhân nghi ngờ có hội chứng thực bào máu trước khi biểu hiện suy đa cơ quan xảy ra. Trong các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu thì tiêu chuẩn có hình ảnh thực bào tế bào máu trên tiêu bản tủy xương được xem là một trong những tiêu chuẩn đặc trưng nhất. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhân có hình ảnh thực bào tế bào máu tại tủy xương" nhằm hai mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân có hình ảnh thực bào tế bào máu trên tiêu bản tủy xương vào điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế.

2. Khảo sát một số nguyên nhân và đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân có hình ảnh thực bào tế bào máu trên tiêu bản tủy xương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 03/2021 đến 06/2023 có chỉ định thăm dò tủy xương và kết quả tủy đồ có hình ảnh đại thực bào thực bào tế bào máu trên tiêu bản tủy.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được làm xét nghiệm huyết đồ - tủy đồ có hình đại thực bào đang thực bào hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu tại Bệnh viện Trung ương Huế.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Chỉ tìm thấy đại thực bào thực bào tế bào hồng cầu trên tiêu bản tủy xương.

Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang với phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

2.2.2. Phương pháp thu thập dữ liệu

Thiết lập phiếu điều tra theo mẫu phù hợp với các mục tiêu nghiên cứu.

Nguồn thu thập thông tin: Phỏng vấn bệnh nhân, người nhà, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, kết quả điều trị.

2.2.3. Xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học, số liệu thu được sẽ xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Sử dụng kiểm định t (t test) để so sánh 2 trung bình cho biến số định lượng có phân phối chuẩn. Sử dụng phép kiểm Mann-Whitney cho biến số có phân phối không chuẩn. Sử dụng phép kiểm chi bình phương để so sánh 2 tỷ lệ, có hiệu chỉnh chính xác Fisher khi tần số nhỏ hơn 5.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 03/2021 đến tháng 06/2023 có 44 bệnh nhân được làm huyết đồ, tủy đồ có hình ảnh thực bào máu trên lam tủy thỏa mãn những tiêu chí chọn vào nghiên cứu. Trong đó có 11 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu và 33 bệnh nhân chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu.

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm	Nhóm chung	Hội chứng thực bào máu	Chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM	p
	n	n	N	
Nam	21	7	14	0,223
Nữ	23	4	19	
Tuổi trung bình ($\bar{X}$ ± SD)	51,41 ± 19,33	45,45 ± 16,88	53,39 ± 19,91	0,372

Tuổi trung bình của bệnh nhân lúc nhập viện là 51,41 ± 19,33 tuổi. Bệnh nhân nhỏ nhất là 16 tuổi và bệnh nhân lớn nhất là 85 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ = 1/1,1.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng		Nhóm chung		Hội chứng thực bào máu		Chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM		p
		n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	N	Tỷ lệ	
Sốt kéo dài	Có	31	70,5%	11	100,0%	20	60,6%	**0,019**
	Không	13	29,5%	0	0,0%	13	39,4%	
Xuất huyết da	Có	13	29,5%	5	45,5%	8	24,2%	0,256
	Không	31	70,5%	6	54,5%	25	75,8%	
Xuất huyết niêm mạc	Có	14	31,8%	3	27,3%	11	33,3%	1,000
	Không	30	68,2%	8	72,7%	22	66,7%	
Xanh xao	Có	39	88,6%	10	90,9%	29	87,9%	1,000
	Không	5	11,4%	1	9,1%	4	12,1%	
Vàng da	Có	13	29,5%	8	72,7%	5	15,2%	**0,001**
	Không	31	70,5%	3	27,3%	28	84,8%	
Đau sưng khớp	Có	17	38,6%	7	63,6%	10	30,3%	0,075
	Không	27	61,4%	4	36,4%	23	69,7%	
Gan to	Có	12	27,3%	5	45,5%	7	21,2%	0,139
	Không	32	72,7%	6	54,5%	26	78,8%	
Lách to	Có	16	36,4%	8	72,7%	8	24,2%	**0,009**
	Không	28	63,6%	3	27,3%	25	75,8%	
Hạch to	Có	5	11,4%	3	27,3%	2	6,1%	0,091
	Không	39	88,6%	8	72,7%	31	93,9%	

Các biểu hiện lâm sàng thường gặp là sốt kéo dài 70,5%, xanh xao 88,6%, lách to 36,4%, đau khớp 38,6%, xuất huyết niêm mạc 31,8%, vàng da 29,5%. Trong đó các triệu chứng sốt kéo dài, vàng da, lách to ở nhóm đủ tiêu chuẩn HCTBM có tỷ lệ cao hơn so với nhóm chưa đủ tiêu chuẩn HCTBM có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm		Nhóm chung		Hội chứng thực bào máu		Chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM		p
		n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	
Hb<90g/L	Có	26	59,1%	7	63,6%	19	57,6%	1,000
	Không	18	40,9%	4	36,4%	14	42,4%	
SLBCTT (<1,0×109/L)	Có	27	61,4%	7	63,6%	20	60,6%	0,162
	Không	17	38,6%	4	36,4%	13	39,4%	
SL tiểu cầu (<100×10^9/L)	Có	31	70,5%	9	81,8%	22	66,7%	0,461
	Không	13	29,5%	2	18,2%	11	33,3%	
Ferritin tăng (>500ng/mL)	Có	32	76,2%	11	100%	21	67,7%	**0,041**
	Không	10	23,8%	0	0%	10	32,3%	
Triglyceride tăng (>3mmol/L)	Có	10	25,6%	9	90%	1	3,4%	**<0,001**
	Không	29	74,4%	1	10%	28	95,6%	
Fibrinogen giảm (<1,5g/L)	Có	4	10,3%	1	11,1%	3	10%	1,000
	Không	35	89,7%	8	88,9%	27	90%	
LDH tăng (>500 U/L)	Có	8	22,9%	5	55,6%	3	11,5%	**0,015**
	Không	27	77,1%	4	44,4%	23	88,5%	
PT kéo dài (>15giây)	Có	13	33,3%	3	30%	10	34,5%	1,000
	Không	26	66,7%	7	70%	19	65,5%	
APTT kéo dài (>42giây)	Có	5	13,5%	1	10%	4	14,8%	1,000
	Không	32	86,5%	9	90%	23	85,2%	
Tỷ Prothrombin (<70%)	Có	13	33,3%	3	30%	10	34,5%	1,000
	Không	26	66,7%	7	70%	19	65,5%	
SGOT tăng (>40U/L)	Có	25	56,8%	11	100%	14	42,4%	**<0,001**
	Không	19	43,2%	0	0%	19	57,6%	
SGPT tăng (>40U/L)	Có	23	52,3%	9	81,8%	14	42,4%	**0,034**
	Không	21	47,7%	2	18,2%	19	57,6%	
CRP tăng (>5mg/L)	Có	32	84,2%	11	100%	21	77,8%	0,154
	Không	6	15,8%	0	0%	6	22,2%	
Bilirubin TP tăng (>21µmol/L)	Có	14	35,9%	5	50%	9	31,0%	0,446
	Không	25	64,1%	5	50%	20	69,0%	
Tăng Creatinin (>110 µmol/L)	Có	3	6,8%	1	9,1%	2	6,1%	1,000
	Không	41	93,2%	10	90,9%	31	93,9%	

Biểu hiện cận lâm sàng: 45,5% có giảm neutrophil<1000/mm3, 59,1% Hb<9g/dl, 70,5% giảm tiểu cầu <100.000/mm3, 76,2% tăng ferritin và 25,6% tăng triglyceride, fibrinogen giảm trong 10,26%, tăng SGOT chiếm tỷ lệ 56,8% tăng SGPT chiếm tỷ lệ 52,3%. Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM đều có tăng men gan.

3.3. Khảo sát một số nguyên nhân liên quan đến thực bào máu

Bảng 4. Một số nguyên nhân gây thực bào máu của nhóm đủ tiêu chuẩn và chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM

Yếu tố liên quan thực bào máu	Nhóm chung		Hội chứng thực bào máu		Chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM		p
	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	
Nhiễm trùng	7	15,9%	3	27,3%	4	12,1%	0,341
Bệnh lý ác tính	13	29,5%	4	36,4%	9	27,3%	0,706
Bệnh lý tự miễn	4	9,1%	2	18,2%	2	6,1%	0,256
Chưa rõ nguyên nhân	20	45,5%	2	18,2%	18	54,5%	0,082
Tổng	44	100%	11	100%	33	100%	

Kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố nhiễm trùng liên quan thực bào máu có 7/44 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 15,9%, các nguyên nhân như: HBV (4,5%), lao (2,3%), nhiễm CMV (4,5%), Tác nhân khác/vi khuẩn đa kháng (4,5%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố bệnh lý ác tính liên quan thực bào máu có 13/44 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 29,5%, trong đó tỷ lệ cao nhất là u lympho không Hodgkin (11,4%), tiếp theo là bạch cầu kinh dòng tuỷ (6,8%), rối loạn sinh tuỷ (4,5%), đa u tuỷ xương (2,3%), bạch cầu cấp dòng tuỷ (2,3%), ung thư tuỵ (2,3%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố bệnh lý tự miễn liên quan thực bào máu có 4/44 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 9,1%. Bao gồm các bệnh sau: Lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, basedow, Crohn.

So sánh các yếu tố liên quan thực bào máu giữa 2 nhóm đủ tiêu chuẩn và chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM không có sự khác biệt có ý nghĩ thống kê với p > 0,05.

3.4. Kết quả điều trị

Bảng 5. So sánh kết quả điều trị giữa 2 nhóm

Kết quả điều trị	Nhóm chung		Hội chứng thực bào máu		Chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM		p
	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	
Mất theo dõi	5	11,4%	1	9,1%	4	12,1%	**0,037**
Thuyên giảm	14	31,8%	3	27,3%	11	33,3%	
Đang tiến triển	11	25%	0	0%	11	33,3%	
Tử vong	14	31,8%	7	63,6%	7	21,2%	
Tổng	44	100%	11	100%	33	100%	

Tỷ lệ tử vong chung đối với bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tuỷ xương là 31,8%, tỷ lệ tử vong đối với nhóm bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM là 63,6%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng

Tỷ lệ nam/nữ ở nghiên cứu là 1/1,1 không có sự chênh lệch nhiều, tương tự nghiên cứu của tác giả Phan Hoàng Duy, tác giả Trần Trung, và tác giả Yong-Hai Zhou [1], [2], [3]. Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 51,41 ± 19,33 tuổi. Lứa tuổi từ 16 đến 60 tuổi chiếm 63,6%. Bệnh nhân nhỏ nhất là 16 tuổi và bệnh nhân lớn nhất là 85 tuổi. Độ

tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Casals M.R (2014) và nghiên cứu của tác giả Gevorg Tamamyan (2016) [4], [5].

Các biểu hiện lâm sàng sốt kéo dài, gan lách to ở nhóm chung trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phan Hoàng Duy, nghiên cứu của tác giả Yong-Hai Zhou và tác giả Casals M.R [1], [3], [4].

Tỷ lệ giảm bạch cầu, hemoglobin, tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Lê Bửu Châu lúc mới chẩn đoán và nghiên cứu của tác giả và tác giả Casals M.R [4], [6]. Tăng ferritin thường gặp hơn chiếm 76,2%, và ở tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM, tương tự nghiên cứu của tác giả Lê Bửu Châu [6]. Tăng triglyceride chiếm tỷ lệ thấp ở nhóm chung (25,6%), nhưng gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM (90%). Giảm fibrinogen máu chiếm tỷ lệ 10,3%, thấp hơn so với các nghiên cứu của các tác giả Trần Trung, tác giả Lê Bửu Châu và tác giả Casals M.R. [2], [4], [6].

4.2. Khảo sát một số nguyên nhân dẫn đến thực bào máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy yếu tố nhiễm trùng liên quan thực bào máu có 7/44 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 15,9%, tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Trần Trung và nghiên cứu của tác giả Sameer A Parikh do một số xét nghiệm tìm nguyên nhân về nhiễm trùng còn hạn chế [7]. Liên quan đến bệnh lý ác tính chiếm tỷ lệ 29,5%, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Sameer A Parikh là 52% [7]. Liên quan đến bệnh lý tự miễn chiếm tỷ lệ 9,1%, tượng tự kết quả nghiên cứu của các tác giả Trần Trung và tác giả Sameer A Parikh [2], [7].

4.3. Kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các bệnh nhân được điều trị hỗ trợ, sử dụng kháng sinh, corticoid và cyclosporin A, không có bệnh nhân nào điều trị bằng phác đồ HLH -2004. Theo một đánh giá có hệ thống của tác giả Anna Hayden tổng hợp từ 82 bài báo nghiên cứu về HCTBM (1975-2015), tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân HCTBM dao động từ 20 đến 88% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong chung đối với bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tuỷ xương là 31,8%. Đối với nhóm bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM, tỷ lệ tử vong là 63,6% tương tự nghiên cứu của các tác giả Sameer A Parikh là 66% với thời gian sống còn toàn bộ (OS) là 2,1 tháng [7].

V. KẾT LUẬN

Các biểu hiện thường gặp của bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tuỷ xương là sốt kéo dài, da xanh, lách to, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng ferritin và tăng men gan. Một số nguyên nhân dẫn đến thực bào máu là do nhiễm trùng, bệnh lý ác tính và bệnh lý tự miễn. Bệnh thường diễn tiến nhanh, ngày càng trầm trọng, có tỷ lệ tử vong cao. Trong đó tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM cao gấp đôi so với nhóm bệnh nhân chưa đủ tiêu chuẩn. Tỷ lệ thuyên giảm là 31,8% sau khi điều trị nguyên nhân nhiễm trùng, dùng thuốc ức chế miễn dịch và hoá trị. Cần có nghiên cứu sâu rộng hơn về bệnh, nhất là nghiên cứu về việc bổ sung thêm các tiêu chuẩn để chẩn đoán sớm cho bệnh nhân và các lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp với từng bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phan Hoàng Duy.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân có hình ảnh thực bào tế bào máu trên tiêu bản tủy xương. Luận văn thạc sĩ, Trường Đại học Y Dược Huế; 2014.
2. **Trần Trung, Nguyễn Hoàng Minh, Trần Vũ Trường Giang, Vũ Đỗ Uyên Vy, Nguyễn Hoàng Mai Anh.** Đặc điểm hội chứng thực bào máu tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố Hồ Chí Minh. Tạp chí Nhi khoa 2022(15), 110-116.3.
3. **Yong-Hai Zhou, Xin-Ru Han, Fang-Qing Xia, Neha-Devi Poonit, Li Liu.** Clinical Features and Prognostic Factors of Early Outcome in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 227 Cases. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2022 Jan 1; 44(1):217-222.
4. **Ramos-Casals, Manuel; Brito-Zerón, Pilar; López-Guillermo, Armando; Khamashta, Munther A; Bosch, Xavier.** Adult haemophagocytic syndrome. The Lancet 2014 Apr 26; 383(9927):1503-1516.
5. **Gevorg N. Tamamyan, Hagop M. Kantarjian, Jing Ning, Preetesh Jain, Koji Sasaki, Kenneth L. McClain, et al** (2016). Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes. Cancer 2016 Sep 15; 122(18): 2857–2866.
6. **Lê Bửu Châu.** Hội chứng thực bào máu liên quan đến nhiễm trùng ở bệnh nhân người lớn tại bệnh viện nhiệt đới. Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2019.
7. **Sameer A Parikh, Prashant Kapoor, Louis Letendre, Shaji Kumar, Alexandra P Wolanskyj.** Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Mayo Clinic Proceedings 2014 Apr, 89(4): 484-492.
8. **Anna Hayden, Sujin Park, Dean Giustini, Agnes Y Y Lee, Luke Y C Chen.** Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistio-cytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. Blood Reviews 2016 Nov; 30(6):411-420.

THỜI ĐIỂM KHỞI ĐẦU RUXOLITINIB TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Quách Tú Trinh[1], Nguyễn Đình Văn[1], Phan Thị Thu Trang[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là một hội chứng hiếm gặp và đe doạ tính mạng do phản ứng quá mức của hệ miễn dịch. Phác đồ điều trị HLH-94 được ứng dụng rộng rãi nhưng tỷ lệ tử vong vẫn còn cao, kèm tác dụng phụ do hóa trị. Ruxolitinib, thuốc ức chế trúng đích JAK1/JAK2, là một liệu pháp hứa hẹn trong điều trị. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả 3 trường hợp HCTBM sử dụng ruxolitinib tại khoa Ung Bướu Huyết Học, bệnh viện Nhi Đồng 2. **Kết quả:** Các trẻ được chẩn đoán HCTBM tại bệnh viện Nhi đồng 2 khi thỏa 5/8 tiêu chuẩn theo phác đồ HLH-2004 và đều được điều trị theo phác đồ HLH-94. Trong quá trình điều trị, khi tình trạng bệnh không đạt đáp ứng hóa trị sẽ được tư vấn điều trị ruxolitinib. Có 3 trường hợp thỏa điều kiện, 1 trường hợp khởi động ruxolitinib vào giai đoạn duy trì, 2 trường hợp dùng vào giai đoạn tấn công. Trường hợp 1, bé trai 11 tuổi, dùng ruxolitinib vào tuần 20, em hết sốt sau 7 ngày, công thức máu hồi phục sau 28 ngày. Em được ngưng thuốc, điều trị tiếp phác đồ HLH-94 giai đoạn duy trì. Sau 1 tuần, em sốt lại, giảm 3 dòng tế bào máu, cấy máu Proteus mirabilis, kém đáp ứng với kháng sinh, tử vong ở tuần 26. Ca 2: bé trai 26 tháng, ghi nhận tái hoạt bệnh tại tuần 4 kèm đợt nhiễm trùng huyết nên được sử dụng thêm ruxolitinib ở tuần 5. Tuy nhiên, em chỉ sử dụng ruxolitinib trong 5 ngày và tử vong tại tuần 6 do suy hô hấp nặng và nhiễm trùng huyết Escherichia coli ESBL (+). Ca lâm sàng 3: bé gái 19 tháng tuổi, sau 1 tuần tấn công em còn sốt, tiêu máu kéo dài nên được sử dụng ruxolitinib. Sau 3 ngày em hết sốt, sau 5 ngày em ngưng tiêu máu, công thức máu cải thiện sau 14 ngày, sau 28 ngày em hết sốt, lách nhỏ dần, tiểu cầu hồi phục > 100 K/µL nên được ngưng ruxolitinib và điều trị tiếp với dexamethason, etoposide. Hiện đang ổn định tại tuần 15, không ghi nhận tái hoạt. **Kết luận:** trẻ sử dụng ruxolitinib sớm ở tuần 2 đạt được đáp ứng điều trị tốt hơn so với trẻ dùng ở tuần 5 và tuần 20. Tuy nhiên, do tình trạng bệnh khác nhau nên chưa phản ánh đầy đủ về tác động của ruxolitinib. Cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để định hướng điều trị ruxolitinib, nhằm tăng tính hiệu quả, cải thiện tỷ lệ tử vong của bệnh.

Từ khoá: hội chứng thực bào máu, tái phát hoặc kháng trị, ruxolitinib, điều trị ban đầu

[1]*Khoa Ung bướu Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2*
Chịu trách nhiệm chính: Quách Tú Trinh
ĐT: 0784302766
Email: tutrinhquach@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 16/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

THE COMMENCEMENT OF RUXOLITINIB IN CHILDREN WITH HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AT CHILDREN HOSPITAL No2 A CASE REPORT

Background: Hemophagocytic lympho-histiocytosis (HLH) is a rare and life-threatening syndrome characterized by an overactive immune response. HLH-94 protocol had been widely accepted, however, the mortality rate remains significant, many side effect in chemotherapy. Ruxolitinib, a JAK1/JAK2 inhibitor, has shown promise as a targeted therapy for HLH. **Methods:** case reports of 3 HLH patients used ruxolitinib at Children hospital No2. **Results:** At Children hospital No2, HLH is diagnosised when a child fullfilled 5/8 criteria, according to HLH-2004 protocol and we use HLH-94 protocol for treatment. Along treatment, when patients doesnot response to chemotherapy, ruxolitinib is considering. There were 3 cases in study, ruxolitinib was added on continuation therapy (1 case), initial therapy (2 cases). The 1st case:11-year-old boy, relapsed at the 20th week of therapy so ruxolitinib was indicated. He no longer had fever after 7 days, complete blood count recovered after 28 days. Ruxolitinib was withdrew, he continued on HLH-94 protocol. Within 1 week, he again developed fever, pancytopenia, Proteus mirabilis in blood stream resistant to antibiotic, he died at week 26th. The 2nd case :26-month-old boy, at the 4th week, he had severe sepsis which reactivated HLH. Current chemotherapy couldn't control the disease, so ruxolitinib was given. However, he passed away after 5 days due to severe respiratory failure and Escherichia coli ESBL infection at week 6th. The 3rd case: 21-month-old girl, she had fever, bloody diarrhea after 1 weak of initial therapy, ruxolitinib were indicated at week 2nd. After 3 days, her fever stopped, at day 5th bloody diarrhea went away, complete blood count was normal at day 14th. After 28 days, her spleen reduced size, PLT > 100 K/µL then ruxolitinib was withdrawn. She continous using dexamethason and etoposide and her clinical has been stable up to now (week 15th), without replased. **Conclusions:** The patient used ruxolitinib at 2nd week achieved reponse better than the others. Because of different clinical presentations, the effect of ruxolitinib may not accurate. Further research, larger clinical trials are necessary to optimize the use of ruxolitinib and improve outcomes for patients with HLH.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, relapsed or refractory, ruxolitinib, front-line therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HCTBM) lần đầu tiên được miêu tả vào năm 1939 và ngày càng được miêu tả nhiều hơn trong y văn, chiếm tỷ lệ khoảng 1/100.000 trẻ và khoảng 1/3000 trẻ nhập viện [1]. Bệnh gồm 2 nhóm nguyên phát và thứ phát. Nhóm nguyên phát có tần suất khoảng 0.5-1/100,000 trẻ/năm, chiếm 25% trẻ bệnh, bao gồm đột biến gen thể gia đình (PFR1, UNC13D, STX11, STXBP2) và đột biến gen liên quan đến bệnh (XLP1, XLP2, chédiak Higashi, Hermansky-Pudlak, …) [1]. Cơ chế gây bệnh do sự suy giảm chức năng của tế bào giết tự nhiên (Natural killer – NK) hoặc do khiếm khuyết con đường hòa màng của các túi chứa cytokine gây mất khả năng tiêu diệt tế bào đích. Nhóm thứ phát gồm nguyên nhân nhiễm trùng, bệnh lý tự miễn (bệnh khớp tự miễn, lupus…), bệnh lý ung thư. Cơ chế do đáp ứng miễn dịch quá mức kiểm soát. Cả hai thể đều dẫn đến sự bùng nổ cytokine như IL-6, IFN-g, yếu tố hoại từ u (TNF)-a, IL1b, IL-6, IL-10, and IL-18, gây tổn thương đa cơ quan. Biểu hiện của bệnh bao gồm sốt kéo dài, gan lách to, giảm 3 dòng tế bào máu, tăng ferritin, tổn thương gan thận, rối loạn

đông máu, ... Đây là bệnh lý hiếm gặp kèm diễn tiến bệnh không đặc trưng, dễ bỏ sót chẩn đoán và có tỷ lệ tử vong cao 8-22% ở trẻ em và 40% ở người lớn [1]. Phác đồ điều trị HCTBM kinh điển là HLH-94 và HLH-2004 đã được chấp thuận và áp dụng rộng rãi. Tuy nhiên, tỷ lệ sống 5 năm chỉ vào khoảng 54% kèm theo nhiều tác dụng phụ do hóa chất đem lại (dexamethasone, etoposide, cyclosporin) [1]. Trong những năm gần đây, nghiên cứu về liệu pháp trúng đích với mong muốn cải thiện kết quả điều trị kèm giảm tác dụng phụ đã được đẩy mạnh. Mô hình nghiên cứu trên chuột cho thấy ruxolitinib ức chế sản xuất interferin -gamma, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 thông qua ức chế thụ thể janus kinases (JAK), cụ thể là JAK1 và JAK2; sau khi mẫu chuột được dùng thuốc đã làm giảm tổn thương mô, giảm nồng độ cytokin. Từ đó, ruxolitinib được nghiên cứu và ứng dụng trên người ngày càng nhiều. Theo nghiên cứu của Quing Zang và cộng sự, đơn trị liệu ruxolitinib ở 52 trẻ em cho tỷ lệ đáp ứng lên đến 69.2% sau 28 ngày điều trị [2], hứa hẹn tạo bước đột phá trong khởi đầu điều trị HCTBM. Ngoài ra, cũng có nhiều nghiên cứu về ruxolitinib trong điều trị HCTBM kháng trị, hoặc tái phát cho kết quả khả quang [3]. Tuy nhiên, ở nhóm đối tượng tái phát hoặc kháng trị, người bệnh được sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau. Nên câu hỏi hiệu quả của ruxolitinib do đơn trị liệu hay do phối hợp thuốc, thời điểm chỉ định và liều lượng sử dụng, thời gian sử dụng còn gây nhiều tranh cãi và vẫn chưa có khuyến cáo cụ thể. Vì thế, chúng tôi báo cáo 3 ca trường hợp lâm sàng có sử dụng ruxolitinib nhằm cung cấp thêm thông tin, định hướng điều trị bệnh về sau.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả trường hợp bệnh

2.2. Đối tượng nghiên cứu:

Người bệnh đủ 5/8 tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu tại bệnh viện Nhi đồng 2 từ tháng 01/2023 đến tháng 07/2023.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Tiêu chuẩn 1: Tất cả người bệnh < 15 tuổi nhập viện Nhi Đồng 2 từ tháng 01/2023 đến tháng 07/2023 có đủ tiêu chuẩn theo HLH-2004 (tại bệnh viện Nhi Đồng 2) như sau:

- Chẩn đoán phân tử xác định HCTBM đột biến gen liên quan đến HCTBM

- Hoặc có 5 trên 8 tiêu chuẩn:

+ Sốt ≥ 7 ngày với nhiệt độ tối đa ≥ 38.5 ℃;

+ Lách to ≥ 3 cm dưới bờ sườn;

+ Giảm các dòng tế bào máu (ảnh hưởng ít nhất 2 trên 3 dòng): Hemoglobin<9g/dl; Tiểu cầu<100.000/mm^3; Bạch cầu đa nhân trung tính<1.000/mm^3;

+ Tăng Triglycerid máu và/hoặc giảm fibrinogen: Triglycerid máu lúc đói ≥3 mmol/l (≥ 265 mg/dl); Fibrinogen≤1,5g/l;

+ Tiêu chuẩn mô học: Có hiện tượng thực bào ở tủy xương, gan, lách, hạch lympho và không có bằng chứng của bệnh lý ác tính;

+ Tăng Ferritin ≥ 500 µg/L;

+ Tăng sCD25 >2400 UI/ml (thụ thể IL2α hòa tan);

+ Giảm hay không có hoạt động của tế bào giết tự nhiên (riêng tiêu chuẩn này vẫn chưa khảo sát được tại Nhi Đồng 2).

Tiêu chuẩn 2: người bệnh không đạt tiêu chuẩn đáp ứng lâm sàng sau điều trị theo phác đồ HLH-1994 (đánh giá tại tuần 2, tuần 4 hoặc bất kì lúc nào của giai đoạn duy trì). Tiêu chuẩn đáp ứng bao gồm tất cả yếu tố sau:

- Không sốt;
- Giảm kích thước lách;
- Tiểu cầu trên 100 K/uL;
- Fibrinogen về bình thường;
- Giảm nồng độ ferritin 25%.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Gia đình người bệnh không đồng ý điều trị.

2.3. Vấn đề y đức: Nghiên cứu này được thực hiện thông qua khám lâm sàng và các xét nghiệm thường quy có trong hướng dẫn chẩn đoán HCTBM. Việc điều trị được làm theo hướng dẫn và phác đồ điều trị bệnh HCTBM. Nhóm nghiên cứu đảm bảo quyền lợi bảo mật thông tin của người bệnh và gia đình. Các trường hợp đều được sự đồng thuận của gia đình về việc sử dụng thuốc.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Ca lâm sàng 1

Bé trai 11 tuổi, nhập viện lần đầu vì viêm phúc mạc ruột thừa. Em được phẫu thuật cắt bỏ ruột thừa tại bệnh viện tỉnh sau đó còn sốt 1 tuần, tiêu lỏng kéo dài không đáp ứng điều trị nên được chuyển sang bệnh viện Nhi Đồng 2. Tại đây em chẩn đoán nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng tiêu hóa và được xử trí kháng sinh phổ rộng. Sau 3 tuần điều trị, em vẫn còn sốt liên tục, gan to, ghi nhận giảm 3 dòng tế bào máu: bạch cầu hạt (BCH) 0,01 K/µL, huyết sắc tố (HST) 8,6 g/dl, tiểu cầu (TC) 74 K/µL, tủy đồ có hình ảnh thực bào, tăng ferritin (14667 ng/ml), fibrinogen 2 g/L, EBV 1600 copies, các xét nghiệm miễn dịch (C3, C4, ANA, antidsDNA, bộ 8 kháng thể) bình thường, xét nghiệm lao, HIV âm tính. Em được chẩn đoán HCTBM thứ phát sau nhiễm trùng và điều trị theo phác đồ HLH-94. Trong quá trình điều trị, xét nghiệm gen PFR1, UNC13D, STX11, STXBP2 âm tính. Sau 8 tuần điều trị, ba dòng tế bào máu có cải thiện BCH 3,4 K/µL, HST 9,5 g/dl, TC 159 K/µL, nhưng gan lách còn to nên em được tiếp tục điều trị duy trì.

Tại tuần 20, em sốt lại 1 tuần, tiêu máu kéo dài, loét da kéo dài. Em được chọc lại tủy đồ, nhuộm dấu ấn miễn dịch, nội soi sinh thiết đại tràng nhưng không thấy tế bào ác tính. Em được điều trị tấn công lại theo phác đồ HLH-94 nhưng vẫn không đáp ứng. Do tình trạng nhiễm trùng kéo dài, BCH giảm sâu (0,05K/uL), em được sử dụng ruxolitinib liều 10 mg, 2 lần/ngày kèm với dexamethasone liều 10 mg/m^2, etoposide 150mg/m^2/tuần. Em hết sốt sau 7 ngày điều trị, BCH tăng dần (0,5 K/µL), và sau 14 ngày điều trị, em cắt sốt, ngưng tiêu máu, loét da cải thiện, BCH tăng (0,7 K/µL) (như bảng 1.1). Em được giảm dần liều dexamethasone. Sau 28 ngày điều trị, huyết đồ hồi phục, em được ngưng ruxolitinib, điều trị tiếp tục với dexamethasone giảm liều và etoposide mỗi tuần. Nhưng sau 1 tuần, em sốt tái phát, tiêu nhầy máu, giảm lại các dòng tế bào máu, tăng ferritin (3113 µg/L), cấy máu *Proteus mirabilis*. Dù được điều trị kháng sinh phổ rộng, sử dụng lại ruxolitinib kèm dexamethasone liều 10mg/m^2, em vẫn còn sốt, BCH 0 K/uL và tử vong vào tuần 26 của bệnh trong tình trạng suy hô hấp nặng.

Bảng 1. Diễn tiến triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước và sau khi sử dụng thuốc ruxolitinib của ca lâm sàng 1

Tuần bệnh	**20**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**
Ngày / Triệu chứng	**Trước 5 ngày**	**Bắt đầu ruxolitinib (N0)**	**N7**	**N14**	**N21**	**N28**	**N35**	**N42**
Sốt	+	+	-	-	-	-	+	+
Gan lách to	+	+	+	+	+	-	+	+
Tiêu máu	+	+	+	-	-	-	+	+
Suy hô hấp	-	-	-	-	-	-	+	+
Neu (K/µL)	0.05	0.02	0.5	0.7	1.3	1	0.7	0
Lym (K/µL)								
Hb (g/dL)	8	8.6	11.7	11.5	11	11.9	8.6	8
PLT (K/µL)	98	100	120	134	110	120	100	12
Fibrinogen (g/l)	1.37	4.4	3.5	2.4	2.8	3	4.4	2.4
Ferritin (µg/L)	1290	3057	1200	1159	989	1024	3057	2843
Cấy máu	-	-	-	-	-	-	*P.mirabilis*	chưa
Dexamethason	10	10	10	8	8	5	10	10
Etoposide	X	-	X	X	X	X	X	-
Ruxolitinib	-	X	X	X	X	X	-	X

3.2. Ca lâm sàng 2

Bé trai 26 tháng, nhập viện lần đầu vì sốt 5 ngày, được chẩn đoán viêm phổi. Sau 5 ngày điều trị với kháng sinh ceftriaxone kết hợp vinphacin, em vẫn còn sốt, lách to, ghi nhận giảm 3 dòng tế bào máu (BCH 0,03 K/µL, HST 8 g/dL, TC 48 K/uL), ferritin 3300 µg/L, triglyceride 3.5 mmol/l, tủy đồ ghi nhận hiện tượng thực bào máu. Xét nghiệm EBV 120.000 copies, xét nghiệm lao, HIV, thương hàn âm tính, xét nghiệm gen PFR1 và UNC13D âm tính, 2 gen STX11 và SXTBP2 chưa được thực hiện do gia đình chưa đủ điều kiện. Em đủ 5/8 tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM nên được hóa trị theo phác đồ HLH-94. Sau 2 tuần hóa trị, em hết sốt, công thức máu phục hồi (BCH 0,5 K/µL, HST 9,6 g/dl, TC 165 K/µL), ferritin giảm còn 603 µg/L. Tại tuần 4, em sốt tái phát, gan lách to, viêm phổi kèm nhiễm trùng huyết, cấy máu: *Escherichia coli ESBL* (+), CRP 76 mg/l, được sử dụng meropenem, colistin. Sau 1 tuần em vẫn còn sốt cao, BCH 0,09 K/µL, bilan viêm tăng cao CRP 315 mg/l, ferritin >33000 µg/L. Do tình trạng nhiễm trùng kèm, tái hoạt lại thực bào nên vấn đề điều trị etoposide vốn là thuốc tiêu diệt tế bào lympho T có thể làm trầm trọng hơn tình trạng bệnh. Vì vậy, em được hội chẩn sử dụng ruxolitinib vào tuần 5, với liều 5 mg, 2 lần/ngày. Sau 5 ngày sử dụng ruxolitinib phối hợp dexamethasone liều 10mg/m^2, ghi nhận tăng nhẹ bạch cầu hạt (0,14 K/µL), CRP giảm còn 49 mg/l, men gan giảm nhanh (315 U/L còn 49 U/L) ferritin vẫn tăng cao như bảng 1.2. Tại tuần 6, em còn sốt cao, cấy máu lần 2 *E. coli ESBL* (+) đa kháng, em diễn tiến suy hô hấp nặng và tử vong.

Bảng 2. Diễn tiến triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước và sau khi sử dụng thuốc ruxolitinib của ca lâm sàng 2

Tuần bệnh	**5**	**6**	**6**
Ngày / Triệu chứng	**Trước 5 ngày**	**Bắt đầu ruxolitinib (N0)**	**N5**
Sốt	+	+	+
Gan lách to	+	+	+
Tiêu máu	-	-	-
Suy hô hấp	-	+	++
Neu (K/µL)	0.98	0.67	0.54
Lym (K/µL)			
Hb (g/dL)	8.3	8.5	5.9
PLT (K/µL)	66	45	39
Fibrinogen (g/l)	3.1	4.5	6.3
Ferritin (µg/L)	14987	>33000	>33000
Cấy máu	*Escherichia coli*	-	*Escherichia coli*
Dexamethason	10	10	10
Etoposide	X	-	-
Ruxolitinib	-	X	X

3.3. Ca lâm sàng 3

Bé gái 19 tháng tuổi, nhập viện trong tình trạng sốt và tiêu máu 1 tuần tại nhà. Tiền căn trong 3 tháng nay em thường sốt tái đi tái lại, tiêu lỏng từng đợt, chậm lên cân. Khi nhập viện em được chẩn đoán nhiễm trùng tiêu hóa, nhiễm trùng huyết, xuất huyết tiêu hóa dưới, BCH và TC trong giới hạn bình thường, men gan bình thường, ferritin 121 µg/L. Sau 1 tuần điều trị kháng sinh, em vẫn sốt cao liên tục, xuất huyết tiêu hóa kém đáp ứng điều trị, suy hô hấp, nấm miệng. Xét nghiệm EBV 596.700 copies, CMV 2.483.700 copies, em chưa được xét nghiệm gen do không đủ điều kiện, CT scan bụng ghi nhận hình ảnh viêm ruột, gan lách to, tủy đồ: hình ảnh thực bào máu, test nhanh HIV âm tính, lao âm tính, ghi nhận giảm 3 dòng tế bào máu, ferritin > 30000 µg/L.

Sau hội chẩn em được chẩn đoán hội chứng thực bào máu và điều trị phác đồ HLH-94 với dexamethasone liều 10 mg/m^2 da, 2 lần etoposide 150 mg/m^2, chưa có chỉ định điều trị ganciclovir. Sau 1 tuần hóa trị, em còn sốt, tiêu máu nhiều, cần truyền chế phẩm máu mỗi ngày, suy hô hấp với oxy. Do diễn tiến nặng, giảm bạch cầu hạt lẫn tế bào lympho, em được sử dụng ruxolitinib liều 5mg, 2 lần/ngày kèm dexamethasone, ngưng etoposide. Sau 3 ngày em hết sốt, sau 5 ngày em ngưng tiêu máu, tế bào bạch cầu và lympho hồi phục vào ngày 7, công thức máu cải thiện sau 14 ngày (BCH 1,69 K/µL, HST 9,1 g/dl, TC 105 K/µL) (bảng 1.3), em không còn cần truyền chế phẩm máu, không cần hỗ trợ oxy. Tuy nhiên, tại tuần 4 em sốt lại, BCH giảm 0,62 K/µL, Hb 6,7 g/dl nên em được sử dụng thêm etoposide theo phác đồ HLH-94. Tổng thời gian điều trị ruxolitinib là 4 tuần, em ngưng thuốc ruxolitinib ở tuần 6 của bệnh do lâm sàng cải thiện, công thức máu hồi phục, ferritin và men gan giảm

(bảng 1.3). Tại tuần 8, em hết sốt, gan lách còn to, ferritin 847 µg/L, chưa được xét nghiệm gen, nên em được tiếp tục điều trị duy trì 40 tuần, cho đến hiện tại em vẫn đáp ứng tốt với thuốc, không ghi nhận tái hoạt (tuần 15).

Bảng 3. Diễn tiến triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước và sau khi sử dụng thuốc ruxolitinib của ca lâm sàng 3

Tuần bệnh	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Ngày / Triệu chứng	**Trước 5 ngày**	**Bắt đầu ruxolitinib (N0)**	**N7**	**N14**	**N21**	**N28**	**N35**	**N42**
Sốt	+	+	-	+	-	-	-	-
Gan lách to	+	+	+	+	+	+	+	+
Tiêu máu	+	+	-	-	-	-	-	-
Suy hô hấp	+	+	-	-	-	-	-	-
Neu (K/µL)	0.7	0.12	0.02	1.19	1.5	0.62	1	2.4
Lym (K/µL)	0	0.01	0.17	0.08	0.35	0.68	0.84	0.97
Hb (g/dL)	9.5	10.9	9.1	6.7	9.6	6.7	10	11
PLT (K/µL)	29	10	105	102	126	189	214	276
Fibrinogen (g/l)	1.3	2.6	3	1.7	2	2.4	2.6	3
Ferritin (µg/L)	1500	12492	12810	1164	756	942	852	847
Dexamethason	10	10	10	5	5	2.5	2.5	1.25
Etoposide	X	-	-	X	X	X	X	X
Ruxolitinib	-	X	X	X	X	X	-	-
Truyền máu	++	+	-	+	-	+	-	-

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ruxolitinib được sử dụng ở các khoảng thời gian khác nhau (tuần 20, 5 và 2), với kết quả 2 ca tử vong và 1 ca đáp ứng điều trị. Cả 3 trường hợp đều được khởi động điều trị bằng dexamethasone, etoposide, ruxolitinib được thêm vào khi có dấu hiệu tái hoạt, không đáp ứng điều trị. Hai trường hợp 1 và 2 được xếp vào nhóm tái phát, tại thời điểm tử vong đều ghi nhận nhiễm trùng huyết kèm tái hoạt của bệnh nền, gây khó khăn cho đánh giá hiệu quả của thuốc. Trường hợp 3 dù có điều trị dexamethasone và etoposide nhưng ruxolitinib được thêm vào ngay từ tuần 2 của bệnh, nên được xếp vào nhóm điều trị khởi đầu với thuốc.

Trường hợp điều trị ruxolitinib trong phác đồ kháng trị được miêu tả lần đầu tiên ở một bé trai 11 tuổi, đạt đáp ứng ngoạn mục sau 24 giờ, em hết sốt, cải thiện chức năng gan và hô hấp, giảm chỉ số viêm ferritin và sIl-2 trong vòng 1 tháng [3]. Tương tự, nghiên cứu ở Trung Quốc về điều trị phối hợp ruxolitinib cùng phác đồ HLH-94 trên 34 trẻ em và người lớn tái phát hoặc kháng trị cho thấy 88% người bệnh hết sốt sau 24 giờ điều trị, nồng độ ferritin và sCD25 cải thiện đáng kể sau 2 tuần ($p<0.05$) [3]. Trong nghiên cứu này, ca 1 hết sốt sau 7 ngày, ca 2 vẫn còn sốt cao liên tục có thể do tình trạng

nhiễm trùng nặng, nhiễm vi khuẩn đa kháng trên cơ địa suy giảm miễn dịch do hóa trị. Cả 2 trẻ đều ghi nhận nhiễm EBV. Theo nghiên cứu của Jingshi Wang thì 6/10 người nhiễm EBV (60%) tái phát so với 2/8 (25%) người không nhiễm EBV tái phát trong 12 tuần sử dụng ruxolitinib, thời gian trung bình là 8 tuần [3]. Ca lâm sàng 1 đã tái phát trong 5 tuần sau sử dụng ruxolitinib, ferritin có giảm nhưng vẫn ở ngưỡng cao > 500 µg/L ở các tuần sau đó gợi ý bệnh lý nền vẫn chưa được kiểm soát tốt. Tỷ lệ tử vong trong nhóm tái phát là 44%, thời gian sống trung bình là 22 tuần [3]. Ở nhóm tái hoạt hoặc tái phát, có thể ruxolitinib đóng vai trò dập tắt tạm thời cơn bão cytokine hơn là điều trị triệt để bệnh lý, tạo điều kiện để ghép tế bào gốc [4]. Vì vậy trong nhóm người bệnh này, ghép tế bào gốc nên được chú trọng, thực hiện sớm trước khi bệnh tái hoạt (trung bình khoảng 8 tuần), đồng thời việc điều trị tích cực các yếu tố kích gợi, tình trạng nhiễm trùng sẽ cải thiện được tỷ lệ sống còn của người bệnh.

Trong những năm gần đây, việc đưa ruxolitinib vào điều trị ban đầu được chú ý và ưa thích nhiều hơn, dựa vào tính hiệu quả nhanh và giảm độc tính do hóa trị gây nên. Nghiên cứu của Qing Zhang năm 2021 trên 12 trẻ em mắc HCTBM thứ phát sau 28 ngày điều trị ruxolitinib cho tỷ lệ đáp ứng lên đến 83,3% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 66.7% [5]. Năm 2022, Qing Zhang cùng cộng sự cũng công bố nghiên cứu tiến cứu lớn nhất ở trẻ em cho đến nay trên 52 trẻ em mắc HCTBM sử dụng ruxolitinib là đơn trị liệu đầu tay cho tỷ lệ đáp ứng đến 69.2%, và 73.1% khi phối hợp với hóa trị, tỷ lệ sống 12 tháng là 86.4% [2]. Trong cả 2 nghiên cứu, nhóm nhiễm EBV có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm không nhiễm (100% ở nghiên cứu đầu và 87.5% ở nghiên cứu sau) [2, 5], điều này trái ngược với nhóm tái phát và kháng trị [4]. Ca lâm sàng thứ ba của chúng tôi ghi nhận nhiễm EBV 596.700 copies và CMV 2.483.700 copies tại thời điểm chẩn đoán và đạt đáp ứng hoàn toàn sau 21 ngày điều trị, đây có thể là yếu tố tiên lượng bệnh. Theo Qing Zhang, thời điểm bắt đầu điều trị trung bình là 19 ngày và đạt đáp ứng hoàn toàn sau 21 ngày điều trị ruxolitinib. Tương tự, ca lâm sàng 3, chúng tôi bắt đầu điều trị vào ngày 8 và bé đạt đáp ứng hoàn toàn sau 21 ngày. Etoposide có cơ chế loại bỏ tế bào lympho T, nguy cơ gây nhiễm trùng nặng, đặc biệt trên cơ địa suy giảm miễn dịch, giảm tế bào lympho. Lo ngại về vấn đề này, Xiang Liu đã dùng ruxolitinib khởi đầu điều trị cho 2 người bệnh HCTBM nhiễm HIV có số lượng tế bào lympho T giảm nặng. Kết quả cho thấy cả 2 ca đều đáp ứng tốt, cải thiện triệu chứng sau 24-48 giờ, các xét nghiệm về bình thường sau 7-30 ngày, xuất viện và không ghi nhận tái phát [6]. Trường hợp của chúng tôi ghi nhận em nhập viện trong bệnh cảnh sốt tái phát nhiều lần, nấm miệng, tế bào lympho 0,01 K/µL (kéo dài trên 1 tuần), vì vậy chúng tôi cân nhắc ruxolitinib sớm hơn so với 2 trường hợp còn lại. Kết quả đáp ứng điều trị sớm đã ủng hộ cơ chế giảm dòng thác cytokine của thuốc ức chế JAK có hiệu quả không thua kém phương pháp hóa trị thông thường. Mặc dù các trường hợp của chúng tôi được sử dụng dexamethasone kèm theo trong thời gian điều trị ruxolitinib, đặt ra câu hỏi thuốc nào mới có hiệu quả điều trị. Thực tế cho thấy trẻ đã điều trị 1 tuần liều cao dexamethasone nhưng không đạt được đáp ứng, đến khi ruxolitinib thêm vào phác đồ mới cải thiện triệu chứng bệnh. Vậy vấn đề điều trị ban đầu nên sử dụng ruxolitinib đơn độc hay phối hợp dexamethasone vẫn còn nhiều tranh cãi. Cho đến hiện tại vẫn

chưa có nghiên cứu so sánh, khuyến cáo vấn đề đơn trị liệu hay phối hợp thuốc sẽ mang lại hiệu quả cao hơn, thông tin về ca lâm sàng này có thể cung cấp thêm thông tin cho các nghiên cứu về sau. Nhìn chung, các nghiên cứu về sử dụng ruxolitinib trong giai đoạn ban đầu cho kết quả thành công cao hơn nhiều so với sử dụng trong giai đoạn tái phát hoặc kháng trị, gợi ý thời gian điều trị sớm có thể đem lại nhiều lợi ích hơn.

Ruxolitinib là thuốc điều trị trúng đích đã được FDA phê duyệt trong điều trị tăng sinh tủy và mảnh ghép chống kí chủ (GVHD Graft vs host disease) kháng corticoid. Thuốc đã được chứng minh có hiệu quả trong HCTBM trên mô hình chuột, được sử dụng trên người bệnh HCTBM từ năm 2017 tại Mỹ và sử dụng trên trẻ em từ năm 2020 tại Trung Quốc [7] . Thời điểm sử dụng thuốc cùng liều lượng thuốc là khác nhau theo từng nghiên cứu và độ tuổi. Nghiên cứu trên nhóm kháng trị, sử dụng ruxolitinb ở người >14 tuổi là 10mg/lần, 2 lần/ngày; trẻ <14 tuổi và > 25kg là 5mg/lần, 2 lần/ngày còn trẻ <14 tuổi, <25kg sử dụng liều 2.5 mg/lần, 2 lần/ngày [3]. Nghiên cứu trên 52 trẻ em sử dụng liều dao động từ 2.5 mg, 5mg đến 10 mg theo cân nặng của trẻ (≤ 10kg, ≤ 20kg và > 20kg) mỗi 12 giờ [2]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng sử dụng liều theo nghiên cứu này. Nhìn chung, thuốc có thể dung nạp tốt mà không ghi nhận tác dụng phụ cụ thể trong liều từ 2.5 mg (trẻ em) đến 10 mg (người lớn), dùng 2 lần/ngày [4]. Thời gian theo dõi sau sử dụng thuốc là 6 tuần ở ca 1, 5 ngày ở ca 2 và 14 tuần ở ca 3. Tác dụng phụ nghiêm trọng do ruxolitinib đươc báo cáo là "hội chứng ngưng ruxolitinib", đặc trưng bởi sự tái phát nhanh của bệnh, gan lách to, giảm 3 dòng tế bào máu, tăng cytokine ghi nhận trên 6 người bệnh loạn sinh tủy, với thời gian tái phát từ 1 ngày đến 1 tháng [8]. Nghiên cứu này gợi ý việc thận trọng ngưng thuốc, xem xét giảm liều dần hơn là ngưng thuốc đột ngột. Ca lâm sàng 1, do em đạt được đáp ứng sau 28 ngày điều trị nên được ngưng thuốc hẳn và ghi nhận tái hoạt sau 1 tuần. Trong suốt quá trình điều trị, em có diễn tiến bệnh không thuận lợi, nhiễm trùng nhiều đợt trước và trong hóa trị, ghi nhận tái hoạt trong giai đoạn tấn công lẫn duy trì. Nên vấn đề em tái hoạt lại sau ngưng thuốc 1 tuần hiện chưa thể xác định do bệnh nền không ổn định hay do tác dụng phụ khi ngưng thuốc. Ngoài ra, em có cấy máu dương tính với Proteus mirabilis khi tái hoạt, nên không loại trừ việc nhiễm trùng gây tái hoạt bệnh. Nhìn chung các nghiên cứu về tác dụng phụ nguy hiểm của thuốc còn ít, cỡ mẫu nhỏ, không mang tính đại diện, hiện tại theo FDA thì thuốc ruxolitinib không có chống chỉ định điều trị.

V. KẾT LUẬN

Với cơ chế điều trị trúng đích, ruxolitinib được chứng minh có hiệu quả trong dập tắt cơn bão cytokine, điều hòa lại hệ miễn dịch kèm theo giảm tác dụng phụ do hóa trị, đây được xem như là một bước đột phá trong điều trị HCTBM. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 ca tái hoạt được sử dụng ruxolitinib đều tử vong, ca lâm sàng sử dụng ruxolitinib trong giai đoạn tấn công tại tuần 2 đạt đáp ứng tốt. Do thời điểm khởi đầu điều trị, tình trạng bệnh nền của người bệnh là khác nhau nên chưa phản ánh được hiệu quả chung của thuốc. Cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để hướng dẫn thời điểm điều trị, liều lượng của ruxolitinib, nhằm tăng tính hiệu quả, cải thiện tỷ lệ tử vong của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Griffin, G., S. Shenoi, and G.C.** *Hughes, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020. **34**(4): p. 101515.
2. **Zhang, Q., et al.,** *A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis.* Blood, 2022. **139**(24): p. 3493-3504.
3. **Wang, J., et al.,** *Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis.* Haematologica, 2020. **105**(5): p. e210-e212.
4. **Keenan, C., K.E. Nichols, and S. Albeituni,** *Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lympho-histiocytosis.* Front Immunol, 2021. **12**: p. 614704.
5. **Zhang, Q., et al.,** *A pilot study of ruxolitinib as a front-line therapy for 12 children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.* Haematologica, 2021. **106**(7): p. 1892-1901.
6. **Liu, X., et al.,** *Case report: Ruxolitinib as first-line therapy for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients with AIDS.* Front Immunol, 2022. **13**: p. 1012643.
7. **Jianguo, L., et al.,** *Ruxolitinib in Alleviating the Cytokine Storm of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.* Pediatrics, 2020. **146**(2).
8. **Tefferi, A. and A. Pardanani,** *Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis.* Mayo Clin Proc, 2011. **86**(12): p. 1188-91.

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

Bùi Lê Cường[1], Huỳnh Dương Bích Trâm[1], Suzanne Monivong Cheanh Beaupha[1], Trần Thanh Tùng[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân đa u tuỷ tái phát/ kháng trị với phác đồ có daratumumab tại bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tuỷ tái phát /kháng trị được điều trị với phác đồ có daratumumab tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy. Với phương pháp nghiên cứu mô tả hàng loạt ca. **Kết quả:** Trong thời gian từ ngày 1/1/2019 đến ngày 27/6/2023, tại khoa Huyết Học Lâm Sàng và Đơn vị điều trị trong ngày bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận tổng cộng 25 bệnh nhân đa u tuỷ tái phát kháng trị được điều trị với phác đồ daratumumab tham gia vào nghiên cứu. Sau ít nhất 2 chu kì điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng ≥ PR (Partial response: đáp ứng một phần) đối với phác đồ DRd là 81,3% và phác đồ DVd là 77,8%. Tỉ lệ PFS tại thời điểm 16 tháng là 76,7%. Phác đồ có daratumumab mang lại hiệu quả cao trong điều trị bệnh nhân đa u tuỷ tái phát/ kháng trị. Độc tính thường gặp nhất là độc tính huyết học, hầu hết là độ I/II. Độc tính hay gặp thứ hai là độc tính thần kinh ngoại biên độ I/II. Những độc tính này không đòi hỏi phải ngừng hóa trị. Điều này cho thấy tính an toàn của phác đồ có daratumumab ở bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị. **Kết luận:** Đa u tuỷ là bệnh lý ác tính không thể chữa khỏi với hầu hết bệnh nhân tái phát. Phác đồ có daratumumab có hiệu quả cao trên nhóm bệnh này, tỉ lệ đạt ≥ PR vào khoảng 80%. Tác dụng phụ của phác đồ có daratumumab có thể kiểm soát được, đây là một phác đồ an toàn cho bệnh nhân. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để củng cố thêm tính an toàn và hiệu quả của phác đồ này, từ đó có cơ sở để áp dụng rộng rãi cho nhiều bệnh nhân đa u tủy tái phát/ kháng trị tại Việt Nam.

Từ khoá: Đa u tuỷ tái phát kháng trị, daratumumab.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF DARATUMUMAB REGIMENT IN TREATMENT OF RELAPSED/ REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) PATIENTS IN CHO RAY HOSPITAL

Objective: Initial evaluation of daratumumab regiment in treatment of RRMM patients in Cho Ray Hospital. **Subjects and methods:** All RRMM patients were received therapy with daratumumab at Hematology Deparment at Cho Ray Hospital. Methods: Descriptive and observational study. **Results:** From 1st January 2019 to 27th June 2023, at Cho Ray hospital, we have had 25 RRMM patients

[1]*Khoa Huyết Học - Bệnh Viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Cường
Điện thoại: 0903850950
Email: cuongbuile@yahoo.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 17/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

who have been treated with daratumumab regimens enrolled in the study. After at least 2 treatment cycles, the rate of patients achieving ≥PR for the DRd regimen was 81.3% and the DVd regimen was 77.8%. The PFS rate at 16 months was 76.7%. daratumumab-containing regimens are highly effective in treating patients with relapsed/refractory multiple myeloma. The most commonly observed toxicity was hematologic toxicity, most of which were grade I/II. The second common toxicity is grade I/II peripheral neurotoxicity. These toxicities did not require discontinuation of chemotherapy in the patient. This shows the safety of the daratumumab-based regimen in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. **Conclusion:** Multiple myeloma is an incurable malignancy and almost all patients eventually relapse. The regimen with daratumumab is highly effective in this group of patients, the rate of achieving ≥ PR is about 80%. The side effects of daratumumab-based regimens can be controlled, which is a safe regimen for patients. However, a study with a larger sample size is needed to further strengthen the safety and effectiveness of this regimen, thereby providing a basis for widespread application to many patients with relapsed-refractory multiple myeloma in Vietnam.

Keywords: Relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM), daratumumab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy là bệnh lý do sự tăng sinh của dòng tương bào ác tính tiết ra một loại protein globulin miễn dịch đơn dòng hoặc chuỗi nhẹ tự do [1], là bệnh lý huyết học ác tính đứng hàng thứ 2 sau u lympho. Đa u tủy chiếm 1% tổng số bệnh ung thư và 13% các bệnh lý ác tính huyết học. Tỉ lệ đa u tủy mắc mới hàng năm ở các nước phương tây 5,6 ca/ 100.000 dân, trung vị tuổi chẩn đoán là 70 tuổi. Sự phát triển các thuốc mới thế hệ thứ 1 và 2 trong hơn 10 năm qua đã chấp thuận việc sử dụng thuốc điều hòa miễn dịch hoặc thuốc ức chế proteasome bằng cách phối hợp 2 hoặc 3 thuốc như là phác đồ chuẩn trong điều trị đa u tủy mới mắc hoặc tái phát kháng trị. Tuy nhiên, đa u tủy là một bệnh ác tính không thể chữa khỏi [2], tái phát nhiều lần. Vì thế, cần phải có các phương án điều trị mới cho nhóm bệnh nhân đa u tủy tái phát kháng trị. Sự ra đời của kháng thể đơn dòng, đặc biệt là sự chấp thuận daratumumab trong thực hành lâm sàng điều trị RRMM (Refractory Relapse Multiple Myeloma) được xem như là bước ngoặc trong điều trị đã cải thiện đáng kể về OS (Overal Survival), cũng như PFS (Progression-Free Survival), thể hiện qua các nghiên cứu lâm sàng ở nước ngoài. Nghiên cứu POLLUX cho thấy tỉ lệ đáp ứng toàn bộ ORR (Overal Response Rate) là 92,9% ở nhóm sử dụng phác đồ có daratumumab (DRd) so với 76,4% ở nhóm chứng sử dụng phác đồ Rd, (p<0,001) [3], phương pháp Kaplan- Meier cho thấy tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở thời điểm 12 tháng là 83,2% cho nhóm sử dụng daratumumab so với 60,1% ở nhóm chứng [4]. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện trên giả thuyết rằng phác đồ có daratumumab được điều trị cho bệnh nhân người Việt Nam bị đa u tủy tái phát kháng trị sẽ có tỉ lệ đáp ứng cũng như OS, PFS tương tự như các nghiên cứu ở nước ngoài. Từ đó, giúp cho các nhà lâm sàng có thêm giải pháp điều trị cho nhóm bệnh nhân này sống thêm lâu hơn cũng như có chất lượng cuộc sống tốt hơn.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm kiểm định giả thuyết vừa nêu với mục tiêu nghiên cứu như sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ của bệnh nhân đa u tuỷ tái phát kháng trị.

2. Đánh giá tỉ lệ đáp ứng, sống còn không tiến triển sau điều trị với phác đồ có daratumumab trên bệnh nhân đa u tuỷ tái phát kháng trị.

3. Xác định tỉ lệ các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị đa u tủy tái phát kháng trị bằng phác đồ có daratumumab.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tuỷ 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 27 tháng 06 năm 2023.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tuỷ tái phát/kháng trị tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy từ ngày 01 tháng 01 năm 2019 đến 27 tháng 06 năm 2023.

Sử dụng phác đồ có daratumumab (DVd: daratumumab, Bortezomib, dexamethasone; DRd: daratumumab, lenalidomide, dexamethasone).

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân ngưng điều trị phác đồ có daratumumab khi chưa hoàn thành ít nhất 2 chu kì.

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 tuỷ tái phát/kháng trị thoả tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ.

- Thu thập số liệu lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, dựa vào hồi cứu 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

Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ của bệnh nhân đa u tuỷ tái phát kháng trị.

Đánh giá tỉ lệ đáp ứng sau mỗi 2 chu kì và sống còn không tiến triển.

Xác định tỉ lệ biến cố bất lợi trong quá trình điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

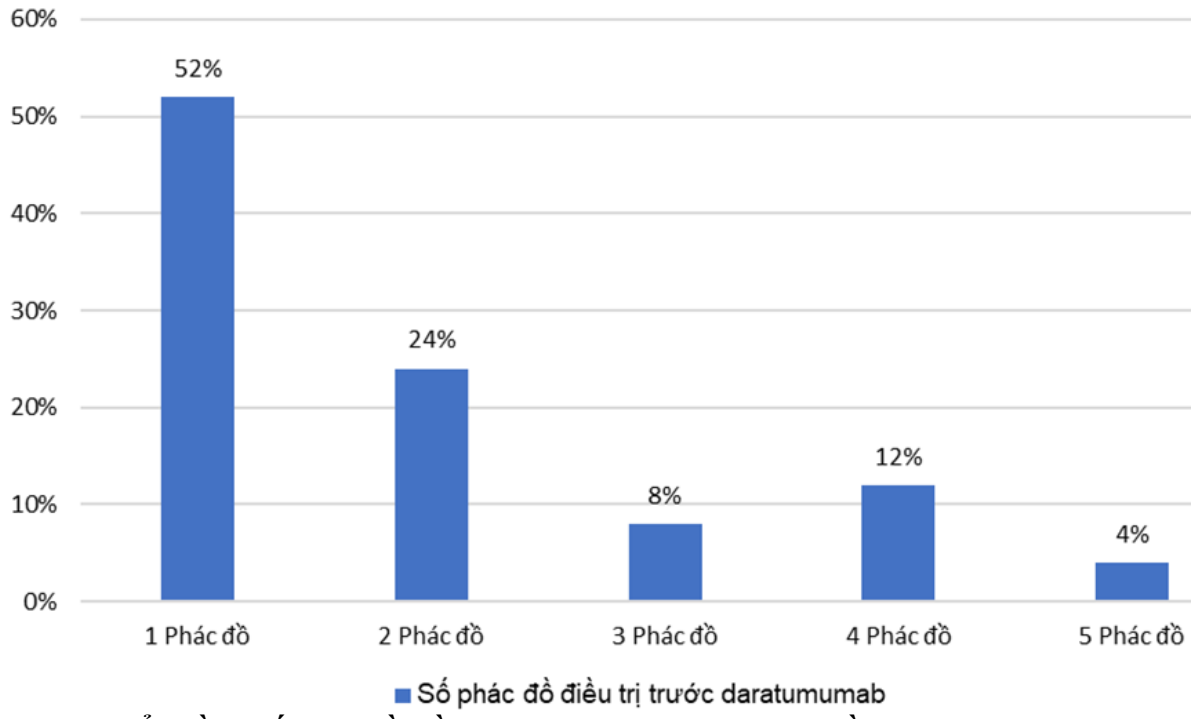
Trong thời gian từ ngày 1/1/2019 đến ngày 27/6/2023, tại khoa Huyết Học Lâm Sàng và Đơn vị điều trị trong ngày bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận tổng cộng 25 người bệnh đa u tuỷ tái phát kháng trị được điều trị với phác đồ daratumumab tham gia vào nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n = 25)

Đặc điểm		Số bệnh nhân (%)
Giới	Nam	11 (44%)
	Nữ	14 (56%)
Giai đoạn bệnh (R-ISS)	IA	4 (16%)
	IIA	6 (24%)
	IIIA	10 (40%)

Nguy cơ di truyền tế bào	IIIB Cao	5 (20%) 8 (32%)
	Chuẩn Không xác định	10 (40%) 7 (28%)
Ghép trước khi dùng daratumumab	1 lần 2 lần	4 (16%) 3 (12%)
	Không	18 (72%)
Phác đồ chứa daratumumab	DRd	16 (64%)
	DVd	9 (36%)

Trong nghiên cứu, chúng tôi báo cáo 25 trường hợp bệnh nhân đa u tuỷ tái phát/kháng trị có độ tuổi trung bình là 61,4 tuổi, thấp nhất là 42 và cao nhất là 76. Bệnh ưu thế ở nữ hơn nam với tỉ lệ Nam : Nữ là 1 : 1,3. Trong 25 bệnh nhân này, có 4 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn IA, 6 bệnh nhân giai đoạn IIA, 10 bệnh nhân giai đoạn IIIA và 5 bệnh nhân ở giai đoạn IIIB. Phân loại nguy cơ bệnh theo di truyền tế bào cho 25 bệnh nhân này với tỉ lệ nguy cơ cao 32%, nguy cơ chuẩn 40% và không xác định là 28%. Có 16% bệnh nhân đã tham gia vào ghép tế bào gốc 1 lần và 12% bệnh nhân ghép 2 lần trước khi sử dụng daratumumab. 25 bệnh nhân này được phân bố ngẫu nhiên với tỉ lệ phác đồ DRd 64% và DVd là 36%.



Biểu đồ 1: Số phác đồ điều trị trước khi sử dụng phác đồ có daratumumab

Hầu hết bệnh nhân đa u tuỷ 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 4/25 bệnh nhân điều trị nhiều hơn 3 phác đồ, có 1 bệnh nhân đã điều trị 5 phác đồ trước đó.

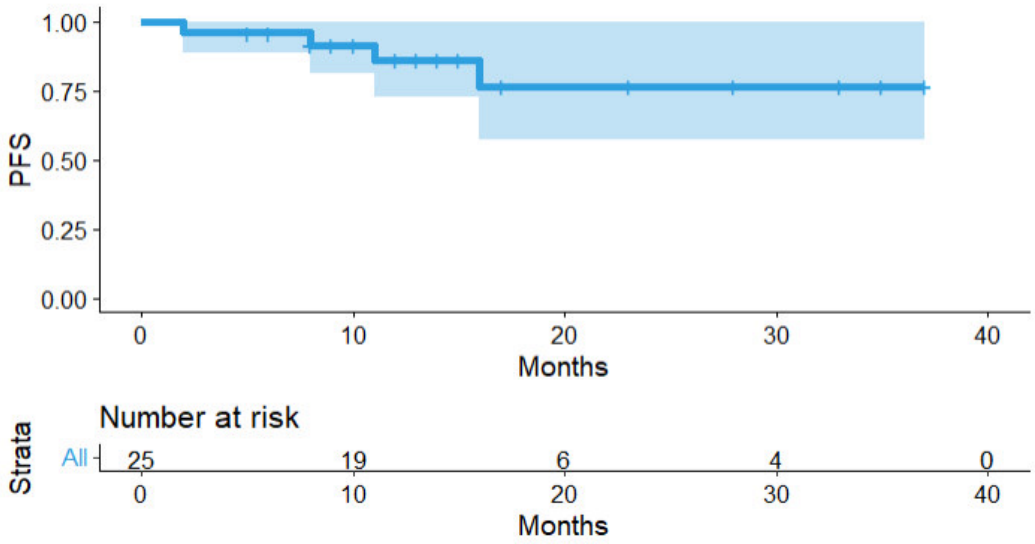
Kết quả sau điều trị

Bảng 2: Đánh giá đáp ứng sau điều trị

Phác đồ điều trị	Đặc điểm đánh giá	Số bệnh nhân (n, %)
DRd (n = 16)	≥ PR	13 (81,3%)
	SD	3 (18,7%)
DVd (n = 9)	≥ PR	7 (77,8%)
	SD	2 (22,2%)

PR (partial response): đáp ứng một phần; SD (stable disease): bệnh ổn định

Theo dõi 25 bệnh nhân đa u tuỷ tái phát/kháng trị điều trị phác đồ có daratumumab, đánh giá bệnh nhân sau ít nhất 2 chu kì. Tại thời điểm đánh giá, tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng ≥ PR đối với phác đồ DRd là 81,3%, đạt SD là 18,7%, với phác đồ DVd thì đạt ≥PR 77,8% và SD là 22,2%. Trong đó có 3 bệnh nhân đa u tuỷ nguy cơ cao, tái phát sau 2 lần tự ghép tế bào gốc. Có 1 bệnh nhân sau 2 chu kì đánh giá bệnh là SD, nhưng sau 4 chu kì, bệnh tiến triển với sự tăng kích thước rõ rệt của u tương bào.



Biểu đồ 2. Sống còn không tiến triển theo thời gian (PFS)

Ở thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 4 bệnh nhân tiến triển bệnh và tử vong, bệnh nhân đầu tiên tử vong sau 2 tháng điều trị, bệnh nhân tử vong cuối cùng sau 16 tháng điều trị với phác đồ có daratumumab. Sống còn không tiến triển (PFS) tại thời điểm 16 tháng là 76,7%.

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	2	2
Thiếu máu	8	3
Giảm BCH	6	2
Thần kinh ngoại biên	8	
Tiêu chảy	2	

Theo dõi 25 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận biến chứng huyết học là biến chứng thường gặp nhất, 12/25 bệnh nhân xuất hiện biến chứng huyết học, hầu hết ghi nhận biến chứng độ I/II. Trong 11 bệnh nhân đó, có 3 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, kích bạch cầu. Biến chứng thường gặp thứ 2 là bệnh thần kinh ngoại biên, với 8/25 bệnh nhân có biến chứng thần kinh ngoại biên, nhưng chỉ ghi nhận ở độ I và không cần phải ngưng điều trị, tiêu chảy gặp 2 trường hợp.

IV. BÀN LUẬN

Đa u tuỷ là bệnh lý ác tính không thể chữa khỏi với hầu hết bệnh nhân bị tái phát và cần điều trị thêm. Đa số bệnh tái phát/kháng trị nếu không có giải pháp điều trị mới sẽ tiến triển và tử vong. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 25 bệnh nhân ghi nhận độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán tái phát/ kháng trị là 61,4 tuổi, tương đương so với nghiên cứu LEPUS (n = 141; 61) [5], nghiên cứu CASTOR (n = 251; 64) [6] và nghiên cứu POLLUX (n = 286; 64) [4].

Tỉ lệ đáp ứng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi sau ít nhất 2 chu kì đối với phác đồ DRd là 81,3% đạt ≥PR. Tỉ lệ đáp ứng bệnh thấp hơn nghiên cứu POLLUX (n= 286; 92,9%) [4]. Đối với phác đồ DVd thì đáp ứng ≥PR là 77,8% hơi thấp hơn so với kết quả ghi nhận được trong nghiên cứu CASTOR (n = 251; 83%) [6] và nghiên cứu LEPUS (n=141; 82,5%) [5]. 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, 3 bệnh nhân được điều trị với phác đồ DRd và 2 bệnh nhân điều trị với phác đồ DVd. Theo dõi tại thời điểm 16 tháng, tỉ lệ PFS là 76,7%, tương đương với nghiên cứu POLLUX (12 tháng; PFS 83,2%) [4], cao hơn nghiên cứu LEPUS (12 tháng; 62%) [5] và nghiên cứu CASTOR (12 tháng; 60,7%) [6]. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng, việc sử dụng daratumumab mang lại hiệu quả cao trên bệnh nhân đa u tuỷ tái phát kháng trị, kể cả các trường hợp tái phát sau ghép tế bào gốc 1-2 lần.

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 thiếu máu chiếm 44%, cao hơn so với nghiên cứu CASTOR (26,3%) [6] và nghiên cứu POLLUX (31,1%) [4]. Giảm tiểu cầu 16% thấp hơn nghiên cứu CASTOR (58,8%) [6] và nghiên cứu POLLUX (26,9%) [4]. Giảm bạch cầu hạt 32%, cao hơn so với nghiên cứu CASTOR (17,7%) [6] và thấp hơn nghiên cứu POLLUX (59,4%) [4]. 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 quá trình điều trị. Trong 8 trường hợp xuất hiện độc tính thần kinh ngoại biên có 6 trường hợp điều trị với phác đồ DVd và 2 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. 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 ghi nhận 1 trường hợp có phản ứng tiêm truyền và được xử trí kịp thời, không gián đoạn điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu của chúng tôi trên 25 bệnh nhân đa u tuỷ tái phát kháng trị được điều trị với phác đồ có daratumumab cho thấy:

Sau ít nhất 2 chu kì điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng ≥ PR đối với phác đồ DRd là 81,3% và phác đồ DVd là 77,8%. Tỉ lệ PFS tại thời điểm 16 tháng là 76,7%. Phác đồ có daratumumab mang lại hiệu quả cao trong điều trị bệnh nhân đa u tuỷ tái phát/ kháng trị.

Độc tính ghi nhận được thường gặp nhất là độc tính về huyết học, hầu hết là mức độ I/II. 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 tính an toàn của phác đồ có daratumumab trên bệnh nhân đa u tuỷ tái phát/kháng trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kaushansky, K., et al.,** *Myeloma, in Williams Hematology, 10th Edition.* 2021, McGraw Hill LLC. p. 3627-3715.
2. **Kazandjian, D.,** *Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy.* Semin Oncol, 2016. **43**(6): p. 676-681.
3. **Bahlis, N.J., et al.,** *Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study.* Leukemia, 2020. **34**(7): p. 1875-1884.
4. **Dimopoulos, M.A., et al.,** *Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* 2016. **375**(14): p. 1319-1331.
5. **Lu, J., et al.,** *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021. **21**(9): p. e699-e709.
6. **Palumbo, A., et al.,** *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* New England Journal of Medicine, 2016. **375**(8): p. 754-766.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ KẾT HỢP BORTEZOMIB/LENALIDOMIDE/DEXAMETHASONE TRÊN NGƯỜI BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG MỚI CHẨN ĐOÁN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Bùi Nguyễn Thùy Trang[1,2], Đinh Gia Khánh[1,2], Trịnh Thùy Dương[2], Trần Quốc Tuấn[1,2], Phù Chí Dũng[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh bệnh học và đánh giá hiệu quả, biến chứng điều trị của phác đồ bortezomib + lenalidomide + dexamethasone trên người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán. **Phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu hồi cứu – mô tả hàng loạt ca. **Đối tượng nghiên cứu:** 48 người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học Tp. HCM được điều trị phác đồ bortezomib + lenalidomide + dexamethasone, trong đó có 23 người bệnh được điều trị kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân. **Thời gian nghiên cứu:** 6/2019 đến hết ngày 30/6/2023. **Kết quả:** Tỉ lệ đạt đáp ứng từ VGPR trở lên sau 2 chu kì điều trị với bortezomib + lenalidomide + dexamethasone là 25,0% (12/48), tăng lên thành 66,7% (32/48) sau 4 chu kì và lên 79,2% (38/48) sau khi hoàn tất điều trị. Mức đáp ứng lui bệnh là tốt hơn sau mỗi chu kì điều trị. Với thời gian theo dõi trung vị là 13,3 tháng (0,6 tháng – 44,9 tháng) PFS-1 năm đạt 84% và EFS-1 năm đạt 81,2%, thời gian PFS và EFS trung vị là không đạt được khi kết thúc nghiên cứu. Phân tích tác động của các yếu tố gồm độ tuổi, giới tính, loại M-protein, giai đoạn ISS và phân nhóm nguy cơ di truyền học, chưa có yếu tố nào là ảnh hưởng tới thời gian PFS-1 năm và EFS-1 năm. Nhóm kết hợp tự ghép TBG (n=23) có PFS-1 năm và EFS-1 năm là chưa có sự khác biệt (p=0,985 >0,05) so với nhóm chỉ điều trị với bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (n = 19). Độc tính liên quan tới điều trị phổ biến nhất là giảm tiểu cầu chiếm tới 60,4%, trong đó giảm tiểu cầu độ III và độ IV là 27,1%. Tỉ lệ giảm bạch cầu hạt là 35,4%, giảm độ III và độ IV là 8,3%. Có 24% (n = 5) số ca thu thập tế bào gốc sau 4 chu kì điều trị bị thất bại với G-CSF, số lượng $CD34^+$/kg trung bình thu thập sau 4 chu kì là 5.31 ± 4,4 so với 8.92 ± 4,8 thu thập sau 3 chu kì điều trị (n = 5), (p=0,034 < 0,05). Biến chứng huyết khối tĩnh mạch là 4,2% trong thời gian theo dõi và tỉ lệ tử vong liên quan tới điều trị là 4,2% (n = 2) đều do biến chứng viêm phổi. **Kết luận:** Phác đồ điều trị kết hợp bortezomib/ lenalidomide/dexamethasone đạt được hiệu quả cao và an toàn trên người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán, kể cả người bệnh không ghép và có ghép TBG tự thân. Tuy nhiên độc tính huyết học là thường gặp và xảy ra nặng nề hơn ở những người bệnh có ghép TBG tự thân. Đối với người bệnh có điều trị kết hợp tự ghép TBG, nên tiến hành thu thập TBG sớm, ngay khi đạt được đáp ứng từ PR trở lên, thường là sau 3 chu kì điều trị. Biến chứng gây tử vong trên người bệnh đa u tủy

[1]*Bộ môn Huyết Học – Đại học Y dược Tp. HCM*
[2]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Nguyễn Thùy Trang
ĐT: 0362686797
Email: trangbui1896@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 22/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

thường gặp nhất là viêm phổi và việc phòng ngừa huyết khối với aspirin 81mg/ngày là hiệu quả để giảm nguy cơ biến chứng huyết khối ở người bệnh đa u tủy xương có điều trị lenalidomide.

Từ khóa: Đa u tủy xương mới chẩn đoán, ghép tế bào gốc tự thân.

SUMMARY

THE EFFICIENCY OF THE TREATMENT OF BORTEZOMIB/LENALIDOMIDE/DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA AT BTH HOSPITAL

Aims: Description of clinical features, pathogenesis, and evaluation of efficacy and complications of the combination regimen bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients. **Methods**: A retrospective case series study of 48 patients who were new diagnosed multiple myeloma, treated with regimen bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone at Blood Transfusion and Hematology hospital, in which 23 patients were treated in combination with autologous stem cell transplantation. **Results**: The response rate of VGPR or higher after 2 cycles of treatment with bortezomib + lenalidomide + dexamethasone was 25.0% (12/48), increasing to 66.7% (32/48) after 4 cycles and up to 79.2% (38/48) after completing treatment. The response rate is better after each treatment cycle. With a median follow-up of 13.3 months (0.6 months–44.9 months), PFS at 1-year was 84%, and EFS at 1-year was 81.2%, median PFS and EFS were not reached at study end. Analyzing the impact of factors on outcome, including age groups, genders, M-protein types, ISS stages, and genetic risk groups, there are no factors that affect PFS-1year or EFS-1year. Also, when evaluating the effects of autologous stem cell transplantation, the group that underwent transplantation (n = 23) had no difference in PFS-1year or EFS-1year (p = 0.985 >0.05) compared to the group treated with bortezomib/lenalidomide/dexamethasone alone (n = 19). The most common treatment-related toxicity is thrombocytopenia, accounting for 60.4%, of which grade III and IV thrombocytopenia account for 27.1%. The rate of granulocytopenia was 35.4%, and grade III and IV granulocytopenia was 8.3%. The rate of failed stem cell collection with G-CSF after 4 treatment cycles was 24%, and the average number of $CD34^+$/kg collected after 4 cycles was 5.3 ± 4,4 compared to 8.92 ± 4,8 collected after 3 treatment cycles (n=5; p=0.034 < 0,05). The rate of venous thromboembolic complications was 4% during follow-up time. The treatment-related mortality rate was 4.2% (n = 2), all due to pneumonia complications. **Conclusion**: The regimen of bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone is highly effective and safe in newly diagnosed multiple myeloma patients, in both patients without and with autologous stem cell transplants. However, hematological toxicity is common and occurs more severely in patients with autologous stem cell transplants. For patients receiving treatment combined with stem cell auto-transplantation, stem cell collection should be performed early, as soon as a PR or higher response is achieved, usually after 3 cycles of treatment. The most common fatal complication in multiple myeloma patients is pneumonia, and thromboprophylaxis with aspirin (81mg/day) is effective in reducing the risk of thrombotic complications in multiple myeloma patients treated with lenalidomide.

Keywords: Newly diagnosed multiple myeloma, autologous stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương là một bệnh lý ác tính, chiếm 10% và xếp thứ hai trong nhóm ung thư huyết học [4]. Đa u tủy xương cho tới hiện nay vẫn là một bệnh không thể chữa khỏi, vì vậy điều trị để kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS) vẫn là mục tiêu chính. Hóa trị liệu cường độ cao kết hợp với tự ghép tế bào gốc (TBG) tiếp tục là phương án điều trị tối ưu cho người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán dưới 65 tuổi [5]. Việc tối đa hóa độ sâu của mức đáp ứng lui bệnh với hóa trị liệu, ít nhất là đạt được lui bệnh một phần rất tốt (VGPR) tại thời điểm trước tự ghép tế bào gốc có liên quan đến cải thiện các kết quả dài hạn OS và PFS [5]. Từ mục tiêu này, các nhóm thuốc mới lần lượt được nghiên cứu sử dụng và dần trở thành xương sống của liệu pháp điều trị đa u tủy xương hiện đại bao gồm: chất ức chế proteasome và chất điều hòa miễn dịch [3].

Lenalidomide thuộc nhóm điều hòa miễn dịch (IMds), kết hợp với bortezomib – một chất ức chế proteasome và với dexamethasone trong điều trị đa u tủy xương đã cho thấy kết quả khả quan qua các nghiên cứu IFM2008 và IFM2009, khi tăng được độ sâu đáp ứng lui bệnh trước ghép tế bào gốc [1], [7]. Bortezomib + lenalidomide + dexamethasone hiện nay đã được nhiều quốc gia chấp nhận là điều trị tiêu chuẩn cho người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán bất kể người bệnh có đủ điều kiện ghép hay không ghép tế bào gốc [6].

Tại Việt Nam nói chung và Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học nói riêng đã áp dụng phác đồ bortezomib + lenalidomide + dexamethasone trong điều trị bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phác đồ này trên dân số Việt Nam. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu với trọng tâm đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ kết hợp bortezomib, lenalidomide và dexamethasone trên người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán có tự ghép tế bào gốc và không có tự ghép tế bào gốc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 48 người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học được điều trị phác đồ bortezomib + lenalidomide + dexamethasone (bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone) từ tháng 6/2019 đến hết ngày 30/6/2023, trong đó có 23 người bệnh được điều trị kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu hồi cứu- mô tả hàng loạt ca.

2.3. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh án những người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán được điều trị với phác đồ kết hợp bortezomib + lenalidomide + dexamethasone trong khoảng thời gian từ tháng 6/2019 đến hết ngày 30/6/2023.

Việc tự ghép tế bào gốc phụ thuộc vào tham vấn của bác sĩ điều trị và quyết định của người bệnh. Phác đồ bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone 21 ngày bao gồm: bortezomib 1,3mg/m2 da tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch vào ngày 1, 4, 8 và 11 kết hợp với lenalidomide uống 25mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 14 và dexamethasone 20mg truyền tĩnh mạch vào các ngày 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. Sau 3 hoặc 4 chu kì điều trị, người bệnh được đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn của IMWG 2016, nếu không đạt từ đáp ứng một phần tối thiểu trở lên (partial response-PR), người bệnh được tư vấn đổi sang phác đồ điều trị khác. Nếu đạt từ PR trở lên, ở

nhóm có tự ghép TBG, người bệnh sẽ tiến hành thu thập TBG bằng G-CSF 10 ug/kg, hoặc G-CSF kết hợp plerixafor khi thất bại với G-CSF, sau tự ghép TBG người bệnh được củng cố thêm 2 chu kì bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone. Các ca tự ghép TBG đều tiến hành điều kiện hóa với melphalan liều 140-200mg/m2, tùy thuộc vào tổng trạng và bệnh lý nền. Ở nhóm không tự ghép TBG, nếu đạt từ PR trở lên sau 4 chu kì, người bệnh được tiếp tục điều trị thêm 4 chu kì nữa. Hoàn tất điều trị tấn công, người bệnh được duy trì với lenalidomide 10mg mỗi 28 ngày hoặc bortezomib 1mg/m2 mỗi 2 tuần hoặc thalidomide 100mg mỗi 28 ngày cho tới khi bệnh tiến triển, phương án duy trì tùy thuộc phân nhóm nguy cơ chuẩn hay nguy cơ cao và lựa chọn của người bệnh. Người bệnh đều được phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch với aspirin 81mg/ngày vào các ngày có sử dụng lenalidomide, và khi bị biến chứng huyết khối tĩnh mạch sẽ được điều trị với heparin trọng lượng phân tử thấp. Biphosphanat được sử dụng thường qui để dự phòng các biến cố về gãy xương. Các mức đáp ứng: đáp ứng một phần rất tốt - Very good partial response (VGPR); đáp ứng một phần- Partial response (PR); đáp ứng tối thiểu-Minimal response (MR); bệnh tiến triển- Progressive disease (PD).

2.4. Kết cục nghiên cứu

Mục tiêu nghiên cứu chính bao gồm thời gian sống thêm không tiến triển (Progression-free survival – PFS) và thời gian sống thêm không "sự kiện" (Event-free survival-EFS).

Mục tiêu nghiên cứu phụ bao gồm tỉ lệ đáp ứng toàn bộ và độc tính của phác đồ điều trị. PFS là thời gian tính từ khi người bệnh bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kể nguyên nhân nào hoặc khi kết thúc nghiên cứu; EFS là thời gian tính từ khi người bệnh bắt đầu điều trị đến khi phải ngừng điều trị với phác đồ bortezomib + lenalidomide + dexamethasone do tác dụng phụ nghiêm trọng, bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kể nguyên nhân nào hoặc kết thúc nghiên cứu, tùy thuộc sự kiện nào xảy ra trước. Độc tính của phác đồ được đánh giá trong suốt quá trình điều trị, riêng trong nhóm có tự ghép TBG, độc tính của phác đồ sẽ được đánh giá chỉ trong các chu kì điều trị với bortezomib + lenalidomide + dexamethasone mà không bao gồm độc tính liên quan đến quá trình ghép tế bào gốc. Độc tính được phân độ dựa trên bảng phân độ độc tính theo tiêu chuẩn của Viện Ung Thư Quốc Gia Hoa Kỳ NCI, phiên bản 5.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học của người bệnh (Bảng 1)

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh trước điều trị

Đặc điểm	**n (%)** (n = 48)
Tuổi trung bình ± độ lệch chuẩn	58,6 ± 9,78
Nhóm tuổi, số lượng (%)	
< 45	5 (10,4)
45 ≤ đến < 65	29 (60,4)
≥ 65	14 (29,2)

Giới tính, số lượng (%)	
Nam	25 (52,1)
Nữ	23 (47,9)
Đau nhức xương, số lượng (%)	48 (100)
Thiếu máu nặng (Hb < 8g/dl), số lượng (%)	20 (41,7)
Hb trung bình ± độ lệch chuẩn (g/dl)	8,8 ± 1,9
M-protein, số lượng (%)	
IgG	28 (58,3)
IgA	18 (37,5)
Chỉ tiết chuỗi nhẹ	2 (4,2)
Giai đoạn ISS, số lượng (%)	
I	5 (10,4)
II	31 (64,6)
III	12 (25)
Giai đoạn R-ISS, số lượng (%)	
I	5 (10,4)
II	34 (70,8)
III	9 (18,8)
Phân nhóm nguy cơ di truyền, số lượng (%)	
Chuẩn	26 (54,2)
Cao*	22 (45,8)

**Có t(4;14) hoặc t(14;16) hoặc del(17p) hoặc t(14;20) hoặc khuếch đại 1q.*

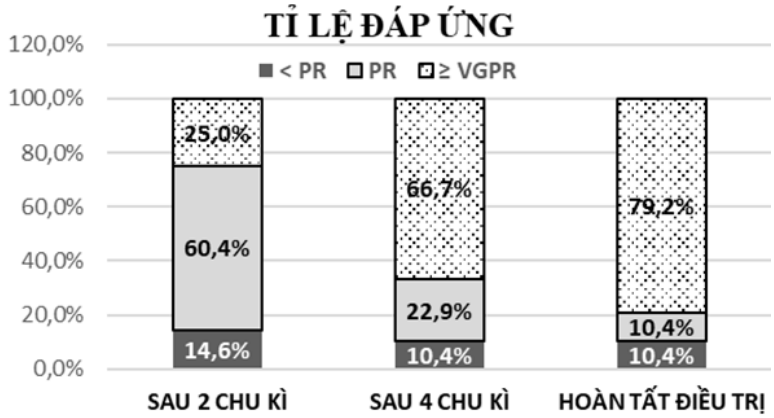
Tại thời điểm chẩn đoán, 100% người bệnh (n = 48) có triệu chứng đau nhức xương, đây cũng là triệu chứng chính khiến người bệnh phải nhập viện. Trong khi đó 41,7% (n = 20) các trường hợp có kèm thiếu máu mức độ nặng với Hb < 8g/dl (theo tiêu chuẩn của WHO).

3.2. Kết quả sau điều trị

3.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Sau 1 chu kì điều trị, 100% (n = 48) người bệnh giảm triệu chứng đau nhức xương và tình trạng thiếu máu cũng được cải thiện với giá trị Hb trung bình từ 8,8 ± 1,89 g/dl tăng lên 10,1± 1,34 g/dl (p=0,001<0,05).

3.2.2. Tỉ lệ đáp ứng điều trị (Biểu đồ 1)

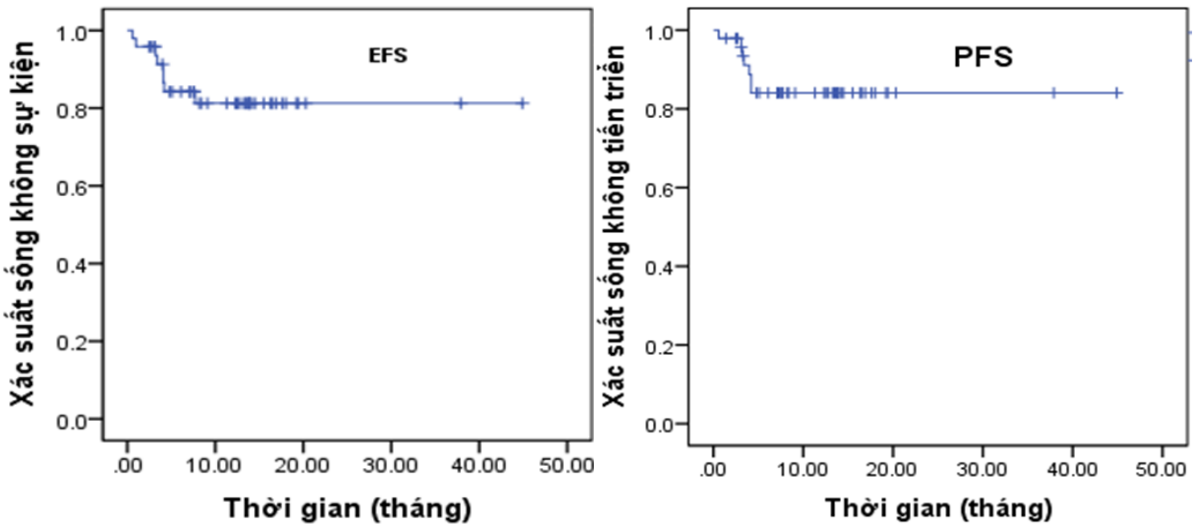


Biểu đồ 1. Tỉ lệ đáp ứng sau 2 chu kì, sau 4 chu kì và sau khi hoàn tất điều trị với bortezomib/lenalidomide/dexamethasone

Sau 4 chu kì điều trị với bortezomib/ lenalidomide/dexamethasone, số ca đạt từ VGPR trở lên là 66,7% (32/48), đạt PR là 22,9% (11/48) và 10,4% (5/48) đạt dưới PR cụ thể gồm 1 ca bệnh tiến triển – Progressive disease (PD) và 4 ca đạt đáp ứng tối thiểu- Minimal response (MR).

Mức đáp ứng là tốt hơn sau mỗi chu kì điều trị với bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone, bằng chứng là tỉ lệ đạt đáp ứng từ VGPR trở lên tăng từ 25,0% (12/48) sau 2 chu kì lên thành 66,7% (32/48) sau 4 chu kì và lên 79,2% (38/48) sau khi hoàn tất điều trị.

3.2.2. Thời gian sống còn (Hình 1)



Hình 1. Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tiến triển (PFS) và sống không sự kiện (EFS) của mẫu nghiên cứu

Trong 48 ca nghiên cứu, có 8 ca phải ngừng điều trị với bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone do: 2 ca tử vong vì viêm phổi, 3 ca không đạt được PR sau 4 chu kì, 3 ca gặp độc tính phải ngừng điều trị.

Với thời gian theo dõi trung vị là 13,3 tháng (0,6 tháng- 44,9 tháng), thời gian PFS và EFS trung vị là không đạt được khi kết thúc nghiên cứu. PFS-1 năm đạt 84% và EFS-1 năm đạt 81,2%.

3.2.3. Ảnh hưởng của các yếu tố lên thời gian sống còn (Bảng 2)

Phân tích tác động của các yếu tố gồm độ tuổi, giới tính, loại M-protein, giai đoạn ISS và phân nhóm nguy cơ theo di truyền học, chưa có yếu tố nào là ảnh hưởng tới thời gian PFS-1 năm và EFS-1 năm (Bảng 2). Cũng như khi đánh giá ảnh hưởng của ghép tế bào gốc, nhóm kết hợp tự ghép tế bào gốc (n = 23) có PFS-1 năm và EFS-1 năm là chưa có sự khác biệt (p=0,985 > 0,05) so với nhóm chỉ điều trị với bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone (n = 19) đơn độc.

Bảng 2. Phân tích đơn biến ảnh hưởng của các yếu tố lên PFS-1 năm, EFS-1 năm

Đặc điểm		Số lượng (n)	PFS-1 năm	log-rank P	EFS-1 năm	log-rank P
Nhóm tuổi	< 45	5	75%	0,94	75%	0,894
	45 ≤ đến < 60	16	85,7%		85,7%	
	≥ 60	27	81,6%		78,9%	
Giới	Nam	25	83,7%	0,632	79,8%	0,929
	Nữ	23	82,2%		82,2%	
Loại M-protein	IgA	18	86,6%	0,613	81,5%	0,81
	IgG	28	80,2%		80,2%	
	Chuỗi nhẹ	2	-		-	
Giai đoạn theo ISS	I	5	75%	0,929	75%	0,993
	II	31	86%		82,4%	
	III	12	80%		82,5%	
Phân nhóm nguy cơ di truyền	Chuẩn	26	77,8%	0,421	78,8%	0,749
	Cao	22	90,2%		84,8%	
Điều trị	Không ghép tế bào gốc **	19	93,2%	0,97	94,7%	0,985
	Có kết hợp ghép tế bào gốc	23	92,1%		92,9%	

***Không bao gồm 3 ca đã chuyển sang phác đồ điều trị khác do sau 4 chu kì điều trị với bortezomib/lenalidomide/dexamethasone không đạt được đáp ứng từ PR trở lên; 2 ca tử vong trong 4 chu kì đầu tiên và 1 ca phải dừng điều trị sau 1 chu kì do tác dụng phụ.*

3.2.4. Biến cố bất lợi của điều trị

Trong 26 ca tiến hành thu thập TBG bằng G-CSF đơn độc, có 21 ca (80,8%) thu thập sau 4 chu kì bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone và 5 ca (19,2%) thu thập sau 3 chu kì. Ở nhóm thu thập sau 4 chu kì, có 5 ca (24,0%) bị thất bại, sau đó 2 người bệnh được thu thập lần 2 với G-CSF kết hợp plerixafor, còn 3 người bệnh quyết định không ghép tế bào gốc nữa. Mặt khác ở nhóm thu thập sau 3 chu kì, không có ca nào bị thất bại. Số lượng CD34+/kg thu thập được sau 4 chu kì trung bình là 5,31 ± 4,4 so với 8,92 ± 4,8 thu thập sau 3 chu kì điều trị (p=0,034).

Các độc tính liên quan đến điều trị được tổng hợp trong bảng 3.

Bảng 3. Tác dụng phụ liên quan tới điều trị

Tác dụng phụ	Tổng các ca (n = 48)	Nhóm có ghép TBG (n = 23)
Giảm tiểu cầu, số lượng (%)	**29 (60,4)**	
Độ 1 và độ 2	16 (33,3)	8
Độ 3 và độ 4	13 (27,1)	9
Giảm Neutrophil, số lượng (%)	**17 (35,4)**	
Độ 1 và độ 2	13 (27,1)	4
Độ 3 và độ 4	4 (8,3)	3

Tăng men gan, số lượng (%)	**10 (20,8)**	5
Huyết khối tĩnh mạch, số lượng (%)	**2 (4,2)**	
Nông	1 (2,1)	0
Sâu	1 (2,1)	1
Tái hoạt CMV trước khi ghép TBG tự thân, số lượng (%)	**2 (4,2)**	2
Nhiễm trùng, số lượng (%)	**2 (4,2)**	

IV. BÀN LUẬN

Đa u tủy xương là bệnh lý ảnh hưởng toàn thân, nổi bật là tình trạng đau nhức xương do sự hủy xương hàng loạt, đây cũng là nguyên nhân chính khiến người bệnh nhập viện, trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% (n = 48) các trường hợp đều nhập viện vì đau nhức xương. Thiếu máu nặng với Hb < 8g/dl (theo tiêu chuẩn WHO) gặp ở 41,7% (n = 20). Sau 1 chu kì điều trị, tất cả người bệnh (n = 48) đều giảm đau nhức xương, không cần sử dụng thuốc giảm đau. Tình trạng thiếu máu cũng được cải thiện, hemoglobin trung bình từ 8,8 ± 1,89 g/dl trước điều trị tăng lên là 10,1 ± 1,34 g/dl sau 1 chu kì, (p=0,001 <0,05).

Trong 48 ca nghiên cứu, số ca < 65 tuổi chiếm 70,8% (n = 34) và có 5 ca < 45 tuổi, với trường hợp trẻ nhất chỉ 30 tuổi. Nhóm dân số < 65 tuổi là nhóm có kì vọng sống dài, vì vậy cần có phác đồ điều trị đem lại hiệu quả cao. Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mức đáp ứng lui bệnh là tốt hơn sau mỗi chu kì điều trị, bằng chứng là tỉ lệ đạt đáp ứng từ VGPR trở lên tăng từ 25% (12/48) sau 2 chu kì lên thành 66,7% (32/48) sau 4 chu kì và lên 79,2% (38/48) sau khi hoàn tất điều trị. Với thời gian theo dõi trung vị là 13,3 tháng (0,6 tháng – 44,9 tháng), thời gian PFS-1 năm là 84% và EFS-1 năm là 82,1%, xác suất này là tương tự trong nghiên cứu pha II EVOLUTION (PFS-1 năm 83%) [2]. Thời gian PFS-1 năm và EFS-1năm chưa thấy bị ảnh hưởng bởi các yếu tố độ tuổi, phân nhóm nguy cơ di truyền và giai đoạn ISS, ủng hộ việc sử dụng phác đồ bortezomib/lenalidomide/dexamethasone trên nhóm đối tượng trẻ tuổi và ở cả nhóm nguy cơ cao xếp theo di truyền học. Đặc biệt, không có ca nào bệnh tiến triển hay tái phát một khi đạt được đáp ứng từ PR trở lên sau 4 chu kì điều trị trong thời gian theo dõi (dài nhất là 44,9 tháng đối với có ghép TBG và 37,9 tháng cho không ghép), điều này ủng hộ chiến lược đánh giá điều trị sau 3 hoặc 4 chu kì là cần đạt được đáp ứng ít nhất là PR để cải thiện các kết cục lâu dài.

Để đánh giá ảnh hưởng của tự ghép tế bào gốc lên thời gian PFS-1 năm và EFS-1 năm, chúng tôi phân tích nhóm điều trị có kết hợp với tự ghép tế bào gốc (n = 23) và nhóm điều trị đơn thuần với bortezomib/ lenalidomide/dexamethasone (n = 19) (không bao gồm 3 ca đã chuyển sang phác đồ điều trị khác do sau 4 chu kì điều trị với bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone không đạt được đáp ứng từ PR trở lên; 2 ca tử vong trong 4 chu kì đầu tiên và 1 ca phải dừng điều trị sau 1 chu kì do tác dụng phụ) cho thấy ghép tế bào gốc chưa mang lại sự khác biệt về thời gian PFS-1 năm và EFS-1 năm so với chỉ điều trị với bortezomib/ lenalidomide/dexamethasone. Kết quả này có thể do thời gian đánh giá PFS và EFS là ngắn - chỉ 1 năm và số mẫu của hai nhóm là nhỏ, chưa đủ để nhận thấy ảnh hưởng của ghép tế bào gốc lên các kết cục dài hạn của người bệnh.

Về tác dụng phụ, độc tính huyết học là thường gặp với 60,4% (n=29) các ca có giảm tiểu cầu, trong đó độ III/IV là 27,1% (13) và 35,4% (n=17) các ca giảm bạch cầu hạt trong đó độ III/IV là 8,3%. Việc điều trị kết hợp với ghép TBG tự thân đã làm tăng độ nặng của biến chứng huyết học, chiếm 9/13 (70,0%) ca giảm tiểu cầu độ III/IV và 3/4 (75,0%) ca giảm bạch cầu hạt độ III/IV. Tuy nhiên đa số các tác dụng phụ huyết học đều thoáng qua, và hồi phục khi kết thúc chu kì điều trị hoặc tạm ngưng hóa trị liệu, ngoại trừ một trường hợp bị giảm hai dòng tế bào máu là hemoglobin và tiểu cầu kéo dài 4 tháng sau khi ghép TBG. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có ca tự ghép TBG nào bị tử vong, gồm cả những ca ≥ 65 tuổi (n=2) với ca lớn tuổi nhất là 68 tuổi, ủng hộ việc điều trị kết hợp với tự ghép TBG là an toàn cho người bệnh đa u tủy xương, kể cả ở người lớn tuổi (≥ 65 tuổi) có thể xem xét tự ghép TBG tùy thuộc tổng trạng và bệnh lý nền.

Số ca thu thập TBG thất bại với G-CSF sau 4 chu kì là 24% (5/21), so với không có ca nào thất bại sau 3 chu kì. Số lượng CD34+/kg trung bình thu thập sau 4 chu kì là 5,3 ± 4,4 so với 8,92 ± 4,8 thu thập sau 3 chu kì điều trị (n = 5), (p=0,034). Việc thu thập TBG thất bại làm tăng gánh nặng kinh tế cho người bệnh (2 người bệnh sau đó đã phải thu thập lần 2 với G-CSF kết hợp plerixafor) và ảnh hưởng tiêu cực đến tâm lý người bệnh (3 người bệnh quyết định không tự ghép tế bào gốc nữa). Do đó, đối với người bệnh có điều trị kết hợp tự ghép TBG, nên tiến hành thu thập sau 3 chu kì điều trị thay vì sau 4 chu kì.

Bản thân đa u tủy xương đã làm người bệnh tăng nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch cao hơn gấp 7-9 lần so với dân số chung, và việc điều trị với lenalidomide càng làm trầm trọng hơn nguy cơ này, gặp tới 15% trong nghiên cứu của Weber, 2006 [8] khi không điều trị dự phòng chống đông và 6,1% trong nghiên cứu của Rajkumar, 2007 khi điều trị dự phòng với aspirin . Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 2 ca (4%) người bệnh bị huyết khối tĩnh mạch, tỉ lệ thấp này có thể là do tất cả người bệnh đều được điều trị dự phòng với aspirin 81mg/ngày trong các ngày có lenalidomide.

Trên cơ địa suy giảm miễn dịch của người bệnh đa u tủy xương, nhiễm trùng là biến chứng chính gây tử vong và nhiễm trùng thường gặp nhất là viêm phổi [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 ca tử vong trong quá trình điều trị và đều do viêm phổi, 1 ca tử vong sau chu kì đầu tiên và 1 ca tử vong sau 4 chu kì, tỉ lệ tử vong liên quan tới điều trị - treatment related mortality (TRM) là 4,2% (n = 2).

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chứng tôi cho thấy phác đồ điều trị kết hợp bortezomib/ lenalidomide/dexamethasone đạt được hiệu quả cao và an toàn trên người bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán, kể cả người bệnh không ghép và có ghép TBG tự thân. Tuy nhiên độc tính huyết học là thường gặp và xảy ra nặng nề hơn ở những người bệnh có ghép TBG tự thân. Đối với người bệnh có điều trị kết hợp tự ghép TBG, nên tiến hành thu thập TBG sớm, ngay khi đạt được đáp ứng từ PR trở lên, thường là sau 3 chu kì điều trị. Biến chứng gây tử vong trên người bệnh đa u tủy thường gặp nhất là viêm phổi và việc phòng ngừa huyết khối với aspirin 81mg/ngày là hiệu quả để giảm nguy cơ biến chứng huyết khối ở người bệnh đa u tủy xương có điều trị lenalidomide.

VI. KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi ngắn chưa đánh giá được thời gian sống còn trung vị vì vậy cần có nghiên cứu có số lượng mẫu lớn hơn với thời gian theo dõi kéo dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C., et al. (2017).** "Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma". *N Engl J Med,* 376 (14), pp. 1311-1320.
2. **Kumar S., Flinn I., Richardson P. G., et al. (2012).** "Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma". *Blood,* 119 (19), pp. 4375-82.
3. **Kumar S. K., Dispenzieri A., Lacy M. Q., et al. (2014).** "Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients". *Leukemia,* 28 (5), pp. 1122-8.
4. **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". *Lancet Oncol,* 17 (8), pp. e328-e346.
5. **Lonial S., Anderson K. C. (2014).** "Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma". *Leukemia,* 28 (2), pp. 258-68.
6. **Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. (2017).** "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann Oncol,* 28 (suppl_4), pp. iv52-iv61.
7. **Roussel M., Lauwers-Cances V., Robillard N., et al. (2014).** "Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome". *J Clin Oncol,* 32 (25), pp. 2712-7.
8. **Weber Donna, Wang Michael, Chen Christine, et al. (2006).** "Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone Provides Improved Overall Survival Compared to High-Dose Dexamethasone Alone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM): Results of 2 Phase III Studies (MM-009, MM-010) and Subgroup Analysis of Patients with Impaired Renal Function". *Blood,* 108 (11), pp. 3547.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP BỆNH HIẾM GẶP: HỘI CHỨNG POEMS - ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng[1], Lê Thị Vũ My[2], Lê Huỳnh Ngọc Hân[2], Nguyễn Vũ Hải Sơn[1,2], Suzanne Monivong Cheanh Beaupha[1,2]

TÓM TẮT

Hội chứng POEMS là một hội chứng biểu hiện đa cơ quan hiếm gặp và là một thách thức trong cả chẩn đoán và điều trị. Trong bài viết này, chúng tôi trình bày một trường hợp người bệnh nữ ở độ tuổi trung niên với biểu hiện chính là bệnh lý viêm đa dây thần kinh, được tiếp cận và điều trị tại nhiều chuyên khoa khác trước khi được chẩn đoán hội chứng POEMS. Người bệnh được điều trị đầu tiên với phác đồ Rd nhưng không đạt đáp ứng sau 3 chu kỳ. Phác đồ VCD được lựa chọn tiếp theo và bước đầu cho thấy nhiều cải thiện trên lâm sàng.

Từ khóa: Hội chứng POEMS, báo cáo trường hợp bệnh, bệnh lý viêm đa dây thần kinh, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu.

SUMMARY

REPORT OF A CASE OF RARE DISEASE: POEMS SYNDROME - DIAGNOSED AND TREATMENT AT CHO RAY HOSPITAL

POEMS syndrome, a rare multi - organ presenting syndrome, is challenging both in the diagnostic and therapeutic management. In this article, we present a case of a middle - aged female patient, with the main manifestation of polyneuropathy, being approached and treated at many different specialties before being diagnosed with POEMS syndrome. The patient was first treated with the Rd regimen but did not achieve a response after 3 cycles. VCD regimen was chosen next and initially showed many clinical improvements.

Keywords: POEMS syndrome, case report, polyneuropathy, vascular endothelial growth factor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng POEMS bao gồm: Bệnh lý viêm đa dây thần kinh (Polyneuropathy), phì đại các tạng (Organomegaly), bệnh lý nội tiết (Endocrinopathy), tăng protein đơn dòng (Monoclonal protein) và các biến đổi ở da (Skin changes). Đây là một hội chứng hiếm gặp do tăng đơn dòng tương bào với sự tham gia biểu hiện của nhiều cơ quan và đặc trưng bởi sự sản xuất quá mức yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) [1,2]. Tỷ lệ hiện mắc bệnh khoảng 0,3/100.000 dân với độ tuổi trung bình lúc khởi phát là 54 tuổi, bệnh ưu thế hơn ở nam giới với nam gấp 1,5 lần nữ [3]. Chẩn đoán POEMS thường bị chậm trễ từ 12-16 tháng do biểu hiện lâm sàng đa dạng ở nhiều cơ quan, dẫn đến việc người bệnh đi khám tại nhiều chuyên khoa khác nhau trước khi có được chẩn đoán xác định.

[1]*Bệnh viện Chợ Rẫy*
[2]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Vũ My
Điện thoại: 0777589573
Email: ltvmy.nthhtm21@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 18/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Trong thời gian chậm trễ, các triệu chứng thần kinh có thể nặng lên khiến cho người bệnh không đi đứng được [4]. Mục tiêu của việc điều trị là loại bỏ nguyên nhân cơ bản - tăng đơn dòng tương bào, tuy nhiên có rất ít dữ liệu thử nghiệm lâm sàng để đưa ra các hướng dẫn điều trị chính thức. Do đó, việc đưa ra quyết định lựa chọn phác đồ điều trị của bác sĩ lâm sàng hiện nay còn gặp nhiều khó khăn. Dựa trên hàng loạt báo cáo ca trên thế giới, chiến lược điều trị hội chứng POEMS đã được đưa ra, bao gồm xạ trị, ghép tế bào gốc và hoá trị liệu [1,2]. Sau đây, chúng tôi xin báo cáo một trường hợp hội chứng POEMS có biểu hiện nổi trội với viêm đa dây thần kinh, bị chẩn đoán nhầm thành các bệnh lý khác tại thời điểm khởi phát bệnh và những khó khăn trong quá trình điều trị.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Lý do nhập viện

Người bệnh nữ, 47 tuổi, nghề nghiệp buôn bán, nhập bệnh viện Chợ Rẫy vào tháng 2/2023 vì yếu cơ tay chân tăng dần.

Quá trình bệnh lý

Cách nhập viện 6 tháng, người bệnh xuất hiện triệu chứng đau nhức, nóng rát, tê các đầu ngón chân lan dần lên bàn chân hai bên. Cách nhập viện 2 tháng, người bệnh quan sát thấy da toàn thân sạm hơn, đầu chi chuyển sang màu tím khi tiếp xúc với nước lạnh, móng tay mất màu hồng, da bàn tay khô cứng, ăn uống kém, sụt cân (13 kg trong 4 tháng). Người bệnh đến khám tại bệnh viện địa phương tại khoa Cơ xương khớp, được chẩn đoán viêm đa cơ chồng lấp xơ cứng bì - thoái hóa cột sống thắt lưng, điều trị ngoại trú với mycophenolate (1000 mg/ngày) và methylprednisolone (16 mg/ngày) trong một tháng. Tuy nhiên, các triệu chứng đau nhức, nóng rát, tê bàn chân lan dần lên cẳng chân sau đó đến bàn tay và cẳng tay hai bên. Người bệnh xuất hiện thêm yếu cơ, ban đầu xuất hiện ở bàn chân, sau đó lan lên dần lên cẳng chân và cuối cùng đến bàn tay và cẳng tay hai bên. Người bệnh tiếp tục nhập bệnh viện địa phương và được đo điện cơ kết quả viêm đa rễ dây thần kinh mạn tính (CIDP), hội chẩn khoa Nội thần kinh xét thấy người bệnh có các triệu chứng tăng sắc tố da, bệnh lý đa dây thần kinh, gan lách to, tăng tiểu cầu nên nghi ngờ hội chứng POEMS. Lúc này, người bệnh được hội chẩn với chuyên khoa Huyết học chẩn đoán hội chứng POEMS và được chuyển sang bệnh viện Chợ Rẫy để tiếp tục điều trị.

Tiền căn

Chưa ghi nhận bệnh lý nội khoa, ngoại khoa trước đó.

Khám lâm sàng

Thể trạng gầy (BMI: 18,3 kg/m^2), chỉ số toàn trạng theo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 3 điểm. Sạm da toàn thân, niêm mạc hồng, móng trắng (Hình 1). Hạch cổ nách bẹn không sờ thấy. Phổi thông khí đều hai bên, nhịp tim đều rõ. Gan lách mấp mé bờ sườn. Người bệnh giảm cảm giác nông và sâu từ khuỷu tay và đầu gối xuống dưới. Cơ lực chi trên là 3/5, chi dưới là 2/5. Đánh giá thang điểm Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) 9/12 điểm.



Hình 1: Tăng sắc tố da ở hai bàn tay và móng tay màu trắng

Xét nghiệm

Công thức máu lúc nhập viện hemoglobin 134 g/L, tiểu cầu 634 x 10^9/L, bạch cầu 12,5 x 10^9/L. Chức năng gan và thận bình thường. Các xét nghiệm máu đánh giá chức năng nội tiết như chức năng tụy (hemoglobin A1c, đường máu đói), tuyến giáp (thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine, free thyroxine), tuyến cận giáp (parathyroid hormone), tuyến thượng thận (cortisol, adrenocorticotropic hormone), tuyến sinh dục (estradiol, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone) đều trong giới hạn bình thường. Điện di protein huyết thanh tăng đỉnh β2-globulin. Điện di miễn dịch cố định huyết thanh cho kết quả immunoglobulin (Ig) A, lambda. Định lượng Ig máu tăng ưu thế IgA (863 mg/dL), định lượng chuỗi nhẹ tự do máu tăng cả kappa và lambda (72,03 và 82,05 mg/L). Định lượng VEGF tăng cao 4032,67 pg/mL (bình thường 1 - 536 pg/mL). Tủy đồ cho kết quả tương bào chiếm tỉ lệ 9%. Kết quả điện cơ: giảm biên độ, tốc độ dẫn truyền của hầu hết thần kinh chi trên và chi dưới, gợi ý bệnh đa dây thần kinh cảm giác và vận động tổn thương sợi trục, giai đoạn mạn tính. Soi đáy mắt phát hiện hai mắt phù gai thị độ 2. Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: X quang ngực thẳng, siêu âm tim bình thường; chụp cắt lớp vi tính toàn thân không phát hiện tổn thương xơ cứng xương, tiêu xương, vài hạch cổ hai bên dọc bó mạch cảnh đường kính ≤ 1,5 cm (trên siêu âm còn rốn hạch), gan lách to.

Chẩn đoán xác định

Người bệnh có đủ 2 tiêu chuẩn bắt buộc (bệnh lý viêm đa dây thần kinh và tăng đơn dòng IgA lambda), 1 trong 3 tiêu chuẩn chính (nồng độ VEGF tăng cao) và 4 trong 6 tiêu chuẩn phụ (gan lách to, thay đổi da, phù gai thị, tăng tiểu cầu) [1,2]. Do đó, người bệnh được chẩn đoán hội chứng POEMS vào tháng 2/2023.

Điều trị

Tại thời điểm chẩn đoán, người bệnh được tư vấn lựa chọn phương pháp hóa trị. Do lo ngại bệnh lý thần kinh có sẵn sẽ nặng lên khi dùng bortezomib, phác đồ phối hợp lenalidomide và dexamethasone (Rd) được lựa chọn. Trong đó, lenalidomide sử dụng liều 10mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 21, dexamethasone sử dụng liều 40mg/tuần vào

ngày 1, 8, 15, 22 của chu kỳ 28 ngày. Ngoài ra, người bệnh được dự phòng huyết khối bằng aspirin (81mg/ngày) [5].

Điều trị hỗ trợ bao gồm tập vật lý trị liệu mỗi ngày và hỗ trợ dinh dưỡng.

Theo dõi

Người bệnh được đánh giá lại sau 3 chu kỳ Rd.

Bảng 1: So sánh lâm sàng và cận lâm sàng trước và sau 3 chu kỳ điều trị

	Trước điều trị	**Sau 3 chu kỳ Rd**
Tổng trạng	ECOG: 3 điểm	
Thay đổi màu sắc da	Không cải thiện	
Triệu chứng thần kinh	ONLS: 9 điểm Người bệnh ngồi xe lăn, không thể đi được 1 mét dù với sự giúp đỡ của một người	ONLS: 8 điểm Người bệnh ngồi xe lăn, có thể đi được 1 mét với sự giúp đỡ của một người
Công thức máu	Hemoglobin: 134 g/L Tiểu cầu: 634 x 10^9/L Bạch cầu: 12,5 10^9/L	Hemoglobin: 127 g/L Tiểu cầu: 943 x 10^9/L Bạch cầu: 8,3 10^9/L
Điện di protein huyết thanh	Tăng đỉnh β2-globulin	
Điện di miễn dịch cố định huyết thanh	IgA lambda	
Định lượng chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tự do	IgA: 863 mg/dL lambda/kappa: 72/82 mg/L	IgA: 896 mg/dL lambda/kappa: 214/56 mg/L
Định lượng VEGF	4032,67 pg/mL	2779,6 pg/mL
Điện cơ	Bệnh đa dây thần kinh cảm giác và vận động tổn thương sợi trục, giai đoạn mạn tính, không thay đổi sau điều trị	
Đánh giá đáp ứng	Tiến triển [1]	

Sau 3 chu kỳ Rd, người bệnh được đánh giá bệnh tiến triển. Chúng tôi đổi sang phác đồ điều trị bortezomib - cyclophosphamide - dexamethasone (VCD) cho người bệnh, chu kỳ 28 ngày trong đó liều bortezomib giảm 50% liều do lo ngại các tác dụng phụ trên hệ thần kinh. Hiện tại, người bệnh đã hoàn tất một chu kỳ VCD, chỉ số toàn trạng ECOG: 2 điểm, giảm sạm da toàn thân, ăn uống được, tăng 3 kg, triệu chứng thần kinh có cải thiện với ONLS 6/12 điểm (người bệnh có thể đi được 10 mét khi nắm lấy cánh tay của một người). Người bệnh được tiếp tục điều trị phác đồ VCD và dự kiến đánh giá lại đáp ứng sau 3 chu kỳ.

III. BÀN LUẬN

Hội chứng POEMS là một bệnh lý đa cơ quan do rối loạn tương bào tiềm ẩn. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng POEMS vẫn chưa được hiểu rõ, tuy nhiên việc sản xuất quá mức các cytokine tiền viêm, chẳng hạn như yếu VEGF, tumor necrosis factor α và interleukin - 6 được cho là một trong những

yếu tố chính trong sự phát triển của bệnh [1]. VEGF tác động lên các tế bào nội mô và gây ra sự gia tăng nhanh chóng và có hồi phục tính thấm thành mạch, từ đó có thể dẫn đến các triệu chứng như báng bụng, phù, phì đại các tạng, tràn dịch màng phổi và bệnh lý thần kinh [6].

Chẩn đoán xác định hội chứng POEMS được dựa trên sự tổng hợp các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm (Bảng 2) [1]. Người bệnh của chúng tôi thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán khi có 2 tiêu chuẩn bắt buộc, 1 trong 3 tiêu chuẩn chính và 4 trong 6 tiêu chuẩn phụ. Vì sự hiếm gặp và phức tạp của bệnh, chẩn đoán thường bị trì hoãn 12 - 16 tháng và có 35% người bệnh phải ngồi xe lăn hoặc nằm tại giường tại thời điểm chẩn đoán [4]. Trong hội chứng POEMS, triệu chứng thần kinh phổ biến nhất với tần suất xuất hiện gần như 100% [2]. Do đó, đa số người bệnh ở giai đoạn đầu khởi phát bệnh sẽ đến với các bác sĩ chuyên khoa thần kinh và hơn một nửa bị chẩn đoán nhầm thành CIDP như trong ca bệnh đã mô tả. Tuy nhiên, việc đánh giá kỹ đặc điểm các triệu chứng thần kinh cũng như diễn tiến bệnh có thể góp phần giúp phân biệt hội chứng POEMS với các bệnh lý thần kinh khác [2]. Bệnh lý đa dây thần kinh trong hội chứng POEMS có những đặc điểm riêng như thường khởi phát bán cấp trong nhiều tháng với biểu hiện tê, rối loạn cảm giác và sau đó là yếu cơ. Yếu cơ đối xứng, thường bắt đầu ở đầu ngón chân, sau đó tổn thương tiến triển lan dọc hướng lên trên và bàn tay chỉ bị ảnh hưởng khi bệnh lý thần kinh tiến triển đến gối. Triệu chứng yếu cơ nổi bật ở tính chọn lọc ngọn chi và khác với viêm đa cơ hay CIDP ở điểm nó không có yếu cơ gốc chi ở giai đoạn sớm [2,4]. Người bệnh của chúng tôi cũng có các triệu chứng thần kinh phù hợp với đặc điểm thường gặp trong hội chứng POEMS. Ngoài ra, các xét nghiệm đánh giá chức năng dẫn truyền thần kinh như đo điện cơ phải được thực hiện nhưng cần cẩn thận do sinh lý thần kinh trong 70% hội chứng POEMS đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn điện sinh lý cho CIDP. Kết quả đo điện cơ có thể gây hiểu nhầm khi cho rằng sự chậm dẫn truyền luôn đại diện cho "sự mất myelin" và "tương đương với" CIDP [7]. Khi đó, sự kết hợp giữa bệnh viêm đa dây thần kinh và sự tăng Ig đơn dòng sẽ đóng vai trò là dấu hiệu cảnh báo cho chẩn đoán hội chứng POEMS. Sau khi nghi ngờ, các đặc điểm khác của hội chứng POEMS nên được tìm kiếm, bao gồm các đặc điểm lâm sàng như phù, thay đổi da, phù gai thị cũng như các xét nghiệm đánh giá VEGF, bệnh nội tiết, chẩn đoán hình ảnh để xác định tổn thương xương, phì đại các tạng và hạch to [4]. Ở người bệnh của chúng tôi, bác sĩ nội thần kinh ở bệnh viện địa phương đã nhận ra người bệnh ngoài triệu chứng viêm đa dây thần kinh còn có các triệu chứng khác như tăng sắc tố da, gan lách to, tăng tiểu cầu, điều đó giúp nghi ngờ hội chứng POEMS và định hướng làm thêm các xét nghiệm để phát hiện rối loạn tương bào đơn dòng, giúp rút ngắn thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến lúc chẩn đoán. Qua đó cho chúng ta thấy được tầm quan trọng của việc phối hợp đa chuyên khoa như huyết học, thần kinh, nội tiết, da liễu, chẩn đoán hình ảnh trong việc chẩn đoán sớm hội chứng POEMS.

Bảng 2: Các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng POEMS

Tiêu chuẩn	
Các tiêu chuẩn chính bắt buộc (yêu cầu đủ cả 2 tiêu chuẩn)	Bệnh lý viêm đa dây thần kinh (thường là mất myelin) Tăng đơn dòng tương bào (điển hình tăng chuỗi nhẹ lambda)
Các tiêu chuẩn chính khác (yêu cầu ≥ 1 tiêu chuẩn)	Bệnh Casstleman[a] Tổn thương xơ cứng xương Tăng nồng độ VEGF
Các tiêu chuẩn phụ (yêu cầu ≥ 1 tiêu chuẩn)	Phì đại các tạng (gan to, lách to, hạch to) Quá tải thể tích tuần hoàn ngoại mạch: phù ngoại biên, báng bụng, tràn dịch màng phổi. Bệnh lý nội tiết: Tuyến thượng thận, tuyến giáp[b], tuyến yên, tuyến sinh dục, tuyến cận giáp, tuyến tụy[b] Thay đổi da: tăng sắc tố, rậm lông, u máu dạng cuộn, móng tay trắng, tím đầu chi, đỏ bừng mặt Phù gai thị Tăng tiểu cầu/Đa hồng cầu[c]
Các triệu chứng và dấu hiệu khác	Ngón tay dùi trống, sụt cân, vã mồ hôi, tăng áp lực động mạch phổi/bệnh phổi hạn chế, huyết khối, tiêu chảy, thiếu vitamin B12

a: Biến thể bệnh Castleman của hội chứng POEMS xảy ra mà không có bằng chứng về rối loạn tương bào đơn dòng nên được xem xét riêng.
b: Do tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường và bệnh lý tuyến giáp cao nên chỉ riêng chẩn đoán này là không đủ để đáp ứng tiêu chí phụ.
c: Khoảng 50% người bệnh sẽ có những thay đổi ở tủy xương để phân biệt với bệnh gammaglobulin đơn dòng chưa xác định điển hình hoặc u tủy xương. Thiếu máu và/hoặc giảm tiểu cầu là bất thường trong hội chứng POEMS trừ khi có bệnh Castleman.

Vì hội chứng POEMS là bệnh lý tăng đơn dòng tương bào nên một trong những chẩn đoán phân biệt cần đặt ra là đa u tủy. Người bệnh không thỏa các tiêu chuẩn đa u tủy như tương bào đơn dòng tủy xương <10%, không tổn thương cơ quan đích như như: tăng canxi máu, suy thận, thiếu máu, tổn thương xương hủy xương. Ngoài ra, triệu chứng nội bật là bệnh lý thần kinh, ít liên quan tới đau xương và VEGF cao là các đặc điểm giúp phân biệt hội chứng POEMS với bệnh đa u tủy trên người bệnh này [2].

Do đây là bệnh lý hiếm gặp nên chưa có hướng dẫn chính thức về điều trị hội chứng POEMS và hiện nay các phác đồ điều trị u tủy thường được áp dụng. Một số chiến lược điều trị hội chứng POEMS đã được đưa ra bởi các Hiệp hội Huyết học lớn trên Thế Giới (bảng 3). Theo đó, những người bệnh được chẩn đoán hội chứng POEMS sẽ chia thành 2 thể bệnh: hội chứng POEMS khu trú (không tăng tương bào trong tủy xương và ít hơn 3 tổn thương xương) và hội chứng POEMS hệ thống (có tăng tương bào trong tủy xương và/hoặc có từ 3 tổn thương xương trở lên). Ở nhóm hội chứng POEMS khu trú thì phương pháp xạ trị vùng tổn thương có thể giúp kiểm soát bệnh. Ở nhóm hội chứng POEMS hệ thống, việc lựa chọn liệu pháp điều trị phụ thuộc vào khả năng ghép tế bào gốc tự thân

(autologous stem cell transplantation: ASCT) của người bệnh. Đối với những người bệnh đủ điều kiện, hóa trị kết hợp với ASCT là phương pháp được ưu tiên với kết cục lâu dài ấn tượng được công bố trong một số nghiên cứu lớn. Ở những người bệnh không đủ điều kiện ghép, các phác đồ hóa trị chứa các nhóm thuốc điều hòa miễn dịch (imumunomodulatory agents: IMiDs), nhóm thuốc ức chế proteasome (proteasome inhibitors: PIs), nhóm kháng thể đơn dòng chống CD38 (anti-CD38),… được cân nhắc lựa chọn tùy vào trường hợp cụ thể [1,2]. Trên người bệnh biểu hiện bệnh lý đa dây thần kinh nổi trội, các phác đồ chứa thalidomide và bortezomib (PIs) thường bị lo ngại do tác dụng phụ trên thần kinh và có thể làm trầm trọng hơn các triệu chứng thần kinh sẵn có, do đó phác đồ chứa lenalidomide được ưu tiên. Theo báo cáo một thử nghiệm giai đoạn II của Li và cộng sự trên 41 người bệnh điều trị 12 chu kỳ Rd có tỷ lệ đáp ứng thần kinh là 95%, tỷ lệ đáp ứng VEGF là 83%, tỷ lệ đáp ứng huyết học hoàn toàn là 46% [5]. Trên người bệnh của chúng tôi, do không đủ điều kiện ghép tế bào gốc và lo ngại về các triệu chứng bệnh lý viêm đa dây thần kinh, phác đồ Rd được ưu tiên lựa chọn. Các thuốc ức chế VEGF như bevacizumab phù hợp với cơ chế bệnh sinh nhưng liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong và không được sử dụng. Daratumumab, kháng thể đơn dòng kháng CD38, là một lựa chọn hấp dẫn khác nhưng dữ liệu ủng hộ việc sử dụng còn hạn chế.

Bảng 3: Chiến lược tiếp cận điều trị hội chứng POEMS [1,2]

<table>
<tr><td colspan="4">Điều trị hàng đầu</td></tr>
<tr><td colspan="2">Thể bệnh khu trú</td><td colspan="2">Thể bệnh hệ thống</td></tr>
<tr><td colspan="2">Xạ trị vùng</td><td>Phù hợp ASCT: Rd +/- ASCT</td><td>Không phù hợp ASCT: Rd</td></tr>
<tr><td colspan="4">Điều trị tiếp theo</td></tr>
<tr><td>Xạ trị bổ sung</td><td>Hoá trị liệu</td><td colspan="2">Chiến lược điều trị phối hợp nhiều thuốc: IMiDs, PIs, anti CD38, thuốc ankyl hoá</td></tr>
<tr><td colspan="4">Điều trị hỗ trợ</td></tr>
<tr><td colspan="4">Dự phòng huyết khối, kháng sinh dự phòng, phối hợp đa chuyên khoa bao gồm thần kinh, tim mạch, nội tiết và những chuyên khoa khác khi cần</td></tr>
</table>

Sau 3 chu kỳ Rd, mặc dù nồng độ VEGF có giảm nhưng các triệu chứng thần kinh và da không có cải thiện, đặc biệt protein M tăng hơn 25%, do đó người bệnh được đánh giá bệnh tiến triển. Trong thử nghiệm lâm sàng của Li và cộng sự với phác đồ Rd ghi nhận có 49% người bệnh không đạt đáp ứng về mặt huyết học nhưng chỉ có 5% người bệnh không đáp ứng về thần kinh [5]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, các người bệnh được đánh giá đáp ứng sau 12 chu kỳ Rd. Khó khăn được đặt ra tiếp theo khi hiện nay còn có ít dữ liệu hơn để hướng dẫn chiến lược điều trị tối ưu trong trường hợp bệnh tiến triển. Chúng tôi lựa chọn phác đồ phối hợp VCD vì đây là một phác đồ cho tỷ lệ đáp ứng khá cao với 61% người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần rất tốt trong một phân tích tổng hợp công bố gần đây [8]. Để tránh làm nặng thêm triệu chứng thần kinh, chúng tôi dùng bortezomib với liều giảm 50% và dưới dạng tiêm dưới da. Bước đầu đánh giá đáp ứng điều trị sau một chu kỳ VCD, ghi nhận những dấu hiệu khả

quan về triệu chứng thần kinh và tổng trạng. Tuy nhiên, chúng tôi cần nhiều thời gian hơn để đánh giá đầy đủ đáp ứng điều trị trên người bệnh này.

IV. KẾT LUẬN

Ca bệnh hội chứng POEMS mà chúng tôi báo cáo là một trường hợp hiếm gặp với tổn thương trên nhiều cơ quan, nổi bật với triệu chứng viêm đa dây thần kinh. Cần đánh giá đầy đủ đặc điểm và diễn tiến của các triệu chứng thần kinh trên lâm sàng cũng như phải thực hiện đo điện cơ để phân biệt hội chứng POEMS với các bệnh lý thần kinh khác. Việc chẩn đoán sớm bệnh rất quan trọng để giúp người bệnh được tiếp nhận điều trị phù hợp, từ đó cải thiện kết cục điều trị. Phác đồ Rd là một trong những phác đồ được ưu tiên lựa chọn hàng đầu nhưng chưa ghi nhận kết quả tốt trên người bệnh của chúng tôi. Phác đồ VCD được lựa chọn cho điều trị bước hai, trong đó bortezomib với những lo ngại tác dụng phụ trên thần kinh đã được điều chỉnh liều phù hợp, bước đầu ghi nhận những đáp ứng lâm sàng khả quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dispenzieri A.** POEMS syndrome: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology. 2021;96(7):872-888.
2. **D'Sa S, Khwaja J, Keddie S, et al.** Comprehensive Diagnosis and Management of POEMS Syndrome. HemaSphere. 2022;6(11):e796.
3. **Suichi T, Misawa S, Beppu M, et al.** Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. Neurology. 2019;93(10):e975-e983.
4. **Keddie S, Foldes D, Caimari F, et al.** Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: a longitudinal cohort study. Neurology. 2020;95(3):e268-e279.
5. **Li J, Huang XF, Cai QQ, et al.** A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. American journal of hematology. 2018;93(6):803-809.
6. **D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al.** The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2011;118(17):4663-4665.
7. **Liu M, Zou Z, Guan Y, Li J, Zhou D, Cui L.** Motor nerve conduction study and muscle strength in newly diagnosed POEMS syndrome. Muscle & Nerve. 2015;51(1):19-23.
8. **Jurczyszyn A, Castillo JJ, Olszewska-Szopa M, et al.** POEMS syndrome: real world experience in diagnosis and systemic therapy-108 patients multicenter analysis. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2022;22(5):297-304.

BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG POEMS ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Đường Thị Thúy Hường[2], Nguyễn Quang Tùng[1], Nguyễn Chí Thành[2], Hoàng Thị Thu Thuỷ[1], Phạm Văn Tuấn[2], Hoàng Thị Hồng Diệp[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng POEMS, phác đồ điều trị và kết quả điều trị. **Báo cáo ca bệnh:** Hai trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị hội chứng POEMS tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Bệnh nhân đầu tiên là bệnh nhân nữ 58 tuổi, có triệu chứng tê bì 6 tháng, sau đó bệnh bị nhồi máu não, giảm cơ lực, không tự sinh hoạt cá nhân được. Bệnh nhân thứ 2 có biểu hiện đau, tê bì chi dưới và phù 2 chi dưới, được chẩn đoán và điều trị hội chứng viêm đa dễ dây thần kinh trong 2 năm. Cả 2 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng POEMS, sau đó được điều trị phác đồ LenDex. **Kết quả:** Sau điều trị 6 chu kì LenDex, các triệu chứng của bệnh nhân được cải thiện đáng kể, có thể sinh hoạt cơ bản. **Kết luận:** Hội chứng POEMS là một hội chứng hiếm gặp, với biểu hiện lâm sàng đa dạng. Chẩn đoán và điều trị sớm hội chứng POEMS có thể đem lại hiệu quả và cải thiện tốt cho bệnh nhân.

Từ khoá: Hội chứng POEMS.

SUMMARY

POEMS SYNDROME: A REPORT OF TWO CASES TREATED AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Objective: To describe the clinical characteristics, laboratories, treatment regimens, and outcomes of two patients with POEMS syndrome. **Case presentation:** We report two cases of POEMS syndrome diagnosed and treated at Hanoi Medical University Hospital. The first case is a 58 years old woman, who had presented with numbness in the extremities for 6 months, then the patient had a cerebral infarction, decreased muscle strength, and could not live independently. The second case is a 45 years old woman, who had pain, numbness, and edema in the lower limbs. He had been diagnosed and treated for peripheral polyneuropathy for 2 years. Both patients were diagnosed with POEMS syndrome, then treated with the LenDex regimen. **Results:** After 6 cycles of LenDex treatment, the patient's symptoms improved significantly, and they were able to do basic activities. **Conclusion:** POEMS syndrome is a rare syndrome with diverse clinical manifestations. Early diagnosis and treatment of POEMS syndrome may be effective and allow to improve patient outcomes.

Keyword: POEMS syndrome.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng POEMS là một hội chứng cận ung thư hiếm gặp, do rối loạn tế bào plasmo gây ra, được báo cáo lần đầu tiên năm 1938 bởi Scheinker [(8)]. Bệnh thường được miêu tả gồm: viêm đa rễ thần kinh, phì đại cơ quan, rối loạn tế bào plasmo, bệnh nội tiết và thay đổi da. Tuy nhiên, không phải tất cả các triệu chứng đều được liệt kê, ngoài ra, trong hội chứng POEMS, chúng ta còn gặp các triệu chứng khác như tăng hồng cầu, tăng tiểu cầu,

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Đường Thị Thuý Hường
ĐT: 0981788242
Email: duongthuyhuong4t@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 04/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

phù gai thị, quá tải thể tích tuần hoàn, tổn thương xương xơ cứng, tăng yếu tổ tăng trưởng nội mô (VEGF). Chẩn đoán hội chứng POEMS còn nhiều khó khăn, vì gồm nhiều triệu chứng, có thể gây nhầm lẫn với các bệnh khác. Để chẩn đoán chính xác cần sự phối hợp của nhiều chuyên khoa. Vì là bệnh hiếm nên không có phác đồ chuẩn, điều trị bệnh có nhiều phương pháp khác nhau.Chúng tôi báo cáo 2 trường hợp bệnh nhân được chẩn chẩn đoán hội chứng POEMS và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Cả 2 bệnh nhân được điều trị bằng 6 chu kì Lenalidomide + Dexamethasone, sau đó duy trì Lenalidominde trong vòng 2 năm, các triệu chứng lâm sàng được cải thiện, các xét nghiệm sinh hoá về bình thường.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Hai bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng POEMS tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu.

Các kĩ thuật sử dụng trong nghiên cứu: Khám lâm sàng, thu thập các thông tin về triệu chứng lâm sàng. Xét nghiệm: công thức máu, glucose, HbA1c, ure, creatinine, protein toàn phần, albumin máu, định lượng các Ig, điện di miễn dịch huyết thanh, nồng độ VEGF, nồng độ hormon. Chụp Xquang, chụp cắt lớp vi tính, siêu âm, đo điện cơ.

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng POEMS theo WHO 2016 [10]

Phác đồ LenDex sử dụng trong nghiên cứu: Dexamethason 40mg/ngày từ ngày 1-4. Lenalidomide 15mg/ ngày ngày 1-21, nghỉ 7 ngày.

III. BÁO CÁO CA BỆNH

3.1 Trường hợp lâm sàng 1

Bệnh nhân nữ 58 tuổi, bệnh khởi phát cách vào viện 6 tháng, bệnh nhân tê bì và yếu tứ chi tăng dần. Tháng 7/2021, bệnh nhân yếu nửa người phải được vào bệnh viện trước đó chụp CLVT sọ não chẩn đoán nhồi máu não, bệnh nhân được điều trị aspirin dự phòng các triệu chứng không cải thiện. Sau đó, bệnh nhân khám tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội tháng 9/2021. Khám lúc vào viện, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân có biểu hiện liệt tứ chi, cơ lực từ 1/5 đến 2/5, yếu ưu thế ngọn chi, phát hiện nhiều hạch to bất thường vùng cổ, nách; không có lách to hay gan to trên siêu âm. Bệnh nhân không có phù ngoại vi, không ghi nhận tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim hay cổ chướng. Có thay đổi sắc tố da, rụng lông.



Hình 1, hình 2: Hình ảnh tổn thương da ở bệnh nhân hội chứng POEMS

Điện cơ cho thấy hình ảnh tổn thương đa dễ dây thần kinh thể hỗn hợp (ưu thế huỷ myelin) mức độ nặng tính chất đối xứng trên bản ghi tốc độ dẫn truyền vận động và cảm giác. Siêu âm ổ bụng không ghi nhận hình ảnh gan to, lách to. Chụp cắt lớp vi tính ngực bụng có hình ảnh xẹp phổi rải rác 2 bên, nhiều hạch bất thường vùng cổ, kích thước lớn nhất 13x16mm, tổn thương xương vùng mỏm cùng vai phải, tổn thương thân đốt sống T7, T9, T11, bệnh nhân chưa được chụp PET CT đánh giá tổn thương xương toàn thân. Siêu âm tim không có tăng áp động mạch phổi. Hạch thượng đòn chưa được sinh thiết. Xét nghiệm công thức máu ghi nhận huyết sắc tố 155 g/L, số lượng tiểu cầu là 668G/L, số lượng bạch cầu 7.22 G/L.



Hình 3: Hình ảnh tổn thương tiêu xương vùng mỏm cùng vai

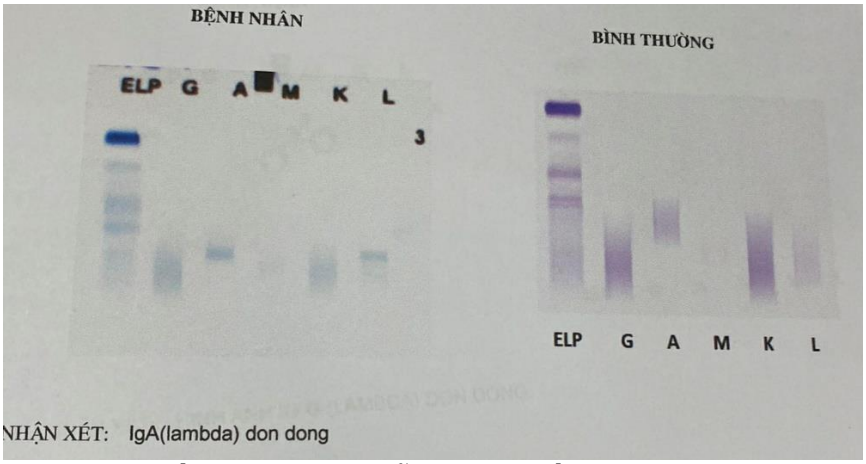
Xét nghiệm tuỷ đồ không có sự tăng sinh tế bào plasmo, tuy nhiên trên sinh thiết tuỷ xương của bệnh nhân ghi nhận có khoảng 15% tế bào plasmo, xét nghiệm IgG là 2173mg/dl, điện di miễn dịch có đỉnh IgG-lamda đơn dòng. Nồng độ VEGF đo được trong huyết tương là 458pg/ml (giá trị bình thường là < 38.3pg/ml). Các xét nghiệm về nội tiết không ghi nhận bất thường.

Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng POEMS, có đầy đủ 2 tiêu chuẩn bắt buộc (tăng plasmo đơn dòng, tổn thương đa rễ dây thần kinh), 1 tiêu chuẩn chính (tăng VEGF), 3 tiêu chuẩn phụ (thay đổi màu da, hạch to, tăng tiểu cầu). Bệnh nhân được điều trị 6 đợt LenDex, hiện đang duy trì Lenalidomide 1 năm. Chúng tôi đánh giá kết quả điều trị tại các thời điểm sau 3 chu kì, sau 6 chu kì LenDex và sau 1 năm chẩn đoán.

Bảng 3.1: Xét nghiệm theo dõi điều trị bệnh nhân 1

	Xét nghiệm	**Giá trị tham chiếu**	**Lúc chẩn đoán**	**Sau 3 chu kì**	**Sau 6 chu kì**	**Sau 1 năm chẩn đoán**
Xét nghiệm huyết học	Hb(g/L)	120-160	155	142	134	128
	Tiểu cầu (G/L)	150-450	668	385	365	304
	Bạch cầu (G/L)	4-10	7.22	6.11	7.42	4.82
Xét nghiệm sinh hoá	Protein TP (g/L)	64-83	64.9		68.3	
	Albumin (g/L)	35-52	27.5		40.8	
	Globulin (g/L)		37.4		27.5	

Xét nghiệm nội tiết	Glucose (mmol/L)	4.1-5.9	6.3	4.8	4.2	5.4
	TSH (µIU/ml)	0.27-4.2			0.969	
	Cortisol (mmol/L)		149.5		142	
	ACTH (pg/dL)	7.2-63.3			32.8	
	LH (mU/mL)				28.8	
	FSH (mU/mL)				42.1	
	Estradiol (pmol/L)				<18.4	
	Progesterol (mmol/L)				0.05	
Xét nghiệm đánh giá chỉ số bệnh	IgA (mg/dL)	70-400	151.3	85.2	98,5	115
	IgG (mg/dL)	700-1600	2173	1230	1071	1343
	IgM (mg/dL)	40-230	85.7	56.9	87,4	39
	Kappa (mg/L)	6.7-22.4	14.9			
	Lamda (mg/L)	8.3-27	215			
	VEGF (pg/dL)	<38.3	458			



Hình 4: Kết quả điện di miễn dịch huyết thanh bệnh nhân 1

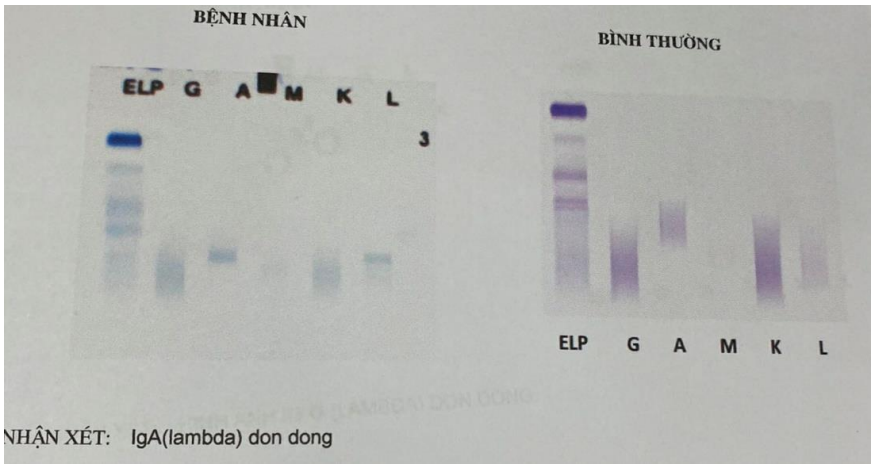
3.2. Trường hợp lâm sàng 2

Bệnh nhân nữ 45 tuổi, xuất hiện đau và tê bì 2 chân, phù hai chi dưới năm 2019. Sau đó, bệnh nhân được chẩn đoán viêm đa rễ và dây thần kinh, được điều trị phục hồi chức năng, Medrol tại bệnh viện trước đó. Thời điểm này, bệnh nhân chưa ghi nhận gan to, lách to. Sau đó, tháng 10/2021 bệnh nhân khám tại bệnh viện Đạu học Y Hà Nội, bệnh nhân có gan to, lách to, hạch thượng đòn trái, cổ chướng, phù nhẹ hai chân, phù mềm, ấn lõm, có bất thường sắc tố da. Trên điện cơ hình ảnh tổn thương đa dây thần kinh ưu thế huỷ myelin, đối xứng 2 bên trên bản ghi dẫn truyền thần kinh. Siêu âm có hình ảnh dịch tự do ổ bụng, Không ghi nhận tổn thương xương. Siêu âm tim không có tăng áp đông mạnh phổi. Bệnh nhân được sinh thiết tuỷ xương có 5% tế bào plasmo, hình thái rối loạn. Trên điện di miễn dịch huyết thanh có hình ảnh đỉnh IgA-Lamda đơn dòng. Nồng độ VEGF lúc mới chẩn đoán ghi nhận là 818pg/ml. Xét nghiệm công thức máu tại thời điểm chẩn đoán có kết quả là huyết sắc tố 137g/L, số lượng tiểu cầu 319G/L, số lượng bạch cầu 11.22G/L.

Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng POEMS, có đủ 2 tiêu chuẩn bắt buộc (tăng plasmo đơn dòng, tổn thương đa rễ dây thần kinh), có 1 tiêu chuẩn chính (tăng VEGF), có 3 tiêu chuẩn phụ (thay đổi da, gan lách to, quá tải thể tích ngoại mạch) và được điều trị 6 đợt LenDex, sau đó duy trì Lenalidomide 15mg/ ngày trong 1 năm.

Bảng 3.2: Xét nghiệm theo dõi điều trị bệnh nhân 2

	Xét nghiệm	Khoảng tham chiếu	Lúc chẩn đoán	Sau 3 chu kì	Sau 6 chu kì	Sau 1 năm chẩn đoán
Xét nghiệm huyết học	Hb (g/L)	120-160	137	158	150	158
	Tiểu cầu (G/L)	150-450	319	372	396	316
	Bạch cầu (G/L)	4-10	11.22	6.92	7.09	6.99
Xét nghiệm sinh hoá	Protein TP (g/L)	64-83	68		68.1	
	Albumin (g/L)	35-52	43.5		43.5	
	Globulin (g/L)		24.5		24.6	
Xét nghiệm nội tiết	Glucose (mmol/L)	4.1-5.9	5	5.7	5	5.8
	FT3 (pmol/L)	2.89-4.89			3.78	
	FT4 (pmol/L)	15-22	13.94		15	
	TSH (µIU/ml)	0.27-4.2	1.146		2.07	
	Cortisol (mmol/L)		258	305	290	
	ACTH (pg/dL)	7.2-63.3	79			
	LH (mU/mL)		5.44		6.21	
	FSH (mU/mL)		7.22		6.88	
	Estradiol (pmol/L)		151		214	
Xét nghiệm đánh giá chỉ số bệnh	IgA (mg/dL)	70-400	266		304.7	285
	IgG (mg/dL)	700-1600	483		613.8	640
	IgM (mg/dL)	40-230	110.4		147.4	152
	Kappa (mg/L)	6.7-22.4	12.1		13.7	17.7
	Lamda (mg/L)	8.3-27	255		82.1	54
	VEGF (pg/mL)	<38.3	818			294



Hình 5: Kết quả điện di miễn dịch huyêt thanh bệnh nhân 2

3.3. Kết quả điều trị

Sau 6 đợt điều trị phác đồ LenDex, các triệu chứng lâm sàng của cả hai bệnh nhân có cải thiện, tê bì, liệt ngoại vi giảm dần. Bệnh nhân số 1 còn dị cảm, tê bì bàn chân 2 bên, tự đi lại, đáp ứng sinh hoạt hàng ngày. Bệnh nhân số 2 đi lại, sinh hoạt bình thường, không còn biểu hiện yếu liệt. Trên sinh thiết tuỷ xương không ghi nhận tăng sinh tế bào plasmo. Nồng độ VEGF có giảm. Điện cơ còn hình ảnh tổn thương đa rễ dây thần kinh nhưng có cải thiện so với thời điểm chẩn đoán.

IV. BÀN LUẬN

Hội chứng POEMS là một hội chứng cận ung thư hiếm gặp với tỷ lệ 3: 1.000.000, đặc trưng bởi sự tăng tế bào plasmo trong tuỷ xương [1]. Bệnh thường gặp ở nam giới nhiều hơn với tỷ lệ nam: nữ là 1.4:1. Bệnh thường xuất hiện vào khoảng 50-60 tuổi. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm là khoảng 60%, cao hơn so với bệnh đa u tuỷ xương [9]. Theo WHO năm 2016, bệnh được chẩn đoán khi đáp ứng được cả 2 tiêu chuẩn chính bắt buộc, ít nhất 1 tiêu chuẩn chính và 1 tiêu chuẩn phụ. Ngoài ra bệnh nhân còn có thể gặp các triệu chứng như: bàn tay dùi trống, sụt cân, tăng tiết mồ hôi, tăng huyết áp phổi, bệnh phổi hạn chế, huyết khối, đái tháo đường, tiêu chảy, lượng vitamin B12 thấp.

Bảng 4.1: Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng POEMS theo WHO 2016[2]

A.	**Tiêu chuẩn chính bắt buộc**
1.	Bệnh viêm đa rễ dây thần kinh
2.	Tăng sinh tế bào plasmo đơn dòng
B.	**Các tiêu chuẩn chính khác (≥1 tiêu chuẩn)**
1.	Bệnh Castleman
2.	Tổn thương xơ cứng xương
3.	Tăng VEGF
C.	**Tiêu chuẩn phụ (≥1 tiêu chuẩn)**
1.	To cơ quan
2.	Bệnh nội tiết
3.	Thay đổi da
4.	Phù gai thị
5.	Tăng tiểu cầu
6.	Quá tải thể tích ngoài mạch

Đây là một bệnh của hệ tạo máu, cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, người ta cho rằng việc tăng nồng độ yếu tố VEFG trong máu đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng POEMS. VEGF được tiết ra bởi các tế bào plasmo bất thường[4]. Ngoài ra, các yếu tố khác cũng được chứng minh liên quan đến cơ chế bệnh sinh của hội chứng POEMS. IL6 cũng được chứng minh là kích thích tiết VEFG[6].

Hội chứng POEMS gây tổn thương nhiều cơ quan, biểu hiện lâm sàng khác nhau, các triệu chứng có thể biểu hiện không cùng lúc, nên còn gặp nhiều khó khăn trong chẩn đoán, dẫn đến chẩn đoán sai. Bệnh nhân đầu tiên

của chúng tôi đã đến khám tại 2 bệnh viện từ tháng 4 năm 2021, đến tháng 9 năm 2021 với chẩn đoán đầu tiên là nhồi máu não. Bệnh nhân thứ hai được chẩn đoán ban đầu là viêm đa dễ dây thần kinh trong hai năm. Tổn thương thần kinh trong hội chứng POEMS cơ chế còn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, nó là một triệu chứng gặp ở tất cả các bệnh nhân. Tổn thương thần kinh chủ yếu liên quan đến mất myelin, các triệu chứng bắt đầu ở phần xa các chi bao gồm tê, giảm đau và tăng cảm giác ngứa, kèm theo yếu cơ. Các bệnh nhân thường bị bỏ qua ở lần khám đầu tiên, do tỷ lệ gặp không cao và triệu chứng không đặc hiệu. Các tổn thương thần kinh trong hội chứng POEMS sẽ tăng dần theo thời gian, ngày càng trầm trọng hơn. Cả hai bệnh nhân của chúng tôi đều ghi nhận sự nặng lên của các triệu chứng thần kinh khi không được điều trị.

Các bệnh nhân có u tương bào đơn độc, hoặc bất thường tế bào plasma trong tuỷ xương. Các tổn thương xương cũng được ghi nhận, nó có thể là xơ cứng, tiêu xương. Sinh thiết tuỷ xương thường cho thấy tăng tế bào plasmo. Cả 2 bệnh nhân lúc chẩn đoán điều ghi nhân có tăng sinh tế bào plasmo trong tuỷ. Bệnh nhân đầu tiên có ghi nhận tổn thương tiêu xương trên phim chụp XQ. Điện di protein miễn dịch huyết thanh có ghi nhận sự tăng đơn dòng mà chủ yếu là chuỗi nhẹ lamda. Rối loạn nội tiết cũng là một biểu hiện thường gặp trong hội chứng POEM, tỷ lệ 60-80%. Tạng to cũng được báo cáo gặp trong 45-85% bệnh nhân chẩn đoán hội chứng POEMS. Bệnh nhân đầu tiên, chúng tôi ghi nhận hạch to, trong khi bệnh nhân thứ 2 có cả gan, lách to và hạch to. Sau điều trị, các biểu hiện gan, lách to có cải thiện nhưng chưa trở về bình thường.

Các bệnh lý nội tiết là một biểu thường gặp trong hội chứng POEMS với tỉ lệ 67%-84%, nhiều bệnh nhân có thể bị chẩn đoán nhầm với các bệnh lý nội tiết nguyên phát như suy vỏ thượng thận, suy giáp, suy sinh dục, đái tháo đường[7]. Tuy nhiên, cơ chế của các bệnh lý nội tiết này vẫn chưa rõ ràng. Cả 2 bệnh nhân của chúng tôi chưa ghi nhận bất thường về nội tiết.

Vì là bệnh hiếm gặp, tỷ lệ bệnh nhân còn thấp, còn chưa thống nhất về phương pháp điều trị. Tuy nhiên, các nghiên cứu về điều trị kháng thể đơn dòng kháng VEFG không đem lại kết quả như mong muốn. Người ta thấy rằng việc điều trị tăng sản vô tính tế bào plasmo trong tuỷ xương đã làm cải thiện các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân. Mặc dù VEFG được chứng minh có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và tăng cao trong hội chứng POEMs, tuy nhiên, các nghiên cứu về điều trị bằng thuốc benvacizumab chống lại VEFG không đem lại kết quả như mong muốn[5]. Trong khi đó các phương pháp điều trị nhắm vào các tế bào plasmo mang lại kết quả khả quan hơn. Có 3 phương pháp điều trị được dùng nhiều nhất hiện nay: Xạ trị đơn độc với trường hợp có u tương bào đơn độc, liệu pháp toàn thân với những trường hợp tổn thương lan toả, và cuối cùng là hoá trị liệu liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc tạo máu. Cả hai bệnh nhân được điều trị 6 chu kì phác đồ Dexamethason phối hợp lenalidomide, sau đó duy trì lenalidomide trong 2 năm.

Để đánh đáp ứng sau điều trị chúng ta dựa trên năm mặt sau: lâm sàng, bệnh lý thần kinh, huyết học, VEGF, Xquang [3]. Kết quả cho thấy các triệu chứng lâm sàng được cải thiện đáng kể. Bệnh nhân thứ nhất với triệu chứng lúc nhập viện là nhồi máu não, yếu nửa người P, đã có thể tự sinh hoạt cá nhân.

Bệnh nhân thứ 2, sau 6 đợt điều trị, các triệu chứng tê bì đã giảm, không còn ghi nhận tràn dịch trên lâm sàng. Hai bệnh nhân của chúng tôi sau 6 tháng điều trị, trên sinh thiết tuỷ xương hiếm gặp tế bào plasmo. Hiện tại hai bệnh nhân đang duy trì lenalidomide 15mg/ngày. Chúng tôi chưa đánh giá trên điện di miễn dịch huyết thanh.

Về tiên lượng của hội chứng POEMS, ghi nhận khả năng sống sót cao gấp ba lần so với bệnh nhân đa u tuỷ xương. Theo Mayo Clinic, thời gian sống sót chung là 13.7 năm [(2)].

V. KẾT LUẬN

Qua phân tích hai ca bệnh được chẩn đoán hội chứng POEMS tại Đại học Y Hà Nội cho thấy đây là một hội chứng hiếm gặp. Các bệnh nhân đến gặp bác sĩ với các triệu chứng và biểu hiện không giống nhau, có thể chẩn đoán nhầm với các bệnh khác ở lần đầu tiên. Tuy nhiên, nếu được chẩn đoán và điều trị đúng, các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân giảm rõ rệt, cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tóm lại, chẩn đoán hội chứng POEMS là một thách thức, cần sự kết hợp của nhiều chuyên khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dispenzieri A.** POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(7):812-827. doi:10.1002/ajh.25495
2. **Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al.** POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood.* 2003;101(7):2496-2506. doi:10.1182/blood-2002-07-2299
3. **D'Sa S, Khwaja J, Keddie S, et al.** Comprehensive Diagnosis and Management of POEMS Syndrome. *HemaSphere.* 2022;6(11): e796. doi:10.1097/HS9.0000000000000796
4. **D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al.** The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood.* 2011;118(17):4663-4665. doi:10.1182/blood-2011-06-362392
5. **Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, Hattori T.** Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2007;46(6):311-313. doi:10.2169/internalmedicine.46.6246
6. **Kumar S, Sharma S.** Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS syndrome): a paraneoplastic syndrome. *Oxf Med Case Rep.* 2015;2015(3):237-240. doi:10.1093/omcr/omv023
7. **Li H, Huang Y, Li Y, Zheng B, Cui J, Liu M.** Endocrine Manifestations in POEMS Syndrome: a case report and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):33. doi:10.1186/s12902-019-0355-6
8. **Livingston J, Cobiella C, Hall-Craggs MA.** POEMS syndrome – a unique presentation of a rare paraneoplastic syndrome. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: bcr0920103324. doi: 10.1136/bcr.09.2010.3324
9. **Miralles GD, O'Fallon JR, Talley NJ.** Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med.* 1992; 327(27): 1919-1923. doi: 10.1056/NEJM199212313272705
10. **Steven H. Swerdlow, Elias Campo.** *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ U LYMPHÔ TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA

Lưu Hùng Vũ[1], Phạm Xuân Dũng[1,2], Nguyễn Quang Tùng[3]

TÓM TẮT

U lympho tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT) là một thực thể thường gặp của u lympho không Hodgkin, chiếm 30-40% các trường hợp. Đây là loại bệnh lý với nhiều biến thể và phân nhóm, biểu hiện đa dạng trên lâm sàng và đáp ứng khác nhau với điều trị. Năm 1997, với sự ra đời của rituximab-một kháng thể đơn dòng kháng CD20-phối hợp với hóa trị (phác đồ RCHOP) được xem là phác đồ chuẩn. Tuy nhiên, phác đồ RCHOP chỉ chữa khỏi 2/3 các trường hợp ULBLLT, CD20(+), khi tái phát/kháng trị bệnh nhân thường có kết cục xấu ngay cả với hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân. Chính vì thế, trong khoảng 10 năm gần đây nhiều phương pháp điều trị mới được áp dụng cho ULBLLT như: kháng thể đơn dòng kháng CD19, ức chế chốt kiểm soát miễn dịch, liên hợp thuốc-kháng thể, kháng thể đặc hiệu kép và liệu pháp tế bào T kháng nguyên khảm, nhằm cải thiện kết quả điều trị của loại bệnh lý này.

SUMMARY

UPDATE ON TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is an common entity of Non-Hodgkin's lymphoma, accounting for 30-40% cases. This is a disease with many variants and subtypes, diverse clinical manifestations and different responses to treatment. In 1997, with the introduction of rituximab- an anti-CD20 monoclonal antibody- in combination with chemotherapy (RCHOP regimen) was considered the standard regimen. However, the RCHOP regimen only cured 2/3 of DLBCL, CD20(+) cases, when relapsed/refractory, patients often have a bad outcome even high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Therefore, in the last 10 years, many treatment methods has been applied for DLBCL such as anti-CD19 monoclonal antibodies, immune checkpoint inhibitors, antibody-drug conjugate, bispecific antibodies and CAR T-cell therapy to improve the treatment outcome of this type of disease.

[1]*Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
[3]*Trường Đại Học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Lưu Hùng Vũ
ĐT: 0903863934
Email: vuluu193@yahoo.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 26/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

I. CHẨN ĐOÁN U LYMPHÔ TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA (ULBLLT)

1.1. Lịch sử tên gọi

Trước đây, ULBLLT được gọi dưới nhiều tên gọi khác nhau:

- Sarcôm tế bào lưới (Gall và Malory, 1942).

- lymphô mô bào lan tỏa (Hick, Rappaport và Winter, 1956).

- U lymphô lan tỏa loại hỗn hợp tế bào, u lymphô lan tỏa tế bào lớn và u lymphô loại nguyên bào miễn dịch (phân loại Working Formulation, 1982).

Từ ULBLLT (tiếng Anh: Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified-DLBCL,NOS) được sử dụng lần đầu trong

phân loại REAL 1994[1], sau đó được đồng thuận, dùng chính thức trong phân loại WHO 2001 (phiên bản lần 1)[1], các năm 2002-2007 (phiên bản lần 2 và 3)[2], WHO 2008 (phiên bản lần 4)[3], WHO 2016/2017 (phiên bản sửa đổi)[4] và gần đây là WHO 2022 (phiên bản lần 5)[5].

1.2. Dịch tễ

1.2.1. Xuất độ

ULBLLT là một nhóm bệnh thường gặp nhất trong u lympho không Hodgkin, chiếm 31% toàn bộ u lympho không Hodgkin ở các nước phương Tây và 37% u tế bào B trên toàn thế giới[6]. Tại châu Âu, ULBLLT là loại ung thư thường gặp ở người lớn với xuất độ 3,5/100.000 dân/năm[7]. Tại Hoa Kỳ, theo chương trình giám sát, dịch tễ học và kết quả sau cùng của Viện Ung thư quốc gia (SEER) năm 2014: xuất độ của ULBLLT ước tính là 7/100.000 dân [8].

1.2.2. Tuổi

Tuổi thường gặp trên 50-60 tuổi. Ở các nước phương Tây, ULBLLT thường được chẩn đoán ở bệnh nhân 70 tuổi và tăng theo tuổi [9].

1.2.3. Giới

Bệnh thường gặp ở nam nhiều hơn nữ [9].

1.2.4. Chủng tộc

ULBLLT thường gặp ở da trắng nhiều hơn các màu da khác[9].

1.3. Yếu tố nguy cơ

Chất hóa học, thuốc hóa chất: đặc biệt sự kết hợp giữa tác nhân alkyl và xạ trị làm tăng nguy cơ mắc bệnh như là một ung thư thứ hai [6].

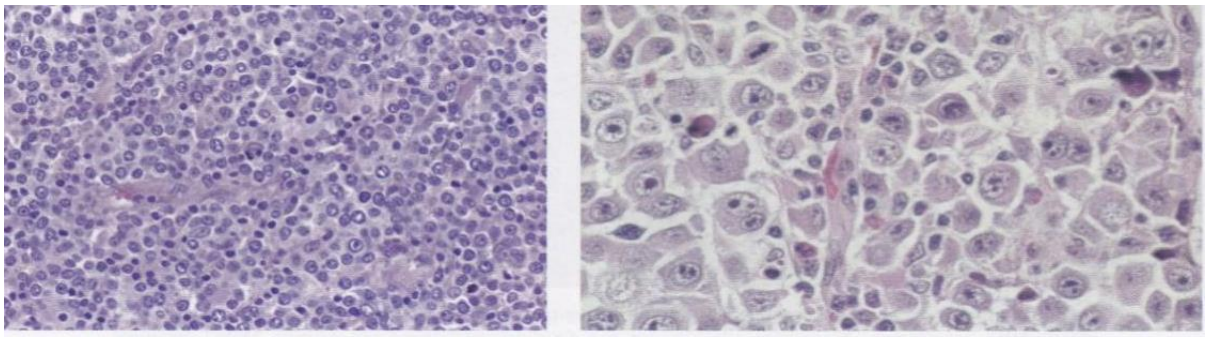
Bệnh lý suy giảm miễn dịch di truyền hay mắc phải: hội chứng Wiskott-Aldrich, ức chế miễn dịch do thuốc sau ghép tạng hoặc ghép tủy (gọi là bệnh lý tăng sinh lymphô sau ghép), AIDS, viêm giáp Hashimoto, viêm khớp dạng thấp [6].

Siêu vi: HCV (thường kết hợp với u lymphô tiến triển nhanh); HIV (giai đoạn đầu của AIDS thường là u lymphô tiến triển nhanh, giai đoạn cuối là u lymphô hệ TKTW nguyên phát); EBV (thường gặp ở ULBLLT đi kèm viêm mạn tính, ULBLLT ở người già) [6].

1.4. Bệnh học

1.4.1. Hình thái học (morphology)

ULBLLT được định nghĩa: đó là u tân sinh của những tế bào lymphô B lớn với kích thước nhân bằng hay lớn hơn nhân của đại thực bào bình thường, hay kích thước lớn hơn hai lần kích thước của tế bào lymphô bình thường, đi kèm kiểu tăng trưởng lan tỏa[3].



(A) **(B)**

Hình 1.1: Hình thái học ULBLLT [2]

(A) Đa số trường hợp là hỗn hợp tế bào lớn bao gồm nguyên tâm bào với nhân ở ngoại vi và một số ít nguyên bào miễn dịch với nhân ở trung tâm.

(B) Đôi khi chiếm ưu thế là tế bào lớn với nhân ở trung tâm và bào tương rộng giống như nguyên bào miễn dịch

1.4.2. Kiểu hình miễn dịch (immunophenotype)

Bộ hóa mô miễn dịch được thiết kế phải đủ để chẩn đoán ULBBLT, các biến thể và phân nhóm[9].

Bảng 1.1: Các chất đánh dấu thường biểu hiện trong ULBLLT[9]

Chất đánh dấu	Biểu hiện	Ý nghĩa
CD19	Thường gặp	Chẩn đoán, đích điều trị
CD20	Thường gặp	Chẩn đoán, đích điều trị
CD22	Thường gặp	Chẩn đoán, đích điều trị
CD79a/CD79b	Thường gặp	Chẩn đoán
PAX5	Thường gặp	Chẩn đoán
sIG hay cytoIG	50-75%	Chẩn đoán
CD5	5-10%	Tiên lượng
CD30	Thay đổi (kiểu thoái sản)	Tiên lượng, đích điều trị
CD10	30-60%	Cả ba chất đánh dấu CD10, BCL6, MUM-1
BCL6	60-90%	dùng để xác định phân nhóm trung tâm mầm và
MUM-1	35-65%	không trung tâm mầm
Ki-67	Thay đổi, thường > 40%	Tăng sinh tế bào
MYC	20-40%	Xác định đồng biểu hiện
BCL2	Thường gặp	Tiên lượng, đích điều trị
P53	Thay đổi	Tiên lượng

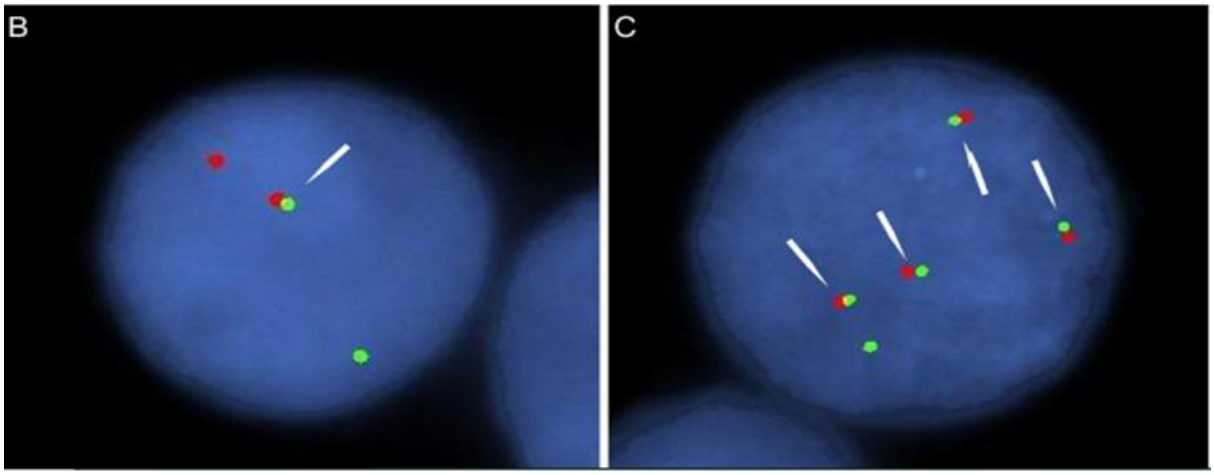
1.4.3. Kiểu gen (genotype)

Phân tích di truyền tế bào giúp phát hiện bất thường của nhiễm sắc thể. Có ba chuyển đoạn gen thường gặp ở ULBLLT là gen MYC, BCL2, BCL6 và được phát hiện bằng kỹ thuật FISH[9].

Bảng 1.2: Các chuyển đoạn nhiễm sắc thể và gen ở ULBLLT[9]

Chuyển vị	Gen	Tỷ lệ
t(3;v)(q27;v)	**BCL6 và bắt cặp khác** (IGH thường gặp)	**30-40%**
t(14;18)(q32;q21)	**BCL2 và IGH**	**20-30%**
t(8;v)(q24;v)	**MYC và bắt cặp khác** (IGH thường nhất; IGK/IGL 10%)	**5-15%**
inv(3q)	TBL1XR1-TP63	~5%
t(6;v)(p25.3;v)	IRF4 và IG; thường gặp IGH; hiếm hơn IGK hay IGL	4-5%

(t: chuyển đoạn; v: thay đổi; inv: đảo đoạn; p: nhánh ngắn; q: nhánh dài)



Hình 1.2: Kỹ thuật FISH phát hiện tái sắp xếp gen MYC và BCL2 trong double hit lymphoma[10]

(B) Sự hợp nhất (mũi tên) tượng trưng cho đoạn gen bình thường. **Sự tách rời giữa tín hiệu màu đỏ và màu xanh lá chỉ ra tái sắp xếp C-MYC**;

(C) Sự kết hợp immunoglobulin chuỗi nặng (IGH) màu xanh lá và BCL2 màu đỏ tượng trưng cho đoạn gen bình thường (mũi tên). **Sự mất NST 18 bình thường (mất tín hiệu đỏ)** là do chuyển đoạn gen.

- **Tái sắp xếp gen MYC:** Gen MYC có vị trí 8q24.21 (gen nằm ở băng 24, vùng 21 trên nhánh dài của nhiễm sắc thể 8) là yếu tố giải mã, kiểm soát trực tiếp hoặc gián tiếp việc biểu hiện của 10% các gen, chủ yếu là các chức năng sinh lý của tế bào [10]. Tái sắp xếp gen MYC là đặc điểm nổi bật của hầu hết u lympho Burkitt. Ở ULBLLT, tái sắp xếp gen MYC chiếm 5-10% trường hợp, được phát hiện bằng FISH [9], thường gặp ở phân nhóm trung tâm mầm, tiên lượng xấu với điều trị RCHOP, **đặc biệt rất xấu** là khi tái sắp xếp gen MYC đi kèm với tái sắp xếp gen BCL2/BCL6 [10].
- **Tái sắp xếp gen BCL2 và BCL6:**

BCL2 được phát hiện qua biểu hiện của t(14;18) ở u lympho nang, có vai trò trung tâm trong ức chế tế bào chết theo lập trình (apoptosis). Chuyển đoạn t(14;18) gây ra biểu hiện quá mức protein BCL2 bằng cách gắn kết với Ig chuỗi nặng, thành phần làm tăng cường gen. Chuyển đoạn này gặp ở 20% trường hợp ULBLLT, thường gặp ở phân nhóm trung tâm mầm. Ngoài cơ chế mất điều hòa BCL2, còn có thể do khuyếch đại gen BCL2 và tăng điều hòa dẫn truyền tín hiệu con đường yếu tố trong nhân tế bào-κβ [11].

BCL-6 là phân tử ức chế dẫn truyền, chủ yếu trong sự tạo thành phản ứng trung tâm mầm. Đa số các bất thường gen BCL6 dẫn đến biểu hiện quá mức BCL6. Hậu quả là các tế bào B không thể biệt hóa thành tương bào, tiếp tục phân chia và tăng sinh. Chuyển đoạn gen BCL6 là đột biến thường xảy ra nhất ở ULBLLT, xảy ra khoảng 35% trường hợp [12].

Ý nghĩa tiên lượng: tái sắp xếp gen BCL2 hoặc BCL6 **có thể có hoặc không** ảnh hưởng đến tiên lượng của ULBLLT (do kết quả các nghiên cứu trái ngược nhau). Một

nghiên cứu cho thấy tái sắp xếp gen MYC và BCL6 đi kèm với kết quả xấu, trong khi tái sắp xếp gen BCL2 không ảnh hưởng đến tiên lượng [42]. Một nghiên cứu khác đã chỉ ra gen BCL2 có tiên lượng xấu hơn ở phân nhóm trung tâm mầm nhưng lại không ảnh hưởng đến không trung tâm mầm [9,11,12].

1.4.4. Phân loại

ULBLLT được gọi là DLBCL, NOS và chia ra các phân nhóm theo phân loại WHO 2016[4].

1.5. Chẩn đoán

1.5.1. Chẩn đoán ULBLLT, CD20(+)

Chẩn đoán ULBLLT bao gồm: hỏi bệnh sử và khám lâm sàng, sinh thiết, chẩn đoán mô bệnh học, chẩn đoán phân biệt và xét nghiệm cận lâm sàng.

• Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng[2]

Đa số bệnh nhân xuất hiện hạch lymphô to, không đau, chắc nhưng đàn hồi như cao su, lớn nhanh, điển hình thấy ở cổ hoặc một khối ở bụng.

Triệu chứng toàn thân "B" (sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm) gặp ở 30% trường hợp.

Tình trạng giảm chỉ số hoạt động cơ thể gặp ở 25% trường hợp.

Khoảng 60% bệnh nhân có bệnh lan tràn (giai đoạn III-IV) ở thời điểm chẩn đoán.

Bệnh lý bulky (tổn thương kích thước lớn) gặp ở 25-30% trường hợp.

Tổn thương tủy xương gặp ở 15% trường hợp. Thường tủy xương bị xâm nhiễm bởi các tế bào lymphô nhỏ hơn là các tế bào lymphô lớn.

Các tổn thương ngoài hạch khác có thể gặp là tinh hoàn, xương, tuyến giáp, tuyến nước bọt, da, gan, vú, hốc mũi, xoang cạnh mũi, xoang màng phổi và hệ thần kinh trung ương (TKTW).

• Sinh thiết

Sinh thiết giúp chẩn đoán xác định ULBLLT và thường là sinh thiết hạch lymphô ngoại vi. Sinh thiết mở vẫn còn là phương pháp tối ưu để chẩn đoán. Sinh thiết bằng kim có lõi nên thực hiện ở tổn thương khó tiếp cận. Chọc hút bằng kim nhỏ tránh sử dụng trong chẩn đoán ULBLLT[7].

• Chẩn đoán mô bệnh học ULBLLT, CD20(+)

Chẩn đoán mô bệnh học của ULBLLT, CD20(+) gồm chẩn đoán về hình thái học và bộ hóa mô miễn dịch (HMMD) hỗ trợ. Theo Khuyến cáo của NCCN Hoa Kỳ, bộ HMMD bao gồm 10 kháng nguyên: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF4/MUM1, MYC [13].

• Chẩn đoán phân biệt [2,13]

Một diễn tiến không phải u: quá trình miễn dịch phản ứng, bệnh viêm hạch Kikuchi.

Các u lymphô ác tính khác: phân biệt ULBLLT với u lymphô Burkitt, u lymphô Hodgkin, u lymphô tế bào lớn thoái sản và trung gian giữa ULBLLT với u lymphô Burkitt/Hodgkin.

Carcinôm kém biệt hóa di căn hạch: hình ảnh vi thể rất giống với ULBLLT.

• Cận lâm sàng [1,2,13]

Tổng phân tích tế bào máu. Tủy đồ/sinh thiết tủy xương.

CT scan đầu cổ, ngực, bụng. PET/CT

Sinh hóa máu: AST, ALT, urê, creatinin, glucose, LDH, Beta2-Microglobulin

Nội soi tai mũi họng, đường tiêu hóa. MRI hệ TKTW

HIV, HBV, HCV

Chọc dò và khảo sát dịch não tủy nếu tổn thương ban đầu nguy cơ xâm nhập hệ TKTW cao: mũi và xoang cạnh mũi, vú, tinh hoàn, ngoài màng cứng.

1.5.2. Chẩn đoán dưới nhóm của ULBLLT, CD20(+)

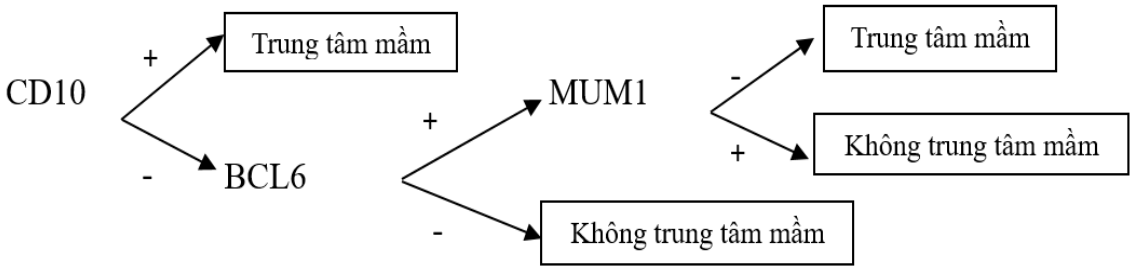
- Xác định tế bào cội nguồn (cell of origin): Quá trình biệt hóa tế bào lympho B bình thường xảy ra ở hạch lymphô. ULBLLT hình thành là do bất thường về di truyền dẫn đến rối loạn quá trình biệt hóa này ở vị trí trung tâm mầm của hạch lymphô. Có hai loại tế bào u của ULBLLT: tế bào B trung tâm mầm và tế bào B hoạt hóa/ không trung tâm mầm[2].

- Chẩn đoán phân nhóm trung tâm mầm và không trung tâm mầm: có ba phương pháp thực hiện phân nhóm ULBLLT là trắc đồ biểu hiện gen (GEP-Gene Expression Profile), hóa mô miễn dịch (HMMD) và phân tích Lymph2CX [9].

+ **Phân nhóm ULBLLT bằng GEP**: được sử dụng để phân ULBLLT thành hai phân nhóm trung tâm mầm (GCB) và tế bào B hoạt hóa (ABC), với một tỷ lệ nhỏ không thể xếp loại. Bệnh nhân ULBLLT thuộc phân nhóm GCB tiên lượng tốt hơn ABC [2].

GEP được xem là "tiêu chuẩn vàng" trong việc phân loại tế bào cội nguồn và được dùng để tiên lượng bệnh chính xác. Tuy nhiên, kỹ thuật GEP giá thành đắt, tốn nhiều thời gian, không thích hợp với mô đúc sáp. Vì vậy, HMMD đã được đề nghị thay thế [9].

+ **Phân nhóm ULBLLT bằng HMMD**: Nhiều thuật toán HMMD đã được xây dựng với ưu điểm là có thể tiến hành trên mô đúc sáp, rẻ tiền và dễ thực hiện. Trong số đó, thuật toán Hans có sự tương đồng cao với các phân nhóm theo GEP (80% trường hợp) nên được sử dụng nhiều trên lâm sàng. Hệ thống Hans sử dụng ba kháng nguyên là CD10, BCL6 và MUM1/IRF4 (sơ đồ 1.1) với biểu hiện từ 30% trở lên được xem là dương tính [2,9].



Sơ đồ 1.1: Thuật toán Hans để xác định hai phân nhóm của ULBLLT[2,9]

+ **Phân nhóm ULBLLT bằng phân tích Lymph2CX**: sử dụng kỹ thuật NanoString và bộ gồm 20 gen để xác định tế bào cội nguồn, kết quả 95% tương hợp với GEP. Phương pháp này có thể thực hiện với mẫu

mô đúc sáp, nên được kỳ vọng sẽ thay thế cho HMMD trong tương lai[9].

• Chẩn đoán ULBLLT có tái sắp xếp MYC và BCL2/BCL6: sử dụng FISH để phát hiện tái sắp xếp hai gen/ ba gen (double hit lymphoma/triple hit lymphoma)[9].

1.6. Xếp giai đoạn

Hệ thống xếp giai đoạn Ann Arbor (1971): dựa trên lâm sàng, siêu âm bụng, X quang ngực, CT scan (đầu cổ, ngực, bụng), huyết đồ, tủy đồ/sinh thiết tủy, nội soi [1,2]. Hiện nay bảng xếp giai đoạn này vẫn được các trung tâm sử dụng do chi phí thấp và có ý nghĩa tiên lượng lâm sàng.

Hệ thống Lugano (2014): sử dụng PET/CT để xếp giai đoạn và đánh giá đáp ứng, khó áp dụng rộng rãi cho bệnh nhân ở nước ta do PET/CT là kỹ thuật cao, chi phí đắt[9,13].

1.7. Tiên lượng

1.7.1. Các yếu tố lâm sàng

• Chỉ số tiên lượng Quốc tế (IPI): Năm 1993, phân tích kết quả điều trị của 2031 bệnh nhân u lympho không Hogdkin với phác đồ CHOP các nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh đã thống nhất đưa ra IPI bao gồm năm yếu tố tiên lượng xấu (có một yếu tố tính 1 điểm): tuổi > 60, chỉ số ECOG > 1, giai đoạn III-IV, số vị trí ngoài hạch > 1 và LDH tăng. Bệnh nhân được xếp vào bốn nhóm nguy cơ: thấp (0-1 điểm), trung bình-thấp (2 điểm), trung bình-cao (3 điểm) và cao (4-5 điểm). Tỷ lệ OS 5 năm của nhóm nguy cơ thấp là 73% và cao là 26% [1,2].

• Các chỉ số khác: IPI sửa đổi, IPI chỉnh theo tuổi, IPI chỉnh theo giai đoạn và IPIcủa mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN-IPI) [13].

• Trong kỷ nguyên rituximab, IPI vẫn còn giá trị tiên lượng với tỷ lệ OS 3 năm của bốn nhóm nguy cơ: thấp 91%, trung bình-thấp 81%, trung bình-cao 65% và cao 59% [15].

1.7.2. Các phân nhóm phân tử

Tỷ lệ OS 5 năm các phân nhóm ULBLLT: trung tâm mầm 76%, không trung tâm mầm 56%, đồng biểu hiện protein 56% và đột biến kép (double hit lymphoma) 35% [15].

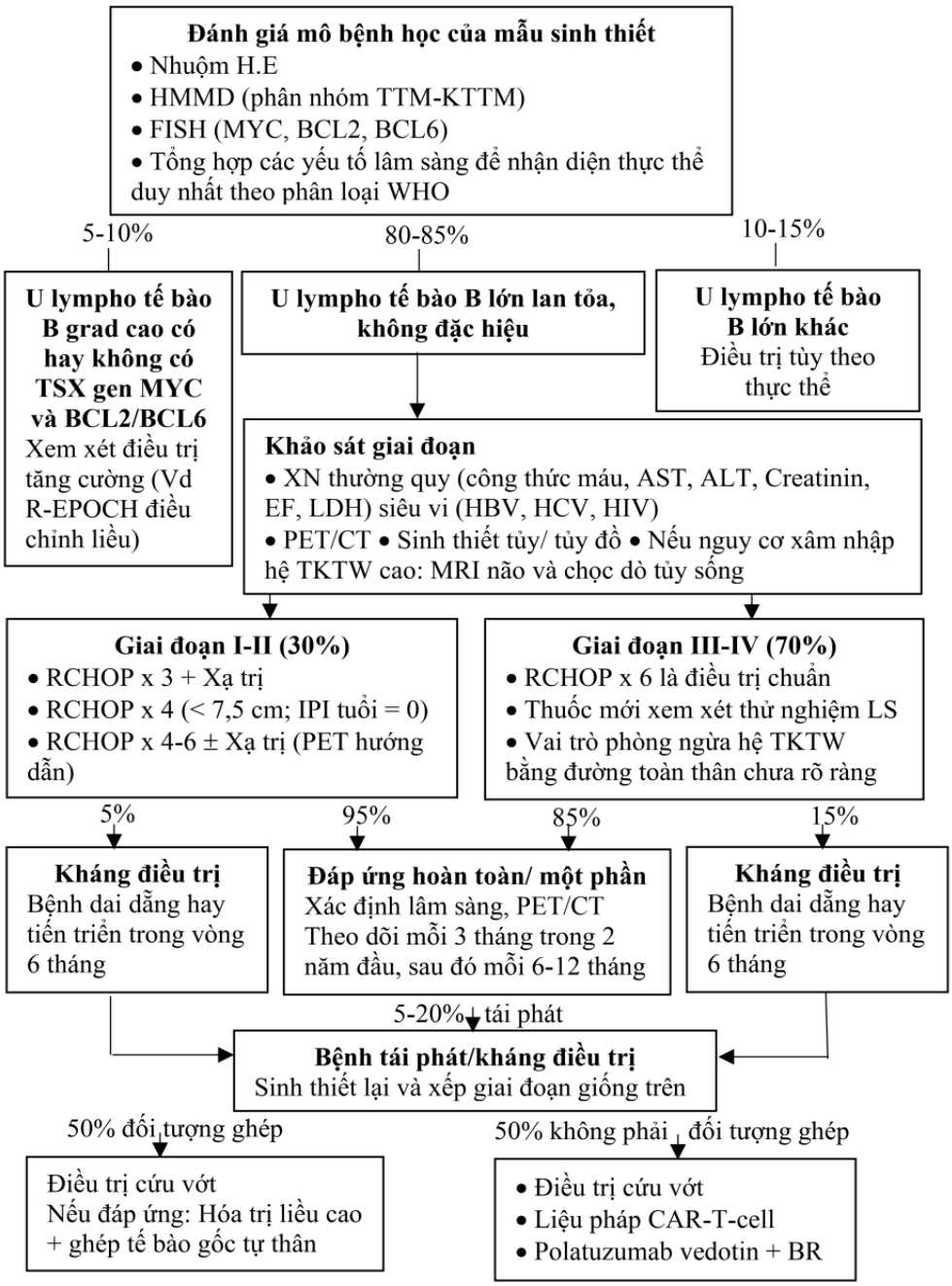
1.7.3. PET/CT

Có giá trị trong chẩn đoán xếp giai đoạn, đánh giá đáp ứng sau 2 chu kỳ (tuy nhiên có một tỷ lệ dương tính giả do kết hợp với viêm/nhiễm trùng) và khi kết thúc điều trị [15].

1.7.4. ctDNA (circulating tumor DNA)

Các DNA tự do lưu thông trong máu ngoại vi được phóng thích từ tế bào bình thường hoặc tế bào u chết theo lập trình. Một nghiên cứu chỉ ra rằng sau điều trị RCHOP, bệnh nhân có ctDNA có thể xuất hiện ở thời điểm 3,5 tháng trước khi có dấu hiệu bệnh tiến triển trên lâm sàng, giúp phát hiện sớm tái phát[15].

II. ĐIỀU TRỊ U LYMPHÔ TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA (ULBLLT)



Sơ đồ 2.1: Điều trị ULBLLT hiện nay[14]

2.1. Điều trị ULBLLT mới (điều trị bước một)

• Phác đồ chuẩn: R-CHOP

Rituximab 375 mg/m^2 TTM ngày 1; Cyclophosphamide 750 mg/m^2 TTM ngày 1

Doxorubicin 50 mg/m^2 TTM ngày 1; Vincristine 1,4 mg/m^2 TM ngày 1

Prednisone 45 mg/m^2 uống ngày 1-5*

Chu kỳ mỗi 3 tuần. [16]

(*Lưu ý: liều của prednisone khác nhau giữa R-CHOP và CHOP: nếu là R-CHOP thì

45 mg/m^2/ngày theo Sehn; nếu là CHOP thì 100mg/ngày được xem là liều chuẩn).

Các phác đồ RCHOP-14, RCHOP + X, RCHOP + duy trì không tốt hơn RCHOP.

• **Các phác đồ khác: [13]**

RCHOP-like (thay nhóm doxorubicin bằng etoposide hay liposomal doxorubicin khi bệnh nhân có chức năng tâm thu thất trái kém < 45%).

R-EPOCH điều chỉnh liều, sử dụng cho bệnh nhân double hit lymphoma.

• Liệu trình điều trị (theo Hướng dẫn của NCCN version 2.2023)[13]

Điều trị giai đoạn I-II, không có u mạc treo ruột: RCHOP/RCHOP-like x 3-6 chu kỳ ± xạ trị

Điều trị giai đoạn II, có u mạc treo ruột hoặc giai đoạn III-IV: RCHOP/RCHOP-like x 6 chu kỳ hoặc polatuzumab vedotin -R-CHP x 6 chu kỳ (ở bệnh nhân ULBLLT, CD20+, IPI ≥ 2)

2.2. Điều trị ULBLLT tái phát/kháng trị (điều trị từ bước hai trở đi)

• Tái phát ≤ 12 tháng: xem xét sử dụng liệu pháp tế bào T thụ thể kháng nguyên khảm (hay liệu pháp CAR T-cell)[17].

Tiêu chí dành cho đối tượng liệu pháp CAR T-cell: ECOG ≤ 2, CrCl ≥ 30 ml/phút, EF ≥ 40%, ALT ≤ 5 ULN (giá trị bình thường thấp), total bilirubin < 2-3 mg/dl, tuổi không giới hạn. Trước khi sử dụng liệu pháp CAR T-cell cần điều trị ngắn 1-2 đợt gọi là điều trị dẫn dắt/bắt cầu (bringing therapy) với phác đồ ICE/DHAP ±R hoặc polatuzumab vedotin[13,17].

Nếu bệnh nhân không thỏa tiêu chí thì điều trị cứu vớt hoặc đưa vào thử nghiệm lâm sàng.

• Tái phát > 12 tháng: hóa trị cứu vớt với phác đồ nền cisplatin, nếu có đáp ứng nên củng cố bằng hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân; nếu không đáp ứng thì chuyển sang phác đồ điều trị cứu vớt khác hoặc xem xét CAR T cell. Đối với bệnh nhân không là đối tượng ghép thì điều trị giống như bệnh nhân không đáp ứng điều trị cứu vớt ở trên[17].

Các phác đồ điều trị cứu vớt thường sử dụng là: DHAP/ICE/ESHAP/GDP/GMOX ± R[13].

2.3. Điều trị dự phòng xâm nhập hệ thần kinh trung ương

ULBLLT có nguy cơ cao tái phát hệ TKTW khi vị trí tổn thương ban đầu ở mũi, xoang cạnh mũi, ngoài màng cứng, tinh hoàn và vú [2]. Schmitz và cộng sự đưa ra bảng gồm 6 yếu tố nguy cơ tái phát hệ TKTW (thêm thận và thượng thận) cần điều trị dự phòng trong ULBLLT[13].

Điều trị dự phòng hệ TKTW: bơm kênh tủy với methotrexate 10mg/m^2, từ 4-8 liều cách tuần hoặc methotrexate liều cao (3-3,5g/m^2) truyền tĩnh mạch 2-4 chu kỳ trong quá trình điều trị[1,2].

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ MỚI

Bảng 3.1: Các tác nhân mới trong điều trị ULBLLT[14]

Tên phương pháp và tác nhân	Đích	Pha thử nghiệm lâm sàng	Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (%)	Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (%)
Liệu pháp CAR T-cell				
Axicabtagene ciloleucel	CD19	1	82	54
Tixagelecleucel	CD19	2	52	40
Ligocabtagene maraleucel	CD19	1	73	53
Kháng thể đơn dòng				
Tafasitamab	CD19	2a	26	6
Tafasitamab + lenalidomide	CD19	2	60	43

Liên hợp thuốc - kháng thể (antibody-drug conjugates) Loncastuximab tesirine Brentuximab vedotin Polatuzumab vedotin Polatuzumab vedotin + BR vs BR	CD19 CD30 CD79b CD78b	1 2 1 2, so sánh ngẫu nhiên	42 44 52 45 vs 17,5	23 17 13 40 vs 17,5
Kháng thể đặc hiệu kép (bispecific antibodies) Blinatumomab Mosunetuzumab Glofitamab Odronextamab Epcoritamab	 CD19-CD3 CD19-CD3 CD19-CD3 CD19-CD3 CD19-CD3	 2 1/1b 1/1b 1 1/2	 43 35 41 42 76	 19 19 29 35 32
Sửa đổi NF-κB và BCR Ibrutinib Lenalidomide vs thuốc khác	BTK NF-κB	1/2 2, ngẫu nhiên	37 ABC, 5 GCB 28 vs 12	16 ABC, 0 GCB 10 vs 2
Tác nhân khác Venotolax Selinexor	 BCL2 XPO1	 1 2b	 18 28	 12 12
Ức chế chốt kiểm soát (checkpoint inhibitors) Nivolumab Magrolimab	 PD-1 CD47	 2 1b	 < 10 40	 ≤ 3 33
Sửa đổi tính sinh biểu mô (epigenetic modifier) Tazemetostat	EZH2	2	17 EZH2 mutant, 17 EZH2 wildtype	3 EZH2 mutant, 9 EZH2 wildtype

Gần đây, phương pháp điều trị mới được nhắc đến nhiều là liệu pháp CAR T-cell. Ba sản phẩm CD 19-CAR T-cell được EMA và FDA chấp thuận trong điều trị ULBLLT, từ chổ điều trị bước ba khi tái phát/kháng trị đến điều trị bước hai khi tái phát sớm < 12 tháng và điều trị bước một ở bệnh nhân nguy cơ cao như double hit lymphoma hoặc tổn thương hệ TKTW[17].

Bảng 3.2: Kết quả thử nghiệm lâm sàng so sánh ngẫu nhiên giữa CAR T-cell và ghép tế bào gốc tự thân ở bệnh nhân ULBLLT kháng với RCHOP (rút gọn)

Tên nghiên cứu	ZUMA-7	TRANSFORM	BELINDA
Tên sản phẩm (viết tắt) CR rate (%) Median PFS (tháng) Median OS (tháng)	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) 65% vs 32% 14.7 vs 3.7 Not reached vs 35.1	Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) 74% vs 43% Not reached vs 6.2 Not reached vs 29.9	Tisagenlecleucel (tisa-cel) 28% vs 28% NA 16.9 vs 15.3

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Armitage J.O.** How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma, *Blood.* 2007;110(1):29-36.
2. **Armitage J.O, Mauch P.M, Harris N.L et al.** Diffuse Large B-cell Lymphoma. In: Armitage JO, Mauch PM, Harris NL. *Non Hodgkin's Lymphomas,* 2 nd edition. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:304-326.
3. **Jaffe E.S, Harris N.L, Stein H et al.** Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool foe disease discovery. *Blood.* 2008; 112: 4384-4399.
4. **Swerdlow S.H, Campo E, Pileri S.A et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-2390.
5. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.** The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1720-1748.
6. **Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C et al.** Diffuse large B-cell lymphoma, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2013;87:146-171.
7. **Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al.** DLBCL: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015;26(5):v116-v125.
8. **US National Cancer Institute.** Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program 1973-2011. http://www.seer.cancer.gov. Published 2014. Accessed April 25, 2016.
9. **Shaoying L, Ken H.Y and Medeiros J.L.** DLBCL. *Pathology.* 2018; 50(1):74-87.
10. **Nguyen L, Papenhausen P, Shao H et al.** The role of c-MYC in B-cell lymphomas: diagnosis and molecular aspects. *Genes.* 2017;8:116.
11. **Schuetz J.M, Johnson N.A, Morin R.D et al.** BCL2 mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 2012;26:1383-90.
12. **Winter J.N, Weller E.A, Horning S.J, et al.** Prognostic significance of BCL-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or RCHOP. *Blood.* 2006;107(11):4207-13.
13. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Onocology: B-cell lymphoma, version 2.2023.
14. **Sehn L.H and Salles G.** DLBCL. *New Engl Med.* 2021;384(9):842-858.
15. **Adaniya S.S and Barta S.K.** Update on Diffuse large B-cell lymphoma: A review of current data on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617-629.
16. **Sehn L.H.** BCCA Protocol Summary for Treatment of Lymphoma with CHOP-R. *BCCA Protocol Summary LYCHOP-R.* 2021:1-5.
17. **Boardman A.P and Salles G.** CAR T-cell therapy in large B cell lymphoma. Hematological Oncology. 2023;41(51):112-118.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NGƯỜI BỆNH U LYMPHO TẾ BÀO VỎ TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Lê Thế Đức Tài[1], Lê Thị Huyền Trân[2], Đặng Hoàng Thiên[2], Trịnh Thuỳ Dương[2], Huỳnh Văn Mẫn[2], Huỳnh Đức Vĩnh Phú[2], Trần Quốc Tuấn[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho tế bào vỏ là bệnh lý u lympho không Hodgkin tiến triển nhanh, tiên lượng xấu. Đặc điểm lâm sàng, sinh học không đồng nhất giữa các cá thể. Việc điều trị đã có những tiến bộ kể từ khi bệnh lý này được nhận diện là một nhóm bệnh lý riêng biệt. Các nghiên cứu trên thế giới rất đa dạng tuy nhiên ở Việt Nam dữ liệu về căn bệnh này khan hiếm. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học của người bệnh. Đánh giá đáp ứng điều trị, thời gian sống còn, thời gian sống không tiến triển bệnh ở người bệnh. Mô tả các biến chứng liên quan đến quá trình điều trị người bệnh U lympho tế bào vỏ. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu hàng loạt người bệnh u lympho tế bào vỏ được chẩn đoán, điều trị tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ 2010-2021. **Kết quả:** Có 39 người bệnh trong nghiên cứu. Độ tuổi mắc bệnh trung bình là 59 ± 1 tuổi, tỉ số nam:nữ 1,6:1. Triệu chứng hạch to 94,9%, lách to 61,5%, gan to 43,6%, triệu chứng B 33,3%. Xâm lấn ngoài hạch 87,2% trong đó xâm lấn tuỷ xương 74,4%. Số lượng bạch cầu trung vị 9,8 (6,5-74) G/L. Giai đoạn III-IV chiếm 89,7%. Dạng tế bào kích thước nhỏ-trung bình 73,7%, cyclin D1+ 89,5%, CD5+ 84,2%, CD23+ 5,3%, CD10+ 5,3%, Ki67 trung vị 45% (30-70). Tỉ lệ phát hiện chuyển đoạn t(11;14) bằng NST đồ và FISH lần lượt là 22,2% và 89,7%. Tỉ lệ các phác đồ hoá trị được chọn lựa điều trị ban đầu là RCHOP 66,7%, RCVP 17,9%, RhyperCVAD/RMA 7,7%, khác 7,7%. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn lần lượt là 79,5% và 46,2%. Thời gian theo dõi trung vị là 23 tháng, xác suất sống còn toàn bộ và xác suất sống không tiến triển bệnh tại thời điểm 3 năm lần lượt là 74% và 55%. Người bệnh thuộc phân nhóm nguy cơ cao theo MIPI kém đáp ứng với điều trị cũng như có kết cục lâu dài thấp hơn so với người bệnh nguy cơ thấp. **Kết luận:** Điều trị người bệnh U lympho tế bào vỏ là tương đối hiệu quả trong điều kiện thực tế tại Việt Nam.

Từ khoá: U lympho tế bào vỏ.

[1]*Bộ môn Miễn dịch học – Di truyền y học, Khoa Y Đại học Quốc gia TP.HCM*
[2]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thế Đức Tài
ĐT: 0941909739
Email: ltdtai@medvnu.edu.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 28/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Mantle cell lymphoma is an aggressive, poor prognosis of non-Hodgkin lymphoma. Clinical and biological manifestations are heterogeneous among

individuals. The treatment has been improving more and more outcomes since it was discovered as a distinctive disease. Information and research related to mantle cell lymphoma are diverse in the world, however, in Viet Nam data are rare. **Aims:** Describing the manifestation of clinical and biological. Evaluating the response to treatment, the overall survival, and the progressive-free survival. Describing the toxicity during treatment. **Method**: A retrospective case series of mantle cell lymphoma diagnosis, and treatment at Blood Transfusion Hematology Hospital from 2010-2021. **Results:** There were 39 patients in the study. The average age of the disease was 59 ± 1, and the male: female ratio was 1.6:1. Symptoms of lymphadenopathy is 94.9%, splenomegaly 61.5%, hepatomegaly 43.6%, and symptom B 33.3%. Extra-nodal invasion is 87.2% of which bone marrow invasion is 74.4%. Median white blood cell count 9.8 (6.5-74) G/L. Stage III-IV is 89,7%. Small-medium cell size is 73.7%, cyclin D1+ 89.5%, CD5+ 84.2%, CD23+ 5.3%, CD10+ 5.3%, Ki67 median 45% (30-70). The detection rate of t(11,14) translocation by chromosomal mapping and FISH was 22.2% and 89.7%, respectively. The percentages of chemotherapy regimens selected for initial treatment were RCHOP 66.7%, RCVP 17.9%, RhyperCVAD/RMA 7.8%, and other 7.6%. The rate of complete response and complete response was 79.5% and 46.2%, respectively. Median follow-up was 23 months, and overall survival and progression-free survival at 3 years is 74% and 55%, respectively. Patients in the MIPI high-risk subgroup were less responsive to treatment and had lower long-term outcomes than low-risk patients. **Conclusions:** Treatment of mantle cell lymphoma patients is relatively effective in Viet Nam.

Keywords: Mantle cell lymphoma (MCL).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào vỏ (Mantle cell lymphoma – MCL) là bệnh lý ác tính của tế bào lympho B trưởng thành, chiếm tỉ lệ khoảng 6% trong các dạng u lympho không Hodgkin[(1)].

Sinh bệnh học khởi phát từ việc tăng bộc lộ Cyclin D1, một protein liên quan đến điều hoà chu kì tế bào. Sự tăng bộc lộ protein này khởi phát từ việc chuyển đoạn của nhiễm sắc thể (NST) số 11 và nhiễm sắc thể số 14. Đặt vùng gen quy định cho Cyclin D1 là CCND1 gần với vùng tăng cường trên gen IgH của NST số 14, làm tăng biểu hiện gen. Tuy nhiên, chỉ duy nhất bất thường này sẽ không đủ mà các tế bào lympho B phải mắc thêm các đột biến thứ phát khác mới đủ gây ra biểu hiện của bệnh. Các đột biến thứ phát mắc phải gây ra sự mất ổn định hệ gen (đột biến gen ATM, TP53), sự tăng cường thêm khả năng tăng sinh (đột biến Rb1, CDK4), sự thoát khỏi sự chết theo chương trình (tăng bộc lộ BCL2). Tuỳ thuộc vào các tế bào lympho B mắc thêm các đột biến thứ phát ở giai đoạn nào trong quá trình phát triển mà có thể gây ra các biểu hiện lâm sàng khác nhau[(2)].

Bệnh lý có đặc điểm là biểu hiện không đồng nhất, thuộc loại u lympho tiến triển nhanh, có tiên lượng xấu, không thể chữa khỏi, tỉ lệ đáp ứng điều trị thấp, tỉ lệ tái phát kháng trị cao. Bệnh gây tử vong sau vài tháng được chẩn đoán nếu không được điều trị[(3,4)].

Việc điều trị bệnh lý này đã thay đổi nhiều theo thời gian. Từ việc áp dụng phác đồ hoá trị CHOP chỉ đạt được các kết quả khiêm tốn với thời gian sống toàn bộ trung vị

khoảng 3 năm. Tiếp đến, việc kết hợp thêm Rituximab cũng như sử dụng phác đồ hoá trị liệu cường độ cao kèm củng cố sau đó bằng ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đã cải thiện rõ rệt tiên lượng của người bệnh[3]. Tuy nhiên, không phải tất cả người bệnh đều có thể áp dụng được liệu pháp điều trị cường bộ cao như trên. Bên cạnh đó, khi sử dụng các liệu pháp hoá trị người bệnh còn phải đối mặt với các độc tính cơ quan, nguy cơ ung thư thứ phát đi kèm. Chính vì vậy, vài năm trở lại đây các liệu pháp sử dụng thuốc đánh trúng đích được các nhà nghiên cứu hướng đến và có thể trong tương lai các liệu pháp "free chemotherapy" sẽ được ưu tiên sử dụng[5].

Tại Việt Nam, bệnh lý này đã được nhận diện và điều trị nhiều năm nay. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu mô tả về các đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá hiệu quả điều trị. Vì vậy, nhóm nghiên cứu đặt ra câu hỏi: "Hiệu quả điều trị người bệnh U lympho tế bào vỏ tại ở điều kiện thực tế Việt Nam là như thế nào?"

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả nhiều trường hợp bệnh.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

2.3. Thời gian nghiên cứu: 2010 - 2021.

2.4. Dân số nghiên cứu: Tất cả người bệnh > 18 tuổi được chẩn đoán MCL theo tiêu chuẩn WHO 2016 tại Bệnh Viện Truyền máu Huyết học Thành Phố Hồ Chí Minh từ năm 2010 đến hết tháng 12/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Người bệnh > 18 tuổi;

- Người bệnh mới được chẩn đoán MCL theo tiêu chuẩn WHO 2016 tại Bệnh Viện Truyền máu Huyết học Thành Phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2010 đến hết tháng 12/2021. Thoả các tiêu chuẩn: (1) Tăng biểu hiện Cyclin D1 phát hiện bằng HMMD, hoặc (2) Phát hiện chuyển đoạn t(11;14) phát hiện bằng FISH/ NST đồ;

- Người bệnh được điều trị đầy đủ liệu trình theo các phác đồ hoá liệu.

2.5. Quá trình tiến hành nghiên cứu

Hồi cứu các hồ sơ được chẩn đoán u lympho tế bào vỏ tại bệnh viện truyền máu huyết học thoả các tiêu chuẩn.

Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dựa vào hồ sơ bệnh án.

Ghi nhận các phác đồ điều trị ban đầu của người bệnh. Sử dụng tiêu chuẩn Lugano 2014 để đánh giá đáp ứng điều trị. Ghi nhận các điều trị tiếp theo, thời gian kháng trị, thời gian đáp ứng, thời gian tái phát, thời gian tử vong.

Ghi nhận các biến chứng trong quá trình điều trị.

2.6. Thu thập và xử lý số liệu: nghiên cứu sử dụng phần mềm Microsoft Excel 365 để nhập liệu, phần mềm R để phân tích.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu này đã được thông qua bởi hội đồng đạo đức Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh năm 2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 2010 đến 2021, có 39 người bệnh thoả các tiêu chuẩn và được thu thập dữ liệu để nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học

Đặc điểm lâm sàng và sinh học	**N = 39 (%)**
Tuổi trung bình	59 ± 3
Giới nam	24 (61,5)
ECOG 0-1 điểm	38 (97,4)
Triệu chứng B	13 (33)
Hạch to	37 (94,9)
Hạch bulky	2 (5,1)
Lách to	24 (61,5)
Xâm lấn ngoài hạch Tuỷ xương Thần kinh trung ương	34 (87,2) 29 (74,4) 2 (5,1)
Hemoglobin, g/dL	11 ± 1
Số lượng tiểu cầu, G/L	155 ± 31
Bạch cầu, G/L	9,8 (6,5-74)
Bạch cầu lympho, G/L	4,5 (1,8-55)
Tỉ số LDH trung vị	0,6 (0,4 -1,1)
B2M trung vị, mg/L	3,8 (1,9-5,6)
Giai đoạn III – IV Lugano	35 (89,7)
Nguy cơ MIPI Nguy cơ thấp Nguy cơ trung gian Nguy cơ cao	 20 (51,3) 5 (12,8) 14 (35,9)

Độ tuổi mắc bệnh thường ở giai đoạn cao niên, nam giới chiếm ưu thế, hầu hết người bệnh có tổng trạng tốt. Triệu chứng thường gặp nhất là hạch to. Phần lớn người bệnh có xâm lấn ngoài hạch. Số lượng bạch cầu có sự biến đổi nhiều nhất ở các người bệnh. Tại thời điểm chẩn đoán gần 90% các trường hợp ở giai đoạn bệnh tiến triển, đa phần là nguy cơ thấp theo thang điểm MIPI.

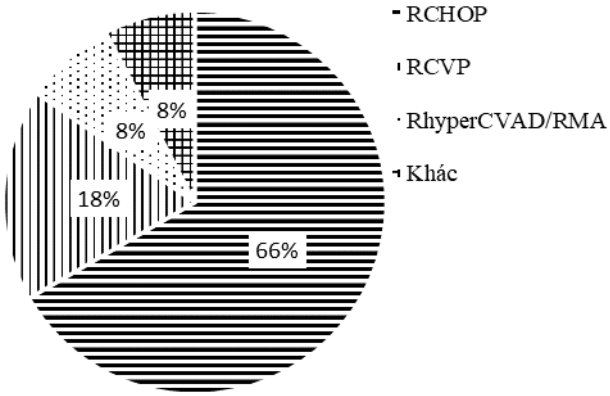
Bảng 2. Đặc điểm mô học

Đặc điểm giải phẫu bệnh và kiểu hình miễn dịch	**%**
Tế bào nhỏ-trung bình	73,7
Tế bào to	26,3
Cyclin D1 +	89,5
CD5 +	84,2
CD23 +	5,3
CD10 +	5,3
BCL2 +	57,9

MYC + BCL2/BCL6	2,6
Ki67 trung vị	45 (30–70)
NST đồ phát hiện t(11;14)	22,2
Del 17p/NST phức tạp	18,5
FISH phát hiện t(11;14)	89,7

Đặc điểm mô bệnh học chủ yếu là dạng tế bào nhỏ đến trung bình với Cyclin D1 dương. Kiểu hình miễn dịch được ghi nhận ở phần lớn người bệnh là CD5+, CD23-, CD10-. Những người bệnh được thực hiện xét nghiệm di truyền học tế bào, tỉ lệ phát hiện t(11;14) bằng kĩ thuật FISH cao hơn NST đồ.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân được điều trị theo từng phác đồ

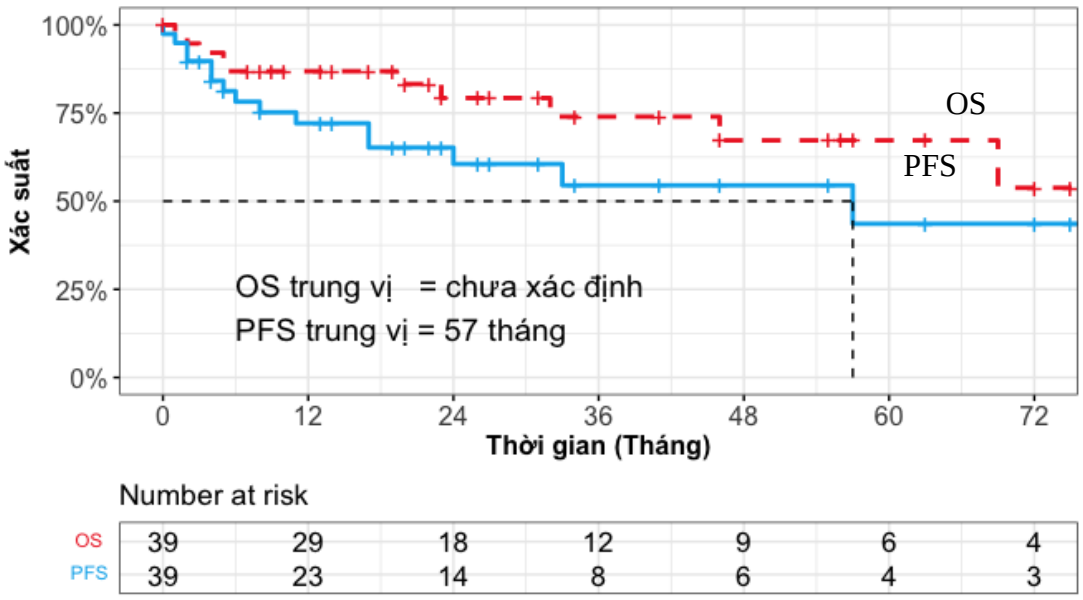
Khoảng 2/3 người bệnh được điều trị bằng phác đồ RCHOP. Một số phác đồ khác cũng được sử dụng đó là RCVP, RhyperCVAD/RMA.

Bảng 3. Kết quả đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	**N (%)**
ORR	31/39 (79,5)
CR	18/39 (46,2)
NR	5/39 (12,8)
PD	3/39 (7,7)
Điều trị sau đáp ứng	
Duy trì Rituximab	15/31 (48,4)
Ghép + Duy trì Rituximab	7/31 (22,6)
Không điều trị thêm	9/31 (29)

(Chú thích:ORR: đáp ứng toàn bộ. CR: Đáp ứng hoàn toàn. NR: không đáp ứng. PD: bệnh diễn tiến)

Tỷ lệ đáp ứng chung khoảng 79,5% trường hợp, hơn 1/2 người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn.



Biểu đồ 3. Thời gian OS và PFS

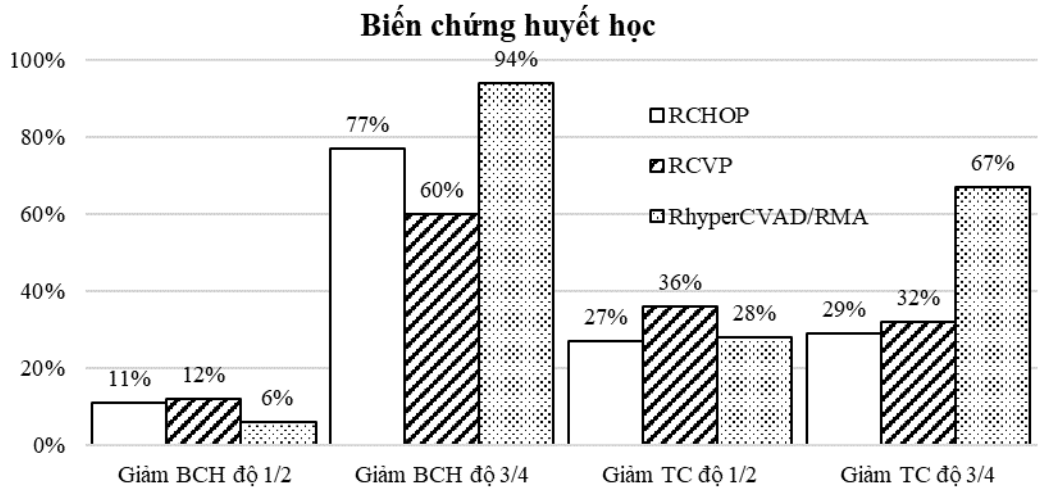
Thời gian theo dõi trung vị là 23 tháng, ghi nhận kết cục xác xuất OS và PFS 3 năm lần lượt là 74% và 55%.

Bảng 4. Kết cục điều trị

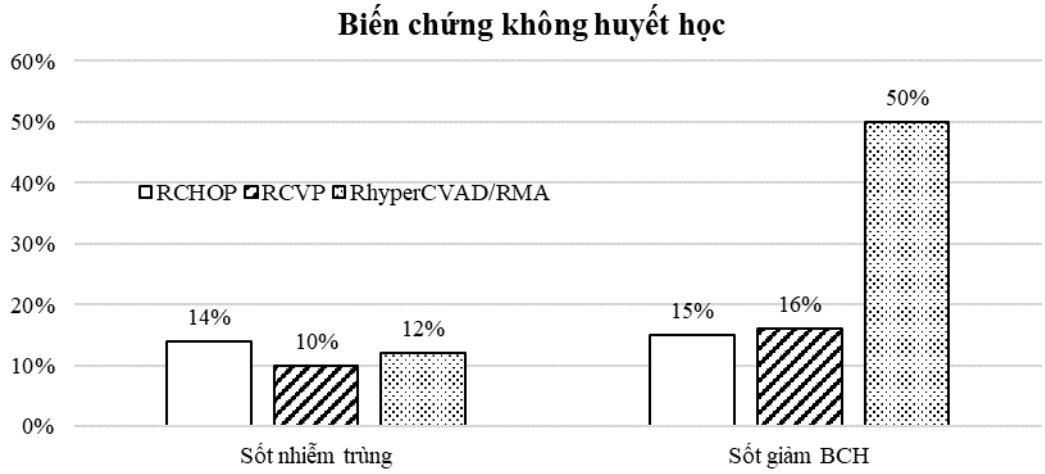
Kết cục điều trị	%
OS	
OS (RCHOP)	74% (3 năm)
OS trung vị theo điểm MIPI	67% (3 năm)
NC cao	23 tháng
NC trung gian	44 tháng
NC thấp	Không xác định
PFS	
PFS (RCHOP)	55% (3 năm)
PFS trung vị theo điểm MIPI	40% (3 năm)
NC cao	6 tháng
NC trung gian	33 tháng
NC thấp	Không xác định

3.3. Biến chứng trong quá trình điều trị

Không có người bệnh tử vong liên quan đến quá trình điều trị. Phác đồ RhyperCVAD làm tăng nguy cơ giảm BCH, giảm tiểu cầu, sốt giảm BCH mức độ nặng so với các phác đồ còn lại.



Biểu đồ 4. Biến chứng huyết học



Biểu đồ 5. Biến chứng không huyết học

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ

Sinh bệnh học do tích tụ dần các đột biến và khả năng mắc thêm các đột biến càng tăng khi tuổi càng cao khiến cho đa phần người bệnh trong nghiên cứu biểu hiện bệnh khi đã lớn tuổi. Ngoài ra tần suất xảy ra ở nam nhiều hơn nữ. Điều này tương tự như các báo cáo của các quốc gia trên thế giới[6]. MCL là một bệnh lý ảnh hưởng chủ yếu đến hạch nên triệu chứng thường gặp là nổi hạch to và lan toả nhiều vị trí, bên cạnh đó sự xấm lấn ngoài hạch khá thường xuyên chủ yếu ảnh hưởng đến là tuỷ xương được ghi nhận trong nghiên cứu. Sự lan tràn này còn được thể hiện ở việc các tế bào u hiện diện ở máu ngoại biên khiến cho số lượng tế bào lympho tăng cao ở một số người bệnh. Những điều này giải thích cho việc phần lớn người bệnh bệnh được chẩn đoán bệnh thường đã ở giai đoạn tiến triển.

Đặc điểm mô bệnh học điển hình của MCL được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là tế bào kích thước nhỏ đến trung bình với kiểu hình miễn dịch dương tính với

CD5 và âm tính với CD23, CD10. Tuy nhiên bên cạnh đó vẫn ghi nhận các trường hợp không điển hình như tế bào có kích thước to, CD5 âm tính, CD23 và CD10 dương tính yếu. Các trường hợp không điển hình này cũng được ghi nhận trong y văn thế giới[7]. Những trường hợp tế bào u có kích thước to thường đi kèm với tăng trưởng mạnh được đánh giá thông qua chỉ số Ki67, điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Ở những trường hợp các tế bào MCL CD5 âm tính đã có một số nghiên cứu tổng hợp phát hiện rằng dạng này đi kèm với tình trạng tiên lượng tốt, tuy nhiên cần có thêm các nghiên cứu cung cấp bằng chứng mạnh mẽ hơn[8].

Bên cạnh Cyclin D1 thì phát hiện chuyển đoạn t(11;14) cần để chẩn đoán bệnh. Bằng phương pháp nhuộm HMMD thì phát hiện được hầu hết các trường hợp, tuy nhiên sẽ bỏ sót khoảng 10% các trường hợp không phát hiện được Cyclin D1. Các trường hợp âm tính với Cyclin D1 thì được chẩn đoán bằng việc phát hiện chuyển đoạn t(11;14) thông qua xét nghiệm di truyền học tế bào. Qua đó, cho thấy vai trò quan trọng trong việc phối hợp các xét nghiệm chuyên sâu huyết học trong chẩn đoán các bệnh lý ác tính dòng lympho. Nguyên nhân hiện tượng có chuyển đoạn t(11;14) nhưng không làm tăng biểu hiện cyclin D1, có thể giải thích do các epitope trên protein Cyclin D1 bị biến đổi khiến cho các kháng thể trong thuốc thử không gắn và nhận diện được khi nhuộm HMMD. Sự biến đổi các epitop này có thể do bảo quản mẫu, xử lý mẫu chưa đảm bảo hoặc do xuất hiện các đột biến trên chính gen CCND1 làm thay đổi một số trình tự acid amin quang trọng trên epitope[9]. Trong 2 công cụ phát hiện chuyển đoạn đặc trưng của bệnh, FISH vẫn tỏ ra nhạy hơn có ý nghĩa so với NST đồ. Không vì thế mà xem nhẹ vai trò của NST đồ, vì nhờ công cụ này giúp chúng tôi nhận biết các bất thường nguy cơ cao như mất nhánh ngắn NST số 17, NST đồ phức tạp. Các yếu tố tiên lượng xấu được ghi nhận ở các tài liệu y văn trước đó.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

Tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, các người bệnh được sử dụng chủ yếu các phác đồ điều trị RCHOP, RhyperCVAD/ RMA, RCVP. Khi so sánh với các nghiên cứu của các tác giả khác có tỉ lệ đáp ứng 89-97%[10,11], tỉ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi tạm chấp nhận được ở mức gần 80%. Sự khác biệt này đến từ việc sử dụng công cụ đánh giá đáp ứng không tương đồng, khi mà trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn đáp ứng Lugano 2014, trong khi đó các nghiên cứu còn lại sử dụng công cụ IWG 2007. Bên cạnh đó sự khác biệt về điều kiện chăm sóc, chủng tộc cũng có thể dẫn đến sự khác biệt trên.

Khi xét về kết cục lâu dài chúng tôi nhận thấy rằng thời gian sống toàn bộ cũng như thời gian sống không tiến triển bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có phần khiêm tốn hơn so với các nghiên cứu khác. Cụ thể theo nghiên cứu của các tác giả ở phương Tây thời gian OS và PFS 3 năm lần lượt là 83-85% và 70-77%[10,12]. Sự khác biệt này đến từ việc các nghiên cứu trên sử dụng phác đồ hoá trị liệu cường độ cao có cytarabin. Hơn thế nữa là việc đa số người bệnh trong các nghiên cứu của các tác giả trên được điều trị củng cố bằng ghép tế bào gốc tạo máu, một phương pháp điều trị được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị MCL. Trong khi đó số trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi được ghép chỉ là 18%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguy cơ cao theo MIPI ảnh hưởng xấu đến đáp ứng

với điều trị ban đầu và còn ảnh hưởng xấu đến thời gian sống còn toàn bộ. Điều này hoàn toàn phù hợp với ý nghĩa và mục đích thiết lập thang điểm này thuở ban đầu nhằm giúp tiên lượng người bệnh MCL[13]. Bên cạnh đó, việc có đáp ứng với điều trị ban đầu và đáp ứng tốt với hoá trị cũng ảnh hưởng đến kết cục lâu dài của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi. Cụ thể người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn có kết cục tốt hơn người bệnh đáp ứng một phần.

Khi xét riêng ở nhóm người bệnh được điều trị RCHOP, phác đồ được lựa chọn nhiều nhất để điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả đáp ứng cũng như kết cục lâu dài có phần thấp hơn nhóm dân số nghiên cứu chung. Điều này là do lợi ích phác đồ hoá trị liệu cường độ cao đem lại ở nhóm dân số chung. Phác đồ hoá trị RhyperCVAD/ RMA được các tổ chức hiệp hội hiện này khuyến cáo là một trong những phác đồ chọn lựa ban đầu trên nhóm đối tượng có tổng trạng phù hợp[14].

Bên cạnh hoá trị cường độ mạnh thì điều trị củng cố bằng ghép tế bào gốc tự thân nên được đặt ra sớm ngay khi người bệnh đạt đáp ứng lần đầu. Lợi ích của ghép thuở ban đầu không được rõ ràng khi mà các nghiên cứu đầu tiên chưa cho thấy cải thiện kết cục ở người bệnh tái phát nhiều lần[15]. Tuy nhiên, khi được áp dụng tại thời điểm người bệnh đạt CR1 thì đem lại có hiệu quả vượt bậc[16]. Việc này là một trong những tiến bộ trong điều trị MCL những thập kỉ trước đây. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 7 người bệnh được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân sau khi đạt đáp ứng đầu tiên. Không có người bệnh nào tử vong trong cuộc ghép và có người bệnh theo dõi hơn 7 năm vẫn đạt mức đáp ứng lui bệnh hoàn toàn. Khó để dữ liệu này so sanh với các nghiên cứu trên thế giới và cần phải có nghiên cứu được thiết kế với cỡ mẫu cũng như thời gian theo dõi phù hợp

Những năm gần đây, các nhà nghiên cứu đã phát hiên ra thêm các cơ chế bệnh sinh mới trong MCL và nhận thấy hoá tri cường độ cao đi kèm với những rủi ro nhất định. Chính vì vậy các liệu pháp thuốc trúng đích như ức chế Bruton kinase, ức chế BCL-2 đã lần lượt ra đời, đã được thử nghiệm sử dụng đầu tay thay cho các phác đồ hoá trị liệu cường độ cao[5]. Có thể kể đến các nghiên cứu tiêu biểu như WINDOW1, WINDOW2 và TRIANGLE đã chứng minh hiệu quả của việc áp dụng các thuốc đánh trúng đích đặc biệt là thuốc ức chế bruton kinase là vô cùng hiệu quả và có khả năng thay thế việc sử dụng các phác đồ hoá trị mạnh. Trong thời gian tới, có thể xu hướng sử dụng các thuốc đánh trúng đích sẽ là đầu tay trong điều trị MCL[17]. Bên cạnh đó, đã có những nghiên cứu cơ bản tìm hiểu sâu về bất thường gen trong MCL. Người ta đã phát hiện một phổ đột biến thường gặp, tìm hiểu ra mối liên quan của kiểu đột biến với kiểu hình biểu hiện lâm sàng. Một trong những điều người ta rút ra được đó chính là có thể dựa vào phổ đột biến gen để phân tầng nguy cơ và hướng dẫn việc điều trị cho người bệnh MCL. Đây là hướng đi tiềm năng trong tương lai.

4.3. Biến chứng liên quan đến quá trình điều trị

Độc tính huyết học ghi nhận chủ yếu là giảm BCH, giảm tiểu cầu mức độ nặng. Trong đó phác đồ RhyperCVAD làm tăng độc tính so với các phác đồ còn lại. Sốt giảm BCH, sốt nhiễm trùng là hai biến chứng ngoài huyết học thường gặp ngoài ra các độc tính lên thận, gan thường ở mức độ nhẹ. Tất cả các biến chứng trên đều được kiểm soát và không có người bệnh nào tử vong liên quan đến điều trị. Qua đó cho thấy được rằng vai

trò chăm sóc, điều trị hỗ trợ là vô cùng quan trong thành công của cuộc ghép như điều trị dự phòng nhiễm khuẩn, theo dõi sát người bệnh, sử dụng kháng sinh mạnh kịp thời, đảm bảo dinh dưỡng… Những việc làm này đã được triển khai rất đầy đủ, đồng bộ tại bệnh viện truyền máu huyết học.

V. KẾT LUẬN

Điều trị người bệnh MCL là tương đối hiệu quả trong điều kiện thực tế tại Việt Nam. Các phác đồ hoá trị liệu cường độ mạnh kết hợp củng cố bằng ghép tế bào gốc và điều trị duy trì bằng Rituximab được ưu tiên sử dụng ở thời điểm hiện tại. Các nghiên cứu điều trị ngay từ đầu các thuốc đánh trúng đích thu được một số kết quả ban đầu khá khả quan và đây là hướng phát triển mới trong điều trị nhóm bệnh lý này trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dreyling Martin**. Mantle Cell Lymphoma. In Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al., eds. *Williams Hematology*. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2015: 1653-1662.
2. **Navarro A, Beà S, Jares P, et al**. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34(5):795-807
3. **Wu H, Wang J, Zhang X, et al**. Survival Trends in Patients Under Age 65 Years With Mantle Cell Lymphoma, 1995-2016: A SEER-Based Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10:588314
4. **Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al**. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(4):511-518
5. **Jain P, Wang M**. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(6):710-725
6. **Armitage JO, Longo DL**. Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2022; 386(26):2495-2506
7. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al**. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2016; 127(20):2375-2390
8. **Miao Y, Lin P, Saksena A, et al**. CD5-negative mantle cell lymphoma. The American Journal of Surgical Pathology. 2019; 43(8):1052-1060,Gill KZ. Mantle cell lymphoma mimicking chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma on flow cytometry. *J Hematop.* 2020; 13(1):25-31
9. **Iaccarino I, Afify L, Aukema SM, et al**. t(11;14)-positive mantle cell lymphomas lacking cyclin D1 (CCND1) immunostaining because of a CCND1 mutation or exclusive expression of the CCND1b isoform. *Haematologica.* 2018; 103(9):e432-e435
10. **Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al**. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet.* 2016; 388(10044):565-575
11. **Flinn IW, Van Der Jagt R, Kahl B, et al.** First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. Journal of Clinical Oncology. 2019; 37(12):984,Le

Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine. 2017; 377(13):1250-1260,Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J clin oncol.* 2005; 23(28):7013-7023

12. **Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al**. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL 2): prolonged remissions without survival plateau. British journal of haematology. 2016; 175(3):410-418,Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *British Journal of Haematology.* 2012; 156(3):346-353
13. **Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.** A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2008; 111(2):558-565
14. **Network NCC**. B-Cell Lymphoma ver3.2022. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480.
15. **Ketterer N, Salles G, Espinouse D, et al**. Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 1997; 8(7):701-704,Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, et al. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol.* 1998; 16(1):13-18
16. **Dreger P, Martin S, Kuse R, et al**. The impact of autologous stem cell transplantation on the prognosis of mantle cell lymphoma: a joint analysis of two prospective studies with 46 patients. Hematol J. 2000; 1(2):87-94,Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. 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.* 2005; 105(7):2677-2684
17. **Jain P, Wang ML**. Mantle cell lymphoma in 2022-A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol.* 2022; 97(5):638-656

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU U LYMPHO NGUYÊN PHÁT TRUNG THẤT BẰNG PHÁC ĐỒ RDAEPOCH TẠI BỆNH VIỆN UNG THƯ QUỐC GIA 2019-2022

Nguyễn Thanh Tùng[1], Đỗ Huyền Nga[1], Nguyễn Tiến Quang[1], Đỗ Thị Kim Anh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị bước đầu và một số tác dụng không mong muốn của hóa trị phác đồ RDaEPOCH trong điều trị u lympho nguyên phát trung thất tại bệnh viện ung thư quốc gia Việt Nam từ năm 2019 đến 2022; **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 16 bệnh nhân u lympho nguyên phát trung thất điều trị tại khoa Nội Hệ tạo Huyết Bệnh viện ung thư quốc gia Việt Nam từ 05/2019-11/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 30,75; tỉ lệ nam/nữ=1; PS=1 chiếm 87,5%. Đa số các bệnh nhân vào viện vì có hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên chiếm 87,5%. Tỉ lệ bệnh nhân có u Bulky là 25%; tỉ lệ bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch chủ trên là 25%. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ cuối đợt chiếm 100% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 75%; đáp ứng một phần là 25%; Tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên theo đợt truyền chiếm 31,3%; trong đó tác dụng không mong muốn hạ bạch cầu chiếm tỉ lệ cao nhất 19,8%. **Kết luận:** Phác đồ R-DaEPOCH đạt tỉ lệ đáp ứng cao và an toàn cho các bệnh nhân u lympho nguyên phát trung thất.

Từ khóa: PMBL (U lympho nguyên phát trung thất).

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE INITIAL TREATMENT RESPONSIBILITY OF RDAEPOCH REGIMEN IN PRIMARY MEDIASTINAL B-CELL LYMPHOMA TREATMENT AT NATIONAL CANCER HOSPITAL 2019-2022

Objectives: To evaluate initial treatment response and side effects of RDaEPOCH regimen in the treatment of Primary mediastinal B cell lymphoma at Vietnam National Cancer Hospital from 2019 to 2022; **Subjects and methods:** A prospective, cross-sectional study performed on 16 primary mediastinal B cell lymphoma patients treated at the Hematologic Oncology Department, Vietnam National Cancer Hospital from 05/2019 - 11/2022. **Results:** Mean age was 30.75; male/female ratio=1; PS=1 accounts for 87.5%. Most of the patients admitted to the hospital because of superior vena cava syndrome accounted for 87.5%. The rate of patients with Bulky tumor is 25%; The percentage of patients with superior vena cava thrombosis is 25%. The overall response rate accounts for 100%, of which the rate of complete response is 75%; partial response is 25%; The rate of patients experiencing toxicity grade 3 or higher according to the infusion session accounted for 31.3%; in which leukopenia toxicity accounted for the highest rate of 19.8%. **Conclusion:** R-DaEPOCH regimen achieves a high response rate and is safe for Primary mediastinal B cell lymphoma patients.

Keywords: PMBL (primary mediastinal b cell lymphoma).

[1]*Bệnh viện K*
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga
ĐT: 0915868288
Email: ncs29dhy@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 19/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho nguyên phát trung thất (PMBL – Primary mediastinal B cell lymphoma) là một loại u lympho tế bào B độ ác tính cao phát sinh từ các tế bào B tuyến ức. Nó có các đặc điểm bệnh học lâm sàng khác biệt với u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) và có chung một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với u lympho Hodgkin cổ điển dạng xơ nốt (cHL)[1],[2]. PMBL chiếm 7% các u lympho tế bào B lớn lan tỏa (2,4% của tất cả các u lympho không Hodgkin). Tỷ lệ nữ chiếm ưu thế và tuổi trung bình được chẩn đoán trong khoảng 30 đến 40.

Biểu hiện bệnh thường rầm rộ liên quan với khối u trung thất trước gây ra các triệu chứng và đôi khi cần cấp cứu tích cực. Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên (SVC) gặp 57% trên lâm sàng và 80% trên phim cắt lớp vi tính lồng ngực có dấu hiệu gợi ý hội chứng này. Hội chứng bao gồm: khó thở, sưng mặt tăng lên khi cúi người, sưng cánh tay, ho, đau ngực hoặc khó nuốt. Nặng hơn bệnh nhân có thể bị phù não, lú lẫn thậm chí hôn mê. Một số trường hợp cấp cứu cần đặt nội khí quản (hiện nay không khuyến cáo xạ chống chèn ép do ảnh hưởng lâu dài). Hiếm khi bệnh biểu hiện ngoài hạch ở phổi, thận, đường tiêu hóa hoặc não [1].

Tác giả Wilson 2002 nghiên cứu trên 50 bệnh nhân PMBL nhận thấy rằng phác đồ hóa trị mạnh DaEPOCH (bao gồm điều chỉnh liều etoposide, doxorubicin và cyclophosphamide kết hợp với vincristin và prednisone) đã tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ lên tới 79% mà không cần xạ trị củng cố ở bệnh nhân PMBL[3]. Trên cơ sở giả thuyết rằng rituximab có thể cải thiện điều trị, tác giả Dunleavy 2013 đã tiến hành giai đoạn 2, nghiên cứu tiến cứu DaEPOCH kết hợp rituximab (DaEPOCH-R) để xác định xem liệu phác đồ này có cải thiện kết quả và loại bỏ việc xạ trị theo sau CHOP như trước đây hay không. Kết quả thu được tỉ lệ sống thêm không bệnh tiến triển 5 năm là 93%; tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 97%. Trong số 16 bệnh nhân tham gia vào phân tích hồi cứu tại một trung tâm khác, qua 3 năm theo dõi, tỷ lệ sống thêm không bệnh là 100% và không có bệnh nhân nào được xạ trị. Không có bất kỳ bệnh nhân nào phát hiện ra tác dụng không mong muốn muộn hoặc tác dụng độc trên tim mạch. Sau khi theo dõi từ 10 tháng đến 14 năm, 96% bệnh nhân chỉ dùng DaEPOCH-R đều đạt đáp ứng hoàn toàn. 2 bệnh nhân (4%) còn lại đáp ứng một phần sau đó được xạ trị và được đánh giá là khỏi bệnh khi tái khám. Như vậy trong điều trị PMBL, phác đồ DaEPOCH kết hợp với rituximab đã được sử dụng trong điều trị PMBL với ưu thế không cần xạ trị sau hóa trị và đạt được OS, PFS rất tốt[4],[5].

Tại Bệnh viện K vẫn chưa có nghiên cứu nào được tiến hành đánh giá đáp ứng điều trị của PMBL bằng phác đồ R DaEPOCH, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này tại Bệnh viện K nhằm mục tiêu ***"Đánh giá đáp ứng điều trị bước đầu u lympho nguyên phát trung thất bằng phác đồ RDaEPOCH".***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán PMBLtại bệnh viện K đáp ứng các tiêu chuẩn chọn mẫu sau:

- Kết quả giải phẫu bệnh cho hình ảnh vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch chẩn đoán xác định U lympho nguyên phát trung thất, CD 20 (+) (phân loại WHO 2022)
- PS = 0 -> 2.
- Công thức máu bình thường.
- Mức lọc cầu thận ≥ 50 ml/phút.

- AST/ALT ≤ 2,5 x ngưỡng giới hạn.
- Bệnh nhân đồng ý điều trị hóa trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có bệnh lý ác tính trong vòng 3 năm: ung thư tiền liệt tuyến điều trị hormon, ung thư cổ tử cung tại chỗ, ung thư da không phải hắc tố đã được điều trị. Rối loạn tim mạch: suy tim độ III, IV, nhồi máu cơ tim trước đó 6 tháng. Anti – HIV (+), dấu hiệu hoạt động của HBV, HCV. Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 16 bệnh nhân u lympho nguyên phát trung thất từ tháng 05/2019 đến tháng 11/2022 tại Khoa Nội Hệ tạo Huyết – Bệnh viện K3 cơ sở Tân Triều.

Phác đồ điều trị: R-DaEPOCH

Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Ngày dùng
Prednisolone	100 mg	Uống	1 đến 5
Rituximab	375 mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	10 mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	1 đến 4
Vincristine	1.4 mg/m^2 (liều tối đa 2 mg)	Truyền tĩnh mạch	1 đến 4
Etoposide	50mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	1 đến 4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	Truyền tĩnh mạch	5
Filgrastim	30 MUI/ngày	Tiêm dưới da	7 đến 13
Chu kì 21 ngày			

Các thông số nghiên cứu:

- Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị: tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, chỉ số tiên lượng.
- Đặc điểm cận lâm sàng: CT scan (hoặc PET/CT), đặc điểm giải phẫu bệnh khối u.
- Đáp ứng điều trị sau 3 đợt, 6 đợt điều trị: theo Lugano 2016.
- Đánh giá tác dụng phụ của thuốc: dựa vào CTCAE 5.0

2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức Bệnh viện Ung thư quốc gia.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm (n=16)		Trung bình ± SD (nhỏ nhất-lớn nhất)
Tuổi		30,75 ± 6,78 (17-41)
Giới	Nam	8 (50%)
	Nữ	8 (50%)
Chiều cao (m)		1,64 ± 0,1 (1,51-1,8)
Cân nặng (kg)		54,69 ± 9,0 (41-71)
PS	0	2 (12,5)
	1	14 (87,5)
	2	0

Nhận xét: Tuổi trung bình của nghiên cứu là 30,75; tỉ lệ nam/nữ=1; đa số bệnh nhân có PS=1 chiếm 87,5%.



Biểu đồ 3.1. Lý do vào viện

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân vào viện vì có hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên (ho, khó thở, tức ngực, phù mặt cổ,..) chiếm 87%.

Bảng 3.2. Số lượng và kích thước hạch

Đặc điểm hạch (n=16)		**Giá trị**
Số lượng hạch	1 hạch	9 (56,2%)
	Nhiều hạch	7 (43,8%)
Kích thước hạch lớn nhất trung bình (cm)		7,99 ± 3,04
Tỉ lệ Bulky (u ≥ 10 cm)		4 (25,0)
Tỉ lệ có huyết khối tĩnh mạch chủ trên		4 (25,0)

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân có 1 tổn thương tạo khối lớn ở trung thất chiếm 56,2%**.** Kích thước hạch lớn nhất trung bình là 7,99 cm; tỉ lệ Bulky u >10cm chiếm 25%. Tỉ lệ bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch chủ trên chiếm 25%.

Bảng 3.3. Tỉ lệ đáp ứng giữa kỳ và cuối kì

Phân loại đáp ứng (n=16)	**Giữa kì n (%)**	**Cuối kì n (%)**
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	7 (43,8)	12 (75,0)
Đáp ứng một phần (PR)	9 (56,2)	4 (25,0)
Bệnh giữ nguyên (SD)	0	0
Bệnh tiến triển (PD)	0	0
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (CR+PR)	16 (100)	16 (100)

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị đủ 6 chu kì R-DaEPOCH. Trong đó tại thời điểm đánh giá giữa kì tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng chiếm 100% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 43,8%; đáp ứng một phần 56,2%. Tại thời điểm đánh giá cuối kì tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng chiếm 100% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 75%; đáp ứng một phần là 25%.

Bảng 3.4. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn (n=96)	**n (%)**
Tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn theo đợt truyền	30 (31,3)
Hạ bạch cầu độ 3-4	19 (19,8)
Sốt hạ bạch cầu	7 (7,3)

Hạ tiểu cầu	2 (2,1)
Tác dụng không mong muốn tiêu hóa	10 (10,4)
Tác dụng không mong muốn da liễu	0
Tác dụng không mong muốn thần kinh ngoại vi	8 (8,3)
Viêm phổi	2 (2,1)
Phản ứng truyền với rituximab ≥ độ 3	0 (0)
Tăng men gan	4 (4,2)
Độ 1	2 (2,1)
Độ 2	2 (2,1)

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn theo đợt truyền hóa chất là 31,3%. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là hạ bạch cầu độ 3-4 chiếm 19,8%; Tỉ lệ sốt hạ bạch cầu chiếm 7,3%. Tỉ lệ tác dụng không mong muốn tiêu hóa như nôn, buồn nôn chiếm 10,4%. Tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn thần kinh ngoại vi – tê bì chân tay 8,3%. Tỉ lệ bệnh nhân viêm phổi chiếm 2,1%. Không có ghi nhận phản ứng truyền độ 3-4 với thuốc Rituximab.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Nghiên cứu của chúng tôi thấy độ tuổi mắc bệnh trung bình trong nghiên cứu là 30,75. Tỉ lệ giới nam và nữ tương đương nhau. Các thông số nhân trắc như chiều cao, cân nặng, BMI trong giới hạn bình thường của người Việt Nam. Đa số bệnh nhân có PS=1 do ảnh hưởng của hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên.

4.2. Lý do vào viện và đặc điểm tổn thương của bệnh nhân

Đa số các bệnh nhân vào viện vì có hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên chiếm 87%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các bệnh nhân có 1 tổn thương tạo khối lớn ở trung thất chiếm 56,2%. Kích thước hạch lớn nhất trung bình là 7,99 cm; tỉ lệ Bulky u >10cm chiếm 25%. Tỉ lệ bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch chủ trên chiếm 25%. Việc quản lý bệnh nhân mắc hội chứng hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên có thể gặp nhiều khó khăn vì khó đặt nội khí quản do áp lực cao cần thiết để duy trì đường thở. Hiện nay, xạ trị cấp cứu không còn cần thiết cho hầu hết bệnh nhân. Xạ trị trước khi sinh thiết có thể gây khó khăn cho chẩn đoán mô học và có thể ảnh hưởng đến việc đảm bảo an toàn khi hóa trị liệu do làm tổn thương tủy xương ở xương ức, xương sườn và cột sống. Các hướng dẫn điều trị hiện tại nhấn mạnh tầm quan trọng của chẩn đoán giải phẫu bệnh chính xác trước khi bắt đầu điều trị u lympho nguyên phát trung thất.

4.3. Hiệu quả phác đồ và tác dụng không mong muốn

4.3.1. Hiệu quả phác đồ

Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp hóa trị tấn công. Việc sử dụng xạ trị như một phần của liệu pháp điều trị còn nhiều tranh cãi và phụ thuộc phần lớn vào việc lựa chọn liệu pháp hóa trị tấn công và liệu bệnh có biểu hiện ngoài lồng ngực hay không. Việc lựa chọn phác đồ RDaEPOCH có tỉ lệ đáp ứng cao và sẽ giúp bệnh nhân tránh được xạ trị tuy nhiên sẽ làm tăng tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị hóa trị.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tại thời điểm đánh giá giữa đợt sau 3 chu kì hóa trị tỉ lệ đáp ứng đạt 100% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 43,8%. Tại thời điểm đánh giá

cuối đợt sau 6 chu kì hóa trị tỉ lệ đạt đáp ứng 100% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 75%. Các bệnh nhân trong nghiên cứu nếu đạt đáp ứng một phần sẽ được xạ trị vào tổn thương tồn dư để củng cố đáp ứng điều trị.

Nghiên cứu của Kieron Dunleavy (2013) điều trị RDaEPOCH trên 51 bệnh nhân PMBL cho kết quả tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 94%; tỉ lệ đáp ứng một phần 3,9% và có 1,9% bệnh nhân bị tiến triển. Phân tích sống thêm tại thời điểm 5 năm OS đạt 97% và EFS đạt 93% [4]. Nghiên cứu của Christopher Melani (2018) điều trị RDaEPOCH trên 93 bệnh nhân PMBL cho kết quả đánh giá PET/CT cuối đợt có 69% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn Deauville=1-3 và 21% bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần Deauville=4, 10% bệnh nhân bị bệnh tiến triển Deauville=5. Phân tích sống thêm tại thời điểm 8 năm cho thấy giữa nhóm PET âm tính Deauville=1-3 có sự cải thiện rõ rệt về EFS 96%><71,1% và OS 97,7%><84,3% so với nhóm PET dương tính Deauville=4-5 [6].

4.3.2. Tác dụng không mong muốn

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn theo đợt truyền hóa chất là 31,3%. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là hạ bạch cầu độ 3-4 chiếm 19,8%. Tỉ lệ sốt hạ bạch cầu chiếm 7,3%. Tỉ lệ tác dụng không mong muốn tiêu hóa như nôn, buồn nôn chiếm 10,4%. Tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn thần kinh ngoại vi – tê bì chân tay 8,3%. Tỉ lệ bệnh nhân viêm phổi chiếm 2,1%. Nghiên cứu của Kieron Dunleavy (2013) điều trị RDaEPOCH trên 51 bệnh nhân PMBL tất cả bệnh nhân được điều trị dự phòng bằng filgrastim và trimethoprim-sulfamethoxazole. Các tác dụng không mong muốn thường gặp là hạ bạch cầu và hạ tiểu cầu lần lượt xảy ra trong 50% và 6% chu kỳ, và bệnh nhân nhập viện vì sốt giảm bạch cầu trong 13 % chu kỳ [4].

V. KẾT LUẬN

Ứng dụng phác đồ RDaEPOCH trong điều trị U lympho nguyên phát trung thất đạt đáp ứng 100% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 75%. Phác đồ có tính an toàn chấp nhận được với tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn theo đợt truyền hóa chất là 31,3%; Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là hạ bạch cầu độ 3-4 chiếm 19,8%. Kết quả này có thể mở đầu cho việc ứng dụng rộng rãi điều trị phác đồ R-DaEPOCH cho các bệnh nhân U lympho tế bào B nguyên phát trung thất tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arnold S Freedman**. Primary mediastinal large B cell lymphoma. *Uptodate*. 2021:1-15.
2. **Andrew D.Z. et al**. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology - B-Cell lymphomas. *NCCN*. 2020:12-65.
3. **Wyndham H Wilson**. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002:2685-2693.
4. **Kieron Dunleavy**. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2013:1408–1416.
5. **Nirav N Shah**. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol*. 2018:534-544.
6. **Christopher Melani, Ranjana Advani, Mark Roschewski et al**. End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making. *Haematologica*. 2018;103:1-9.

BÁO CÁO BƯỚC ĐẦU THỰC TIỄN ĐIỀU TRỊ U LYMPHO TẾ BÀO B LỚN LAN TOẢ BẰNG PHÁC ĐỒ CÓ POLATUZUMAB VEDOTIN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

Phan Trúc[1,2], Nguyễn Thị Nga[1], Đào Thị Thu Trang[1], Âu Thu Trang[1], Yi Hyeon Gyu[1,2]

TÓM TẮT

U lympho tế bào B lớn lan toả (DLBCL) là một dạng u lympho tiến triển nhanh chiếm số lượng phổ biến nhất trong các ung thư hạch bạch huyết. Trong nhiều thập kỷ, R-CHOP vẫn là chủ lực để điều trị, đã chữa khỏi cho một số đáng kể bệnh nhân. Tuy vậy, 30-40% bệnh nhân vẫn tái phát/kháng trị, và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu của nhóm bệnh này, đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi, không đủ khả năng để điều trị tái tấn công và/hoặc ghép tế bào gốc tạo máu[1,2]. Polatuzumab vedotin là một liên hợp thuốc kháng thể, nhắm mục tiêu vào CD79a, một thành tố tất yếu của thụ thể tế bào B (BCR), đã đem đến một cục diện mới trong kiểm soát bối cảnh này. Chúng tôi báo cáo thực tế 02 trường hợp DLBCL lớn tuổi, kháng trị nguyên phát, sử dụng Polatuzumab vedotin đầu tiên tại BV ĐKQT Vinmec Times City. Một bệnh nhân nam 82 tuổi, vào viện trong bối cảnh thiếu máu tán huyết tự miễn với hạch toàn thân đặc biệt ở bụng gây chèn ép, giải phẫu bệnh và FISH phù hợp double-hit lymphoma, kháng trị nguyên phát sau 6 chu kỳ R-CHOP, đã đạt đáp ứng hoàn toàn sau phác đồ Pola-R-Bendamustine. Bệnh nhân còn lại, nam giới, 90 tuổi, vào viện trong bối cảnh hạch lớn vùng bẹn, chèn ép gây huyết khối hoàn toàn tĩnh mạch sâu chi dưới, sau 6 chu kỳ R-miniCHOP, bệnh tiến triển xâm lấn thần kinh trung ương; đã đạt lui bệnh với phác đồ Pola-R. Chúng tôi đánh giá rằng, phác đồ chứa Polatuzumab vedotin là trị liệu an toàn và tiềm năng cho các bệnh nhân DLBCL tái phát/ kháng trị trong thực hành tại Việt Nam.

Từ khóa: U lympho tế bào B lớn lan toả, DLBCL tái phát/ kháng trị, DLBCL lớn tuổi, polatuzumab, mục tiêu CD79a.

SUMMARY

INITIAL RESULTS OF USING POLATUZUMAB VEDOTIN FOR RELAPSE/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA IN VINMEC TIMES CITY HOSPITAL

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a rapidly progressive lymphoma that is the most common of all lymphomas. For decades, R-CHOP has remained the mainstay of treatment, having cured a significant number of patients. However, 30-40% of patients remain relapse/refractory, and are the leading cause of death in this group of diseases, especially in elderly patients who are ineligible to intensive treatment and/or hematopoietic stem cell transplantation. Polatuzumab vedotin is an antibody drug conjugate, targeting CD79a, an

[1]*Trung tâm Ung bướu – Huyết học, Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City*
[2]*Viện Khoa học Sức khỏe, Đại học VinUniversity*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Trúc
ĐT: 0764247121
Email: drtrucphan@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 19/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

essential component of the B-cell receptor (BCR), which offers a new perspective in the control of this setting. We report 02 cases of elderly DLBCL, primary refractory, using polatuzumab vedotin first at Vinmec Times City General Hospital. An 82-year-old male patient presented to the hospital in the setting of autoimmune hemolytic anemia with generalized lymphadenopathy, histopathology and FISH matching double-hit lymphoma, primary refractory after 6 cycles of R-CHOP, achieved a complete response following the Pola-R-Bendamustine regimen. The other patient, a male, 90 years old, was admitted to the hospital in the context of large inguinal lymph nodes, compression causing complete deep vein thrombosis of the lower extremities, after 6 cycles of R-miniCHOP, the disease progressed to invade the central nervous system; achieved remission with the Pola-R regimen. We assess that a regimen containing Polatuzumab vedotin is a safe and potential therapy for patients with relapsed/refractory DLBCL in practice in Vietnam.

Keywords: DLBCL, relapsed/refractory DLBCL, elderly DLBCL, polatuzumab, targeting CD79a.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào B lớn lan toả (DLBCL) là một dạng u lympho tiến triển nhanh chiếm số lượng phổ biến nhất trong các ung thư hạch bạch huyết. Trong nhiều thập kỷ, R-CHOP vẫn là chủ lực để điều trị, đã chữa khỏi cho một số đáng kể bệnh nhân. Tuy vậy, 30-40% bệnh nhân vẫn tái phát/kháng trị, và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu của nhóm bệnh này, đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi, không đủ khả năng để điều trị tái tấn công và/hoặc ghép tế bào gốc tạo máu.

Polatuzumab vedotin là một liên hợp thuốc kháng thể mới nhắm mục tiêu CD79b và monomethyl auristatin E (MMAE), là chất ức chế sự hình thành vi ống.[3] Sau khi liên kết với CD79b trên bề mặt tế bào B, thuốc được nội bào hóa và MMAE được giải phóng vào bên trong tế bào, gây ra sự chết theo chương trình và ức chế quá trình phân bào. Polatuzumab vedotin kết hợp với Bendamustine và rituximab (Pola-BR) gần đây đã được cấp phép để điều trị cho bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) tái phát hoặc kháng trị.[4]

Do giá thành, sự có sẵn cũng như tiếp cận thuốc gặp nhiều khó khăn ở Việt Nam. Bằng việc áp dụng quy trình phê duyệt thuốc đặc biệt cho từng trường hợp (SIQ), bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City đã bước đầu ứng dụng được Polatuzumab vedotin vào trị liệu và cho những kết quả bước đầu mà có thể làm tham khảo cho việc mở rộng ứng dụng cho bệnh nhân Việt Nam.

II. CA LÂM SÀNG

2.1. Bệnh nhân 1 (BN1)

Bệnh nhân nam, 82 tuổi, E-COG từ 1 đến 2, tiền sử đái tháo đường, đang kiểm soát tốt với thuốc uống. Bệnh nhân được chẩn đoán double-hit lymphoma giai đoạn IVB theo phân loại Ann-Arbor[5] với khối lớn ở ổ bụng chèn ép, kèm hạch ở trên và dưới hoành, tăng chuyển hóa ở amydal và tủy xương (Hình 1). Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy Ki67 >90%, dương tính với CD20, CD5, Bcl-2, C-myc(20%), âm tính với CD3, CD30, Bcl-6 (dương ổ và yếu), CD10, Cyclin D1, Tdt và EBV. Xét nghiệm lai miễn dịch phát huỳnh quang (FISH) dương tính với tái sắp xếp MYC và BCL6.

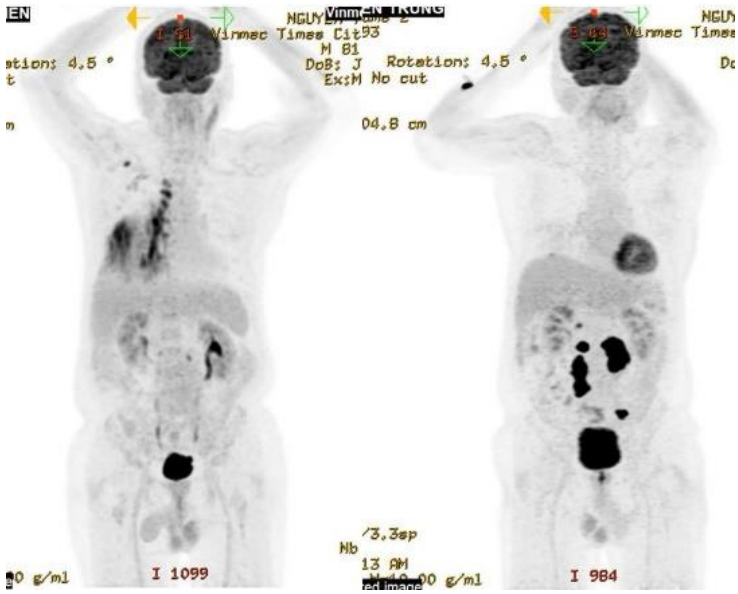
Bệnh nhân nhập viện trong bối cảnh sốt nhẹ, mất ngủ, tiểu ngắt quãng, nhiều lần, vã

mồ hôi nhiều và sụt cân (~5kg/2 tháng). Công thức máu có Hb tụt nhanh từ 121 g/L xuống 96 g/L trong 4 ngày với bạch cầu, tiểu cầu trong giới hạn bình thường. Ferritin 1776 µg/L; LDH 916 U/L; Bilirubin 43.1 µmol/L (gián tiếp 80%); xét nghiệm coomb trực tiếp dương tính (3+); coomb gián tiếp dương tính 2(+); các xét nghiệm hồng cầu trong phân và nước tiểu trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân chưa từng điều trị hay uống thuốc gì hiện tại ngoài đơn thuốc kiểm soát đái tháo đường đã sử dụng nhiều năm. Điều này phù hợp với một thiếu máu tán huyết qua cơ chế tự miễn, kiểm soát tạm ổn sau một đợt corticoid ngắn ngày. Siêu âm tim chưa phát hiện bất thường.



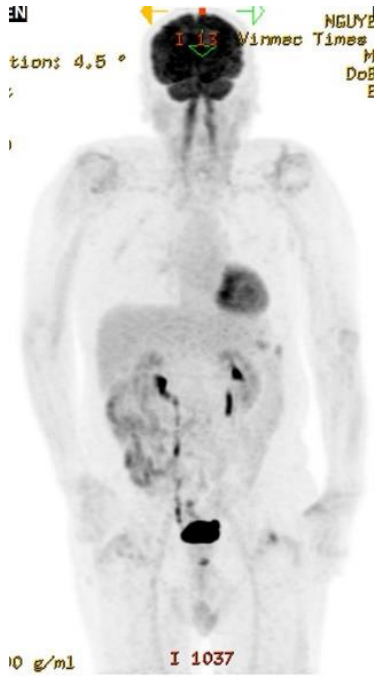
Hình 1. Hình ảnh PET/CT ngày 17/12/2021: Khối lớn sau phúc mạc, một số hạch to ở trên và dưới cơ hoành, tăng mạnh chuyển hóa FDG; kèm nghi ngờ tổn thương ngoài hạch ở amydal phải và hệ thống xương trục

Bệnh nhân được khởi động ban đầu với R-miniCHOP (rituximab 375 mg/m2, cyclophosphamide 400 mg/m2, doxorubicin 25 mg/m2, vincristine 1 mg/m2, prednisolone 40 mg/m2). Sau khi hoàn tất chu kỳ 1 không ghi nhận biến chứng, bệnh nhân được điều trị đủ liều R-CHOP (rituximab 375 mg/m2, cyclophosphamide 750 mg/m2, doxorubicin 50 mg/m2, vincristine 1.4 mg/m2, prednisolone 100mg). Qúa trình điều trị bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt, cấy nước tiểu có vi khuẩn E. Coli sinh ESBL, kiểm soát ổn định với Ertapenem. Bệnh nhân được chụp PET/CT sau 3 chu kỳ, cho thấy bệnh đáp ứng 1 phần (PR – partial response). Tuy nhiên, sau 6 đợt, các khối u tiến triển trở lại. (Hình 2).



Hình 2. Kết quả PET/CT sau 3 chu kỳ (trái) và sau 6 chu kỳ (phải), cho thấy bệnh tiến triển trở lại

Bệnh nhân được xác định kháng trị nguyên phát. Phác đồ Polatuzumab vedotin 1.8mg/kg phối hợp với rituximab 375mg/m2 và bendamustine 90mg/m2 được lựa chọn tiếp theo. Nhanh chóng bệnh nhân được nộp hồ sơ xin phê duyệt thuốc đặc biệt cho từng trường hợp (SIQ) và được chấp thuận. Polatuzumab vedotin đã nhập thành công và bắt đầu sử dụng cho bệnh nhân.



Hình 3. PET/CT sau 6 chu kỳ Pola-R-Bendamustine, đạt lui bệnh hoàn toàn, chuyển theo dõi ngoại trú

Kết quả đánh giá sau 3 chu kỳ, khối u biến mất hoàn toàn, bệnh nhân tiếp tục được hoàn tất 6 chu kỳ thuốc, xác định đạt lui bệnh hoàn toàn (CR – complete remission) (Hình 3). Bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt độ IV, ngắn ngày, tự hồi phục; kết thúc 3 đợt, có giảm nhẹ 3 dòng tế bào máu, được chọc tủy đánh giá, ghi nhận hình ảnh loạn sinh tủy nghi ngờ liên quan đến bendamustine. Bệnh nhân được giảm liều bendamustine còn 50mg/m2 từ các chu kỳ sau. Bệnh nhân được theo dõi ở ngoại trú, công thức máu hồi phục hoàn toàn sau 3 tháng ngưng điều trị. Hiện gần 1 năm theo dõi, bệnh nhân được chụp kiểm tra mỗi 3 tháng, chưa có dấu hiệu tái phát, lâm sàng ổn định, bệnh nhân tự sinh hoạt tại nhà.

2.2. Bệnh nhân 2 (BN2)

Bệnh nhân nam, 90 tuổi, tiền sử rung nhĩ mạn tính, không có thuốc dự phòng. Bệnh nhân được chẩn đoán u lympho tế bào B lớn lan tỏa, típ không trung tâm mầm (DLBCL, non-GCB) giai đoạn IVE theo Ann-Arbor, với hạch lớn ở hai bên cơ hoành, kèm xâm lấn tủy xương, màng phổi, ruột non (Hình 4). Kết quả hóa mô miễn dịch với tế bào u có Ki67 50%, dương tính CD30, Bcl-6, MUM1, âm tính với CD3 và CD10.

Bệnh nhân xuất hiện đau cách hồi ở chân trái 2 tuần trước nhập viện, sau đó không đi lại được và phù hai chân. Khám lâm sàng thấy các khối hạch lớn ở cổ, nách, bẹn, siêu âm ghi nhận huyết khối tĩnh mạch sâu ở hai chân. Ngoài ra bệnh nhân cũng vã mồ hôi nhiều và sụt ký. Công thức máu có huyết sắc tố và bạch cầu trong giới hạn bình thường, tiểu cầu 75 G/L; d-dimer 7112 ng/mL (PT, APTT, fibrinogen bình thường); LDH 628 U/L; Axit uric 475 µmol/L. Các xét nghiệm sinh hóa, vi sinh khác chưa có gì đặc biệt. Siêu âm tim chưa phát hiện bất thường. Bệnh nhân được khởi động chống đông heparin trọng lượng phân tử thấp liều điều trị, song hành với hóa chất, bắt đầu bằng R-miniCHOP. Bệnh nhân đạt đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ, tiếp tục được hoàn tất 6 đợt thuốc. Quá trình điều trị ghi nhận biến chứng gout cấp khớp gối, cải thiện với kháng viêm, colchicin.



Hình 4. PET/CT thời điểm chẩn đoán, với nhiều tổn thương tăng chuyển hóa cả trên và dưới hoành cũng như ngoài hạch, tập trung ở cao ở khu vực tiểu khung

Tuy nhiên, sau 6 chu kỳ, bệnh tiến triển với khối tổn thương hạ vị tăng kích thước, kèm nhiều tổn thương mới, với biểu hiện xâm lấn thần kinh trung ương (02 nốt nhỏ ngấm thuốc ở vỏ não thùy trán trái + thâm nhiễm thần kinh V hai bên). Phác đồ Polatuzumab-Rituximab được áp dụng (bỏ bendamustine do thể lực không đảm bảo).

Sau 2 chu kỳ thuốc mới, cộng hưởng từ sọ não không còn ghi nhận ngấm thuốc, giảm đáng kể mức độ ngấm dây thần kinh số V, giảm nhẹ kích thước các hạch ở phần thân trên CT-Scan, lâm sàng cải thiện (không còn yếu chi). Bệnh nhân đang trong thời gian tiếp tục trị liệu, chưa ghi nhận biến chứng đáng kể.



Hình 5. Đánh giá đáp ứng sau 6 chu kỳ R-miniCHOP

III. BÀN LUẬN

Chúng tôi trình bày hai trường hợp rất lớn tuổi (>80 tuổi) u lympho tế bào B lớn, lan tỏa, kháng trị nguyên phát sau phác đồ cổ điển R-(mini)CHOP. Cả hai đều được sử dụng phác đồ kế tiếp dựa trên Polatuzumab vedotin, và hiện vẫn sống, với đáp ứng được ghi nhận. Bệnh nhân DLBCL tái phát/kháng trị với R-CHOP có tiên lượng xấu với các chọn lựa điều trị tiếp theo hạn chế, đặc biệt trong bối cảnh Việt Nam.[1,2] Trong một nghiên cứu hồi cứu đoàn hệ quốc tế về u lympho không Hodgkin (SCHOLAR-1), các bệnh nhân sau điều trị bước 2 có thời gian sống không bệnh (EFS) chỉ 6.1 tháng.[6] Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài gần như là lựa chọn có cơ hội chữa khỏi duy nhất, dù rằng tỷ lệ cao tử vong không liên quan đến tái phát (35% sau 1 năm) và biến chứng ghép chống chủ cấp (aGVHD) độ 2–4 (30%) làm hạn chế lựa chọn này, chỉ cho một số nhỏ bệnh nhân[7].

Ngay cả khi bệnh nhân có thể là ứng viên của ghép tế bào gốc tạo máu và/hoặc liệu pháp CAR-T, việc bắc cầu để đạt được lui bệnh là một biện pháp cần thiết. Các chọn lựa hóa trị liệu tấn công đem đến rủi ro cao với hiệu quả hạn chế, cũng như độc tính tích lũy liều về sau cho các bệnh nhân, giới hạn cơ hội cho bệnh nhân DLBCL tái phát/ kháng trị. Điều này đặt ra câu hỏi lớn, về việc chọn lựa điều trị bước 2 như thế nào cho bệnh nhân DLBCL tái phát/ kháng trị, đặc biệt là ở người lớn tuổi/ bệnh kèm theo nhiều. Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối

chứng đã cho thấy hiệu quả nổi bật của phác đồ pola-BR trong việc cải thiện tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR), sống không tiến triển (PFS), và sống còn toàn bộ (OS) so với BR đơn độc[8].

Biến chứng thần kinh ngoại vi liên quan đến MMAE trong thành phần của polatuzumab vedotin có thể xảy ra, một phần vì nhiều bệnh nhân đã phơi nhiễm với vincristine hoặc platinum trong điều trị bước 1. Tuy nhiên, độc tính này thường ở mức thấp và có thể hồi phục, rất ít bệnh nhân phải đòi hỏi giảm liều hoặc trì hoãn điều trị. Biến chứng giảm bạch cầu hạt độ 3-4 cũng được quan sát trong phác đồ pola-BR với tỷ lệ cao hơn BR đơn độc, nhưng điều này không liên quan đến việc tăng nguy cơ nhiễm trùng hoặc truyền chế phẩm máu[8]. Pola-BR được xem như một phác đồ tiên tiến, hiệu quả để đáp ứng nhu cầu chưa được giải quyết cho các bệnh nhân DLBCL tái phát/kháng trị không đủ tiêu chuẩn ghép tế bào gốc. Thực tế chỉ 25% bệnh nhân điều trị phác đồ pola-BR đi tiếp được vào ghép.[8] Các đánh giá về hiệu quả của polatuzumab vedotin với các kết hợp khác trong bối cảnh tái phát/ kháng trị đang tiếp tục được diễn ra, hướng tới việc sử dụng polatuzumab vedotin thay thế vincristine trong phác đồ kinh điển R-CHOP (thử nghiệm POLARIX)[9].

IV. KẾT LUẬN

Do sự giới hạn ở 2 bệnh nhân, chúng tôi đề xuất rằng Pola-BR là một kết hợp mới hứa hẹn cho bệnh nhân DLBCL tái phát/ kháng trị, an toàn ở cả những bệnh nhân cao tuổi, và có hiệu quả trên cả bệnh lý xâm lấn thần kinh trung ương. Thời gian theo dõi dài hơn và các nghiên cứu tiếp theo cần được tiến hành để xác định các hiệu quả tối ưu của Polatuzumab vedotin với các kết hợp khác trong điều trị những nhóm bệnh khác nhau của u lympho tế bào B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vitolo U, Trnený M, Belada D, et al.** Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(31):3529–3537.
2. **Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al.** CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(4):235–242.
3. **Bai R, Pettit GR, Hamel E.** Binding of Dolastatin 10 to Tubulin at a Distinct Site for Peptide Antimitotic Agents Near the Exchangeable Nucleotide and Vinca Alkaloid Sites. *The Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(28):17141–17149.
4. **Deeks ED.** Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(13):1467–1475.
5. **Rosenberg SA.** Validity of the Ann Arbor Staging Classification for the non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer Treat Reports*. 1977;61(6):1023–1027.
6. **Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al.** Outcomes in Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results From the International SCHOLAR-1 Study. *Blood*. 2017;130(16):1800–1808.
7. **Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, et al.** Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):757–766.
8. **Sehn LH, Herrera AF, Christopher R, et al**. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(2):155-165.
9. **Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al**. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386:351-363.

BÁO CÁO CA BỆNH: SỬ DỤNG TẾ BÀO DÒNG CHẢY PHÂN TÍCH CÁC DẤU ẤN MIỄN DỊCH TẾ BÀO TRONG DỊCH NÃO TUỶ, GÓP PHẦN CHẨN ĐOÁN U LYMPHO TẾ BÀO T TRƯỞNG THÀNH TẠI NÃO

Đỗ Thị Vinh An[1], Đỗ Tuyết Nga[2], Nguyễn Thanh Tùng[2], Nguyễn Tuấn Tùng[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho tế bào T trưởng thành tại não là một bệnh lí hiếm gặp, một vài vị trí của các khối u tại não rất khó để có thể sinh thiết, phân tích dịch não tuỷ bằng kỹ thuật Flow cytometry để chẩn đoán U lympho thân não đã được công bố trong một vài nghiên cứu. **Phương pháp nghiên cứu:** ca bệnh có tê nửa người trái, chụp MRI có khối u tại thân não, được chẩn đoán TD-U lympho, dịch não tuỷ của bệnh nhân được dùng để phân tích huyết học, sinh hoá và phân tích các dấu ấn miễn dịch với các dấu ấn CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CyCD3, CD10, CD19, CD34, CD33. **Kết quả:** phân tích các dấu ấn miễn dịch cho thấy dấu ấn dòng T chiếm ưu thế chiếm 90% số tế bào có trong dịch não tuỷ, với các biểu hiện bất thường, kết hợp với hình thái tế bào dịch não tuỷ và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác, bệnh nhân được chẩn đoán u lympho tế bào T tại thân não (ATLL- Adult T-cell lymphoma leukemia). **Kết luận:** sử dụng kỹ thuật dòng chảy tế bào phân tích các dấu ấn miễn dịch trong dịch não tuỷ có thể giúp chẩn đoán được một số ca bệnh có tổn thương tại não nghi ngờ do u lympho.

Từ khóa: lymphoma, dịch não tuỷ, miễn dịch dòng chảy tế bào, u thân não, dấu ấn miễn dịch.

SUMMARY

CASE REPORT: DIAGNOSIS OF ADULT T-CELL LYMPHOMA BY ANALYZING CELLULAR IMMUNE MARKERS IN CEREBROSPINAL FLUID

Background: Mature T-cell lymphoma of the brain is a rare disease, some locations of brain tumors are difficult to biopsy and analyze CSF by Flow cytometry to diagnose of brain stem lyphoma has been published in several studies. **Research methods:** the patient had left hemiplegia, MRI had a tumor in the brain stem, and was diagnosed lymphoma, the patient's cerebrospinal fluid was used for hematology, biochemistry, and analysis. Immune markers with markers CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD10, CD19, CD20, CD34, CD33. **Results:** analysis of immunological markers showed that T-lineage characteristics were dominant, with abnormal expressions, combined with CSF cell morphology and other clinical and laboratory features, patient was diagnosed with brain stem T-cell lymphoma (ATLL). **Conclusion:** Using the Flowcytometry technique to analyze immune markers in cerebrospinal fluid can help diagnose

[1]*Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai*

[2]*Khoa Nội hệ tạo huyết - Bệnh viện Ung Bướu Trung ương 3*

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Vinh An

Email: vinhanbm@gmail.com

ĐT: 0903451615

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 21/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

some cases of brain lesions suspected of lymphoma.

Keywords: lymphoma, cerebrospinal fluid, immune flow cytometry, brain stem tumor, immune markers.

I. TỔNG QUAN

Bệnh bạch cầu/ung thư hạch tế bào T trưởng thành (ATLL) là một bệnh ung thư hạch tế bào T ngoại vi được phân thành 4 nhóm chính theo đặc điểm lâm sàng: cấp tính, u lympho, mãn tính và âm ỉ [1,2]. ATLL được phân thành 4 nhóm chính theo đặc điểm lâm sàng: cấp tính, u lympho, mãn tính và âm ỉ [1,2]. Virus T-Lymphotropic ở người type 1 (HTLV-1) là tác nhân gây ATLL [3]. Trong hầu hết các trường hợp, các tế bào ATLL được phát hiện ở thiết bị ngoại vi máu và/hoặc nhiều hạch bạch huyết và các tế bào ATLL thường dương tính với CD4 và CCR4 và âm tính với CD8 [4]. Các trường hợp bệnh nhân chỉ có tổn thương cơ quan không thuộc huyết học không có sự tăng sinh tế bào ATLL, máu ngoại vi và các hạch bạch huyết là khá hiếm. Tuy nhiên, sự xâm lấn não của các tế bào ATLL đôi khi được quan sát thấy trong quá trình hóa trị ở những bệnh nhân mắc bệnh cấp tính và u lympho loại ATLL [5]. Trong những trường hợp như vậy, việc chữa trị trở nên vô cùng khó khăn. Ở đây, chúng tôi báo cáo một trường hợp ATLL hiếm gặp với não là cơ quan đích chính mà không có sự tham gia của bất kỳ cơ quan nào khác với sự hiện diện một khối u tại thân não bệnh nhân.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân (BN) nam, 47 tuổi, vào viện vì tê nửa người (T) 1 năm, vào bệnh viện Ung bướu Trung Ương tháng 10/2022.

Tiền sử: viêm dạ dày đã điều trị, u tuyến yên 2005 đã điều trị thuốc không rõ, đái tháo đường mới phát hiện điều trị theo đơn thuốc Glucophase 500mg/ngày.

Bệnh sử: cách vào viện 1 năm bệnh nhân xuất hiện tê nửa người (T), không đau đầu, không nôn, không cứng gáy, không sốt, không vã mồ hôi, không sút cân, vào viện K Khoa Ngoại Thần Kinh không sinh thiết được do u ở thân não, chuyển Khoa Nội 7.

Lâm sàng bệnh nhân BN tỉnh; Glasgow: 15 điểm, không tăng áp lực nội sọ, tê nửa người (T), yếu chân 2 bên cơ lực 4/5 đi lại khó khăn; Hạch ngoại vi: không sờ thấy; Tim, phổi: bình thường, bụng mềm, mass (-).

LDH: 447 (UI/l);

URIC: 280 (nmol/l);

Glucose: 11,24 (nmol/l);

HbA1c: 9,1%;

Ure/creatinine: 2,9/60 (nmol/l);

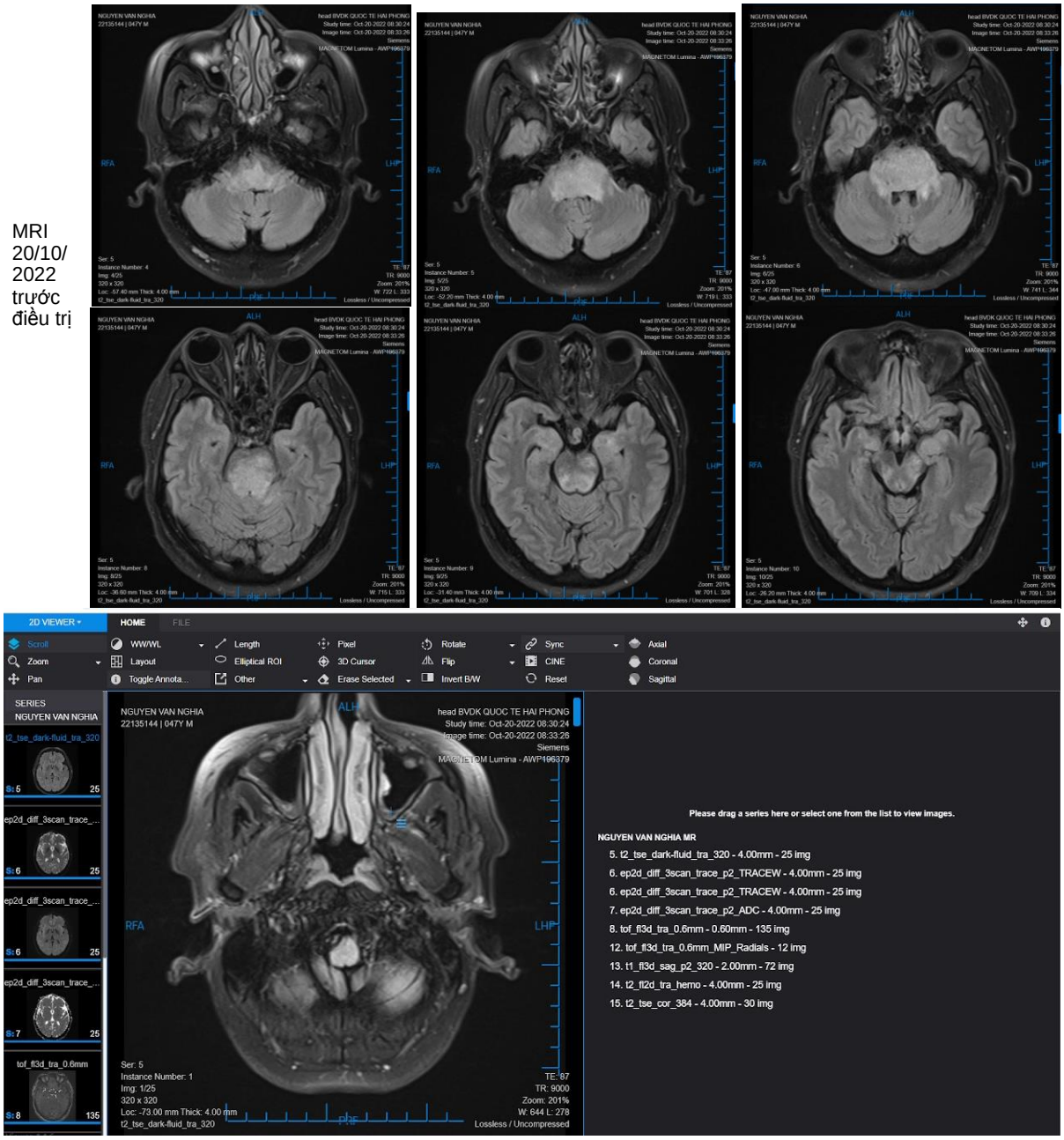
Mức lọc cầu thận: 151,63 ml/phút;

HBsAg (-), HCV (-), HIV(-);

Tủy đồ: bình thường.

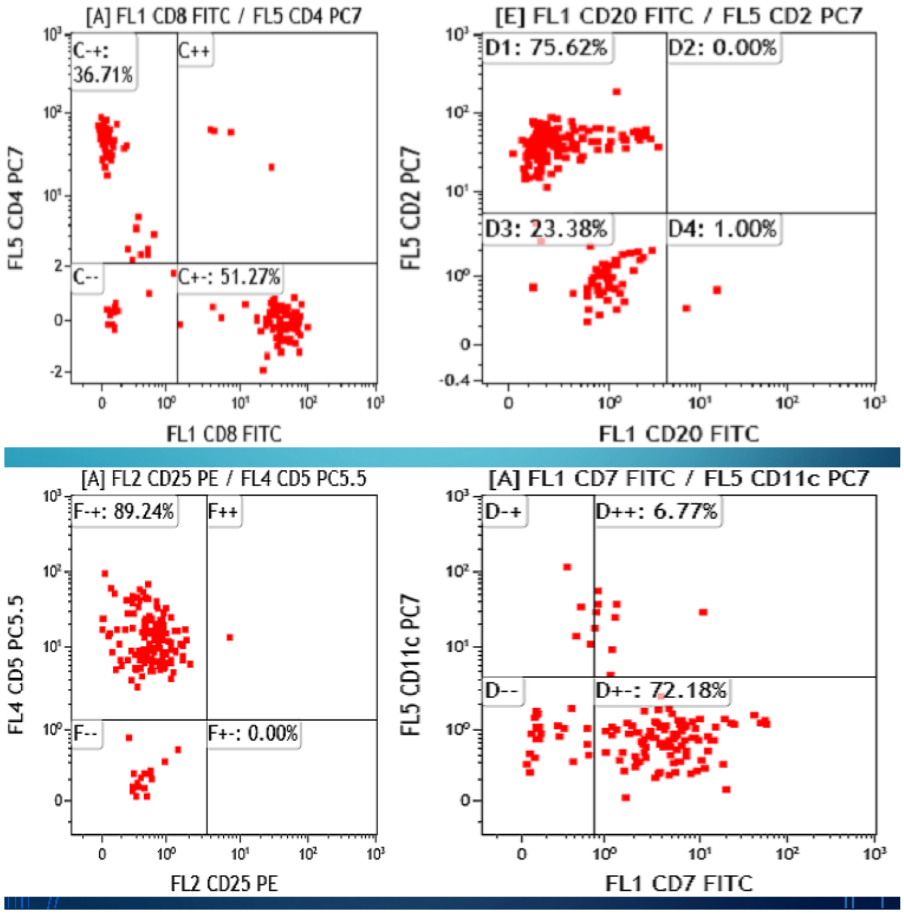
MRI sọ 20/10/2022: tổn thương cầu não 34x23mm tăng tín hiệu trên T2W, giảm tín hiệu trên T1W; sau tiêm ngấm thuốc mạnh, phù não rộng xung quanh CT ngực: xơ xẹp ngoại vi thùy trên phổi (T), cắt lớp tim phổi: bình thường, siêu âm tim: bình thường; EF 64 %; Điện tâm đồ: bình thường.

MRI 20/10/ 2022 trước điều trị



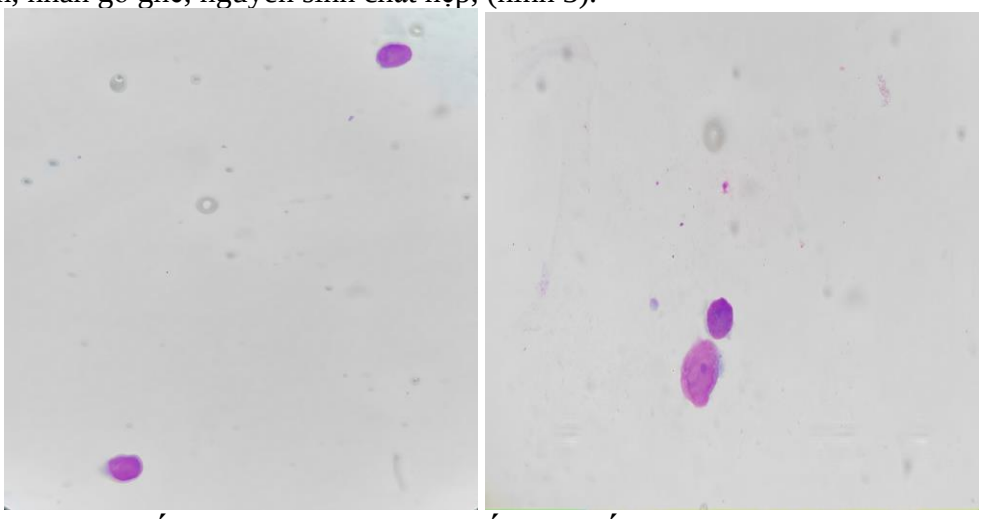
Hình 1. Hình ảnh khối u thân não trước điều trị

Giải phẫu bệnh não: không làm được do u ở vị trí thân não, dịch não tủy được lấy với số lượng dịch 2,5ml; làm các xét nghiệm soi tươi, đếm số lượng bạch cầu, nhuộm tiêu bản, một số chỉ số sinh hoá, trong 03g kể từ khi lấy dịch: trong, không màu, số lượng bạch cầu trong dịch não tuỷ 0,02 $x10^9$/l, không thấy hồng cầu khi soi tươi; protein: 0,603 (g/l)và glucose: 10,10 (nmol/l). CD2+CyCD3+CD4+CD5+CD7+CD45+; các dấu ấn dòng lympho B gồm CD10-CD20-CD79a âm tính.



Hình 2. Hình ảnh các CD dương tính trong dịch não tuỷ với CD20 chiếm 1%, CD2 chiếm 75%, CD5 chiếm 89,24%, CD7 chiếm 72%

Trên tiêu bản nhuộm tế bào học thấy xuất hiện các tế bào lympho bất thường, kích thước lớn, nhân gồ ghề, nguyên sinh chất hẹp, (hình 3).



Hình 3. Hình ảnh tế bào trên dịch não tuỷ, rất ít các tế bào lympho hình thái bình thường, chủ yếu gặp tế bào lympho kích thước lớn trong dịch não tuỷ

Kết hợp giữa các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân được chẩn đoán: U lympho non-Hodgkin nguyên phát thần kinh trung ương (não) (IELSG= 4 (PS, LDH, Protein DNT, u thân não); Khorana=1)/đái tháo đường.

Bệnh nhân được điều trị bằng Methotrexate- Prednisolon- Vincristin (MPV) x 2 chu kì và sau 2 chu kì bệnh có xu hướng rốt hơn (MRI 22/11/2022): Đám tổn thương cầu não nhỏ hơn về mặt kích thước, 32x21mm, bệnh nhân đỡ trạng thái tê bì tay chân, vận động dễ dàng hơn. Tuy nhiên, sau một thời gian ngắn và trải qua 5 chu kỳ MPV, bệnh nhân có tiến triển xấu hơn, khối thân não max 32x25mm ngấm thuốc mạnh và không đồng nhất; xuất hiện thêm tổn thương thùy thái dương trái 25x16mm ngấm thuốc không đồng nhất (CT toàn thân bình thường), sau đó chuyển sang xạ trị.

III. BÀN LUẬN

ATLL là một u lympho tế bào T ngoại vi; do đó, các hạch bạch huyết là các đích chính cho sự tăng sinh của các tế bào ATLL. Tuy nhiên, ATLL là một ung thư hạch có nhiều nguy cơ xâm lấn vào các tế bào khác, các cơ quan, chẳng hạn như da, gan, lá lách và phổi, thường được quan sát thấy khi chẩn đoán và trong quá trình hóa trị ở loại u lympho trên bệnh nhân ATLL [6]. Sự xâm lấn não đôi khi được quan sát thấy sau khi bắt đầu hóa trị, bệnh nhân ATLL có tổn thương trong các cơ quan không thuộc hệ thống huyết học mà không có sự tăng sinh tế bào ATLL trong máu ngoại vi và hạch bạch huyết rất hiếm. Tasuro Jo và cộng sự đã báo cáo trước đây một trường hợp hiếm hoi về sự xâm lấn rộng rãi và phá hoại của các tế bào ATLL vào mô cơ toàn thân [7]; Nhưng bệnh nhân này không có tế bào T lympho ác tính tăng sinh trong máu ngoại vi và các hạch bạch huyết, hình ảnh tuỷ đồ sinh máu bình thường. Lý do tại sao các tế bào ATLL chỉ xâm chiếm các tế bào không huyết học các cơ quan ở cả hai bệnh nhân là không rõ ràng.

Trong trường hợp bệnh nhân được nghiên cứu, phân tích dịch não tuỷ cho thấy quần thể lympho có kích thước lớn, nhân gồ ghề chiếm đa số và dương tính với CD2 và CyCD3 , CD5+CD7+, CD4 dương tính yếu hơn CD8, âm tính hoàn toàn với các dấu ấn dòng B lympho, đây là quần thể lympho bất thường. Bệnh nhân của chúng tôi cho thấy một mô hình khác nhau của các kháng nguyên bề mặt tế bào so với phần lớn bệnh nhân ATLL, khi phần lớn các trường hợp ATLL ghi nhận sự dương tính CD4 mạnh hơn biểu hiện các dấu ấn CD8. Tuy nhiên, sự khác biệt dấu ấn này cũng đã được ghi nhận trong nghiên cứu khác của Tasuro Jo, về một trường hợp được báo cáo khối u tại não của bệnh nhân sau khi sinh thiết não đươc chẩn đoán ATLL [8]. Dấu ấn CD34 âm tính cũng loại trừ được khả nặng một bệnh lí bạch cầu cấp xâm lấn thần kinh trung ương. Dấu ấn CD7 dương tính và CD25 âm tính cũng tương tự như nghiên cứu của Tasuro Jo và nghiên cứu về các biểu hiện các CD trên bệnh nhân ATLL của Husein H.Kaggi và của Tomoko Tamaki [9,10]; trên da của bệnh nhân không có tổn thương như các bệnh lí U lympho dòng T khác, không có hạch ngoại biên, hạch ổ bụng hoặc khối bất thường trong gan, lách, các virus đều âm tính, điều này đã giúp chúng tôi nghĩ tới đây là u lympho tế bào T thể ATLL. Lactate dehydrogenase của bệnh nhân khi nhập viện là 447 U/L, cho thấy khối u không phát triển quá nhanh, điều này cũng có thể phù hợp với diễn biến lâm sàng, bệnh nhân đến bệnh viện sau một năm tê nửa người do khối u chèn ép. Đây có thể là

lý do thiếu tăng sinh tế bào ATLL trong máu ngoại vi và các hạch bạch huyết. Theo Tatsuro Jo và cộng sự, có thể các tế bào ATLL đã xâm lấn não và sinh sôi nảy nở chậm, trốn tránh sự giám sát miễn dịch do hàng rào máu não; cuối cùng, các tế bào hình thành một phạm vi rộng tổn thương.

Mặc dù được coi là một trong các tiêu chuẩn để chẩn đoán ung thư hạch tại thần kinh trung ương, xét nghiệm tế bào học dịch não tủy (CSF) cho độ nhạy thấp với tỷ lệ âm tính giả từ 20% đến 60%. Lý do: Số lượng tế bào ung thư hạch ít do kích thước mẫu nhỏ, khó phân biệt các tế bào ung thư hạch từ các tế bào lympho CSF phản ứng, việc sử dụng corticosteroid thường xuyên ở những bệnh nhân có triệu chứng và không thể lấy mẫu gần vị trí giải phẫu của ung thư hạch đều góp phần làm cho độ nhạy kém. Trong ca bệnh của chúng tôi, hình thái các tế bào lympho trong dịch não tuỷ với các đặc điểm bất thường lưới màu trên nhân, kích thước lớn, không nghĩ tới hình ảnh lympho phản ứng; kết hợp với đặc điểm lâm sàng và dấu ấn miễn dịch các tế bào lympho tại dịch não tuỷ đã hướng chúng tôi nghĩ tới sự xâm lấn của các tế bào lympho T vào dịch não tuỷ. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng tế bào học dòng chảy CSF cải thiện đáng kể độ chính xác trong chẩn đoán thâm nhiễm thần kinh trung ương của ung thư hạch, kỹ thuật này có thể phát hiện các tế bào B bất thường trong dịch não tuỷ ở mức thấp 0,9%, so với độ nhạy 5% chỉ bằng hình thái học. Ở những bệnh nhân có nghi ngờ lâm sàng cao đối với u lympho tại não, việc gửi dịch não tuỷ cho cả tế bào học và phân tích tế bào học dòng chảy (FCA) hiện được khuyến nghị bởi Hiệp hội Ung thư Mỹ [11]. Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, u não nghi ngờ U lympho nằm ở vị trí không sinh thiết được, như tại thân não, việc phân tích tế bào dòng chảy đã thực sự đem lại hiệu quả trong chẩn đoán bệnh u lympho tại não.

U lympho thuộc hệ thống thần kinh trung ương thường có tỷ lệ thấp, chiếm khoảng 5% tổng số U lympho, trong đó gặp chủ yếu là u lympho tế bào B [12], trong một nghiên cứu lớn tại Mỹ, có khoảng 2% u lympho tại thần kinh trung ương là u lympho tế bào T [13]. Điều trị u lympho tế bào T sử dụng phác đồ methotrexate- prednisolon- vinscristin, và thường có thời gian sống trung bình là 25 tháng [14]. Trong ca bệnh của chúng tôi, sau quá trình điều trị với 2 chu kỳ MPV, bệnh nhân cũng đã có tiến triển rõ ràng, với kích thước khối u nhỏ đi, bệnh nhân cũng cảm thấy đỡ cảm giác tê nửa người trái hơn. Tuy nhiên, sau 5 chu kì điều trị, bệnh nhân lại tiến triển xấu đi, xuất hiện thêm vùng tổn thương thứ hai tại não, và hiện đã được chuyển xạ trị. Diễn biến nhanh của bệnh nhân cũng phù hợp với các ghi nhận về tiến triển của bệnh ATLL, đặc biệt là các ca bệnh được phát hiện khôi u tại não [14].

IV. KẾT LUẬN

Phương pháp tế bào học dòng chảy của dịch não tủy (CSF) được sử dụng riêng lẻ hoặc như một công cụ hỗ trợ cho tế bào học để tăng độ nhạy của việc phát hiện u lympho hệ thần kinh trung ương (CNS). Ở những bệnh nhân có nghi ngờ lâm sàng cao đối với u lympho tại não, nên dùng dịch não tuỷ cho cả tế bào học và phân tích tế bào học dòng chảy (FCA) để xác định căn nguyên của u lympho tại não một cách kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H.** Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. Blood.1977;50(3):481-92.
2. **Shimoyama M.** Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol. 1991;79(3):428-37.
3. **Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al.** Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA.1981;78(10):6476-80.
4. **Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, Inagaki H, Takatsuka Y, Kusumoto S,et al.** Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. Clin Cancer Res. 2003;9(10 Pt 1):3625-34.
5. **Hashiguchi T, Tara M, Niina K, Higuchi I, Arimura K, Osame M, et al.** Adult T-cell Leukemia (ATL) Cells which Express Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) and Infiltrate into the Central Nervous System. InternMed. 2002;41(1):34-8.
6. **Uchiyama T.** Adult-cell leukemia. Blood Rev. 1988;2(4):232-38.
7. **Tatsuro Jo, Shigematsu K.** Extensive and destructive invasion of adult T-cell leukemia/lymphoma cells into systemic muscular tissues. Blood.2014;124(10):1690
8. **Tatsuro Jo, Masatoshi Matsuo, Jun Taguchi and Kazuto Shigematsu.** Brain Tissue Selectively Attacked by Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Cells: A Case Report. Clinics in Oncology- 2019, Vol 4, 1675-1676.
9. **Huseini H. Kagdi,Maria A. Demontis, Paul A. Fields, Juan Carlos Ramos, Charles R. M. Bangham, Graham P. Taylor.** Risk stratification of adult T-cell leukemia/lymphoma using immunophenotyping. Cancer Medicine 2017 Jan; 6(1): 298-309. Doi: 10.1002/cam4.928.
10. **Tomoko Tamaki, Kennosuke Karube, Shugo Sakihama, Yuma Tsuruta, Ryoko Awazawa et al.** Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Modern Pathology. 2023 Aug, Vol 36(8) doi: 10.1016/j.modpat.2023.100169
11. **M Dungerwalla , N Osuji, A D Waldman, F Al Jehani, A Mehta, R Tailor, A Wotherspoon, G Cogill, E Matutes.** Isolated central nervous system involvement in adult T-cell lymphoma/leukaemia. Brazil J Haematol. 2005 Aug;130(4):511-5
12. **Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapierre F.** Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. J Neurosurg. 2000;92:261–266. doi: 10.3171/jns.2000.92.2.0261
13. **Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouvet A, Barbui T, Cavalli F, Blay JY.** A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. Neurology. 2002;58:1513–1520
14. **Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP, Poortmans P, Thiel E, Jahnke K, Abrey LE, Neuwelt E, Tsang R, Batchelor T, Harris N, Ferreri AJ, Ponzoni M, O'Brien P, Rubenstein J, Connors JM.** Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. J Clin Oncol. 2005;23:2233–2239. doi: 10.1200/JCO.2005.07.109.

BÁO CÁO CA BỆNH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO T HIẾM GẶP: BIẾN THỂ U HẠT - GRANULOMATOUS SLACK SKIN

Nguyễn Lan Phương[1], Vũ Đức Bình[1], Nguyễn Thị Thảo[1]

TÓM TẮT

Biến thể u hạt (Granulomatous Slack Skin - GSS) là một dưới nhóm rất hiếm gặp của u lympho không Hodgkin tế bào T ở da. Bệnh đặc trưng bởi sự tiến triển chậm, các tổn thương da dưới dạng các khối lỏng lẻo, đặc biệt tại các vùng nếp gấp của cơ thể. Hiện nay, chưa có phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho căn bệnh này. Một số phương pháp hiện được áp dụng như phẫu thuật, corticoid, hóa trị. Chúng tôi xin báo cáo ca bệnh nhân chẩn đoán GSS điều trị hiệu quả với corticoid tại viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

Từ khóa: U lympho tế bào T ở da, Granulomatous Slack Skin.

SUMMARY

REPORTING A CASE STUDY: A RARELY T CELL NON HODGKIN LYMPHOMA: GRANULOMATOUS SLACK SKIN

Granulomatous Slack Skin (GSS) is a very rare subtype of T cell cutaneous lymphoma. It is characterized by slow progression, skin lesions in the form of gliding masses, particularly in the flexural areas of the body. Currently, there is no standard treatment for this disease. Some methods are currently applied such as surgery, corticosteroids, chemotherapy. We would like to report a patient was diagnosised GSS who was effectively treated with corticosteroids at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Keywords: T cell cutaneous lymphoma, Granulomatous Slack Skin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

GSS là một dưới nhóm rất hiếm gặp của u lympho tế bào T ở da[2]. Bệnh thường gặp ở nam giới trong khoảng 30 đến 40 tuổi, với tuổi trung bình chẩn đoán là 37 tuổi[5]. GSS đặc trưng bởi sự tiến triển chậm, tổn thương da xuất hiện dưới dạng các khối lỏng lẻo, ban đỏ, đặc biệt ở các vùng nếp gấp cơ thể[1]. Đặc điểm mô bệnh học với sự thâm nhiễm dày đặc của các tế bào lympho ở lớp hạ bì hoặc mô dưới da, mất các sợi đàn hồi. Những bệnh nhân này thường liên quan đến các bệnh lý ác tính có sự tăng sinh lympho trước hoặc sau đó, đặc biệt là U sùi dạng nấm (Mycosis fungoides - MF) hoặc u lympho Hodgkin[2, 5]. Chẩn đoán phân biệt chính được đặt ra vẫn là Mycosis fungoides vì có sự chồng chéo nhau về mặt mô bệnh học[6]. Một số phương pháp điều trị hiện nay như phẫu thuật, corticoid tại chỗ hoặc toàn thân, liệu pháp ánh sáng, hóa trị, tuy nhiên, chưa có phương pháp nào được coi là tiêu chuẩn[4,5].

Chúng tôi xin báo cáo ca bệnh bệnh nhân (BN) nữ, 62 tuổi được chẩn đoán GSS và quá trình điều trị, kết quả của bệnh nhân tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thảo
ĐT: 0347825565
Email: thaobg1602@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 01/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

II. BÁO CÁO CA BỆNH

BN nữ, 62 tuổi, tiền sử viêm dạ dày nhiều năm đã điều trị ổn định. BN nhập Viện Huyết học ngày 19/11/2021 với lý do xuất hiện nhiều khối dạng hạt ở cẳng chân và đùi hai bên. 3 tháng trước nhập viện, BN xuất hiện một khối dạng hạt ở mắt cá chân trái, không sưng đau, ra nhiều mồ hôi về đêm, BN chưa khám và điều trị gì. 1 tháng sau, các hạt xuất hiện nhiều lên, dọc mặt sau cẳng chân và đùi hai bên, BN không sốt, không gầy sút cân, đi khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội được sinh thiết khối hạt ở cẳng chân phải chẩn đoán theo dõi Lao hạch, chuyển bệnh viện Phổi Trung ương. Tại bệnh viện Phổi Trung ương, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực không phát hiện hạch bất thường, sinh thiết khối hạt tại vị trí gối phải làm giải phẫu bệnh chẩn đoán TD U lympho => Chuyển Viện Huyết học.

Khám lâm sàng cho thấy BN tỉnh, không sốt, không thiếu máu, không xuất huyết dưới da. Gan, lách, hạch ngoại vi không sờ thấy. Có 3 khối dạng hạt quanh mắt cá chân trái, nhiều hạt mặt sau cẳng chân và đùi hai bên, kích thước khoảng 0.5 x 1cm, chắc, di động, không đau, các hạt nằm dưới da, không nổi gồ trên bề mặt da, không thay đổi sắc tố da xung quanh.

Bảng 1. Các kết quả cận lâm sàng

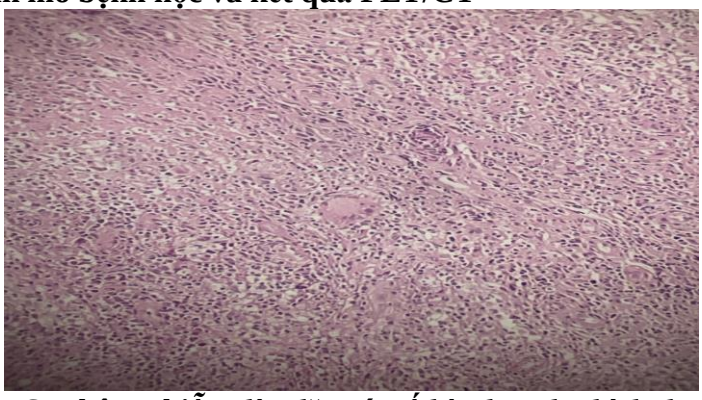
Xét nghiệm	Kết quả
Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi	Hb 134g/l, Tiểu cầu 333G/l, Bạch cầu 7.28G/l (N 70%, L 21%, M 7%, Eo 2%),
Sinh hóa máu	Ure 7.6mmol/L, glucose 8.6mmol/L, creatinin 87µmol/L, a.uric 284µmol/L, LDH 329U/L, B2M 1.58mg/L, bilirubin toàn phần 6.4µmol/L, protein toàn phần 70.3g/L, albumin 44.6g/L, globulin 25.7g/L, A/G 1.74, ferritin 156.2ng/mL, sắt huyết thanh 16.4µmol/L, calci ion 1.23mmol/L, calci toàn phần 2.44mmol/L, AST 22U/L, ALT 23U/L, GGT 9.5U/L, Na/K/Cl 141/3.49/103
Đông máu huyết tương	Fibrinogen 3.45g/l, PT 99%, rAPTT 0.93, rTT 0.99, D-Dimer 527
Vi sinh	HBV, HCV, HIV âm tính, CMV IgM âm tính, CMV IgG dương tính, EBV IgG dương tính, EBV IgM âm tính
Định nhóm ABO, Rh	O^+
Huyết tủy đồ	Số lượng tế bào tủy 81G/l. Mật độ tế bào tủy bình thường.
Sinh thiết tủy xương	Không thấy xâm lấn tủy.
Công thức nhiễm sắc thể tủy xương	46, XX

Bệnh nhân sau đó được hội chẩn lại lam sinh thiết hạt gối phải tại Viện huyết học, do trên lam sinh thiết thấy xuất hiện 1 số tế bào kích thước lớn, sau đó được gửi tiêu bản hội chẩn tại bệnh viện K3 và trung tâm MD-Anderson kết luận Granulomatous Slack Skin.

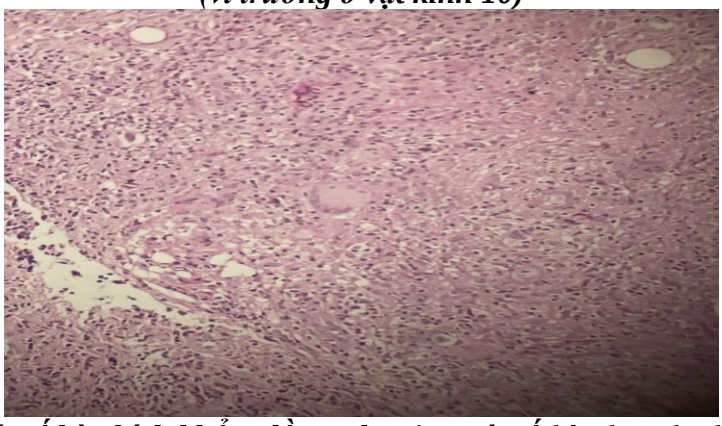
Bảng 2. Kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch sau khi hội chẩn tiêu bản và PET/CT

Xét nghiệm	Kết quả
Giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch	Trên nền tế bào lympho nhỏ, gặp rải rác tế bào kích thước lớn, một số có hai nhân, hạt nhân rõ, nguyên sinh chất rộng. Gặp một số tế bào khổng lồ. Tăng đại thực bào, tăng sinh mạch. + Tế bào kích thước lớn, có hai nhân dương tính với CD30, CD15 rải rác, âm tính với LCA, CD3, CD20, EBV, PAX5. + Đại thực bào và tế bào khổng lồ dương tính với CD68 + Ki67 dương rải rác. ⇨ Hình ảnh phù hợp với U lympho không Hodgkin tế bào T (type Granulomatous Slack Skin).
PET/CT	Không thấy hình ảnh bất thường từ phần trên cơ thể từ sọ não đến tiểu khung. Xuất hiện rất nhiều hạt nằm trong tổ chức dưới da từ cổ chân hai bên lan lên cẳng chân, đùi hai bên, hạt cao nhất ngang mức nếp lằn mông hai bên, hạch tương đối đối xứng hai bên, các hạt này kích thước dưới 10mm, tăng chuyển hóa với SUVmax 16.76 => Nhiều hạt tổ chức dưới da từ nếp lằn mông hai bên đến cổ bàn chân hai bên tăng chuyển hóa ác tính.

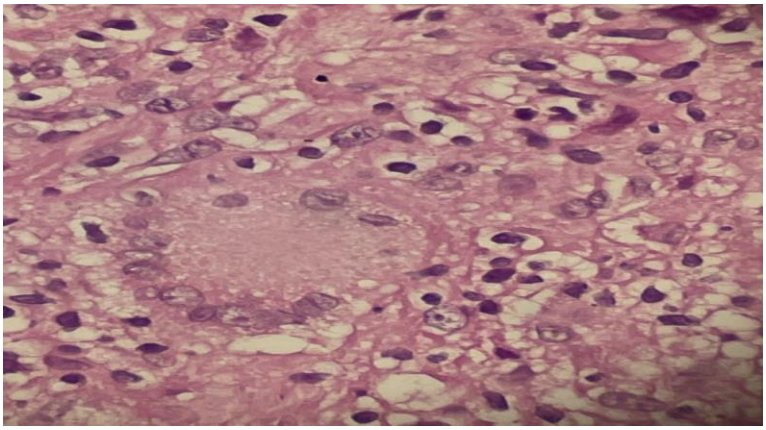
Một số hình ảnh mô bệnh học và kết quả PET/CT



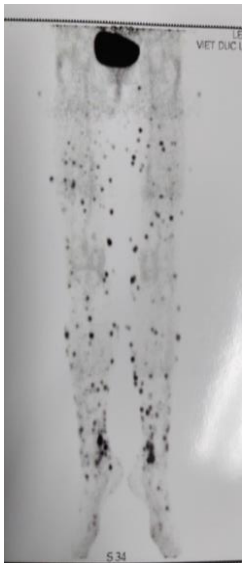
Hình 1. Sự thâm nhiễm dày đặc các tế bào lympho kích thước nhỏ (vi trường ở vật kính 10)



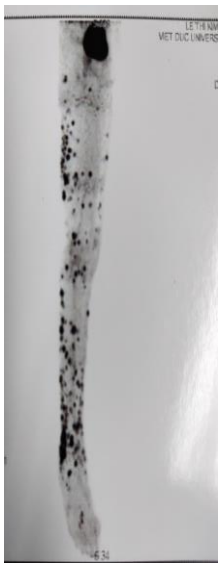
Hình 2. Rải rác tế bào kích khổng lồ xen kẽ giữa các tế bào lympho kích thước nhỏ (vi trường ở vật kính 10)



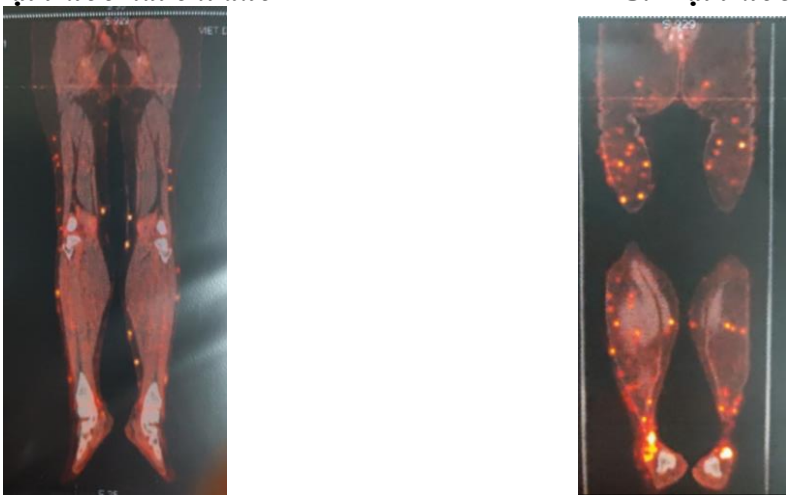
Hình 3. Tế bào khổng lồ đa nhân chứa các tế bào lympho không điển hình (vi trường ở vật kính 40)



Hình 4. Mặt trước hai chi dưới



Hình 5. Mặt trước chân (P)



Hình 6. Mặt trước và mặt sau hai chi dưới trên PET/CT

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là U lympho không Hodgkin tế bào T type Granulomatous Slack Skin, giai đoạn 1, IPI 0 điểm. BN sau đó được bắt đầu điều trị với Methylprednisolon 16mg/ngày. Sau 6 ngày dùng thuốc, các hạt mặt sau đùi nhỏ dần, mềm hơn, hạt quanh mắt cá chân T mềm hơn, giảm kích thước. Sau 10 ngày, các hạt nhỏ mặt sau đùi dần mất đi, hạt mắt cá chân T giảm nhiều kích thước. Sau 1 tháng, BN được hẹn tái khám, các hạt mặt sau đùi không còn, còn 1 hạt nhỏ khoảng 3mm tại mắt cá chân trái, BN được tiếp tục duy trì Methylprednisolon 16mg/ngày. Sau 3 tháng, không sờ thấy các hạt trên lâm sàng. Giảm liều Methylprednisolon xuống còn 8mg, duy trì đến hết tháng thứ 6. BN được cho chụp lại PET/CT (04/2022) không phát hiện các hạt tăng chuyển hóa bất thường tổ chức dưới da chi dưới hai bên cũng như các phần còn lại của cơ thể, đáp ứng hoàn toàn với điều trị.

BN đi khám định kì 1 tháng/lần, trong 1 năm đầu tiên, hiện tại sau 17 tháng kể từ thời điểm chẩn đoán, BN hoàn toàn ổn định, không xuất hiện các tổn thương mới trên lâm sàng.

III. BÀN LUẬN

Theo sự đồng thuận gần đây của WHO-EORTC, GSS được phân loại là một dưới nhóm hiếm gặp của MF với biểu hiện lâm sàng không rõ ràng[6]. GSS được đặc trưng bởi các mảng ban đỏ hoặc tím, không đau với bề mặt teo, đôi khi bong vảy nhẹ. Nó thường xuất hiện ở các vùng nếp gấp của cơ thể như nách, bẹn. Các tổn thương ngoài da khác đặc biệt như lách, hạch bạch huyết rất ít gặp, trong khi đó thâm nhiễm niêm mạc phế quản có thể xảy ra[4, 7]. Kích thước các mảng tổn thương tăng dần trong vòng vài năm, hình thành các nếp gấp lỏng lẻo dưới da, loét đôi khi có thể xảy ra[1, 5]. Bệnh nhân của chúng tôi xuất hiện các hạt không đau dưới da, không thay đổi sắc tố da, tập trung chủ yếu ở hai chi dưới cho thấy một biểu hiện lâm sàng không điển hình của bệnh.

Về mô bệnh học, GSS biểu hiện sự thâm nhiễm dày đặc của các tế bào lympho nhỏ, không điển hình ở hạ bì và mô dưới da, một đặc trưng điển hình của thể bệnh này là các tế bào khổng lồ đa nhân (chứa 20 – 30 nhân phân bố ở gần ngoại vi tế bào), elastophagocytosis, đây là những đặc điểm mô học chính giúp chẩn đoán phân biệt với MF. Ngoài ra, sự giảm hoặc mất các sợi đàn hồi có thể được quan sát thấy, dẫn đến hình thành các mô lỏng lẻo dưới da. Hóa mô miễn dịch cho thấy một kết quả tương tự MF (tế bào lympho không điển hình, T hỗ trợ, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^-$, $CD20^-$, $CD30^+$, $CD5^-$, $CD7^-$)[3, 4].

Chẩn đoán phân biệt chính được đặt ra cho GSS vẫn là MF. Một nghiên cứu đa trung tâm do WHO/EORTC thực hiện đã kết luận rằng tồn tại sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng giữa hai thực thể này, nhưng kết quả mô học của chúng trùng lặp nhau. Do đó, không thể phân biệt chúng chỉ dựa trên cơ sở mô bệnh học. Sự lỏng lẻo của da ở những vùng nếp gấp chỉ được tìm thấy ở GSS. Sự hiện diện của elastophagocytosis là đặc trưng hơn của GSS, tuy nhiên, nó cũng có thể được quan sát thấy ở MF[6]. Ngoài ra, chúng cũng khác nhau về mặt tiên lượng và tiến triển của bệnh: MF bị hạn chế hơn với tỷ lệ sống sót chung sau 5 năm là 66%, không giống như GSS vốn không rõ ràng[9].

GSS không gây ra các nguy hiểm đe dọa tính mạng, nhưng có có thể tiến triển thành các bệnh lý ác tính hơn như u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, bệnh mô bào Langerhans, MF, hay lơ xê mi cấp. Do đó, bệnh cần phải được theo dõi liên tục để tránh các diễn biến bất lợi và tử vong cho bệnh nhân[6, 7, 8].

Nhiều lựa chọn điều trị cho GSS đã được mô tả, chẳng hạn như corticosteroid tại chỗ và toàn thân, tia UV, xạ trị, liệu pháp kết hợp

thuốc, thuốc ức chế miễn dịch như azathioprine, thuốc điều hòa miễn dịch như interferon alpha, cũng như các liệu pháp kết hợp khác. Tuy nhiên, không có liệu pháp nào trong số này mang lại kết quả khả quan lâu dài. Phẫu thuật cắt bỏ da thừa với mục đích thẩm mỹ có nguy cơ tái phát bệnh[4,5,6,8]. Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán GSS dựa trên các đặc điểm lâm sàng với tổn thương da không điển hình dạng u hạt, bệnh tiến triển lâu dài, không rầm rộ, mô bệnh học cho thấy sự thâm nhiễm dày đặc của các tế bào lympho nhỏ ở hạ bì và các tế bào khổng lồ đa nhân, hóa mô miễn dịch dương tính với CD30, âm tính với CD3, CD20, đáp ứng tốt với corticoid và hiện tại bệnh nhân ổn định, tiếp tục được theo dõi liên tục.

IV. KẾT LUẬN

GSS là một dưới nhóm hiếm gặp của MF, với các biểu hiện lâm sàng không rõ ràng. Bệnh đặc trưng bởi các tổn thương dạng mảng tím hoặc đỏ trên da tại các vùng nếp gấp của cơ thể, diễn biến trong thời gian dài, không gây các nguy hiểm đe dọa tính mạng. Mô bệnh học được đặc trưng bởi sự xuất hiện của các tế bào khổng lồ đa nhân trên nền thâm nhiễm dày đặc các tế bào lympho nhỏ không điển hình ở hạ bì. Hiện có nhiều phương pháp điều trị khác nhau, GSS cho thấy sự đáp ứng tốt với corticoid toàn thân.

V. KIẾN NGHỊ

Do nguy cơ tiến triển thành các bệnh lý ác tính hơn như u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, MF, do đó bệnh cần được theo dõi liên tục để tránh các rủi ro xảy ra và can thiệp kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Balus L, Bassetti F, Gentili G.** Granulomatous Slack Skin. *Archives of Dermatology*. 1985;121(2):250-252. doi: 10.1001/archderm.1985.01660020108030
2. **Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al.** WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2005;32(10):647-674. doi:10.1111/j.0303-6987.2005.00495.x
3. **da Motta LM, Soares CT, Nakandakari S, da Silva GV, Nigro MHMF, Brandão LSG.** Granulomatous slack skin: a rare subtype of mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):694-697. doi:10.1590/ abd1806-4841.20175099
4. **Goldsztajn KO, Moritz Trope B, Ribeiro Lenzi ME, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M.** Granulomatous slack skin. Histopathology diagnosis preceding clinical manifestations by 12 years. *J Dermatol Case Rep*. 2012;6(4):108-112. doi:10.3315/jdcr.2012.1117
5. **Haselen CW van, Toonstra J, Putte SJC van der, Dongen JJM van, Hees CLM van, Vloten WA van.** Granulomatous Slack Skin. *DRM*. 1998;196(4):382-391. doi:10.1159/ 000017929
6. **Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, et al.** Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin: A Multicenter Study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Archives of Dermatology*. 2008; 144(12): 1609-1617. doi:10.1001/ archdermatol.2008.46
7. **Le T, Pierard G.** Granulomatous slack skin syndrome and Hodgkin's disease. *Ital Gen Rev Dermatol*. 1986;23:48-49
8. **Noto G, Pravatà G, Miceli S, Aricò M.** Granulomatous slack skin: report of a case associated with Hodgkin's disease and a review of the literature. *Br J Dermatol*. 1994;131(2): 275-279. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08505.x
9. **Sheng Y, Chen L, Huang Z, et al.** Granulomatous slack skin: assessment of disease progression and treatment response using positron emission tomography/computed tomography. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(6):455-458. doi:10.3816/CLM. 2009.n.089

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO Ở TRẺ EM CÓ NHIỄM SẮC THỂ PHILADELPHIA TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Hưng Tiến[1], Võ Thị Thanh Trúc[1], Cai Thị Thu Ngân[1], Nguyễn Thị Thu Hậu[1], Phan Thị Xinh[2], Phù Chí Dũng[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) ở trẻ em có nhiễm sắc thể (NST) Philadelphia tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (BV TMHH) từ 2016 – 2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu. **Đối tượng nghiên cứu:** 20 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán BCCDL có NST Philadelphia nhập viện tại BV TMHH, từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2021 thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh. **Kết quả:** Với thời gian theo dõi trung vị là 21,9 tháng, tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tấn công là 95%. 60% BN có kết hợp Imatinib trong hóa trị. Tỷ lệ BN đạt MRD âm tính sau điều trị tấn công là 60% trong đó nhóm BN có kết hợp Imatinib đạt được MRD âm tính sau tấn công tốt hơn so với nhóm không có Imatinib (p=0,001). OS và DFS 2 năm chung của nhóm nghiên cứu lần lượt là 46,4±28,8% (KTC 95%) và 21,1±32,3% (KTC 95%). Trong đó, phác đồ có kết hợp Imatinib góp phần cải thiện OS – 2 năm, 80,2±2,8% so với 25±15,3% (KTC 95%) (p=0,028). Xác suất tái phát tích luỹ sau 2 năm ghi nhận là 73,6±40,1% (KTC 95%), thời gian tái phát trung vị là 23,6 tháng. Đa số các trường hợp tái phát sớm (57,1%) với vị trí tái phát chủ yếu là tái phát tủy đơn độc (85,7%). Trong giai đoạn tấn công, đa số BN có sốt giảm bạch cầu hạt (80%), các biến chứng khác chủ yếu là viêm dạ dày (50%), độc tính huyết học không có sự khác biệt giữa nhóm có và không có kết hợp Imatinib. Ở các giai đoạn sau tấn công, biến chứng thường gặp là viêm gan (5 – 30%). **Kết luận:** Phác đồ hóa trị kết hợp với Imatinib giúp đạt tỷ lệ lui bệnh tốt hơn, cải thiện OS và không làm tăng thêm các biến cố bất lợi so với hóa trị thông thường ở bệnh nhi BCCDL có nhiễm sắc thể Philadelphia.

Từ khóa: bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em, nhiễm sắc thể Philadelphia, Imatinib.

SUMMARY

EVALUATE THE EFFICACY OF TREATMENT FOR PEDIATRIC PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Aims: We report a single-center study to evaluate the efficacy of treatment for pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Methods:** Retrospective case series study. **Objectives:** Twenty patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia between

[1]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
[2]*Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hưng Tiến
ĐT: 0937069526
Email: tiennh@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 22/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Jan 2016 and December 2021, were involved in this study. **Results:** With a median follow-up time of 21,9 months, the complete response (CR) rate achieved after induction was 95%. 60% of patients received Imatinib as part of their chemotherapy. The rate of patients with negative minimal residual disease (MRD) after induction was 60%, with the group of patients who received Imatinib achieving a better rate of MRD negativity than those who did not (p=0,001). The 2-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were 46,4±28,8% (95% CI) and 21,1±32,3% (95% CI), respectively. Furthermore, the protocol combining Imatinib contributed to an improved 2-year OS rate compared to the group without Imatinib, with percentages of 80,2±2,8% and 25±15,3% (95% CI) respectively (p=0,028). The probability of cumulative recurrence after a 2-year observation period is reported to be 73,6±40,1% (95% CI), with a median relapse time of 23,6 months. The majority of early relapse cases (57,1%) were observed as isolated bone marrow relapse (85,7%). During induction phase, most patients experienced febrile neutropenia (80%), while other complications were mainly gastritis (50%), with no difference observed in hematologic toxicity between the group with and without Imatinib. In the post-induction phases, the most common complication was hepatitis (5-30%). **Conclusion:** The combination of chemotherapy and Imatinib has demonstrated superior efficacy in achieving disease remission, improving OS, and exhibiting non-inferiority in adverse event rates compared to conventional chemotherapy for pediatric patients with Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia.

Keywords: pediatric acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia chromosome, Imatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

BCCDL là bệnh lý tăng sinh ác tính tế bào đầu dòng lympho, chiếm 25% các trường hợp ung thư ở trẻ dưới 15 tuổi và chiếm khoảng 80% các trường hợp chẩn đoán bạch cầu cấp ở trẻ em. Trong đó, sự hiện diện của NST Philadelphia tạo ra từ chuyển vị t(9;22) được xem là một yếu tố tiên lượng xấu, đáp ứng kém với hóa trị (chiếm khoảng 3 – 5%). Ngày nay, sự kết hợp của các chất ức chế tyrosine kinase (TKIs) với hóa trị liệu đã cải thiện xác suất sống không biến cố (EFS) và xác suất sống toàn bộ (OS) sau 5 năm của các BN BCCDL có NST Philadelphia so với trước đây khi chưa có Imatinib (81,3% và 87,5% so với 55% và 62%)[1, 2].

Từ năm 2005, BV TMHH đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị hoá trị liệu trên bệnh BCCDL nhóm nguy cơ chuẩn và nguy cơ cao ở trẻ em. Hiện có rất ít nghiên cứu đánh giá toàn diện hiệu quả và biến chứng điều trị trên nhóm bệnh nhi BCCDL có NST Philadelphia. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em có nhiễm sắc thể Philadelphia tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2016 đến năm 2021" nhằm cung cấp cái nhìn tổng quát về tình hình điều trị nhóm bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: BN mới chẩn đoán BCCDL có NST Philadelphia từ 01/2016 đến 12/2021 thỏa các điều kiện chọn mẫu.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: BN được chẩn đoán BCCDL có nhiễm sắc thể

Philadelphia, điều trị theo phác đồ FRALLE 2000B2 có hoặc không có kèm Imatinib, có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: BN bỏ điều trị khi chưa hoàn tất giai đoạn tấn công của phác đồ FRALLE 2000B2, BCCDL thứ phát, BCCDL có kèm hội chứng Down.

2.1.3. Cỡ mẫu: lấy trọn mẫu.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

2.3. Định nghĩa biến số

Đáp ứng hoàn toàn (CR): Không phát hiện tế bào ác tính trong máu ngoại vi hay biểu hiện thâm nhiễm ngoài tủy, tỷ lệ blast < 5% tổng số tế bào có nhân trong tủy, trong máu ngoại vi số lượng bạch cầu hạt > 1 x 10^9/L và tiểu cầu > 100 x 10^9/L.

Đáp ứng không hoàn toàn (CRi): có đầy đủ tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn ngoại trừ số lượng bạch cầu hạt máu ngoại vi < 1 x 10^9/L và/hoặc số lượng tiểu cầu < 100 x 10^9/L.

Không đáp ứng (NR): không đạt được các tiêu chuẩn CR hay CRi khi kết thúc điều trị tấn công.

Tái phát: khi có sự tái xuất hiện của tế bào non trong máu hoặc tủy xương (> 5%) hoặc ở bất cứ nơi nào ngoài tủy xương sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn.

Thời gian sống toàn bộ (OS): Là thời gian từ lúc BN mới được chẩn đoán BCCDL đến khi tử vong.

Thời gian sống không bệnh (DFS): Là thời gian từ lúc đạt được lui bệnh đến lần theo dõi cuối cùng hoặc đến khi xảy ra một sự cố nào đó (tử vong vì bất cứ lý do gì, tái phát hoặc điều trị cứu vớt thất bại đối với các bệnh nhân không đạt lui bệnh sau tấn công).

Tồn lưu tế bào ác tính tối thiểu (MRD): định nghĩa lui bệnh về mặt sinh học phân tử hay về mặt dấu ấn miễn dịch là có dưới 10^{-4} tế bào leukemia trong tủy sau giai đoạn điều trị tấn công.

2.3. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu: Lập danh sách các BN thỏa tiêu chí chọn mẫu, thu thập dữ liệu dựa vào phiếu thu thập thông tin, các dữ liệu được nhập vào máy tính bằng phần mềm Excel 2010 và phân tích bằng chương trình SPSS 25.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Từ 01/2016 đến 12/2021 tại BV TMHH có 30 bệnh nhi mới chẩn đoán BCCDLB có NST Philadelphia, tuy nhiên chỉ có 20 BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với tuổi thấp nhất là 3 tuổi, cao nhất là 16 tuổi, tuổi trung vị là 10. Nam gặp nhiều hơn nữ (chiếm 60%), tỷ lệ nam:nữ là 1,5:1.

Phân nửa nhóm BN nhập viện với số lượng bạch cầu > 100 x 10^9/L (50%), không có trường hợp nào có xâm lấn TKTW tại thời điểm chẩn đoán, tổ hợp gen phổ biến là minor BCR-ABL (75% so với 20% là major BCR-ABL).

3.2. Thời gian theo dõi trung vị của nhóm nghiên cứu: 21,9 tháng.

3.3. Đánh giá hiệu quả điều trị của nhóm nghiên cứu

3.3.1. Hiệu quả điều trị chung

Bảng 1. Đặc điểm hiệu quả điều trị chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm (N=20)		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Điều trị cấp cứu ban đầu	Chiết tách bạch cầu	4	40
	Corticoid + Vincristine	1	10
	Corticoid	5	50
Nhạy corticoid ngày 8	Nhạy	8	40
	Không nhạy	12	60
Tủy đồ ngày 21	M1 (blast <5%)	18	90
	M2 (blast 5 – 25%)	0	0
	M3 (blast >25%)	2	10
Đáp ứng sau tấn công	CR	19	95
	CRi	0	0
	NR	1	5

Nhận xét: 50% BN có tăng bạch cầu cấp cứu được xử trí tích cực ban đầu (đa truyền dịch, kiềm hóa, corticoid, vincristine, chiết tách bạch cầu). Đa số BN (60%) không nhạy với corticoid vào ngày 8. 90% bệnh nhân có nhạy cảm hóa trị liệu vào ngày 21 của phác đồ và hầu hết bệnh nhân đều đạt lui bệnh sau điều trị tấn công (tỷ lệ CR là 95%).

3.3.2. Đánh giá MRD và sinh học phân tử sau điều trị tấn công

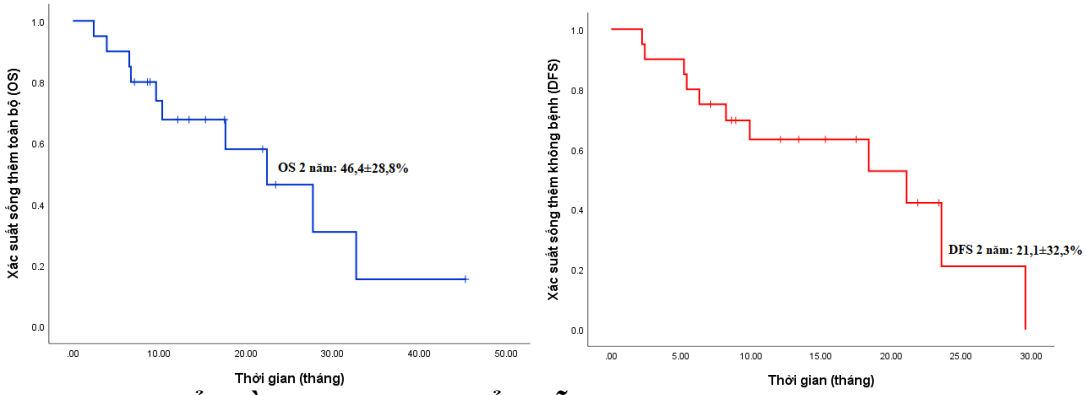
Bảng 2. Đặc điểm MRD và sinh học phân tử sau điều trị tấn công

Đặc điểm sau tấn công	Phác đồ không có Imatinib n(%)	Phác đồ có Imatinib n(%)	p*
MRD (n=20)			
MRD < 10^{-4} (12)	2 (16,7)	10 (83,3)	**<0,001**
$10^{-4} \leq$ MRD $\leq 10^{-2}$(2)	0 (0)	2 (100)	
MRD > 10^{-2} (6)	6 (100)	0	
Karyotype (n=18)			
Bình thường	6 (85,7)	11 (100)	0,874
Còn bất thường	1 (4,3)	0 (0)	
FISH (n=20)			
Âm tính	5 (62,5)	12 (100)	**0,049**
Dương tính	3 (37,5)	0	
RT – PCR (n=20)			
Âm tính	2 (25)	4 (33,3)	0,545
Còn biểu hiện	6 (75)	8 (66,7)	

**Phép kiểm Fisher*

Nhận xét: 60% BN có MRD âm tính sau điều trị. Phác đồ có Imatinib góp phần đạt được MRD âm tính sau tấn công tốt hơn so với nhóm không có Imatinib (p<0,001). Phần lớn BN (66,7%) vẫn còn biểu hiện tổ hợp gen BCR-ABL sau điều trị tấn công bằng kỹ thuật RT-PCR.

3.3.3. Xác suất sống còn của nhóm nghiên cứu



Hình 1. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn OS và DFS của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Xác suất OS – 2 năm của mẫu nghiên cứu là 46,4±28,8% (KTC 95%), xác suất DFS – 2 năm của mẫu nghiên cứu là 21,1±32,3% (KTC 95%).

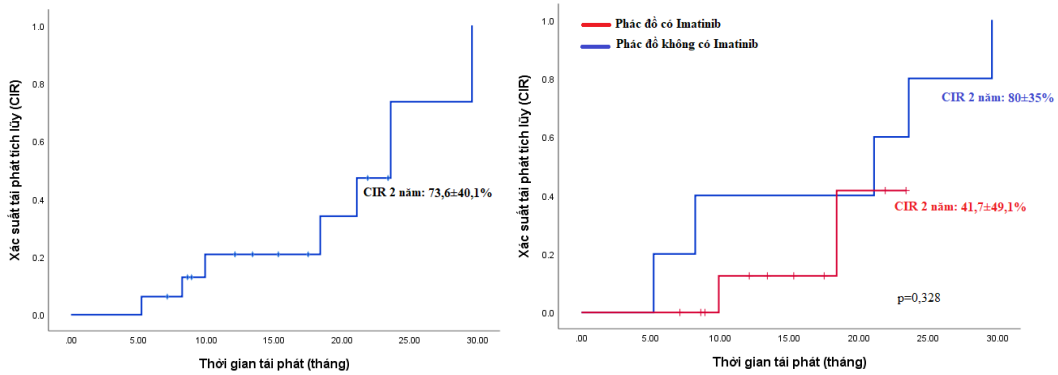
Bảng 3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến OS và DFS

Đặc điểm		n	OS-2y	p***	DFS-2y	p***
Tuổi chẩn đoán	Từ 1 – 10 tuổi	12	52,5%	0,55	28,6%	0,69
	Trên 10 tuổi	8	35%		36,5%	
Giới	Nam	12	44,4%	0,27	58,3%	0,47
	Nữ	8	47,6%		36,5%	
Nhạy corticoid N8	Nhạy	12	40%	0,27	46,9%	0,37
	Không nhạy	8	48,6%		36,5%	
MRD sau tấn công	Âm tính	12	80%	0,01	53,5%	**0,03**
	Dương tính	8	25%		25%	
Kết hợp Imatinib	Có	12	80,2%	0,028	53,5%	0,078
	Không	8	25%		12,5%	

****Phép kiểm χ2*

Nhận xét: OS và DFS 2 năm có sự khác biệt có ý nghĩa ở những BN đạt được MRD âm tính sau tấn công so với nhóm còn dương (p=0,01 và p=0,03). Ngoài ra, việc bổ sung thêm Imatinib vào phác đồ cũng cho thấy có cải thiện OS – 2 năm (p=0,028).

3.3.4. Xác suất tái phát tích lũy



Hình 2. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn xác suất tái phát tích luỹ chung và xác suất tái phát tích lũy của nhóm có và không có Imatinib

Nhận xét: Xác suất tái phát tích luỹ sau 2 năm ghi nhận là 73,6±40,1% (KTC 95%). Thời gian tái phát trung vị là 23,6 tháng (thấp nhất là 5,2 tháng và cao nhất là 29,6 tháng). Xác suất tái phát tích luỹ sau 2 năm ghi nhận ở nhóm có và không có Imatinib lần lượt là 41,7%±49,1% và 80%±35% (KTC 95%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Đặc điểm tái phát của nhóm nghiên cứu

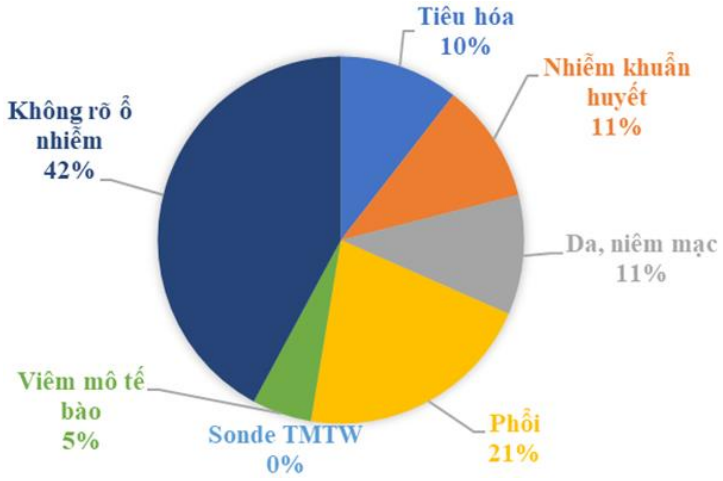
Đặc điểm	n	Tỷ lệ %
Số BN tái phát	7	43,7
Thời gian		
Tái phát rất sớm	3	42,8
Tái phát sớm	4	57,1
Tái phát muộn	0	0
Vị trí		
Tủy đơn thuần	6	85,7
Kết hợp	1	14,3

Nhận xét: Đa số các trường hợp tái phát sớm (57,1%) với vị trí tái phát chủ yếu là tái phát tủy đơn độc (85,7%).

3.4. Biến chứng trong điều trị

3.4.1. Đặc điểm nhiễm trùng trong giai đoạn tấn công

Đa số BN (80%) có sốt giảm bạch cầu hạt trong giai đoạn tấn công của hóa trị. Đặc điểm về nhiễm trùng được mô tả trong Hình 3.



Hình 3. Đặc điểm nhiễm trùng trong giai đoạn tấn công

Nhận xét: Trong giai đoạn tấn công đa số BN có sốt giảm cầu hạt (80%), phân nửa trong số đó đều không thấy ổ nhiễm rõ ràng (50%). Trong các vị trí nhiễm trùng có bằng chứng, nổi bật là viêm phổi (25%). Biến chứng khác ngoài nhiễm trùng: Hầu hết các biến chứng ngoài nhiễm trùng xuất hiện trong giai đoạn tấn công thường gặp là viêm dạ dày (50%), kế đến là giảm Fibrinogen và viêm gan do thuốc với tỷ lệ lần lượt là 35% và 30%.

3.4.2. Độc tính huyết học trong giai đoạn tấn công

Bảng 5. Đặc điểm độc tính huyết học trong giai đoạn tấn công

Độc tính	Phác đồ	Thời gian hồi phục (ngày)	p**
Thiếu máu	Không Imatinib	24,6 ± 7,4	0,233
	Có Imatinib	27,7 ± 3,9	
Giảm tiểu cầu	Không Imatinib	23,0 ± 10,4	0,871
	Có Imatinib	23,8 ± 11,4	
Giảm bạch cầu hạt	Không Imatinib	30,7 ± 5,8	0,736
	Có Imatinib	29,9 ± 4,9	

***Phép kiểm T-test*

Nhận xét: Độc tính huyết học không có sự khác biệt giữa nhóm có và không có kết hợp Imatinib trong phác đồ điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh BCCDL có NST Philadelphia thường gặp ở trẻ em trên 10 tuổi. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Zawitkowska J.[3] (tuổi trung vị: 9,4) và nghiên cứu của Shin J.[4] (tuổi trung vị 12,7). Các nghiên cứu gần đây cho thấy tuổi là một yếu tố tiên lượng độc lập cho các BN BCCDL trong đó lứa tuổi trên 10 có tiên lượng xấu hơn nhóm từ 1 – 10 tuổi. Về giới, nghiên cứu của chung tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận BCCDL ở trẻ em có NST Philadelphia có thể gặp ở cả hai giới và thường gặp ở nam nhiều hơn nữ. Trước đây, giới nữ được xem là có tiên lượng tốt hơn nam giới. Nhưng một số nghiên cứu gần đây cho thấy giới tính không còn là yếu tố tiên lượng nữa[5]. Đa phần các bệnh nhi trong nghiên cứu nhập viện với tình trạng bạch cầu cao. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 4 trường hợp (20%) bạch cầu > 300 x 10^9/L cần phải chiết tách bạch cầu. Một trường hợp (5%) cần điều trị Vincristine khi BN này đáp ứng kém với corticoid.

4.2. Hiệu quả điều trị

Việc đánh giá nhạy cảm corticoid ngày 8 cũng góp phần phân nhóm nguy cơ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ kháng corticoid vào N8 là 60%, tương tự với nghiên cứu T.Q.Mai[6] (73%) và Schrappe M.[7] (65%). Bên cạnh đó, đánh giá nhạy cảm hóa trị sớm cũng là một căn cứ để tiên lượng điều trị, tỷ lệ nhạy cảm với hoá trị vào N21 (tủy M1) là 90%, kháng với hóa trị là 10% theo nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai ở nhóm có gen BCR-ABL1 ghi nhận chỉ có 36% bệnh nhi nhạy cảm sớm với hóa trị[6], trong khi con số này ở nghiên cứu của Zawitkowska J. là 48,4%[3] và nghiên cứu của Arico M. là 56%[8]. Con số này khác nhau một phần có lẽ do thời điểm đánh giá là khác nhau ở mỗi phác đồ, chẳng hạn như nghiên cứu của Arico M. chọn thời điểm làm tủy lại sau 7 ngày, còn trong nghiên cứu của Zawitkowska J. thì chọn đánh giá tủy lại sau 15 ngày. Tỷ lệ BN trong nghiên cứu đạt lui bệnh hoàn toàn

sau điều trị tấn công là 95%, tương tự với kết quả các nghiên cứu khác của Arico M., Schrappe M. và Zawitkowska J. với tỷ lệ CR lần lượt là 82%, 83,6% và 93,5%[3, 7, 8]. Nhóm BN có sử dụng Imatinib trong phác đồ giúp đạt được MRD âm tính sau điều trị cao hơn nhóm không sử dụng Imatinib (p=0,001), kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Jeha S. năm 2014 (p<0,0001)[9].

Với thời gian trung vị theo dõi là 21,9 tháng (ngắn nhất là 2,4 và dài nhất là 45,3 tháng), OS và DFS 2 năm của mẫu nghiên cứu lần lượt là 46,4±28,8% và 21,1±32,3%. Việc bổ sung Imatinib vào phác đồ hóa trị có cải thiện đến OS – 2 năm (p=0,028). Trong khi đó DFS – 2 năm ở nhóm không có và nhóm có sử dụng Imatinib tuy có sự chênh lệch nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p=0,078). Những kết quả này cũng phù hợp với những nghiên cứu được báo cáo trước đây như COG AALL003112 và AALL062213[9] khi OS – 5 năm lần lượt là 81% và 86%, cho thấy vai trò mạnh mẽ của Imatinib cũng như các TKI khác trong việc cải thiện tiên lượng ở nhóm bệnh nhi BCCDL có NST Philadelphia. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận xác suất tái phát tích lũy (CIR) sau 2 năm là 73,6% và thời gian tái phát trung vị là 23,6 tháng. Riêng nhóm có sử dụng Imatinib ghi nhận xác suất tái phát tích lũy sau 2 năm là 41,7%, cao hơn khi so với nghiên cứu của Zawitkowska J. với CIR 5 năm là 30%[3] và nghiên cứu của Andrea B. với CIR 5 năm và 7 năm lần lượt là 30,9% và 31,9%[10]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tái phát tủy đơn độc là thường gặp nhất với tỷ lệ là 85,7% và đa số trường hợp BN tái phát sớm (57,1%). Sự khác biệt giữa nghiên cứu chúng tôi và các nghiên cứu trên thế giới có thể do nhiều yếu tố như sau: 1) phác đồ điều trị: phác đồ điều trị trong các nghiên cứu tác giả khác đa phần áp dụng bổ sung TKI ngay khi bắt đầu và xuyên suốt quá trình điều trị. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi được bổ sung Imatinib ở mỗi giai đoạn 15 ngày, bắt đầu từ N15 của giai đoạn tấn công. 2) các nghiên cứu của các tác giả khác, nhiều BN sẽ đi vào ghép tế bào gốc sau khi đạt lui bệnh, còn trong nghiên cứu của chúng tôi số trường hợp BN có khả năng ghép còn hạn chế (chỉ có 1 BN ghép TBG sau khi đạt lui bệnh) 3) Cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, thời gian nghiên cứu chưa dài. Các yếu tố được cho là ảnh hưởng đến tái phát theo nghiên cứu của chúng tôi là MRD còn dương sau điều trị tấn công sẽ làm tăng tỷ lệ tái phát (p=0,0004) cũng như việc điều trị không có kết hợp Imatinib cũng làm gia tăng đáng kể tỉ lệ tái phát (p=0,0019).

4.3. Biến chứng điều trị

Sốt giảm bạch cầu hạt là biến chứng nguy hiểm có thể gây tử vong (chiếm 80%), xảy ra hầu hết các giai đoạn điều trị tương ứng với mức độ giảm BCH, nhiều nhất trong giai đoạn tấn công (80%). Trong các vị trí nhiễm trùng có bằng chứng, nổi bật là viêm phổi (25%), kế đến là nhiễm trùng tiêu hóa, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng da niêm mạc cùng chiếm tỷ lệ 10%. Tỷ lệ nhiễm trùng của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác

giả Moghrabi A. là 40% và tác giả Zawitkowska J. là 38,7%[3]. Điều này có lẽ do điều kiện môi trường, đặc điểm dịch tễ khác nhau dẫn đến tỷ lệ nhiễm trùng cũng có sự khác biệt. Các biến chứng ngoài nhiễm trùng chủ yếu xuất hiện ở giai đoạn tấn công như viêm gan, viêm dạ dày, tăng men gan, loét miệng độ 1 – 2, ít ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Nhìn chung khi so sánh kết quả cũng cho thấy việc kết hợp Imatinib trong giai đoạn tấn công không làm tăng thêm các độc tính trầm trọng hơn phác đồ thông thường. Biến chứng thường gặp trong giai đoạn tấn công vẫn là tăng men gan, còn trong các giai đoạn khác tỷ lệ này thay đổi từ 5 – 30%, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Huỳnh Thiện Ngôn khi ghi nhận tỷ lệ thay đổi từ 29 – 57%[11].

Độc tính huyết học gặp ở tất cả người bệnh trong nhóm nghiên cứu và không có sự khác biệt giữa nhóm có và không có kết hợp Imatinib trong phác đồ điều trị. Phân tích của chúng tôi cho thấy Imatinib được dung nạp tốt và không có biến chứng nghiêm trọng, điều này không làm ảnh hưởng đến quyết định bổ sung Imatinib vào phác đồ hoá trị.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa trị kết hợp Imatinib là phương pháp điều trị hiệu quả giúp đạt lui bệnh tốt hơn, cải thiện OS và không làm tăng thêm các biến cố bất lợi so với hóa trị thông thường ở bệnh nhi BCCDL có nhiễm sắc thể Philadelphia. Tuy nhiên xác suất sống còn sau 2 năm tương đối thấp (<50%). Điều này có thể nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ, thời gian nghiên cứu ngắn. Kiến nghị cần thêm các nghiên cứu lớn hơn với thời gian kéo dài hơn để có cái nhìn tổng quát hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rives S, Estella J, Gomez P, Lopez-Duarte M, de Miguel PG, Verdeguer A, et al**. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. Br J Haematol. 2011;154(5):600-11.
2. **Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al**. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol. 2014;32(3):174-84.
3. **Zawitkowska J, Lejman M, Plonowski M, Bulsa J, Szczepanski T, Romiszewski M, et al**. Clinical Outcome in Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome Positive ALL Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors Plus Chemotherapy-The Experience of a Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group. Cancers (Basel). 2020;12(12).
4. **Shin J, Lee NY, Kim S, Lee JW, Jang PS, Chung NG, et al.** Outcome and prognostic factors of children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in first remission. Blood Res. 2019;54(1):45-51.

5. **Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dordelmann M, et al.** Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood. 2008;111(9):4477-89.
6. **Trần Quỳnh Mai.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đáp ứng điều trị Lơ xê mi cấp dòng Lympho trẻ em có một số biến đổi di truyền tại Viện Huyết học - Truyền máu - Trung ương [Luận văn thạc sỹ y học]: Đại học Y Hà Nội; 2016.
7. **Schrappe M, Arico M, Harbott J, Biondi A, Zimmermann M, Conter V, et al.** Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. Blood. 1998;92(8):2730-41.
8. **Arico M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al.** Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. J Clin Oncol. 2010;28(31):4755-61.
9. **Pui CH, Evans WE.** A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2013;50(3):185-96.
10. **Andrea B, Gunnar C, Paola De L, Anders C, Valentino C, Veronica L, et al.** Long-term follow up of pediatric Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia treated with the EsPhALL2004 study: high white blood cell count at diagnosis is the strongest prognostic factor. Haematologica. 2019;104(1):e13-e6.
11. **Huỳnh Thiện Ngôn, Huỳnh Thiên Hạnh, Nguyễn Quốc Vụ Khanh, Võ Thị Thanh Trúc, Phù Chí Dũng.** 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. 2019;6(32):tr.108-13.

HIỆU QUẢ CỦA VIỆC KẾT HỢP THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE VÀ HÓA TRỊ LIỆU TRONG ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO NGƯỜI LỚN CÓ NHIỄM SẮC THỂ PHILADELPHIA

Phan Văn Hiếu[1], Ngô Ngọc Ngân Linh[2], Trần Mai Khôi[2], Phạm Thị Phong Lan[2], Phan Thị Xinh[1,2], Huỳnh Văn Mẫn[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là một rối loạn tăng sinh ác tính các tế bào đầu dòng lympho B hoặc T trong tủy xương gây ức chế quá trình tạo máu và dẫn tới hậu quả làm thiếu máu, giảm tiểu cầu, và giảm bạch cầu hạt trung tính. BCCBL người lớn có nhiễm sắc thể Philadelphila (NST Ph) gặp chủ yếu ở đối tượng trên 50 tuổi. Người bệnh sẽ tử vong sớm nếu không được điều trị. Hiện tại, hóa trị liệu đa thuốc nhiều chu kỳ là điều trị tiêu chuẩn cho người bệnh BCCDL người lớn có NST Ph. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học người bệnh BCCDL người lớn có NST Ph. Đánh giá đáp ứng điều trị, thời gian sống còn toàn bộ (OS), thời gian sống không bệnh (DFS) khi điều trị với phác đồ GRAALL 2005 kết hợp thuốc ức chế Tyrosine kinase (TKI). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt người bệnh BCCDL có NST Ph từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định và được điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH), từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 5 năm 2023. **Kết quả:** Có 48 người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuổi trung vị 37,5 (32 - 49). 50% người bệnh có bạch cầu cao hơn 30 K/uL lúc chẩn đoán, 6,3% có xâm lấn thần kinh trung ương (TKTƯ), 33,3% có bất thường NST khác ngoài chuyển vị chuẩn t (9;22); tất cả người bệnh đều có kiểu hình miễn dịch bất thường (LAIPs) để theo dõi MRD sau điều trị. Sau tấn công, tỉ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn (CR), lui bệnh không hoàn toàn về mặt huyết học (CRi), không lui bệnh/bệnh tiến triển (PD) và tử vong trong tấn công lần lượt là 85,4%, 2,1%, 6,4% và 8,3%. Xác suất OS tại thời điểm 3 năm, 5 năm tương ứng là 50,1% và 36,8%. Các yếu tố ảnh hưởng lên OS có ý nghĩa thống kê gồm số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán (p = 0,005), nhạy corticosteroid ngày 8 (p = 0,03) và tình trạng xâm lấn ngoài tủy (p = 0,002). Xác suất DFS tại thời điểm 3 năm, 5 năm lần lượt là 64,0% và 37,3%, xâm lấn ngoài tủy ảnh hưởng lên DFS khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,0001). **Kết luận:** Điều trị BCCDL người lớn có NST Ph bằng phác đồ GRAALL 2005 tại BV TMHH cho thấy hiệu quả tương tự các nghiên cứu trên thế giới.

Từ khóa: bạch cầu cấp dòng lympho, nhiễm sắc thể Philadelphia, Imatinib.

[1]*Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Văn Hiếu
ĐT: 0356387803
Email: phanvanhieu06101996@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 15/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

EFFICACY OF COMBINING TYROSINE KINASE INHIBITORS AND CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ADULT ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant disorder characterized by the uncontrolled proliferation of precursor B or T lymphocytes in the bone marrow, leading to hematopoietic suppression and resulting in anemia, decreased platelets, and reduced neutrophils. Adult ALL patients with Philadelphia chromosome (Ph) are predominantly observed in individuals over 50 years old. Untreated patients face a high risk of mortality. Currently, multi-agent chemotherapy is the standard treatment for adult ALL patients with Ph chromosome. **Objective:** This study aims to describe the clinical and biological characteristics of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Additionally, the study evaluates treatment response, overall survival (OS), and disease-free survival (DFS) in patients treated with the GRAALL 2005 protocol combined with Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI). **Methods:** This retrospective descriptive study includes a series of adult patients aged ≥ 16 with Ph+ ALL diagnosed and treated at the Hematology and Blood Transfusion Hospital from January 2014 to June 2023. **Results:** The study involved 48 patients, with a median age of 37,5 (32 – 49) years. At diagnosis, 50% of patients had white blood cell counts exceeding 30 K/μL, 6.3% had central nervous system (CNS) infiltration, and 33.3% had other cytogenetic abnormalities in addition to the standard translocation t (9;22). All patients had leukemia-associated immunophenotypes (LAIPs) monitored for minimal residual disease (MRD) after treatment. After the treatment, the complete remission (CR) rate, partial remission (CRi), no remission/progressive disease (PD), and mortality during induction were 85,4%, 2,1%, 6,4%, and 8,3%, respectively. The probability of 3-year and 5-year OS was 50,1% and 36,8%, respectively. Significant prognostic factors for OS included the white blood cell count at diagnosis (p = 0,005), corticosteroid sensitivity on day 8 (p = 0,03), and extramedullary involvement (p=0.002). The probability of 3-year and 5-year DFS was 64,0% and 37,3%, respectively, with extramedullary involvement significantly affecting DFS (p < 0,0001). **Conclusion:** The treatment of adult Ph+ ALL using the GRAALL 2005 protocol at the Hematology and Blood Transfusion Hospital showed similar effectiveness as studies in the world.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia chromosome, Imatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là một rối loạn tăng sinh ác tính các tế bào đầu dòng lympho B hoặc T trong tủy xương gây ức chế quá trình tạo máu và dẫn tới hậu quả làm thiếu máu, giảm tiểu cầu, và giảm bạch cầu hạt trung tính. Người bệnh sẽ tử vong trong thời gian ngắn nếu không được điều trị. Tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi và gặp hơn 50% trường hợp BCCDL lớn hơn 50 tuổi [(5)]. NST Ph hiếm gặp ở trẻ em với tỷ lệ mắc từ 2 đến 5%, nhưng đột biến này bất thường hay gặp nhất ở người bệnh BCCDL người lớn, với tỷ lệ là 20 - 25% [(5)].

Hóa trị liệu đã và vẫn đang là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho BCCDL với phác đồ phối hợp đa tác nhân, nhiều giai đoạn bao gồm giai đoạn tấn công, củng cố/tăng cường, duy trì kéo dài 2 – 3 năm và song song với việc phòng ngừa xâm lấn TKTƯ. Khi được điều trị bằng các phương pháp này, khoảng 30% đến 60% người bệnh BCCDL người lớn đạt lui bệnh với xác suất OS và DFS 3 năm lần lượt là 19% và 18% [(4)]. Kế thừa sự hiệu quả đó, những nghiên cứu

sau này điều chỉnh các phác đồ tiêu chuẩn kết hợp với các thuốc TKI cho kết quả khả quan hơn với tỉ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn 72 – 100%, xác suất OS 5 năm 30 – 45%, xác suất DFS 5 năm 39 – 53% [10].

Trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về hiệu quả của hóa trị liệu với phác đồ đa thuốc, nhiều chu kỳ kết hợp với TKI trong BCCDL người lớn có NST Ph, tuy nhiên các dữ liệu này ở Việt Nam hiện tại còn nhiều hạn chế. Năm 2015, tác giả Huỳnh Văn Mẫn đã nghiên cứu ứng dụng phác đồ GRAALL 2005 điều trị bạch cầu cấp dòng lympho người lớn tuy nhiên số lượng người bệnh BCCDL người lớn Ph dương còn ít và thời gian theo dõi ngắn [3]. Đó là lý do chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh người lớn ≥ 16 tuổi được chẩn đoán BCCDL B có đột biến t(9;22)/ tổ hợp gen BCR-ABL.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Người bệnh người lớn ≥16 tuổi có đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán BCCDL theo xét nghiệm tế bào học tuỷ xương (tuỷ đồ) và dấu ấn miễn dịch (theo tiêu chuẩn của WHO 2008 và WHO 2016).

Thoả các tiêu chuẩn

- Phát hiện chuyển đoạn t(9;22) bằng NSTđồ/FISH
- Phát hiện tổ hợp gen BCR/ABL bằng RT-PCR

Các người bệnh được điều trị bằng phác đồ GRAALL 2005 Ph (+).

Tiêu chuẩn loại trừ: Tiền căn bạch cầu mạn dòng tủy có NST Ph.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 12/2022 đến tháng 6/2023.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng hoạt ca.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Cỡ mẫu:

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ước lượng cỡ mẫu để ước tính một tỉ lệ với khoảng tin cậy 95%

Công thức tính cỡ mẫu

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{d}\right)^2 p(1-p)$$

Trong đó:

α: xác suất sai lầm loại 1, chọn α = 0,05. Độ tin cậy 95%.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: trị số phân phối chuẩn, chúng tôi chọn độ tin cậy 95%, tương đương chỉ số $Z_{(1-\alpha/2)}$=1,9

d: là độ dao động của p (hay là sai số chuẩn), d = 0,05.

p là tỉ lệ người bệnh ước tính.

Từ kết quả công trình nghiên cứu của tác giả Hatta và cộng sự [11], tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn (CR) sau tấn công là 97%. Chúng tôi ước lượng được cỡ mẫu dựa vào tỷ lệ đạt lui bệnh bệnh hoàn toàn sau tấn công, cỡ mẫu tối thiểu là 45 người bệnh.

Phương pháp chọn mẫu: thuận tiện.

Các biến số chính bao gồm:

Đặc điểm người bệnh: tuổi, giới, đặc điểm người bệnh trước điều trị, sau mỗi đợt điều trị.

Biến số kết cục:

OS: Thời gian tính bằng năm, từ lúc người bệnh bắt đầu điều trị đến khi tử vong vì bất kỳ nguyên nhân nào, hay mất theo dõi hoặc kết thúc nghiên cứu.

DFS: Thời gian tính bằng năm, từ lúc người bệnh bắt đầu lui bệnh lần đầu cho đến khi tái phát lần đầu, mất theo dõi hoặc kết thúc nghiên cứu.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng

- Lui bệnh hoàn toàn (CR)

+ Tủy đồ: tế bào blasts <5%

+ Huyết đồ: bạch cầu hạt trung tính > 1,5 x 10^9/L và tiểu cầu > 150 x 10^9/L.

- Lui bệnh hoàn toàn không hoàn toàn về mặt huyết học (CRi): tế bào blast < 5%, tuy nhiên bạch cầu hạt trung tính < 1,5 x 10^9/L và/hoặc tiểu cầu < 150 x 10^9/L.

- Lui bệnh một phần (PR): Tủy đồ: 5% < blasts < 20%, tủy giàu.

- Không lui bệnh/bệnh tiến triển (PD): Tủy đồ: > 20% Blasts, tủy giàu.

- Tiêu chuẩn tái phát

+Tái phát tủy: > 5% tế bào blasts xuất hiện lại trong tủy

+Tái phát thần kinh - màng não: số lượng bạch cầu > 5/mm^3 và có tế bào leukemic trong dịch não tủy. Hoặc tổn thương các dây thần kinh sọ. Tái phát cơ quan ngoài tủy: tinh hoàn (có hiện diện tế bào blast trong tinh hoàn).

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 điều trị, thông tin mỗi đợt điều trị, thời gian xảy ra các biến cố. Xử lý số liệu bằng Microsoft Office 365, Rstudio Version 2023.06.0, PrismVersion 9.5.1.

Đánh giá hiệu quả điều trị qua OS, DFS: sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để ước lượng tỷ lệ sống sót và so sánh bằng phương pháp Log-rank test 2 chiều.

Giá trị p < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở BV TMHH số 07/CN-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng1/2014 đến tháng 6/2023 có 48 người bệnh thoả các tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ.

3.1. Đặc điểm người bệnh trước điều trị

Bảng 1: Đặc điểm người bệnh trước điều trị trong mẫu nghiên cứu

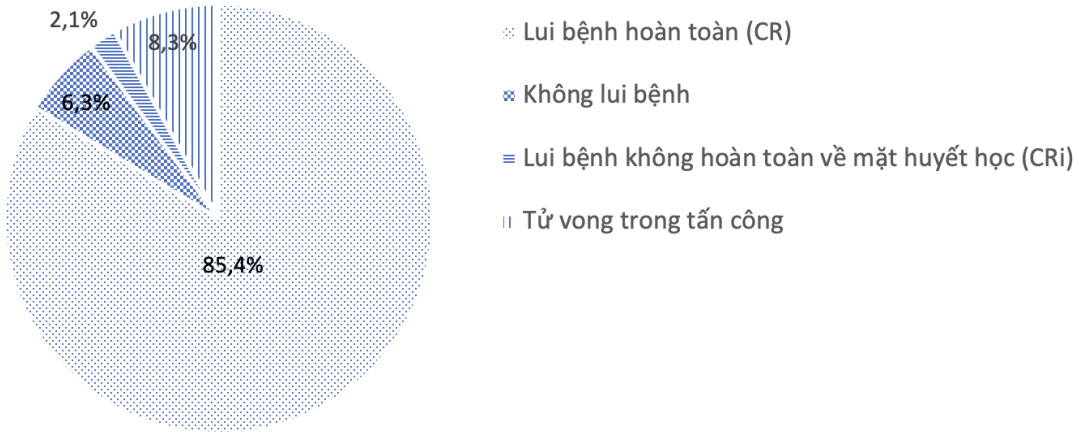
Đặc điểm	n, (%)
Tuổi trung vị, tứ phân vị 37,5 (32 – 49)	
<30 tuổi	9 (18,8)
30 – 50 tuổi	29 (60,4)
> 50 tuổi	10 (20,8)
Giới tính	
Nam	19 (39,6)
Nữ	29 (60,4)
BC lúc chẩn đoán	
< 30 k/uL	23 (47,9)
≥ 30 k/uL	25 (52,1)
Xâm lấn TKTƯ	
Có	3 (6,3)
Không	45 (93,7)
Kiểu hình LAIPs	
Có	48 (100,0)
Không	0 (0,0)

Dấu ấn khác dòng	
Có CD13 và/hoặc CD33	37 (77,1)
Không	11 (22,9)
Đột biến khác kèm theo	
t (9;22) đơn thuần	32 (66,7)
Kèm đột biến khác	16 (33,3)
Đặc điểm gen	
p190	37 (77,1)
p210	10 (20,8)
Cả minor và major	1 (2,1)

Nhận xét: Người bệnh thường mắc bệnh vào lứa tuổi trung niên, thường là nữ giới. Tại thời điểm chẩn đoán đa phần không có xâm lấn thần kinh trung ương (TKTƯ). Về dấu ấn miễn dịch, tất cả người bệnh có kiểu hình bất thường (LAIPs) để theo dõi MRD sau điều trị, khoảng 3/4 trường hợp dương tính với CD13 và/hoặc CD33. 2/3 người bệnh có bất thường khác đi kèm ngoài chuyển vị chuẩn t(9;22), đa phần điểm gãy của tổ hợp gen BCR/ABL là p190.

3.2 Đánh giá đáp ứng sau tấn công

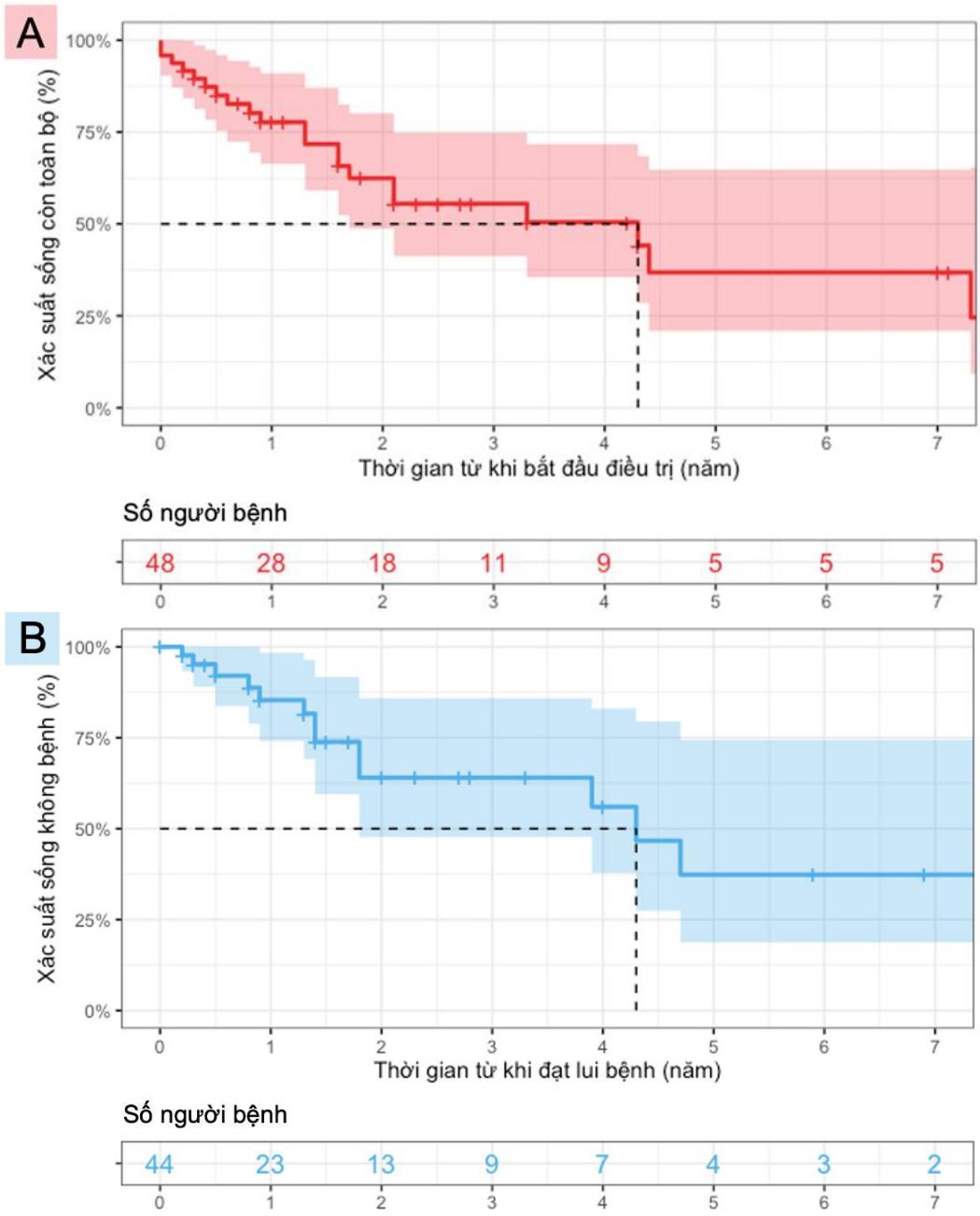
Nghiên cứu của chúng tôi có tổng 48 người bệnh được điều trị giai đoạn tấn công, không có người bệnh tử vong trước điều trị. Kết thúc giai đoạn tấn công ghi nhận 40 trường hợp đạt CR, 1 trường hợp đạt CRi, 3 trường hợp không đạt lui bệnh và 4 trường hợp tử vong trong giai đoạn tấn công. Trong 4 trường hợp tử vong ở giai đoạn tấn công, 1 trường hợp do xuất huyết não, 3 trường hợp còn lại do nhiễm khuẩn huyết, tất cả các trường hợp còn lại đều đạt lui bệnh sau củng cố/ cứu vớt.



Biểu đồ 1: Đánh giá đáp ứng sau tấn công của mẫu nghiên cứu

Nhận xét: Gần 90% người bệnh đạt lui bệnh hoàn toàn (CR) sau tấn công, có 4 người bệnh tử vong trong tấn công chiếm 8,3%.

3.3. Thời gian sống còn toàn bộ và thời gian sống không bệnh



Biểu đồ 2: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống còn toàn bộ (OS) hình A và thời gian sống không bệnh (DFS) hình B

Nhận xét: Xác suất sống còn toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 77,7%, 50,1% và 36,8%. Thời gian sống còn trung vị 4,3 năm (KTC 95%, 3,2 – 5,4 năm). Xác suất sống không bệnh tại thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 81,6%, 64,0% và 37,3%. Thời gian sống không bệnh trung vị 4,3 năm (KTC 95%, 0,6 – 8,1 năm).

3.4. Yếu tố ảnh hưởng lên thời gian sống còn toàn bộ và thời gian sống không bệnh

Bảng 3: Phân tích các yếu tố ảnh hưởng lên OS và DFS

	Sống còn toàn bộ (OS)			**Sống không bệnh (DFS)**		
Đặc điểm	Số lượng (n=48)	OS 5 năm (%)	Giá trị p	Số lượng (n=44)	DFS 5 năm (%)	Giá trị p
Tuổi						
< 30 tuổi	9	37,5		8	50,0	0,84
30 – 50 tuổi	29	43,8	0,56	27	27,9	
> 50 tuổi	10	90,0		9	85,7	
Giới						
Nam	19	52,9	0,82	18	64,6	0,48
Nữ	29	31,1		26	25,2	
BC lúc chẩn đoán						
< 30 k/uL	23	60,0	**0,005**	22	42,2	0,12
≥ 30 k/uL	25	19,4		22	30,6	
Nhạy corticoid						
Nhạy	37	40,6	**0,03**	35	45,8	0,14
Không nhạy	11	0,0		9	0,0	
Đột biến khác kèm theo						
Chỉ t(9;22)	32	30,3	0,66	28	48,1	0,52
Kèm đột biến khác	16	21,6		16	24,6	
Đặc điểm gen						
p190	37	33,3		34	32,0	0,73
p210	10	54,0	0,55	9	66,7	
p190 và p210	1	100		1	100	
Dấu ấn khác dòng						
Có CD13 và/hoặc CD33	37	44,8	0,13	36	40,1	0,25
Không	11	20,0		8	26,8	
Xâm lấn ngoài tủy						
Có	4	0	**0,002**	4	0,0	**<0,0001**
Không	44	43,7		40	42,4	
Ghép tế bào gốc đồng loài[#]						
Có	9	38,1	0,30	9	45,0	0,54
Không	23	42,0		23	27,4	

[#]Tính tại thời điểm kết thúc củng cố 4 – thời điểm ghép tế bào gốc khi có chỉ định.

Nhận xét: Phân tích đơn biến ghi nhận một số yếu tố ảnh hưởng lên OS có ý nghĩa thống kê như: số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán (p = 0,005), nhạy cortticoid ngày 8 (p = 0,03) và tình trạng xâm lấn ngoài tủy (p = 0,002). Khi phân tích các yếu tố liên quan nhận thấy tình trạng xâm lấn ngoài tủy ảnh hưởng lên DFS khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,0001).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm người bệnh trước điều trị

Dân số trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có tuổi mắc bệnh trung bình 37,5 tuổi, người bệnh nhỏ nhất là 18 tuổi và lớn nhất là 60 tuổi. Kết quả này tương đồng với kết quả của tác giả Huỳnh Văn Mẫn [3], tác giả Ribera [13], tuy nhiên thấp hơn của tác giả Fielding [9]. Khi phân theo khoảng tuổi nhóm từ 30 – 49 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất 60,4% (n = 29), kết quả này tương đồng với báo cáo của tác giả Fielding [9]. Về giới tính, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ nam : nữ là 1 : 1,5. Trong khi đó các báo cáo ở Việt Nam và trên thế giới hầu hết tỉ lệ nam nhiều hơn nữ, tuy nhiên đến hiện tại chưa có báo cáo nào cho thấy giới tính ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị[7][8][9][11].

Khoảng 2/3 số người bệnh có tăng bạch cầu, hơn một nửa trong số đó tăng trên 30 k/uL, số lượng bạch cầu trung vị 47,6 k/uL (tứ phân vị, 5,3 – 132,0), nhìn chung cao hơn các báo cáo trước đây như của Bassan[6] và Fielding[9] điều này có thể do người bệnh của mẫu nghiên cứu chúng tôi nhập viện trễ hơn so nghiên cứu ở nước ngoài.

Tỉ lệ xâm lấn TKTƯ tại thời điểm chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,3%. Khá tương đồng với các báo cáo trên thế giới tỉ lệ này giao động từ 3 - 7%. Tuy nhiên tỉ lệ xâm lấn TKTƯ tăng lên khá đáng kể trong quá trình điều trị, các báo cáo cho thấy hơn 50% người bệnh có xâm lấn TKTƯ tại một thời điểm bất kỳ khi điều trị[15]. Vì vậy việc điều trị dự phòng xâm lấn TKTƯ là một việc làm rất cần thiết, quan trọng và đây là một chiến lược điều trị được thực hiện ở hầu hết phác BCCDL. Ở thời điểm hiện tại thì điều trị dự phòng xâm lấn TKTƯ đã được thực hiện rất đồng bộ ở người bệnh BCCDL điều trị tại BV TMHH.

Dấu ấn miễn dịch không chỉ có vai trò quan trọng trong phân loại dòng của bạch cầu cấp mà còn giữ vai trò chính trong đánh giá MRD sau điều trị. Trong nghiên nghiên của chúng tôi tất cả các trường hợp mà được khảo sát đều biểu hiện các dấu ấn CD10, CD19, CyCD79a. Kết quả này tương đồng và có phần nhỉnh hơn so với y văn trước đây[1]. CD66c dương tính trong 80% các trường hợp, tương đồng với tác giả Guillaume[2], ngoài ra CD66c là một dấu ấn khác dòng quan trọng trong theo dõi MRD BCCDL sau điều trị. Bên cạnh dấu ấn CD66c, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận dấu ấn dòng tủy khác như CD13, CD33 biểu hiện với tỉ lệ cao, lần lượt là 66,6% và 75,0%, kết quả này cao hơn của tác giả Guillaume[2].

Đối với bất thường di truyền tế bào khảo sát trên nhiễm sắc thể đồ, 100% người bệnh ghi nhận có t(9;22) và có 16/48 (35,4%) có bất thường di truyền khác kèm theo ngoài chuyển vị chuẩn t(9;22), kết quả này thấp hơn của tác giả Daver (45%)[8] và Hatta (85%)[11]. Vị trí điểm gãy của gen BCR và ABL rất thay đổi, trong đó p190, p210 là 2 điểm gãy gặp nhiều nhất trong BCCDL, nghiên cứu của chúng tôi điểm gãy p190 chiếm 77,1% và p210 chiếm 22,8%, và có 1 trường hợp có cả 2 điểm gãy p190 và p210 chiếm 2,1%, kết quả này tương tự của Ribera [13] và Daver [8].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

Kết thúc giai đoạn tấn công tỉ lệ đạt CR 85,4%, tính luôn giai đoạn củng cố cứu vớt là 91,7%, CRi 2,1%, không lui bệnh/bệnh tiến triển (PD) 6,4% và tử vong trong tấn công 8,3%, kết quả đạt lui bệnh tương đồng kết quả của tác giả Hassan (92%) [6], Fielding (92%) [9], Daver [8], cao hơn hẳn so với phác đồ không kết hợp với Imatinib (50%) [12]. Tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu chúng tôi là 8,3% cao hơn nghiên cứu trong nước của

Huỳnh Văn Mẫn, tất cả các trường hợp trong nghiên cứu của Huỳnh Văn Mẫn đều đạt CR không có trường hợp tử vong ở giai đoạn tấn công, tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu chúng tôi không cao hơn nhiều so với trên trên thế giới (6,7%) [9], [14].

Thời gian theo dõi trung vị 2,5 năm (ngắn nhất 0,1 năm dài nhất 8,9 năm). Chúng tôi ghi nhận thời gian sống còn trung vị 4,3 năm (KTC 95%, 3,2 – 5,4 năm), xác suất sống còn toàn bộ (OS) sau 3 năm và 5 năm lần lượt là 50,1% (KTC 95%, 31,9% – 64,4%) và 36,8% (KTC 95%, 17,2% – 56,7%). OS 3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Huỳnh Văn Mẫn (49%) [3]; OS 5 năm tương tự với Bassan (38%) [6] và có phần thấp hơn của Hatta (43%) [11] và Daver (43%) [8]. OS 5 năm của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn trên thế giới có lẽ do một số người bệnh của chúng tôi không đủ khả năng để hoàn tất phác đồ điều trị. Khi phân tích đơn biến ghi nhận một số yếu tố ảnh hưởng lên OS có ý nghĩa thống kê như: số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán (p = 0,005), nhạy corticosteroid ngày 8 (p = 0,03) và tình trạng xâm lấn ngoài tủy (p = 0,002). Với tình trạng xâm lấn ngoài tủy, mục tiêu dự phòng và điều trị xâm lấn TKTƯ là loại bỏ tế bào ác tính trong các vị trí không thể tiếp cận bằng hóa trị toàn thân thông thường, có thể điều trị bằng các phương pháp bao gồm chiếu xạ, tiêm kênh tủy (methotrexate, cytarabine, corticosteroids), hóa trị toàn thân với thuốc kết hợp qua được hàng rào máu não (như methotrexate liều cao, cytarabine liều trung bình đến cao, L-asparaginase), và TKI thế hệ thứ 2 như Dasatinib được chứng minh có khả năng qua hàng rào máu não tốt hơn thế hệ thứ 1 như Imaninib. Dự phòng xâm lấn TKTƯ được áp dụng liên tục trong suốt quá trình điều trị từ giai đoạn tấn công đến duy trì. Bên cạnh đó nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận một số yếu tố khác như tuổi, giới, đặc điểm dấu ấn miễn dịch, đột biến kèm theo ngoài chuyển vị chuẩn t(9;22) trên NST đồ, ghép tế bào gốc đồng loài, … ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê lên OS.

Xác suất DFS tại thời điểm 3 năm và 5 năm lần lượt là 64,0% (KTC 95%, 42,2% – 79,4%) và 37,3% (KTC 95%, 13,8% – 61,3%) với thời gian trung vị 4,3 năm (KTC 95%, 0,6 – 8,1 năm). DFS 3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Huỳnh Văn Mẫn (41%), tuy nhiên DFS 5 năm nhìn chung thấp hơn các nghiên cứu trên thế giới như của tác giả Hatta (40) [11] và Daver (43%) [8]. DFS 3 năm và 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi thay đổi nhiều là do đặc điểm dân số tái phát của nghiên cứu chủ yếu ở giai đoạn từ 3 đến 5 năm tương ứng với giai đoạn duy trì và đầu giai đoạn hoàn tất duy trì với nhóm không ghép tế bào gốc đồng loài. Đối với nhóm ghép tế bào gốc đồng loài thời điểm tái phát tương ứng với giai đoạn từ 1 năm đến 3 năm sau ghép. Qua phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng lên DFS, tình trạng xâm lấn ngoài tủy là yếu tố ảnh hưởng lên DFS có ý nghĩa thống kê (p < 0,0001), ngoài ra các yếu tố khác như tuổi, giới, đặc điểm miễn dịch hay di truyền học phân tử, tình trạng nhạy corticosteroid ngày 8, … ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê lên DFS.

V. KẾT LUẬN

Hiệu quả điều trị bệnh BCCDL người lớn có NST Ph bằng phác đồ GRAALL 2005 kết hợp thuốc ức chế Tyrosine kinase (Imatinib) tại bệnh viện Truyền máu Huyết học cho kết quả tương tự các nghiên cứu trên thế giới với tỉ lệ đạt CR tính luôn cứu vớt là 91,7%, xác suất OS và DFS tại thời điểm 5 năm lần lượt là 36,8% (KTC 95%, 17,2% – 56,7%) và 37,3% (KTC 95%, 13,8% – 61,3%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Claudio Ortolani, Flow Cytometry of Hematological Malignancies**. 2nd ed. Wiley Blackwell; 2021.
2. **Guillaume, N., et al. (2011)**, "CD66c expression in B-cell acute lymphoblastic leukemia: strength and weakness", International Journal of Laboratory Hematology. 33(1), pp. 92-96.
3. **Huỳnh Văn Mẫn (2015)**, "Nghiên cứu ứng dụng phác đồ GRAALL 2005 điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho người lớn", Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Larson, Richard A, et al. (1998)**, "A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111". 92(5), pp. 1556-1564.
5. **Sabina, Chiaretti, et al. (2013)**, "Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts", Haematologica. 98(11), pp. 1702-1710.
6. **Bassan, R., et al. (2010)**, "Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00", J Clin Oncol. 28(22), pp. 3644-52.
7. **Chiaretti, S., et al. (2016)**, "A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL 0904 study", Haematologica. 101(12), pp. 1544-1552.
8. **Daver, N., et al. (2015)**, "Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia", Haematologica. 100(5), pp. 653-61.
9. **Fielding, A. K., et al. (2014)**, "UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia", Blood. 123(6), pp. 843-50.
10. **Foà, R. and Chiaretti, S. (2022)**, "Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia", N Engl J Med. 386(25), pp. 2399-2411.
11. **Hatta, Y., et al. (2018)**, "Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL", Ann Hematol. 97(9), pp. 1535-1545.
12. **Ottmann, O. G., et al. (2007)**, "Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL)", Cancer. 109(10), pp. 2068-76.
13. **Ribera, J. M., et al. (2012)**, "Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation", Br J Haematol. 159(1), pp. 78-81.
14. **Ribera, J. M., et al. (2010)**, "Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial", Haematologica. 95(1), pp. 87-95.
15. **Seibel, N. L. (2008)**, "Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls", Hematology Am Soc Hematol Educ Program, pp. 374-80.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TÁI PHÁT Ở NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Phan Thị Thu Trang[1], Nguyễn Đình Văn [1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) tái phát tại Bệnh viện Nhi đồng 2 là một thách thức khá lớn. Nghiên cứu này đánh giá tình hình và yếu tố nguy cơ tái phát BCCDL được điều trị phác đồ COG ALL hiệu chỉnh. **Phương pháp nghiên cứu:** đoàn hệ hồi cứu các trẻ BCCDL từ 2014 đến 2022. **Kết quả:** Trên 275 trẻ có 86,5% BCCDL B và 13,5% là BCCDL T. Khi chẩn đoán, 3,3% trẻ có xâm lấn tinh hoàn, 5% xâm lấn thần kinh trung ương (CNS), chọc dò tủy sống 14,5% chạm mạch. Có 59,3% là nhóm nguy cơ chuẩn và 40,7% nguy cơ cao. 76,4% đạt tồn lưu bệnh tối thiểu (minimal residual disease (MRD) âm tính. Tỉ lệ tái phát là 21,8%. Tái phát ưu thế CNS đơn độc là 41,6%, tủy đơn độc 40%, CNS-tủy 11,8%. Về thời điểm tái phát: rất sớm 51,6%, sớm 26,7%, muộn 16,7%. Chỉ có 26,7% điều trị phác đồ tái phát, đa số cho tái phát CNS. Tử vong 60% trên BCCDL tái phát, phổ biến nhất là do bệnh tiến triển 83,8%, nhiễm trùng 13,5%. Phân tích đa biến cho thấy bạch cầu cao (WBC) trên 50 x10^9/ l lúc chẩn đoán (HR=2,90; 95% CI 1,23 – 6,85) và MRD dương (HR=3,54; 95% CI 1,67 – 7,52) là các yếu tố nguy cơ độc lập với tái phát. **Kết luận:** Để cải thiện tình hình tái phát, cần kiểm soát tốt hóa trị nhằm đạt tối đa MRD âm sau tấn công.

Từ khóa: bạch cầu cấp dòng lympho, tái phát, yếu tố nguy cơ.

SUMMARY

RISK FACTORS OF RELAPSE IN PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS AT CHILDREN HOSPITAL No2

Background: Children with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) face significant challenges. This study evaluates the prevelence and risk factors of relapse in patients treated with a modified COG ALL protocol. **Methods:** A retrospective cohort study of all children diagnosed with ALL at CH2 from 2014 -2022. **Result:** A total of 275 children with ALL were evaluated with 86.5% B-ALL and 13.5% T-ALL cases. At diagnosis, 3.3% of boys had testicular infiltration and 5% of all children had central nervous system infiltration (CNS3) disease, traumatic lumbar puncture occurred in 14.5% cases. There are 59.3% of patients were standard risk and 40.7% were high risk. 76.6% of patients had negative minimal residual disease (MRD). 21.8% of children got relapse with common sites of relapses were noted isolated CNS 41,6%, isolated bone marrow (BM) 40%, BM- CNS 11,8%; Time of relapse: very early 51,6% , early 26,7%, late 16,7%. There was only 26.7% of ALL patient got relapsed protocols, most of them were CNS relapse. The most common causes of

[1]*Khoa Ung Bướu - Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Thu Trang
Điện thoại: 0979540110
Email: thutrangch2@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 16/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

death in relapsed patients were progressive disease 83,8% and infection 13,5%. Multivariate analysis highlighted white blood count higher than 50 $x10^9$/ l at diagnosis (hazard ratio (HR)=2.90; 95% confidence interval (95% CI 1.23 – 6.85) and positive MRD (HR=3.54; 95% CI 1.67 – 7.52) as independent risk factors for mortality. **Conclusion:** To minimize relapse, we should improve the effect of induction chemotherapy to get maximum result of negative MRD.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, relapse, risk factor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tái phát ghi nhận trong một số nghiên cứu từ 13,5%- 28,8%, chiếm 16,7%- 78,5% nguyên nhân tử vong [5], [15]. Tái phát sau hóa trị liệu ban đầu, thường gặp trong 2 năm đầu và có thể kéo dài đến 10 năm, vị trí thường gặp nhất là tủy xương, thường dưới 20%, tái phát CNS 6%, tái phát tinh hoàn 2%, tái phát tại nhiều vị trí khác hay kết hợp khoảng 4% [14], [15]. Tái phát thời điểm sớm hoặc rất sớm ước tính 70%-78% các trường hợp có tái phát, trong đó vị trí tủy thường gặp nhất chiếm trên 53,7% [2], [3], [4]. Điều trị bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) tái phát tại Bệnh viện Nhi đồng 2 (BVNĐ2) - một trung tâm chưa thể dị ghép tế bào gốc còn là một thách thức khá lớn. Nghiên cứu này đánh giá tình hình và yếu tố nguy cơ tái phát BCCDL được điều trị phác đồ COG ALL hiệu chỉnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các người bệnh BCCDL chẩn đoán bệnh lần đầu tại BVNĐ2 từ 1/2014 - 12/2018 và được theo dõi tới 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Thỏa mãn các tiêu chuẩn: Tuổi< 16 tuổi; Được chẩn đoán BCCDL (tiêu chuẩn WHO) với > 20% tế bào non trên tủy đồ hoặc máu ngoại biên, dấu ấn miễn dịch (DAMD) ra BCCDL hoặc có >20% tế bào non trên tủy đồ và hội chẩn lame kèm nhuộm hóa tế bào Peroxydase (-) tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học chẩn đoán BCCDL nếu không thể làm DAMD; Và thời gian chẩn đoán lần đầu từ tháng 1/2014 đến tháng 12/2018, đã tử vong trước tháng 12/ 2022 hoặc theo dõi tới tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn loại trừ: Khi có 1 trong các tiêu chuẩn: BCCDL trên trẻ có hội chứng Down; BCCDL đang điều trị BVNĐ2 chuyển viện khác, thay đổi phác đồ điều trị; BCCDL tự bỏ hóa trị ngay giai đoạn tấn công mà không do tình trạng bệnh nặng.

Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu mô tả hàng loạt ca các trẻ BCCDL từ 2014 đến 2022. Số liệu được xử lí bằng SPSS 16.0. Biến số định lượng: tính trung bình và độ lệch chuẩn với các biến có phân phối chuẩn. Giá trị trung vị, khoảng tứ phân vị 25-75% với các biến không phân phối chuẩn. Phân tích các yếu tố liên quan tái phát theo mô hình hồi quy COX đơn biến, đa biến với chỉ số HR (Hazard ratio: tỉ số rủi ro), khoảng tin cậy 95%. Giá trị $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung

Từ 1/2014 đến tháng 12/2022 tại BVNĐ2 có 275 trẻ BCCDL thỏa tiêu chí chọn mẫu với tuổi trung vị 3,9 (2,4-6,1) tuổi; nam/nữ là 1,29/1.

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n=275)	Tỉ lệ %
Nhóm Tuổi		
≤1	12	4,4%
1-10	239	86,9%
≥10	24	8,7%
Bạch cầu máu ban đầu		
≥50 x 10^9/L	67	24,8%
<50 x 10^9/L	203	75,2%
Dấu ấn miễn dịch		
BCCDL B	238	86,5%
BCCDL T	37	13,5%
Nhóm nguy cơ ban đầu		
Chuẩn	163	59,3%
Cao	112	40,7%
Xâm lấn tinh hoàn		
Có xâm lấn	9	3,3%
Không xâm lấn	266	96,7%
CNS		
CNS 1	261	94,9%
CNS 2	0	0%
CNS 3	14	5,1%
Chạm mạch (n=268)		
Có chạm mạch	39	14,5%
Không chạm mạch	229	85,5%

Phân nhóm nguy cơ dựa theo NCI: Nguy cơ chuẩn: BCCDL B với tuổi > 1 và < 10, WBC cao nhất ban đầu < 50 x 10^9/L, không có tiêu chuẩn nhóm nguy cơ cao; Nguy cơ cao: BCCDL B có 1 trong các tiêu chuẩn: tuổi ≤1 hoặc ≥ 10, WBC cao nhất ban đầu ≥ 50 x 10^9/L, xâm lấn CNS hoặc tinh hoàn, sử dụng corticoid trên 24 giờ trong vòng 2 tuần trước chẩn đoán, hoặc hóa trị giảm nhẹ trước khi đến BVNĐ 2; Hoặc BCCDL T.

Chạm mạch: Dịch não tủy có trên 10 hồng cầu, kèm có tế bào non hay không trong lần đầu tiên chọc dò bơm hóa chất vào khoang nội tủy

Đặc điểm đáp ứng ban đầu

Bảng 2: Đặc điểm đáp ứng ban đầu BCCDL

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ %
Đạt lui bệnh tế bào học sau tấn công (n=275)		
Có	269	97,8%
Không	6	2,1%
MRD sau tấn công		
Âm tính	191	69,5%
Dương tính	59	21,4%

Không có thông tin*	25	10,1%

**Không có thông tin: 9 lạc kết quả; 8 không kiểu hình tồn lưu, 1 không làm dấu ấn miễn dịch ban đầu, 7 do thiếu chi phí).*

Đặc điểm hóa trị

Bảng 3: Đặc điểm hóa trị chính BCCDL

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ %
Hóa trị thiếu thuốc giai đoạn tấn công		
Có thiếu	77	38%
Không	198	72%
Hóa trị không đủ giai đoạn chính		
Không hóa trị đủ	3	1,1%
Hóa trị đủ	274	98,9%

Có 38% người bệnh bị thiếu 1 hoặc cả 2 nhóm thuốc asparaginase, doxorubicine trong hóa trị tấn công. Số lượng theo đuổi hóa trị các giai đoạn chính (trước duy trì) cao.

Đặc điểm xạ trị

Có 9 ca xâm lấn tinh hoàn, 9/9 đều đạt lui bệnh sau tấn công, không còn cần chỉ định xạ trị.

Bảng 4: Đặc điểm xạ trị thần kinh trung ương của BCCDL

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ%
Có chỉ định xạ thần kinh trung ương dự phòng (n=35)		
Có xạ	27	77,1%
Không xạ *	8	22,9%
Xạ thần kinh trung ương điều trị (n=14)		
Có xạ	8	57,2%
Không xạ**	6	42,8%

Gồm 4 ca tuổi <3, 3 ca bỏ trị, 1 tái phát tủy sớm giảm nhẹ; Gồm 4 ca do tuổi; 2 tái phát tủy sớm giảm nhẹ.*

Đặc điểm tái phát của BCCDL

Tỉ lệ tái phát chung 21,8% (60/275).

Bảng 5: Đặc điểm tái phát của BCCDL

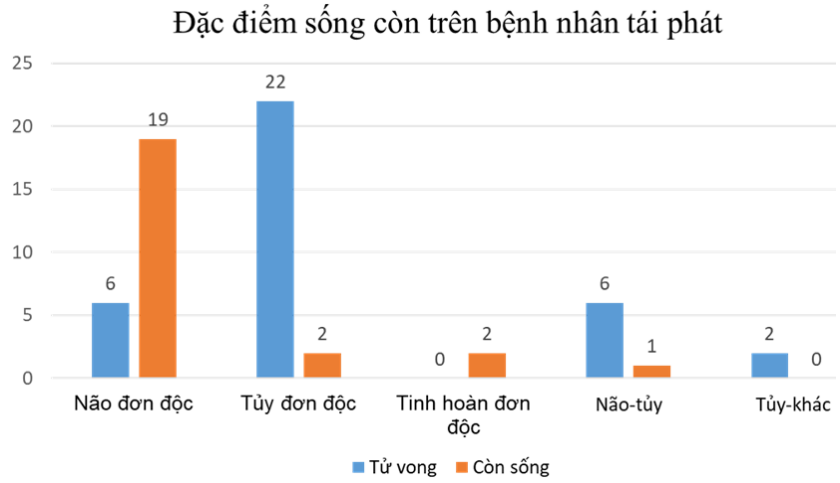
Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ %
Vị trí		
CNS đơn độc	25	41,6%
Tủy đơn độc	24	40,0%
Tinh hoàn đơn độc	2	3,3%
CNS + tủy	7	11,8%
Tủy + khác	2	3,3%
Thời điểm		
Rất sớm	31	51,6%
Sớm	16	26,7%
Muộn	10	16,7%

Không định rõ*	3	5,0%
Điều trị tái phát		
Phác đồ tái phát	16	26,7%
Nâng bậc	8	13,3%
Hóa ± xạ nâng đỡ	10	16,7%
Hóa trị như cũ	26	43,3%
Nâng đỡ không hóa chất	0	0%

**Ghi nhận tái phát 18-28 tháng sau chẩn đoán nhưng không tìm được mốc thời gian chính xác.*

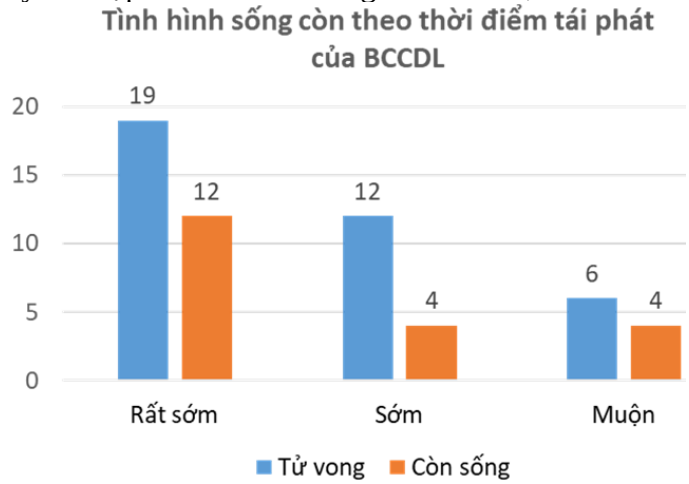
Tái phát CNS đơn độc, tủy đơn độc chiếm ưu thế cao, tỉ lệ ngang nhau. Dạng tái phát kết hợp ưu thế kết hợp CNS, tủy. Tái phát rất sớm chiếm nửa các trường hợp. Nhóm điều trị lại bằng phác đồ tái phát còn thấp ¼ toàn nhóm.

Tình hình sống còn của BCCDL tái phát



Biểu đồ 1: Đặc điểm sống còn theo vị trí tái phát của BCCDL

Nhóm tinh hoàn đơn độc, tái phát CNS đơn độc lượng người bệnh sống cao, nhóm có tái phát tủy đơn thuần hay kết hợp đều có số tử vong cao trên 85,7%.



Biểu đồ 2: Đặc điểm sống còn theo thời điểm tái phát của BCCDL

Bảng 6: Nguyên nhân tử vong BCCDL tái phát

Đặc điểm	Số lượng (n=60)	Tỉ lệ %
Do bệnh tái phát tiến triển	31	83,8%
Do nhiễm trùng	5	13,5%
Viêm phổi	3	8,1%
Viêm não	1	2,7%
Thủy đậu	1	2,7%
Nguyên nhân khác	1	2,7%

Tỉ lệ tử vong của BCCDL tái phát là 60% (32/60 ca); trong đó 2 nguyên nhân tử vong chính là do bệnh tiến triển và nhiễm trùng.

Phân tích các yếu tố nguy cơ tái phát của BCCDL

Bảng 7: Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan tái phát của BCCDL trẻ em

Yếu tố nguy cơ	Tái phát		HR (95% CI)	p
	Có	Không		
Giới				
Nữ	20 (33,3%)	90 (41,8%)	1	
Nam	40 (66,7%)	125 (58,2%)	1,44 (0,78-2,62)	0,23
Tuổi				
1-10	55 (91,2%)	184 (85,6%)	1	
≤1&≥10	5 (8,3%)	31 (14,4%)	0,540 (0,20-1,45)	0,22
Bạch cầu máu ban đầu				
<50	36 (60,0%)	172 (80,0%)	1	
≥ 50	24 (40,0%)	43 (20,0%)	2,65 (1,43-4,90)	0,02
Dấu ấn miễn dịch				
Dòng B	49(81,6%)	189 (87,9%)	1	
Dòng T	11(18,4%)	26 (12,1%)	1,63 (0,75-3,53)	0,21
Phân nhóm nguy cơ				
Chuẩn	26 (43,3%)	139 (64,7%)	1	
Cao	34 (56,7%)	76 (35,3%)	2,49 (1,39-4,46)	0,02
Xâm lấn tinh hoàn				
Không	58 (96,7%)	208 (96,7%)	1	
Có	2 (3,3%)	7 (3,4%)	0,81 (0,19-2,46)	0,78
CNS				
Không	54 (90,0%)	207 (96,3%)	1	
Có	6 (10,0%)	8 (4,7%)	0,28 (0,95-8,63)	0,06
Chạm mạch mũi kênh tủy đầu tiên				
Không	47 (81,0%)	182 (85,4%)	1	

Có	11 (18,0%)	28 (15,6%)	1,52 (0,70-3,27)	0,28
Thiếu thuốc hóa trị trong điều trị tấn công				
Không	39 (65,0%)	159 (73,9%)	1	
Có	21 (35,0%)	56 (26,1%)	1,52 (0,82-2,81)	0,17
MRD				
Âm	31 (60,8%)	160 (80,4%)	1	
Dương	20 (39,1%)	39 (19,6%)	2,64 (1,36-5,13)	0,04

Ba yếu tố có ý nghĩa nguy cơ tái phát trên phân tích đơn biến là số lượng bạch cầu cao ban đầu trên 50 x10^9/ l; phân nhóm nguy cơ cao, MRD dương sau tấn công.

Bảng 8: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan tái phát của BCCDL trẻ em

Yếu tố nguy cơ	**Tái phát**		**HR (95% CI)**	**p**
	Có	**Không**		
Giới				
Nữ	20 (33,3%)	90 (41,8%)	1	
Nam	40 (66,7%)	125 (58,2%)	1,48 (0,73-3,02)	0,27
Tuổi				
1-10	55(91,2%)	184 (85,6%)	1	
≤1 & ≥10	5 (8,3%)	31 (14,4%)	0,36 (0,10-1,429)	0,11
Bạch cầu máu ban đầu				
<50	36 (60,0%)	172 (80,0%)	1	
≥ 50	24 (40,0%)	43 (20,0%)	3,33 (1,05-10,56)	0,04
Dấu ấn miễn dịch				
Dòng B	49 (81,6%)	189 (87,9%)	1	
Dòng T	11(18,4%)	26 (12,1%)	1,36 (0,46-4,05)	0,57
Phân nhóm nguy cơ				
Chuẩn	26 (43,3%)	139 (64,7%)	1	
Cao	34 (56,7%)	76 (35,3%)	0,81 (0,19-2,46)	0,78
CNS				
Không	54 (90,0%)	207 (96,3%)	1	
Có	6 (10,0%)	8 (4,7%)	2,49 (0,50-12,40)	2,65
Xâm lấn tinh hoàn				
Không	58 (96,7%)	208 (96,7%)	1	
Có	2 (3,3%)	7 (3,4%)	0,97 (0,17-5,39)1	0,97
Chạm mạch				
Không	47 (81,0%)	207 (96,3%)	1	
Có	11 (18,0%)	8 (4,7%)	1,04 (0,37-2,93)	0,93
Thiếu thuốc trong ĐT tấn công				
Không	39 (65,0%)	159 (73,9%)	1	
Có	21 (35,0%)	56 (26,1%)	0,87 (0,40-1,87)	0,72
MRD				
Âm	31 (60,8%)	160 (80,4%)	1	

Dương	20 (39,1%)	39 (19,6%)	3,11 (1,50-6,43)	0,02

Chỉ còn 2 yếu tố có ý nghĩa nguy cơ tái phát trên phân tích đa biến là số lượng bạch cầu cao ban đầu trên 50 x10^9/ l và MRD dương sau tấn công.

IV. BÀN LUẬN

Phân bố thường gặp BCCDL theo nhóm tuổi là khá hằng định giữa nhiều nhóm người bệnh có khác nhau về quốc gia, chủng tộc, thời gian bệnh, nhóm tuổi 1-10 thường gặp nhất 69,3-84,6% rồi tới nhóm trên 10 (từ 10,2%-27,5%), nhóm nhũ nhi gặp với tần suất thấp nhất 2,3%-3,4% [4], [5]. Người bệnh tuổi dưới 1 chúng tôi cao, nhóm khó chăm sóc, lại là nhóm tiên lượng nặng, nên sẽ tạo nhiều khó khăn trong điều trị.

Tỉ lệ nam/nữ là 1,29/1 tương đồng các nghiên cứu trong nước Châu Văn Hà, Võ Thị Thanh Trúc cũng như nước ngoài của Jobayer H. M., Redaelli A. khoảng dao động 1,2:1 tới 2:1 [1], [4], [9].

Bạch cầu máu ban đầu, tỉ lệ ưu thế BCCDL B chiếm ưu thế rõ so với BCCDL T thuộc ngưỡng thường được mô tả trong y văn cũng như hầu hết các nghiên cứu [2], [6].

Cùng cách phân nhóm nguy cơ trước hóa trị, tỉ lệ giữa 2 nhóm của chúng tôi khá giống với tỉ lệ tác giả Châu Văn Hà [1]. Chúng tôi hi vọng ở trẻ em Việt Nam có nhiều sự tương ứng giữa các bất thường gen xấu với các yếu tố lâm sàng như tuổi dưới 1 hoặc trên 10, bạch cầu cao vốn được phân nhóm vào nguy cơ cao sẵn Tuy nhiện việc thực hiện xét nghiệm di truyền học vẫn là 1 mục tiêu luôn cần đặt ra để hoàn thiện điều trị.

Toàn nhóm xâm lấn CNS chúng tôi 5,1% nằm trong ngưỡng trị số dao động các nghiên cứu trước từ 1,7%- 8,7% Võ Thị Thanh Trúc 1,7% tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, Hồ Trần Phương Thảo 1,7% tại BVNĐ2 nhưng thấp hơn Moricke 8,7% [1], [4], [7].

Tỉ lệ chạm mạch cho mũi chọc dò tùy sống lần 1 là 14,5% khá cao. Tác giả Yeh T.C. thực hiện khảo sát thấy khi chọc dò sớm nhóm các nước có thu nhập thấp, trung bình, điều kiện trung tâm ung thư nhi chưa chuẩn hóa, tỉ lệ chạm mạch có thể lên tới 14%. Nhận định này đang phản ánh khá đúng về thực tế tại trung tâm chúng tôi [10].

Sau số liệu này chúng tôi đang tối ưu việc trì hoãn chọc dò sau một tuần, nâng cao tỉ lệ sạch tế bào non máu ngoại vi, giảm nguy cơ ảnh hưởng lên chính người bệnh do thủ thuật, đồng thời thực hiện chọc dò có gây mê các tình huống khó.

Đáp ứng ban đầu

Với cách phân nhóm nguy cơ không có di truyền tương đồng với nghiên cứu của Jose C.J.P., tỉ lệ MRD đạt âm chúng tôi 76,4% tốt hơn Jose C.J.P ngưỡng 62,2%-62,5% [6].

Đặc điểm xạ trị thần kinh trung ương

Xạ trị dự phòng thực hiện 77,1% cao hơn xạ trị điều trị 57,2%. Tỉ lệ xạ trị của người bệnh chưa cao như mong muốn, tuy nhiên, 50% nhóm không xạ là do tuổi nhỏ hoặc tái phát sớm, chuyển điều trị giảm nhẹ lại là những yếu tố khách quan chưa điều chỉnh ngay được.

Đặc điểm tái phát của BCCDL

Tỉ lệ tái phát chung 21,8% (60/275) trong khoảng ghi nhận có thể gặp từ y văn ghi nhận 13,5%-31,8%, tuy nhiên cao hơn so với Võ Thị Thanh Trúc tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (phác đồ Frall 2000), Châu Văn Hà tại bệnh viện Trung Ương Huế (phác đồ CCG-1881, CCG-1882 biến đổi) nhưng thấp hơn chính người bệnh điều trị tại

BVNĐ2 (phác đồ Frall 2000) trong mốc thời gian 2012-2014 [1], [2], [4], [6], [7].

Tái phát CNS đơn độc 41,6%, tủy đơn độc 40,0%, CNS tủy kết hợp 11,8%. Trong nước chỉ ghi nhận nghiên cứu chúng tôi và tác giả Châu Văn Hà, cùng sử dụng phác đồ COG biến đổi có tỉ lệ tái phát tủy thấp hơn tái phát CNS ngược với nghiên cứu tác giả khác với phác đồ sử dụng Frall 2000, BFM. Lý giải vấn đề này có thể 1 phần liên quan việc hóa trị theo Capizzi với methotrexate liều thấp mà không phải methotrexate liều cao trên cả người bệnh nhóm nguy cơ cao BCCDL B trong giai đoạn này do nguồn thuốc giới hạn làm ảnh hưởng khả năng dự phòng tái phát CNS. Đối với dạng tái phát kết hợp, kết hợp CNS-tủy vẫn là kinh điển được ghi nhận tương đồng [1], [2], [4], [6], [7].

Tái phát rất sớm, sớm, muộn lần lượt là 51,6%; 26,7%, 16,7%; có 5% người bệnh chỉ biết thông tin tái phát sau 18 tháng chẩn đoán nhưng không tìm được mốc chính xác.

Tái phát rất sớm chiếm tỉ lệ cao nhất, hơn nửa nhóm tái phát; tái phát muộn khá ít gặp, đây cũng là xu hướng được nhận thấy trong nhiều nghiên cứu như Abdelmabood S. [5], các trường hợp tái phát 78% xảy ra rất sớm hoặc sớm; Châu Văn Hà, Jose C.J.P tái phát rất sớm, sớm, muộn là 38,5%, 26,9% và 34,6% với 76,5%, 19,0%, 4,8% [1], [6].

Tiên lượng lui bệnh lần 2 cho nhóm tái phát rất sớm kém hơn so với tái phát muộn được chứng minh liên quan với thời điểm tái phát theo y văn cũng như nghiên cứu. Hiện tại, với khả năng chuyên môn và trang thiết bị tại chỗ, tại BVNĐ2 chúng tôi chỉ có thể hóa trị liệu đối với tái phát ngoài tủy, chủ yếu tái phát CNS tuy nhiên tái phát càng sớm càng khó khăn điều trị. Hi vọng tăng cường phân nhóm nguy cơ dựa vào gene, điều chỉnh hóa trị methotrexate liều cao ở phác đồ hiện hành mới thực hiện có thể phần nào giảm tái phát bệnh. Việc tăng cường phân nhóm nguy cơ dựa vào gene cũng giúp mở đường tăng phân nhóm nguy cơ chuẩn hơn cho người bệnh.

Điều trị sau tái phát: 100% người bệnh tiếp tục hóa trị, tuy nhiên điều trị lại bằng phác đồ tái phát còn rất thấp 18,3%, chủ yếu tái phát CNS. Đây là một khó khăn chung cho các trung tâm ung thư nhi không trực thuộc bệnh viện huyết học chuyên sâu cũng như đơn vị dị ghép tế bào gốc. Ngoài ra mặt bằng kinh tế của người bệnh cũng là một rào cản lớn cho tái điều trị người bệnh tái phát.

Đặc điểm sống còn ở người bệnh BCCDL tái phát

Tỉ lệ tử vong trên người bệnh BCCDL tái phát 32/60 (60%), còn khá cao, xuất phát từ khả năng điều trị tái phát còn nhiều giới hạn.

Tỉ lệ tử vong nhóm tái phát CNS đơn độc, tái phát tủy đơn độc, tinh hoàn đơn độc, tái phát CNS và tủy kết hợp; tái phát tủy kết hợp vị trí khác lần lượt là 6/25 (24%), 22/24 (91,7%), 0/2 (0%), 5/6 (85,7%) và 2/2 (100%). Nhóm tái phát CNS, tinh hoàn đơn độc còn khả thi phác đồ điều trị tại BVNĐ2 nên giữ tỉ lệ người bệnh sống cao. Tuy nhiên khi có tái phát tủy vẫn là một thách thức lớn tại một trung tâm chưa đạt môi trường hóa trị cách ly chuẩn cao, số lượng bệnh tái phát tủy khi có chỉ định tư vấn bệnh viện Truyền máu Huyết học hóa trị-ghép tủy hầu hết cũng chỉ thực thi trong rất ít ca nên tiên lượng còn dè dặt, tử vong rất cao.

Nhóm tái phát sớm có tỉ lệ tử vong cao hơn 12/16 (75%) so với 2 nhóm tái phát rất sớm 19/31 (61,3%), tái phát muộn 6/10 (60%). So với nghiên cứu Zhang tái tấn công tái lại, có xác suất sống còn 3 năm không biến cố của các nhóm tái phát sớm,

trung bình, muộn lần lượt là 12,5±7,8%; 33,1±9,8% và 63,6±6,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tái phát sớm và tái phát muộn [11].

Nhóm tái phát rất sớm gồm 31 ca: 14 tái phát CNS đơn độc, 13 ca tái phát tủy đơn độc, 4 ca tủy kết hợp; có 23/31 ca điều trị phác đồ đặc hiệu hoặc lên bậc điều trị nguy cơ cao, điều này có thể đã tạo được hiệu quả 1 phần lên tình trạng tái phát.

Nhóm tái phát sớm gồm 16 ca: 6 tái phát CNS đơn độc, 5 ca tái phát tủy đơn độc, 5 ca tủy kết hợp. Nhóm này tử vong rất cao có thể lý giải do chỉ có 2 ca nhận điều trị đặc hiệu là tái phát CNS.

Nhóm tái phát muộn gồm 10 ca: 2 tái phát CNS đơn độc, 6 ca tái phát tủy đơn độc, 2 tái phát tinh hoàn đơn độc. Nhóm sống gồm 2 ca tái phát tinh hoàn đơn độc điều trị tại tại BVNĐ2, 2 ca tái phát tủy đơn độc điều trị lại tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Nguyên nhân tử vong BCCDL: Tương tự như những ghi nhận từ Abdelmabood S., ngoài những biến chứng trực tiếp do bản thân bệnh ngoài tầm khống chế của điều trị, nhiễm trùng vẫn là một đe dọa đáng lưu ý, trong đó những tác nhân hướng siêu vi cần hết sức lưu ý do cơ địa miễn dịch người bệnh tụt giảm nhiều sau những liều hóa trị kéo dài [5].

Phân tích các yếu tố liên quan tái phát của BCCDL trẻ em

Phân tích đơn biến: Ba yếu tố có ý nghĩa nguy cơ tái phát trên phân tích đơn biến là số lượng bạch cầu cao ban đầu trên 50 $x10^9$/ l; phân nhóm nguy cơ cao, MRD dương sau tấn công.

Phân tích đa biến: Chỉ có 2 yếu tố có ý nghĩa nguy cơ tái phát độc lập trên phân tích đa biến là số lượng bạch cầu cao ban đầu trên $50x10^9$/l; MRD dương sau tấn công. So với các nghiên cứu tại các trung tâm nhi có mô hình hóa gần như bệnh viện Nhi Đồng 2, chúng tôi chưa có số liệu tham khảo cụ thể. So với các tác giả nước ngoài, tham khảo mô hình đa biến với một số yếu tố gần tương tự, chúng tôi chưa nhận thấy sự đồng nhất về kết quả, khả năng do nhiều yếu tố tương tác liên quan đến phác đồ, điều kiện hóa trị, tiêu chí đánh giá lui bệnh, cỡ mẫu, yếu tố địa lý, chủng tộc.

Số lượng bạch cầu máu cao khi chẩn đoán bệnh là một yếu tố bị động tuy nhiên nâng cao đào tạo kỹ năng nhận biết sớm ung thư máu sẽ phần nào giúp người bệnh có thể tiếp cận bác sĩ ung thư sớm nhất, nhận điều trị sớm nhất, từ đó hạn chế bị tăng cao bạch cầu do kéo dài thời gian chẩn đoán bệnh, bệnh tiếp tục tiến triển. Sự quan trọng của giá trị này đi đôi với mong muốn thực hiện một cách hệ thống cho người bệnh mà lý do những ca hiện tại không được đánh giá MRD đang liên quan nhiều đến chi phí xét nghiệm ngoài bảo hiểm y tế thanh toán. Một số lượng không nhỏ bệnh nhi cũng chỉ có thể thực hiện xét nghiệm này nhờ các nguồn hỗ trợ từ cộng đồng đối với bệnh lý ung thư. Với tình hình tỉ lệ bệnh nhi các dân tộc ít người, kinh tế khó khăn đang tăng nhanh vài năm gần đây, hi vọng trong những năm sắp tới nhóm bệnh nhi này vẫn tiếp tục các nguồn hỗ trợ từ cộng đồng và nhận được nhiều hơn sự quan tâm hỗ trợ phía bảo hiểm y tế cho việc thực hiện các xét nghiệm chuyên sâu về ung thư hiện mới chỉ thực hiện rải rác theo nhóm tại các bệnh viện khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ tái phát còn khá cao, ưu thế tái phát sớm, tái phát CNS, tỉ lệ điều trị phác đồ tái phát chuẩn còn thấp chủ yếu thành công trên tái phát ngoài tủy. Chỉ có 2 yếu tố có ý nghĩa

nguy cơ tái phát độc lập trên phân tích đa biến là số lượng bạch cầu cao ban đầu trên $50x10^9$/l; MRD dương sau tấn công.

Để cải thiện tình hình tái phát, cần thực hiện một cách hệ thống MRD sau tấn công cho người bệnh; trong chẩn đoán ban đầu cần tăng cường thực hiện xét nghiệm di truyền học để phát hiện gen không thuận lợi, nâng nhóm nguy cơ cao, hóa trị tối ưu giảm tỉ lệ MRD dương sau tấn công. Bên cạnh đó cũng cần chú trọng hơn đào tạo kỹ năng nhận biết sớm ung thư máu, tránh tiến triển tăng bạch cầu trong thời gian chờ đợi chẩn đoán kéo dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Châu Văn Hà, Trần Kiêm Hảo, Phạm Như Hiệp, Nguyễn Thị Kim Hoa** (2019), "Kết quả điều trị bạch cầu cấp dòng lympho tại Bệnh Viện Trung Ương Huế theo phác đồ CCG-1881, CCG 1882 ", Biomed J Sci & Tech Res, 17, (5), tr. 13090-13093.
2. **Hồ Trần Phương Thảo** (2016), Đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu lymphô cấp ở trẻ em, Luận văn thạc sĩ y học, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh.
3. **Phan Thị Thu Trang** (2021), Kết quả sống còn và các yếu tố liên quan sau 2 năm điều trị của bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em, Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa 2, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Hồ Chí Minh.
4. **Võ Thị Thanh Trúc** (2010), Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ Fralle 2000, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại Học Y Dược Tp Hồ Chí Minh, Hồ Chí Minh.
5. **Abdelmabood S., Fouda A.E., Boujettif F., Ahmed M.** (2020). "Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival". Journal de Pediatria, 96(1), pp. 108–116.
6. **Jose J. C. P., Garcia-Arellano G., Herrera-Garza J. L., Marfil-Rivera L. J. , Gómez-Almaguer D.** (2019). "Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center", Hematol Transfus Cell Ther, 41(1), pp. 57-61.
7. **Möricke A., Zimmermann M., Reiter A., Gadner H., Ludwig W. D., Ritter J., et al.** (2010). "Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000". Leukemia, 24(2), pp. 265–284.
8. **Oh L. Z. B., Lee S. H. R., Yeoh A. E. J.** (2021), "Curing the Curable: Managing Low-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Resource Limited Countries", J. Clin. Med, 10 (20), pp.4728-4750.
9. **Rivera G.K., Ribeiro R.C.** (2014). "Improving treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in developing countries through technology sharing, collaboration, and partnerships". Expert Rev Hematol, 7(5), pp. 649–657.
10. **Yeh, T.C., Liang, D.C., Hou, J.Y., Jaing T. H., Lin D. T., Yang C. P. et al** (2018), "Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with delayed first intrathecal therapy and omission of prophylactic cranial irradiation: Results of the TPOG-ALL-2002 study", Cancer, 124 (1), pp. 4538–4547.
11. **Zhang X., Wu H., Fan H., Su B., Ge Zhang G., Don L. et al** (2018). "Clinical characteristics and prognosis of pediatric patients with B cell acute lymphoblastic leukemia relapse". Oncol Lett, 16(3), pp. 2929–2934.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU CỦA PHÁC ĐỒ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG THÀNH PHỐ TỪ THÁNG 6/2019 ĐẾN THÁNG 6/2022

Vũ Đỗ Uyên Vy[1], Quách Thanh Tuyền[1], Nguyễn Hoàng Mai Anh[1], Ngô Ngô Thủy Hạnh[1], Nguyễn Chí Hiếu[1], Michelle L. Hermiston[2], Đào Thị Thanh An[3], Lâm Thị Mỹ[3]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là bệnh ác tính phổ biến nhất ở trẻ em. Nhiều phác đồ hóa trị đã được áp dụng để điều trị BCCDL trẻ em kể từ năm 1948 và kết quả đã được cải thiện đáng kể. Phác đồ BCCDL tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố đã được áp dụng tại khoa Huyết học Lâm sàng từ năm 2019 nhưng đến nay vẫn chưa có nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của phác đồ này. **Câu hỏi nghiên cứu:** Kết quả điều trị của Phác đồ BCCDL tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố tương tự như các phác đồ điều trị BCCDL đã được sử dụng khác hay không? **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca. Tất cả bệnh nhân có xét nghiệm tủy đồ với tỉ lệ lymphoblast >25% hoặc đã được chẩn đoán BCCDL, và được điều trị theo Phác đồ BCCDL tại Khoa Huyết học Lâm sàng, Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2022 được đưa vào nghiên cứu. Những bệnh nhân chuyển viện trước khi kết thúc giai đoạn hóa trị tấn công hoặc những trường hợp hồ sơ thất lạc, hư hỏng được loại ra khỏi nghiên cứu. Các số liệu được phân tích bằng SPSS 20. Xác suất sống còn toàn bộ, xác suất sống còn không tái phát được ước lượng bằng phương pháp Kaplan-Meier và so sánh bằng log-rank test. Giá trị p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê. **Kết quả:** Từ năm 2019 đến năm 2022, tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố đã tiếp nhận và điều trị cho 105 bệnh nhi BCCDL Ph(-). Trong đó, 86,7% bệnh nhân được chẩn đoán từ 1-10 tuổi. 90,5% bệnh nhân được phân loại BCCDL B; 7,7% bệnh nhân chẩn đoán BCCDL T. Phân nhóm nguy cơ: 45,7% bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ trung bình, 48,6% bệnh nhân xếp nhóm nguy cơ cao. 59% bệnh nhân được làm xét nghiệm phát hiện đột biến di truyền, trong đó đột biến đa bội nhiễm sắc thể (NST) với < 67 NST chiếm tỉ lệ cao nhất (18,1%), bệnh nhân không có đột biến chiếm 19%. 19% bệnh nhân có biến thể gen *NUDT15* và 11,4% có biến thể gen *TPMT*. Tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công (sử dụng phương pháp định lượng tồn lưu tế bào ác tính tối thiểu) là 87,8%. Tỉ lệ tử vong 11,4% (12 bệnh nhân), tỉ lệ tái phát 6,6% (7 bệnh nhân), trong đó tái phát tủy chiếm 4,7%, tái phát thần kinh trung ương chiếm 1,9%. Xác suất sống còn toàn bộ sau 1 năm ước tính là 87,5 ± 3,7%. Xác suất sống còn không tái phát sau 1 năm là 87,6 ± 3,6%. Chẩn đoán bệnh BCCDL lúc trên 10 tuổi là một yếu tố liên quan tử vong (p=0,000). **Bàn luận:** Tại các trung tâm điều trị ung thư trẻ em ở

[1]*Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố*
[2]*Bệnh viện Đại học California San Francisco*
[3]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đỗ Uyên Vy
ĐT: 0933572797
Email: uyenvyvudo@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 16/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Việt Nam, xác suất sống còn toàn bộ sau 1 năm ở bệnh nhân BCCDL là 76,1% (BV Nhi Đồng 2 từ 2014 đến 2018), xác suất sống còn toàn bộ sau 5 năm dao động từ 66,7% đến 82,1% (sử dụng nhiều phác đồ điều trị BCCDL như BFM, FRALLE2000, COG, CCG…). Mặt khác, báo cáo tại Ấn Độ cho thấy xác suất sống còn toàn bộ sau 3 năm của bệnh nhân BCCDL điều trị với phác đồ UKALL-2003 là 85%. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trong thời gian ngắn, cỡ mẫu nhỏ nên chưa so sánh được với các nghiên cứu sử dụng phác đồ BCCDL khác. Tuy nhiên, có thể nhận thấy kết quả của phác đồ BCCDL tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố khá tương đồng với các nghiên cứu đã công bố. **Kết luận:** Phác đồ BCCDL có thể tiếp tục được sử dụng tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố. Cần củng cố và phát triển năng lực hỗ trợ điều trị, điều trị nhiễm khuẩn, hồi sức cấp cứu, chống nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị bệnh nhân BCCDL. Các phát hiện đột biến di truyền, các biến thể gen *NUDT15, TPMT* và đánh giá tồn lưu tế bào ác tính tối thiểu đóng vai trò quan trọng đối với bệnh nhân BCCDL; từ đó có thể xác định được yếu tố liên quan tử vong hay tái phát trên bệnh nhân BCCDL.

Từ khóa: bạch cầu cấp dòng lympho, ung thư trẻ em.

SUMMARY

OUTCOMES OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) TREATED ON THE ALL PROTOCOL AT CITY CHILDREN'S HOSPITAL (CCH) IN VIETNAM FROM 2019-2022

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children. Many protocols of chemotherapy have been applied to treat childhood ALL since 1948 and outcomes have been improved significantly. The ALL protocol at CCH has been recently designed to treat children with ALL in Vietnam. This protocol has been applied in City Children's Hospital, Ho Chi Minh city since 2019 but its outcomes have not yet to be analyzed. **Research question:** Can the ALL PROTOCOL at CCH be a protocol for treating ALL in Vietnam children? **Materials and methods:** Retrospective descriptive study of children with ALL who were under 16 years old and treated with ALL protocol at City Children's Hospital, Vietnam. **Results:** From 2019 to 2022, at City Children's Hospital, we received and treated 105 ALL Ph(-) patients. In which, 86,7% of patients were diagnosed between 1-10 years old. 90,5% of patients were classified B-ALL; 7,7% were T-ALL. Risk classification: 46,7% of patients were average risk, 48,6% of patients were assigned to high risk group. 59% of patients were tested to detect genetic mutations, in which hyperdipliody with <67 chromosomes had the highest rate (18,1%), patients without mutations accounted for 19%. 19% of patients have *NUDT15* gene variants and 11,4% have *TPMT* gene variants. The rate of complete remission after the induction phase by flowcytometry was 87,8%. The mortality rate was 11,4% (12 patients), the relapse rate was 6,6% (7 patients), of which the bone marrow relapse accounted for 4,7%, the CNS relapse accounts for 1,9%. The estimated 1-year overall survival rate was 87,5±3.7%. The 1-year relapsed-free survival rate was 87,6±3,6%. Age more than 10 was a risk factor of death (p=0.000). **Discussions:** In cancer centers in Vietnam, the 1-year overall survival rate of ALL patients was 76.1% (Children's Hospital 2 from 2014 to 2018), the 5-year overall survival rates were from 66.7. to 82.1% (according to multiple ALL protocols, such as BFM, FRALLE2000, COG, CCG, etc.). Further, the 3-year overall survival rate of ALL patients in India underwent

the UKALL-2003 regimen was 85%. Our study was performed in a short time, with a small sample size, so the results could not be statistically compared with other studies using other ALL protocols. However, it can be recognized that the outcomes of SEAPHO ALL protocol were quite similar to published studies. **Conclusion:** The ALL protocol could continue to be used at City Children's Hospital. It is necessary to strengthen and develop capacity for supportive treatment, infection treatment, emergency resuscitation, and infection prevention during the treatment of patients with ALL. Genetic findings, *NUDT15, TPMT* gene variants and flowcytometry MRD played important roles for ALL patients; so that the relationship between the mutations and the treatment response of ALL patients could be determined.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, childhood malignancies, death, relapse.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp (BCC) là một trong những bệnh lý ung thư phổ biến nhất ở trẻ em trên thế giới. Đây là bệnh của hệ thống tạo máu do sự tăng sinh không kiểm soát được của một hay nhiều dòng tế bào non ác tính. Trong bệnh BCC, bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) chiếm khoảng 75% tất cả các loại ung thư máu. Trẻ em mắc bệnh dễ dẫn đến tử vong sớm nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Cho đến những năm gần đây, BCCDL ở trẻ em được coi là một bệnh ung thư có khả năng điều trị được với tỉ lệ khỏi bệnh trên 80% [1]. Có được kết quả này là nhờ vào những tiến bộ về phân loại bệnh, hoá trị liệu, về ứng dụng những tiến bộ miễn dịch học, di truyền học, sinh học phân tử trong việc đánh giá, điều trị, hiểu biết các yếu tố tiên lượng, theo dõi tiến triển bệnh.

Các phác đồ điều trị BCCDL ở trẻ em hiện tại đều có tổng thời gian điều trị trên mức 2-3 năm[1,2] phần điều trị chính có thời gian trung bình dưới 1 năm gồm các giai đoạn cơ bản như tấn công, củng cố, trung gian, tăng cường với liệu trình kết hợp đa hóa trị nhằm tăng hiệu lực điều trị, tránh tính kháng thuốc. Giai đoạn tấn công đầu tiên có vai trò quan trọng, quyết định sự lui bệnh của BCCDL, định hướng phác đồ phía sau và ảnh hưởng trực tiếp đến tiên lượng thành công điều trị bệnh. Báo cáo đầu tiên về điều trị BCCDL của Faber năm 1948 ghi nhận thời gian sống còn của bệnh nhân chỉ khoảng 2-3 tháng, đến nay đã nâng lên trên 80% BCCDL trẻ em được chữa khỏi [3]. Hiện nay, nhiều phác đồ điều trị BCCDL ở trẻ em khác nhau được sử dụng tại các trung tâm ung thư như FRALLE 2000, ALL-BFM 90, CCG 1961, CCG 1991, UKALL… Theo hầu hết các nghiên cứu, tỉ lệ tử vong BCCDL trẻ em theo một số nghiên cứu dao động 12% - 37,2% tùy trung tâm ung thư, phân nhóm BCCDL B hay T, nhóm nguy cơ cao hay thấp lúc chẩn đoán. Các nhóm nguyên nhân tử vong thường gặp là nhiễm trùng (43,2%), hoặc tái phát (27%) [3,4,5,6].

Khoa Huyết học Lâm sàng sử dụng Phác đồ điều trị BCCDL cho hầu hết các bệnh nhi tại khoa từ năm 2019 đến nay. Phác đồ điều trị BCCDL dựa trên phác đồ COG hiệu chỉnh, đã được Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố thông qua. Đây là phác đồ điều trị mới được sử dụng tại Việt Nam trong thời gian gần đây tại một số ít trung tâm ung thư trẻ em và chưa có nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị theo phác đồ tại các trung tâm ung thư này. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm tổng kết đặc điểm của bệnh nhi bệnh BCCDL và đánh giá kết quả điều trị của Phác đồ BCCDL tại Khoa Huyết

học Lâm sàng, Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố sau 3 năm điều trị bệnh lý BCCDL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca.

Dân số mục tiêu: Bệnh nhân BCCDL.

Dân số nghiên cứu: Tất cả những bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán BCCDL tại Khoa Huyết học Lâm sàng, Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2022.

Tiêu chuẩn chọn vào:

- Bệnh nhân có xét nghiệm tủy đồ với tỉ lệ lymphoblast >25% hoặc đã được chẩn đoán BCCDL.
- Và được điều trị theo Phác đồ BCCDL tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố.

Tiêu chuẩn loại ra:

- Bệnh nhân chuyển đi các bệnh viện khác trước khi kết thúc giai đoạn hóa trị tấn công.
- Hồ sơ thất lạc, hư hỏng.

Phương pháp chọn mẫu: lấy trọn mẫu trong thời gian nghiên cứu.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:

- Thông tin của bệnh nhân được ghi nhận và thống kê vào bảng thu thập số liệu.
- Phân tích số liệu và thống kê bằng phần mềm SPSS 20.
- Xác suất sống còn được ước lượng bằng phương pháp Kaplan-Meier và so sánh bằng log-rank test.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu được Hội đồng y đức Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố thông qua (Quyết định số 891/QĐ-BVNĐTP ngày 15 tháng 12 năm 2021).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ 6/2019 đến 6/2022, 121 bệnh nhân được chẩn đoán BCCDL tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố. Trong đó, 2 trường hợp được chẩn đoán bệnh lúc dưới 6 tháng tuổi và 3 trường hợp có tổ hợp gen BCR-ABL được hóa trị theo phác đồ BCCDL khác; 3 trường hợp gia đình bệnh nhân không đồng ý hóa trị liệu, 8 trường hợp được chuyển đến bệnh viện khác để điều trị được loại khỏi mẫu nghiên cứu. Như vậy, 105 bệnh nhân chẩn đoán BCCDL tại khoa được đưa vào mẫu nghiên cứu để xử lý và phân tích số liệu.

Xác định đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán, phân loại bệnh BCCDL

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ của BCCDL

Đặc điểm	Số lượng (N=105)	Tỉ lệ (%)
Giới tính		
Nam	60	56,6
Nữ	45	42,4
Nhóm tuổi		
Dưới 1 tuổi	2	1,9
Từ 1 đến 9 tuổi	91	86,7
Từ 10 tuổi trở lên	12	11,4
Bạch cầu máu trước chẩn đoán		
< 50.000/uL	84	81
50.000-100.000/uL	11	10,4
>100.000/uL	9	8,6

Phân loại BCCDL theo dấu ấn miễn dịch		
BCCDL T	8	7,7
BCCDL B	95	90,5
BCC phối hợp (mixed phenotype)	1	0,9
Không phân loại	1	0,9
Nhóm nguy cơ ban đầu		
Nguy cơ chuẩn	64	60,9
Nguy cơ cao	41	39,1
Nhóm nguy cơ sau giai đoạn tấn công		
Nguy cơ trung bình	48	45,7
Nguy cơ cao	51	48,6
Tử vong trong giai đoạn tấn công	6	5,7

Chúng tôi phân loại BCCDL của các bệnh nhân dựa vào dấu ấn miễn dịch trước điều trị (được thực hiện cùng lúc với xét nghiệm tủy đồ để chẩn đoán bệnh). Căn cứ vào độ tuổi bệnh nhân, số lượng bạch cầu máu cao nhất trước điều trị và phân nhóm dấu ấn miễn dịch, chúng tôi xác định nhóm nguy cơ cho các bệnh nhân BCCDL trước khi điều trị. Theo đó, bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ chuẩn chiếm 60,9%, nhóm nguy cơ cao chiếm 39,1%. Sau giai đoạn tấn công, căn cứ vào kết quả tủy đồ ngày 29 và đánh giá tồn lưu tế bào ác tính bằng dấu ấn miễn dịch, bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ trung bình chiếm 45,7% và bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao chiếm 48,6%.

Bảng 2. Đặc điểm biến đổi di truyền của bệnh nhân BCCDL

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Xét nghiệm di truyền		
Không đột biến	20	19
Có đột biến	42	40
Không xét nghiệm	43	41
Các loại đột biến di truyền		
Tổ hợp gen TEL-AML1	5	4,8
Tổ hợp gen TEL-AML1 kết hợp đột biến khác	5	4,8
Thể đa bội (<67 NST)	19	18,1
Thể đa bội (≥67 NST)	3	2,8
Thể đa bội kết hợp với đột biến khác	3	2,8
Tổ hợp gen E2A-PBX1	3	2,8
Tái sắp xếp gen MLL	1	0,9
Thể thiểu bội	1	0,9
Các đột biến khác	2	1,9
Biến thể NUDT15		
Thể tự nhiên	66	62,8
Dị hợp tử *1/*2 hoặc đồng hợp tử *3/*6	12	11,4

Dị hợp tử *1/*3	4	3,8
Dị hợp tử *1/*6	4	3,8
Không xét nghiệm	19	18,1
Biến thể TPMT		
Thể tự nhiên	71	67,6
Dị hợp tử *1/*3C	12	11,4
Không xét nghiệm	22	21

41% số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu không thực hiện xét nghiệm về di truyền khi chẩn đoán bệnh. 19% bệnh nhân không ghi nhận có biến đổi về mặt di truyền. Trong các thể đột biến di truyền liên quan BCCDL, thể đa bội với số lượng NST dưới 67 NST chiếm tỉ lệ nhiều nhất (18,1%), tổ hợp gen TEL-AML1 chiếm tỉ lệ 4,8% và có 7,6% số bệnh nhân có nhiều kiểu đột biến di truyền dẫn đến tình trạng bệnh lý.

81,9% số bệnh nhân thực hiện xét nghiệm xác định biến thể NUDT15 và 79% số bệnh nhân thực hiện xét nghiệm xác định biến thể TPMT khi bắt đầu bước vào giai đoạn hóa trị củng cố (khi bắt đầu uống Mercaptopurine theo phác đồ). Trong đó, bệnh nhân mang thể tự nhiên của gen NUDT15 chiếm 62,8% và của gen TMPT chiếm 67,6%. Biến thể dị hợp tử *1/*2 hoặc đồng hợp tử *3/*6 của gen NUDT15 và biến thể dị hợp tử *1/*3C của gen TPMT chiến tỉ lệ 11,2% số bệnh nhân. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào mang biến thể cả 2 gen NUDT15 và TPMT cùng lúc trong nghiên cứu.

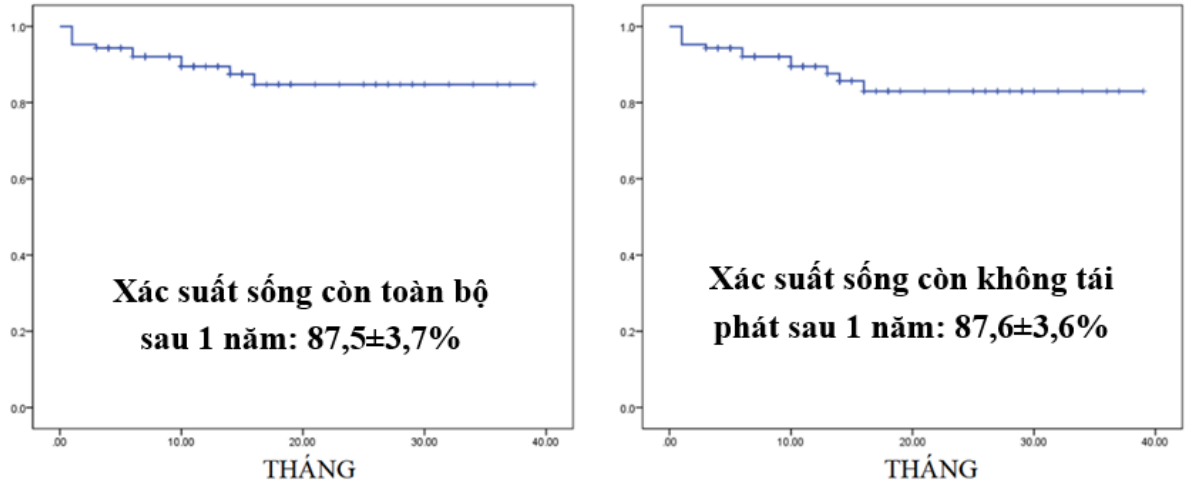
Xác định tỉ lệ lui bệnh, xác suất sống còn toàn bộ, xác suất sống còn không tái phát của bệnh nhân BCCDL

Bảng 3. Tác nhân gây nhiễm trùng huyết liên quan catheter

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Tử vong hoặc bỏ điều trị	9	8,6
Đánh giá lui bệnh bằng tủy đồ	96	
Lui bệnh	93	88,5
Không lui bệnh	3	2,8
Đánh giá lui bệnh bằng sinh thiết tủy	2	
Lui bệnh	2	
Đánh giá lui bệnh bằng tồn lưu tế bào ác tính	**74**	
Lui bệnh	65	61,9
Không lui bệnh	9	8,6
Không làm	20	19

Sau giai đoạn tấn công, chúng tôi ghi nhận 6 trường hợp tử vong và 3 trưởng hợp bệnh nhân bỏ điều trị. Như vậy, còn lại 96 bệnh nhân bước vào giai đoạn củng cố, được thực hiện các xét nghiệm tủy để xác định lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công hay không. Trong 96 bệnh nhân, chúng tôi không thực hiện phương pháp đánh giá tồn lưu tế bào ác tính (TLTBAT) trên 23 trường hợp (2 trường hợp thực hiện sinh thiết tủy); trong 74 trường hợp còn lại, chúng tôi thực hiện cả tủy đồ và đánh giá TLTBAT, theo đó, chỉ có

65 bệnh nhân đạt tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn (chiếm 61,9%) và có đến 9 bệnh nhân không đạt tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn (chiếm 8,6% số bệnh nhân). Trong số 9 bệnh nhân này, chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp bệnh nhân mang đột biến tổ hợp gen TEL-AML1 kết hợp với đột biến khác.



Biểu đồ 1 và 2. Xác suất sống còn sau 1 năm của bệnh nhân BCCDL

Bảng 4. Đặc điểm bệnh nhân tử vong

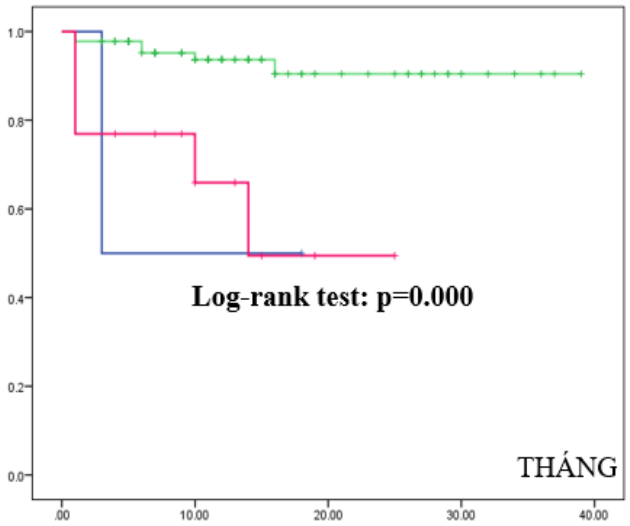
Đặc điểm tử vong	Số lượng (N=12)	Tỉ lệ %
Tử vong liên quan đến bệnh hoặc hóa trị		
Sốc nhiễm trùng	4	33,3
Xuất huyết nặng	2	16,7
Tử vong liên quan tái phát		
Tái phát tủy	5	41,7
Tái phát HTKTƯ	1	8,3
Giai đoạn hóa trị		
Tấn công	6	50
Sau tấn công	1	8,3
Trung gian I	1	8,3
Trung gian II	2	16,7
Duy trì	2	16,7

Bảng 5. Đặc điểm bệnh nhân tái phát

Đặc điểm tái phát	Số lượng (N=7)	Tỉ lệ %
Giai đoạn xảy ra tái phát		
Sau tấn công	1	14,3
Trung gian I	2	28,6
Trung gian II	2	28,6
Duy trì	2	28,6
Vị trí bệnh tái phát		
Tủy	5	71,4
Hệ thần kinh trung ương	2	28,6

Tỉ lệ tử vong của bệnh nhân BCCDL qua nghiên cứu là 11,4%; tỉ lệ tái phát là 6,7%. Xác suất sống còn toàn bộ (XSSCTB) sau 1 năm là 87,5±3,7%; xác suất sống còn không tái phát (XSSCKTP) sau 1 năm là 87,6±3,6%. Trong các bệnh nhân tử vong, nguyên nhân tử vong do biến chứng liên quan điều trị trong giai đoạn tấn công chiếm 50%, nguyên nhân tử vong do tái phát chiếm 50%. Trong các trường hợp tái phát đã xảy ra, tái phát tủy chiếm chủ yếu (71,4%).

Xác định yếu tố liên quan tử vong trên bệnh nhân BCCDL



Biểu đồ 3. Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện XSSCTB giữa các nhóm tuổi

XSSCTB sau 1 năm của nhóm bệnh nhân 1-9 tuổi là 90,4±4,1%, nhóm bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên là 49,5±17,8%. Có sự khác biệt thống kê giữa XSSCTB của 2 nhóm tuổi trên, p=0,000. Chúng tôi thực hiện log-rank test trên các nhóm bệnh nhân khác nhau để tìm yếu tố liên quan tử vong của bệnh nhân BCCDL. Tuy nhiên, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa XSSCTB của các phân nhóm nguy cơ, phân loại tế bào hay số lượng tế bào bạch cầu trước chẩn đoán của bệnh nhân BCCDL.

Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ sống của các nhóm bệnh nhân có đột biến di truyền lần lượt là 66,6% (thể đa bội kết hợp với đột biến khác), 80% (tổ hợp gen TEL-AML1), 90% (không đột biến), 94,7% (thể đa bội với dưới 67 NST), và 100% (các thể đột biến còn lại). Như vậy có thể nhận thấy việc xác định đột biến di truyền có ý nghĩa đối với tiên lượng, phân nhóm nguy cơ và điều trị bệnh nhân BCCDL.

IV. BÀN LUẬN

Hầu hết các nghiên cứu về sống còn của bệnh nhân BCCDL trong nước và trên thế giới đều được thực hiện trong thời gian nghiên cứu khá dài, từ đó có thể đánh giá được xác suất sống còn của bệnh nhân sau thời gian 3 năm, 5 năm. Chúng tôi chỉ thực hiện tương quan một cách sơ khởi về kết quả sống còn sau điều trị của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác, để có cái nhìn bước đầu về kết quả điều trị bệnh lý BCCDL theo phác đồ tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố.

Theo ước tính, XSSCTB của bệnh nhân sau 1 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 87,5±3,7%, con số này có thể xem là tương tự đối với xác suất SCTB báo cáo ở nghiên

cứu của Võ Thị Thanh Trúc (2015) thực hiện trên bệnh nhân điều trị với phác đồ FRALLE 2000 (82,1%) hay đối với xác suất SCTB của nghiên cứu tại New Dehli, Ấn Độ của tác giả Lashkari (2019) thực hiện trên 107 bệnh nhân được điều trị với phác đồ ULALL 2003. Xác suất SCTB của chúng tôi cao hơn so với báo cáo của tác giả Phan Thị Thu Trang (2021) tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, và thấp hơn so với báo cáo của Hunger (2005) trên bệnh nhân BCCDL đều được điều trị bởi phác đồ COG. Điều này có thể lý giải do sự khác biệt về số lượng bệnh nhân cũng như thời gian theo dõi bệnh nhân trong các nghiên cứu. Tổng kết của tác giả Hunger được thực hiện trong thời gian rất dài, tại nhiều trung tâm điều trị ung thư của Hoa Kỳ, với chất lượng chăm sóc, điều trị cao, cùng nhiều phương pháp điều trị tiến bộ về cả hóa trị liệu, ghép tế bào gốc, điều trị miễn dịch sinh học… Do đó, kết quả đầu ra của điều trị BCCDL có sự khác biệt so với các trung tâm điều trị ung thư của các quốc gia thu nhận trung bình và kém như trong các nghiên cứu còn lại [7,8,9,10].

Bảng 6. XSSCTB của bệnh nhân BCCDL qua các nghiên cứu

Tác giả	**Lashkari[10] (2013-2019)**	**Hunger[9] (2000-2005)**	**Võ Thị Thanh Trúc[8] (2010-2012)**	**Phan Thị Thu Trang[7] (2014-2020)**	**Chúng tôi (2019-2022)**
Phác đồ	**UKALL 2003**	**COG**	**FRALLE 2000**	**COG biến đổi**	**BCCDL bệnh viện**
Cỡ mẫu	107	7153	95	300	105
Xác suất SCTB	85% (SCTB 3 năm)	90,4±0,5% (SCTB 5 năm)	82,1±4% (SCTB 5 năm)	76,1±2,5% (SCTB 1 năm) 66,7±3,3% (SCTB 5 năm)	87,5±3,7% (SCTB sau 1 năm)

Bảng 7. XSSCKTP của bệnh nhân BCCDL qua các nghiên cứu

Tác giả	**Agrawal[11] (2009-2015)**	**Valiev[12] (2003-2021)**	**Chúng tôi (2019-2022)**
Phác đồ	**Nhiều phác đồ**	**ALL-IC BFM 2002**	**BCCDL bệnh viện**
Cỡ mẫu	168	424	105
Xác suất SCKTP	72% (SCKTP 3 năm)	87,4±1,8% (SCKTP 10 năm)	87,6±3,6% (SCKTP 1 năm)

Tương quan kết quả nghiên cứu với công bố của tác giả Vineet Agrawal (2021) từ nhiều trung tâm điều trị ung thư trẻ em tại Ấn Độ, có thể thấy xác suất SCKTP cho đến giai đoạn duy trì của chúng tôi cao hơn xác suất SCKTP sau 3 năm của tác giả Agrawal. So sánh kết quả với nghiên cứu tại đất nước phát triển hơn là Nga, theo công bố của Valiev (2022) trên 424 bệnh nhân sử dụng phác đồ BFM 2002, tỉ lệ SCKTP sau 10 năm lên đến 87,4±1,8%. Như vậy, nhìn chung, tỉ lệ SCKTP của bệnh nhân BCCDL có thể dao động trong khoảng 70-90%. Đối với bệnh nhân có tái phát, thời điểm xảy ra tái phát, vị trí xảy ra tái phát, và trình độ phát triển của trung tâm điều trị ung thư là những yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến khả năng sống còn của bệnh nhân[11,12].

V. KẾT LUẬN

Phác đồ BCCDL cần được tiếp tục áp dụng cho các bệnh nhân chẩn đoán BCCDL tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố. Tăng cường, phát triển năng lực điều trị nâng đỡ, điều trị nhiễm trùng, hồi sức cấp cứu, chống nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị bệnh nhân BCCDL. Phối hợp đa chuyên khoa, điều trị toàn diện, cá thể hóa cho các bệnh nhân BCCDL.

Thực hiện xét nghiệm xác định đột biến di truyền, xác định biến thể gen NUDT15, TPMT và đánh giá đáp ứng điều trị bằng phương pháp đánh giá TLTBAT cho tất cả bệnh nhân BCCDL; để từ đó có thể tiến hành nghiên cứu xác định mối liên quan giữa các thể đột biến với đáp ứng điều trị của bệnh nhân BCCDL.

Tiến hành các nghiên cứu quan sát, phân tích trong thời gian dài hơn, cỡ mẫu lớn hơn đối với bệnh lý BCDDL để có thể xác định hiệu quả của phác đồ điều trị và các yếu tố liên quan đến sống còn, tái phát của bệnh nhân BCCDL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Margolin J. F. et al** (2015). In Principles and Practice of Pediatric Oncology. Wolters Kluwer.
2. **Ward E., DeSantis C., Robbins A. et al** (2014). "Childhood and adolescent cancer statistics". CA Cancer J Clin. 64(2):p.83-103.
3. **Pui C. H., Evans W. E.** (2013). "A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia". Semin Hematol. 50(3):p.185-96,
4. **Võ Thị Thanh Trúc** (2010). "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ Fralle 2000". Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú. Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
5. **Hồ Trần Phương Thảo** (2016). "Đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu lymphô cấp ở trẻ em". Luận văn thạc sĩ y học. Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
6. **Trần Kiêm Hảo và cộng sự** (2020). "Nguyên nhân tử vong của bạch cầu cấp dòng lympho tại Bệnh Viện Trung Ương Huế theo phác đồ CCG-1881, CCG 1882 (2008-2018)". Global Pediatric Health. pp. 1-8.
7. **Phan Thị Thu Trang** (2021). "Kết quả sống còn và các yếu tố liên quan sau 2 năm điều trị bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em". Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II. Đại học Y Dược TPHCM.
8. **Võ Thị Thanh Trúc** (2015). "Đánh giá ý nghĩa tiên lượng của tồn lưu tế bào ác tính trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em". I. Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
9. **Hunger S. P., Lu X., Devidas M. et al** (2012). "Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group". J Clin Oncol. 30(14):p.1663-9.
10. **Lashkari H. P., Faheem M., Sridevi Hanaganahalli B. et al** (2020). "Resource limited centres can deliver treatment for children with acute lymphoblastic leukaemia with risk-stratified minimal residual disease based UKALL 2003 protocol with no modification and a good outcome". Expert Rev Hematol. 13(10):p.1143-1151.
11. **Agrawal V., Kayal S., Ganesan P. et al** (2021). "Chemotherapy Delays Are Associated with Inferior Outcome in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study from a Tertiary Cancer Center in South India". Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 42:p.051- 060.
12. **Valiev T., Korkina Y., Shervashidze M. et al** (2022). "Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Russian experience with the ALL-IC BFM 2002 protocol". Authorea.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG TUỶ TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phạm Đỗ Phương Anh[1], Nguyễn Quốc Thành[2], Huỳnh Nghĩa[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Bạch cầu cấp dòng tuỷ (BCCDT) là bệnh lý ung thư huyết học hiếm gặp ở trẻ em. Điều trị BCCDT vẫn được xem là một thách thức. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị BCCDT trẻ em bằng phác đồ A7D3 hoặc ADE tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH) trong giai đoạn từ năm 2019 đến năm 2022. **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu gồm 53 bệnh nhi với tuổi trung vị là 7,81 tuổi (0,66 – 15,63 tuổi) được chẩn đoán BCCDT và điều trị đặc hiệu tại BV TMHH từ tháng 10/2019 đến tháng 12/2022 thoả tiêu chuẩn chọn mẫu. **Kết quả:** 35 người bệnh (NB) được điều trị với phác đồ A7D3, 18 NB được điều trị với phác đồ ADE. Trên toàn bộ mẫu nghiên cứu, tỉ lệ NB đạt lui bệnh hoàn toàn (CR) sau tấn công là 71,2%, thời gian sống toàn bộ (OS) sau 2 năm là 53,9% (KTC 95%: 38,2 – 69,6%), thời gian sống không sự kiện (EFS) sau 2 năm là 41,9 % (KTC 95%: 27,8 – 56,0%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa phác đồ A7D3 và ADE về tỉ lệ CR (65,7% so với 82,4% với p=0,365) và OS 2 năm (54,6% so với 53,25% với p=0,866). NB được điều trị với phác đồ ADE có xu hướng có EFS 2 năm tốt hơn (52,9% so với 32,3% với p=0,063). Độc tính không phải huyết học thường gặp nhất là sốt giảm bạch cầu hạt (94,3%), nhiễm trùng được xác định ở 41,5% NB. Tỉ lệ độc tính liên quan đến điều trị tương đương giữa 2 phác đồ. Nhóm NB được ghép tế bào gốc có kết cục tốt hơn so với nhóm không ghép (OS 2 năm 90,0% so với 42,3% với p=0,007; EFS 2 năm 75,0% so với 30,9% với p=0,037).Tỉ lệ tái phát chung là 32,1% trong đó 88,2% trường hợp tái phát xảy ra trong vòng 1 năm kể từ khi kết thúc điều trị. **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy kết quả điều trị BCCDT trẻ em bằng phác đồ A7D3 và ADE không có sự khác biệt về tỉ lệ lui bệnh sau tấn công, thời gian sống toàn bộ và tỉ lệ độc tính. NB được ghép tế bào gốc có thời gian sống tốt hơn so với NB không ghép gợi ý rằng mở rộng việc ghép tế bào gốc cho NB nhóm nguy cơ cao là cần thiết để cải thiện tỉ lệ sống còn của BCCDT trẻ em.

Từ khoá: bạch cầu cấp dòng tuỷ trẻ em, hoá trị liệu tấn công, phác đồ A7D3, phác đồ ADE.

SUMMARY

EVALUATION OF PEDIATRIC ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATMENT IN BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: Acute myeloid leukemia (AML) is a rare hematologic malignancy in children. Treatment of AML is still considered a challenge to physicians. We conducted a study to evaluate treatment outcome of children received induction therapy with A7D3 or ADE regimen at Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH)

[1]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
[2]*Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Đỗ Phương Anh
ĐT: 0903302093
Email: phamdophuonganh1995@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 18/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023:

from 2019 to 2022. **Method**: A retrospective case study included 53 pediatric patients with a median age of 7,81 years old (0,66 – 15,63 years) who were diagnosed with AML and received treatment at BTH in a period from October 2019 to December 2022. **Results:** 35 patients were treated with regimen A7D3, 18 patients were treated with regimen ADE. Over the entire study, the CR rate was 71,2%, 2-year OS was 53,9% (CI 95%: 38,2 – 69,6%) and 2-year EFS was 41,9 % (CI 95%: 27,8 – 56,0%). There was no difference between A7D3 and ADE group regarding CR rates (65,7% versus 82,4%, p=0,365) and 2-year OS (54,6% versus 53,25%, p=0,866). Patients who received ADE regimen tended to have a better 2-year EFS than who were treated with A7D3 regimen (52,9% versus 32,3%, p=0,063). The most common non-hematological toxicity was febrile neutropenia (94.3%) and infection was identified in 41.5% of patients. The rate of treatment-related toxicity was similar between the two regimens. Patients who underwent hematopoietic stem cell transplant had better OS and EFS than the non-transplant patients (2 years OS 90.0% versus 42.3%, p=0.007; 2-year EFS 75.0% versus 30.9%, p=0.037). The overall relapse rate was 32.1% of which 88.2% relapsed cases were diagnosed within 1 year from the end of treatment. **Conclusion:** The study showed that AML patients received treatment with A7D3 or ADE regimens had no difference in CR, OS and toxicity rate. Patients who underwent hematopoietic stem cell transplant had better survival time than who did not, suggesting that increase implementation of hematopoietic stem cell transplantation for high-risk patients is necessary to improve outcome of pediatric AML.

Keywords: pediatric acute myeloid leukemia, induction therapy, A7D3 regimen, ADE regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng tuỷ (BCCDT) là bệnh lý ung thư huyết học hiếm gặp ở trẻ em, chiếm 15-20% các trường hợp, với tỉ lệ mắc là $7/10^9$ [6]. Đặc điểm di truyền sinh học của bệnh phức tạp và ảnh hưởng mạnh đến tiên lượng. Nhìn chung, OS 5 năm của BCCDT trẻ em là 65 – 75%, thấp hơn hẳn so với bạch cầu cấp dòng lympho (> 90%) [5,6,8]. Điều trị BCCDT vẫn được xem là một thách thức. Tuy người bệnh có thể đạt đáp ứng ban đầu nhưng 24 - 40% trường hợp bệnh tái phát [6]. Các thuốc hoá trị chủ đạo có nhiều độc tính và đã được tận dụng đến mức tối đa chấp nhận được ở trẻ em. Những nỗ lực nhằm cải thiện kết cục điều trị bao gồm tối ưu hoá điều trị bước đầu, phân tầng nguy cơ hiệu quả, triển khai ghép tế bào gốc cho NB nguy cơ cao và thực hiện tốt chăm sóc hỗ trợ.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH), điều trị tấn công với 2 thuốc cytarabine và daunorubicin (phác đồ A7D3) hay 3 thuốc cytarabine, daunorubicin và etoposide (phác đồ ADE) là lựa chọn đầu tay cho BCCDT trẻ em [1]. Hiện nay, với sự phát triển về khoa học kĩ thuật và cập nhật trong hoá trị liệu, ghép tế bào gốc, chăm sóc hỗ trợ, điều trị cho bệnh nhi ở BV TMHH đã có tiến bộ hơn trước tuy nhiên lựa chọn phác đồ thích hợp và có hiệu quả lâu dài trong BCCDT ở trẻ em vẫn được xem là một thách thức. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị BCCDT trẻ em bằng phác đồ A7D3 hoặc ADE tại BV TMHH trong giai đoạn từ năm 2019 đến năm 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 53 bệnh nhi được chẩn đoán BCCDT và điều trị đặc hiệu

tại BV TMHH từ tháng 10/2019 đến tháng 12/2022.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca, hồi cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh án của NB thoả tiêu chuẩn chọn mẫu. Tiêu chuẩn chọn vào gồm tất cả các NB dưới 16 tuổi mới được chẩn đoán BCCDT (dựa trên biểu hiện lâm sàng, huyết tuỷ đồ, dấu ấn miễn dịch tế bào và sinh học phân tử theo tiêu chuẩn WHO 2016) có cha mẹ hoặc người giám hộ chấp thuận điều trị đặc hiệu theo phác đồ BCCDT tại BV TMHH. Tiêu chuẩn loại ra gồm NB có chẩn đoán BCCDT tuýp M3, BCCDT thứ phát sau điều trị, NB mắc hội chứng Down, NB đã được điều trị đặc hiệu trước đó, NB có chống chỉ định với hoá trị liệu.

Phương pháp điều trị: NB được điều trị tấn công với phác đồ A7D3 (cytarabine 100mg/m^2 N1-7 và daunorubicin 45mg/m^2 hoặc mitoxantrone 12mg/m^2 N1-3) hay phác đồ ADE (cytarabine 100mg/m^2/12h N1-10 và daunorubicin 50mg/m^2 N1,3,5 và etoposide 100mg/m^2 N1-5). Sau tấn công NB được tiếp tục điều trị 3-4 tăng cường với phác đồ có cytarabine liều cao. Dị ghép tế bào gốc được chỉ định cho NB nhóm nguy cơ cao: có đặc điểm di truyền nguy cơ cao, không đạt lui bệnh hoặc bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD) dương sau tấn công. Phác đồ tấn công được quyết định bởi bác sĩ phụ trách. Chúng tôi chỉ quan sát và thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án mà không can thiệp vào lựa chọn phác đồ cho NB.

Tiêu chuẩn phân nhóm nguy cơ về đặc điểm di truyền theo Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica-Berlin-Frankfurt-Münster (AIEOP-BFM AML 2020) [8]

- Nguy cơ chuẩn: t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22), đột biến 2 alen CEBPA, t(16;21) CBFA2T3/RUNX1 mà không có FLT3-ITD.

- Nguy cơ trung bình: không có đặc điểm của nhóm nguy cơ cao và nguy cơ chuẩn.

- Nguy cơ cao: bộ nhiễm sắc thể phức tạp (≥3 bất thường trong đó có ít nhất 1 bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể, không tính các chuyển vị đặc hiệu BCCDT), -7, -5/del(5q), 11q23/tái sắp xếp KMT2A, t(6;21) (p11;q22) FUS/ERG, t(9;22) (q34;q11.2) BCR/ABL1, t(6;9) (p22;q34) DEK/NUP214, t(7;12) (q36;p13) MNX1/ETV6, inv(3) (q21q26)/t(3;3) (q21;26) RPN1/MECOM, bất thường 12p, đột biến FLT3-ITD, đột biến WT1 và FLT3-ITD, inv(16) (p13q24) CBFA2T3/ GLIS2, t(5;11) (q35;p15.5) NUP98/ NSD1, t(11;12) (p15;p13) NUP98/ KDM5A.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị theo Viện Ung thư Hoa Kỳ: dựa vào huyết đồ, tuỷ đồ.

- Lui bệnh hoàn toàn (CR): tủy đồ bình thường có mật độ tế bào trung bình hoặc giàu, hiện diện dưới 5% blast và không có tế bào chứa thể Auer, số lượng neutrophil >1.500/mm^3, số lượng tiểu cầu >100.000/mm^3, lâm sàng không có triệu chứng bệnh.

- Lui bệnh một phần (PR): tuỷ còn hiện diện từ 5% đến 20% tế bào blast.

- Không lui bệnh (NR): tuỷ còn hiện diện trên 20% tế bào blast.

Đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD): đánh giá bằng dấu ấn miễn dịch tế bào đối với những NB có kiểu hình miễn dịch bạch cầu cấp (LAIP) để theo dõi MRD tại thời điểm chẩn đoán hoặc bằng RQ-PCR đối với những NB có tổ hợp gen AML1/ETO, CBFB/MYH11.

- MRD dương: phát hiện quần thể bất thường với tỉ lệ ≥0.1% tế bào đơn nhân trong tuỷ xương.

- MRD âm: không phát hiện hoặc phát hiện quần thể bất thường với tỉ lệ <0.1% tế bào đơn nhân trong tuỷ xương.

Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập gồm thông tin hành chính đặc điểm lâm sàng sinh học tại thời điểm chẩn đoán, thông tin trong và sau điều trị tấn công. Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 16. Phương pháp tính tần suất, trị số trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất và nhỏ nhất được sử dụng để mô tả các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, sinh học và tỉ lệ lui bệnh. Ước tính Kaplan-Meier được sử dụng để phân tích thời gian sống OS, EFS và so sánh bằng kiểm định log-rank. Biến số chính của nghiên cứu là tỉ lệ CR, OS và EFS. OS là thời gian tính bằng năm từ lúc NB bắt đầu điều trị đến khi tử vong, mất dấu vì bất kì lý do gì. EFS là thời gian tính bằng năm từ lúc NB bắt đầu điều trị đến khi thất bại điều trị, tái phát, tử vong do bất kì lý do gì.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, sinh học lúc chẩn đoán

Từ tháng 10/2019 đến tháng 12/2022 có 53 NB thoả tiêu chuẩn chọn mẫu. Tại thời điểm chẩn đoán, các triệu chứng thường gặp nhất là thiếu máu (96,5%), xuất huyết (67,9%), sốt (67,9%), lách to (56,6%) gan to (49,1%). 5 NB (9,4%) có xâm lấn ngoài tuỷ gồm xâm lấn thần kinh trung ương (n=1), lồi mắt (n=3), u mô mềm (n=1).

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ, sinh học và phân nhóm nguy cơ lúc chẩn đoán

	Tổng (N=53) N (%)	**A7D3 (N=35) N (%)**	**ADE (N=18) N (%)**
Giới tính			
Nam	33 (62,3)	22 (71)	4 (44,4)
Nữ	20 (37,7)	9 (29)	5 (55,6)
Tuổi (năm)			
Trung vị (khoảng)	7,81 (0,66 – 15,63)	6,49 (0,77 – 15,63)	8,70 (0,66 – 15)
< 1 tuổi	3 (5,7)	2 (5,7)	1 (5,6)
1 – 10 tuổi	32 (60,4)	21 (60)	11 (61,1)
> 10 tuổi	18 (34,0)	12 (34,3)	6 (33,3)
Số lượng bạch cầu (x10^9/L)			
Trung vị (khoảng)	43,8 (1,64-254,90)	53,00 (1,74 – 254,90)	17,99 (1,64 – 229,88)
< 10 x10^9/L	10 (18,9)	5 (14,3)	5 (27,8)
10 x10^9/L - < 100 x10^9/L	35 (66,0)	24 (68,6)	11 (61,1)
≥ 100 x10^9/L	8 (15,1)	6 (17,1)	2 (11,1)
Phân nhóm FAB			
M0	8 (15,1)	6 (17,1)	2 (11,1)
M2	24 (45,3)	15 (42,9)	9 (50,0)

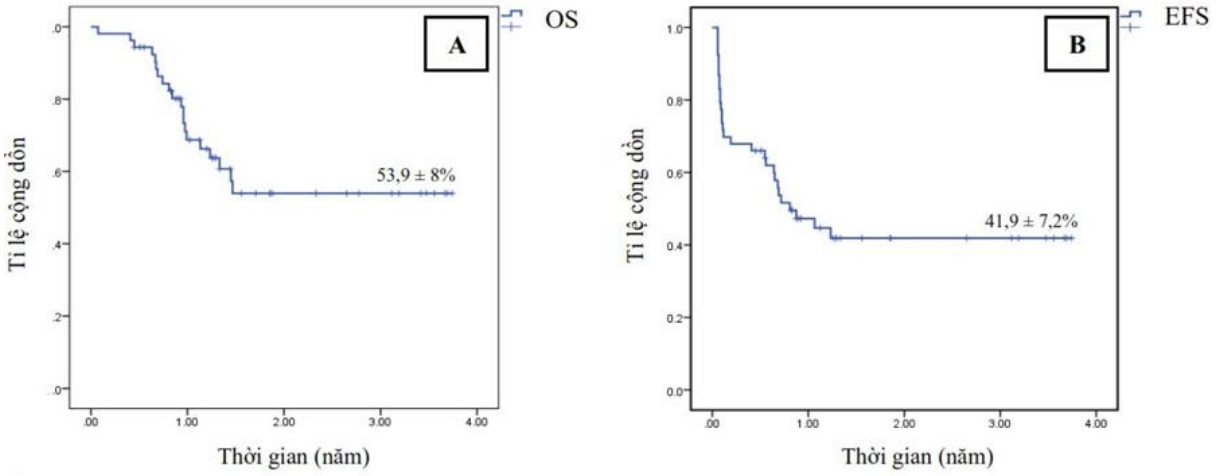
M4	14 (26,4)	9 (25,7)	5 (27,8)
M5	1 (1,9)	1 (2,9)	0 (0)
M7	6 (11,3)	4 (11,4)	2 (11,1)
Bất thường di truyền tế bào			
inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	2 (3,8)	2 (5,7)	0 (0)
t(8;21)(q21.3;q22)	11 (20,8)	4 (11,4)	7 (38,9)
11q23/KMT2A	6 (11,3)	4 (11,4)	2 (11,1)
Trisomy 8	5 (9,4)	5 (14,3)	0 (0)
Monosomy 7, del7q	3 (5,7)	1 (2,9)	2 (11,1)
t(9;22)(q34;q11)	1 (1,9)	1 (2,9)	0 (0)
Bộ nhiễm sắc thể phức tạp	4 (7,5)	3 (8,6)	1 (5,6)
Không phát hiện bất thường	18 (34)	14 (40)	4 (22,2)
Đột biến FLT-ITD	3 (5,7)	3 (9,7)	0 (0)
Phân nhóm nguy cơ về đặc điểm di truyền theo AIEOP-BFM AML 2020			
Nguy cơ chuẩn	13 (24,5)	6 (17,1)	7 (38,9)
Nguy cơ trung bình	25 (47,2)	18 (51,4)	7 (38,9)
Nguy cơ cao	15 (28,3)	11 (31,4)	4 (22,2)

Kết quả điều trị

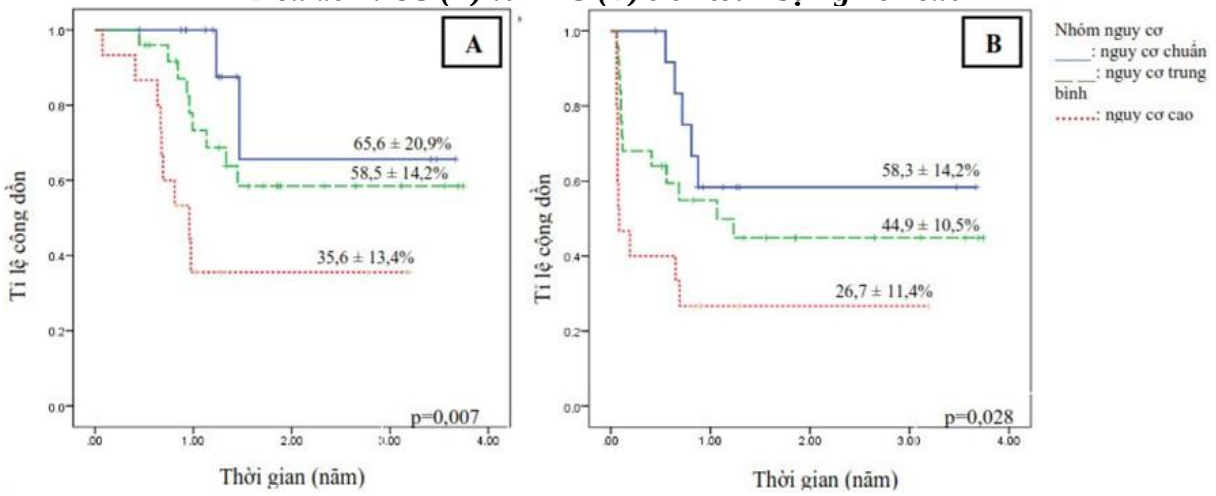
53 NB thoả tiêu chuẩn chọn mẫu được hoá trị liệu tấn công với phác đồ A7D3 (n=35) hoặc ADE (n=18). Có 1 NB ở nhóm ADE tử vong sớm trong điều trị do nhiễm trùng huyết vi khuẩn đa kháng. Sau khi đạt CR, 12 NB tiến tới ghép tế bào gốc: 3 NB thuộc nhóm ADE (16,67%) và 9 NB thuộc nhóm A7D3 (25,71%).

Trong 52 NB hoàn tất giai đoạn tấn công, có 37 NB đạt CR (71,2%) trong đó 14 NB có MRD âm (37,8%), 17 NB có MRD dương (32,1%) và 6 NB không có kiểu hình để theo dõi MRD. Không có sự khác biệt về tỉ lệ CR và tỉ lệ đạt MRD âm giữa NB điều trị với phác đồ A7D3 và ADE. Tỉ lệ CR ở nhóm A7D3 là 65,7% và nhóm ADE là 82,4% (p=0,365). Tỉ lệ NB đạt MRD âm ở nhóm A7D3 và nhóm ADE lần lượt là 22,9% và 33,3% (p=0,679).

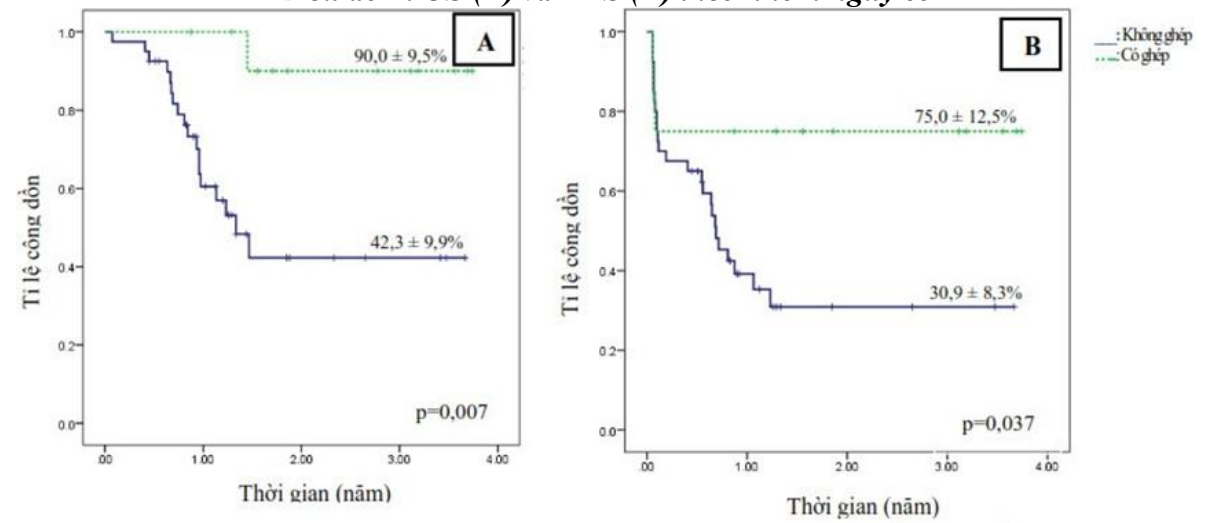
Với thời gian theo dõi trung vị là 1,5 năm (0,08 – 3,74 năm), chúng tôi ghi nhận OS và EFS 2 năm trên toàn nghiên cứu lần lượt là 53,9% (KTC 95%: 38,2 – 69,6%) và 41,9 % (KTC 95%: 27,8 – 56,0%). Có mối tương quan mạnh giữa phân nhóm nguy cơ về đặc điểm di truyền và thời gian sống. OS 2 năm của nhóm nguy cơ chuẩn, trung bình, cao lần lượt là 65,6% ± 20,9%, 58,5% ± 10,7% và 35,6 ± 13,4% (p=0,007). EFS 2 năm của nhóm nguy cơ chuẩn, trung bình, cao lần lượt là 58,3% ± 14,2%, 44,9% ± 10,5% và 26,7 ± 11,4% (p=0,028). NB ghép tế bào gốc có OS và EFS tốt hơn so với nhóm không ghép (OS 2 năm 90,0% ± 9,5% so với 42,3% ± 9,9% với p=0,007; EFS 2 năm 75,0% ± 12,5% so với 30,9% ± 8,3% với p=0,037). Không có sự khác biệt về OS giữa nhóm A7D3 và ADE (OS 2 năm 54,6 ± 9,4 so với 53,2 ± 14,7 với p=0,866). Tuy nhiên NB được điều trị với phác đồ ADE có xu hướng có EFS tốt hơn phác đồ A7D3 (EFS 2 năm 52,9 ± 12,4% so với 32,3 ± 8,3 với p=0,063). Tỉ lệ tái phát chung là 32,1% (n=17) trong đó 94,2% tái phát tuỷ đơn độc 5,8% tái phát tuỷ kết hợp (n=1, tái phát tuỷ, da và thần kinh trung ương). 88,2% tái phát trong vòng 1 năm kể từ khi kết thúc điều trị. Tỉ lệ tái phát tích luỹ 2 năm là 45,6% ± 8,4%.



Biểu đồ 1: OS (A) và EFS (B) trên toàn bộ nghiên cứu



Biểu đồ 2: OS (A) và EFS (B) theo nhóm nguy cơ



Biểu đồ 3: OS (A) và EFS (B) theo nhóm không ghép hoặc có ghép tế bào gốc

Độc tính điều trị

Độc tính huyết học độ 3-4 gặp ở tất cả các NB. Thời gian hồi phục bạch cầu hạt là 29,25 ± 6,03 ngày. Thời gian hồi phục tiểu cầu trung bình là 26,61 ± 5,02 ngày. Số lần truyền hồng cầu lắng và tiểu cầu trung bình lần lượt là 5,28 ± 2,23 và 6,40 ± 2,65. Độc tính không phải huyết học thường gặp nhất là sốt giảm bạch cầu hạt (94,3%) nhiễm trùng được xác định ở 41,5% NB. Tỉ lệ tăng men gan là 7,6 – 12,3%. Không nghi nhận độc tính trên thận, tim mạch. Thời gian nằm viện trung bình của toàn bộ NB trong mẫu nghiên cứu là 31,53 ± 6,21 ngày.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian hồi phục huyết học và nhu cầu truyền chế phẩm máu giữa phác đồ A7D3 và ADE. Tỉ lệ sốt giảm bạch cầu hạt ở nhóm A7D3 và nhóm ADE lần lượt là 97,1% và 100%. Hầu hết NB được điều trị kháng sinh tĩnh mạch và kháng nấm tĩnh mạch. NB ở nhóm ADE được điều trị kháng nấm tĩnh mạch nhiều hơn nhóm A7D3 (93,8% so với 65,7% với p=0,033). Nhiễm trùng xác định được ở 42,9-43,8% NB trong đó vị trí thường gặp nhất là nhiễm trùng tiêu hoá, viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết. Chúng tôi ghi nhận 3 trường hợp nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn đa kháng ở nhóm A7D3 (n=2) và nhóm ADE (n=1, NB tử vong trong điều trị). Nhóm A7D3 có 2 trường hợp nhiễm nấm huyết Candidas tropicalis. Không ghi nhận nhiễm nấm có bằng chứng xác định ở nhóm ADE. NB điều trị với phác đồ ADE có thời gian nằm viện trung bình lâu hơn so với phác đồ A7D3 (31,67 ± 3,86 so với 31,46 ± 7,17 với p=0,03).

Bảng 2: Độc tính điều trị của phác đồ A7D3 và ADE

Độc tính	A7D3 ((N=35)	ADE (N=18)	p
Số lần truyền hồng cầu lắng (lần)	5,09 ± 2,43	5,73 ± 1,62	0,051
Số lần truyền tiểu cầu (lần)	6,03 ± 2,73	7,27 ± 2,31	0,319
Số ngày bạch cầu hạt phục hồi trên 1000/mm^3 (ngày)	28,52 ± 6,61	30,54 ± 4,80	0,243
Số ngày tiểu cầu phục hồi trên 100 x 10^9/mm^3 (ngày)	25,61 ± 5,90	28,38 ± 2,21	0,226
Số ngày nằm viện (ngày)	31,46 ± 7,17	31,67 ± 3,86	0,03
Sốt giảm bạch cầu hạt (%)	97,1	100	0,945
Nhiễm trùng xác định (%)	42,9	38,9	0,962
- Nhiễm trùng huyết (%)	14,3	12,5	
- Nhiễm trùng tiêu hoá (%)	22,9	6,3	
- Viêm phổi (%)	17,1	6,3	
Sử dụng kháng sinh tĩnh mạch (%)	97,1	100	0,495
- 2 loại (%)	51,4	43,8	
- 3 loại (%)	20	31,3	
- 4 loại (%)	14,3	12,5	
- > 4 loại (%)	11,4	12,5	
Sử dụng kháng nấm (%)	65,7	93,8	0,033
Tăng ALT độ 3-4 (%)	14,3	12,5	0,975
Tăng AST độ 3-4 (%)	8,6	6,3	0,507

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ NB nam BCCDT cao hơn nữ, thường gặp nhất ở độ tuổi từ 1-10 tuổi với tuổi trung vị lúc chẩn đoán là 7,81 tuổi tương tự với nghiên cứu trong nước của Bùi Thị Vạn Hạnh, Mai Lan, Lê Xuân Hải [2-4].Tại thời điểm chẩn đoán, các triệu chứng thường gặp nhất là thiếu máu (96,5%), xuất huyết (67,9%), sốt (67,9%), lách to (56,6%) gan to (49,1%) tương tự với nghiên cứu trong nước [2-4,7]. Xâm lấn ngoài tuỷ (XLNT) là biểu hiện lâm sàng hiếm gặp ở BCCDT. Ở trẻ em, tần suất XLNT tại thời điểm chẩn đoán thay đổi rất khác nhau giữa các nghiên cứu và xâm lấn hốc mắt là biểu hiện thường gặp nhất sau thâm nhiễm da. Chúng tôi ghi nhận 9,4% NB có xâm lấn ngoài tuỷ, thấp hơn so với Nguyễn Trần Hương Giang (14,3%), và lồi mắt là biểu hiện thường gặp nhất. Về phân loại BCCDT theo FAB, tuýp M2 là nhóm thường gặp nhất (45,2%) tương tự nghiên cứu của Bùi Thị Vạn Hạnh, Nguyễn Trần Hương Giang [2-4]. Thay vì chỉ dựa vào hình thái như phân loại FAB, theo WHO, BCCDT với đột biến di truyền đặc trưng có các đặc điểm lâm sàng sinh bệnh học và tiên lượng đặc trưng nên được xếp thành nhóm riêng [5-7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi đột biến đặc trưng thường gặp nhất là t(8;21) sau đó là tái sắp xếp 11q23, tương đồng với nghiên cứu trên thế giới [5]. Đột biến di truyền là yếu tố tiên lượng quan trọng trong BCCDT. Không như ở người lớn khi đã có những đồng thuận quốc tế về phân nhóm nguy cơ, ở trẻ em các nhóm điều trị có tiêu chuẩn phân loại khác nhau. Gần đây nhất, năm 2020, Hội ung thư huyết học AIEOP-BFM đề xuất tiêu chuẩn phân tầng nguy cơ dựa vào giá trị tiên lượng của các đột biến đã được nghiên cứu đến nay. Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn này vào nghiên cứu và ghi nhận có mối tương quan giữa nhóm nguy cơ di truyền học tại thời điểm chẩn đoán với thời gian sống của NB. OS 2 năm của nhóm nguy cơ chuẩn, trung bình, cao lần lượt là 65,6% ± 20,9%, 58,5% ± 10,7% và 35,6 ± 13,4% (p=0,007). EFS 2 năm của nhóm nguy cơ chuẩn, trung bình, cao lần lượt là 58,3% ± 14,2%, 44,9% ± 10,5% và 26,7 ± 11,4% (p=0,028). Kết quả này gợi ý tiêu chuẩn AIEOP-BFM AML 2020 có thể hữu ích trong đánh giá nguy cơ cho trẻ em mắc bệnh BCCDT và khả năng ứng dụng được trên lâm sàng.

Về kết qủa điều trị sau tấn công, tỉ lệ CR chung của toàn nghiên cứu là 71,2%, OS và EFS 2 năm là 53,9% (KTC 95%: 38,2 – 69,6%) và 41,9 % (KTC 95%: 27,8 – 56,0%). Trên thế giới, trẻ mắc BCCDT được điều trị tấn công với phác đồ anthracycline + cytarabine ± etoposide có tỉ lệ CR 85 – 95%, OS 5 năm 65 - 75% và EFS năm 50 – 65% [6,7,9]. Tỉ lệ CR trong nghiên cứu của chúng tôi gần với thế giới nhưng thời gian sống OS và EFS thấp hơn. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi tỉ lệ NB được ghép tế bào gốc tạo máu chưa cao. Trên toàn mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 15 NB có đột biến di truyền nguy cơ cao, 16 NB có MRD dương sau tấn công, nhưng chỉ có 12 NB tiến đến ghép tế bào gốc và những NB này có thời gian sống tốt hơn hẳn so với nhóm không

ghép (OS 2 năm 90,0% so với 42,3% với p=0,007; EFS 2 năm 75,0% so với 30,9% với p=0,037).

Ở người lớn, kết quả thử nghiệm lâm sàng MRC AML15 đã cho thấy thêm etoposide vào phác đồ tấn công cytarabine anthracycline không giúp cải thiện kết cục của NB [7]. Tuy nhiên ở trẻ em, chưa có thử nghiệm lâm sàng so sánh tấn công bằng phác đồ 2 thuốc với 3 thuốc vì vậy vai trò của etoposide vẫn chưa rõ ràng. Trên thế giới, điều trị tấn công với ADE vẫn là phác đồ được sử dụng nhiều nhất đối với BCCDT trẻ em [8,9]. Một số tác giả cho rằng, tế bào BCCDT ở trẻ em có vẻ nhạy cảm với etoposide hơn so với người lớn bởi sự khác biệt về sinh học phân tử [8]. Theo Klein K., Kaspers G. và đồng nghiệp, bệnh nhi có t(8;21) có đáp ứng tốt hơn khi liệu trình hoá trị có tổng liều etoposide tích luỹ cao hơn [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm ADE có tỉ lệ CR cao hơn so với A7D3 (82,4% so với 65,7%) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. NB được điều trị với phác đồ ADE có xu hướng có EFS tốt hơn (EFS 2 năm 52,9 so với 32,3% với p=0,063) nhưng không có sự khác biệt về OS giữa phác đồ ADE và A7D3 (OS 2 năm 53,2% so với 54,6% với p=0,866). Độc tính liên quan đến điều trị tương đương giữa 2 nhóm. NB điều trị với phác đồ ADE có thời gian nằm viện trung bình lâu hơn A7D3 (31,67 ± 3,86 ngày so với 31,46 ± 7,17 ngày với p=0,03). Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ, thực hiện hồi cứu, thời gian theo dõi ngắn và phân phối giữa 2 nhóm điều trị không đều, vì vậy phân tích số liệu còn hạn chế. Để đánh giá chính xác hơn về kết quả điều trị BCCDT bằng phác đồ ADE và A7D3, cần tiến hành nghiên cứu tiến cứu với phân phối cân bằng, cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ trẻ BCCDT đạt CR sau tấn công là 71,2%. OS và EFS 2 năm trên toàn bộ nghiên cứu lần lượt là là 53,9% (KTC 95%: 38,2 – 69,6%) và 41,9 % (KTC 95%: 27,8 – 56,0%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ CR và OS giữa phác đồ A7D3 và ADE. Tuy nhiên NB được điều trị với phác đồ ADE có xu hướng có EFS tốt hơn phác đồ A7D3. Độc tính liên quan đến điều trị tương đương giữa 2 nhóm. NB ghép tế bào gốc có thời gian sống tốt hơn so với NB không ghép. Mở rộng việc ghép tế bào gốc cho NB nhóm nguy cơ cao là cần thiết để cải thiện kết cục của BCCDT trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Thị Vạn Hạnh, Huỳnh Nghĩa** (2010). "Phác đồ điều trị Bạch cầu cấp dòng tủy trẻ em", *Phác đồ Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP Hồ Chí Minh*, tr. 227-240.
2. **Bùi Thị Vạn Hạnh, Huỳnh Nghĩa** (2011). "Khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học và hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tuỷ ở trẻ em". *Luận văn thạc sĩ y học*, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
3. **Mai Lan, Lê Xuân Hải** (2016). "Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm Lơ xê mi cấp dòng tuỷ trẻ em và kết quả điều trị bằng phác đồ AML-BFM-83 tại viện Huyết

học-Truyền máu trung ương". *Tạp chí Y-Dược quân sự* số 1-2016, tr. 159-166.

4. **Nguyễn Trần Hương Giang** (2019). "Đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng tuỷ ở trẻ em với phác đồ ADE tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2010 đến năm 2019". *Luận văn bác sĩ nội trú*, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
5. **de Rooij, J. D., Zwaan, C. M., & van den Heuvel-Eibrink, M.** (2015). "Pediatric AML: From Biology to Clinical Management". *Journal of clinical medicine*, 4(1), pp.127–149.
6. **Kim H.** (2020). "Treatments for children and adolescents with AML". *Blood research*, 55(S1), S5-S13.
7. **Klein K, Kaspers G, Harrison CJ, et al.** (2015). "Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group". *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(36), pp. 4247–4258.
8. **Reinhardt, D., Antoniou, E., & Waack, K.** (2022). "Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Past, Present, and Future". *Journal of clinical medicine*, 11(3), 504.
9. **Rubnitz, J. E., & Kaspers, G. J. L.** (2021). "How I treat pediatric acute myeloid leukemia". *Blood*, 138(12), 1009–1018.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG NHIỄM TRÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỦY NGƯỜI LỚN GIAI ĐOẠN TẤN CÔNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TRONG 3 NĂM (2020 – 2022)

Hồ Ngọc Thiên Trí[1], Võ Tuệ Mẫn[1], Ngô Ngọc Ngân Linh[1]

TÓM TẮT

Các phác đồ hóa trị liệu sẽ tác động khác nhau đến mức độ và thời gian suy giảm miễn dịch của người bệnh ung thư. Cụ thể, hóa trị liệu Tấn Công trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy gây giảm bạch cầu hạt nặng với thời gian dự kiến giảm bạch cầu hạt trên 10 ngày. Với phác đồ hóa trị này, người bệnh có nguy cơ nhiễm trùng cơ hội cao bao gồm nhiễm trùng, nhiễm nấm và nhiễm virus. Theo dõi sát lâm sàng và can thiệp sớm khi có dấu chứng nhiễm trùng là chìa khóa giảm tỷ lệ tử vong liên quan nhiễm trùng. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá tình trạng nhiễm trùng trên 78 người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy giai đoạn Tấn Công tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học trong 3 năm nhằm làm rõ vấn đề nhiễm trùng ở nhóm người bệnh này. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hầu hết người bệnh đều xảy ra tình trạng sốt giảm bạch cầu hạt trong giai đoạn suy tủy của đợt hóa trị Tấn Công và hơn 75% đáp ứng với kháng sinh kinh nghiệm ban đầu là imipenem + amikacin.

Từ khóa: bạch cầu cấp dòng tủy, hóa trị liệu Tấn Công, nhiễm trùng, kháng sinh kinh nghiệm.

[1]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Hồ Ngọc Thiên Trí
ĐT: 0981.713.134
Email: hnttri@yahoo.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 18/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

INFECTION DURING INDUCTION CHEMOTHERAPY OF ADULT ACUTE MYELOID LEUKEMIA AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL IN 3 YEARS (2020 – 2022)

Different chemotherapies have different impact on the magnitude and duration of immunosuppression of the cancer patients. Standard Induction therapy of Acute Myeloid Leukaemia is supposed to cause severe neutropenia in more than 10 days. The patients treated with this high – risk chemotherapy are susceptible to opportunistic infections including bacterial, fungal and viral infection. Close following – up and early intervention are the keys of ameliorating the rate of infection related mortality. We do research on 78 patients diagnosed with acute myeloid leukaemia and treated with standard induction therapy in Blood Transfusion and Haematology Hospital in 3 years to have an insight in the infection problem during the neutropenia period. Our results show that almost the enrolled patients had febrile neutropenia during the myelosuppressive period of the Standard Induction therapy; and more than 75% of them responded well to the empiric antibiotics regimen imipenem + amikacin.

Keywords: acute myeloid leukemia, induction chemotherapy, infection, empiric antibiotics.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hóa trị liệu trong BCCDT thuộc loại hóa trị có nguy cơ nhiễm trùng cao, cụ thể tỷ lệ tử vong trong giai đoạn tấn công với phác đồ Tấn Công cao hơn giai đoạn tăng cường với phác đồ Củng Cố với aracytine liều cao (16,9% so với 8%) [3]; trong đó nguyên nhân nhiễm trùng chiếm 66,7% các trường hợp tử vong trong giai đoạn tấn công (25,4% các trường hợp được xác định nhiễm trùng huyết đa kháng thuốc)[5],[6]. Khống chế tình trạng nhiễm trùng có vai trò rất quan trọng trong việc giảm tỷ lệ tử vong của người bệnh BCCDT trong giai đoạn hóa trị liệu, đặc biệt là trong giai đoạn Tấn Công. Ngoài việc dự phòng kháng sinh, kháng nấm hoặc virus phù hợp, việc phát hiện và chẩn đoán sớm, cũng như can thiệp kháng sinh sớm và phù hợp là những yếu tố góp phần giảm tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng trong hóa trị. Trong giai đoạn hiện nay, vấn đề nhiễm trùng, cụ thể là nhiễm trùng huyết đa kháng kháng sinh trên người bệnh hóa trị liều cao trở thành thách thức rất lớn về mặt tăng tỷ lệ tử vong liên quan điều trị cũng như tăng chi phí điều trị. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: "Đánh giá tình trạng nhiễm trùng trong điều trị bạch cầu cấp dòng tủy người lớn giai đoạn Tấn Công tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học trong 3 năm (2020 – 2022)" nhằm các mục tiêu sau:

- *Xác định tỷ lệ nhiễm trùng, mô tả đặc điểm ổ nhiễm trùng của người bệnh BCCDT hóa trị giai đoạn Tấn Công;*

- *Đánh giá đáp ứng của tình trạng nhiễm trùng với phác đồ kháng sinh kinh nghiệm và một số yếu tố liên quan.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tất cả người bệnh chẩn đoán BCCDT người lớn điều trị phác đồ tấn công 7 + 3 tại BV TMHH từ 01/01/2020 đến tháng 31/10/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người bệnh BCCDT tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học thỏa các tiêu chuẩn sau:

- ***BCCDT mới chẩn đoán:*** Theo tiêu chuẩn chẩn đoán BCCDT theo WHO 2017 như sau: Hiện diện ≥20% tế bào non đầu dòng tủy trong tủy xương hoặc máu (các trường hợp có<20% tế bào non đầu dòng tủy đi kèm các đột biến chuyển đoạn NST t(15;17), chuyển đoạn t(8;21), đảo đoạn NST inv(16) hoặc chuyển đoạn NST t(16;16) thì vẫn chẩn đoán BCCDT).

- ***Điều trị phác đồ Tấn Công:*** Phác đồ Tấn Công điều trị BCCDT tại BV TMHH: (1) Daunorubicin 60 mg/m2/ngày hoặc idarubicin 12 mg/m2/ngày pha 50 ml dung dịch glucose 5% hoặc natriclorid 0,9% truyền tĩnh mạch trong 30 phút, trong 3 ngày liên tiếp (ngày 1 – 3); (2) Aracytin 100 mg/m^2/ngày pha trong 500 ml dung dịch glucose 5% hoặc natriclorid 0,9% truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ, trong 7 ngày liên tiếp (ngày 1 – 7).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh bỏ điều trị khi chưa hoàn tất thuốc hóa trị hoặc tử vong không liên quan nhiễm trùng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu.

$$N = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p \times (1-p)}{d^2}$$

N: cỡ mẫu dự kiến

Z : hệ số tin cậy Z = 1,96 với α = 0,05

d: khoảng sai lệch, d= 0.1

p: tỷ lệ nhiễm trùng trong hóa trị tấn công BCCDT theo nghiên cứu của Jain là 85% [4].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi khảo sát 78 người bệnh với đặc điểm trước điều trị như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của người bệnh trước hóa trị

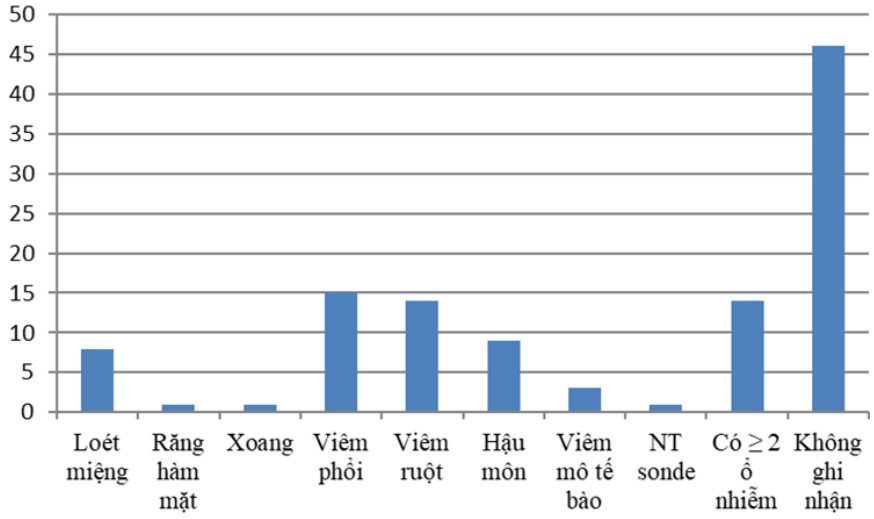
Đặc điểm	Kết quả (N = 78)
Tuổi	40,5 ± 2 x 11.46 (16 – 59)
Tỷ lệ nữ/nam	1,43/1
Bệnh nền	N (%)
Không có	49 (62,82%)
Anti HBc total (+)	19 (24,35%)
Tăng huyết áp	7 (8,97%)
Rối loạn lipid máu	7 (8,97%)
Trĩ/Nứt hậu môn mãn	4 (5,12%)
Tăng men gan	2 (2,56%)
Đái tháo đường	2 (2,56%)
Viêm gan siêu vi B	1 (1,28%)
Phân loại theo FAB	N (%)
M0	10 (12,82%)
M1	5 (6,41%)
M2	34 (43,58%)
M4	24 (30,76%)
M5	4 (5,12%)
M6	1 (1,28%)
M7	0 (0%)
Phân nhóm nguy cơ theo ELN 2017	N (%)
Chuẩn	16 (20,51%)
Trung gian	32 (41,02%)
Cao	29 (37,17%)
Tình trạng lâm sàng	N (%)
Không dấu hiệu xâm lấn	36 (46,15%)
Gan to	19 (24,35%)
Phì đại nướu răng	12 (15,38%)
Lách to	10 (12,82%)
Xâm lấn thần kinh trung ương	1 (1,28%)
Xét nghiệm trước điều trị	
Haemoglobin (g/dL)	8,6 ± 2 x 1,84 (3,5 – 12,1)
Tiểu cầu (k/µL)	61 ± 2 x 96,65 (5 – 586)
Bạch cầu (k/µL)	13,1 ± 2 x 80,82 (0,53 – 440,0)
Bạch cầu < 0,5 k/µL	25 (32,05%)

Những người bệnh này được điều trị phác đồ Tấn Công như sau aracytine 100 mg/m^2/ngày x 7 ngày + daunorucin 60 mg/m^2/ngày x 3 ngày. Đặc điểm giảm bạch cầu hạt trong hóa trị giai đoạn Tấn Công như sau:

Bảng 2. Đặc điểm sốt giảm bạch cầu hạt trong hóa trị

Đặc điểm sốt giảm bạch cầu hạt trong hóa trị liệu	Tần số (%)
Tình trạng giảm bạch cầu hạt	
Không hồi phục sau hóa trị	15 (19,23%)
Phục hồi bạch cầu sau hóa trị	63 (80,77%)
- Ngày bắt đầu giảm bạch cầu hạt	3 ± 2 x 2,17 (1 – 10)
- Ngày hồi phục bạch cầu hạt	24 ± 2 x 2,98 (16 – 56)
- Thời gian giảm bạch cầu hạt	21 ± 2 x 6,53 (15 – 54)
Đánh giá đáp ứng sau Tấn Công	
CR	55 (70,51%)
CRi	2 (2,56%)
Không lui bệnh	20 (25,64%)
Không thể đánh giá	1 (1,28%)
Sốt trong hóa trị liệu	
Không xảy ra	2 (2,56%)
Có 1 đợt	40 (51,28%)
Có 2 đợt	22 (28,2%)
Trên 2 đợt	14 (17,94%)
Ngày bắt đầu sốt	8 ± 2 x 4,27 (1 – 18)
Có tình trạng sốt dai dẳng	21 (27,63%)

Hầu hết người bệnh điều trị Tấn Công (80,77%) sẽ phục hồi bạch cầu sau hóa trị, với thời gian giảm BC hạt trung vị là 21 ngày. Trong giai đoạn hóa trị Tấn Công, 97,44% người bệnh có tình trạng sốt, với thời điểm bắt đầu sốt trung vị là ngày 8. Trong đó, đa phần là sốt 1 đợt (51,28%), tiếp theo lần lượt là sốt 2 đợt (28,2%) và trên 2 đợt (17,94%). Ngoài ra, gần 30% người bệnh có tình trang sốt dai dẳng, không đáp ứng với kháng sinh kinh nghiệm ban đầu.



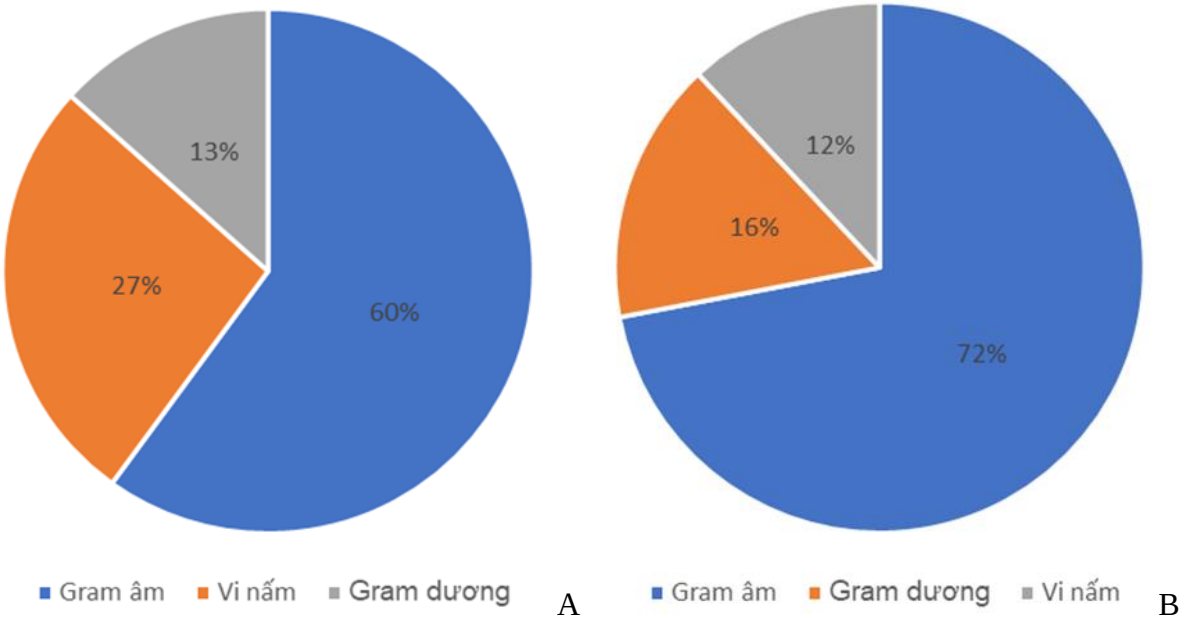
Hình 1. Biểu đồ thể hiện sự phân bố ổ nhiễm trong hóa trị

Đa số người bệnh bị sốt trong hóa trị Tấn Công (60,52%) không ghi nhận ổ nhiễm trùng trên lâm sàng. Các ổ nhiễm trùng ghi nhận trong hóa trị liệu thường gặp lần lượt là viêm phổi (19,73%), viêm ruột (18,42%) và nhiễm trùng hậu môn (11,84%) (Hình 1). Những người bệnh này được xét nghiệm cấy má và các bệnh phẩm nghi ngờ dựa trên lâm sàng. Kết quả các mẫu cấy dương tính ghi nhận nhiều nhất là máu (23,68%) và phân (10,52%). Cụ thể như sau:

Bảng 3. Các bệnh phẩm dương tính trong hóa trị

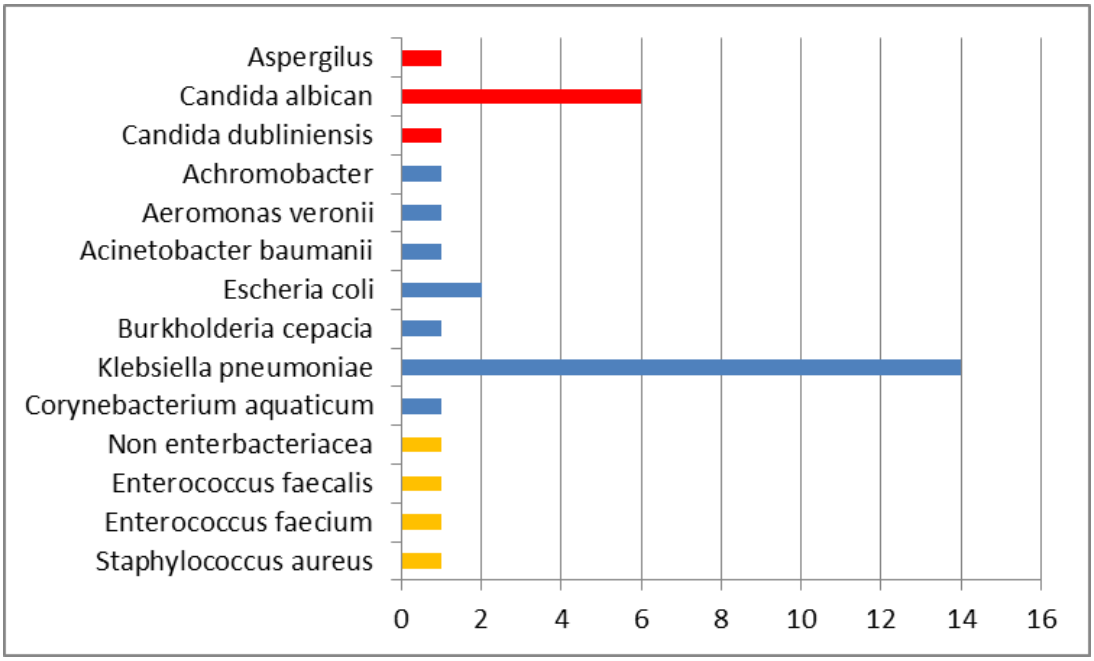
Bệnh phẩm cấy dương	Tần số (%)
Máu	18 (23,68%)
Đàm	4 (5,26%)
Phết họng	2 (2,63%)
Phân	8 (10,52%)
Dịch rò hậu môn	2 (2,63%)
Phết hậu môn	4 (5,26%)

Trong các người bệnh sốt giảm bạch cầu hạt, 62% trường hợp không ghi nhận tác nhân vi sinh. Số còn lại ghi nhận như sau (Hình 2):

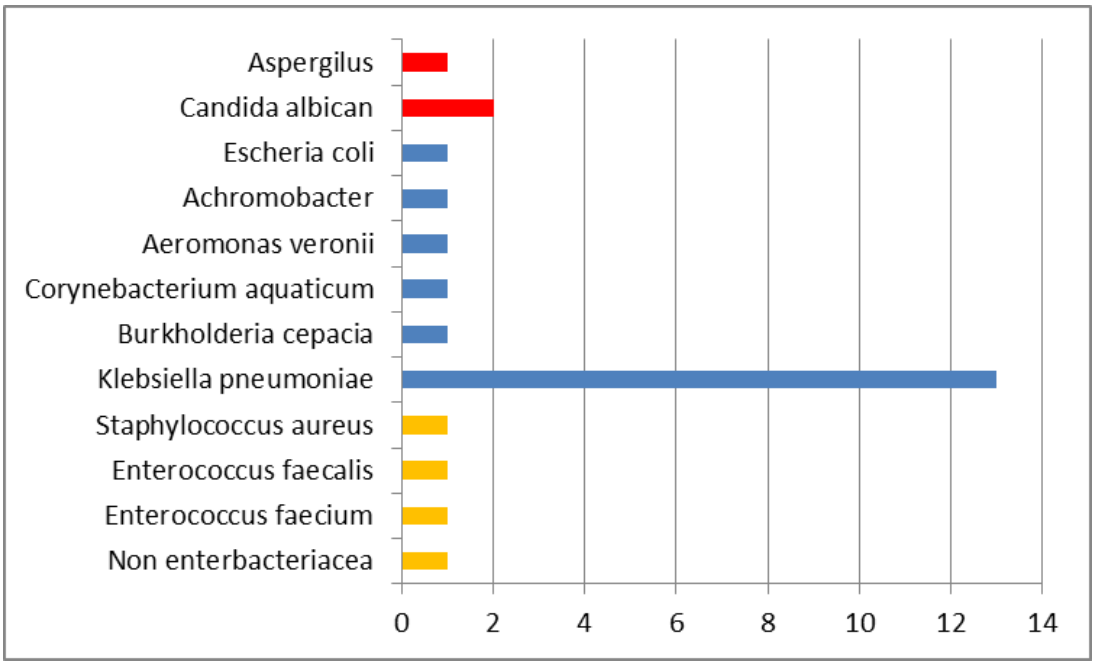


Hình 2. Biểu đồ sự phân bố nhóm tác nhân vi sinh từ tất cả bệnh phẩm (A) và Biểu đồ sự phân bố nhóm tác nhân vi sinh trong nhiễm trùng huyết (B)

Vi khuẩn gram âm chiếm 60% trường hợp dương tính từ các mẫu bệnh phẩm. Còn lại lần lượt là vi nấm và vi khuẩn gram dương. Các tác nhân cụ thể như sau:



A



B

Hình 3. Biểu đồ các tác nhân vi sinh dương tính trong tất cả bệnh phẩm (A) và Biểu đồ các tác nhân vi sinh trong nhiễm trùng huyết (B)

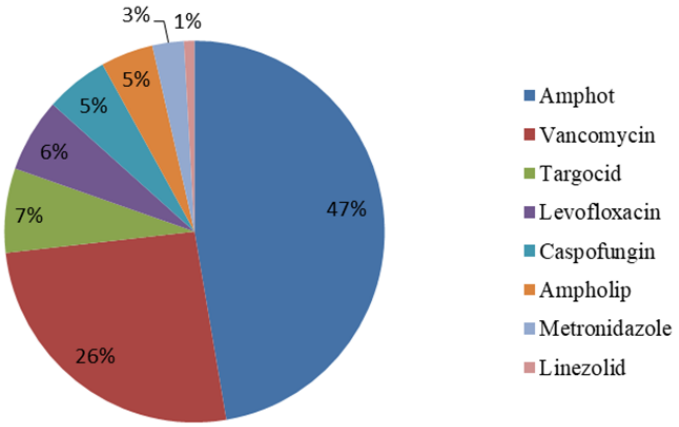
Vi khuẩn Gram âm thường gặp nhất là Klebsiella pneumonia (14 trường hợp) và Escheria coli (2 trường hợp). Vi khuẩn Gram dương phân bố đồng đều với các tác nhân: Staphylococcus aureus, Enterococcus fecalis, Enterococcus faecium và Non – Enterobacteriacea. Vi nấm thường gặp là Candida albicans.

Người bệnh sốt giảm bạch cầu hạt trong giai đoạn hóa trị được điều trị kháng sinh tĩnh mạch phổ rộng như sau:

Bảng 4. Bảng phân bố mô hình kháng sinh

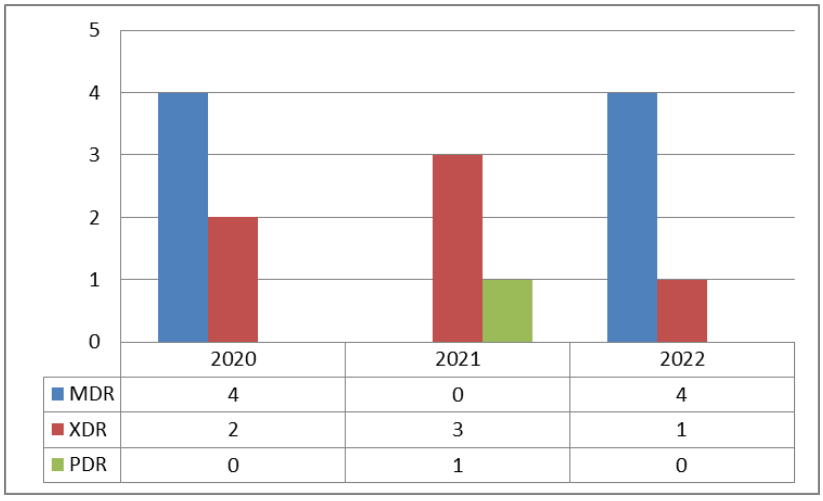
Mô hình kháng sinh kinh nghiệm	Số BN	Số BN đáp ứng
Piperacilin + amikacin	2	1
Imipenem + amikacin	67	51
Meropenem + amikacin	2	2
Imipenem + levofloxacin	2	2
Meropenem + levofloxacin	2	1
Imipenem + vancomycin	1	0

Sau khi khởi động kháng sinh kinh nghiệm ban đầu, kháng sinh sau đó được điều chỉnh dựa theo diễn tiến lâm sàng, bao gồm kháng nấm, kháng gram dương, kháng sinh đa kháng…

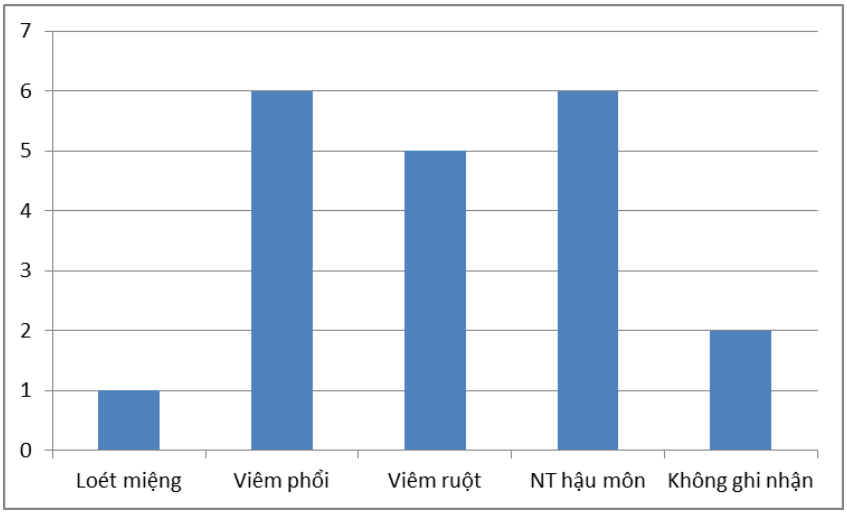


Hình 4. Kháng sinh điều chỉnh khi kháng sinh kinh nghiệm không đáp ứng

Hơn 50% người bệnh bị sốt giảm BC hạt phải sử dụng thêm nhóm kháng nấm, trong đó nhiều nhất là amphot (chiếm 47%), tiếp theo lần lượt là ampholip (5%) và caspofungin (5%). Ngoài ra, hơn 30% người bệnh phải sử dụng them nhóm kháng sinh Gram dương, trong đó vancomycin chiếm nhiều nhất (26%), tiếp theo là targocid (7%) và linezolide (1%). Trong quá trình điều trị, chúng tôi ghi nhận tình trạng vi khuẩn đa kháng thuốc kháng sinh như sau:



A



B

Hình 5. Biểu đồ sự phân bố chủng đa kháng (A) và Biểu đồ ổ nhiễm trùng ở người bệnh nhiễm trùng đa kháng (B)

Nghiên cứu các yếu tố nguy cơ của tình trạng nhiễm trùng huyết đa kháng thuốc, chúng tôi ghi nhận những yếu tố nguy cơ sau: (1) Các yếu tố không làm tăng nguy cơ nhiễm trùng huyết đa kháng bao gồm: tuổi ≥ 40 và thời gian giảm bạch cầu hạt ≥ 21 ngày; (2) Các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm trùng huyết đa kháng bao gồm: thời gian dùng kháng sinh tĩnh mạch ≥ 7 ngày, có dùng kháng sinh carbapenem trước hóa trị, không đáp ứng với kháng sinh tĩnh mạch ban đầu, sốt dai dẳng sau khi dùng kháng sinh tĩnh mạch, viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng hậu môn và viêm ruột.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 78 trường hợp người bệnh chẩn đoán BCCDT với tuổi trung vị là 4,.5 ± 2 x 11,46 (16 – 59 tuổi), tỷ lệ nữ/nam là 1,43/1 và đa số không có bệnh nền (62,82%). Phân nhóm FAB chiếm đa số là type M2 và type M4. So với các nghiên cứu khác, chúng tôi đưa ra các so sánh sau: (1) Về tuổi của người bệnh, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tương đồng với nghiên cứu năm 2021 của Radhakrishnan (40,5 so với 39,5) nhưng cao hơn nghiên cứu năm 2011 của Ngô Ngọc Ngân Linh (40,5 so với 38,1)[1, 3]; (2) Về tỷ lệ nữ/nam, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tương đồng với Nagmi năm 2011 nhưng cao hơn nghiên cứu của Ngô Ngọc Ngân Linh (1,43/1 so với 1/1,2) [2]; (3) Về phân nhóm FAB, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 2 type chủ yếu là M2 và M4. Trong khi đó, nghiên cứu năm 2021 của Nagmi ghi nhận 2 type thường gặp là M1 và M4 [2].

Sự khác biệt này có thể do sự không đồng nhất về đối tượng nghiên cứu và cỡ mẫu của các nghiên cứu. Ngoài ra có thể do sự tiến bộ trong chăm sóc người bệnh hóa trị, giúp tăng tỷ lệ điều trị người bệnh BCCDT có độ tuổi lớn tuổi hơn trước đây.

Đối với tình trạng sốt trước trước hóa trị, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ người bệnh có sốt trước hóa trị và tỷ lệ các trường hợp không ghi nhận ổ nhiễm trùng lần lượt là 30,76% và 66,66%. Đối với các trường hợp ghi nhận được ổ nhiễm trùng, chúng tôi ghi nhận các ổ nhiễm thường gặp là viêm phổi (20,83%), nhiễm trùng sonde Implant (8,33%) và viêm mô tế bào (12,5%). Chúng

tôi nhận thấy các tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Cannas năm 2012 như sau: tỷ lệ sốt trước hóa trị và tỷ lệ các trường hợp không ghi nhận ổ nhiễm trùng lần lượt là 34,61% và 53,45%. Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận một số sự khác biệt về ổ nhiễm như sau: tai mũi họng (26%), nhiễm trùng da (19%), nhiễm trùng hô hấp bao gồm viêm phổi (18%) và răng hàm mặt (16%) [5]. Sự khác biệt giữa nghiên cứu chúng tôi với Cannas chủ yếu do sự khác biệt về phân bố tình trạng nhiễm trùng ở những vùng địa lý khác nhau.

Tình trạng nhiễm trùng trước hóa trị chỉ chiếm 38% trường hợp sốt với phân bố tác nhân vi sinh như sau: vi khuẩn gram dương chiếm đa số (chiếm 21%, thường gặp là Enterococcus faecium), tiếp theo là vi khuẩn gram âm (chiếm 13%, thường gặp là Pseudomonas aeruginosae) và thấp nhất là vi nấm (chiếm 4%, chủ yếu là Candida albicans). Trong đó, nhiễm trùng máu chỉ chiếm 12,5% và đa phần các trường hợp sốt được kiểm soát bằng ≤ 2 loại kháng sinh Ceftazidim/ Piperacillin ± Amikacin (45,83%) với thời gian sử dụng kháng sinh trung vị là 7 ngày. Chúng tôi nhận thấy tình trạng sốt trước hóa trị chủ yếu là sốt ác tính, tình trạng nhiễm trùng nếu có thường là nhiễm trùng cộng đồng và đáp ứng tốt với kháng sinh kinh nghiệm. Thời gian giảm bạch cầu hạt trung vị trong hóa trị là 21 ± 2 x 6,53 (15 – 54 ngày). Trong giai đoạn này, hầu hết người bệnh (97,44%) xảy ra tình trạng sốt, trong đó 27,63% sốt dai dẳng không đáp ứng với kháng sinh kinh nghiệm ban đầu. Các trường hợp có thể phát hiện ổ nhiễm chỉ chiếm < 40% các trường hợp sốt với các ổ nhiễm thường gặp lần lượt là nhiễm trùng huyết (23,68%), viêm phổi (19,73%), viêm ruột (18,42%) và nhiễm trùng hậu môn (11,84%). Hầu hết các tình huống sốt giảm bạch cầu hạt được điều trị với kháng sinh kinh nghiệm Imipenem + Amikacin (89,33%) với tỷ lệ đáp ứng khá cao 76,11%. So với nghiên cứu của Cannas năm 2012, chúng tôi đưa ra các so sánh sau [7]: (1) Thời gian giảm bạch cầu hạt trung vị của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn (21 ngày so với 27 ngày); (2) Tỷ lệ các trường hợp phát hiện ổ nhiễm trùng tương đồng giữa 2 nghiên cứu (39,48% so với 42%); (3) Về tình trạng ổ nhiễm trùng, chúng tôi nhận sự tương đồng với nghiên cứu của Cannas: thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết (thường gặp nhất là vi khuẩn gram âm, tiếp theo là vi khuẩn gram dương và ít gặp nhất là vi nấm), tiếp theo là viêm phổi, viêm ruột và các nhiễm trùng khác. Tuy nhiên, tỷ lệ các ổ nhiễm trùng này trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, với tỷ lệ nhiễm trùng huyết, viêm phổi và viêm ruột lần lượt là: 23,68% so với 7%, 19,73% so với 6% và 18,42% so với 5%. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm trùng hậu môn cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu Cannas: 11,84% so với <2%.

Sự khác nhau ở các điểm trên chủ yếu do không tương đồng về phác đồ Tấn Công BCCDT, hệ quả làm thời gian giảm bạch cầu hạt không tương đồng. Đồng thời, việc không tương đồng về thời gian giảm bạch cầu hạt sẽ dẫn đến sự khác biệt về tình trạng sốt giảm bạch cầu hạt và phân bố ổ nhiễm trùng.

Số liệu này nhìn chung cao hơn nghiên cứu của Huỳnh Thiện Ngôn năm 2019: tỷ lệ nhiễm trùng huyết đa kháng trong giai đoạn Tấn Công BCCDT là 18,2%. Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận chủng vi khuẩn đa kháng chủ yếu là Klabsiella pneumonia, trong khi nghiên cứu của Huỳnh Thiện Ngôn ghi nhận chủng đa kháng thường

gặp nhất là Escheria coli, tiếp theo là Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosae và Stenotrophomonas maltophilia[5]. Tuy nhiên, giữa 2 nghiên cứu có sự tương đồng về ổ nhiễm trùng kết hợp nhiễm trùng huyết đa kháng, bao gồm: viêm phổi, viêm ruột và nhiễm trùng hậu môn.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nhiễm trùng là vấn đề thường gặp và nan giải trong hóa trị liệu, cụ thể là hóa trị giai đoạn Tấn Công điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hầu hết người bệnh đều xảy ra tình trạng sốt giảm bạch cầu hạt trong giai đoạn suy tủy của đợt hóa trị Tấn Công và hơn 75% đáp ứng với kháng sinh kinh nghiệm ban đầu là Imipenem + Amikacin. Vì vậy, phát hiện sớm tình trạng sốt giảm bạch cầu hạt và tầm soát kĩ ổ nhiễm trùng là mấu chốt giúp phòng ngừa phần lớn tình huống tử vong lien quan nhiễm trùng.

Hiện tại, tình trạng nhiễm trùng huyết đa kháng thuốc có xu hướng gia tăng mặc dù BV TMHH đã áp dụng phòng lọc khí vào 2 khoa HHNL3 và GTBG. Bên cạnh việc tuân thủ nghiêm ngặt các nguyên tắc chống nhiễm khuẩn và sử dụng kháng sinh phù hợp, bác sĩ lâm sàng cần nghĩ đến nhiễm trùng huyết đa kháng thuốc ở người bệnh trong giai đoạn suy tủy do hóa trị khi gặp tình trạng sốt dai dẳng không đáp ứng kháng sinh kinh nghiệm ban đầu hoặc có các ổ nhiễm trùng phối hợp đặc biệt như viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng hậu môn và viêm ruột. Nhiễm trùng huyết đa kháng là biến cố gây tổn thất nặng nề cho người bệnh về mặt y khoa: suy thận, suy hô hấp, tử vong, đổi phác đồ điều trị… và cả mặt kinh tế vì tốn chi phí do nằm viện lâu, sử dụng nhiều kháng sinh, truyền bạch cầu hạt…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Ngọc Ngân Linh**. Tình hình nhiễm khuẩn trên người bệnh điều trị đặc hiệu bệnh bạch cầu cấp tại khoa lâm sàng người lớn, bệnh viện Truyền Máu - Huyết Học, TP. Hồ Chí Minh, từ 6/2010 đến 2/2011. Tạp chí y học TP HCM. 2011;15(2011):182 - 7.
2. **Đặng Trần Hữu Hiếu**. Tình hình nhiễm khuẩn huyết tại khoa huyết học lâm sàng bệnh viên trung ương Huế từ năm 2012 đến 2017. Tạp chí y học Việt Nam. 2018;466(2018):tr. 245 - 51.
3. **Abdul Halim NA, Wong GC, Aloysius HYL, Hwang WYK, Linn YC, Lao Z**. High Dose Cytarabine Is Superior to Intermediate Dose Cytarabine As Post-Remission Therapy for Younger Patients with Favorable Risk Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2016;128(22):4032-.
4. **Jain H, Rengaraj K, Sharma V, Bonda A, Chanana R, Thorat J, et al**. Infection Prevalence in Adolescents and Adults With Acute Myeloid Leukemia Treated in an Indian Tertiary Care Center. JCO global oncology. 2020;6:1684-95.
5. **(NCCN) NCCN**. NCCN guideline: Prevention and treatment of cancer - related infection. 2022(2022).
6. **Kayal S, Sengar M, Jain H, Bonda A, George B, Kulkarni UP, et al**. Induction Related Mortality in Acute Myeloid Leukemia: Multivariate Model of Predictive Score from the Indian Acute Leukemia Research Database (INwARD) of the Hematology Cancer Consortium (HCC). Blood. 2019;134(Supplement_1):2615-.
7. **Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, Botton Sd, Revel Td, et al**. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. Leukemia & Lymphoma. 2012;53(6):1068-76.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG TIỀN TUỶ BÀO Ở NGƯỜI LỚN VỚI PHÁC ĐỒ CÓ PHỐI HỢP RETINOIC ACID VÀ ARSENIC TRIOXIDE TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng[1], Nguyễn Trần Hương Giang[1], Võ Hữu Tín[1], Suzanne Monivong Cheanh Beaupha[2], Lê Thị Vũ My[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào với phác đồ có phối hợp retinoic acid và arsenic trioxide tại bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu: Tất cả người bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào mới chẩn đoán được điều trị với phác đồ có phối hợp retinoic acid và arsenic trioxide tại khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 8 năm 2022 đến tháng 8 năm 2023. **Kết quả:** Qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được 17 người bệnh bạch cầu cấp tiền tuỷ bào mới chẩn đoán được điều trị với phác đồ có phối hợp retinoic acid và arsenic trioxide. Thời gian theo dõi trung vị là 7 tháng (1,5;21). Tuổi trung vị của nghiên cứu là 44 (35,49). Lúc chẩn đoán, có 82,3% (14) người bệnh biểu hiện triệu chứng thiếu máu, có biểu hiện xuất huyết là 41,18% (7), trong đó có 11,8% (2) trường hợp xuất huyết não. Tỉ lệ người bệnh nhiễm trùng chiếm 47,1% (8). Xét nghiệm đông máu bất thường gặp nhiều nhất là kéo dài PT 76,47% (13), tiếp đến là giảm Fibrinogen 58,8% (10) trường hợp. Nghiên cứu chúng tôi có 64,7% (11) trường hợp nhóm nguy cơ thấp được điều trị với phác đồ tấn công ATO phối hợp ATRA. Tỉ lệ người bệnh đạt lui bệnh hoàn toàn về mặt huyết học là 88,2% (15). Biến chứng nhiễm trùng gặp 47,1% (8) trường hợp, độc tính không huyết học thường gặp nhất là độc tính gan, chiếm 47,1% (8). Tử vong liên quan điều trị tấn công là 11,8% (2), nguyên nhân gây tử vong là do nhiễm trùng. Tỉ lệ sống toàn bộ OS sau 18 tháng là 88,2%. **Kết luận:** Việc phối hợp ATO vào phác đồ điều trị có ATRA giúp cải thiện kết cục bệnh bạch cầu dòng tiền tuỷ bào, giảm độc tính liên quan điều trị do các phác đồ hoá trị gây ra. Tỉ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn là 88,2%, tử vong trong giai đoạn tấn công là 11,8%. Tỉ lệ sống toàn bộ (OS) tại thời điểm 18 tháng là 88,2%.

Từ khoá: Bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào, retinoic acid, arsenic trioxide.

[1]*Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy*
[2]*Bộ môn Huyết học, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trần Hương Giang
Điện thoại: 0379937204
Email: huonggiangnt1493@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 17/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

EVALUATING THE EFFICACY OF TREATING ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IN ADULTS WITH REGIMENS CONTAINING RETINOIC ACID AND ARSENIC TRIOXIDE AT CHO RAY HOSPITAL

Objective: Evaluating the efficacy of treating acute promyelocytic leukemia in adults with regimens containing retinoic acid and

arsenic trioxide at Cho Ray hospital. **Methods:** Subjects: All patients with new acute promyelocytic leukemia diagnosed who were treated with regimens containing retinoic acid and arsenic trioxide at the Hematology Department, Cho Ray Hospital. Methods: a cases series. Research time: From 8/2022 to 8/2023. **Results:** We enrolled 17 patients with new acute promyelocytic leukemia diagnosed who were treated with regimens containing ATO and ATRA. The median follow-up time was 7 months (1,5;21). The median age was 44. At diagnosis, 82.3% (14) patients presented with anemia, 41.18% (7) were bleeding patients, and 47.1% (8) were infection patients. Prothrombin time was prolonged in 76.47% (13) patients, followed by reduced fibrinogen level in 58.8% (10) of patients. In our study, 64.7% (11) of patients in the low-risk group were treated with regimens containing two drugs, ATO plus ATRA. The percentage of patients who achieved hematologic complete remission was 88.2% (15). Infectious complications were encountered in 47.1% (8) of patients. The most common non-hematologic toxicity was hepatotoxicity, accounting for 47.1% (8). The mortality in induction was 11.8% (2) due to infection. The overall survival rate after 18 months was 88.2%. **Conclusion:** Regimens containing ATO and ATRA help improve outcomes in acute promyelocyte leukemia and reduce treatment-related toxicity caused by chemotherapy regimens. The mortality in induction was 11.8% due to infection. The overall survival rate after 18 months was 88.2%.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, retinoic acid, arsenic trioxide.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào (BCCDTTB) có đặc tính sinh học và biểu hiện lâm sàng khác biệt với các dưới nhóm còn lại của bạch cầu cấp dòng tuỷ, đặc trưng bởi chuyển đoạn NST t(15;17)(q24.1;q21.1) hay tổ hợp gen PML-RARA. Bệnh thường biểu hiện tình trạng cấp cứu với tỉ lệ tử vong sớm cao. All-trans retinoid acid (ATRA) được xem là chìa khoá trong quá trình điều trị và việc sử dụng khi nghi ngờ chẩn đoán là cần thiết. Tuy nhiên, phác đồ phối hợp là không thể thiếu bởi vì ATRA đơn trị có thời gian lui bệnh thấp, khoảng 3,5 tháng [1]. Điều trị bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào có nhiều tiến bộ trong những năm gần đây với phác đồ phối hợp retinoic acid (ATRA) và arsenic trioxide (ATO) với tỉ lệ lui bệnh đạt tới 80-90% với hầu hết các nghiên cứu [1]. Tại bệnh viện Chợ Rẫy, từ năm 2022, phác đồ điều trị có phối hợp ATRA và ATO bước đầu được áp dụng trong điều trị bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào mới chẩn đoán, gồm cả nguy cơ thấp và nguy cơ cao. Liệu kết quả điều trị với phác đồ có phối hợp ATO và ATRA tại bệnh viện Chợ Rẫy có đạt được hiệu quả như những nghiên cứu trên thế giới? Để trả lời cho câu hỏi này, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu này nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào với phác đồ có retinoic acid và arsenic trioxide.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả người bệnh bạch cầu cấp tiền tuỷ bào mới chẩn đoán được điều trị với phác đồ có phối hợp ATO và ATRA tại bệnh viện Chợ Rẫy

Đối tượng chọn mẫu: Người bệnh được chẩn đoán Bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào

được điều trị với phác đồ có phối hợp ATRA và ATO

2.2. Các bước tiến hành

Lập danh sách hồ sơ những người bệnh tại khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Thu thập số liệu lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị dựa theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu. Các tiêu chí khảo sát gồm: đặc điểm dịch tễ (tuổi, giới); đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (biểu hiện lâm sàng lúc chẩn đoán, đặc điểm cận lâm sàng: số lượng bạch cầu tổng, bạch cầu hạt, Hb, số lượng tiểu cầu); đặc điểm đông máu (PT, APTT, Fibrinogen); phân nhóm nguy cơ, phác đồ điều trị, biến chứng điều trị gồm độc tính liên quan huyết học và không phải huyết học, kết cục người bệnh (tử vong và không tử vong), tỉ lệ sống toàn bộ OS.

2.3. Phác đồ điều trị

Người bệnh được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào được điều trị theo phác đồ hướng dẫn của Bộ Y Tế 2022, NCCN [1,4].

Bảng 1. Phân nhóm nguy cơ và phác đồ điều trị lựa chọn trong nghiên cứu

Nhóm nguy cơ	Phác đồ
Nguy cơ thấp (Bạch cầu máu ngoại vi ≤ 10G/L)	Tấn công(1), Củng cố với ATO và ATRA(2) Duy trì 6-mercatopurine, Methotrexate và ATRA(3)
Nguy cơ cao (Bạch cầu máu ngoại vi > 10G/L)	Tấn công ATO, ATRA, Anthracycline (Idarubicine hoặc Daunorubicine) hoặc A7D3 và ATRA(4) Củng cố với ATO và ATRA Duy trì 6-mercatopurine, Methotrexate và ATRA(3)

Ghi chú:

(1) ATRA: 45 mg/m^2/ngày, uống chia 2 lần, liên tục đến khi có cải thiện lâm sàng; ATO: 0,15 mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 lần x 4 tuần.

(2) ATRA: 45 mg/m^2/ngày, uống chia 2 lần, mỗi đợt uống trong 2 tuần, cách 4 tuần/đợt x 7 đợt; ATO: 0,15 mg/kg/ngày x 5 ngày/tuần x 4 tuần, cách 8 tuần/đợt x 4 đợt.

(3) ATRA: 45 mg/m^2/ngày, uống chia 2 lần, mỗi đợt uống trong 2 tuần, cách 3 tháng/đợt; 6-MP: 50mg/m^2/ngày, uống hàng ngày; Methotrexate: 15mg/m^2/lần, uống tuần 1 lần.

(4) Phác đồ điều trị theo hướng dẫn của NCCN.

Đánh giá đáp ứng điều trị

Sau 28 ngày làm lại xét nghiệm tuỷ, đánh giá lui bệnh trước khi chuyển sang điều trị củng cố.

Sau kết thúc điều trị củng cố, đánh giá lui bệnh, xét nghiệm gene PML/RARA định kỳ, theo dõi tái phát.

Điều trị duy trì 2 năm cho cả hai nhóm nguy cơ.

2.4. Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả hàng loạt ca

2.5. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 8 năm 2022 đến tháng 8 năm 2023

2.6. 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 $\chi 2$ 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

Đặc điểm bệnh nhân

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 17 trường hợp người bệnh chẩn đoán bạch cầu cấp tiền tuỷ bào được điều trị với phác đồ có ATO và ATRA. Thời gian theo dõi trung vị là 7 tháng (1,5;21). Tất cả người bệnh với đặc điểm lâm sàng và tuỷ đồ nghi ngờ chẩn đoán đều được khẳng định chẩn đoán dựa và phát hiện tổ hợp gene PML/RARa bằng PCR hoặc FISH hay t(15;17) trên nhiễm sắc thể đồ. Trong 17 trường hợp có 8 nữ, tuổi trung vị là 44 (35,49). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 2. Thiếu máu là triệu chứng thường gặp nhất, xuất hiện ở phần lớn trường hợp, chiếm 82,3% (14). Tiếp đến là nhiễm trùng, chiếm 47,1% (8) trường hợp. Triệu chứng xuất huyết chiếm 41,2% (7), có 11,8% (2) trường hợp bệnh nhân xuất huyết não. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận giá trị trùng bình của các chỉ số Hemoglobin, bạch cầu tổng và tiểu cầu lần lượt là 81,35 ± 17,53 g/L, 11,08 ± 10,38 G/L và 45 ± 26,69 G/L. Thời gian đông máu PT và aPTT kéo dài lần lượt là 76,47% (13) và 11,8% (2), Fibrinogen giảm ở 58,8% (10) trường hợp. Xét nghiệm D-dimer được thực hiện ở 7 trường hợp, tất cả đều trên 1200 ng/mL.

Bảng 2. Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Tỉ lệ % (n)
Thời gian theo dõi trung vị		7 tháng (1,5;21)
Tuổi trung vị		44 (35,49)
Tỉ lệ nam/nữ		8/9
Thiếu máu		82,3 (14)
Xuất huyết	Xuất huyết não	11,8 (2)
	Xuất huyết khác	29,4 (5)
Nhiễm trùng	Viêm phổi	17,6 (3)
	Nhiễm trùng huyết	11,8 (2)
	Khác	17,6 (3)
Số lượng bạch cầu (G/L)		11,08 ± 10,38
Số lượng tiểu cầu (G/L)		45 ± 26,69
Hemoglobin (g/L)		81,35 ± 17,53
PT (giây)		16,5 ± 2,46
APTT (giây)		29 ± 2,39
Fibrinogen (g/L)		1,91 ± 1,27
Nguy cơ	Thấp	64,7 (11)
	Cao	35,3 (6)

Quá trình điều trị

Trong số 17 người bệnh BCCDTTB có 11 trường hợp được phân nhóm nguy cơ thấp, 6 trường hợp nhóm nguy cơ cao. Tất cả trường hợp phân nhóm nguy cơ thấp được điều trị theo phác đồ nêu trên (Bảng 1). Đối với nhóm người bệnh nhóm nguy cơ cao, 5 trường hợp được điều trị tấn công với phác

đồ ATRA phối hợp với ATO và anthracyclin (Idarubicin hoặc Daunorubicin), 1 trường hợp được điều trị với phác đồ A7D3 phối hợp ATRA. Có 2 trường hợp nhóm nguy cơ cao tử vong trong giai đoạn tấn công, nguyên nhân tử vong là nhiễm trùng, 15 trường hợp hoàn tất tấn công được điều trị củng cố. Trong số đó có 7 trường hợp đã hoàn tất củng cố, được tiếp tục điều trị duy trì.

Bảng 3. Số lượng người bệnh qua từng giai đoạn theo dõi

Giai đoạn theo dõi	Số lượng người bệnh (n)	
	Nguy cơ thấp	Nguy cơ cao
Tổng số trường hợp	11	6
Tử vong trong giai đoạn tấn công	0	2
Hoàn tất tấn công	11	4
Hoàn tất củng cố	5	2

Biến đổi huyết học và độc tính phác đồ tấn công

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp xuất hiện hội chứng biệt hoá (retinoic acid syndrome - RAS) sau điều trị. Có 64,7% (11) trường hợp tăng bạch cầu sau điều trị. Thời gian hồi phục đông máu là 5,4 ± 1,6 ngày kể thừ thời điểm bổ sung ATRA. Phác đồ tấn công gồm hai thuốc ATO và ATRA có thời gian giảm bạch cầu hạt muộn, 26,1± 1,2 ngày kể từ thời điểm thêm ATRA. Độc tính lên gan thường gặp, chiếm tỉ lệ 47,1% (8), hầu hết là độc tính độ 1 và độ 2, không gây gián đoạn điều trị. Có 47,1% (8) trường hợp có biến chứng nhiễm trùng (Bảng 4).

Bảng 4. Biến đổi huyết học và độc tính điều trị

Biến đổi huyết học sau điều trị	
Hội chứng RAS	9,1 (1)
Tăng bạch cầu sau điều trị	64,7 (11)
Thời gian hồi phục đông máu (ngày)	5,4 ± 1,6
Thời điểm bạch cầu hạt thấp nhất sau điều trị (ngày)[a]	26,1± 1,2
Độc tính không phải huyết học	
Độc tính lên gan	47,1 (8)
Nhiễm trùng	47,1 (8)

Ghi chú: [a] Đối với phác đồ tấn công chỉ gồm hai thuốc ATO và ATRA

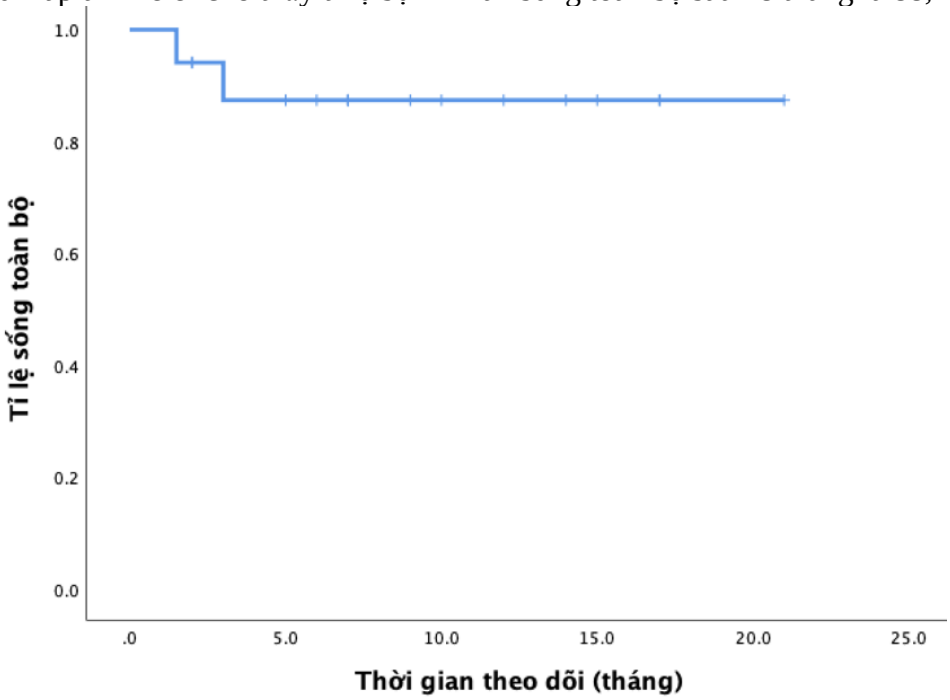
Đánh giá đáp ứng điều trị và tỉ lệ sống còn

Tỉ lệ tử vong trong giai đoạn tấn công là 11,8% (2), nguyên nhân tử vong là do nhiễm trùng. Trong số 15 người bệnh còn lại, tất cả đều đạt lui bệnh và tiếp nhận điều trị củng cố và duy trì sau đó. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tái phát trong quá trình theo dõi.

Bảng 5. Đáp ứng với điều trị và sống còn

Kết cục	Tỉ lệ % (n)
Tử vong trong giai đoạn tấn công	
Tỉ lệ	11,8 (2)
Nhóm nguy cơ	Cao
Phác đồ điều trị	ATRA+ATO+Idarubicin/Daunorubicin
Thời gian nằm viện	Một trường hợp nằm viện 33 ngày, một trường hợp nằm viện 40 ngày
Nguyên nhân tử vong	Nhiễm trùng (Viêm phổi, Suy hô hấp, Choáng nhiễm trùng)
Kết cục hiện tại	
Sống - Tỉ lệ - Đạt lui bệnh	 88,2 (15) 88,2 (15)

Biểu đồ Kaplan Meier cho thấy tỉ lệ bệnh nhân sống toàn bộ sau 18 tháng là 88,2%



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan Meier thể hiện thời gian sống toàn bộ OS

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận người bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào (BCCDTTB) có xu hướng phân bố về nhóm lớn tuổi, tuổi trung vị là 44 tuổi. Tuy nhiên, so với nhóm người bệnh bạch cầu cấp dòng tuỷ phân nhóm khác thì độ tuổi nghiên cứu nhỏ hơn, kết quả này phù hợp với những nghiên cứu trước đó [4,5]. Hầu hết người bệnh đều có biểu hiện thiếu máu lúc chẩn đoán, chiếm tỉ lệ 82,3% (14), có 41,2% (7) trường hợp có xuất huyết lúc chẩn đoán, trong đó có 11,8% (2) trường hợp xuất huyết não. Giá trị Hb, bạch cầu và tiểu cầu trung bình lần lượt là 81,35 ± 17,53 g/L, 11,08 ± 10,38 G/L, 45 ± 26,69 G/L. Kết quả này khác

biệt không nhiều so với các nghiên cứu khác [3,7].

Rối loạn đông máu là biến chứng thường gặp ở BCCDTTB lúc mới chẩn đoán hoặc xuất hiện sớm ngay khi điều trị. Cơ chế bệnh sinh gây bất thường đông máu phức tạp, liên quan đông máu nội mạch lan toả (DIC) và tăng tiêu sợi huyết thứ phát. Bất thường đông máu thường gặp ở tỉ lệ lớn các trường hợp. Một nghiên cứu Brazil cho thấy PT và aPTT kéo dài lần lượt ở 69% và 13% người bệnh. Một nghiên cứu của Warkha Thakur và cs cho thấy PT, aPTT kéo dài và D-dimer tăng lần lượt ở 74%, 61% và 83,8% [7]. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ người bệnh có thời gian đông máu PT và aPTT kéo dài lần lượt là 76,47% (13) và 11,8% (2), Fibrinogen giảm ở 58,8% (10) trường hợp (giá trị PT, aPTT và Fibrinogen trung bình theo thứ tự là 16,5 ± 2,46 giây, 29 ± 2,39 giây, 1,91 ± 1,27 g/L). Xét nghiệm D-dimer được thực hiện ở 7 trường hợp, tất cả đều trên 1200 ng/mL. Biến đổi huyết học thường gặp sau điều trị với ATRA là tăng bạch cầu. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 64,7% trường hợp tăng bạch cầu sau điều trị được kiểm soát bằng hoá trị hay hydroxyurea.

Điều trị BCCDTTB với ATRA và ATO không những giúp cải thiện kết cục người bệnh mà còn làm giảm độc tính liên quan đến điều trị so với phác đồ hoá trị cường độ mạnh. Độc tính lên gan thường gặp ở người bệnh điều trị ATRA và ATO. Theo nghiên cứu của F.Lo-Coco và cs, ghi nhận độc tính lên gan ở 63% trường hợp [3]. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 47,1% trường hợp độc tính gan sau điều trị, phù hợp với nghiên cứu trên. Hầu hết độc tính độ 1 và độ 2 không gây gián đoạn điều trị.

So với các dưới nhóm bạch cầu cấp dòng tuỷ (BCCDT) khác, bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào có tiên lượng tốt hơn. Tỉ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn (CR) sau hoá trị ở bệnh nhân BCCDT hiếm khi đạt 70% ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi và 50% ở bệnh nhân lớn tuổi (NCCN). Một nghiên cứu ở Thượng Hải, Trung Quốc ghi nhận tỉ lệ CR đạt 85% khi điều trị đơn thuần với ATRA. Một nghiên cứu khác cho thấy bệnh nhân BCCDTTB có thể đạt CR 90% khi phối hợp ATRA với anthracycline và có thể đạt CR đến 92% khi phối hợp ATRA với ATO [4]. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân đạt CR là 88,2%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu đã đưa ra. Sau thời gian theo dõi hai năm, tỉ lệ sống toàn bộ OS đạt 87,4%, thấp hơn với các nghiên cứu khác. Nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận OS ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào điều trị ATRA và ATO đạt 91-92%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu chúng tôi nhỏ nên cũng chưa kết luận chính xác được.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Bạch cầu cấp dòng tiền tuỷ bào là một phân dưới nhóm bạch cầu cấp dòng tuỷ với tỉ lệ đáp ứng cao nhất với điều trị. Điều trị gồm các giai đoạn tấn công, củng cố và duy trì. Việc phối hợp ATO vào phác đồ điều trị có ATRA giúp cải thiện kết cục người bệnh bạch cầu dòng tiền tuỷ bào, giảm độc tính liên quan điều trị do các phác đồ hoá trị gây ra, độc tính lên gan và nhiễm trùng thường gặp, chiếm 47,1%. Tỉ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn là 88,2%, tử vong trong giai đoạn tấn công là 11,8%. Tỉ lệ sống toàn bộ tại thời điểm 18 tháng là 88,2%. Tuy nhiên, do cỡ mẫu của nghiên cứu còn nhỏ, chúng tôi cần thực hiện nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá chính xác hơn hiệu quả và độc tính điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế 2022,** "*Bạch cầu cấp dòng tuỷ*", *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý Huyết học*, trang 160-176.
2. **Health US Department of, Services Human,** *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0*. 2017, 2018.
3. **Lo-Coco, Francesco, et al.** *"Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia." New England Journal of Medicine* 369.2 (2013): 111-121.
4. **NCCN guideline** "Acute myeloid leukemia", https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
5. **National Cancer Institute.** SEER cancer statistics review, 1975-2016. 2018. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/ based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Accessed April 29, 2020.
6. **Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblat TL, Altman JK, Douer D, Rowe JM, Tallman MS.** Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. Blood. 2011 Aug 4;118(5):1248-54. doi: 10.1182/blood-2011-04-346437. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21653939; PMCID: PMC3790946.
7. **Thakur, Warkha, et al.** "Coagulation Abnormalities and Risk Assessment in Acute Promyelocytic Leukemia: An Experience From a Resource - Constraint Country." *Cureus* 14.6 (2022).
8. **Wang ZY, Chen Z.** Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia. Lancet Oncol. 2000 Oct;1:101-6. doi: 10.1016/s1470-2045(00)00017-6. PMID: 11905660.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NGƯỜI BỆNH XƠ TUỶ NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Huỳnh Hương[1], Phan Thị Xinh[2], Nguyễn Tấn Bỉnh[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu nhằm mô tả kết quả điều trị của Ruxolitinib và các phương pháp điều trị kinh điển trong quản lý bệnh xơ tủy nguyên phát tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu hồ sơ của bệnh nhân xơ tủy nguyên phát được điều trị tại BV.TMHH từ năm 2011 đến tháng 8/2022. **Kết quả:** Có 32 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu. Tuổi trung vị 62,1 tuổi. Có 65,6% người bệnh mang đột biến *JAK2V617F*. Ba mươi hai người bệnh được chia thành hai nhóm: 10 người bệnh được điều trị với Ruxolitinib và 22 người bệnh được điều trị bằng các phương pháp khác Ruxolitinib. Có 6/7 người bệnh giảm được kích thước lách sau 6 tháng điều trị Ruxolitinib. Tỷ lệ cải thiện thiếu máu của nhóm điều trị Ruxolitinib và nhóm điều trị khác lần lượt là 40% và 4,5%. Tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm của nhóm điều trị Ruxolitinib và nhóm điều trị khác lần lượt là 75% và 50,2%. Tác dụng phụ huyết học phổ biến nhất là thiếu máu và giảm tiểu cầu; giảm tiểu cầu xảy ra nhiều hơn ở nhóm điều trị Ruxolitinib. Tác dụng phụ không liên quan huyết học thường gặp nhất là nhiễm trùng. **Kết luận:** Ruxolitinib có hiệu quả trên bệnh nhân xơ tủy nguyên phát. Tuy nhiên, tác dụng phụ vẫn còn nhiều và đòi hỏi phải được theo dõi sát trong quá trình điều trị.

Từ khóa: xơ tủy nguyên phát, Ruxolitinib, bệnh viện Truyền máu Huyết học.

SUMMARY

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH PRIMARY MYELOFIBROSIS IN BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: This report aims to describe the results of Ruxolitinib and the other therapies for patients with primary myelofibrosis (PMF) in Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH). **Meterials and method:** A retrospective, case series study of the PMF patients in BTH from 2011 to August 2022. **Results:** Thirty-two patients were included in this study. The median age was 62,1 years old. 65.6% patients carried *JAK2V617F* mutation. Regarding evaluation of effectiveness and toxicities of treatment, 32 patients were divided into two groups: 10 patients received Ruxolitinib and 22 patients received other therapies. After 6 months of treatment with Ruxolitinib, 6/7 patients had improvements in spleen size. Anemia improvement rates in the Ruxolitinib and the other therapies arm were 40% and 4.5%, respectively. The 5-year overall survival in the Ruxolitinib and the other therapies arm were 75% and 50.2%, respectively. Anemia and thrombocytopenia were the common

[1]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
[2]*Bộ môn Huyết Học, Đại Học Y Dược TP.HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Hương
Điện thoại: 0937140780
Email: drhuynhhuong80@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 29/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

complications of treatment, thrombocytopenia occurred more in the Ruxolitinib arm. The most common non-hematologic complication was infection. **Conclusion:** Ruxolitinib was effective for PMF, but the frequent occurrence of complications requires strict follow-up during treatment.

Keywords: primary myelofibrosis, Ruxolitinib, Blood Transfusion Hematology Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh xơ tủy nguyên phát (Primary myelofibrosis: PMF) là một tân sinh tăng sinh tủy, đặc trưng bởi sự tăng sinh tủy quá mức từ tế bào gốc tạo máu, có thể mang các đột biến gen *JAK2, CALR* hoặc *MPL*. Bệnh đặc trưng bởi xơ hóa tủy xương, tạo máu ngoài tủy với lách to tiến triển, tăng bạch cầu hoặc tăng tế bào máu, thiếu máu kèm nguyên bào hồng cầu – bạch cầu (leucoerythroblast) trong máu ngoại vi. Rối loạn điều hòa con đường tín hiệu *JAK/STAT* là cơ chế gây bệnh chính của bệnh [1]. Việc điều trị PMF được quyết định theo phân nhóm nguy cơ và theo các gánh nặng triệu chứng bệnh như thiếu máu, lách to, triệu chứng toàn thân… Ghép tế bào gốc đồng loài là liệu pháp duy nhất có thể chữa khỏi bệnh hoàn toàn. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong sau ghép khá cao, khiến cho chỉ định này chỉ dành cho một số ít người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao và đủ điều kiện ghép. Do đó, việc điều trị bệnh thông thường vẫn là điều trị giảm nhẹ, nhằm mục đích kiểm soát các triệu chứng, biến chứng của bệnh và cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh. Các phương pháp điều trị kinh điển bao gồm dùng thuốc kích thích tạo hồng cầu, androgen hoặc thuốc điều hòa miễn dịch đối với người bệnh có thiếu máu; dùng thuốc giảm tế bào như Hydroxyurea đối với trường hợp lách to và có triệu chứng toàn thân; phẫu thuật cắt lách hoặc xạ trị ở một số chỉ định…Việc phát hiện đột biến *Janus kinase 2 (JAK2)* đã kích hoạt sự phát triển của liệu pháp điều trị nhắm đích phân tử trên người bệnh xơ tủy. Trong đó Ruxolitinib (Jakavi) là một trong những thuốc ức chế JAK thế hệ đầu tiên đã được chấp thuận cho điều trị bệnh xơ tủy nguyên phát, xơ tủy thứ phát sau đa hồng cầu, xơ tủy thứ phát sau tăng tiểu cầu tại Hoa Kỳ, Canada và các nước Châu Âu từ năm 2011 – 2012 [2]. Lợi ích của Ruxolitinib đã được chứng minh rõ qua các nghiên cứu COMFOR-I và COMFOR-II [3, 4]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi muốn đánh giá hiệu quả của Ruxolitinib và các phương pháp điều trị kinh điển trong quản lý bệnh PMF tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ năm 2011 đến tháng 8/2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.
- **Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân PMF được điều trị tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.
- **Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 1/2011 đến tháng 8/2022.
- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:**

- Tất cả bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học trong thời gian nghiên cứu.

- Đươc chẩn đoán PMF theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2008.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Hồ sơ bệnh án không đầy đủ, rõ ràng.
- **Điều trị trong nghiên cứu:**

- Điều trị bằng Hydroxyurea: Hydroxyurea liều trung bình 1,5g/ngày, điều chỉnh liều theo huyết đồ.

- Cắt lách: Chỉ định cắt lách

+ Lách to có triệu chứng (đau) kháng với điều trị thuốc.

+ Thiếu máu kháng với điều trị thuốc.

+ Tăng áp lực tĩnh mạch cửa có triệu chứng (báng bụng, chảy máu do giãn tĩnh mạch).

+ Giảm tiểu cầu nặng.

+ Những triệu chứng tăng chuyển hóa nặng, trong đó có suy kiệt.

- Điều trị bằng Ruxolitinib: Liều khởi đầu là 15 - 20 mg x 2 lần trong ngày tùy vào số lượng tiểu cầu của bệnh nhân. Sau đó mỗi 4 tuần, bệnh nhân có thể được điều chỉnh giảm liều nếu có các biến chứng như thiếu máu, giảm tiểu cầu hoặc có thể tăng liều nếu bác sĩ đánh giá chưa đạt đáp ứng như mong muốn.

- Truyền máu: Truyền hồng cầu lắng trong trường hợp thiếu máu có triệu chứng.

- Thalidomide + Prednisone:

+ Thalidomide: 50 mg/ngày x 3 tháng.

+ Prednisone: 0,5 mg/kg/ngày x 1 tháng đầu; 0,25 mg/kg/ngày x 1 tháng thứ 2; 0,125 mg/kg/ngày x 1 tháng thứ 3.

+ Nếu bệnh nhân có đáp ứng sau 3 tháng thì điều trị tiếp với Thalidomide 50 mg/ngày trong 3 tháng kế tiếp.

• **Đánh giá cải thiện lâm sàng:** Đánh giá cải thiện lâm sàng khi có một trong những tiêu chuẩn sau và bệnh không tiến triển

- Tăng thêm Hb ≥ 2 g/dL hoặc không lệ thuộc truyền máu (chỉ dùng khi bệnh nhân có Hb < 10 g/dL).

- Giảm ≥ 50% kích thước lách trong trường hợp lách to ≥ 10 cm dưới HST hoặc không còn sờ thấy lách to nếu trước đó lách to ≥ 5 cm dưới HST.

- Tăng gấp đôi số lượng tiểu cầu và tiểu cầu ≥ 50 x 10^9/L (chỉ dùng cho bệnh nhân có tiểu cầu < 50 x 10^9/L).

- Tăng gấp đôi số lượng bạch cầu hạt và bạch cầu hạt ≥ 0,5 x 10^9/L (chỉ dùng cho trường hợp bạch cầu hạt < 1,0 x 10^9/L).

• **Thu thập và phân tích số liệu:**

- Các số liệu được thu thập dựa vào hồi cứu hồ sơ bệnh án. Các đặc điểm về dịch tễ học, đặc điểm lâm sàng và sinh học lúc chẩn đoán, phân nhóm nguy cơ theo IPSS, DIPSS, đáp ứng điều trị và độc tính các nhóm điều trị đều được chúng tôi ghi nhận lại và phân tích.

- Các biến định lượng sẽ được thể hiện bằng số trung vị và khoảng giới hạn.

- Các biến định tính sẽ được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm.

- Đường biểu diễn Kaplan-Meier được sử dụng để biểu diễn thời gian sống toàn bộ (OS). Đây là thời gian từ lúc chẩn đoán cho đến lúc bệnh nhân tử vong hay mất dấu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 32 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với các đặc điểm được ghi nhận trong Bảng 1. Tuổi trung vị của các người bệnh là 62,1 tuổi. Tại thời điểm chẩn đoán, đa số người bệnh đều có triệu chứng thiếu máu và lách to. Trong đó, có 50% người bệnh thiếu máu mức độ vừa đến nặng (từ 3 đến dưới 9 g/dl), cần phải được truyền máu hỗ trợ.

Về đặc điểm sinh học khi chẩn đoán bệnh, đa số các người bệnh đều có tăng số lượng bạch cầu và giảm hemoglobin. Tuy nhiên, chỉ có 34,4% trường hợp có xuất hiện tế bào non ở máu ngoại vi. Dựa trên kết quả sinh thiết tủy, tất cả người bệnh đều có biểu

hiện tăng sinh tủy và nhuộm reticulin dương tính từ độ 2 đến độ 3. Trong nghiên cứu, có 32 người bệnh được khảo sát đủ 1 hoặc 2 hoặc 3 đột biến *JAK2, CALR, MPL*. Đột biến *JAK2* được phát hiện nhiều nhất với 21/32 trường hợp (65,6%) dương tính, đột biến *CALR* với 4/26 trường hợp (15,4%) dương tính, đột biến MPL với 2/28 trường hợp (7,1%) dương tính. Đồng thời ghi nhận 1 trường hợp dương tính cùng lúc cả 2 đột biến *JAK2* và *CALR*. Đối với 4 trường hợp đột biến *CALR*, 3 người bệnh mang đột biến *CALR* type 1 và 1 người bệnh mang *CALR* type 2.

Bảng 1: Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	**n =32**
Tuổi trung vị, (khoảng giới hạn)	62,1 (34 - 85)
Tỷ lệ nam : nữ	14 : 18
Triệu chứng lâm sàng, n (%)	
- Thiếu máu	31 (96,9)
- Lách to	26 (81,3)
- Gan to	19 (59,4)
- Mệt mỏi	12 (37,5)
- Chán ăn	4 (12,5)
- Xuất huyết	3 (9,4)
- Căng tức vùng bụng	2 (6,3)
- Sốt	2 (6,3)
- Đau nhức xương	2 (6,3)
- Sụt cân	1 (3,1)
- Đổ mồ hôi đêm	1 (3,1)
- Phù	1 (3,1)
Huyết đồ:	
- Mức hemoglobin trung vị, g/dl (khoảng giới hạn)	9 (3,6 – 14,7)
- Số lượng bạch cầu trung vị, x 10^9/L (khoảng giới hạn)	18,1 (2,44 – 57,75)
- Số lượng tiểu cầu trung vị, x 10^9/L (khoảng giới hạn)	206,5 (14 – 2195)
Có tế bào non ở ngoại vi, n (%)	11 (34,4)
Nhuộm Reticulin, n (%)	
- Độ 2	8 (25)
- Độ 3	24 (75)

Phân nhóm nguy cơ trước điều trị

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng, chúng tôi phân nhóm nguy cơ của 32 bệnh nhân theo 2 thang điểm IPSS và DIPSS. Kết quả phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu đều thuộc nhóm nguy cơ trung bình-cao đến nguy cơ cao (Bảng 2).

Bảng 2: Phân bố bệnh nhân theo các thang điểm nguy cơ

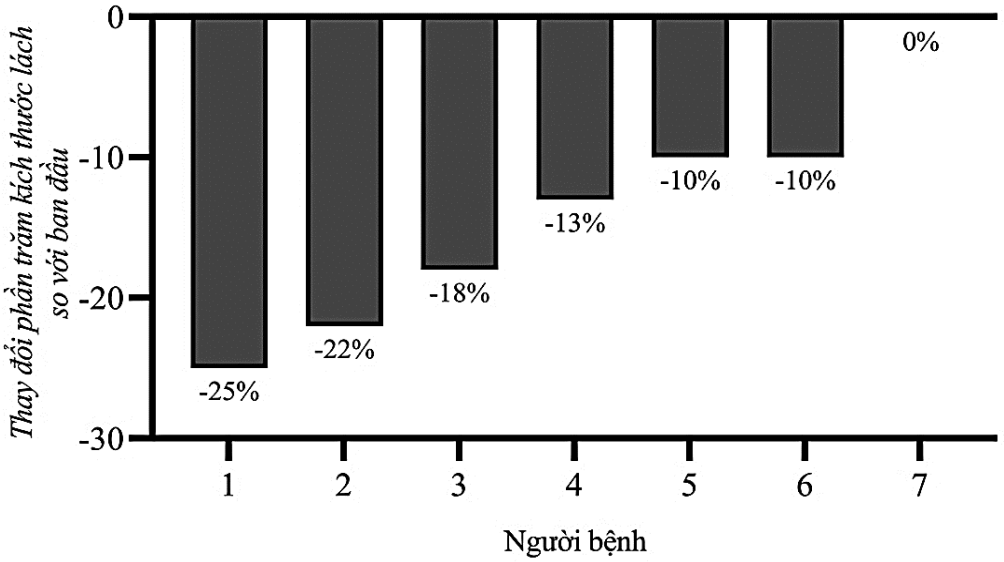
Phân nhóm nguy cơ, n = 32 (%)	IPSS	DIPSS
Thấp	2 (6,3)	0 (0)
Trung bình 1	11 (34,4)	10 (31,3)
Trung bình 2	10 (31,3)	20 (62,5)
Cao	9 (28,1)	2 (6,3)

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Trong thời gian nghiên cứu, 32 người bệnh được phân bố thành 2 nhóm điều trị: 10 người bệnh điều trị với Ruxolitinib; 22 người bệnh điều trị bằng các phương pháp khác Ruxolitinib, bao gồm Hydroxyurea, cắt lách, Thalidomide + Prednisone, truyền máu. Thời gian trung vị từ lúc chẩn đoán đến khi khởi động điều trị của nhóm Ruxolitinib là 4,3 tháng (giới hạn: 0,7 – 54,7 tháng).

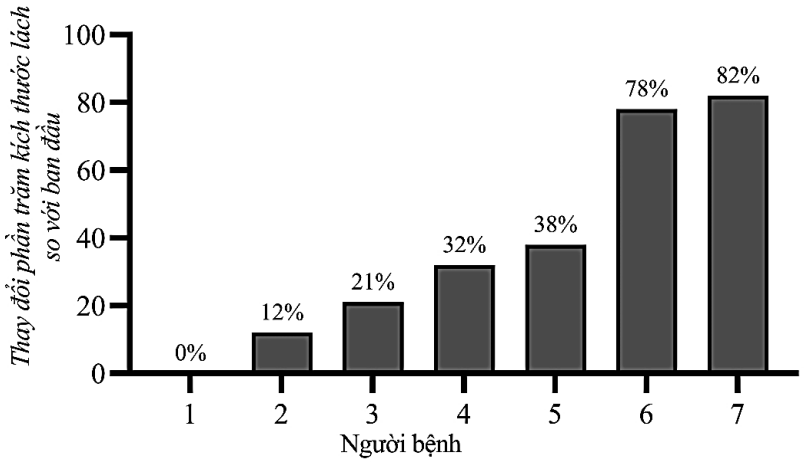
Về đáp ứng huyết học, có 4/10 (40%) người bệnh điều trị Ruxolitinib cải thiện thiếu máu, so với 1/22 (4,5%) người bệnh trong nhóm điều trị khác. Thời gian trung vị để đạt được sự cải thiện này là 8,5 tháng ở nhóm điều trị Ruxolitinib và 0,5 tháng ở nhóm điều trị khác.

Giảm kích thước lách là đáp ứng nổi trội nhất trong nhóm điều trị Ruxolitinib, mặc dù không đủ tiêu chuẩn đánh giá cải thiện lâm sàng. Chúng tôi ghi nhận có 6/7 trường hợp có giảm kích thước lách sau 6 tháng điều trị Ruxolitinib so với ban đầu (Hình 1). Giảm chiều dài lách trung vị sau 6 tháng là 13% (khoảng giới hạn 0 – 25%). Chiều dài lách được đo bằng siêu âm.



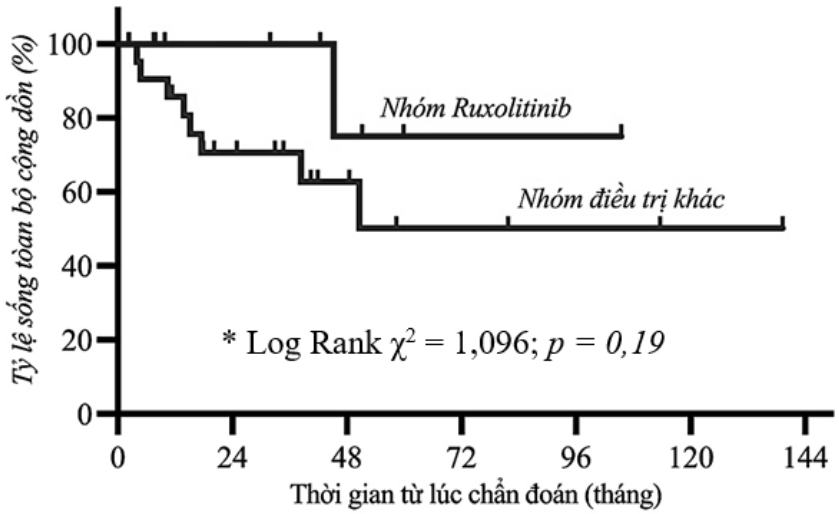
Hình 1: Biểu đồ thể hiện sự thay đổi kích thước lách sau 6 tháng điều trị Ruxolitinib so với ban đầu

Trong nhóm điều trị khác, người bệnh không được đánh giá kích thước lách định kì bằng siêu âm, mà chỉ làm khi nghi ngờ lách to tiến triển. Chúng tôi ghi nhận có 6/7 trường hợp trong nhóm này tăng kích thước lách so với ban đầu (Hình 2). Tuy nhiên, thời gian đánh giá không đồng nhất, sớm nhất là 3 tháng và chậm nhất là 2 năm sau điều trị.



Hình 2: Biểu đồ thể hiện sự thay đổi kích thước lách so với ban đầu trong nhóm điều trị khác

Về tỷ lệ tử vong, có 1/10 (10%) người bệnh tử vong trong nhóm điều trị Ruxolitinib và 8/22 (36,4%) trong nhóm điều trị khác. Phần lớn nguyên nhân tử vong trong điều trị do nhiễm trùng (7/9 trường hợp). Thời gian theo dõi trung vị của nhóm điều trị Ruxolitinib là 37,2 tháng (khoảng giới hạn 2,4 – 105,5 tháng), của nhóm điều trị khác là 28,9 tháng (khoảng giới hạn 2,2 – 139,3 tháng). Tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm của nhóm điều trị Ruxolitinib là 75%, so với 50,2% của nhóm điều trị khác, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Hình 3).



Hình 3: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân trong nghiên cứu

3.3. Độc tính của điều trị

Khi xem xét các tác dụng phụ liên quan đến điều trị, chúng tôi ghi nhận độc tính liên quan đến huyết học là phổ biến nhất, như giảm tiểu cầu và thiếu máu. Nhiễm trùng và nhiễm siêu vi là tác dụng phụ không thuộc huyết học cũng xuất hiện khá thường xuyên (Bảng 3).

Bảng 3: Phân bố các độc tính liên quan đến điều trị.

Độc tính	Điều trị Ruxolitinib n = 10	Điều trị khác n = 22
Độc tính huyết học, n (%)		
Giảm hồng cầu	4 (40)	8 (36,4)
Giảm tiểu cầu	5 (50)	5 (22,7)
Giảm bạch cầu hạt	1 (10)	2 (9,1)
Độc tính không liên quan huyết học, n (%)		
Tăng ALT	3 (30)	1 (4,5)
Nhiễm trùng	1 (10)	9 (40,9)
Lao	3 (30)	0
Zona	1 (10)	0

IV. BÀN LUẬN

Bệnh PMF có triệu chứng lâm sàng ban đầu đa dạng, dễ trùng lấp với các rối loạn tăng sinh tủy khác như bạch cầu mạn dòng tủy, tăng tiểu cầu nguyên phát, loạn sinh tủy… Việc chẩn đoán bệnh phụ thuộc rất lớn vào kết quả mô học và di truyền học phân tử. Đột biến *JAK2* thường được các bác sĩ lâm sàng chú ý tìm kiếm khi nghi ngờ PMF, nhưng một số người bệnh không mang đột biến này. Trong trường hợp không có cả ba đột biến gây bệnh *JAK2, CALR và MPL*; cần dựa vào kỹ thuật giải trình tự gen để phát hiện các đột biến mang tính chất dòng khác như *ASXL1, IDH1/2, TET2*…[2].

Cùng với gánh nặng triệu chứng bệnh, phân nhóm nguy cơ quyết định việc điều trị PMF. Phân nhóm nguy cơ cổ điển nhất là thang điểm International Prognostic Scoring System (IPSS), chỉ bao gồm những chỉ số lâm sàng. Càng về sau, với sự phát triển của sinh học phân tử, các chuyên gia lại dần thay đổi sang các thang điểm mới hơn như DIPSS, DIPSS plus, MIPSS, MIPSS plus…[2] Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số trường hợp nguy cơ thấp hoặc trung bình thấp theo IPSS chuyển sang nhóm nguy cơ trung bình cao khi xếp loại lại theo DIPSS. Từ đó có thể giúp bác sĩ lâm sàng xác định rõ những người bệnh cần phải điều trị sớm khi mức độ giảm tế bào máu và tổng trạng của người bệnh còn kiểm soát được tốt.

Kích hoạt con đường dẫn truyền tín hiệu *JAK/STAT* đóng vai trò cơ bản trong cơ chế bệnh sinh của xơ tủy nguyên phát bất kể có hay không sự hiện diện của đột biến *JAK2V617F* [1]. Ruxolitinib là thuốc ức chế *JAK* đầu tiên đã được chấp thuận cho điều trị xơ tủy nguyên phát tại nhiều nước trên thế giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm điều trị Ruxolitinib có 4/10 người bệnh cải thiện thiếu máu. Thời gian duy trì cải thiện thiếu máu trung vị là 22,1 tháng. Kết quả của một nghiên cứu giai đoạn 1/2 về Ruxolitinib với 153 bệnh nhân mắc bệnh MF, phân tích 51 bệnh nhân được ghi danh từ tháng 10/2007 đến tháng 2/2009 ghi nhận tỷ lệ đáp ứng theo tiêu chí thông thường đối với thiếu máu là 21% [5]. Ngoài ra, trong 4 người bệnh cải thiện thiếu máu của chúng tôi có 1 trường hợp được sử dụng kết hợp Erythropoietin và 1 trường hợp khác đạt cải thiện thiếu máu sau khi sử dụng kết hợp Methylprednisolone. Một nghiên cứu về vai trò của Erythropoietin trong bệnh xơ tủy, với liều khởi đầu 10.000 UI ba lần một tuần,

được dùng cho 20 bệnh nhân MF có thiếu máu. Kết quả 9/20 bệnh nhân (45%) cho thấy đáp ứng tốt với điều trị [6]. Đồng thời, một nghiên cứu đã phân tích hồi cứu hiệu quả của prednisone đơn tác nhân, thường được sử dụng sau khi thất bại các liệu pháp điều trị khác, ở 30 bệnh nhân bị xơ tủy và thiếu máu nặng. Liều ban đầu là 0,5 - 1 mg/kg mỗi ngày, giảm dần đến liều hiệu quả tối thiểu ở những người đáp ứng. Kết quả 12/30 bệnh nhân (40%) đạt được đáp ứng thiếu máu sau thời gian điều trị trung bình là 1,1 tháng. Nghiên cứu đã cho thấy Prednisone có thể cải thiện tình trạng thiếu máu và giảm tiểu cầu ở một số bệnh nhân xơ tủy [7]. Từ các nghiên cứu này cho thấy 4 trường hợp đạt được cải thiện thiếu máu của nhóm điều trị Ruxolitinib trong nghiên cứu của chúng tôi chưa loại trừ được vai trò của Erythropoietin và Prednisone. Trong nhóm điều trị khác, 1 người bệnh dùng Thalidomide + Prednisone vừa cải thiện thiếu máu vừa cải thiện tiểu cầu, thời gian duy trì cải thiện 8,5 tháng. Hiệu quả của Thalidomide + Prednisone trong xơ tủy cũng đã được thể hiện trong nghiên cứu của Thapaliya cho kết quả 22% cải thiện thiếu máu [8].

Mặc dù không đủ tiêu chuẩn đánh giá cải thiện lâm sàng về đáp ứng lách, trong báo cáo của chúng tôi bước đầu ghi nhận có 6/7 người bệnh giảm chiều dài lách sau 6 tháng điều trị Ruxolitinib. Tương tự, báo cáo của tác giả Huỳnh Nghĩa trên 10 trường hợp điều trị Ruxolitinib ghi nhận tất cả đều giảm chiều dài lách sau 24 tuần điều trị [9]. Thử nghiệm COMFORT-I, 309 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 với Ruxolitinib hoặc giả dược, cho thấy thể tích lách giảm 35% khi được đo bằng cộng hưởng từ ở tuần 24 là 41,9% ở nhóm dùng Ruxolitinib so với 0,7% ở nhóm sử dụng giả dược ($p < 0,001$) [3]. Thử nghiệm COMFORT-II, 219 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 2:1 điều trị bằng Ruxolitinib hoặc liệu pháp tốt nhất hiện có (BAT), cho thấy thể tích lách giảm 35% ở tuần 48 là 28% ở nhóm dùng Ruxolitinib so với 0% ở nhóm BAT ($p < 0,001$); tỷ lệ phần trăm tương ứng ở tuần 24 là 32% và 0% ($p < 0,001$). Đồng thời thử nghiệm cũng ghi nhận hầu hết người bệnh trong nhóm điều trị Ruxolitinib có giảm thể tích lách so với ban đầu trong vòng 48 tuần đầu tiên điều trị [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm của nhóm điều trị Ruxolitinib là 75% cao hơn của nhóm điều trị khác là 50,2%; tỷ lệ tử vong của nhóm điều trị Ruxolitinib là 10% so với nhóm điều trị khác là 36,4%. Kết quả này tương đối khả quan so với quần thể chung của bệnh nhân PMF. Tuy nhiên, việc Ruxolitinib có thực sự giảm tỷ lệ tử vong và kéo dài thời gian sống còn hay không vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu COMFORT-II ở giai đoạn đầu không thấy khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa nhóm Ruxolitinib và nhóm điều trị bằng các phương án khác sau 48 tuần theo dõi (4,1% so với 5,4%, không khác biệt có ý nghĩa thống kê) [4]. Sau khi theo dõi trong 3 năm, cũng cùng nghiên cứu này, tỷ lệ tử vong lại có sự khác biệt lớn (19,8% ở nhóm Ruxolitinib so với 30% ở nhóm điều trị khác, $p = 0,009$) [10]. Kết quả này không được đồng thuận trong nhiều nghiên cứu khác [5, 11] do sự khác biệt lớn của dân số mẫu nghiên cứu và liên quan đến bệnh sinh của PMF. Càng về sau, các nhà nghiên cứu phát hiện được những đặc điểm lâm sàng hay đột biến ảnh hưởng bất lợi đến dự hậu của bệnh. Việc xác định nhóm bệnh nhân nào thực sự có lợi ích từ điều trị với Ruxolitinib đang được tiến hành trong nhiều thử nghiệm khác nhau.

Đi kèm với hiệu quả, Ruxolitinib cũng mang một số độc tính nặng khiến nhiều bệnh nhân phải giảm liều hay ngưng điều trị hoàn toàn. Các độc tính huyết học là nổi bật nhất. Trong báo cáo của chúng tôi, hơn một nửa bệnh nhân xuất hiện thiếu máu và giảm tiểu cầu. Tỷ lệ thiếu máu gần tương đương nhau giữa 2 nhóm điều trị, tỷ lệ giảm tiểu cầu xảy ra nhiều hơn ở người bệnh điều trị bằng Ruxolitinib. Trong nghiên cứu COMFORT-II, giảm tiểu cầu là nguyên nhân phổ biến nhất của việc sửa đổi liều của cả 2 nhóm (41% người bệnh trong nhóm Ruxolitinib và 1% trong nhóm BAT) [4]. Việc giảm các tế bào máu này có thể do chính bệnh PMF tiến triển hay có thể do độc tính của thuốc. Điều này đòi hỏi sự theo dõi và đánh giá sát của bác sĩ điều trị để có thể điều chỉnh liều thuốc một cách hợp lý.

V. KẾT LUẬN

Bệnh PMF là một bệnh lý huyết học ác tính rất phức tạp với những đặc điểm lâm sàng và bất thường di truyền đa dạng. Ruxolitinib được xem là một phương pháp điều trị hiệu quả cho nhóm bệnh nhân nguy cơ trung bình và nguy cơ cao. Tuy nhiên việc điều trị cần được theo dõi, đánh giá liên tục và đầy đủ để đảm bảo bệnh nhân đạt được đáp ứng tốt nhất nhưng giảm thiểu được độc tính do hoá trị mang lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gangat N, Tefferi A.** Myelofibrosis biology and contemporary management. British journal of haematology. 2020;191(2):152-70.
2. **Tefferi A.** Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. American journal of hematology. 2021;96(1):145-62.
3. **Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al.** A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. The New England journal of medicine. 2012;366(9):799-807.
4. **Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al.** JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. The New England journal of medicine. 2012;366(9):787-98.
5. **Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A.** Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. The New England journal of medicine. 2011;365(15):1455-7.
6. **Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E.** Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. British journal of haematology. 2004;127(4):399-403.
7. **Hernández-Boluda JC, Martínez-Trillos, A., García-Gutiérrez, V., et al.** Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. Leuk Lymphoma. 2016;57(1):120-4.
8. **Thapaliya P, Tefferi A, Pardanani A, Steensma DP, Camoriano J, Wu W, et al.** International working group for myelofibrosis research and treatment response assessment and long-term follow-up of 50 myelofibrosis patients treated with thalidomide-prednisone based regimens. American journal of hematology. 2011;86(1):96-8.
9. **Huỳnh Nghĩa.** Cập nhật xu hướng mới trong quản lý và điều trị xơ tủy. Hội thảo khoa học trực tuyến- Báo cáo ngày 09/07/2022. 2022.
10. **Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al.** Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013;122(25):4047-53.
11. **Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al.** Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica. 2015;100(4):479-88.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG SINH HỌC PHÂN TỬ SÂU TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY GIAI ĐOẠN MẠN ĐIỀU TRỊ BẰNG IMATINIB TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Lê Vũ Hà Thanh[1], Dương Thị Minh Nhật[1], Nguyễn Thị Kim Ngân[1], Nguyễn Thị Hồng Hoa[1], Phù Chí Dũng[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trong những năm gần đây, việc điều trị BCMDT đã đặt ra những yêu cầu cao hơn, một trong những mục tiêu đó là việc lui bệnh khi không điều trị (TFR). Để đạt được mục tiêu này trước hết người bệnh (NB) cần đạt được đáp ứng sinh học phân tử sâu (MR^4, $MR^{4,5}$, MR^5) và ổn định trong một thời gian. Mặc khác, đáp ứng SHPT sâu là một vấn đề quan trọng trong quá trình điều trị, nó giúp cho bệnh ít có khả năng tiến triển và chuyển cấp, từ đó giúp cho người bệnh BCMDT có một cuộc sống gần như bình thường. Hiện nay cả ELN 2020 và NCCN 2021 đều thống nhất sử dụng kỹ thuật RQ-PCR để theo dõi điều trị, định lượng nồng độ BCR/ABL còn lại từ đó xác định đáp ứng SHPT sâu trên mỗi người bệnh [(1)]. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: Đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sâu trên người bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị bằng Imatinib tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ người bệnh đạt đáp ứng sinh học phân tử sâu vào các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm điều trị Imatinib và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu 170 người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn mới chẩn đoán tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 3 năm 2023. **Kết quả:** Tuổi trung vị là 47,5 (18-92). Tỉ lệ DMR tăng dần theo thời gian từ lúc nghiên cứu cho đến 3 năm (1 năm: 6%, 2 năm: 38%, 3 năm: 56%). Có mối tương quan giữa thang điểm ELTS và DMR có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy điều trị Imatinib 400mg/ ngày có tỉ lệ đạt đáp ứng phân tử sâu (DMR- deep molecular response) tăng dần trong thời gian nghiên cứu. Điều này giúp xem xét những NB điều trị Imatinib > 3 năm đạt DMR vào nhóm đối tượng TFR. Có mối tương quan giữa nhóm nguy cơ theo ELTS với tỷ lệ đạt DMR ở thời điểm 36 tháng, trong đó nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ đạt DMR kém hơn nhiều so với nhóm nguy cơ thấp – trung bình. Do vậy lựa chọn bước đầu Tyrosine kinase inhibitors (TKI) thế hệ 2 như Nilotinib để điều trị cho những NB BCMDT nguy cơ trung bình hoặc cao theo ELTS cần đặt ra để đạt đáp ứng SHPT sâu hơn.

Từ khóa: đáp ứng sớm về sinh học phân tử, bạch cầu mạn dòng tủy, Imatinib.

SUMMARY

ASSESSMENT OF DEEP MOLECURLAR RESPONSE TO IMATINIB IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Introduction: In recent years, the treatment of CML has placed higher requirements, one of which is treatment-free remission (TFR). To

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Dương Thị Minh Nhật
ĐT: 0836901779
Email: drminhnhat89@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 12/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

achieve this goal, patients first need to achieve a deep molecular response (MR4, MR4,5, MR5) and be stable. On the other hand, a deep molecular response is an important issue in the treatment process, it makes the disease less likely to acceleratedand and blast phage, thereby helping patients with CML have an almost normal life. Currently, both ELN 2020 and NCCN 2021 have agreed to use the RQ-PCR technique to monitor treatment, quantify the remaining BCR/ABL concentration, thereby determining the deep molecular response in each patient. Therefore, we conducted the project: Evaluation of deep molecular biological response in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib at Ho Chi Minh City Hospital. **Objective:** The aim of the present work was to undertake an assessment of deep molecular response to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia at the time of 1 year, 2 years, 3 years. **Subjects and methods:** Retrospective descriptive study of 170 newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients in chronic phase at blood transfusion hematology hospital from January 2018 to March 2023. **Results:** Median age is 47.5 (18-92). The rate of DMR increases gradually over time (1 year: 6%, 2 years: 38%, 3 years): 56%). The correlation between the ELTS scores and DMR is statistically significant. **Conclusion**: Patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib 400mg/day, the rate of DMR increased gradually over time. This helps to consider imatinib-treated patients > 3 years who achieve DMR into the TFR target group. However, the correlation between the risk group according to ELTS and the rate of achieving the DMR 36 months, in which the high-risk group has a much lower rate of achieving the DMR than the low-medium-risk group. The problem that needs to be raised is to change the treatment strategy for the patient by using the next generation TKIs as first choise so that the patient achieves a better molecular biological response.

Keywords: chronic myeloid leukemia, deep 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. Trong những năm gần đây, việc điều trị BCMDT đã đặt ra những yêu cầu cao hơn, một trong những mục tiêu đó là việc lui bệnh khi không điều trị (TFR). Để đạt được mục tiêu này trước hết người bệnh cần đạt được đáp ứng sinh học phân tử sâu (MR^4, $MR^{4,5}$, MR^5) và ổn định trong một thời gian. Mặc khác, Đáp ứng sinh học phân tử (SHPT) sâu là một vấn đề quan trọng trong quá trình điều trị, nó giúp cho bệnh ít có khả năng tiến triển và chuyển cấp, từ đó giúp cho người bệnh BCMDT có một cuộc sống gần như bình thường. Hiện nay cả ELN (European LeukemiaNet) 2020 và NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2021 đều thống nhất sử dụng kỹ thuật RQ-PCR để theo dõi điều trị, định lượng nồng độ BCR/ABL còn lại từ đó xác định đáp ứng sinh học phân tử sâu trên mỗi người bệnh [(1)]. Chính vì vậy

chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: Đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sâu trên người bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị bằng Imatinib tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: là người bệnh được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy tại BV TMHH trong khoảng thời gian từ tháng 1/2018 đến tháng 03/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh mới được chẩn đoán xác định BCMDT giai đoạn mạn có đột biến gen BCR/ABL (major BCR/ABL) từ tháng 01/2018 đến tháng 03/2023. NB được điều trị với Imatinib 400 mg/ ngày và tuổi từ 18.

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ bệnh án không đầy đủ, rõ ràng.

Cỡ mẫu: $N = Z^2P(1-P)/d^2$(độ tin cậy 95%, Z = 1,96 và sai số d = 0.05, NB đạt MR^4 sau 12 tháng là 12,2%: kết quả lâu dài của liệu pháp bước đầu của Imatinib ở Trung Quốc [(2)].

$= 1,96^2 \times 0,12 \times (1-0,12)/ (0,05)^2 = 163$

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Phương pháp tiến hành: Người bệnh được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn, gen major BCR/ABL và điều trị với Imatinib 400mg/ ngày. Sau đó, đánh giá đáp ứng về huyết học, nồng độ gen BCR/ABL của người bệnh tại thời điểm sau 1 năm, 2 năm, 3 năm.

Định nghĩa các biến số:

Tuổi (trung bình – năm): định lượng 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 (EUTOS long-term survival): 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 x (tuổi theo năm /10) ^{3} + 0,0615 x kích thước lách dưới bờ sườn + 0,1052 x tế bào non trong máu ngoại vi + 0,4104 x (số lượng tiểu cầu/1000)$^{-0.5}$.

Được chia thành 3 nhóm: Nguy cơ thấp ≤ 1,5680, nguy cơ trung bình >1,5680 nhưng ≤ 2,2185, nguy cơ cao > 2,2185.

Đặc điểm về FISH: chia thành 3 nhóm, t(9;22) chuẩn nhận giá trị 1, t(9;22) kèm bất thường khác của NST 9 và NST 22 nhận giá trị 2, không thực hiện xét nghiệm nhận giá trị 3.

Đặc điểm về nhiễm sắc thể: chia thành 3 nhóm, t(9;22) nhận giá trị 1, t(9;22) kèm theo ACA nguy cơ cao nhận giá trị 2, không thực hiện xét nghiệm nhận giá trị 3.

Định nghĩa ACA (Additional chromosomal abnormalities) nguy cơ cao: +8, +Ph, i[17q], +19, +17 và +21, −7/7q- và bất thường 3q26.2 và 11q23 và nhiễm sắc thể đồ phức tạp.

Thời gian sử dụng Imatinib: định lượng liên tục.

Thời gian đạt ≥MR^4: tính thời điểm người bệnh bắt đầu điều trị Imatinib đến thời điểm đạt ≥ MR^4.

Đáp ứng phân tử sâu thường được định nghĩa là các giá trị BCR-ABL < 0.01% theo IS và được mô tả là các giá trị ngưỡng BCR-ABL, có 3 giá trị đạt đáp ứng sâu: MR^4 là khi giá trị BCR-ABL ≤ 0.01% IS, $MR^{4,5}$ khi giá trị BCR-ABL ≤ 0.0032% IS, and MR^5 khi giá trị BCR-ABL < 0.001% IS [(2)].

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 ± độ lệch chuẩn (giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất) (nếu là phân phối chuẩn) hay số trung vị và tứ phân vị 25% và 75% (nếu là phân phối không chuẩn). 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. Sử sụng phương pháp Kaplan Meier để ước lượng tỷ lệ đạt đáp ứng ≥ MR[4].

2.3. Vấn đề y đức: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức bệnh viện Truyền máu Huyết học, quyết định số: 1471/QĐ-TMHH ngày 18 tháng 07 năm 2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 01/2018 đến 03/2023, tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học có 170 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tuổi trung vị là 47,5. Tuổi lớn nhất là 92, nhỏ nhất là 18 tuổi. Thời gian điều trị imatinib trung vị là 26,2 tháng (2,8-41,8). Tỉ lệ nam lớn hơn nữ**.** Tất cả NB trong nghiên cứu của chúng tôi đều là kiểu Major BCR-ABL.

Đặc điểm mẫu nghiên cứu lúc chẩn đoán

Bảng 1: Đặc điểm mẫu nghiên cứu

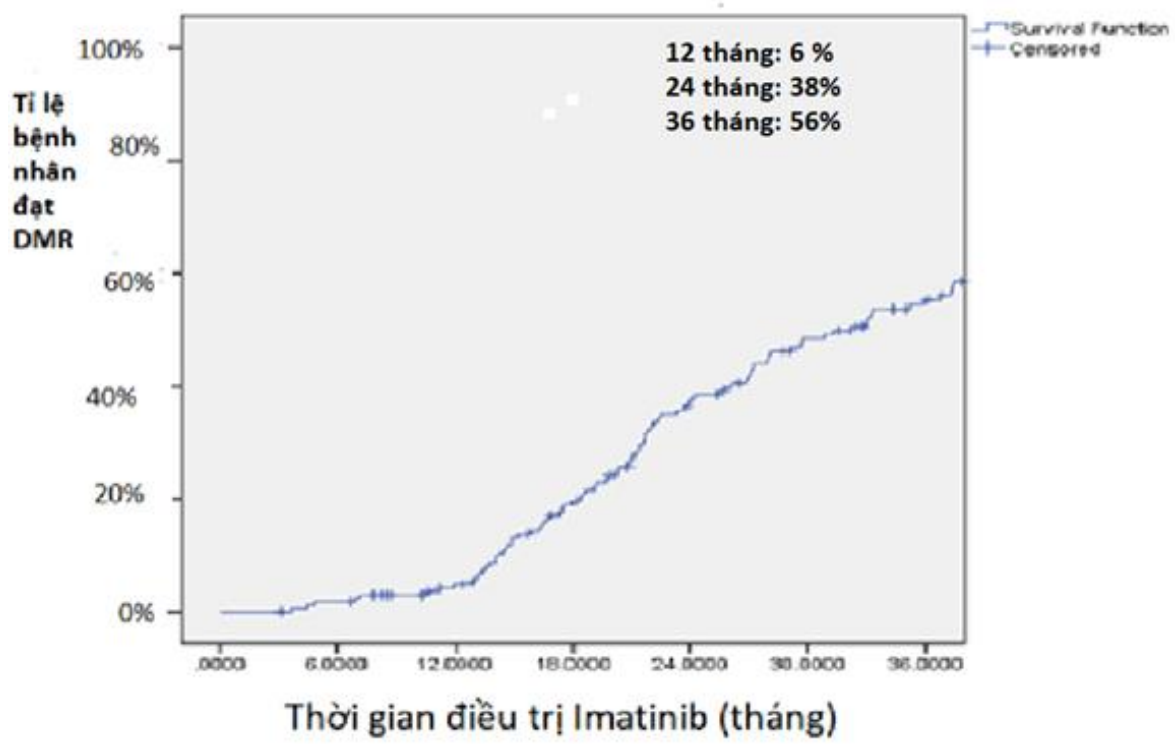
Các biến số	Tổng số người bệnh (n=170)
Giới tính	
Nam	97 (57%)
Nữ	73 (43%)
Tuổi	
≤ 40 tuổi	58 (34,1%)
> 40 tuổi	112(65,9%)
Nhóm nguy cơ theo ELTS, n (%)	
Nguy cơ thấp	21(12,4%)
Nguy cơ trung bình	63 (37%)
Nguy cơ cao	86 (50,6%)
FISH (n = 168)	
NST Ph chuẩn	128(76,2%)
Biến thể Ph+	13 (7,7%)
Kèm mất đoạn gen ASS, BCR và/hoặc ABL trên der(9)	27 (16,1%)
Nhiễm sắc thể (n = 116)	
NST Ph + chuẩn	104 (89,6%)
biến thể của NST Ph	6 (5,2%)
NST Ph kèm bất thường NST khác	6 (5,2%)

Nhận xét: Người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao chiếm tỉ lệ cao nhất là 86 NB (50,6%). NST Ph chuẩn chiếm tỉ lệ cao nhất là 128 người bệnh (76,2%) khi khảo sát bằng FISH. Biến thể của NST Ph và NST Ph kèm bất thường NST khác chiếm tỉ lệ tương đương nhau là 6(5,2%) khi khảo sát bằng NST đồ. Tỉ lệ biến thể của NST Ph khi khảo sát bằng FISH cao hơn khi khảo sát bằng NST đồ. Điều này do NST đồ không khảo sát được các trường hợp mất đoạn gen ngắn.

Bảng 2: Đặc điểm sinh học khác lúc chẩn đoán NB

	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung vị	Khoảng
Hb (g/dL)	10,03	2,1		
Tiểu cầu (x 10^9/L)			445	83 – 4066
Bạch cầu (x 10^9/L)			126	56,75 - 574
Tỉ lệ Blast/phết máu ngoại biên (%)			2	0-4
Kích thước lách (cm)	15,3	4,5		

Nhận xét: Đa phần NB có thiếu máu (81,2%). 1,2% NB có giảm tiểu cầu, 46,5% NB tăng tiểu cầu, cao nhất là 4066 x 10^9/L. Hầu hết NB đều tăng bạch cầu. Đa phần NB đều có lách to, kích thước to nhất trên siêu âm là 25.5 cm.



Biểu đồ 1: Kaplan-Meier biểu diễn thời gian đạt đáp ứng phân tử sâu trong nghiên cứu

Nhận xét: Tỉ lệ đạt đáp ứng phân tử sâu tăng dần theo thời gian từ lúc nghiên cứu cho đến 36 tháng

Bảng 3: Tương quan giữa các biến số lâm sàng với đáp ứng phân tử sâu (DMR) sau điều trị Imatinib 36 tháng

	Biến số	**Đạt DMR 36 tháng**	**Mức ý nghĩa thống kê, p**
Tuổi, n (%)	≤ 40 tuổi (n=58)	31(53.4)	0.863
	> 40 tuổi (n=112)	72 (64.2)	
Giới tính, n (%)	Nam (n=97)	54 (55.7)	0,13
	Nữ (n=73)	49 (67.1)	
Nhóm nguy cơ theo ELTS, n (%)	Nguy cơ thấp (n= 21)	19(90.5)	**0,001**
	Nguy cơ trung bình (n= 63)	42(66.7)	
	Nguy cơ cao (n=86)	42 (48.8)	

Nhận xét: Chúng tôi nhận thấy có mối tương quan giữa nhóm nguy cơ theo ELTS với tỷ lệ đạt DMR 36 tháng, trong đó nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ đạt DMR kém hơn nhiều so với nhóm nguy cơ thấp – trung bình ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 01/2018 đến 02/2023, có 170 người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào phân tích trong nghiên cứu. Chúng tôi có một số bàn luận sau:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng người bệnh nam nhiều hơn người bệnh nữ. So sánh với một vài nghiên cứu, nghiên cứu của Susan Branford thì người bệnh nam cao hơn người bệnh nữ (1,61:1). Trong nghiên cứu của F Castagnetti, tỉ lệ nam/nữ là 1,5: 1 [(3)]. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với những nghiên cứu khác và điều này không ảnh hưởng đến dự hậu của bệnh. Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy quần thể người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy điều trị Imatinib tương đối trẻ, thể hiện ở tuổi trung bình trong nghiên cứu khoảng 47.5 tuổi Phân nhóm theo tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Susan Branford (trung bình là 50 tuổi) (18-70), và của tác giả F Castagnetti trung bình là 52 tuổi) [(3)]. Thế nhưng, đối với các nước Châu Á, độ tuổi trung bình mắc bệnh BCMDT mới chẩn đoán là 44 tuổi (16-91), Hong kong là 49 tuổi. Độ tuổi chẩn đoán bệnh BCMDT ở Châu Á dường như xuất hiện ở độ tuổi trẻ hơn [(4)].

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. Trong một nghiên cứu của Noriyoshi và cộng sự, nhóm tác giả nhận thấy rằng: điểm Sokal không thể dự đoán kết cục của MMR hoặc DMR. Qua nghiên cứu của chúng tôi, theo thang điểm ELTS nhóm nguy cơ thấp chiếm tỉ lệ thấp nhất là 12.4%, nhóm nguy cơ cao chiếm cao nhất là 50.6%, còn lại là nhóm nguy cơ trung bình là 37%. So sánh nghiên cứu của nước ngoài, trong nghiên cứu của Richard E. Clack và cộng sự (N= 2949) thì nhóm nguy cơ thấp chiếm cao nhất là 57,2%, kế đến là nhóm nguy cơ trung bình là 28,9%, nhóm nguy cơ cao là 13,9%. 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 [5].

Về đặc điểm sinh học của NB trong nghiên cứu lúc chẩn đoán, tất cả NB đều chẩn đoán bệnh khi đã biểu hiện triệu chứng, có 81,2% NB có tình trạng thiếu máu, 46,5% NB tăng tiểu cầu, hầu hết NB tăng bạch cầu. Đa phần NB đều có lách to, kích thước to nhất trên siêu âm là 25.5 cm. NB trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn thuộc nhóm nguy cơ trung bình và cao theo ELTS, có thể do NB trong nghiên cứu của chúng tôi theo dõi sức khỏe không thường xuyên, vì vậy khi phát hiện bệnh, các triệu chứng lâm sàng và sinh học đã biểu hiện rõ ràng, số lượng tiểu cầu và kích thước lách của NB lớn hơn trong các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Wang (Hb: 10,7 g/dL, TC: 399 x 10^9/L, BC: 176 x 10^9/L). Một nghiên cứu khác của Song và cộng sự (TC: 465 x 10^9/L, BC: 95,9 x 10^9/L) [4].

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 lúc chẩn đoán.

Có 98,8% (168/170) NB được khảo sát FISH lúc chẩn đoán, trong đó, 76,2% (128/168) NB có chuyển vị t(9;22) chuẩn, 7,7% (13/168) NB có biến thể Ph và 16,1% (27/168) NB có mất đoạn gen ASS, BCR và/hoặc ABL trên der(9). Trên NST đồ thì có 68,2% (116/170) NB được khảo sát, trong đó, 89,6% (104/116) NB có chuyển vị t(9;22) điển hình, 5,2% (6/116) NB có biến thể của Ph và 5,2% NB có kèm bất thường NST khác. Tỉ lệ biến thể của NST Ph khi khảo sát bằng FISH cao hơn khi khảo sát bằng NST đồ. Điều này là do NST đồ không khảo sát được các trường hợp mất đoạn gen ngắn. Tỉ lệ xuất hiện biến thể của NST Ph ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Các nghiên cứu trước đây cho thấy có khoảng 2-10% số trường hợp BCMDT có biến thể của NST Ph. Nghiên cứu của Marzocchi và cộng sự ghi nhận tần suất xuất hiện biến thể của NST Ph là 5% và không làm thay đổi khả năng đáp ứng về di truyền tế bào cũng như SHPT [6]. Còn nghiên cứu trên 86 NB BCMDT từ 18 đến 39 tuổi của Amro và cộng sự ghi nhận 7 NB (8,1%) có bất thường NST khác ngoài Ph thì nhóm tác giả ghi nhận rằng: Thời gian đạt $MR^{3,0}$ và $MR^{4,0}$ ở nhóm có bất thường NST khác kèm theo dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có bất thường khác đi kèm (36 tháng và 30 tháng so với 21 tháng và 24 tháng, p = 0,042 và 0,048) [7].

Toàn bộ NB trong nghiên cứu đều được điều trị với imatinib, thời gian điều trị Imatinib trung bình là 26,2 tháng. Có 16 người bệnh chuyển sang Nilotinib vì không đạt đáp ứng phân tử phần lớn hoặc bất dung nạp với Imatinib. Và 8 người bệnh tăng liều Imatinib. 1 NB có đột biến kháng Nilotinib và Imatinib (đột biến: F359V) và điều trị với Hydroxyurea. Trong số những bệnh nhân chuyển sang Nilotinib hoặc tăng liều Imatinib, thì có 4 người bệnh ghi nhận có đột biến bao gồm: E255K, dạng đồng hợp tử, c.1423 của intron8 gen AML dạng dị hợp tử, L248V, C.550-822 del dạng đồng hợp tử,

còn lại những trường hợp khác là không ghi nhận đột biến.

Nghiên cứu của chúng tôi, NB đạt DMR: ≥ MR^4 sau 12 tháng là 6%, sau 24 tháng là 36%, sau 36 tháng thì đạt 56% và tỉ lệ DMR tăng dần theo thời gian.

Trong một nghiên cứu của Houhhaus và cộng sự, có tổng số người bệnh là 826 tham gia nghiên cứu chia thành 3 nhóm ngẫu nhiên và phân tầng theo thang điểm Sokal lúc chẩn đoán: Nilotinib 300 mg hai lần mỗi ngày (n= 282), Nilotinib 400 mg hai lần mỗi ngày (n = 281) hoặc Imatinib 400 mg một lần mỗi ngày (n = 283). Sau 3 năm điều trị, tỉ lệ tích lũy đạt MR^4 giữa 3 nhóm như sau: 50%, 44%, 26% tương ứng, và có sự khác biệt giữa các nhóm [8]. Trong một nghiên cứu khác, thử nghiệm của Bfore, là một nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm, nhãn mở, có tổng số người bệnh là 536 theo dõi trong vòng 5 năm. Nghiên cứu này chia thành 2 nhóm ngẫu nhiên dùng Bosutinib (n=268) và Imatinib (n=268). Tỉ lệ đạt DMR của Imatinib cũng tăng theo thời gian trong 3 năm (1 năm: 9,9%, 2 năm: 26,6%, 3 năm: 34,6%) [9], điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu trên thế giới vì NB trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ điều trị lần đầu bằng Imatinib, khi bất dung nạp hoặc kháng Imatinib sẽ chuyển sang Nilotinib, vì hiện tại ở Việt Nam chỉ có Imatinib và Nilotinib, đồng thời chưa cho phép sử dụng Nilotinib trong điều trị bước đầu. Trong khi đó các nghiên cứu khác loại thuốc TKI đa dạng hơn và những thuốc TKI thế hệ II được chọn làm liệu pháp bước đầu trong điều trị.

Trong 3 yếu tố chúng tôi khảo sát về mối tương quan với DMR thì chúng tôi nhận thấy rằng chỉ có phân nhóm nguy cơ theo ELTS có tương quan với DMR và sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê.

Chúng tôi nhận thấy có mối tương quan giữa nhóm nguy cơ theo ELTS với tỷ lệ đạt DMR, trong đó nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ đạt DMR kém hơn nhiều so với nhóm nguy cơ thấp – trung bình ($p < 0,05$). Hiện nay trong ELN khuyến cáo người bệnh có ELTS nguy cơ cao nên điều trị bước đầu bằng TKI thế hệ 2 thì người bệnh có thể đạt được đáp ứng phân tử sớm lẫn đáp ứng phân tử sâu tốt hơn [10]. Vì vậy, phân nhóm nguy cơ dựa trên thang điểm ELTS ban đầu sẽ giúp cho việc lựa chọn điều trị người bệnh tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu này, người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị Imatinib 400mg/ ngày thì tỉ lệ DMR tăng dần theo thời gian trong khoảng từ 1 đến 3 năm (1 năm: 6%, 2 năm: 38%, 3 năm: 56%). Xem xét những NB điều trị Imatinib > 3 năm đạt DMR vào nhóm đối tượng TFR. Tuy nhiên, mối tương quan giữa nhóm nguy cơ theo ELTS với tỷ lệ đạt DMR 36 tháng, trong đó nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ đạt DMR kém hơn nhiều so với nhóm nguy cơ thấp – trung bình ($p < 0,05$). Dùng TK I thế hệ 2 như Nilotinib để điều trị bước đầu cho những NB BCMDT nguy cơ trung bình và cao theo ELTS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Branford Susan** (2020), "Why is it critical to achieve a deep molecular response in chronic myeloid leukemia?", *Hematologica*. 105(12), tr. 2730-2737.
2. **Cheng F, Yuan G, Li Q, Cui Z, Li W** (2023). Long-term outcomes of frontline imatinib therapy for chronic myeloid leukemia in China. *Front Oncol*. 2; 13: 1172910.
3. **F Castagnetti1, G Gugliotta1, et al** (2015). Long- Term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with Imatinib. *Leukemia* 29, 1823–1831.
4. **Wing Y Au**, chronic myeloid leukemia in Asian (2009). *International Journal of hematology*, Jan; 89 (1):14-23.
5. **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.
6. **Marzocchi, G., et al** (2011),"Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis". *Blood*. 117(25): p. 6793-800.
7. **Sedky El-Ghammaz, A.M.S., et al** (2019),"Impact of Additional Chromosomal Aberrations Present at Diagnosis on Outcome of Adolescent and Young Adult Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Single Center Experience". *Indian J Hematol Blood Transfus*. 35(4): p. 683-691.
8. **RA Larson, A Houhhaus, et al** (2012), Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up, *Leukemia* (2012), 1–7.
9. **Brümmendorf, T.H., Cortes, J.E., Milojkovic, D. et al** (2022). Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia* 36, 1825–1833.
10. **Deininger Michael W. N. et al** (2000), "The molecular biology of chronic myeloid leukemia", *Blood*. 96(10), tr. 3343-3356.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY KHÁNG IMATINIB KHÔNG CÓ ĐỘT BIẾN VÙNG BCR-ABL TYROSINE KINASE

Nguyễn Thị Thu Uyên[1], Nguyễn Thị Hồng Hoa[2], Lê Vũ Hà Thanh[2], Nguyễn Thị Kim Ngân[2], Phan Thị Xinh[1], Nguyễn Quốc Thành[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề và mục tiêu: Imatinib được xem như là một cuộc cách mạng đối với việc điều trị bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT). Tuy nhiên, sau một thời gian điều trị, có khoảng 1/3 trường hợp xuất hiện tình trạng kháng thuốc. Hiện nay, chưa có một nghiên cứu nào tại Việt Nam báo cáo về đặc điểm bệnh và hiệu quả điều trị của nhóm người bệnh BCMDT kháng Imatinib không có đột biến vùng BCR-ABL tyrosine kinase. Nghiên cứu này của chúng tôi với mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị người bệnh BCMDT kháng Imatinib không có đột biến vùng BCR-ABL tyrosine kinase. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu hồ sơ bệnh án ghi nhận và mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và đồng thời đánh giá hiệu quả điều trị trên 50 bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán BCMDT, kháng Imatinib, không có đột biến vùng BCR-ABL tyrosine kinase tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (TMHH) từ 01/2016 – 01/2021. **Kết quả:** Toàn bộ người bệnh đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (Complete hematologic response – CHR) sau 6 tháng. Tỷ lệ đạt đáp ứng di truyền tế bào (Complete cytogenetic response – CCyR) tại thời điểm 12 tháng ở nhóm điều trị tăng liều imatinib và nhóm điều trị lần lượt là 64,7% và 75%. Tỷ lệ đạt đáp ứng sinh học phân tử (Major molecular response – MMR) tại thời điểm 24 tháng ở nhóm điều trị tăng liều imatinib, nhóm điều trị nilotinib lần lượt là 44,1% và 68,8%. Tỷ lệ chuyển cấp là 4%, gặp ở 2 người bệnh có độc tính huyết học mức độ nặng của imatinib và nilotinib phải ngưng thuốc kéo dài. Không ghi nhận trường hợp nào tử vong. **Kết luận:** Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị của người bệnh BCMDT kháng Imatinib không có đột biến BCR-ABL tyrosine kinase cho thấy Nilotinib có tỷ lệ đạt đáp ứng sinh học phân tử cao hơn so với nhóm tăng liều Imatinib.

Từ khóa: bạch cầu mạn dòng tủy, kháng imatinib, không đột biến vùng BCR-ABL tyrosine kinase, nilotinib.

[1]*Bộ môn Huyết Học – Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh*

[2]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Uyên

ĐT: 0342623378

Email: thuuyen29021996@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF TREATMENT EFECTIVENESS IN PATIENTS WITH IMATINIB RESISTANT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITHOUT MUATIONS IN THE BCR-ABL TYROSINE KINASE

Background and Objects: Imatinib is considered a revolution in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). However, after a period of treatment, about one-third of

cases develop drug resistance. Currently, there has not been a study in Vietnam reporting on the disease characteristics and treatment effectiveness of Imatinib-resistant CML patients without mutations in the BCR-ABL tyrosine kinase. Our study aims to describe the clinical and biological characteristics and initially evaluate the effectiveness of treatment in Imatinib-resistant CML patients without mutations in the BCR-ABL tyrosine kinase region. **Subjects and Methods:** Review of medical records to described clinical and biological characteristics and to evaluated the effectiveness of treatment on 50 patients aged 16 years and older diagnosed with CML, resistant to imatinib, without mutations in the BCR-ABL tyrosine kinase, who were admitted to The Blood Transfusion and Hematology Hospital, Ho Chi Minh city from January 2016 to December 2021. **Results:** All patients achieved CHR after 6 months. The rates of achieving CCyR at 12 months in the dose escalation of imatinib group and the nilotinib group were 64,7% and 75%, respectively. The rate of MMR at 24 months in the dose escalation of imatinib group and the nilotinib were 44,1% and 68,8%, respectively. The rate of blast phase transition was 4%, in 2 patients with severe hematological toxicity of imatinib and nilotinib requiring prolonged discontinuation of the drug. There are no deaths. **Conclusions:** Initial evaluation of the effectiveness of treatment in Imatinib-resistant CML patients without BCR-ABL tyrosine kinase mutations showed that nilotinib had a higher rate of molecular biological response compared to the group imatinib dose escalation.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib resistant, without mutations in the BCR-ABL tyrosine kinase region, Nilotinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạng dòng tủy là một bệnh lý thuộc nhóm bệnh tân sinh tăng sinh tủy. Cơ chế chính gây BCMDT được xác định là do sự chuyển đoạn tương hỗ giữa nhiễm sắc thể số 9 và nhiễm sắc thể 22, hình thành nên nhiễm sắc thể Philadelphia và tổ hợp gen BCR/ABL1. Theo thống kê của hội ung thư Hoa Kỳ, bạch cầu mạn chiếm khoảng 15% bệnh bạch cầu nói chung. Sự ra đời của Imatinib là một cuộc cách mạng trong điều trị BCMDT. Imatinib được xem là phương pháp điều trị nhắm trúng đích nhờ cơ chế ức chế men tyrosine kinase của protein BCR/ABL1. Tuy nhiên, vẫn có một tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện đề kháng và không đáp ứng Imatinib sau một thời gian sử dụng. Năm 2010, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mỹ Hòa ghi nhận 27% trường hợp BCMDT xuất hiện đề kháng Imatinib sau một thời gian điều trị tại bệnh viện TMHH [2]. Một số các nghiên cứu khác trên Thế Giới ghi nhận có khoảng 30 – 40% trường hợp kháng Imatinib [3]. Hiện nay, tại Bệnh viện TMHH, khi người bệnh BCMDT được chẩn đoán kháng Imatinib và không có đột biến vùng BCR-ABL tyrosine kinase sẽ được điều trị với Nilotinib, tuy nhiên, phần lớn người bệnh không đủ điều kiện kinh tế và lựa chọn tăng liều Imatinib. Hiện tại, chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam đánh giá hiệu quả của điều trị người bệnh BCMDT kháng Imatinib không có đột biến vùng BCR-ABL tyrosine kinase.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn: Tuổi 16 trở lên tại thời điểm đủ tiêu chuẩn chẩn đoán BCMDT trong khoảng thời gian từ 01/2016 đến 12/2022, kháng Imatinib theo tiêu chuẩn ELN 2013 và không có đột biến kháng vùng BCR/ABL tyrosine kinase.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh và hoặc có bất kì một trong các tiêu chuẩn sau: hồ sơ bệnh án không đầy đủ rõ ràng, bỏ điều trị hoặc tái khám không đúng hẹn.

Tiêu chuẩn xác định kháng imatinib dựa theo khuyến cáo ELN 2013:

Có 2 dạng đề kháng với imatinib:

- Kháng nguyên phát: khi không đạt được đáp ứng tại những mốc thời gian tương ứng:

+ Không đạt CHR trong 3 tháng

+ Không đạt được đáp ứng di truyền tế bào một phần trong 6 tháng

+ Không đạt được CCyR trong 12 tháng

+ Không đạt được MMR trong 12 tháng

- Kháng thứ phát: khi người bệnh đã đạt được đáp ứng bước đầu với imatinib (theo tiêu chuẩn tối ưu của ELN 2013) và trở nên mất các đáp ứng này sau một thời gian điều trị

Sau khi được chẩn đoán kháng imatinib, 50 người bệnh được chia làm hai nhóm dựa vào lựa chọn điều trị bước 2, hai nhóm đó là: nhóm tăng liều imatinib và nhóm điều trị nilotinib.

2.3. Xử lý số liệu

Các dữ liệu được phân tích bằng chương trình SPSS 20.

Các biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số, tỷ lệ %.

Các biến định lượng được mô tả bằng số trung vị và khoảng giới hạn giữa giá trị thấp nhất và cao nhất.

Khi so sánh 2 tỷ lệ, dùng phép kiểm χ^2.

2.4. Các đặc điểm cần nghiên cứu

Đặc điểm dịch tễ: tuổi, giới, lý do nhập viện.

Đặc điểm chung của bệnh: biểu hiện lâm sàng, sinh học lúc chẩn đoán lần đầu và lúc chẩn đoán kháng thuốc.

Đáp ứng điều trị sau khi chẩn đoán kháng thuốc ở hai nhóm điều trị: Tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học (HH) hoàn toàn, đáp ứng di truyền tế bào (DTTB) và đáp ứng sinh học phân tử (SHPT).

Tỷ lệ chuyển cấp, tỷ lệ tử vong.

Độc tính của thuốc: dựa vào bảng phân độ độc tính và biến chứng điều trị của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – Version 5.0).

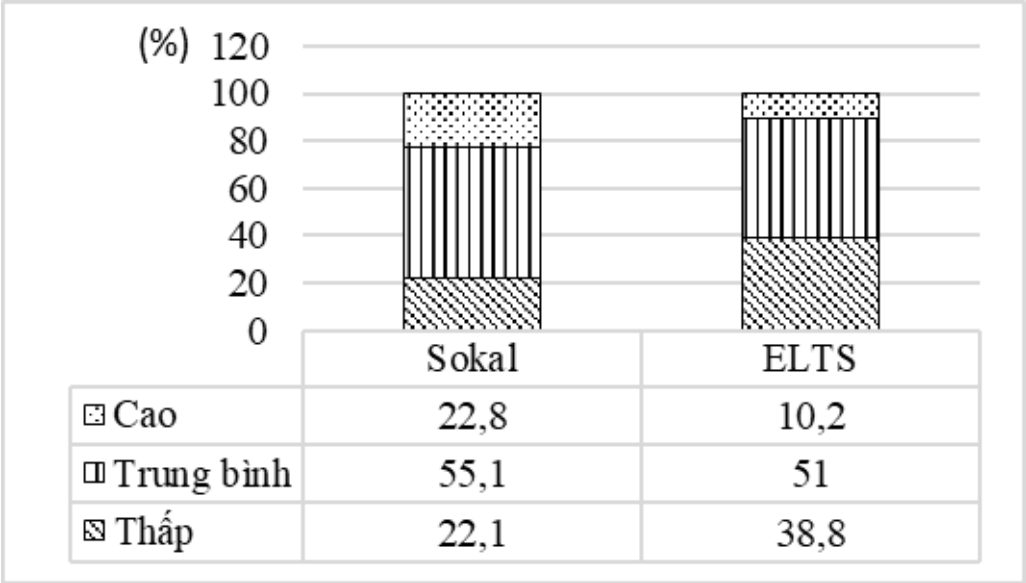
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ của nhóm nghiên cứu

Tổng số người bệnh là 50, trong đó có 37 nam và 13 nữ. Tỷ lệ nữ/nam 1/2.85. Tuổi trung vị là 40 (16 – 75 tuổi). Nhóm tuổi từ 16-40 chiếm tỷ lệ cao nhất (46%), kế đến là nhóm tuổi từ 40 – 60 tuổi. Nhóm tuổi trên 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất (18%).

Đặc điểm lúc chẩn đoán lần đầu

Phân nhóm nguy cơ



	Sokal	ELTS
Cao	22,8	10,2
Trung bình	55,1	51
Thấp	22,1	38,8

Biểu đồ 1: Phân nhóm nguy cơ

Phần lớn các ca được phân nhóm nguy cơ trung bình và cao theo Sokal và ELTS (trên 60%).

Đặc điểm điều trị Imatinib liều chuẩn

Thời gian trung vị từ khi điều trị Imatinib đến khi khi chẩn đoán kháng thuốc là 6 tháng (khoảng từ 3-12 tháng) .

Có 15 trường hợp người bệnh tạm ngưng thuốc với thời gian trung vị là 1 tháng (2 tuần – 6 tháng) vì hai nhóm lý do. Nhóm không phải do tác dụng phụ của thuốc: dịch Covid-19 có 8/15 trường hợp (chiếm 53,3%), do điều trị bệnh lý cấp tính khác gặp 3/15 trường hợp (20%); nhóm do tác dụng phụ của Imatinib: 1 trường hợp giảm bạch cầu hạt (6,7%) và 3 trường hợp giảm tiểu cầu (20%).

Đáp ứng điều trị trước khi kháng thuốc

Ghi nhận 3 trường hợp không đạt được CHR, thời gian trung vị đạt được là 28 ngày. Đối với đáp ứng DTTB, ghi nhận có 2 trường hợp đạt CCyR tại thời điểm 6 tháng và 6 trường hợp tại thời điểm 12 tháng. Còn về đáp ứng SHPT, ghi nhận 2 trường hợp đạt MMR.

Đặc điểm kháng thuốc

Bảng 1: Đặc điểm kháng thuốc

	Tần số (n)	**Tỷ lệ (%)**
Dạng khác thuốc, n=50		
Nguyên phát	18	36
Thứ phát	32	64
Dạng kháng thuốc (kháng thuốc về mặt), n =50		
Huyết học	4	8
DTTB	8	16
SHPT	38	76

Hơn 50% người bệnh kháng thuốc thứ phát. Đa phần người bệnh (76%) kháng về mặt SHPT.

Biểu hiện lâm sàng lúc chẩn đoán kháng thuốc

Trong tổng số người bệnh là 50 ghi nhận có 34 người bệnh lựa chọn tăng liều Imatinib và 16 người bệnh lựa chọn điều trị Nilotinib.

Biểu hiện lâm sàng và huyết đồ tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc

Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng lúc chẩn đoán kháng thuốc

Đặc điểm lâm sàng	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Thiếu máu	9	18
Xuất huyết	0	0
Sốt	1	2
Gan to	0	0
Lách to (n = 49)	7	14
Phân độ lách to		
Độ 1 - 2	2	4
Độ 3 - 4	5	10

Đặc điểm huyết đồ

Bảng 3: Đặc điểm huyết đồ lúc chẩn đoán kháng thuốc

Đặc điểm	Trung vị (giới hạn)
Hb (g/dL)	12,45 (9,42– 15,8)
Tiểu cầu (K/uL)	200,5 (40 – 2109)
Bạch cầu (K/uL)	6,45 (1,39 – 22,6)

Đặc điểm DTTB và SHPT tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc

Tỷ lệ nhiễm sắc thể Ph trung vị trên FISH là 21% (2 – 98%). Tỷ lệ bản sao BCR/ABL trung vị tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc là 9,6263% (0,0169 – 79,6514%). Tất cả người bệnh được thực hiện xét nghiệm giải trình tự tìm đột biến vùng BCR/ABL tyrosine kinase và không ghi nhận có đột biến.

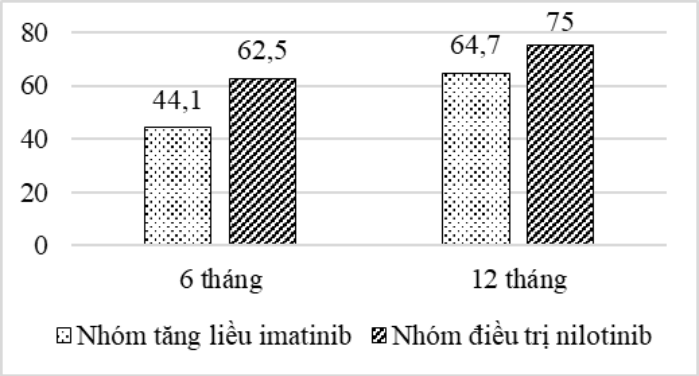
Đáp ứng điều trị

Đáp ứng huyết học

Ghi nhận 11/50 ca mất đáp ứng HH khi được chẩn đoán kháng Imatinib và cả 11 ca này đều đạt CHR sau điều trị bước hai. Thời gian trung vị đạt được CHR là 3 tháng (1-3 tháng).

10/11 (90.1%) người bệnh đạt CHR tại thời điểm 3 tháng và 100% người bệnh đạt CHR tại thời điểm 6 tháng

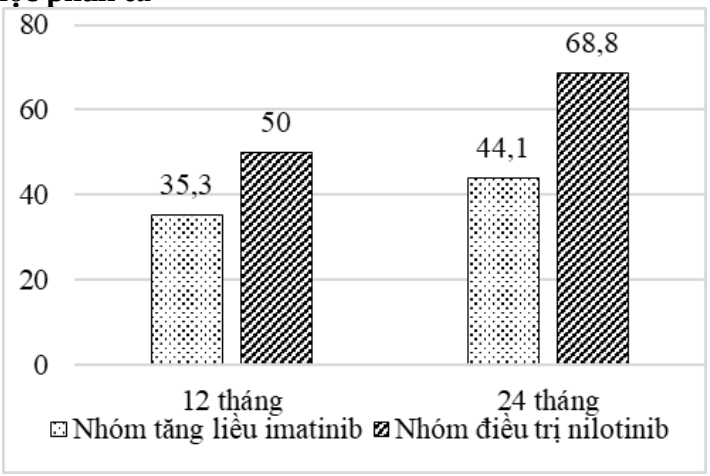
Đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn



Biểu đồ 2: Tỷ lệ đạt CCyR

Thời gian trung vị đạt được CCyR là 6 tháng (3 – 25 tháng) ở nhóm tăng liều imatinib và 6 tháng (3 – 24 tháng) ở nhóm tăng liều imatinib

Đáp ứng sinh học phân tử



Biểu đồ 3: Tỷ lệ đạt MMR

Thời gian trung vị đạt được MMR là 7,5 tháng (3 – 22 tháng) ở nhóm tăng liều imatinib và 10 tháng (3 – 24 tháng) ở nhóm tăng liều imatinib.

Những yếu tố tiên lượng cho đáp ứng DTTB và SHPT

Bảng 4: Những yếu tố tiên lượng đáp ứng điều trị

Các yếu tố	Nhóm tăng liều imatinib		Nhóm điều trị nilotinib	
	CCyR 12 tháng	MMR 24 tháng	CCyR 12 tháng	MMR 24 tháng
Sokal Thấp Trung bình Cao	p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05
ELTS Thấp Trung bình Cao	p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05

Loại kháng thuốc Nguyên phát Thứ phát	**p <0,05**	**p <0,05**	p >0,05	p >0,05
Dạng kháng thuốc (kháng thuốc về mặt) HH DTTB SHPT	**p <0,05**	**p <0,05**	p >0,05	p >0,05
Đạt CHR với imatinib 400mg/ngày Đạt CHR Không đạt CHR	p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05

- Trong nhóm tăng liều imatinib, loại kháng thuốc và dạng kháng thuốc là 2 yếu tố tiên lượng quan trọng, có ý nghĩa thống kê trong đáp ứng DTTB và SHPT.

+ Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm kháng nguyên phát và kháng thứ phát về đáp ứng CCyR 12 tháng và MMR 24 tháng, nhóm kháng thứ phát có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm kháng nguyên phát.

+ Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm kháng thuốc về mặt HH, DTTB và SHPT về đáp ứng CCyR 12 tháng và MMR 24 tháng, nhóm kháng thuốc về mặt SHPT có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm kháng thuốc về mặt DTTB và nhóm kháng thuốc về mặt DTTB có tỷ lệ đáp ứng cao hơn kháng thuốc về mặt HH.

+ Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đáp ứng DTTB và SHPT giữa các nguy cơ Sokal, EUTOS, ELTS và đạt CHR với imatinib 400mg/ngày.

- Trong nhóm điều trị nilotinib, ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đáp ứng DTTB và SHPT giữa các nguy cơ Sokal, EUTOS, ELTS, loại kháng thuốc, dạng kháng thuốc và đạt CHR với imatinib 400mg/ngày.

Độc tính và tác dụng phụ của Imatinib và Nilotinib

Bảng 5: Độc tính của Imatinib và Nilotinib

	Độc tính của Imatinib, n = 34		**Độc tính của Nilotinib, n = 16**	
	Độ 1 - 2	**Độ 3 - 4**	**Độ 1 - 2**	**Độ 3 - 4**
Độc tính huyết học, n (%)				
Giảm bạch cầu hạt	1 (3,7)	0 (0)	1 (6,3)	1 (6,3)
Giảm tiểu cầu	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thiếu máu	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Độc tính ngoài huyết học, n (%)				
Ngứa	2 (7,4)	0 (0)	-	-
Rash da	1 (3,7)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)
Đau thượng vị	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nôn ói	5 (18,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Đau cơ	1 (3,7)	0 (0)	-	-

Tăng men gan	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tăng bilirubin	0 (0)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)
Tăng triglyceride	-	-	1 (6,3)	0 (0)
Tăng glucose	-	-	3 (18,75)	0 (0)
QTc kéo dài	-	-	2 (12,5)	0 (0)

Nhìn chung, các độc tính và tác dụng phụ của imatinib và nilotinib là tương đối ít và chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm dịch tễ

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán là 40 tuổi (16 – 75). Tỷ lệ nam mắc nhiều hơn nữ, điều này là phù hợp với nghiên cứu của tác giả Phù Chí Dũng [1] và nghiên cứu của Kantarjian [4].

Đặc điểm lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc

Lách to và thiếu máu là 2 triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất khi người bệnh được chẩn đoán kháng imatinib. Lách to gặp ở 7/50 (14%) trường hợp, lách to độ 3,4 chiếm 71,5% (5/7 trường hợp) lách to. Thiếu máu gặp ở 18% trường hợp. Ghi nhận 1 trường hợp có triệu chứng sốt.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Phù Chí Dũng. Theo nghiên cứu của tác giả Phù Chí Dũng, ghi nhận thiếu máu là triệu chứng thường gặp nhất khi được chẩn đoán kháng Imatinib, chiếm 10.7% trường hợp. Ngoài ra, nghiên cứu này còn ghi nhận có 7.1% trường hợp lách to và gan to tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc [1].

Đặc điểm sinh học tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc

Đa số người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đều có huyết đồ bình thường tại thời điểm chẩn đoán kháng Imatinib. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Kantajian, nghiên cứu này ghi nhận Hemoglobin trung vị là 12g/dl, số lượng tiểu cầu trung vị là 309 K/uL và số lượng bạch cầu trung vị là 9.9 K/uL [4].

Đáp ứng điều trị

Đáp ứng huyết học

Thời gian trung vị đạt được CHR là 3 tháng (1-3 tháng). Ghi nhận 90.1% người bệnh đạt CHR tại thời điểm 3 tháng và 100% người bệnh đạt CHR tại thời điểm 6 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Chansung [5] và Phù Chí Dũng, tuy nhiên cũng cao hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới [6, 7].

Đáp ứng di truyền tế bào

Tỷ lệ đạt CCyR tại thời điểm 6 tháng ở nhóm điều trị tăng liều imatinib và nhóm điều trị nilotinib lần lượt là 44,1% và 62,5%. Tỷ lệ đạt CCyR tại thời điểm 12 tháng ở nhóm điều trị tăng liều imatinib và nhóm điều trị nilotinib lần lượt là 64,7% và 75%. Tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng, nhóm điều trị nilotinib có tỷ lệ đạt cao hơn nhóm tăng liều imatinib và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,225 và 0,467. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đạt CCyR tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng cao ở nhóm điều trị nilotinib cao hơn so với nghiên cứu của Kuo [7], nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ đạt CCyR tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 41,8% và 68,8%.

Đáp ứng sinh học phân tử

Tỷ lệ đạt MMR tại thời điểm 12 tháng ở nhóm điều trị tăng liều imatinib và nhóm điều trị nilotinib lần lượt là 35,5% và 50%.

Tỷ lệ đạt MMR tại thời điểm 24 tháng ở nhóm điều trị tăng liều imatinib và nhóm điều trị nilotinib lần lượt là 44,1% và 68,8%. Tỷ lệ đạt MMR của nhóm điều trị Nilotinib tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng đều cao hơn so với nhóm tăng liều imatinib. Tương tự như một số nghiên cứu trên thế giới, Nilotinib đem lại đáp ứng MMR tốt hơn so với việc tăng liều Imatinib và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,322 và 0,104. Tuy nhiên, tỷ lệ đạt MMR ở nhóm điều trị nilotinib tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Kuo và Kantarjian, trong nghiên cứu của Kuo ghi nhận tỷ lệ đạt MMR tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 39,7% và 56,8% [4, 7].

Có lẽ, lý do khiến cho nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đạt CCyR và MMR cao hơn so với nghiên cứu khác là do nhóm đối tượng của chúng tôi là các người bệnh BCMDT giai đoạn mạn kháng imatinib và không có đột biến vùng BCR/ABL tyrosine kinase, trong khi đó nghiên cứu của Kuo được tiến hành trên nhóm đối tượng BCMDT giai đoạn mạn và giai đoạn tiến triển kháng imatinib bất kể có hay không có đột biến vùng BCR/ABL tyrosine kinase.

Những yếu tố tiên lượng cho đáp ứng DTTB và SHPT

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm người bệnh kháng thuốc về mặt SHPT có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm kháng thuốc về mặt DTTB và nhóm kháng thuốc về mặt DTTB có tỷ lệ đáp ứng cao hơn kháng thuốc về mặt HH. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Jabbour [3], nghiên cứu này ghi nhận các trường hợp thất bại với imatinib về mặt DTTB có tỷ lệ đáp ứng DTTB cao hơn so với nhóm thất bại với imatinib về mặt HH. Điều này cho thấy, cần thiết phải theo dõi sát đáp ứng điều trị khi điều trị imatinib 400mg/ngày, càng phát hiện sớm thì khả năng đạt đáp ứng DTTB và SHPT sẽ cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát các biểu hiện lâm sàng, sinh học, hiệu quả điều trị cũng như các độc tính và tác dụng phụ của thuốc Imatinib và Nilotinib trên 50 người bệnh BCMDT tại Bệnh viện TMHH, chúng tôi rút ra được những kết luận:

Tỷ lệ nam mắc cao hơn nữ, độ tuổi mắc ở Việt Nam trẻ hơn so với các nước Phương Tây, tỷ lệ người bệnh trên 60 tuổi là 18%.

Hai biểu hiện thường gặp nhất tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc là thiếu máu và lách to. Lách to độ 3, độ 4 chiếm 71.5%.

Hiệu quả điều trị: 100% người bệnh đạt CHR sau 6 tháng. Tỷ lệ đạt CCyR tại thời điểm 12 tháng ở nhóm điều trị tăng liều imatinib và nhóm điều trị nilotinib lần lượt là 64,7% và 75%. Tỷ lệ đạt MMR tại thời điểm 24 tháng ở nhóm điều trị tăng liều imatinib và nhóm điều trị nilotinib lần lượt là 44,1% và 68,8%.

Loại kháng thuốc và dạng kháng thuốc (kháng thuốc về mặt) là 2 yếu tố tiên lượng quan trọng về đáp ứng DTTB và SHPT.

Các độc tính và tác dụng phụ của Imatinib và Nilotinib bao gồm thiếu máu, giảm bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu. Một số tác dụng phụ khác ngoài huyết học như rash da, ngứa, nôn ói, đau cơ, tăng men gan, tăng triglyceride, tăng glucose và kéo dài QTc. Hầu hết các độc tính của các ca đều ở mức độ nhẹ - trung bình, ít nguy cơ gây tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **P. C. Dũng.** Đánh giá hiệu quả của nilotinib trên người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn đề kháng hoặc không dung nạp với imatinib. Luận văn tốt nghiệp tiến sĩ. *Đại học y Hà Nội;* 2020.
2. **Nguyễn Thị Mỹ Hòa và cộng sự.** Hiệu quả thuốc imatinib mesylate trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn tại bệnh viện TMHH TP.HCM. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2010;143-152
3. **E. Jabbour, et al.** Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood.* 2009;2154-2160
4. **H. M. Kantarjian, et al.** Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood.* 2007;3540-3546
5. **K. Chansung, et al.** Nilotinib As Second-Line Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Thailand Experience. *Blood.* 2016;5448-5448
6. **S. Hussain, et al.** Response and Adverse Effects of Nilotinib in Imatinib-resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients: Data From a Developing Country. 2015;2449-2457
7. **C.-Y. Kuo, et al.** Safety and efficacy of nilotinib in routine clinical practice in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase with resistance or intolerance to imatinib: results from the NOVEL study. 2018;65-78

KHẢO SÁT ĐỘT BIẾN c.1423_1424ins35bp Ở VÙNG BCR::ABL TYROSINE KINASE TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY KHÁNG IMATINIB TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Ngọc Xuân Thy[1,2], Cao Sỹ Luân[1], Nguyễn Tấn Bỉnh[2], Phan Thị Xinh[1,2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đột biến c.1423_1424ins35bp được ghi nhận ở người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib, tuy nhiên kết luận về ảnh hưởng của đột biến này chưa rõ ràng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và hiệu quả điều trị người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến c.1423_1424ins35bp ở vùng BCR::ABL tyrosine kinase. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt ca bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến c.1423_1424ins35bp tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2010-2018. **Kết quả:** Nghiên cứu ghi nhận 12 trường hợp có đột biến c.1423_1424ins35bp. Đa số người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao theo Sokal (60%). Tất cả người bệnh đều còn sống tại thời điểm theo dõi lần cuối với thời gian theo dõi trung vị từ lúc chẩn đoán kháng thuốc là 53 tháng. **Kết luận:** Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ phát hiện đột biến c.1423_1424ins35bp là 8% tổng số người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến vùng BCR::ABL tyrosine kinase. Khảo sát số mẫu lớn hơn cần được thực hiện để đánh giá chính xác về đáp ứng điều trị của nhóm người bệnh này.

Từ khoá: Bạch cầu mạn dòng tuỷ; Kháng imatinib; c.1423_1424ins35bp.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF IMATINIB-RESISTANT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS WITH MUTATION c.1423_1424ins35bp OF BCR::ABL TYROSINE KINASE DOMAIN IN BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: The mutation c.1423–1424ins35bp has been reported in imatinib-resistant patients; however, the effect of this mutation on outcome is still controversial. Therefore, our study aims to investigate the clinical characteristics and outcomes of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients with mutation c.1423–1424ins35bp of BCR::ABL tyrosine kinase domain. **Materials and methods:** We conducted retrospective descriptive study of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients having the mutation c.1423–1424ins35bp at the Blood Transfusion and Hematology Hospital from 2010 to 2018. **Results:** Our study reported 12 cases, accounting for 8% of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients, having c.1423–1424ins35bp. At the time of diagnosis, the majority of patients were in high risk based on Sokal classification

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh
ĐT: 0932728115
Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 17/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

(60%). All patients were alive at the time of last follow-up with a median follow-up time of 53 months. **Conclusion:** In our study, there was 8% of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients having c.1423–1424ins35bp. Further investigation with large sample size is needed to provide reliable results of outcome of these patients.

Keywords: Chronic myeloid leukemia; Imatinib-resistant; c.1423_1424ins35bp

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ là một bệnh lý huyết học ác tính thuộc nhóm tân sinh tăng sinh tuỷ, đặc trưng bởi sự hiện diện của chuyển đoạn nhiễm sắc thể 9 và 22, tạo ra nhiễm sắc thể Philadelphia chứa tổ hợp gen BCR::ABL. Bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ chiếm khoảng 0,5% tổng số bệnh ung thư và 15% trong tổng số bệnh bạch cầu (1). Sự ra đời của liệu pháp nhắm trúng đích vào tổ hợp gen BCR::ABL, cụ thể là thuốc ức chế tyrosine kinase (imatinib), vào năm 2001 đã thay đổi ngoạn mục tiên lượng của người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ. Tuy nhiên, điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ vẫn còn hiện diện các thách thức như sự kém dung nạp thuốc, chi phí và đặc biệt là vấn đề kháng thuốc. Tại Việt Nam, nghiên cứu của bệnh viện Truyền máu Huyết học ghi nhận tỉ lệ kháng imatinib là 27% (2). Sự phát triển của kỹ thuật sinh học phân tử như giải trình tự gen đã khảo sát được sự hiện diện các đột biến vùng BCR::ABL tyrosine kinase ở người bệnh kháng imatinib, đóng góp vai trò quan trọng trong tiên lượng sống còn và quyết định phương pháp điều trị. Không chỉ khảo sát đột biến điểm, giải trình tự gen còn phát hiện được các đột biến thêm, mất đoạn; trong đó, đột biến c.1423_1424ins35bp là biến thể thường gặp. Các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận đột biến c.1423_1424ins35bp chiếm tỉ lệ 30-44% người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib (3, 4). Đột biến lệch khung c.1423_1424ins35bp thêm 35 nucleotide ở vùng intron giữa exon 8 và exon 9 dẫn đến mã hoá thêm 10 amino acid mới và hình thành mã kết thúc, từ đó mất 653 amino acid cuối của tổ hợp gen BCR::ABL. Sự thay đổi về cấu trúc protein BCR::ABL đã cản trở thuốc ức chế tyrosine kinase liên kết với BCR::ABL, đồng thời tăng sự mất ổn định của bộ gen (5). Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có một khuyến cáo cụ thể về phương pháp điều trị trên nhóm người bệnh này. Hiệu quả của imatinib và một số thuốc ức chế tyrosine thế hệ hai như nilotinib, dasatinib được ghi nhận thông qua các báo cáo ca và kết luận chưa đồng nhất (6-8). Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và hiệu quả điều trị trên người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến c.1423_1424ins35bp ở vùng BCR::ABL tyrosine kinase.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến c.1423_1424ins35bp ở vùng BCR::ABL tyrosine kinase được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2010 đến năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: Người bệnh được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib theo tiêu chuẩn của Mạng lưới Bệnh bạch cầu Châu Âu (European Leukemia Net) 2009 (9). Đồng thời, người bệnh có đột biến c.1423_1424ins35bp ở vùng BCR::ABL tyrosine kinase được phát hiện bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh nhỏ hơn 15 tuổi tại thời điểm chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tuỷ lần đầu tiên

2.1.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Đặc điểm lâm sàng, sinh học và kết quả điều trị của người bệnh được thu thập thông qua hồ sơ bệnh án. Người bệnh được phân nhóm tiên lượng theo tiêu chuẩn Sokal (10). Tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn bệnh và hiệu quả điều trị được đánh giá theo Mạng lưới Bệnh bạch cầu Châu Âu (European Leukemia Net) 2009 (9). Dữ liệu thô được quản lý và mã hoá bằng phần mềm Microsoft Excel. Dữ liệu sau khi được mã hóa được xử lý bằng phần mềm thống kê R (11).

2.3. Y đức: Nghiên cứu được chấp thuận bởi hội đồng Y đức Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh (số 977/ ĐHYD-HĐĐĐ)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung dân số nghiên cứu

Trong 149 người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến ở vùng BCR::ABL tyrosine kinase được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2010 đến năm 2018, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 12 trường hợp có đột biến c.1423–1424ins35bp, chiếm tỉ lệ 8%. Trong đó, có 5 người bệnh nam và 7 người bệnh nữ. Tỉ lệ nam: nữ là 0,7. Tuổi trung vị của dân số nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc là 40 tuổi (nhỏ nhất là 20 tuổi và lớn nhất là 70 tuổi) (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Tần số (%)
Tuổi trung vị lúc chẩn đoán kháng thuốc, năm (giới hạn)	40 (20-70)
Giới tính (n = 12)	
Nam, n (%)	5 (41,7%)
Nữ, n (%)	7 (58,3%)
Phân nhóm nguy cơ theo Sokal lúc chẩn đoán (n = 10)	
Nguy cơ cao, n (%)	6 (60%)
Nguy cơ trung bình, n (%)	2 (20%)
Nguy cơ thấp, n (%)	2 (20%)
Giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán (n=10)	
Giai đoạn mạn	9 (90%)
Giai đoạn tiến triển	1 (10%)
Giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán kháng thuốc (n=12)	
Giai đoạn mạn	10 (83,3%)
Giai đoạn tiến triển	2 (16,7%)
Thời gian trung vị điều trị imatinib liều chuẩn, tháng (giới hạn)	34,9 (6-91)
Tình trạng kháng imatinib (n=12)	
Nguyên phát, n (%)	7 (58,3%)
Thứ phát, n (%)	5 (41,7%)

3.2. Đặc điểm lâm sàng, sinh học

Đặc điểm lâm sàng, sinh học tại thời điểm chẩn đoán bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ lần đầu tiên được ghi nhận trong 10 trường hợp để phân nhóm tiên lượng. Kết quả cho thấy phần lớn người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao theo Sokal (60%). Tại thời điểm kháng thuốc, đa số người bệnh ở giai đoạn mạn (83,3%); ngoài ra, nghiên cứu ghi nhận 2 người bệnh ở giai đoạn tiến triển và không có trường hợp nào ở giai đoạn chuyển cấp. Tỷ lệ người bệnh kháng imatinib nguyên phát cao hơn so với thứ phát, tuy nhiên khác biệt không đáng kể (58,3% so với 41,7%) (Bảng 1).

Bảng 2. Đặc điểm sinh học của dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Tần số (%)
Nồng độ hemoglobin (g/dL), trung bình (giới hạn)	11,7 (9,2-13,5)
Nồng độ hemoglobin (n =12)	
>10 g/dL, n (%)	9 (75%)
8-10 g/dL, n (%)	3 (25%)
<8 g/dL, n (%)	0 (0%)
Số lượng bạch cầu, trung bình (giới hạn)	4,8 (3,2-6,5)
Số lượng bạch cầu (n =12)	
5-10 k/uL, n (%)	5 (41,7%)
<5 k/uL, n (%)	7 (58,3%)
Số lượng tiểu cầu, trung bình (giới hạn)	175,7 (74-269)
Số lượng tiểu cầu (n =12)	
150-450 k/uL, n (%)	7 (58,3%)
<150 k/uL, n (%)	5 (41,7%)
Kiểu bản sao tổ hợp gen BCR::ABL (n=6)	
e13a2	4 (66,7%)
e14a2	2 (33,3%)
Kết hợp thêm đột biến vùng BCR::ABL tyrosine kinase (n =12)	
Không	10 (83,3%)
Có	2 (16,7%)

Tại thời điểm kháng thuốc, 8 người bệnh được ghi nhận có tình trạng thiếu máu (66,7%); trong đó có 5 người bệnh thiếu máu mức độ nhẹ với mức hemoglobin trên 10 g/dl và 3 người bệnh thiếu máu mức độ trung bình với nồng độ hemoglobin trong khoảng 9,2-9,7 g/dl. Nồng độ hemoglobin trung bình của dân số nghiên cứu là 11,7 g/dl (khoảng giới hạn 9,2-13,5 g/dl). Tất cả người bệnh có số lượng bạch cầu ≤10 k/uL. Cụ thể, số lượng bạch cầu trung bình là 4,8 k/uL (khoảng giới hạn 3,2-6,5 k/uL). Gần một nửa số người bệnh (41,7%) có số lượng tiểu cầu thấp hơn giới hạn bình thường (<150 k/uL); trong đó có 2 người bệnh có số lượng tiểu cầu <100 k/uL. Số lượng tiểu cầu trung bình của dân số nghiên cứu là 175,7 k/uL (khoảng giới hạn 74-269 k/uL). Có 6 người bệnh được khảo sát kiểu bản sao tổ hợp gen BCR::ABL; trong đó có 4 trường hợp là

e13a2 và 2 trường hợp là e14a2. Những dạng tổ hợp này đều tạo thành protein BCR-ABL với trọng lượng phân tử 210. Có 2 trường hợp phát hiện thêm đột biến là mất exon 7 của gen ABL (c.1086_1271del185bp) (Bảng 2).

3.3. Hiệu quả điều trị

Toàn bộ dân số nghiên cứu đều được điều trị với imatinib liều chuẩn (400 mg/ngày) trước khi được chẩn đoán kháng thuốc. Thời gian trung vị điều trị imatinib liều chuẩn là 34,9 tháng (6-91 tháng) Tất cả người bệnh đều đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn với imatinib liều chuẩn. Trước khi kháng thuốc, có 11 người bệnh được theo dõi đáp ứng di truyền tế bào; trong đó có 6 người bệnh đạt được đáp ứng tốt nhất là đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn, 3 người bệnh đạt được đáp ứng tốt nhất là đáp ứng di truyền tế bào một phần. Có 5 người bệnh được theo dõi đáp ứng sinh học phân tử với imatinib liều chuẩn và ghi nhận 4 người bệnh đạt được đáp ứng sinh học phân tử phần lớn. Tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc, hầu hết người bệnh đều duy trì được đáp ứng huyết học hoàn toàn từ lần điều trị imatinib liều chuẩn trước đó (91,6%). Mặt khác, trong 7 người bệnh được đánh giá đáp ứng di truyền tế bào tại thời điểm kháng thuốc, 6 người bệnh không đạt đáp ứng hoàn toàn, chiếm tỉ lệ 85,7%. Chỉ có hai trường hợp được đánh giá đáp ứng sinh học phân tử tại thời điểm kháng thuốc và đều không đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn.

Sau khi được chẩn đoán kháng thuốc và giải trình tự gen phát hiện có đột biến c.1423_1424ins35bp, một nửa số người bệnh được chuyển sang điều trị với nilotinib. Ngoài ra, ba người bệnh được điều trị với imatinib tăng liều 600 mg/ngày, hai người bệnh giữ nguyên điều trị imatinib liều chuẩn, một người bệnh không tiếp tục sử dụng thuốc ức chế tyrosine kinase và chuyển qua hydroxyurea. Tất cả người bệnh đều chưa tử vong tại thời điểm theo dõi lần cuối với thời gian theo dõi trung vị từ lúc chẩn đoán kháng thuốc là 53 tháng; trong đó trường hợp có thời gian theo dõi lâu nhất là 91 tháng, ngắn nhất là 6 tháng. Hai người bệnh được giữ nguyên điều trị với imatinib liều chuẩn dù kháng nguyên phát đã duy trì được đáp ứng huyết học hoàn toàn và đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn sau chẩn đoán kháng thuốc; cụ thể là sau 14 và 21 tháng từ lúc bắt đầu imatinib. Ba người bệnh được điều trị với imatinib tăng liều đều kháng thứ phát với imatinib liều chuẩn và đạt được đáp ứng sinh học phân tử phần lớn trong lần lượt là 3,5,9 tháng sau khi tăng liều. Trong 6 người bệnh được điều trị với nilotinib, có 2 trường hợp được theo dõi đáp ứng di truyền tế bào và đạt được đáp ứng hoàn toàn sau 4 và 8 tháng từ khi bắt đầu nilotinib. Có 4 trường hợp được theo dõi đáp ứng sinh học phân tử từ khi bắt đầu nilotinib và đạt được đáp ứng phần lớn sau khoảng thời gian trung vị là 11 tháng (sớm nhất là 7 tháng, muộn nhất là 42 tháng). Tỉ lệ người bệnh điều trị nilotinib đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn là 100%; tuy nhiên sau khi điều trị nilotinib 22 tháng, 1 trường hợp đã mất đáp ứng huyết học hoàn toàn (Bảng 3).

Nghiên cứu ghi nhận hai người bệnh tiến triển thành giai đoạn chuyển cấp. Cả hai trường hợp đều chuyển cấp dòng tuỷ và tình trạng chuyển cấp được ghi nhận tại thời điểm sau 4 tháng ở người bệnh điều trị hydroxyurea và sau 22 tháng ở người bệnh điều trị nilotinib từ lúc chẩn đoán kháng thuốc (Bảng 3). Hai trường hợp hiện diện đồng thời đột biến c.1423_1424ins35bp và đột biến mất exon 7 đều đạt được đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn. Trong đó, một trường hợp đạt được sau 8 tháng điều trị với nilotinib; một trường hợp giữ nguyên điều trị imatinib liều chuẩn và đạt được đáp ứng sau 15 tháng.

Bảng 3. Đặc điểm điều trị của dân số nghiên cứu

Đặc điểm / Bệnh nhân	Điều trị	Thời gian theo dõi từ lúc chẩn đoán kháng thuốc (tháng)	Chuyển cấp	Kết cục	Sau khi chẩn đoán kháng thuốc		
					Đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn	Đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn	Đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn
Người bệnh 1	Nilotinib	91	Không	Còn sống	Có	Có	—
Người bệnh 2	Nilotinib	25	Bạch cầu cấp dòng tuỷ	Còn sống	Có*	—	—
Người bệnh 3	Nilotinib	81	Không	Còn sống	Có	—	Có
Người bệnh 4	Nilotinib	44	Không	Còn sống	Có	Có	Có
Người bệnh 5	Nilotinib	43	Không	Còn sống	Có	—	Có
Người bệnh 6	Nilotinib	78	Không	Còn sống	Có	—	Có
Người bệnh 7	Tăng liều imatinib	80	Không	Còn sống	Có	Có	Có
Người bệnh 8	Tăng liều imatinib	20	Không	Còn sống	Có	—	Có
Người bệnh 9	Tăng liều imatinib	49	Không	Còn sống	Có	—	Có
Người bệnh 10	Imatinib 400mg/ngày	57	Không	Còn sống	Có	Có	—
Người bệnh 11	Imatinib 400mg/ngày	62	Không	Còn sống	Có	Có	Có
Người bệnh 12	Hydroxyurea	6	Bạch cầu cấp dòng tuỷ	Còn sống	Không	—	—

—: Không có thông tin

**: Sau 1 tháng điều trị nilotinib đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn, sau 22 tháng mất đáp ứng*

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ phát hiện đột biến c.1423_1424ins35bp ở vùng BCR::ABL tyrosine kinase chiếm tỉ lệ 8% tổng số người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến vùng BCR::ABL tyrosine kinase, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Tadesse tại Ethiopia (30%) và nghiên cứu của tác giả Lee tại Hoa Kỳ (44,4%). Sự khác biệt này có thể do chủng tộc và sự sẵn có của phương tiện chẩn đoán. Tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán kháng thuốc của dân số nghiên cứu chúng tôi là 40 tuổi, cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Tadesse (33 tuổi) (4). Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ người bệnh nữ nhiều hơn nam, ngược lại so với nghiên cứu của tác giả Tadesse (4). Những sự khác biệt này có thể do chủng tộc và cỡ mẫu khác nhau. Thời gian trung vị điều trị imatinib liều chuẩn trước khi chẩn đoán kháng thuốc của dân số nghiên cứu chúng tôi là 34,9 tháng, dài hơn so với nghiên cứu Tadesse (27,5 tháng) (4). Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ kháng nguyên phát cao hơn so với thứ phát (58,3% so với 41,7%). Theo nghiên cứu của

Laudadio (7) báo cáo thì 3 trường hợp đều kháng nguyên phát; trong khi nghiên cứu của tác giả Tadesse (4) ghi nhận đa số các bệnh nhân là kháng thứ phát (86%). Tại thời điểm kháng thuốc, đa số người bệnh trong nghiên cứu chúng tôi ở giai đoạn mạn (83,3%), tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Lee tại Hoa Kỳ (80%) (3). Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 2 người bệnh có thêm đột biến mất exon 7 của gen ABL (c.1086_1271del185bp). Tương tự, nghiên cứu của Tadesse cũng ghi nhận sự hiện diện đồng thời của c.1423–1424ins35bp và đột biến khác, tuy nhiên có sự khác biệt ở đột biến kèm theo. Cụ thể, một trường hợp kết hợp với đột biến G250E và một trường hợp kết hợp với đột biến L387M (4).

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận ba người bệnh được điều trị với imatinib tăng liều và đều đạt được đáp ứng sinh học phân tử phần lớn, tương tự với báo cáo ca của tác giả Laudadio ở Orgeon (7). Nghiên cứu của tác giả Tadesse (4) trên 4 người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến c.1423–1424ins35bp được điều trị nilotinib ghi nhận tỉ lệ đáp ứng huyết học hoàn toàn là 50%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (100%). Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 1 ca điều trị nilotinib sau khi đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn thì 22 tháng sau tiến triển sang giai đoạn chuyển cấp, chiếm 16,7%; thấp hơn so với nghiên cứu của Tadesse với 2 trong 4 ca điều trị nilotinib chuyển cấp, chiếm tỉ lệ 50% (4). Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp chuyển cấp dòng tuỷ; trong đó, trường hợp chuyển sang điều trị hydroxyurea thì chuyển cấp sớm hơn. Người bệnh ở giai đoạn chuyển cấp có tiên lượng xấu hơn so với giai đoạn mạn. Tác giả Park tại Hàn Quốc báo cáo 1 trường bạch cầu mạn dòng tuỷ có đột biến c.1423–1424ins35bp chuyển cấp dòng lympho và tử vong sau 1 tháng từ lúc tái phát về mặt sinh học phân tử (8).

Nghiên cứu của Tadesse (4) ghi nhận 4/6 người bệnh còn sống tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Tỉ lệ này thấp hơn kết quả nghiên cứu chúng tôi. Tất cả người bệnh trong nghiên cứu chúng tôi đều còn sống tại thời điểm theo dõi lần cuối với thời gian theo dõi trung vị từ lúc chẩn đoán kháng thuốc là 53 tháng, bất kể phương pháp điều trị là imatinib liều chuẩn hay liều cao hay thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 2 như nilotinib. Nghiên cứu in vitro của tác giả O'Hare (5) góp phần lý giải cho kết quả này. Cụ thể, nghiên cứu ghi nhận đột biến c.1423–1424ins35bp không có hoạt tính kinase cần thiết để duy trì BCR::ABL ở trạng thái kích hoạt ở cả mức độ tế bào và sinh hoá, vì vậy không có vai trò trong gây kháng thuốc. Nghiên cứu O'Hare cũng chứng minh rằng sự cùng tồn tại của tổ hợp gen BCR::ABL và BCR::ABL có đột biến c.1423–1424ins35bp trong các tế bào không làm giảm độ nhạy của imatinib so với với các tế bào chỉ có tổ hợp gen BCR::ABL (5). Tuy nhiên, các báo cáo ca tại Hàn Quốc và Ethiopia (4, 8) ghi nhận kết cục xấu cho các trường hợp bạch cầu mạn dòng tuỷ có đột biến c.1423–1424ins35bp dù đã điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine thế hệ 2 như nilotinib, dasatinib hay ghép tế bào gốc. Sự khác biệt về hiệu quả điều trị trên nhóm người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến c.1423–1424ins35bp ở vùng BCR::ABL tyrosine kinase giữa nghiên cứu chúng tôi và các nghiên cứu khác có thể do thời gian theo dõi, phương pháp điều trị sau chẩn đoán kháng thuốc và những yếu tố góp phần thay đổi tiên lượng như bệnh nền.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ phát hiện đột biến c.1423_1424ins35bp ở vùng BCR::ABL tyrosine kinase chiếm tỉ lệ 8% tổng số người bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ kháng imatinib có đột biến kháng imatinib. Trong tương lai, các nghiên cứu với dân số mẫu lớn hơn cần được thực hiện để đánh giá chính xác hơn về đặc điểm lâm sàng, sinh học và đáp ứng điều trị của nhóm người bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jabbour E, Kantarjian H**. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. American journal of hematology. 2018;93(3):442-59.
2. **Nguyễn Thị Mỹ Hòa, Nguyễn Tấn Bỉnh**. Hiệu quả thuốc imatinib mesylate trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn tại bệnh viện TMHH TP.HCM. . Tạp chí Y học Việt Nam. 2010;373 (2):143-52.
3. **Lee T-S, Ma W, Zhang X, Giles F, Cortes J, Kantarjian H, et al**. BCR-ABL alternative splicing as a common mechanism for imatinib resistance: evidence from molecular dynamics simulations. Molecular cancer therapeutics. 2008;7(12):3834-41.
4. **Tadesse F, Asres G, Abubeker A, Gebremedhin A, Radich J**. Spectrum of bcr-abl mutations and treatment outcomes in ethiopian imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. JCO Global Oncology. 2021;7:1187-93.
5. **O'Hare T, Zabriskie MS, Eide CA, Agarwal A, Adrian LT, You H, et al**. The BCR-ABL35INS insertion/truncation mutant is kinase-inactive and does not contribute to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2011;118(19):5250-4.
6. **Ishida T, Miyazaki K, Okina S, Miyata T, Hayama K, Higashihara M, et al**. The clinical outcomes of chronic myeloid leukemia patients harboring alternatively spliced BCR-ABL variants. Hematology. 2019;24(1):49-51.
7. **Laudadio J, Deininger MW, Mauro MJ, Druker BJ, Press RD**. An intron-derived insertion/truncation mutation in the BCR-ABL kinase domain in chronic myeloid leukemia patients undergoing kinase inhibitor therapy. The Journal of Molecular Diagnostics. 2008;10(2):177-80.
8. **Park SH, Chi H-S, Kwon M-R, Cho Y-U, Jang S, Park C-J**. Rare frameshift mutation Cys475Tyrfs* 11 in the BCR/ABL kinase domain contributes to imatinib mesylate resistance in 2 Korean patients with chronic myelogenous leukemia. Annals of Laboratory Medicine. 2012;32(6):452-4.
9. **Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al**. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. Journal of clinical oncology. 2009;27(35):6041.
10. **Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al**. Prognostic discrimination in" good-risk" chronic granulocytic leukemia. 1984.
11. **Team R**. RStudio: integrated development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. 2020. 2021.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG LYMPHO CÓ KIỂU TÁI SẮP XẾP GEN IGHV3-21

Lý Thái Minh Hiếu[1], Nguyễn Quốc Dũng[2], Cao Sỹ Luân[2], Phù Chí Dũng[2], Phan Thị Xinh[1,2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Báo cáo trường hợp người bệnh (NB) bạch cầu mạn dòng lympho (BCMDL) có kiểu tái sắp xếp (TSX) gen IGHV3-21 được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH). **Phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo ca. Chúng tôi sử dụng các kỹ thuật PCR, giải trình tự (GTT) Sanger và phân tích trình tự gen IGH bằng phần mềm IMGT để xác định tình trạng đột biến gen IGHV và kiểu TSX gen IGH. Sau đó, thông tin về đặc điểm lâm sàng, sinh học và điều trị của NB BCMDL có kiểu TSX gen IGHV3-21 được tra cứu trên phần mềm MQ soft và hồ sơ bệnh án. **Kết quả:** Từ tháng 8/2020 đến tháng 4/2023, chúng tôi thu thập được mẫu máu ngoại vi của 40 NB BCMDL để tiến hành giải trình tự chuỗi DNA xác định đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV, chúng tôi ghi nhận có 1 trường hợp có kiểu TSX gen IGHV3-21 thuộc nhóm không có đột biến gen IGHV và không có đột biến gen TP53, diễn tiến kháng trị được chẩn đoán và điều trị tại BVTMHH. Tại thời điểm chẩn đoán, NB có đặc điểm lâm sàng nổi trội với hội chứng thiếu máu và nổi hạch to toàn thân, được chẩn đoán BCMDL giai đoạn III theo RAI, giai đoạn C theo Binet, phân nhóm tiên lượng xấu. Kết cục điều trị, NB được điều trị với phác đồ Cyclophosphamide-Fludarabine-Rituximab (RFC), đạt đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ RFC, có tình trạng bệnh diễn tiến sau 5 chu kỳ RFC và sau đó kháng trị với Ibrutinib. **Kết luận**: Chúng tôi ghi nhận một trường hợp NB BCMDL có kiểu TSX gen IGHV3-21 với kết quả điều trị là bệnh diễn tiến với phác đồ điều trị đầu tay, kháng trị với thuốc thế hệ mới. Như vậy, ngoài việc khảo sát đột biến gen TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV thì xác định kiểu TSX gen IGH có giá trị tiên lượng như IGHV3-21 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, kiểu TSX IGHV3-21.

SUMMARY

REPORT A CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA CASE WITH IGHV3-21 REARRANGEMENT TREATED AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: We reported a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) having IGHV3-21 rearrangement diagnosed and treated at the Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH). **Method:** Report a case. We used PCR techniques, Sanger sequencing and analysed IGHV gene sequences by IMGT software to identify IGHV gene mutation status and the rearrangement type of IGHV gene, then we used MQsoftware and medical records to collect clinical, biological information and

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh
ĐT: 0932728115
Email: bsphanthixinh@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 23/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

treatment in CLL patient having IGHV3-21 rearrangement. **Results:** For a period of time from August 2020 till April 2023, we selected peripheral blood samples of 40 CLL patients to perform DNA sequencing to identify mutations in the TP53 gene, the mutation status of IGHV gene on these patients, we reported one case having IGHV3-21 rearrangement in the unmutated IGHV and TP53 wild-type group, being refractory the standard treatment at BTH. At the time of diagnosis, the patient has clinically emerged with anemia syndrome and generalized lymphadenopathy, diagnosed with CLL RAI stage III, Binet stage C, divided into a poor prognosis subgroup. Treatment outcome, the patient was treated with Cyclophosphamide-Fludarabine-Rituximab (RFC), achieve a partial response after 3 cycles RFC, having progressive-disease status after after 5 cycles RFC and then was resistant to Ibrutinib. **Conclusions:** We reported a CLL case with the IGHV3-21 rearrangement having an outcome as progressive-disease to standard treatment and resistant to Ibrutinib. With the results of identifying the TP53 gene mutation, the IGHV gene mutation status and especially the IGHV3-21 rearrangement type will help clinical doctors in prognosising more accurately and choose the appropriate treatment regimen for each CLL patients.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, TP53 gene mutation, IGHV gene mutation status, IGHV3-21 rearrangement.

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, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi, tủy xương và hạch [(1)(2)]. Đây là một thể bệnh rất không đồng nhất về diễn tiến, đáp ứng điều trị và thời gian sống toàn bộ (OS: Overal survival). Tình trạng bất thường về nhiễm sắc thể (NST) và/hoặc gen là những cơ sở giúp phân nhóm tiên lượng sâu trong điều trị BCMDL[(3,4)]. Trong đó, đột biến gen *TP53* và tình trạng đột biến gen *IGHV* đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới chứng minh là một trong những yếu tố quan trọng để phân nhóm tiên lượng và định hướng phác đồ điều trị bệnh BCMDL[(3)].

Gen *IGH* (Immunoglobulin heavy locus) mã hóa cho trình tự chuỗi nặng của thụ thể tế bào lympho B (BCR: B cell receptor) và kháng thể, 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*: Immunoglobulin heavy chain variable region) là một trong những dấu ấn tiên lượng quan trọng của BCMDL, được sử dụng trong nhiều chỉ số tiên lượng, bao gồm chỉ số tiên lượng quốc tế CLL-IPI, do nó ổn định theo thời gian và khi bệnh tiến triển; độc lập với các dấu ấn lâm sàng và các thông số sinh học khác. Các cập nhật hướng dẫn điều trị bao gồm Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ (National comprehensive cancer network – NCCN) phiên bản 3.2023 [(5)] và hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học của Bộ Y tế năm 2022 [(6)] đều đưa xét nghiệm xác định tình trạng đột biến gen IGHV trước khi điều trị để chọn lựa phác đồ điều trị phù hợp. Dựa vào tình trạng đột biến gen IGHV, có thể xác định được NB BCMDL thuộc nhóm IGHV không đột biến (Unmutated IGHV – U-CLL) hay *IGHV* có đột biến (Mutated IGHV – M-CLL). Trong nhiều nghiên cứu trước đây, NB có IGHV không đột biến (U-CLL) có OS ngắn hơn, thời gian tái phát và

sống còn từ khi hoá trị liệu ngắn hơn so với nhóm IGHV có đột biến (M-CLL) [7].

Ngoài ra, nếu người bệnh (NB) BCMDL có kiểu TSX (TSX) đoạn VH của gen *IGH* là *VH3-21 (IGHV3-21)* thì được cho là có liên quan đến kết quả xấu bất kể tình trạng đột biến *IGHV*. NB có *IGHV* không đột biến hoặc có kiểu TSX *IGHV3-21* được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập với TFS và/hoặc OS ngắn hơn [4][8]. Từ đó, bác sĩ lâm sàng có thể phân nhóm tiên lượng và xác định phác đồ điều trị phù hợp đối với từng NB.

Tại Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu báo cáo về đặc điểm NB BCMDL ghi nhận về kiểu TSX gen *IGHV3-21*. Vì vậy, 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 *IGH* để xác định đột biến gen *TP53*, tình trạng đột biến gen *IGHV* và xác định kiểu TSX gen *IGH* trên NB được chẩn đoán BCMDL tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Sau đó, thu thập các thông tin về đặc điểm lâm sàng, sinh học và theo dõi điều trị của NB có kiểu TSX *IGHV3-21* trên phần mềm MQ soft và hồ sơ bệnh án tại BVTMHH.

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.

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 TM 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 mồi xuôi và ngược (0,5 µM cho mỗi loại), 1,25U TaKaRa Taq^{TM} 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^{0}C trong 3 phút; theo sau là 42 chu kỳ của 98^{0}C trong 10 giây, 60^{0}C trong 20 giây và 72^{0}C trong 1,5 phút, sau đó kết thúc bằng giai đoạn kéo dài sản phẩm ở 72^{0}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^{TM} (UVP, Mỹ).

Bảng 1: Kích thước sản phẩm PCR khuếch đại 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 TaqTM 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 98^0C trong 3 phút; theo sau là 38 chu kỳ của 98^0C trong 10 giây, 68^0C trong 1,5 phút và kết thúc bằng giai đoạn kéo dài sản phẩm ở 72^0C 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^{TM} (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 37^0C trong 15 phút và 80^0C 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 mồi PCR). Trình tự DNA được đọc bằng máy ABI 3500 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 và kiểu TSX gen *IGH*.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sơ lược về ca bệnh

NB nữ, 58 tuổi, nhập viện vì sờ thấy các khối hạch to, tiền căn chưa ghi nhận bệnh lý nội - ngoại khoa phối hợp. Bệnh sử kéo dài khoảng 6 tháng trước khi nhập viện, NB nổi hạch rải rác toàn thân, mệt mỏi tăng dần, giảm khả năng gắng sức, sau đó đi khám, xét nghiệm máu thấy bạch cầu tăng cao nên được yêu cầu nhập viện. Khám lâm sàng lúc nhập viện ghi nhận bệnh nhân tổng trạng trung bình, niêm nhạt, nổi hạch cổ, nách, bẹn. Các cơ quan không ghi nhận bất thường.

Đặc điểm lâm sàng, sinh học

Xét nghiệm công thức máu lúc nhập viện ghi nhận NB thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc mức độ nặng Hb 5.2 g/dl (11.5-15), số lượng bạch cầu tăng ưu thế lympho WBC 243 K/ul (4.01-11.42), Lym 206.11 K/ul (1.2-4.0), số lượng tiểu cầu bình thường PLT 253 K/ul (150-450). Phết máu ngoại biên ghi nhận quần thể lymphocyte chiếm 77%. Xét nghiệm sinh hoá ghi nhận tăng cao beta2 microglobulin 23.56 mg/dl (0.8-2.4). Siêu âm ổ bụng ghi nhận gan lách to, nhiều hạch to ổ bụng (dmax 4.6cm); siêu âm phần mềm ghi nhận nhiều hạch to vùng cổ, nách, bẹn (dmax 2.4-3.4cm).

Kết quả tuỷ đồ ghi nhận tuỷ tăng tế bào lympho, hướng lymphoma; kết quả dấu ấn miễn dịch trên mẫu dịch hút tủy xương nghĩ quần thể lympho B trưởng thành bất thường chiếm 70%, hướng BCMDL (không mang dấu ấn non: CD34, TdT, CD10; mang dấu ấn: CD45 inter-bright, cyCD79a, CD19, CD20±, CD22±, CD5, CD23±, CD43±,

smIglamda±, CD79±, không mang các dấu ấn: smIgK, CD103, CD30, CD38, FMC7, CD11c, CD25); sinh thiết tuỷ xương ghi nhận mật độ tế bào tuỷ khoảng 90-100%, bệnh lý ác tính dòng lympho khoảng 70-80% trong tuỷ xương, biểu hiện CD20(+), PAX5(+) và CD5(+) khoảng 70-80%, CD23(+) một phần, SOX11(-).

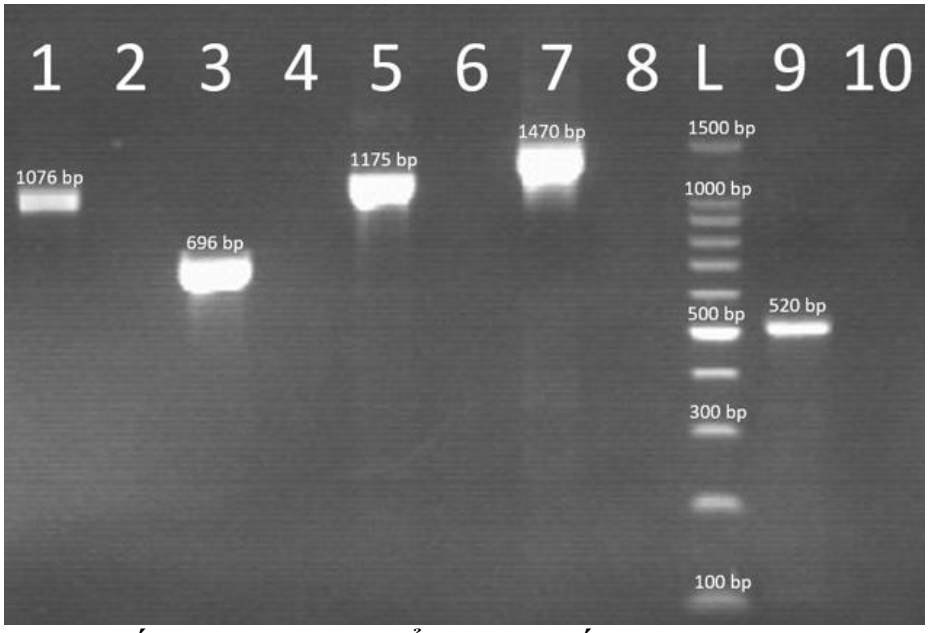
Sinh thiết hạch ghi nhận phù hợp bạch cầu mạn dòng lymphp/ u lympho tế bào nhỏ, biểu hiện khoảng CD20(+), PAX5(+), CD23(+), CD5(+).

Kết quả di truyền tế bào ghi nhận NST đồ bình thường (46,XX[20]). Dựa trên kết quả lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) ghi nhận 63.5% tế bào có del(11q22.3); ngoài ra không phát hiện bất thường các NST 3q27, 8q24, 14q32 và 18q21, 13q14-13q34, 17p13.

NB được chẩn đoán BCMDL giai đoạn III theo RAI, giai đoạn C theo Binet, phân nhóm tiên lượng xấu.

Khảo sát đột biến gen TP53, xác định tình trạng đột biến gen IGHV và kiểu TSX gen IGH

Chúng tôi đã thực hiện phản ứng PCR khuếch đại thành công gen *TP53* và vùng gen IGHV trên mẫu NB.

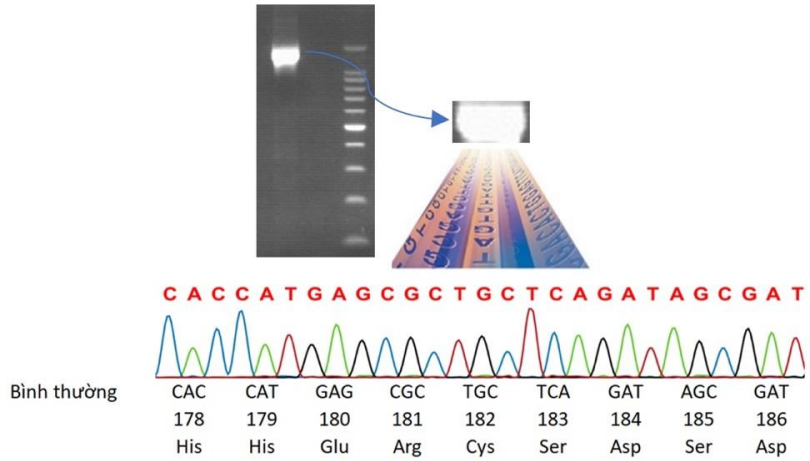


Hình 1: Kết quả điện di sản phẩm PCR khuếch đại gen TP53 và IGHV

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.

Kết quả xác định đột biến gen TP53

Sau khi khuếch đại thành công gen TP53, chúng tôi thực hiện GTT sản phẩm PCR và phân tích dữ liệu GTT bằng phần mềm SeqScape trên mẫu của NB. Kết quả không phát hiện đột biến gen TP53, ghi nhận kết quả là TP53 WT.



Hình 2: Kết quả điện di sản phẩm PCR và GTT gen TP53

Kết quả xác định tình trạng đột biến gen IGHV và kiểu TSX gen IGH

Sau khi thực hiện phản ứng PCR khuếch đại thành công vùng gen IGHV, chúng tôi cũng tiến hành GTT và phân tích trình tự bằng phần mềm SeqScape và IMGT để xác định được tình trạng đột biến gen IGHV và kiểu TSX gen IGH của NB.

A

```
>CLL03-JH_H
gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgwgacyc
tcctgtgcagcctctggattcaccttcagtagctatagcatgaactgggtccgccaggct
ccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtagtagtagttacatatactac
gcagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtat
ctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgacgga
```

Result summary: CLL03-JH_H	IGH rearranged sequence (but no junction found)		
V-GENE and allele	Homsap IGHV3-21*01 F	score = 1422	identity = 99.31% (286/288 nt)
J-GENE and allele	Less than 6 nucleotides are aligned (a)	-	-
D-GENE and allele by IMGT/JunctionAnalysis	No results	-	
FR-IMGT lengths, CDR-IMGT lengths	[8.8.X]		

B

```
>CLL03-VH3L_H
gtkkcytttttrtaagtggwcatggaaartagagagatttagtgtgtgtggatatgagtga
gagaaaggaggatgkgtgtgacagtttctgaccaatgtctctytgtttgcaggtgtccag
tgtgaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgwga
cyctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtagctatagcatgaactgggtccgccag
gctccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtagtagtagttacatatac
tacgcagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactg
tatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgacggaa
cgacccckattactatggttcggggagttaccccccggctactactactactacatggac
gtctggggcaaagggaccacsgycaccgtctcctcaggtaaga
```

Result summary: CLL03-VH3L_H	Productive IGH rearranged sequence (no stop codon and in-frame junction)		
V-GENE and allele	Homsap IGHV3-21*01 F	score = 1422	identity = 99.31% (286/288 nt)
J-GENE and allele	Homsap IGHJ6*03 F	score = 256	identity = 90.32% (56/62 nt)
D-GENE and allele by IMGT/JunctionAnalysis	Homsap IGHD3-10*01 F	D-REGION is in reading frame 1	
FR-IMGT lengths, CDR-IMGT lengths and AA JUNCTION	[25.17.38.11]	[8.8.24]	CATERPXLLWFGELPPGYYYYYMDVW
JUNCTION length (in nt) and decryption	78 nt = (7)-4{13}-2(22)-7{8}-4(28)	(3'V)3'{N1}5'(D)3'{N2}5'(5'J)	

Hình 3: Kết quả GTT và phân tích bằng phần mềm IMGT

(A) Kết quả GTT và phân tích trình tự của NB sử dụng mồi JH xác định kiểu gen là VH3-21 với tỷ lệ tương đồng là 99,31%.

(B) Kết quả GTT và phân tích trình tự của NB CLL-03 sử dụng mồi VH3(L) cũng cho kết quả kiểu gen là IGHV3-21 với tỷ lệ tương đồng là 99,31%.

Kết quả phân tích xác định tỉ lệ tương đồng với vùng gen *IGHV* dòng mầm là 99.31%. Dựa vào điểm "cut off" là 98% tương đồng với trình tự dòng mầm, kết luận NB thuộc nhóm unmutated *IGHV*. Đồng thời, kết quả phân tích cũng xác định kiểu TSX gen *IGH* của NB là *VH3-21/DH3-10/JH6*, hay gọi là kiểu TSX *IGHV3-21*.

Quá trình điều trị

NB được tiến hành điều trị với phác đồ Cyclophosphamide-Fludarabine-Rituximab (RFC) tổng cộng 5 chu kỳ, kết hợp dự phòng kháng virus bằng Acyclovir và Cotrimoxazole. Trong quá trình điều trị, NB được vào đủ thuốc theo phác đồ từ chu kỳ 1 đến chu kỳ 4. NB có 2 đợt nhập viện điều trị kháng sinh tĩnh mạch vì sốt giảm bạch cầu hạt ở thời điểm sau chu kỳ 1 và sau chu kỳ 3. Các biến chứng khác được ghi nhận bao gồm thiếu máu (Hb: 6 - 7.8 g/dl), giảm bạch cầu hạt nặng (Neu: 0.38 K/ul), số lượng tiểu cầu giảm (PLT: 63 - 140 K/ul), không xuất huyết.

Đánh giá đáp ứng

Đáp ứng một phần: Sau 3 chu kỳ RFC, xét nghiệm công thức máu ghi nhận thiếu máu mức độ trung bình (Hb: 6 g/dl), số lượng lymphocyte giảm so với lúc chẩn đoán (WBC/Neu/Lym: 14.21/1.56/8.36 K/ul); số lượng tiểu cầu giảm (PLT: 98 K/ul). Kết quả phân tích mẫu sinh thiết tuỷ ghi nhận mật độ tuỷ khoảng 90-100%, hướng bệnh lý ác tính dòng lympho với tỉ lệ tế bào lympho ác tính khoảng 70-80% trong tuỷ xương, biểu hiện CD20(+), CD5(+) và CD23(+). Kết quả dấu ấn miễn dịch trên mẫu dịch hút tủy xương ghi nhận quần thể lympho B trưởng thành bất thường chiếm 19%. Kết quả hình ảnh học, bao gồm siêu âm mô mềm các hạch cổ, nách, bẹn 2 bên giảm kích thước (dmax: 1,2-1,7cm); siêu âm bụng ghi nhận lách to (d: 13,8cm), các hạch to vùng bụng giảm kích thước so với trước đó (dmax: 1,4cm); CT scan bụng ghi nhận đa tổn thương gan, hạch ổ bụng và hạch bẹn 2 bên + lách to nhẹ phù hợp lymphoma; CT scan ngực ghi nhận phì đại hạch rốn phổi 2 bên, hạch dưới carina, hạch nách 2 bên (d: 1-1,5cm). Từ đó, NB được đánh giá đạt đáp ứng một phần (PR: partial response) sau 3 chu kỳ RFC theo NCCN, được điều trị tiếp 2 chu kỳ RFC sau đó.

Bệnh tiến triển: Trong chu kỳ 5, ở ngày thứ 25 và 88 của chu kỳ, NB nhập viện vì sốt, công thức máu ghi nhận thiếu máu mức độ nặng (Hb: 6.6-7.5 g/dL), WBC/Neu/Lym: 19.27/3.14/11.01 K/ul, số lượng tiểu cầu giảm (PLT<75 K/ul), được chẩn đoán sốt nhiễm trùng, có biến chứng suy tuỷ độ IV sau hoá trị liệu, được sử dụng kháng sinh tĩnh mạch và tạm ngưng hoá trị liệu chờ hồi phục tiểu cầu. NB tạm ngưng hoá trị liệu trong 4 tháng chờ phục hồi tuỷ. Sau đó, nhập viện vì sốt, lúc này NB được tái đánh giá lại tình trạng bệnh. Công thức máu ghi nhận

thiếu máu mức độ rất nặng (Hb: 5.6 g/dL), WBC/Neu/Lymphocyte: 43.6/ 2.04/ 30.39 K/uL, số lượng tiểu cầu giảm (PLT: 45 K/uL). Kết quả dấu ấn miễn dịch trên mẫu dịch hút tủy xương ghi nhận quần thể lympho B trưởng thành bất thường chiếm 78%. CT scan toàn thân ghi nhận hạch to nhiều nơi bao gồm hạch cổ 2 bên (dmax: 13mm), hạch trong và sau phúc mạc (dmax: 40mm), hạch trung thất và nách 2 bên (dmax: 3cm). Khảo sát bất thường di truyền tế bào bằng kỹ thuật FISH ghi nhận 12% tế bào có del(11q22.3), NST đồ được đánh giá 2 lần, ghi nhận lần 1 có bất thường: 46,XX,del(11)(q21)[6]/46XX[14] và lần 2 ghi nhận không có bất thường: 46,XX [20]. Dựa vào đánh giá lâm sàng lúc này NB được chẩn đoán BCMDL theo dõi tiến triển, NB được tư vấn điều trị với Ibrutinib.

Bệnh kháng trị: Sau 1 tháng điều trị với Ibrutinib, NB tái khám vì sốt, xét nghiệm công thức máu ghi nhận thiếu máu mức độ nặng (Hb: 6.4 g/dL); WBC/Neu/Lymphocyte: 58.98/4.02/47.59 K/uL, số lượng tiểu cầu giảm (PLT: 42K/uL). Khảo sát bất thường di truyền tế bào ghi nhận NST đồ có bất thường: 46,XX,der(1)t(1;?)(q11;?)x2,der(2)t(2;?)(p21;?),t(4;5)(q31;p15),-10,del(11)(q21),+mar[1]/46,XX,del(11)(q21)[19]. NB được chẩn đoán BCMDL diễn tiến với RFC và kháng trị với Ibrutinib.

IV. BÀN LUẬN

BCMDL là một bệnh lý ác tính đơn dòng tế bào lymphocyte trưởng thành ở máu ngoại vi, tuỷ xương và hạch, bệnh thường diễn tiến chậm đến khi có chỉ định điều trị. Chọn lựa phác đồ điều trị thường dựa vào độ tuổi, phân tầng nguy cơ, bất thường *TP53* và tình trạng đột biến gen *IGHV* [(9)(10)]. NB có *IGHV* không đột biến hoặc có kiểu TSX gen *VH3-21* được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập với TFS và/hoặc OS ngắn hơn [(4)(8)].

NB trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận có NB mang kiểu TSX *IGHV3-21* có diễn tiến bệnh nhanh (6 tháng từ lúc có triệu chứng đến khi bắt đầu điều trị), đáp ứng điều trị kém (đáp ứng một phần, bệnh diễn tiến và kháng trị); phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới [(4,8)]. Trong một nghiên cứu trên 1076 NB BCMDL tại Ý ghi nhận 37 NB có kiểu TSX *IGHV3-21* có kết cục lâm sàng xấu hơn nhóm còn lại [(11)]. Một nghiên cứu khác trên 2457 NB BCMDL của Hiệp hội nghiên cứu BCMDL ghi nhận 63 (2.6%) NB có kiểu TSX *IGHV3-21*, có liên quan nguy cơ xấu của bệnh [(12)].

Ngoài ra, ở NB này còn có những sự thay đổi về di truyền tế bào (dựa trên kết quả NST đồ và FISH) trong quá trình điều trị. Cụ thể, ở thời điểm chẩn đoán không phát hiện bất thường trên NST đồ nhưng có bất thường del (11q23) dựa trên FISH, tới thời điểm bệnh tiến triển và kháng trị thì xuất hiện nhiều bất thường NST như chuyển đoạn, mất đoạn và thêm đoạn.

Những thay đổi về di truyền tế bào của NB trong quá trình điều trị có thể do quá trình chọn lọc dòng đột biến (tiến trình phân nhánh dòng) giúp các tế bào BCMDL tiếp tục tồn tại (thứ phát do điều trị). Sự phát triển

của dòng tế bào đột biến này có thể giải thích tình trạng không đáp ứng với điều trị và dẫn đến kháng trị. Kết quả này cũng được ghi nhận với các báo cáo khác trên thế giới [13][14][15][16]. Một giả thuyết khác cho rằng các bất thường này có thể đã tồn tại từ trước, nhưng dưới ngưỡng phát hiện của kỹ thuật FISH (<5% dòng tế bào), gợi ý nhiều dòng tế bào B bất thường đã tồn tại trước đó. Và các dòng nhỏ này (minor clones) tăng trưởng nhiều hơn khi tái phát. Kết quả này cũng được lý giải ở một số báo cáo trên thế giới [15].

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu ghi nhận một trường hợp NB BCMDL có kiểu TSX gen *IGHV3-21* được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Đây là trường hợp điều trị có kết quả bệnh diễn tiến với phác đồ điều trị đầu tay, kháng trị với thuốc thế hệ mới. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, BCMDL có kiểu TSX gen *IGHV3-21* có tiên lượng xấu, kháng trị với các phác đồ điều trị hiện có (bao gồm cả thuốc TKI) bất kể tình trạng đột biến gen IGHV. Do đó, ngoài các yếu tố tiên lượng đã được đề cập trong hướng dẫn của NCCN như đột biến gen *TP53* và tình trạng đột biến gen IGHV thì xác định kiểu TSX gen *IGH* có giá trị tiên lượng cũng góp phần cung cấp thêm thông tin để phân nhóm tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho NB BCMDL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, và c.s.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. Tháng Bảy 2022;36(7):1720–48.
2. **Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, và c.s.** The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 15 Tháng Chín 2022;140(11):1229–53.
3. **Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, và c.s.** Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 3 Tháng Bảy 2014;124(1):49–62.
4. **Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, Bühler A, Seiler T, Kienle D, và c.s.** Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 Tháng Hai 2006;24(6):969–75.
5. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma guidelines. 2023.
6. **Khánh TBQ.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học của Bộ Y tế năm 2022. 2022;
7. **Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK.** Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 15 Tháng Chín 1999;94(6):1848–54.
8. **Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Eriksson I, Söderberg O, Karlsson K, và c.s.** Chronic lymphocytic leukemias utilizing the VH3-21 gene display highly restricted Vlambda2-14 gene use and homologous

CDR3s: implicating recognition of a common antigen epitope. Blood. 15 Tháng Sáu 2003;101(12):4952–7.

9. **Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma** - UpToDate [Internet]. [cited 14 July 2023]. Available at: https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma
10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, và c.s. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 21 Tháng Sáu 2018;131(25):2745–60.
11. **Bomben R, Dal Bo M, Capello D, Benedetti D, Marconi D, Zucchetto A, và c.s**. Comprehensive characterization of IGHV3-21–expressing B-cell chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicenter study. Blood. 1 Tháng Tư 2007;109(7):2989–98.
12. **Ghia EM, Jain S, Widhopf GF, Rassenti LZ, Keating MJ, Wierda WG, và c.s**. Use of IGHV3–21 in chronic lymphocytic leukemia is associated with high-risk disease and reflects antigen-driven, post–germinal center leukemogenic selection. Blood. 15 Tháng Năm 2008;111(10):5101–8.
13. **Gutierrez C, Wu CJ.** Clonal dynamics in chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 26 Tháng Mười-Một 2019;3(22):3759–69.
14. **Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, và c.s.** Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. Cell. 14 Tháng Hai 2013;152(4):714–26.
15. **Braggio E, Kay N, VanWier S, Tschumper R, Smoley S, Eckel-Passow J, và c.s.** Longitudinal genome-wide analysis of patients with chronic lymphocytic leukemia reveals complex evolution of clonal architecture at disease progression and at the time of relapse. Leukemia. Tháng Bảy 2012;26(7):1698–701.
16. **Zapatka M, Tausch E, Öztürk S, Yosifov DY, Seiffert M, Zenz T, và c.s**. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia is scant in relapsed but accelerated in refractory cases after chemo(immune) therapy. Haematologica. 1 Tháng Ba 2022;107(3):604–14.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA CÔNG TÁC GIÁM SÁT KIỂM SOÁT NHIỄM KHUẨN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Vũ Thị Bích Huyền[1], Phạm Thị Phước[1], Trần Đức Tuyên[1], Đoàn Thị Phương Dung[1], Bao Minh Hiền[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Kiểm soát nhiễm khuẩn (KSNK) hiệu quả đòi hỏi phải có hành động liên tục ở tất cả các cấp của hệ thống y tế, từ các nhà hoạch định chính sách đến quản lý cơ sở, nhân viên y tế và những người tiếp cận các dịch vụ y tế. Nhu cầu có các chương trình KSNK ở cấp quốc gia và cấp cơ sở được củng cố rõ ràng trong danh sách 100 chỉ số y tế cốt lõi của WHO. Trong đó, công tác giám sát KSNK đóng vai trò quan trọng khi triển khai các chương trình KSNK, có nhiều bằng chứng cho thấy tỷ lệ lây nhiễm có thể giảm 31-44% với việc triển khai hệ thống giám sát hiệu quả. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả công tác giám sát kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện Truyền máu Huyết học 05 năm từ 2018-2022. **Phương pháp:** Cắt ngang mô tả, sử dụng ba đánh giá hệ thống độc lập được thực hiện xuyên suốt trong vòng 05 năm trên tất cả bác sỹ, điều dưỡng tại các khoa lâm sàng toàn bệnh viện. Đồng thời giám sát tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện trên người bệnh nội trú tại bệnh viện. **Kết quả:** Tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay và tuân thủ thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn có xu hướng tăng dần qua các năm (tăng từ 75,6-90,2% đối với công tác vệ sinh tay, tăng từ 84-98% đối với công tác tuân thủ thực hành KSNK), đồng thời tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) có xu hướng giảm dần (9,2% xuống còn 4,6%). **Kết luận:** Việc tuân thủ vệ sinh tay và tuân thủ thực hành KSNK tăng dần qua các năm, mặt khác, tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện lại có xu hướng giảm dần. Từ đó cho thấy công tác giám sát vệ sinh tay và tuân thủ thực hành KSNK trong 05 năm qua thực sự đạt hiệu quả.

Từ khóa: Đánh giá hiệu quả, giám sát, kiểm soát nhiễm khuẩn.

[1]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Bích Huyền
Email: vuthibichhuyenbvtmhh@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF CONTRACT CONTROL SUPERVISION AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Effective infection control requires continuous action at all levels of the health system, from policy makers to facility managers, health care workers and outreach workers. medical services. The need for infection control programs at national and grassroot levels is clearly reinforced in the WHO list of 100 core health indicators. In particular, infection control monitoring plays an important role when implementing infection control programs. There is much evidence that infection rates can be reduced by 31-44% with the implementation of an effective monitoring system. Objective: To evaluate the effectiveness of infection control surveillance at Blood Transfusion and Hematology Hospital for 5 years from 2018-2022. **Methods:** Descriptive cross-section, using three independent systematic reviews performed

over a 5-year period on all doctors and nurses in clinical departments throughout the hospital. At the same time, monitor hospital-acquired infections in inpatients at the hospital. **Result:** The results show that the rate of compliance with hand hygiene and adherence to infection control practices tends to increase gradually over the years (increasing from 75.6-90.2% for hand hygiene, from 84-98% for compliance with infection control practices), and the rate of nosocomial infections ends to decrease gradually (9.2% to 4.6%). **Conclusion:** The adherence to hand hygiene and adherence to infection control practices increased gradually over the years, on the other hand, the rate of nosocomial infections tended to decrease gradually. From there, the study shows that the effectiveness of hand hygiene supervision and compliance with infection control practices in the past 5 years is really effective.

Keywords: Efficacy assessment, surveillance, infection control.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ước tính của tổ chức Y tế thế giới (WHO), trên toàn cầu hàng trăm triệu người bị ảnh hưởng mỗi năm bởi các bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc sức khỏe [8]. Vì vậy, nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc sức khỏe đang được đánh giá là thách thức và mối quan tâm hàng đầu của hầu hết các quốc gia trên thế giới. Không một quốc gia, không một cơ sở chăm sóc sức khỏe nào, ngay cả trong những hệ thống chăm sóc sức khỏe tiên tiến nhất có thể tuyên bố không có vấn đề về các bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc sức khỏe. Nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) tác động đáng kể đến khả năng của hệ thống y tế trong việc thích ứng, đáp ứng và quản lý nguy cơ nhiễm khuẩn cùng với việc chăm sóc lâm sàng liên tục cho người bệnh. Phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn (KSNK) là một cách tiếp cận thực tế, dựa trên bằng chứng nhằm ngăn ngừa người bệnh và nhân viên y tế bị tổn hại bởi các bệnh nhiễm khuẩn có thể tránh được. KSNK hiệu quả đòi hỏi phải có hành động liên tục ở tất cả các cấp của hệ thống y tế, từ các nhà hoạch định chính sách đến quản lý cơ sở, nhân viên y tế và những người tiếp cận các dịch vụ y tế. Nhu cầu có các chương trình KSNK ở cấp quốc gia và cấp cơ sở được củng cố rõ ràng trong danh sách 100 chỉ số y tế cốt lõi của WHO [10]. Trong đó, công tác giám sát KSNK đóng vai trò quan trọng khi triển khai các chương trình KSNK, có nhiều bằng chứng cho thấy tỷ lệ lây nhiễm có thể giảm 31-44% với việc triển khai hệ thống giám sát hiệu quả [5].

Mục tiêu nghiên cứu: *Đánh giá hiệu quả công tác giám sát kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện (BV) Truyền máu Huyết học 05 năm từ 2018-2022.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu

Tất cả BS, ĐD tại 12 khoa/bộ phận lâm sàng bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Tất cả người bệnh điều trị nội trú tại các khoa lâm sàng toàn bệnh viện.

Dân số chọn mẫu

Tất cả BS, ĐD tại 12 khoa/bộ phận lâm sàng trong thời gian nghiên cứu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Tất cả người bệnh điều trị nội trú tại các khoa lâm sàng toàn bệnh viện trong thời gian nghiên cứu.

Địa điểm: Các khoa lâm sàng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Thời gian: Tháng 01/2018 đến tháng 12/2022.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện lấy tất cả đối tượng đủ điều kiện tham gia nghiên cứu đảm bảo tiêu chuẩn chọn mẫu.

Đối với giám sát vệ sinh tay: ≥200 cơ hội/khoa/quý.

Với giám sát tuân thủ thực hành KSNK: 10 người/khoa/tháng.

Với điều tra nhiễm khuẩn bệnh viện: khoảng 200 người/quý.

Tiêu chuẩn chọn vào:

BS, ĐD đang công tác tại 12 khoa/ bộ phận lâm sàng bệnh viện Truyền máu Huyết học đồng ý tham gia nghiên cứu.

Người bệnh điều trị nội trú tại bệnh viện có thời gian nằm viện > 02 ngày (ngày nhập viện là ngày 01).

Tiêu chuẩn loại trừ: BS, ĐD đang đi học tập trung không làm việc ở khoa trong thời gian thu thập số liệu; Những người bệnh có nhiễm trùng trước hoặc trong vòng 02 ngày đầu nhập viện.

Phương pháp thu thập xử lý số liệu

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, hàng tuần điều tra viên sẽ quan sát trực tiếp (đối với giám sát vệ sinh tay và tuân thủ thực hành KSNK) hoặc điều tra hàng quý dựa vào hồ sơ bệnh án, ý kiến bác sĩ (đối với điều tra NKBV), thu thập số liệu thông qua bảng kiểm được soạn sẵn với tần suất: ≥200 cơ hội/khoa/quý đối với giám sát vệ sinh tay, tuân thủ thực hành KSNK ít nhất 01 lần/khoa/tháng và 01 lần/khoa/quý đối với điều tra nhiễm khuẩn bệnh viện.

Bảng kiểm được thiết kế dựa trên các Quy định/Hướng dẫn của Bộ Y tế về điều tra nhiễm khuẩn bệnh viện (được xây dựng dựa theo "Tiêu chuẩn chẩn đoán một số loại biến cố, NKBV thường gặp" của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh) và các hướng dẫn về giám sát vệ sinh tay và tuân thủ thực hành KSNK.

Phương pháp kiểm soát sai lệch

Tuân thủ việc chọn đối tượng theo tiêu chí chọn vào và loại ra.

Tập huấn và thống nhất cách định nghĩa cho điều tra viên. Quy trình nghiên cứu được thực hiện nghiêm túc.

Định nghĩa rõ ràng, cụ thể các biến số.

Bảng kiểm được soạn thảo bám sát mục tiêu nghiên cứu, đơn giản, dễ hiểu, .

Tiến hành điều tra, giám sát thử, khắc phục ngay những thiếu sót trong phiếu điều tra.

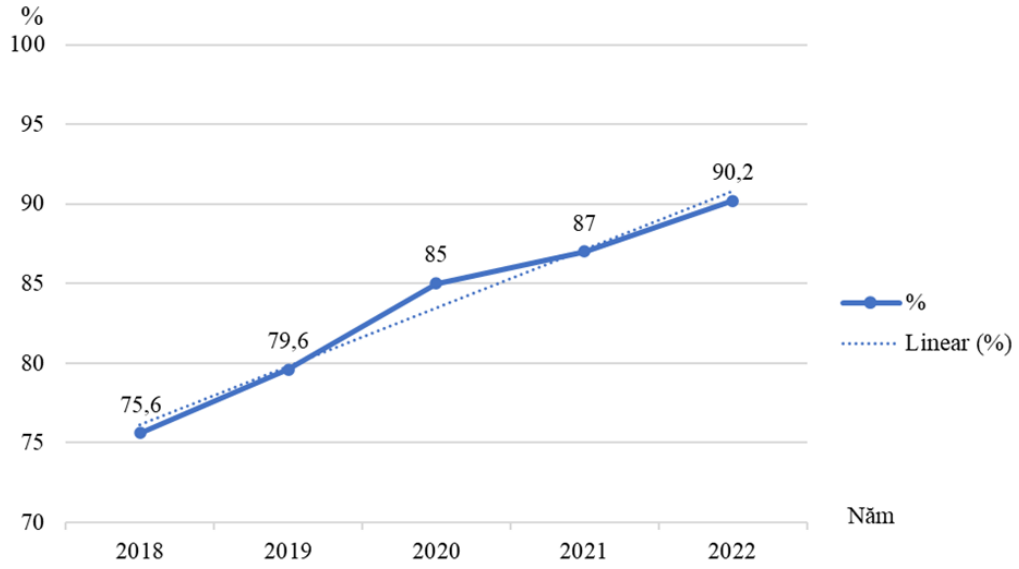
Xử lý số liệu

Sử dụng Google form để thiết kế biểu mẫu và thu thập số liệu, nhập liệu và phân tích bằng phần mềm excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 5 năm, tổng cộng có 34.000 cơ hội quan sát vệ sinh tay trên tất cả BS, ĐD tại 12 khoa/bộ phận lâm sàng bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Giám sát công tác vệ sinh tay 2018-2022



Biểu đồ 1: Tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay và xu hướng từ năm 2018-2022

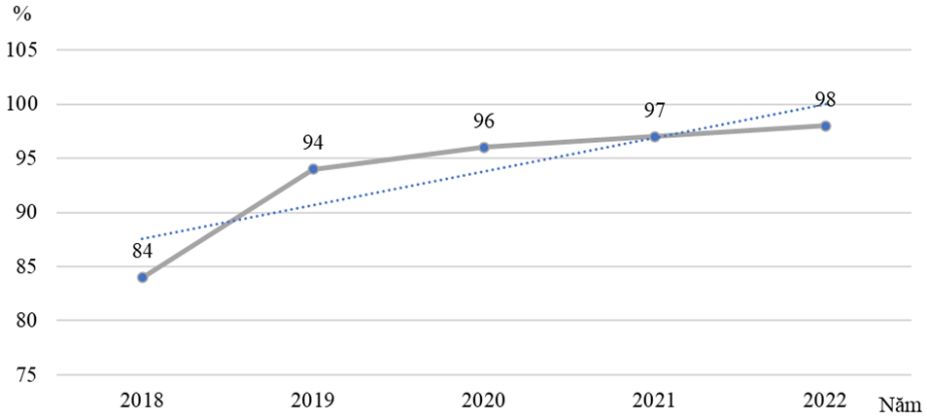
Từ năm 2018 đến nay, tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế tại bệnh viện truyền máu Huyết học tăng tương đối đều giữa các năm. Trong đó, cao nhất là năm 2019-2020 tăng hơn 5%.

Bảng: Thực trạng trang bị phương tiện vệ sinh tay tại BV Truyền máu Huyết học cơ sở 2

STT	Khu vực	VST với cồn		VST với nước			Ghi chú
		Số lượng vị trí	Loại dung dịch	Số lượng vị trí	Loại dung dịch	Khăn lau tay	
1	Khu vực công cộng	20	Dung dịch vệ sinh tay do bệnh viện pha chế.	43	Lifebuoy	x	Nhà vệ sinh công cộng, nhà vệ sinh nhân viên liên khoa/phòng (hành lang), nhà rác, khu vực chấm công, quầy tiếp nhận, sảnh khoa khám bệnh, phòng vệ sinh tay, thang máy, khu vực phòng họp, huấn luyện, hội trường.
2	Khu vực chuyên môn phục vụ trực tiếp người bệnh	696	Saraya/ Clinecare/ Alfasept	266	Microshield 2%/ Clinecare 2%/ Microshield 4%	x	Nhà vệ sinh, bồn rửa tay chuyên môn, phòng cung cấp suất ăn, quầy hành chính trong khoa, cửa ra vào khoa/phòng bệnh/phòng khám, bàn làm việc, xe tiêm, giường bệnh, buồng đệm.

Nhóm nghiên cứu phối hợp với ban phụ trách khoa/phòng/bộ phận có liên quan tiến hành đề xuất sửa chữa, bổ sung đầy đủ phương tiện phục vụ vệ sinh tay đạt chuẩn tại tất cả các vị trí. Bồn rửa tay thiếu bảng hướng dẫn, dung dịch rửa tay, xà phòng, khăn lau tay một lần, … đã được bổ sung khá đầy đủ tại các vị trí vệ sinh tay.

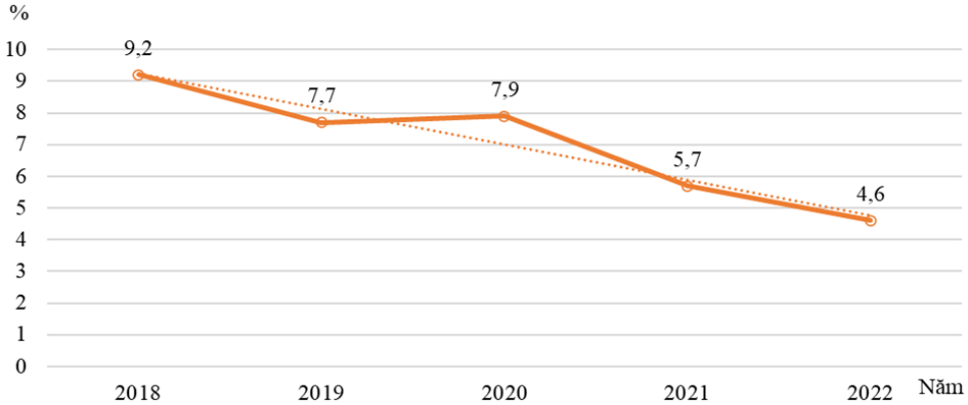
Giám sát tuân thủ thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn từ năm 2018-2022



Biểu đồ 2: Tỷ lệ tuân thủ thực hành KSNK và xu hướng từ năm 2018-2022

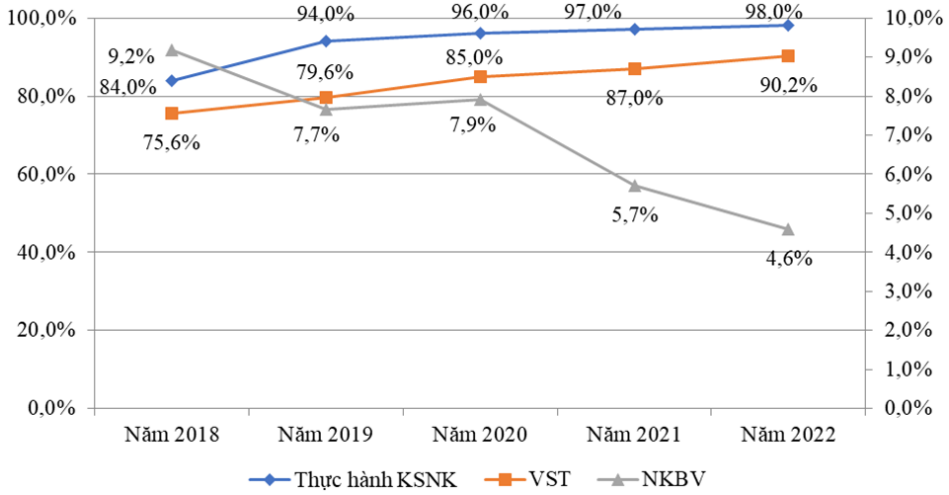
Tại bệnh viện, nhân viên y tế có xu hướng tuân thủ thực hành KSNK tăng dần trong 05 năm qua. Tuy nhiên, tỷ lệ tăng không ổn định giữa các năm.

Giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện từ năm 2018-2022



Biểu đồ 3: Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện và xu hướng từ năm 2018-2022

Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện có xu hướng giảm từ năm 2018 đến 2022.



Biểu đồ 4: Tỷ lệ tuân thủ thực hành KSNK, vệ sinh tay và nhiễm khuẩn bệnh viện

IV. BÀN LUẬN

Hiệu quả của công tác giám sát tuân thủ vệ sinh bàn tay theo 5 thời điểm của WHO

Tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế năm 2018 là hơn 75% và tỷ lệ này tăng dần hàng năm. Đến thời điểm hiện tại, tỷ lệ tuân thủ VST đã đạt hơn 90%, tăng đáng kể so với năm 2018. Điều này có thể do chúng tôi thực hiện chương trình tập huấn vệ sinh tay theo 5 thời điểm của WHO định kỳ hàng năm. Đồng thời, chúng tôi thường xuyên triển khai rà soát và thực hiện trang bị đồng bộ, duy trì trang thiết bị phục vụ công tác vệ sinh tay tại tất cả các điểm cần vệ sinh tay theo hướng dẫn của Bộ Y tế như cửa ra vào các khoa phòng và phòng bệnh, trên xe tiêm, đầu giường bệnh,…, dung dịch vệ sinh tay luôn được đảm bảo cung cấp đầy đủ và sẵn có để sử dụng tại tất cả các vị trí này. Nhất là vào năm 2021-2022, khi bệnh viện thành lập cơ sở mới, điều kiện và phương tiện phục vụ công tác vệ sinh tay càng được quan tâm, trang bị đầy đủ, phù hợp và chất lượng hơn. Điều này có thể đạt hiệu quả trong việc nhắc nhở và nâng cao ý thức vệ sinh tay của nhân viên y tế. Bên cạnh đó, chúng tôi tiến hành giám sát việc thực hiện VST bằng phương pháp quan sát trực tiếp và giám sát gián tiếp qua lượng dung dịch đã sử dụng. Kết quả giám sát được phản hồi ngay tại thời điểm giám sát hoặc thông qua các báo cáo hàng tháng, hàng quý đến hội đồng, mạng lưới KSNK, ban giám đốc bệnh viện và các khoa/phòng, cá nhân có liên quan. Theo nghiên cứu của nhóm tác giả Jui-Kuang Chen (2016), nhóm tác giả Nizam Damani (2013) và Walter Zingg (2020) cũng cho thấy rõ việc duy trì đầy đủ và sẵn có phương tiện phục vụ công tác vệ sinh tay, tập huấn, giám sát giúp nâng cao tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế [3][4][6]. Qua đó cho thấy, vai trò và hiệu quả của công tác giám sát liên quan vệ sinh tay tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Hiệu quả của công tác giám sát với việc kiểm soát tỉ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện

Chúng tôi cũng tiến hành soạn thảo quy trình, bảng kiểm để giám sát tuân thủ thực hành KSNK. Tập huấn liên tục cho NVYT, nhất là các nhân viên mới các quy trình, hướng dẫn về công tác KSNK bênh viện. Công tác giám sát được thực hiện liên tục một cách hệ thống, phản hồi nhanh chóng kết quả cũng như những tồn tại trong quá trình thực hành KSNK. Những thông tin thu được qua giám sát cũng đã được đưa vào nội dung sinh hoạt mạng lưới KSNK, vào các bài giảng phục vụ đào tạo, huấn luyện về KSNK. Năm 2018, tỷ lệ tuân thủ thực hành KSNK đạt 84%, tỷ lệ tuân thủ tăng đáng kể qua từng năm. Đến nay, công tác thực hành KSNK trở thành công tác thường quy, các NVYT tuân thủ rất tốt, tỷ lệ tuân thủ luôn đạt ở mức cao gần như là tuyệt đối. Có thể nói, đây cũng là một trong những yếu tố quan trọng góp phần kéo giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện. Tuy nhiên, qua kết quả giám sát cũng cho thấy, tại bệnh viện Truyền máu Huyết học vẫn còn một số vấn đề tồn tại, hạn chế thường lặp lại và được khắc phục sau kiểm tra. Đó là, một số NVYT vẫn thường xuyên quên vệ sinh tay hoặc vệ sinh tay chưa đúng kỹ thuật, các khoa lâm sàng chưa bổ sung kịp thời dung dịch vệ sinh tay; vệ sinh môi trường bề mặt tại khoa chưa được đảm bảo sạch liên tục; công tác thu gom rác thải chưa kịp thời,…Đây cũng là lý do mà công tác giám sát KSNK cần được thực hiện thường xuyên và liên tục. Do đó, tỷ lệ tuân thủ thực hành KSNK của nhân viên y tế tăng chưa ổn định qua các năm là điều tất yếu.

Từ năm 2016, bệnh viện Truyền Máu Huyết Học bắt đầu phát triển các hướng dẫn, quy trình thực hành chuẩn và tiến hành các khóa đào tạo kiểm soát nhiễm khuẩn cho điều dưỡng và bác sĩ. Tiến hành thu thập tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện, hoạt động kiểm soát và hệ thống giám sát NKBV được đẩy mạnh. Cơ sở vật chất, các trang thiết bị và công tác vệ sinh được quan tâm được cải thiện đáng kể. Bên cạnh đó, tiến hành các hoạt động giám sát KSNK. Hiện tại, các hoạt động giám sát đang được thực hiện bao gồm: giám sát VST, giám sát vi sinh không khí, giám sát chất lượng nước uống và công tác giám sát trọng điểm các trường hợp nhiễm khuẩn đa kháng kháng sinh, viêm phổi bệnh viện. Các công tác này được phối hợp thực hiện thường xuyên và liên tục. Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện giảm đáng kể từ năm 2018 đến nay.

Ngoài những công tác giám sát chính như giám sát VST, giám sát tuân thủ thực hành KSNK thì việc thực hiện các giám sát vi sinh không khí, vi sinh bề mặt, giám sát chất lượng nước uống theo định kỳ và đột xuất nhằm phát hiện những biến đổi bất thường để có những biện pháp can thiệp kịp thời. Khoa KSNK bệnh viện Truyền máu Huyết học còn thực hiện công tác giám sát trọng điểm những ca bệnh nhiễm vi khuẩn đa kháng kháng sinh. Tất cả những bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm vi khuẩn đa kháng kháng sinh đều được cách ly nằm phòng riêng hoặc được bố trí trong góc phòng. Những người tiếp xúc với bệnh nhân bao gồm nhân viên y tế, ngươi nhà người bệnh hoặc nhân viên vệ sinh đều phải thực hiện những biện pháp phòng ngừa lây truyền như vệ sinh tay, sử dụng trang phục phòng hộ cá nhân… Rác thải hay vật dụng của người bệnh đều được phân loại, thu gom và xử lý nghiêm ngặt theo quy trình dành cho người nhiễm vi khuẩn đa kháng kháng sinh. Tất cả các công tác phòng ngừa lây nhiễm đều được giám sát một cách nghiêm ngặt và liên tục, đem lại nhiều kết quả khả quan. Các giám sát KSNK đều mang lại những hiệu quả nhất định, tỷ lệ NKBV giảm dần qua các năm. Có thể thấy, cho đến hiện tại tỷ lệ NKBV đã giảm gần 50% so với thời điểm năm 2018. Điều này có thể do bệnh viện đã thực hiện hiệu quả các công tác liên quan KSNK đặc biệt là công tác VST trong việc kéo giảm tỷ lệ NKBV. Như Bộ Y tế cũng chỉ ra rằng, muốn đạt được hệ thống y tế có chất lượng, chúng ta phải làm việc cùng nhau để tích hợp phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn ở mọi cấp của hệ thống [(1)(7)]. Thông qua việc áp dụng các nguyên tắc dịch tễ học và phương pháp giám sát thích hợp các dữ liệu thu thập được giúp cơ sở KBCB đưa ra các quyết định, biện pháp KSNK phù hợp, hiệu quả [(2)(5)]. Giám sát, nghiên cứu, đo lường các chỉ số, dữ liệu về xu hướng, gánh nặng NKBV giúp đưa ra các định hướng hành động [(2)(9)]. Và một số nghiên cứu cũng cho thấy kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, tuân thủ vệ sinh tay cũng như tuân thủ thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn giúp giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện [(3)(4)(6)].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế tại bệnh viện Truyền máu Huyết học tăng dần qua các năm, tăng từ 75,6% đến 90,2%.

Tỷ lệ tuân thủ thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn của nhân viên y tế tăng từ 84% đến 98% trong 05 năm.

Hiệu quả của việc phối hợp công tác vệ sinh tay, tuân thủ thực hành KSNK của nhân viên y tế và một số công tác khác liên quan KSNK. Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện có xu

hướng giảm dần từ 9,2% năm 2018 xuống còn 4,6% vào năm 2022.

VI. KIẾN NGHỊ

Tiếp tục thực hiện và phát huy công tác giám sát kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện.

Đề xuất, trang bị phương tiện phục vụ công tác giám sát một cách khách quan và hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế**. Tài liệu đào tạo phòng và kiểm soát nhiễm khuẩn (2012). 7-10.
2. **Bộ Y Tế**. Hướng dẫn giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh (2017) (Ban hành theo Quyết định số: 3916/QĐ-BYT ngày 28/8/2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế), 3-13.
3. **Jui-Kuang Chen, Kuan-Sheng Wu, Susan Shin-Jung Lee và các cộng sự**. "Impact of implementation of the World Health Organization multimodal hand hygiene improvement strategy in a teaching hospital in Taiwan" (2016). American Journal of Infection Control. 44(2), 222-227, 146.
4. **Nizam Damani, Benedetta Allegranzi, Angèle Gayet-Ageron và các cộng sự**. "Global implementation of WHO's multimodal strategy for improvement of hand hygiene: a quasi-experimental study" (2013). The Lancet Infectious Diseases. 13(10), 843-851
5. **Vijaya Patil, Yatin Mehta, Abhinav Gupta, Subhash Todi, SN Myatra, DP Samaddar, Pradip Kumar Bhattacharya and Suresh Ramasubban**. "Guidelines for prevention of hospital acquired infections"(2014). Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 18 (3), 149.
6. **Walter Zingg, Hang Thi Phan, Hang Thi Thuy Tran, Anh Pham Phuong Dinh, Didier Pittet**. "Sustained effects of a multimodal campaign aiming at hand hygiene improvement on compliance and healthcare-associated infections in a large gynaecology/obstetrics tertiary-care centre in Vietnam" (2020), Antimicrobial Resistance and Infection Control. 9 (51), 1-9.
7. **WHO**. Health care without avoidable infections: the critical role of infection prevention and control (2016).
8. **WHO**. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide (2011). 12-19.
9. **WHO**. Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes at the National and Acute Health Care Facility Level (2016).
10. **WHO**. Improving infection prevention and control at the health facility: interim practical manual supporting implementation of the WHO Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes (2018).

KHẢO SÁT KIẾN THỨC VÀ THÁI ĐỘ CỦA NGƯỜI NHÀ NGƯỜI BỆNH TRONG CÔNG TÁC THỰC HÀNH VỆ SINH TAY TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phạm Thị Phước[1], Vũ Thị Bích Huyền[1], Trần Đức Tuyên[1], Vũ Thị Huế[1], Bao Minh Hiền[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Vệ sinh tay (VST) là một biện pháp hiệu quả, dễ thực hiện nhưng có thể giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện. Tuy nhiên, hiện nay vấn đề vệ sinh tay trong bệnh viện chỉ mới được quan tâm trên đối tượng nhân viên y tế, ít được quan tâm trên đối tượng người nhà người bệnh. Trong khi đó, trong các sinh hoạt thiết yếu hằng ngày, người nhà người bệnh là một đối tượng dễ gây lây nhiễm các tác nhân từ môi trường trong bệnh viện cho chính bản thân mình và những người bệnh xung quanh. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ người nhà người bệnh có kiến thức chung đạt và thái độ tích cực về vệ sinh tay và một số yếu tố liên quan tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Từ đó, bệnh viện sẽ có những biện pháp đúng đắn, phù hợp trong công tác đẩy mạnh thực hành vệ sinh tay trên đối tượng trực tiếp chăm sóc người bệnh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Người nhà người bệnh tại các khoa lâm sàng trong thời gian nghiên cứu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Nghiên cứu cắt ngang mô tả thông qua bộ câu hỏi soạn sẵn. **Kết quả:** Tỷ lệ người nhà người bệnh có kiến thức chung đạt về vệ sinh tay là 43,3% và thái độ tích cực về VST là 76,7%. Có mối liên quan giữa kiến thức thực hành VST với trình độ, khoa lưu trú, nghề nghiệp và có mối liên quan giữa thái độ thực hành VST với trình độ, nghề nghiệp. **Kết luận:** Việc khảo sát thực trạng kiến thức và thái độ về công tác vệ sinh tay ở nhóm đối tượng người nhà người bệnh là một vấn đề quan trọng. Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, người nhà người bệnh có kiến thức chung đạt và thái độ tích cực về VST chiếm một tỉ lệ tương đối cao. Tuy nhiên, chúng ta cần có chiến lược nhằm duy trì cũng như nâng cao kiến thức và thái độ cũng như mức độ tuân thủ thực hành vệ sinh tay.

Từ khóa: Kiến thức, thái độ, vệ sinh tay, người nhà người bệnh.

SUMMARY

SURVEY OF KNOWLEDGE AND ATTITUDE OF PATIENT'S FAMILY IN PRACTICE OF HAND HYGIENE AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Hand hygiene is an effective measure that is easy to implement but can significantly reduce the incidence of nosocomial infections. However, at present, the issue of hand hygiene in hospitals has only been paid attention to medical staff, little attention is paid to patients' family members. Meanwhile, in the essential daily activities, the patient's family members are an easy subject to infecting agents from the hospital's environment for themselves and the

[1]*Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Phước
ĐT: 0388054129
Email: 97phuocpham@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

surrounding patients. Therefore, we carried out this study to determine the rate of general knowledge and positive attitudes of the patient's family members in hand hygiene and some related factors at the Hospital of Blood Transfusion and Hematology. From there, the hospital will implement appropriate measures to promote proper hand hygiene practices among those directly involved in patient care. **Materials and method:** On the subjects of family members of patients in clinical departments during the study period at the Hospital of Blood Transfusion and Hematology. Research by descriptive cross-sectional method through a set of prepared questions. **Results:** The percentage of patient's family members with general knowledge about hand hygiene is 43.3% and the rate with positive attitude about hand hygiene is 76.7%. There is a relationship between hand hygiene practice knowledge with qualifications, residency department and occupation and there is a relationship between hand hygiene practice attitude with qualifications and occupation. **Conclusion:** Surveying the current status of knowledge and attitudes about hand hygiene in the group of patients' family members is an important issue. At Blood Transfusion and Hematology hospital, the patient's family members have a relatively high percentage of common knowledge and positive attitudes about hand hygiene. However, we need a strategy to maintain and improve knowledge and attitudes as well as compliance with hand hygiene practices.

Keywords: Knowledge, attitude, hand hygiene, patient's family.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vệ sinh tay là một biện pháp hiệu quả, dễ thực hiện nhưng có thể giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện. Theo Tổ chức Y tế thế giới, vệ sinh tay được xem là liều "vacxin tự chế" rất đơn giản, hiệu quả, dễ thực hiện và có thể cứu sống hàng triệu người. Chỉ một động tác rửa tay sạch đã giảm tới 35% khả năng lây truyền vi khuẩn gây bệnh tiêu chảy làm tử vong hàng triệu người mỗi năm (1,9). Hiện nay, vấn đề vệ sinh tay tại bệnh viện chỉ mới được quan tâm trên đối tượng nhân viên y tế nhưng chưa được quan tâm trên đối tượng người nhà người bệnh. Trong khi đó, người nhà người bệnh, trong các sinh hoạt thiết yếu hằng ngày, cũng chính là một đối tượng dễ gây lây nhiễm các tác nhân từ môi trường trong bệnh viện cho chính bản thân mình và những người bệnh xung quanh. Thực tế tại Việt Nam, người nhà người bệnh thường đảm nhiệm các hoạt động hỗ trợ cho các người bệnh trong các sinh hoạt hằng ngày. Đây cũng chính là đối tượng cần được lưu tâm, hướng dẫn thực hành vệ sinh tay nhằm giảm thiểu các nguy cơ lây nhiễm gây nhiễm khuẩn bệnh viện. WHO cũng đã có khuyến cáo khuyến khích sự tham gia từ người nhà người bệnh đối với việc tăng cường vệ sinh tay trong công tác chăm sóc sức khỏe (10). Vì thế, câu hỏi đặt ra là tỷ lệ người nhà người bệnh có kiến thức đạt và thái độ tích cực trong công tác vệ sinh tay là bao nhiêu? Và một số yếu tố nào liên quan? Để nắm rõ thực trạng, từ đó, sẽ có những giải pháp đúng đắn và kịp thời, nâng cao tỷ lệ thực hành và hiệu quả của công tác vệ sinh tay và giảm tối đa tỉ lệ NKBV. Vì thế, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: "Khảo sát kiến thức, thái độ của người nhà người bệnh trong công tác thực hành vệ sinh tay tại bệnh viện Truyền máu Huyết học".

Mục tiêu nghiên cứu: *Xác định tỉ lệ người nhà người bệnh có kiến thức đạt và thái độ tích cực về vệ sinh tay và một số yếu tố liên quan tại các khoa lâm sàng bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2022.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu

Tất cả người nhà người bệnh chăm sóc và hỗ trợ trực tiếp các hoạt động hằng ngày của người bệnh trong thời gian người bệnh nằm viện tại các khoa lâm sàng bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Dân số chọn mẫu

Tất cả người nhà người bệnh chăm sóc và hỗ trợ trực tiếp các hoạt động hằng ngày của người bệnh trong thời gian người bệnh nằm viện tại 07 khoa lâm sàng (Hồi sức tích cực-chống độc, Huyết học Trẻ em 1, Huyết học Trẻ em 2, Huyết học người lớn 1, Huyết học người lớn 2, Huyết học người lớn 3, chăm sóc giảm nhẹ), Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Địa điểm

Các khoa lâm sàng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học

Thời gian

Tháng 03/2022 đến tháng 09/2022.

Phương pháp nghiên cứu: Cắt ngang mô tả

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu n = 385 người (làm tròn là 400 người) được xác định theo công thức như sau:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2}$$

(P: Tỷ lệ người nhà người bệnh có kiến thức đạt về vệ sinh tay. Ở đây, chúng tôi lấy giá trị P = 0,5). Chọn mẫu thuận tiện lấy tất cả đối tượng đủ điều kiện tham gia nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Tiêu chuẩn chọn vào: Người nhà người bệnh thực hiện các hỗ trợ trực tiếp cho các hoạt động hằng ngày của người bệnh trong thời gian người bệnh nằm viện tại 07 khoa lâm sàng; có tuổi > 18 tuổi; biết đọc, biết viết; chưa được khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn tập huấn và đồng ý tham gia nghiên cứu. Mỗi đối tượng chỉ chọn 1 lần duy nhất.

Tiêu chuẩn loại trừ: > 20% số câu hỏi khảo sát không có câu trả lời hoặc các bộ câu hỏi không được toàn vẹn (rách, nát, các câu trả lời mờ không đọc được…). Các trường hợp tái nhập viện sẽ không đưa vào khảo sát nếu đã được khảo sát trong lần nhập viện trước.

2.2. Phương pháp thu thập xử lý số liệu

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, vào buổi chiều các ngày làm việc, các điều tra viên thu thập số liệu thông qua bộ câu hỏi được soạn sẵn gửi trực tiếp đến các đối tượng đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

Bộ câu hỏi được xây dựng dựa trên hướng dẫn của Bộ Y tế, gồm 03 phần (thông tin cá nhân, phần kiến thức, phần thái độ) (1,2). Mỗi câu hỏi về kiến thức, thái độ đúng sẽ được 01 điểm, kiến thức đạt nếu tổng điểm kiến thức đạt ≥5/7 điểm, thái độ tích cực nếu tổng điểm phần thái độ đạt ≥5/7 điểm.

2.3. Phương pháp kiểm soát sai lệch

Tuân thủ việc chọn đối tượng theo tiêu chí chọn vào và loại ra.

Định nghĩa rõ ràng, cụ thể các biến số.

Tập huấn cho điều tra viên. Sau tập huấn điều tra viên đã nắm rõ phương pháp thu thập số liệu. Quy trình nghiên cứu được thực hiện nghiêm túc.

Bộ câu hỏi được soạn thảo bám sát mục tiêu nghiên cứu, với bố cục rõ ràng, câu hỏi ngắn gọn, đơn giản, dễ hiểu.

Giải đáp thắc rõ ràng các thắc mắc từ đối tượng nghiên cứu để tránh sai lệch thông tin

Tiến hành điều tra thử, khắc phục ngay những thiếu sót trong phiếu điều tra.

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1 và phân tích bằng Stata. Sử dụng phương pháp thống kê mô tả (tính tần số, tỷ lệ) và sử dụng kiểm định thống kê (chi bình phương/kiểm định chính xác Fisher) để xác định mức ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khảo sát được thực hiện trên 400 người (người nhà người bệnh) tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, thu được kết quả như sau:

Không có sự chênh lệch quá lớn trong nhóm tuổi, số lượng người được khảo sát thuộc nhóm tuổi < 40 có tỷ lệ cao hơn 3% so với nhóm tuổi ≥40. Đối tượng được khảo sát có tỷ lệ nữ nhiều hơn nam là 20%. Nhóm được khảo sát có trình độ học vấn Đại học/Sau đại học chiếm tỷ lệ thấp nhất, với tỷ lệ 24,4%. Đối tượng phân bố tương đối đều ở 07 khoa lâm sàng.

Bảng 1: Tỷ lệ người nhà người bệnh có kiến thức đúng về vệ sinh tay (n=400)

Nội dung	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Bộ phận trên nào trên cơ thể người là tác nhân quan trọng nhất lây truyền nhiễm khuẩn cho người bệnh?	319	79,8
Biện pháp rửa tay đúng cách bằng dung dịch cồn hoặc bằng xà phòng với nước gồm bao nhiêu bước?	234	58,5
Số lần nhân viên y tế có thể rửa tay bằng dung dịch cồn hoặc bằng xà phòng với nước trong 1 ngày là bao nhiêu?	351	87,8
Có mấy thời điểm bắt buộc phải rửa tay khi chăm sóc người bệnh?	211	52,78
Lượng dung dịch cồn cần đủ để cho 1 lần rửa tay là bao nhiêu?	249	62,3
Thời gian cần thiết cho 1 lần rửa tay với dung dịch cồn hoặc với xà phòng và nước là bao lâu?	258	64,5
Sắp xếp thứ tự 6 bước rửa tay theo quy định của Bệnh viện.	140	35,0
***Kiến thức đạt về thực hành vệ sinh tay**	**193**	**43,3**

Bảng 2: Tỷ lệ người nhà người bệnh có thái độ tích cực về vệ sinh tay (n=400)

Nội dung	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tôi thấy rửa tay trước khi chạm vào người bệnh sẽ đảm bảo an toàn cho người bệnh và hạn chế nguy cơ bị nhiễm khuẩn.	387	96,8
Tôi thấy rửa tay là lựa chọn tốt nhất để giảm sự lây truyền các vi khuẩn gây bệnh.	384	96,0
Tôi sẽ chẳng nói gì khi thấy người bệnh không rửa tay trước khi ăn hoặc trước khi cầm thuốc ống hoặc sau khi đi vệ sinh.	265	66,3
Tôi sẽ chẳng nói gì nếu bác sĩ, điều dưỡng không rửa tay trước khi thực hiện thăm khám hoặc trước khi tiêm truyền cho người bệnh.	316	79,0
Tôi sẽ chẳng nói gì nếu thấy người nhà người bệnh khác không tuân thủ rửa tay trước khi chạm vào người bệnh.	318	79,5
Tôi cảm thấy cần được bổ sung thêm kiến thức về thực hành rửa tay, điều này sẽ làm tôi biết và tuân thủ rửa tay tốt hơn.	362	90,5

Tôi thấy cần phải dán các poster khuyến khích rửa tay tại các vị trí dễ nhìn sẽ làm tăng tỷ lệ tuân thủ rửa tay trong Bệnh viện.	380	95,0
***Thái độ tích cực về thực hành vệ sinh tay**	**342**	**76,7**

Bảng 3: Mối liên quan giữa đặc điểm mẫu nghiên cứu với kiến thức về vệ sinh tay

Đặc điểm mẫu nghiên cứu		**Kiến thức**		**P_value***
		Đúng n (%)	**Không đúng n (%)**	
Nhóm tuổi (n=384)	< 40 tuổi	102 (51,3)	97 (48,7)	0,21
	≥ 40 tuổi	83 (44,9)	102 (55,1)	
Giới (n=400)	Nam	73 (46,5)	84 (53,5)	0,573
	Nữ	120 (49,4)	123 (50,6)	
Trình độ học vấn (n=393)	≤ Cấp 2	42 (29,4)	101 (70,6)	**<0,001**
	Cấp 3 – Cao đẳng	83 (53,9)	71 (46,1)	
	Đại học – Sau đại học	65 (67,7)	31 (32,3)	
Khoa lưu trú (n=400)	HSTC-CĐ	24 (70,6)	10 (29,4)	**0,022**
	HHTE1	26 (51,0)	25 (49,0)	
	HHTE2	28 (53,8)	24 (46,2)	
	CSGN	19 (32,8)	39 (67,2)	
	HHNL1	33 (53,2)	29 (46,8)	
	HHNL2	35 (44,9)	43 (55,1)	
	HHNL3	28 (43,1)	37 (56,9)	
Nghề nghiệp (n=392)	Nông dân/công nhân	25 (48,1)	27 (51,9)	**0,003**
	Công nhân viên chức	55 (65,5)	29 (34,5)	
	Buôn bán	23 (39,0)	36 (61,0)	
	Khác	86 (43,6)	111 (56,4)	

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiến thức về vệ sinh tay của người nhà người bệnh với trình độ học vấn, nghề nghiệp và khoa họ lưu trú.

Bảng 4: Mối liên quan giữa đặc điểm mẫu nghiên cứu với thái độ về vệ sinh tay.

Đặc điểm mẫu nghiên cứu		**THÁI ĐỘ**		**P_value***
		Đúng n (%)	**Không đúng n (%)**	
Nhóm tuổi (n=384)	< 40 tuổi	176 (88,4)	23 (11,6)	0,109
	≥ 40 tuổi	153 (82,7)	32 (17,3)	
Giới (n=400)	Nam	140 (89,2)	17 (10,8)	0,094
	Nữ	202 (83,1)	41 (16,9)	
Trình độ học vấn (n=393)	≤ Cấp 2	115 (80,4)	28 (19,6)	**0,037**
	Cấp 3 – Cao đẳng	139 (90,3)	15 (9,7)	
	Đại học – Sau đại học	85 (88,5)	11 (11,5)	

Khoa lưu trú (n=400)	HSTC-CĐ	31 (91,2)	3 (8,8)	0,304
	HHTE1	47 (92,2)	4 (7,8)	
	HHTE2	41 (78,8)	11 (21,2)	
	CSGN	48 (82,8)	10 (17,2)	
	HHNL1	54 (87,1)	8 (12,9)	
	HHNL2	63 (80,8)	15 (19,2)	
	HHNL3	58 (89,2)	7 (10,8)	
Nghề nghiệp (n=392)	Nông dân/công nhân	49 (94,2)	3 (5,8)	**0,004**
	Công nhân viên chức	79 (94,0)	5 (6,0)	
	Buôn bán	49 (83,1)	10 (16,9)	
	Khác	157 (79,7)	40 (20,3)	

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiến thức về vệ sinh tay của người nhà người bệnh với trình độ học vấn, nghề nghiệp của họ.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu đánh giá kiến thức và thái độ về thực hành vệ sinh tay trên 400 đối tượng người nhà người bệnh đang chăm sóc người thân điều trị nội trú tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Kết quả ghi nhận:

Đối tượng người nhà người bệnh có kiến thức đúng ở mức tương đối, chiếm 43,3%. Bệnh viện đã triển khai thực hiện việc tư vấn về công tác vệ sinh tay cũng như tư vấn những kiến thức cơ bản: phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện cho người bệnh, người nhà trước khi nhập viện. Tuy nhiên, nghiên cứu này có một số câu hỏi khảo sát kiến thức chuyên biệt về vệ sinh tay, yêu cầu đối tượng phải có kiến thức sâu. Do đó, kiến thức ở đối tượng này vẫn còn hạn chế là hoàn toàn phù hợp.

Trong quá trình tìm hiểu và kiểm tra thực tế, nhóm nghiên cứu ghi nhận một số nguyên nhân dẫn đến kiến thức đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay thấp ở nhóm đối tượng này: Người nhà người bệnh quên kiến thức đã được tư vấn; Có trường hợp chưa được tư vấn hoặc tái nhập viện nên không được khoa tư vấn lại; Chưa nêu được tầm quan trọng, cũng như những ảnh hưởng nếu không tuân thủ vệ sinh tay đúng cách; Một vấn đề quan trọng là công tác truyền thông về vệ sinh tay chưa được triển khai thực hiện tốt. Đây cũng là vấn đề có thể xem là cốt yếu, vì thế, cần triển khai công tác truyền thông thông qua việc thiết kế các poster, video gần gủi, bắt mắt để dán/chiếu ở vị trí sảnh chờ, thang máy và những vị trí người bệnh, người nhà người bệnh dễ quan sát. Và theo đánh giá của các chuyên gia thì truyền thông là kênh quan trọng để phổ biến kiến thức đến tất cả mọi người.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Hầu hết đối tượng nghiên cứu không trả lời được thứ tự 6 bước rửa tay, tỷ lệ trả lời đúng chỉ chiếm 35%. Ngoài thực hiện đúng các thời điểm vệ sinh tay thì việc thực hiện đúng 6 bước trong quy trình rửa tay cũng rất quan trọng, các khảo sát trên thế giới, cũng như ở Việt Nam và tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học cho thấy: Rửa tay không đúng quy trình, không đúng bước sẽ còn sự hiện diện của vi khuẩn trên bề mặt bàn tay. Vì thế, khi tư vấn hoặc tập huấn cần nhấn mạnh tầm quan trọng của việc rửa tay đúng quy trình.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, đối tượng có thái độ đúng về vệ sinh tay cao

(76,7%). Kết quả này phù hợp với kết quả trên, khi họ có kiến thức tốt thì xu hướng họ quan tâm đến vấn đề này càng cao. Điều này cho thấy việc mong muốn thực hiện vệ sinh tay đúng cách, đúng thời điểm để đảm bảo an toàn cho người bệnh ở nhóm đối tượng này là rất lớn. Đồng thời, kết quả này phù hợp với thực trạng tại bệnh viện cũng như thực trạng xã hội hiện nay, sau đại dịch Covid-19 có lẽ vấn đề vệ sinh tay đã được phổ biến rộng rãi không chỉ ở đối tượng nhân viên y tế.

Đa số các ý kiến đồng ý cao nhất cho rằng *"Cần phải bổ sung thêm kiến thức thực hành vệ sinh tay",* cũng như "*Cần dán các poster khuyến khích rửa tay tại các vị trí dễ nhìn sẽ làm tăng tỷ lệ tuân thủ rửa tay"*. Như nhóm nghiên cứu đã trình bày, công tác tuyên truyền vệ sinh tay trong Bệnh viện đến các đối tượng này hiện còn hạn chế, vì thế cần sớm triển khai và đẩy mạnh công tác truyền thông về vệ sinh tay thông qua những poster, tranh ảnh, video để những kiến thức này được tất cả người bệnh, người nhà tiếp cận, nắm rõ.

Bên cạnh đó, một số ý kiến cho rằng "*Họ sẽ không nói gì khi thấy người nhà khác hoặc nhân viên y tế không tuân thủ rửa tay trước khi đụng chạm vào người bệnh"*. Điều này có thể là do việc lo ngại khi nêu ý kiến sẽ gây mất lòng người khác, lo sợ nhân viên y tế "để ý" vì đang được điều trị và chăm sóc tại khoa. Tuy nhiên, đây là một suy nghĩ có phần chủ quan của đối tượng người nhà người bệnh, việc góp ý, hỗ trợ để đảm bảo an toàn cho người bệnh là phương hướng chung từ phía cấp Lãnh đạo đến nhân viên. Vì vậy, khi tư vấn hoặc tập huấn kiến thức vệ sinh tay, Ban phụ trách khoa và khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn cần giải thích và nêu rõ vấn đề này, đây cũng là đối tượng quan trọng hỗ trợ việc giám sát thực hành vệ sinh tay trên nhân viên y tế.

So sánh tỷ lệ kiến thức đúng và thái độ tích cực về vệ sinh tay ở đối tượng người nhà người bệnh thấp hơn nhiều so với đối tượng là nhân viên y tế (2-8). Điều này là do đối tượng nhân viên y tế là nhóm đối tượng ổn định hơn so với đối tượng là người nhà người bệnh, được quan tâm nhiều hơn về vấn đề vệ sinh tay, được tập huấn, đào tạo liên tục và nhắc lại hàng năm cũng như triển khai nhiều hoạt động giúp nâng cao ý thức trên nhóm đối tượng này: tổ chức cuộc thi vệ sinh tay, phát động phong trào vệ sinh tay hàng năm, tham gia thi poster vệ sinh tay, được giám sát công tác vệ sinh tay thường xuyên và phản hồi trực tiếp. Vì thế việc bổ sung kiến thức vệ sinh tay cho nhóm đối tượng này là rất cần thiết.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiến thức vệ sinh tay với trình độ học vấn của đối tượng người nhà người bệnh được khảo sát. Người có trình độ cấp 3-cao đẳng có kiến thức đúng cao gấp 2,8 lần (KTC 95%, 1,74-4,54) so với người có trình độ ≤ cấp 2. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Người có trình độ đại học-sau đại học có kiến thức đúng cao gấp 5 lần (KTC 95%, 2,88-8,82) so với người có trình độ ≤ cấp 2. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này có thể giải thích là khi được tư vấn vệ sinh tay trước khi nhập viện điều trị, nhóm có trình độ học vấn cao sẽ có khả năng tiếp thu nhanh hơn so với nhóm có trình độ học vấn thấp. Ngoài ra, họ

cũng có thể tự tìm hiểu các thông tin liên quan đến việc đảm bảo an toàn cho người bệnh (người thân) tránh khỏi nguy cơ nhiễm khuẩn.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiến thức vệ sinh tay với khoa lưu trú của đối tượng người nhà người bệnh được khảo sát (p=0,022), đối tượng có kiến thức đúng ở các khoa bệnh nặng cao hơn so với các khoa khác. Điều này có thể do tại các khoa bệnh nặng, sự quan tâm, lo lắng đến người bệnh cao hơn nên khả năng tự tìm hiểu thông tin cũng như sự lưu ý với các vấn đề mà nhân viên y tế tư vấn cao hơn.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiến thức vệ sinh tay với nghề nghiệp của đối tượng người nhà người bệnh được khảo sát (p=0,003). Điều này phù hợp với kết quả trên, nghề nghiệp và trình độ cũng có mối tương quan với nhau.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thái độ vệ sinh tay với trình độ học vấn, nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu (p<0,05). Người có trình độ học vấn càng cao thì có thái độ đúng trong công tác vệ sinh tay càng cao, trong khi đó nhóm trình độ học vấn càng cao cũng có kiến thức đúng về vệ sinh tay càng cao như phân tích ở trên. Vậy điều này cho thấy kiến thức và thái độ trong vệ sinh tay có tỷ lệ thuận với nhau. Khi một đối tượng có được kiến thức đúng thì họ sẽ nhìn nhận được (thái độ) tầm quan trọng của công tác vệ sinh tay trong chăm sóc người bệnh được tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

5.1. Kiến thức, thái độ của người nhà người bệnh về thực hành vệ sinh tay.

Tỉ lệ người nhà người bệnh có kiến thức đạt về thực hành vệ sinh tay là 43,3%.

Tỉ lệ người nhà người bệnh có thái độ tích cực về thực hành vệ sinh tay là 76,7%.

5.2. Các yếu tố liên quan đến kiến thức, thái độ về thực hành vệ sinh tay của người nhà người bệnh

Có mối liên quan giữa kiến thức về thực hành VST với trình độ, khoa lưu trú, nghề nghiệp của người nhà người bệnh tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Và có mối liên quan giữa thái độ về thực hành VST với trình độ, nghề nghiệp của người nhà người bệnh tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

VI. KIẾN NGHỊ

Các khoa lâm sàng cần phải tư vấn cụ thể hơn những kiến thức cơ bản về thực hành vệ sinh tay cho người bệnh, người nhà người bệnh khi họ nhập viện điều trị và cần nêu rõ tầm quan trọng của việc vệ sinh tay trong phòng ngừa nhiễm khuẩn bệnh viện.

Khi có sự thay đổi người nhà hỗ trợ chăm sóc người bệnh, Ban phụ trách khoa cần phải tư vấn về kiến thức thực hành vệ sinh tay cho người nhà mới.

Khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn tổ chức tập huấn kiến thức định kỳ (02 lần/năm) về vệ sinh tay nói riêng và kiến thức về phòng ngừa, kiểm soát nhiễm khuẩn nói chung cho đối tượng người nhà người bệnh trên toàn Bệnh viện.

Hội đồng Kiểm soát nhiễm khuẩn cần thiết kế poster, video về vệ sinh tay để dán/chiếu ở những vị trí người bệnh, người nhà người bệnh dễ quan sát nhằm phổ biến, tuyên truyền đến người bệnh, người nhà người bệnh về kiến thức và tầm quan trọng

của công tác vệ sinh tay trong phòng ngừa, kiểm soát nhiễm khuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn phòng ngừa chuẩn trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. 2012.
2. **Bộ Y tế.** Tài liệu đào tạo phòng và kiểm soát nhiễm khuẩn. Bộ Y tế - Cục Quản lý khám chữa bệnh, Hà Nội. 2012
3. **Dương Duy Quang, Nguyễn Thị Liên.** Kiến thức, thái độ và hành vi về vệ sinh tay thường quy của nhân viên y tế tại các khoa lâm sàng bệnh viện Đa khoa Định Quán năm 2015. Đề tài cấp cơ sở 2015.
4. **Hoàng Thị Hiền, Lã Ngọc Quang, Trần Quang Huy.** Kiến thức, thái độ và thực hành vệ sinh tay thường quy và một số yếu tố liên quan của nhân viên y tế tại bệnh viện đa khoa Hòe Nhai năm 2015. Tạp chí Y tế công cộng 3/2016, 40(1):109-116.
5. **Nguyễn Thị Bông, Nguyễn Thị Kim Phượng, Nguyễn Hoàng Thảo.** Kiến thức, thực hành tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế tại bệnh viện Xuyên Á năm 2017. Thời sự y học 12/2017; 60-63.
6. **Trần Thái Phúc, Tăng Thị Hảo.** Kiến thức, thái độ và thực hành vệ sinh tay thường quy của điều dưỡng viên tại bệnh viện Nhi Thái Bình năm 2020. Y học cộng đồng 2021; 63(2): 123-124.
7. **Masood Hussain Rao, et al.** Assessment of Knowledge, Attitude and Practices Pattern of Hand Washing in Some Major Public Sector Hospitals of Pakistan. Pakistan Journal of Medical Research 2012, 51 (3): 76-82.
8. **Nobile CG, Montuori P, Diaco E, Villari P.** Healthcare personnel and hand decontamination intensive care units: knowledge, attiudes, and behavior in Italy. Journal of hospital infection 2002, 51 (3): 32-226.
9. **World Health Organization.** Prevention of hospital-acquired infections. Department of Communicable Disease, Surveillance and Response, A practical guide 2nd edition. 2002.
10. **World Health Organization.** Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. A World Alliance for Safer Health Care. 2009.

BÁO CÁO CÁC TRƯỜNG HỢP NHIỄM BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Lê Ngọc My[1], Nguyễn Thị Hồng Uyên[1], Lê Thị Nguyệt Thanh[1], Lê Kim Ngọc Giao[1,2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Burkholderia pseudomallei* là trực khuẩn Gram âm, gây ra bệnh melioidosis (Whitmore) - biểu hiện lâm sàng có thể rất đa dạng, từ nhiễm trùng tại chỗ đến sốc nhiễm trùng. Bệnh cần chẩn đoán sớm, điều trị dài ngày, tỷ lệ tử vong cao và dễ tái phát. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Báo cáo hàng loạt ca. Mô tả các đặc điểm vi sinh, lâm sàng của bệnh nhân nhiễm *Burkholderia pseudomallei* tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/01/2019 đến ngày 31/9/2021. **Kết quả**: Báo cáo 4 ca bệnh nhiễm *Burkholderia pseudomallei* tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học ghi nhận: nam mắc nhiều hơn nữ, nhập viện chủ yếu vào mùa mưa, ở vùng Đông Nam Bộ, cả 4 trường hợp kháng sinh đồ nhạy cảm tốt với colistin, amikacin, amoxicilline – clavunate, trimethoprim/sulfamethoxazole. **Kết luận**: Hầu hết các bệnh nhân đều đáp ứng tốt với điều trị và *Burkholderia pseudomallei* nhạy tốt 100% với các kháng sinh được khuyến cáo. Cần có sự quan tâm kiểm tra việc tuân thủ điều trị duy trì để hạn chế tái phát.

Từ khóa: *Burkholderia pseudomallei*, Melioidosis.

SUMMARY

CASE SERIES OF BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: *Burkholderia pseudomallei* is a Gram-negative bacillus causing by Melioidosis (Whitmore's disease). Clinical signs can range widely, from infection in situ to septic shock. Early diagnosis of Melioidosis is recommended due to the disease's demand for maintained medical attention, high mortality rate and propensity for recurrence. **Materials and method**: Case series. Describe the microorganism's biological and clinical characteristics of patients diagnosed with Burkholderia pseudomallei at the Blood Transfusion Hematology Hospital from January 01, 2019, to September 31, 2021. **Result**: Four cases of *Burkholderia pseudomallei* infection at the Blood Transfusion and Hematology Hospital noted: Men are contracting *B.pseudomonallei* at a higher rate than women, hospitalised mainly in the rainy season, in the Southeast region. All 4 cases showed susceptibility to colistin, amikacin, amoxicilline – clavunate, trimethoprim/sulfamethoxazol. **Conclusion**: Patients majorly responded positively to treatments, and the bacterium *Burkholderia pseudomallei* was entirely responsive to prescribed antibiotics. To prevent a recurrence, it is still necessary to undergo regular medical exams in treatment compliance.

Keywords: *Burkholderia pseudomallei*, Melioidosis.

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2]*Đại học Y Dược TP.HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc My
ĐT: 0332587182
Email. myln@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 23/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Burkholderia pseudomallei là trực khuẩn Gram âm, gây ra bệnh Melioidosis (Whitmore) - ước tính mỗi năm có khoảng 90.000 người tử vong [1]. Phương pháp giúp chẩn đoán xác định hiện nay là nuôi cấy, tuy nhiên Burkholderia pseudomallei có thể bị xác định nhầm thành loài khác như Burkholderia cepacia, Burkholderia gladioli hoặc thậm chí là Pseudomonas. Nếu được phát hiện sớm và điều trị kháng sinh phù hợp, bệnh thường có tiên lượng tốt [2].

Biểu hiện lâm sàng của nhiễm trùng Burkholderia pseudomallei có thể rất đa dạng, từ nhiễm trùng tại chỗ đến sốc nhiễm trùng với các biểu hiện toàn thân nghiêm trọng. Viêm phổi là biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất chiếm hơn một nửa số trường hợp, sau đó là nhiễm trùng sinh dục, tiết niệu, nhiễm trùng da và áp xe nội tạng sâu [3]. Tất cả các nhóm tuổi đều có thể phát triển bệnh melioidosis, nhưng tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở độ tuổi từ 40 đến 60 với khoảng 75–81% trường hợp xuất hiện trong mùa mưa. Bệnh phổ biến hơn ở các vùng nông thôn và chủ yếu ảnh hưởng đến những người tiếp xúc thường xuyên với đất và nước. Các yếu tố nguy cơ gồm đái tháo đường, nghiện rượu, bệnh thận mạn tính, bệnh gan mạn tính, bệnh ác tính, bệnh mô liên kết và phương pháp điều trị ức chế miễn dịch, bao gồm cả steroid. Nếu không được điều trị, bệnh có tỷ lệ tử vong cao tới 95% và tỷ lệ 50% ngay cả sau khi điều trị bằng kháng sinh. Phác đồ kháng sinh thông thường bao gồm tấn công bằng ceftazidime tĩnh mạch kéo dài và duy trì bằng trimethoprim/sulfamethoxazole đường uống [1],[4].

Bệnh nhân huyết học hầu hết phải sử dụng hóa trị liệu, thuốc ức chế miễn dịch. Nhóm bệnh nhân này luôn phải đối mặt với tình trạng nhiễm trùng rất cao, việc phát hiện sớm nhiễm trùng và dùng kháng sinh hiệu quả là biện pháp duy nhất nhằm cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Tại Việt Nam, vẫn còn hạn chế trong báo cáo ca nhiễm Burkholderia pseudomallei do bệnh hiếm gặp, đặc biệt chưa thấy những báo cáo nhiễm Burkholderia pseudomallei trên bệnh nhân có bệnh lý huyết học. Vì vậy, chúng tôi tiến hành mô tả các đặc điểm lâm sàng của những ca bệnh nhiễm Burkholderia pseudomallei tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, nhằm xác định chính xác tác nhân gây bệnh và đưa ra liệu pháp điều trị thích hợp kịp thời.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân có mẫu bệnh phẩm được phân lập và định danh ra Burkholderia pseudomallei tại khoa vi sinh Bệnh viện Truyền máu huyết học từ ngày 01/01/2019 đến ngày 31/09/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân có mẫu máu hoặc phết dịch vô trùng được phân lập và định danh ra Burkholderia pseudomallei, có thực hiện kháng sinh đồ, có hồ sơ bệnh án, được điều trị kháng sinh và theo dõi đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có mẫu phân lập nghi ngờ tạp nhiễm, ngoại nhiễm.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Báo cáo hàng loạt ca

2.3. Phương pháp thực hiện

Thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án.

Phương pháp phân lập vi khuẩn Burkholderia pseudomallei từ các bệnh phẩm theo quy trình của khoa Vi sinh – Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Định danh và kháng sinh đồ tự động bằng máy

Phoenix M50. Burkholderia pseudomallei là trực khuẩn Gram âm di động với hình dạng "chốt an toàn", oxidase dương, định danh: Burkholderia pseudomallei với khuẩn lạc đặc trưng trên thạch máu (nhỏ, mịn, hình trứng ốp la) và thạch MacConkey (khuẩn lạc nhỏ, mịn, không lên men sau khi ủ qua đêm, chuyển sang màu hồng với ánh kim loại sau 48 giờ và nhăn nheo sau 96 giờ ủ. Kháng sinh đồ đĩa giấy: colistin, amikacin, amoxicilline – clavunate, trimethoprim/sulfamethoxazole. Đọc kết quả kháng sinh đồ theo hướng dẫn của Viện Tiêu chuẩn về lâm sàng và xét nghiệm của Hoa Kỳ (CLSI).

2.4. Phân tích thống kê: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel.

III. TRƯỜNG HỢP CA BỆNH

Từ ngày 01/01/2019 đến ngày 31/9/2021, chúng tôi thu thập được 4 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm Burkholderia pseudomallei vào mẫu nghiên cứu.

3.1. Ca lâm sàng 1

Bệnh nhân nam, 73 tuổi, nghề nghiệp hưu trí, nhập viện vào tháng 9/2020. Tiền căn: Alpha Thalassemia/Tăng tiểu cầu tiên phát đang điều trị Hydoxy-urea/Đái tháo đường týp 2 đang điều trị. Cách nhập viện 2 ngày bệnh nhân sốt cao lạnh run, không đáp ứng thuốc hạ sốt nhập Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Qua thăm khám lâm sàng ghi nhận: da niêm hồng, tim đều, phổi không ra, sốt 39^{o}C, lách to, gan và hạch kích thước trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân được điều trị với kháng sinh kinh nghiệm ceftazidime và amikacin đường tĩnh mạch.

Công thức máu: Hb:5.2g/dL; PLT: 260 K/uL; WBC/Neu: 13.75/12.17 K/uL (thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc, bạch cầu tăng, neutrophil ưu thế), CRP: 153.82 mg/dl, glucose: 8.61 mmol/L, AST/ALT: 40/57 U/L, Creatinin: 132 umol/L. X-Quang không thấy tổn thương phổi, siêu âm không thấy u hạch. Bệnh nhân cấy máu dương tính sau 1 ngày 5 tiếng với Burkholderia pseudomallei. Kháng sinh đồ của mẫu cấy máu: kháng colistin, amikacin và nhạy cảm với amoxicilline – clavunate, ceftazidime, imipenem và trimethoprim/sulfamethoxazole.



Hình 1. Burkholderia pseudomallei trên thạch MacConkey

Bệnh nhân được ngưng amikacin, điều trị tiếp tục với ceftazidime và đáp ứng tốt: bệnh nhân hạ sốt, cấy máu âm tính 2 lần, CRP giảm nhanh. Sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân xuất viện và được chỉ định trimethoprim/ sulfamethoxazole uống liều duy trì và tái khám tại bệnh viện Bệnh nhiệt đới.

Sau 2 tháng, bệnh nhân tái nhập viện vì sốt và cấy máu dương với Burkholderia pseudomallei do bệnh nhân không tuân thủ kháng sinh duy trì. Sau 7 ngày điều trị với ceftazidime, bệnh nhân được điều trị duy trì với trimethoprim/sulfamethoxazole trong vòng 6 tháng.

3.2. Ca lâm sàng 2

Bệnh nhân nữ 51 tuổi, nghề nghiệp nội trợ, nhập viện vào tháng 10/2020 vì sốt cao, cẳng tay sưng đau. Tiền căn: Đái tháo đường đang điều trị, hội chứng Cushing do thuốc/ Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch phụ thuộc medrol liều cao 56 mg/ngày điều trị và tái khám thường xuyên.

Khám lâm sàng: bệnh nhân tỉnh, sốt 38^{o}C, mạch: 155 l/p, HA: 100/60 mmHg, SpO2: 97%, niêm hồng vừa, bầm da rải rác, phổi thô, gan lách không sờ chạm, cổ mềm không dấu thần kinh khu trú, cẳng tay phải sưng, nóng, đỏ, đau. Điều trị kháng sinh kinh nghiệm: piperacilline/ tazobactam và vancomycin.

Sau hai giờ nhập viện, huyết áp bệnh nhân tụt: 85/50 mmHg, mạnh nhanh, niêm hồng chi lạnh, SpO2: 93%/khí trời, tri giác lơ mơ chuyển hồi sức tích cực. Điều trị thở oxy 3l/p; kháng sinh tĩnh mạch: Imipenem + Vancomycin, bù dịch, vận mạch, hạ đường huyết.

Cận lâm sàng: Công thức máu: Hb: 10.8 g/dl; PLT: 48 K/uL; WBC/Neu: 16.73/15.73 K/uL; Glucose máu tăng (34.84 mmol/L); CRP tăng cao (443.26 mg/L); creatinine tăng (235 umol/L); lactate máu tăng (3.19 mmol/L); ALT/AST tăng (73.07/111.01 U/L); kèm rối loạn điện giải. Siêu âm: xuất huyết gian cơ cẳng tay phải. X - Quang: đốm mờ rải rác 2 phế trường. Cấy máu dương Burkholderia pseudomallei. Kháng sinh đồ: nhạy cảm với amoxicilline – clavunate, ceftazidime, imipenem và trimethoprim/ sulfamethoxazole.

Chẩn đoán: Hạ huyết áp/Theo dõi sốc nhiễm trùng/Viêm phổi/Theo dõi suy thận cấp/Xuất huyết giảm tiểu cầu mạn tính lệ thuốc corticoid liều cao/ Tăng đường huyết cấp cứu/ Đái tháo đường týp 2/ Viêm mô tế bào cẳng tay trái.

Diễn tiến sau 24 giờ điều trị: Bệnh nhân tỉnh, đừ, mạch: 142 l/ph, huyết áp 100/60 mmHg, nhiệt độ: 36,7^{o}C, SpO_2: 97 %/oxy 3 l/ph, tim đều nhanh, mạch nhanh, bắt rõ, phổi ran nổ rải rác, bụng mềm, cổ mềm, không dấu thần kinh định vị. Người nhà xin chuyển bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh để điều trị tiếp. Không rõ tình trạng bệnh nhân sau chuyển viện.

3.3. Ca lâm sàng 3

Bệnh nhân nam 73 tuổi, nghề nghiệp hưu trí, nhập viện vì sốt cao. Cách nhập viện 3 tuần bệnh nhân sốt khám tại bệnh viện tuyến cơ sở xét nghiệm cận lâm sàng ghi nhận bất thường, chuyển bệnh viện Truyền máu Huyết học được chẩn đoán: theo dõi hội chứng thực bào máu. Ngày nhập viện bệnh nhân sốt cao 39 độ, lạnh run, không ho, không khó thở. Tiền căn: Tăng huyết áp, điều trị Bisoprolol 2.5mg 1 viên/ngày; Viêm gan siêu vi C mạn chẩn đoán tại bệnh viện Bệnh nhiệt đới.

Khám lâm sàng: bệnh nhân tỉnh, sốt 38^{o}C, niêm hồng vừa, bầm da rải rác, phổi thô, gan lách không sờ chạm, cổ mềm không dấu thần kinh khu trú. Bệnh nhân được điều

trị kháng sinh kinh nghiệm ceftazidime và amikacin.

Cận lâm sàng ghi nhận: Hb 10.5 g/dl; PLT: 132 k/uL, WBC/Neu: 2.78/1.69 k/uL, CRP: 18.57 mg/dl (tăng). Cấy máu: dương tính Pseudomonas pseudoalcaligenes và Burkholderia pseudomallei. Kháng sinh đồ nhạy cảm với amoxicilline – clavunate, ceftazidime, imipenem và trimethoprim/ sulfamethoxazole.Tủy đồ: Có hiện tượng thực bào. Sinh thiết tủy: Mật độ tủy khoảng 40%, có hình ảnh loạn sinh tủy.

Chẩn đoán: Nhiễm trùng huyết gram âm/ theo dõi loạn sinh tủy thứ phát do nhiễm trùng/ Tăng huyết áp/ Viêm gan siêu vi C mạn. Sau 7 ngày điều trị với ceftazidime, bệnh nhân tình trạng lâm sàng ổn, hết sốt, cấy máu âm tính 2 lần, CRP giảm (9.39 mg/dl). Bệnh nhân xuất viện và được điều trị duy trì với amoxicillin/clavulanic trong vòng 6 tháng.

3.4. Ca lâm sàng 4

Bệnh nhân nam 45 tuổi, nghề nghiệp: nông dân. Bệnh nhân nhập viện vì sốt 1 tuần nay khám tại bệnh viện tuyến cơ sở xét nghiệm giảm ba dòng tế bào máu/ theo dõi suy tủy chuyển bệnh viện Truyền máu Huyết học. Tiền căn: Đái tháo đường type 2 chẩn đoán 1 năm nay, tái khám và điều trị thường xuyên tại bệnh viện tỉnh với Metformin.

Khám lâm sàng ghi nhận: Bệnh nhân tỉnh tiếp xúc được, sốt 39 độ, mạch huyết áp ổn, niêm hồng nhạt, tim đều, ran nổ hai đáy phổi, bụng mềm, lách to độ II, cổ mềm, không dấu thần kinh định vị.

Xét nghiệm lúc nhập viện: Hb: 5.2 g/dl; PLT: 16 K/uL, WBC/Neu: 0.92/0.61 K/uL, CRP tăng (319.14 mg/L), Glucose máu tăng (9.07 mmol/L). Tủy đồ: Hiện tượng thực bào máu. Cấy máu dương Burkholderia pseudomomallei. X – Quang thâm nhiễm rải rác hai phế trường. Siêu âm: Lách to, gan to.

Chẩn đoán: Theo dõi Hội chứng thực bào máu thứ phát sau nhiễm trùng/ Đái tháo đường type 2. Hướng xử trí: Kháng sinh tĩnh mạch ceftazidime và amikacin, truyền chế phẩm máu. Bệnh nhân ổn, hết sốt sau 3 ngày điều trị kháng sinh, CRP giảm, cấy máu âm tính. Sau 6 ngày điều trị, bệnh nhân xin xuất viện và tiếp tục điều trị duy trì với Cotrim uống 3 – 6 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Từ ngày 1/1/2019 đến ngày 31/09/2021, chúng tôi thu thập được 4 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm Burkholderia pseudomallei. Bệnh nhân nhiễm Burkholderia pseudomallei tại bệnh viện Truyền máu Huyết học có tuổi dao động từ 45 – 75 tuổi. Tương tự với nghiên cứu tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới của Trần Đăng Khoa - độ tuổi nhiễm bệnh từ 40 – 60 tuổi, chiếm 60% và nghiên cứu kéo dài 12 năm của nhóm tác giả thuộc Đại học quốc gia Singapore từ năm 2003-2014, có độ tuổi trung vị là 51,4 tuổi, bệnh nhân đều là nam giới (80.4%) [5],[6]. Trong báo cáo của chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp nhiễm là nam và 1 trường hợp là nữ, ghi nhận số bệnh nhân nhiễm Burkholderia pseudomallei phân bố chủ yếu ở nam nhiều hơn ở nữ.

Bệnh nhân đều nhập viện chủ yếu vào mùa mưa của miền Nam thời điểm từ tháng 5 đến tháng 11. Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, trong 4 ca bệnh thì chỉ ghi nhận 1 trường hợp làm nông dân – có tiếp xúc với đất – nước, 3 trường hợp không xác định nghề nghiệp có tiếp xúc đất nước (nội trợ, hưu trí). Và có tới 3 trong 4 trường hợp bệnh nhân sinh sống ở khu vực Đông Nam bộ (Bình Dương, Thành phố Hồ Chí Minh),

giống với nghiên cứu của Trần Đăng Khoa [5].

Trong báo cáo của Cheng và Currie về bệnh Meliodosis và nghiên cứu của Trần Đăng Khoa cũng chỉ ra rằng Đái tháo đường là bệnh nền thường gặp nhất của bệnh nhân nhiễm Burkholderia pseudomallei [4],[5]. Các ca bệnh của chúng tôi đều có yếu tố nguy cơ bệnh lý đái tháo đường tuýp 2 (¾ ca bệnh). Ngoài ra, trên cơ địa bệnh nhân tại bệnh viện Truyền máu Huyết học đa phần đều có bệnh lí nền huyết học phải sử dụng thuốc ức chế miễn dịch hoặc hóa trị liệu nên cả 4 ca bệnh trong báo cáo đều có yếu tố nguy cơ cao nhiễm Burkholderia pseudomallei như: Alpha Thalassemia và suy tủy xương không đặc hiệu, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch phụ thuộc corticoid liều cao.

Cả 4 ca bệnh báo cáo, lí do nhập viện chính là sốt cao, tương tự với nghiên cứu của Trần Đăng Khoa thấy 100% bệnh nhân vào viện với triệu chứng sốt [5]. Và một vài trường hợp trong nghiên cứu này có nguyên nhân đi kèm là ho đàm và sưng đau cẳng tay phải. Với biểu hiện sốt, ở thời điểm nhập Bệnh viện Truyền máu Huyết học, thời gian sốt ngắn nhất là 2 ngày, dài nhất là 30 ngày. Đa phần các trường hợp nhập viện sau khi sốt trên 7 ngày. Tất cả các ca cho thấy các bệnh nhân đều có Nhiễm trùng huyết (NTH) và tổn thương 1 cơ quan, đặc biệt một trường hợp có NTH tổn thương ≥ 2 cơ quan đi kèm với sốc nhiễm trùng. Đặc biệt ở nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận một trường hợp bệnh nhân có tái nhiễm với Burkholderia pseudomallei trong vòng 2 tháng.

Với tình trạng nhiễm trùng vào thời điểm nhập viện nên các bệnh nhân có công thức máu hầu như tăng bạch cầu hoặc giảm bạch cầu, ưu thế là bạch cầu đa nhân trung tính, CRP của tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều tăng cao, thấp nhất là hơn 8.47 mg/L và cao nhất tới 443 mg/L. Tiền căn của các bệnh nhân được chẩn đoán Đái tháo đường tuýp 2 đang điều trị; glucose máu của các bệnh nhân trong nghiên cứu đều tăng cao dao động từ 5.99 mmol/L đến 34.84 mmol/L. Một ca bệnh có biểu hiện suy chức năng gan và thận do sốc nhiễm trùng.

Viêm phổi là triệu chứng được báo cáo nhiều nhất (51-61%) [2]; tương tự với nghiên cứu ở Úc (58%), Thái Lan (45%), Malaysia (58%) [7]. Tổn thương có nhiều hình ảnh đa dạng, nhiều trường hợp nhầm lẫn với hình ảnh lao hay u phổi [3],[8],[6],[9]. Trong 4 ca thu thập được có 2 ca bệnh nhân có hình ảnh đốm mờ ở hai phế trường gợi ý viêm phổi. Ngoài ra siêu âm bụng của các bệnh nhân không ghi nhận có áp xe tạng hay mô mềm. Trường hợp bệnh có sưng nóng đỏ đau vùng cẳng tay trái được siêu âm mô mềm ghi nhận xuất huyết lớp gian cơ.

Cấy máu dương là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán mắc bệnh Meliodiosis. Trong 24 giờ đầu, khúm mọc còn yếu, đến giờ thứ 48, khúm được chạy định danh bằng máy BD Phoenix M50 ra Burkholderia cepaciae complex. Do khúm khuẩn và nhuộm soi có hình dạng gợi ý Burkholderia pseudomallei nên khoa đặt thêm đĩa giấy kháng sinh dựa trên hướng dẫn của Viện Chuẩn thức lâm sàng và Xét nghiệm Mỹ (CLSI M02-A12), kết quả ghi nhận Burkholderia pseudomallei nhạy cảm với amoxiciline – clavunate và kháng colistin, amikacin [10].

Mặc dù Burkholderia pseudomallei kháng tự nhiên với nhiều nhóm kháng sinh, tuy nhiên trong những nghiên cứu trong nước và quốc tế, những kháng sinh được CLSI khuyến cáo hầu như còn nhạy rất tốt với chủng vi khuẩn này, ở nghiên cứu của Trần

Đăng Khoa tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới các nhóm kháng sinh ceftazidime, imipenem, doxycycline và trimethoprim – sulfamethoxazole nhạy 100%, ở nghiên cứu của Úc, 100% nhạy với ceftazidime, meropenem. Theo nghiên cứu của Darwin trên 170 chủng phân lập, kháng ceftazidim chỉ xuất hiện trên 1 ca bệnh [4],[5],[9]. Cả 4 ca bệnh tại bệnh viện chúng tôi đều nhạy cảm với amoxicilline – clavunate, ceftazidime, imipenem và trimethoprim/sulfamethoxazole. Các bệnh nhân đáp ứng tốt với kháng sinh, lâm sàng cải thiện trong vòng 48 giờ sử dụng kháng sinh, CRP giảm, cấy máu âm tính 2 lần. Ghi nhận trường hợp 1 ca sốc nhiễm trùng diễn tiến nhanh, suy đa cơ quan, chuyển Bệnh viện Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh. Ghi nhận trường hợp 1 ca sốc nhiễm trùng và suy đa cơ quan chuyển Bệnh viện Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh. Ghi nhận 1 ca bệnh tái phát B. pseudomallei sau 2 tháng do không tuân thủ điều trị kháng sinh duy trì.

V. KẾT LUẬN

Burkholderia pseudomallei là trực khuẩn Gram âm gây bệnh Meliodosis (Whitmore), bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng dễ nhầm lẫn với các bệnh khác, tỉ lệ tử vong do sốc nhiễm trùng cao. Bệnh còn khá hiếm gặp tại bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh. Burkholderia pseudomallei còn nhạy tốt với ceftazidime, imipenem, trimethoprim – sulfamethoxazole, amoxicline – clavunate. Cần có sự quan tâm đúng mức bệnh do B.pseudomallei trên bệnh nhân bệnh lý huyết học, chẩn đoán sớm để hạn chế tử vong và theo dõi chặt chẽ việc tuân thủ phác đồ điều trị để hạn chế tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Limmathurotsakul, D., et al.**, P*redicted global distribution of Burkholderia pseudomallei and burden of melioidosis.* Nat Microbiol, 2016. **1**(1).
2. **Wiersinga, W.J., et al.**, *Melioidosis.* Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 17107.
3. **Cheng, A.C. and B.J. Currie**, *Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management.* Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(2): p. 383-416.
4. **Jenney, A.W., et al.**, *Antibiotic susceptibility of Burkholderia pseudomallei from tropical northern Australia and implications for therapy of melioidosis.* Int J Antimicrob Agents, 2001. **17**(2): p. 109-13.
5. **Khoa, T.D.**, *Melioidosis at the hospital for tropical disease from 2009 to 2019.* Ho Chi Minh City Journal of Medicine 2021. **25**(1): p. 142-147.
6. **Sim, S.H., et al.**, *Melioidosis in Singapore: Clinical, Veterinary, and Environmental Perspectives.* Trop Med Infect Dis, 2018. **3**(1).
7. **Hoffmaster, A.R., et al.**, *Melioidosis diagnostic workshop, 2013*. Emerg Infect Dis, 2015. **21**(2).
8. **Zueter, A.R., et al.**, *Multilocus sequence types of clinical Burkholderia pseudomallei isolates from peninsular Malaysia and their associations with disease outcomes.* BMC Infect Dis, 2018. **18**(1): p. 5.
9. **Currie, B.J. and S.P. Jacups**, *Intensity of rainfall and severity of melioidosis, Australia.* Emerg Infect Dis, 2003. **9**(12): p. 1538-42.
10. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - Twelfth Edition* Clinical and laboratory standards institute, 2015.

CA BỆNH TỔN THƯƠNG LAO TỦY XƯƠNG HIẾM GẶP TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Hoàng Thị Thu Thủy[1], Nguyễn Quang Tùng[1], Phạm Thị Thanh Nga[2], Nguyễn Chí Thành[2]

TÓM TẮT

Bệnh lao là một trong những bệnh truyền nhiễm gây ảnh hưởng lớn nhất của thời đại chúng ta. Với lao ngoài phổi thường khó khăn trong chẩn đoán với các triệu chứng không đặc hiệu bao gồm sốt không rõ nguyên nhân, gan lách to, hạch bạch huyết, viêm màng não và hiếm gặp hơn là bất thường về huyết học. Một khi lao liên quan đến tổn thương tại tủy xương sinh máu thì tiên lượng thường xấu. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp lao tại tủy xương với diễn biến bệnh 4 tháng nay: Bệnh nhân nam, 67 tuổi tới khám chuyên khoa huyết học vì thiếu máu nhẹ và tăng tiểu cầu. Lâm sàng: giảm cân, sốt nhẹ, đau họng, ho khan thỉnh thoảng có đờm và phát hiện hạch to vùng cổ. Bệnh nhân được chỉ định làm huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương (STTX) để chẩn đoán nguyên nhân thiếu máu và tăng tiểu cầu, sốt kéo dài. Kết quả STTX gặp hình ảnh u hạt và một đám tế bào lympho kích thước nhỏ, gặp một vài tế bào dạng biểu mô, tế bào Langerhans. Với kết quả này bệnh nhân được làm xét nghiệm sinh học phân tử chẩn đoán vi khuẩn lao MTB TRC Ready (Mycobacterium tuberculosis Transcription Reverse Transcription Concerted reaction) định danh dương tính, kháng rifampicin (RMP Xpert): âm tính. Bài báo này nhấn mạnh tầm quan trọng của hình ảnh huyết học trong chẩn đoán bệnh lao.

Từ khóa: Sinh thiết tủy xương, bệnh lao.

SUMMARY

A RARE CASE OF BONE MARROW TUBERCULOSIS AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Tuberculosis is one of the most influential infectious diseases of our time. Extrapulmonary tuberculosis is often difficult to diagnose with nonspecific symptoms including unexplained fever, enlarged liver, splenomegaly, lymphadenopathy, meningitis, and rarely hematologic abnormalities. Once tuberculosis involves damage to the hematopoietic bone marrow, the prognosis is often poor. We would like to report a case of tuberculosis in the bone marrow with a course of 4 months: A 67-year-old male patient presented to a hematology specialist because of mild anemia and thrombocytosis. Clinical: weight loss, mild fever, sore throat, dry cough with occasional sputum and enlarged lymph nodes in the neck. The patient was assigned to do myelogram, bone marrow biopsy to diagnose the cause of anemia and thrombocytosis. Result of bone marrow biopsy showed granulomas and a small group of lymphocytes, a few semi-associated cells, Langerhans cells. With this result, the patient was made MTB TRC Ready (Mycobacterium tuberculosis Transcription Reverse Transcription

[1]*Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thu Thủy
Email: hoangthuthuy@hmu.edu.vn
ĐT: 0988261808
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 21/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Concerted reaction) positive, anti rifampicin-RMP Xpert: negative. This article emphasizes the importance of hematologic imaging in the diagnosis of tuberculosis.

Keywords: Bone marrow biopsy, tuberculosis.

I. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trong 200 năm qua, bệnh lao đã gây ra nhiều ca tử vong hơn bất kỳ bệnh truyền nhiễm nào khác và đã tồn tại với chúng ta từ thời cổ đại. Bệnh lao là một bệnh u hạt mãn tính do vi khuẩn M. tuberculosis gây ra. Vi khuẩn lây lan trong không khí khi người nhiễm bệnh ho, hắt hơi hoặc khạc nhổ. Khoảng một phần tư dân số toàn cầu được ước tính đã bị nhiễm vi khuẩn lao. Khoảng 5–10% người bị nhiễm lao cuối cùng sẽ có các triệu chứng và phát triển thành bệnh lao, có khoảng 10 triệu ca mắc mới mỗi năm. Bệnh lao thường được điều trị bằng kháng sinh và có thể gây tử vong nếu không được điều trị. Bệnh lao thường ảnh hưởng đến phổi (chiếm khoảng 75%) nhưng có thể xảy ra ở bất cứ đâu trong cơ thể như ruột, màng não, xương, khớp và hạch bạch huyết, dẫn đến bệnh lao ngoài phổi. Mặc dù lao là bệnh lý thường gặp, bệnh lao ngoài phổi đôi khi có thể xuất hiện với hình ảnh lâm sàng đa dạng làm phức tạp chẩn đoán [(1)]. Các triệu chứng không đặc hiệu bao gồm sốt không rõ nguyên nhân, gan lách to, hạch bạch huyết, viêm màng não và hiếm gặp hơn là bất thường về huyết học. Một khi lao liên quan đến tổn thương tại tủy xương sinh máu thì tiên lượng thường xấu [(1)]. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp lao ngoài phổi với diễn biến bệnh 4 tháng nay: Bệnh nhân nam, 67 tuổi tới khám chuyên khoa huyết học vì thiếu máu nhẹ và tăng tiểu cầu. Bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp nhiều năm, được điều trị duy trì amlor 5mg/ngày, không phát hiện yếu tố dịch tễ tiếp xúc với lao. Bệnh nhân mệt mỏi tăng dần, giảm 2 kg (3.6% trọng lượng cơ thể), sốt nhẹ, đau họng, ho khan thỉnh thoảng có đờm và phát hiện hạch to vùng cổ, bệnh nhân đã khám ở một số cơ sở nhưng chưa rõ chẩn đoán. Bệnh nhân được chỉ định làm huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương (STTX) để chẩn đoán nguyên nhân thiếu máu và tăng tiểu cầu, sốt kéo dài. Bài báo này nhấn mạnh tầm quan trọng của hình ảnh huyết học trong chẩn đoán bệnh lao.

Các kết quả cận lâm sàng của bệnh nhân như sau: Về huyết học có thiếu máu nhẹ đẳng sắc hồng cầu bình thường (Hb 119 g/l, MCV 85.4fl, MCHC 313 g/l, RDW 14.8%) WBC 13.67 G/L, trung tính 80%, lympho 9.0% và tăng tiểu cầu 819 G/L, máu lắng 95/101 mm. CRP 18 mg/dl (<0.5), ferritin 560 ng/mL. Siêu âm vùng cổ: hình ảnh hạch giảm âm vùng cổ 2 bên góc hàm và dọc cơ ức đòn chũm, kích thước 9x20 mm, một số mất cấu trúc xoang hạch (hình 1). Mô bệnh học hạch cổ: có nhiều đám tế bào khổng lồ và tế bào dạng biểu mô (tế bào bán liên) nhưng không thấy có chất hoại tử, hạch có tổn thương viêm hạt. Đề nghị bóc tách hạch để làm chẩn đoán. X-quang phổi: đám đông đặc nhu mô phổi 2 bên (hình 2). Cắt lớp vi tính (CT) ngực có tiêm thuốc cản quang: đám mờ không đồng nhất thùy trên phổi phải, trong có hình phế quản chưa khí, nghĩ tới tổn thương viêm hoại tử hơn là tổn thương u. Tổn thương dạng hang thùy trên phổi trái. Hạch trung thất và hố thượng đòn phải, hạch rốn gan (Hình 3). AFB đờm âm tính 2 mẫu. Kết quả tủy đồ: tủy giàu tế bào 175 G/L, dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu tăng sinh biệt hóa tốt, một số mẫu tiểu cầu có kích thước lớn, tập trung thành đám, không thấy tế bào lạ. Gen JAK2V617F: âm tính.

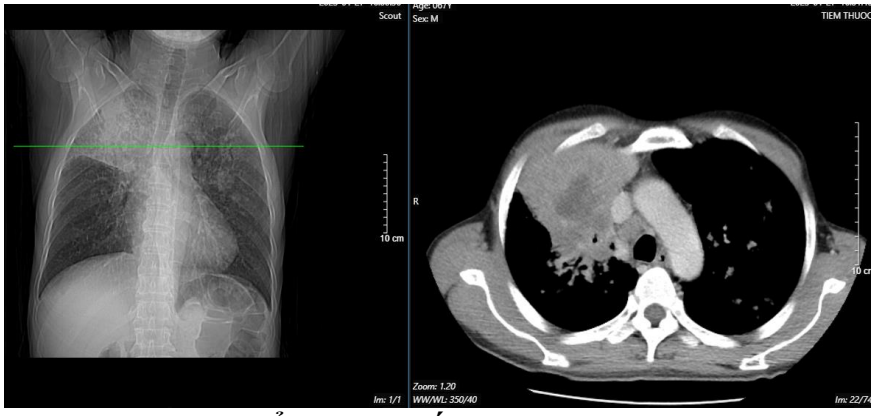
Sinh thiết tủy xương: mật độ tế bào tủy tăng nhẹ và phân bố không đều trên mảnh sinh thiết, mật độ mẫu tiểu cầu tăng. Trên mảnh sinh thiết 2mm, gặp hình ảnh u hạt và một đám tế bào lympho kích thước nhỏ, gặp một vài tế bào dạng biểu mô, tế bào Langerhans (hình 4). Với kết quả này bệnh nhân được làm xét nghiệm sinh học phân tử chẩn đoán vi khuẩn lao MTB TRC Ready (Mycobacterium tuberculosis Transcription Reverse Transcription Concerted reaction) định danh dương tính, kháng rifampicin (RMP Xpert): âm tính. Ngoài ra, bệnh nhân không suy thận, men gan bình thường. Viêm gan B, C, HIV âm tính. Soi thực quản: thành thực quản rải rác có chất bám trắng, bơm rửa không hết, thấy hình ảnh sợi nấm (++), tế bào nấm (++). Bệnh nhân này có viêm loét amidan trái, chưa loại trừ u (hình 5) và kết quả sinh thiết cũng nghĩ đến lao: Mảnh sinh thiết được phủ bởi biểu mô vảy nhân nhỏ đều, mô đệm phía dưới ngấm viêm mạn tính, rải rác có một số ổ viêm hạt với các tế bào bán liên và tế bào khổng lồ nhiều nhân nhưng không thấy rõ chất hoại tử. Không thấy tế bào ác tính, kết luận là tổn thương viêm hạt. Sau khi có kết quả chẩn đoán lao, bệnh nhân được chuyển viện điều trị chuyên khoa, rất tiếc chúng tôi không có được kết quả điều trị của bệnh nhân.



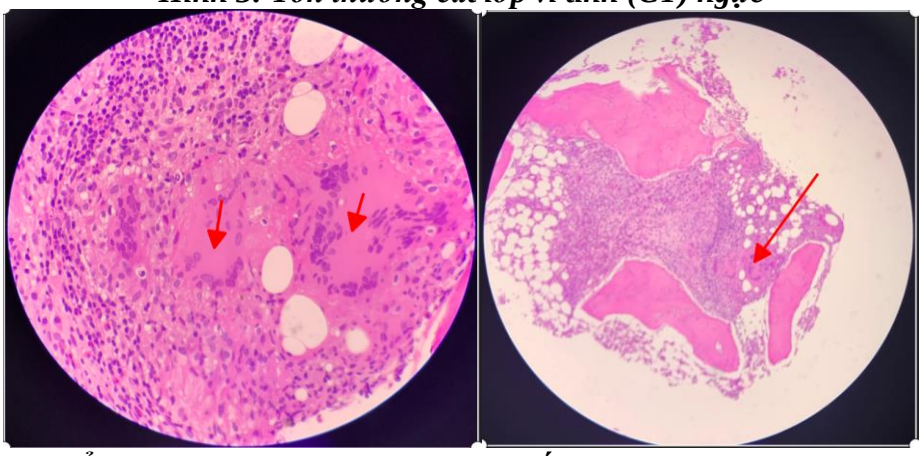
Hình 1: Hình ảnh siêu âm hạch cổ



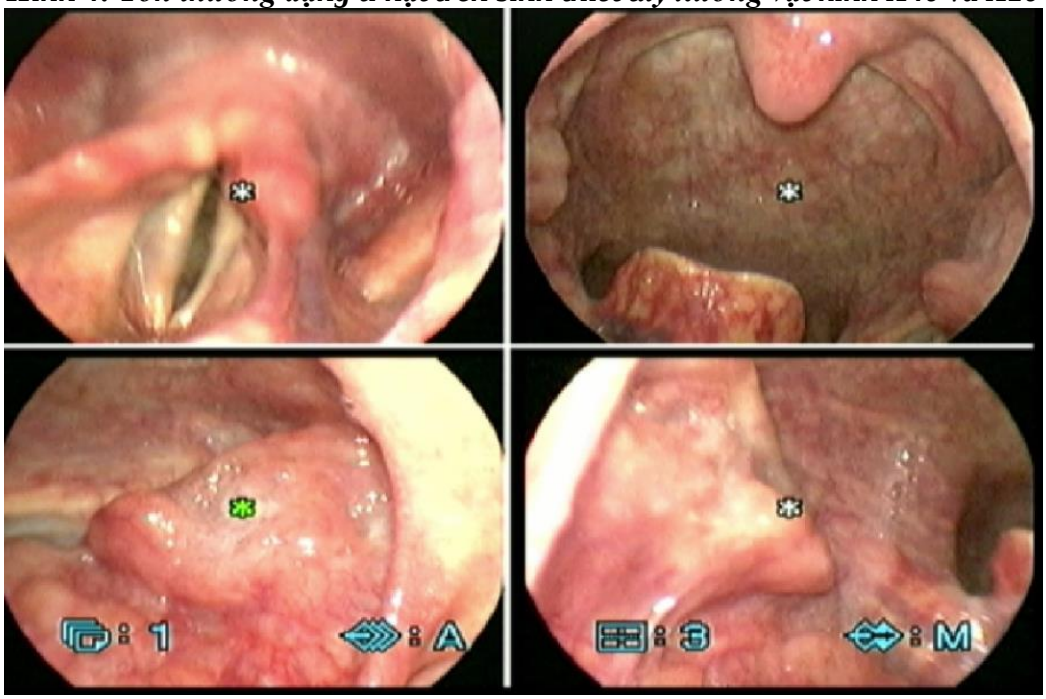
Hình 2: Tổn thương X-quang ngực



Hình 3: Tổn thương cắt lớp vi tính (CT) ngực



Hình 4: Tổn thương dạng u hạt trên sinh thiết tủy xương vật kính X40 và X10



Hình 5: Hình ảnh viêm loét amidal trái trên nội soi tai mũi họng

II. BÀN LUẬN

Bệnh lao là một trong những bệnh truyền nhiễm gây ảnh hưởng lớn nhất của thời đại chúng ta. Theo tổ chức Y tế thế giới năm 2019 có 10 triệu người mắc bệnh có triệu chứng và 1,2 triệu người chết, với rất ít thay đổi trong những con số này qua thập kỷ qua [11]. Tuy nhiên việc chẩn đoán lao không phải lúc nào cũng đơn giản, đặc biệt là những trường hợp lao ngoài phổi. Lao ngoài phổi được coi là bệnh có thể điều trị khỏi với kết quả tốt, cần tuân thủ nghiêm ngặt [9]. Khi có biểu hiện liên quan đến tủy xương, kết quả phụ thuộc phần lớn vào việc chẩn đoán kịp thời và bắt đầu điều trị sớm [9]. Trường hợp ca bệnh này, các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh hướng tới lao nhưng chưa đủ bằng chứng: CT phổi thấy tổn thương hoại tử, dạng hang nhưng việc tiếp cận sinh thiết phổi là không dễ, AFB đờm 2 lần cho kết quả âm tính và thậm chí kết quả hạch đồ chưa đủ kết luận, cần sinh thiết bóc tách hạch. Kết quả STTX cho kết quả hình ảnh u hạt, gặp một vài tế bào dạng biểu mô, tế bào Langerhans. Chẩn đoán lao được khẳng định thêm nhờ xét nghiệm MTB TRC Ready (Mycobacterium tuberculosis Transcription Reverse Transcription Concerted reaction) là xét nghiệm sinh học phân tử chẩn đoán vi khuẩn lao, phát hiện sự có mặt của tổ hợp vi khuẩn M. tuberculosis (vi khuẩn Lao) trong bệnh phẩm hoàn toàn tự động bằng máy với độ nhạy, đặc hiệu cao.

Lao ngoài phổi có thể biểu hiện với các bất thường về huyết học khác nhau bao gồm thiếu máu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu và tăng bạch cầu đơn nhân [1]. Trong trường hợp của chúng tôi, cho thấy những bất thường về huyết học là thiếu máu và tăng tiểu cầu. Kết quả sinh thiết tủy xương phù hợp lao tuỷ xương. Một số yếu tố được coi là nguyên nhân gây giảm toàn bộ tế bào trong bệnh lao lan tỏa hoặc ngoài phổi bao gồm cường lách, tăng sản tế bào mô, ngừng trưởng thành hoặc thâm nhiễm tủy xương do u hạt đóng vảy hoặc không đóng vảy gây xơ hóa có thể đảo ngược hoặc không hồi phục [1]. Ngoài ra, thiếu máu có thể do ức chế tủy xương thông qua giải phóng độc tố lympho và interferon. Một cách giải thích khác về các phát hiện huyết học có thể là do hệ thống kích hoạt đại thực bào, bao gồm sốt, giảm toàn thể ba dòng máu ngoại vi, tăng ferritin máu và tăng triglycerid máu. Trường hợp ca bệnh có tăng ferritin 560 ng/ml.

Tỷ lệ u hạt tủy xương dao động từ 0.38% đến 2.2% [10]. U hạt được định nghĩa là sự tích tụ của đại thực bào, tế bào biểu mô và các tế bào viêm khác có hoặc không có tế bào khổng lồ. Lao có đặc điểm sinh bệnh học là không tương xứng với tải lượng mycobacteria. Các học thuyết phổ biến là vi khuẩn lao bị đại thực bào thực bào, các đại thực bào được kích hoạt và tác động đến các tế bào miễn dịch bẩm sinh bao gồm bạch cầu trung tính. Phản ứng miễn dịch thứ cấp qua trung gian tế bào liên quan đến trình diện chéo và tế bào T CD8+ xảy ra vài ngày sau khi tiếp xúc với kháng nguyên ban đầu. Các quá trình này có thể dẫn đến sự hình thành một u hạt theo đó các tế bào lympho và bạch cầu trung tính bao quanh đại thực bào bị nhiễm bệnh để phân lập vi khuẩn. Các loại u hạt khác nhau như u hạt sarcoidal, lao, mưng mủ và dị vật. Chúng rất hữu ích trong việc

hình thành chẩn đoán phân biệt nhưng chúng không mang giá trị tuyệt đối. Ví dụ, u hạt có hoại tử bã đậu, thường thấy trong bệnh lao nhưng cũng có thể thấy trong nhiễm nấm. Một số tổn thương đặc trưng trong chẩn đoán nhưng thường hiếm gặp trong tủy xương như dạng hoại tử trong bệnh lao, tế bào Reed-Steinberg trong U lympho Hodgkin. U hạt vòng fibrin có thể thấy ở những bệnh nhân bị bệnh Hodgkin, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr vi-rút (EBV), viêm gan A, viêm động mạch tế bào khổng lồ và bệnh leishmania. U hạt trong nhiễm HIV và bệnh lao chiếm tỷ lệ cao nhất trong tổn thương u hạt tại tủy xương. U hạt tủy xương do lao gây ra cho thấy giai đoạn tiến triển với tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân lao. Trái ngược với tiên lượng tốt của bệnh lao phổi, việc xem xét tài liệu về nhiều trường hợp lao tủy xương tương tự được báo cáo đã cho thấy tỷ lệ tử vong cao trong khoảng từ 50 đến gần 100%. Một số yếu tố được cho là góp phần vào kết quả thay đổi như mức độ nghiêm trọng của bệnh, các bệnh lý tiềm ẩn khác dẫn đến tình trạng suy giảm miễn dịch, các liệu pháp ức chế miễn dịch và sự chậm trễ trong việc bắt đầu điều trị thích hợp.

Một số ca bệnh tổn thương lao có u hạt tại tủy xương được ghi nhận trên thế giới: Ca bệnh nhi, nam, 9 tuổi, sốt nhẹ kéo dài 35 ngày, ho, khó thở, AFB đờm âm tính, thiếu máu (Hb 95g/l), giảm bạch cầu (1.7 G/L), tiểu cầu (100 G/L), tủy đồ bình thường. STTX thấy u hạt tế bào biểu mô với loại tế bào Langhans và một ổ hoại tử nhỏ. Do không thể thực hiện chẩn đoán xác nhận bằng phương pháp phân tử, bệnh nhân được đưa vào liệu pháp chống lao theo kinh nghiệm. Kết quả lâm sàng được cải thiện sau 15 ngày, tế bào máu phục hồi sau sau 3 tháng điều trị [3].

Ca bệnh khác ở Ấn Độ, bệnh nhân nam 17 tuổi, bệnh 4 tháng với biểu hiện sốt nhẹ, đau nhức toàn thân, giảm cân, không ho khạc đờm, tiếp xúc với anh trai bị lao. Khám lâm sàng thấy thiếu máu, không thấy hạch bạch huyết, gan lách không to. Xét nghiệm Hb 95 g/l, bạch cầu 8 G/L, tiểu cầu 450 G/L, Mantoux âm tính, X-quang phổi không có tổn thương, cấy máu, cấy nước tiểu âm tính nên đã loại trừ lao. Bệnh nhân được điều trị steroid với chẩn đoán bệnh hệ thống nhưng không đáp ứng. Sau đó, bệnh nhân được làm xét nghiệm tủy cho thấy dịch hút tủy xương bình thường theo lứa tuổi, STTX thấy một số u hạt tế bào biểu mô và các ổ hoại tử. Phần sinh thiết sau đó nhuộm với thuốc nhuộm Ziehl Neilson (20%) dương tính với trực khuẩn kháng axit. Do đó, chẩn đoán bệnh lao tủy xương đã được đưa ra và bệnh nhân đã đáp ứng với phác đồ điều trị lao [5].

Ca bệnh ở Thái Lan, nữ, 82 tuổi, sốt, giảm 4kg/tháng, thiếu máu. CT phổi có tổn thương thâm nhiễm, hạch trung thất. STTX thấy u hạt với tế bào AFB dương tính. Chẩn đoán xác định là lao trong tủy xương và bệnh nhân đáp ứng lâm sàng tốt với phác đồ điều trị lao 4 thuốc. Trường hợp này cho thấy cần thiết STTX ở những trường hợp sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân [7].

Ca bệnh nữ khác, 56 tuổi với biểu hiện sốt kéo dài, mồ hôi đêm, giảm cân, thiếu máu. Tiền sử hút thuốc lá 30 bao năm, tiếp xúc với bố bị lao. Xét nghiệm giảm 3 dòng, giảm hồng cầu lưới, máu lắng tăng. CT ngực thấy hạch cạnh động mạch chủ nhưng không

thấy tổn thương nhu mô phổi. STTX thấy u hạt hoại tử, PCR (gen Xpert) cho kết quả lao. Bệnh nhân được điều trị thuốc lao và biểu hiện lâm sàng cải thiện, tế bào máu phục hồi sau 3 tuần [6].

Qua những ca bệnh trên đều cho thấy bệnh cảnh lâm sàng có điểm tương đồng với ca bệnh này: sốt kéo dài, giảm cân, thiếu máu nhẹ, không có tổn thương hay tổn thương phổi không đặc hiệu và đều được chẩn đoán lao qua sinh thiết tủy xương. Trong một nghiên cứu trên 22 bệnh nhân nhiễm M. tuberculosis đã được chứng minh bằng nuôi cấy tủy xương, phát hiện u hạt ở 19 trường hợp (86%) và u hạt đóng vảy ở 3 trường hợp (14%) [4]. Cũng giống như những trường hợp nhiễm lao ngoài phổi thường cho thấy bằng chứng dương tính với vi khuẩn lao và trong ca bệnh của chúng tôi cũng vậy, bệnh nhân có kết quả BTX dương tính.

Một vấn đề huyết học nữa trên bệnh nhân của chúng tôi là tình trạng tăng tiểu cầu. Với ca bệnh này cũng rất phù hợp tăng tiểu cầu phản ứng trong lao, được khẳng định qua STTX và gen JAK2V617F âm tính. Sahin et al xác định tăng tiểu cầu ở 44/100 bệnh nhân lao phổi [8]. Các tài liệu cho thấy [2]: Trong bệnh lao hoạt động, phản ứng viêm gây ra sự phá hủy mô và được thúc đẩy bởi miễn dịch bẩm sinh và qua trung gian thông qua các enzym, chủ yếu là matrix metallicoproteinase (MMPs) được tiết ra bởi bạch cầu, tế bào mô đệm và tăng cường thực bào. Bệnh nhân lao thường có số lượng tiểu cầu cao, tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh và nguy cơ tăng đông. Tiểu cầu hiện diện trong u hạt lao ở người và các bản phiên mã gen liên quan đến tiểu cầu được tăng lên ở bệnh nhân lao so với nhóm chứng khỏe mạnh. Trong một số trường hợp, số lượng tiểu cầu tương quan với mức độ của các chất phản ứng giai đoạn cấp tính như Protein phản ứng C (CRP) và với mức độ nghiêm trọng của bệnh, với ca bệnh của chúng tôi có CRP tăng 18.14 mg/dl (bình thường <0.5). Những thay đổi trong cấu trúc và chức năng tiểu cầu đã được mô tả ở bệnh nhân lao. Bệnh nhân mắc bệnh lao cấp tính đã tăng số lượng hạt alpha có chứa chất trung gian gây viêm chẳng hạn như yếu tố hoại tử khối u alpha (TNFa) và interleukin-1, beta (IL-1b). Bệnh nhân mắc bệnh lao mãn tính biểu hiện tăng tiểu cầu kéo dài và tăng số lượng hạt alpha và dày đặc chứa một loạt các chất trung gian bao gồm adenosine diphosphate (ADP), adenosine triphosphate (ATP), serotonin và ion hóa canxi tham gia vào quá trình đông máu dẫn đến biểu hiện viêm-huyết khối trong lao mạn tính.

Xem xét bằng chứng điều trị thuốc chống ngưng tập tiểu cầu trong bệnh lao để hạn chế tổn thương mô và cải thiện kết quả điều trị. Sử dụng các thuốc kháng viêm không steroid NSAID chống kết tập tiểu cầu và chống viêm trong bệnh lao đã được phê duyệt và cho thấy hiệu quả trong việc tăng cường kiểm soát bệnh lao. Nghiên cứu tại Đài Loan cho thấy việc sử dụng thuốc kháng tiểu cầu có tỷ lệ sống chung được cải thiện hơn so với nhóm không sử dụng. Tóm lại, tiểu cầu có liên quan đến bệnh lao và góp phần gây tổn thương mô qua trung gian MMP thông qua tương tác tế bào của chúng với các bạch cầu khác và là các mục tiêu tiềm năng cho các liệu pháp hướng vào vật chủ mới.

III. KẾT LUẬN

Như vậy, với ca bệnh này cho thấy vai trò của sinh thiết tủy xương trong chẩn đoán lao với hình ảnh u hạt và tăng tiểu cầu là biểu hiện có thể gặp trong bệnh cảnh lao. Rất tiếc với ca bệnh này đã chuyển viện chuyên khoa điều trị nên chúng tôi không có thông tin cụ thể về kết quả điều trị. Chẩn đoán bệnh lao luôn là một vấn đề nan giải đối với các bác sĩ lâm sàng ngay cả khi các phương thức chẩn đoán và công nghệ y tế phát triển. Đánh giá tủy xương là một phương thức chẩn đoán rất hữu ích để đánh giá các bệnh huyết học ung thư và không ung thư khác nhau. Tỷ lệ u hạt tủy là 0.3%–3% trong tất cả các sinh thiết tủy xương, trong đó u hạt lao chiếm 6%–8% trường hợp. Mô bệnh học của u hạt tại tủy xương kết hợp đặc điểm lâm sàng rất hữu ích trong các trường hợp sốt kéo dài không rõ nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Avasthi R, Mohanty D, Chaudhary S.C, and Mishra K**, "Disseminated tuberculosis: interesting hematological observations," Journal of Association of Physicians of India, (2010) vol. 58, no.4, pp.43–44.
2. **Daniela E. Kirwan, Deborah L. W. Chong and Jon S. Friedland**, "Platelet Activation and the Immune Response to Tuberculosis", Frontiers in Immunol, (2021), Vol 12:631696.
3. **Giri, Ranjana, Mishra,** "Tuberculoid granuloma in bone marrow biopsy can be a rare cause of pancytopenia", Journal of Integrative Medicine and Research (2023), 1(2), p;77-88.
4. **Hakawi AM, Alrajhi AA**. Tuberculosis of the bone marrow: clinico-pathological study of 22 cases from Saudi Arabia. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(9):1041-1044.
5. **Kanwardeep Kaur, Manmeet Kaur, Heena Wadhwa**, "Incidental tuberculoid granuloma in bone marrow biopsy in 17-year-old male patient: A case report", Indian journal of case reports, (2019) 5(5), 468–469.
6. **Rameesha Hussain, Muhammad Fahad, Ayesha Zahid**, "Bone Marrow Tuberculosis", Journal of Radiology and Medical Imaging, (2021).
7. **Saenglootong, L., & Insiripong, S,** "Tuberculosis in the Bone Marrow: A Case Report", Ramathibodi Medical Journal, (2019), 42(1), 65–70.
8. **Sahin F, Yazar E, Yildiz P.** Prominent Features of Platelet Count, Plateletcrit, Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in Pulmonary Tuberculosis. Multidiscip Respir Med (2012) 7(1):38
9. **Sharma S.K and Mohan A**, "Extrapulmonary tuberculosis," Indian Journal of Medical Research, (2004) vol. 120, no. 4, pp. 316–353.
10. **Singh K.J, Ahluwalia G, Sharma S. K, Saxena R, Chaudhary V. P, and Anant M**, "Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis," Journal of Association of Physicians of India, (2001), vol. 49, pp. 788–794.
11. **WHO.** Global Tuberculosis Report 2020. World Health Organization

BÁO CÁO CA BỆNH PHÁT HIỆN NẤM HISTOPLASMA TỪ SINH THIẾT TUỶ XƯƠNG

Vũ Minh Tâm[1], Đỗ Thị Vinh An[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Histoplasmosis* là một nhiễm trùng đặc hữu được gây ra bởi *Histoplasma capsulatum*, dẫn đến một phổ rộng của bệnh từ không triệu chứng đến bệnh lan tỏa nặng. Để chẩn đoán *Histoplasmosis*, chủ yếu dựa vào xét nghiệm nuôi cấy, tuy nhiên, loại nấm này phát triển chậm, thường từ 2-8 tuần. Vì thế, trong một số trường hợp phân tích tuỷ xương mang lại giá trị quan trọng. **Phương pháp nghiên cứu:** Chúng tôi báo cáo một bệnh nhân nam, 55 tuổi, nhập viện vì sốt kéo dài và sưng nề cánh tay trái. Về xét nghiệm, có giảm 2 dòng tế bào máu ngoại vi, cấy máu và mủ nhiều lần âm tính. Trong tiêu bản tủy xương, và sinh thiết tuỷ xương quan sát thấy những hình ảnh nấm men nghi ngờ *Histoplasma capsulatum*. **Kết quả:** bệnh nhân đã được điều trị thuốc kháng nấm, đồng thời làm lại xét nghiệm nuôi cấy với thời gian theo dõi kéo dài và kết quả dương tính với *Histoplasma capsulatum* sau 16 ngày. **Kết luận:** xét nghiệm tủy xương đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán một số căn nguyên nhiễm nấm, có thể đưa ra chẩn đoán sớm, đặc biệt là các trường hợp các xét nghiệm nuôi cấy và xét nghiệm huyết thanh học chẩn đoán chưa có sẵn hoặc chưa thể thực hiện. Các bệnh nhân có biểu hiện sốt và giảm các dòng tế bào máu nên được thực hiện xét nghiệm tủy xương sớm, giúp hỗ trợ chẩn đoán hoặc đưa ra chẩn đoán sớm hơn cho bệnh nhân để đưa ra hướng điều trị thích hợp.

Từ khóa: Histoplasmosis, Histoplasma capsulatum, nhiễm nấm, tuỷ xương, sinh thiết tuỷ xương.

SUMMARY

CASE REPORT: DETECTING HISTOPLASMA FROM BONE MARROW BIOPSY

Background: *Histoplasmosis* is an endemic infection caused by *Histoplasma capsulatum*, resulting in various symptoms of the disease from asymptomatic to disseminated disease. The diagnosis of *Histoplasmosis* is mainly based on culture tests. However, the fungus grows slowly, usually between 2-8 weeks. Therefore, bone marrow analysis plays a great role in some cases. **Methods:** We report a 55-year-old male patient hospitalized because of fever and left arm swelling. In laboratory tests, there were bicytopenia, blood and pus cultures were negative many times. In the bone marrow aspiration slide, the yeast images suspected of *Histoplasma capsulatum* were observed. **Results:** the patient was treated with antifungal drugs, at the same time, the culture test was repeated with a prolonged follow-up time and the result was positive for *Histoplasma capsulatum* after 16 days. **Conclusions:** bone marrow examination plays an important role in diagnosing some fungal infections, which can provide early diagnosis, especially when culture tests and serological tests for diagnosis are not available. Patients presenting with fever and pancytopenia should be performed early bone marrow testing, which helps to support the diagnosis and provide appropriate treatment.

[1]*Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Vinh An
Điện thoại: 0903451615
Email: vinhanbm@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Keywords: Histoplasmosis, Histoplasma capsulatum, fungal infection, bone marrow, bone marrow biopsy.

I. TỔNG QUAN

Histoplasmosis là một bệnh nhiễm trùng đặc hữu do Histoplasma capsulatum gây ra, dẫn đến một loạt bệnh từ không có triệu chứng đến bệnh lan tỏa nghiêm trọng [1,3]. Hầu hết bệnh nhân thường chỉ có các triệu chứng nhẹ và nhiễm trùng mức độ nhẹ, nhưng những người bị suy giảm miễn dịch (chẳng hạn như nhiễm HIV, người được cấy ghép, điều trị ức chế miễn dịch hoặc khối u) có thể phát triển thành bệnh nghiêm trọng và đe dọa tính mạng do nhiễm nấm Histoplasmosis lan tỏa liên quan đến các mô và cơ quan khác nhau của cơ thể như tủy xương, gan, da hoặc niêm mạc [2,4].

Để chẩn đoán nhiễm Histoplasma, nuôi cấy vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán trong phòng thí nghiệm nhưng thường mất nhiều thời gian 2-3 tuần hoặc có thể đến 8 tuần do nấm sinh trưởng chậm [5,6]. Vì vậy, dẫn đến nhiều trường hợp cho kết quả nuôi cấy âm tính và bỏ sót chẩn đoán do thời gian theo dõi bệnh phẩm nuôi cấy thường chỉ 1 tuần. Trong vấn đề này, một số phương pháp khác như xét nghiệm huyết thanh học hay xét nghiệm tủy đóng vai trò quan trọng trong việc xác định nhanh và chẩn đoán sớm, nhất là những trường hợp bệnh lan tỏa nặng.

Ở Việt Nam, các trường hợp nhiễm Histoplasmosis được báo cáo là rất hiếm [7]. Vì vậy, chúng tôi báo cáo trường hợp này, một bệnh nhân sốt dai dẳng và sưng cánh tay trái, được gợi ý nhiễm Histoplasma bằng phân tích tủy xương và được khẳng định bằng nuôi cấy với thời gian theo dõi kéo dài.

II. TRÌNH BÀY TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân nam, 55 tuổi, được chuyển đến Trung tâm Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai với tiền sử sốt cao liên tục 1 tháng, sưng cánh tay trái. Bệnh nhân có tiền sử bệnh gút 1 năm, tự điều trị bằng thuốc (trong đó có Medrol). Cách đây 1 tháng, bệnh nhân sốt cao (38^{o}C) và sưng cánh tay trái. Bệnh nhân được đưa vào bệnh viện địa phương và điều trị bằng kháng sinh (Clindamycin) trong khoảng 4-5 ngày, các triệu chứng giảm dần và sau đó tái phát. Trước đó 2 ngày, cánh tay trái của bệnh nhân lại sưng to, được chuyển đến Bệnh viện Bạch Mai.

Khi nhập viện, bệnh nhân tỉnh, vẻ mặt Cushing, thân nhiệt 39^{o}C, mạch đều 84 nhịp/phút, huyết áp 110/70 mmHg, nhịp thở 22 nhịp/phút; sưng lan tỏa, đau và nóng khi sờ vào cánh tay trái. Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging) và siêu âm cánh tay trái cho thấy áp xe lan tỏa ở cơ và mô dưới da cánh tay trái và cẳng tay trái, kích thước ổ áp xe lớn nhất là 48*90 mm. Xét nghiệm máu cho thấy thiếu máu nhẹ (HGB 114 g/L), dấu hiệu viêm tăng nhẹ (CRP 4,41 mmg/L) và các kết quả khác trong (Bảng 1). Cấy máu và cấy mủ đều âm tính (7 ngày theo dõi). Các xét nghiệm khác về HIV, bệnh rickettsia, bệnh lao và các bệnh tự miễn dịch (như bệnh lupus và viêm khớp dạng thấp) đều âm tính. Bệnh nhân được chẩn đoán có nhiều ổ áp xe vùng cánh tay trái, được dẫn lưu ổ áp xe và điều trị kháng sinh (Ceftazidime 6g/ngày, Moxifloxacin 400mg/ngày, Vancomycin 2g/ngày). Sau 2 tuần điều trị, cánh tay trái của bệnh nhân đã giảm sưng tấy; đã được chuyển đến bệnh viện địa phương để theo dõi thêm.

Một tuần sau, bệnh nhân sốt và đau trở lại, được chuyển đến Trung tâm Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai. Công thức máu

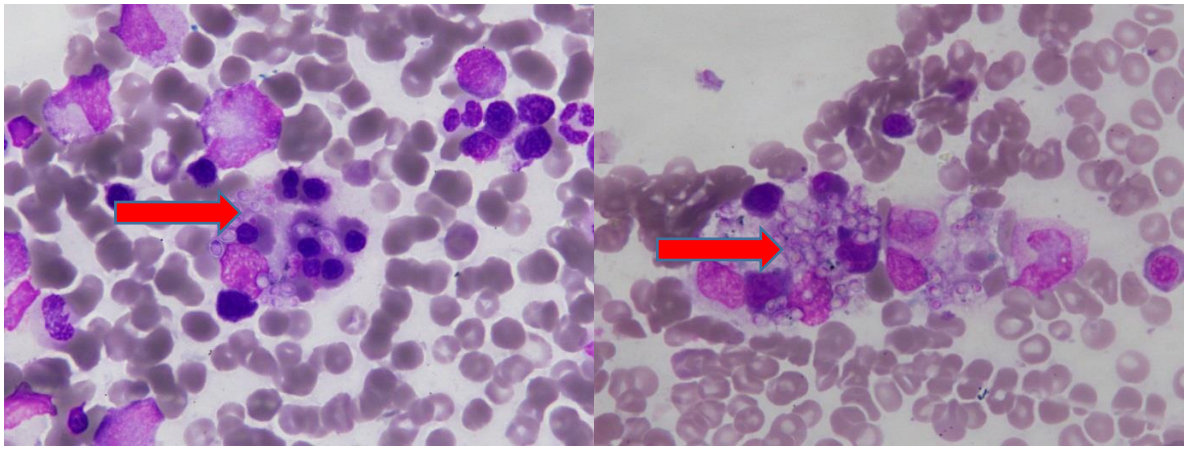
cho thấy tình trạng giảm 2 dòng (HGB 87 g/L, PLT 51 G/L) (Bảng 1). Trường hợp của bệnh nhân đã được bác sĩ chuyên khoa huyết học hội chẩn và quyết định thực hiện xét nghiệm tủy đồ (bao gồm chọc hút và sinh thiết). Trên tiêu bản tế bào chọc hút tủy xương thấy tăng sinh đại thực bào chứa nhiều mầm bệnh nghi ngờ là Histoplasma với các đặc điểm như dạng hình tròn hoặc bầu dục, nhân nhỏ màu tím chiếm 1/3 số bào tử (Hình 1, 2). Dựa trên kết quả này, bệnh nhân được điều trị bằng Ampholip 150mg/ngày; trong khi đó, nuôi cấy mủ và dịch tủy xương được lặp lại và theo dõi lâu hơn. Kết uôi cấy dương tính với Histoplasma capsulatum sau 16 ngày. Ngoài ra, xét nghiệm PCR đa mồi để chẩn đoán Histoplasma đã được thực hiện và cho kết quả dương tính ở mồi 318bp (bảng 2). Sau 3 tuần điều trị, bệnh nhân hết sốt, giảm sưng cánh tay, công thức máu và các xét nghiệm khác về giới hạn bình thường.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm máu Bạch Mai

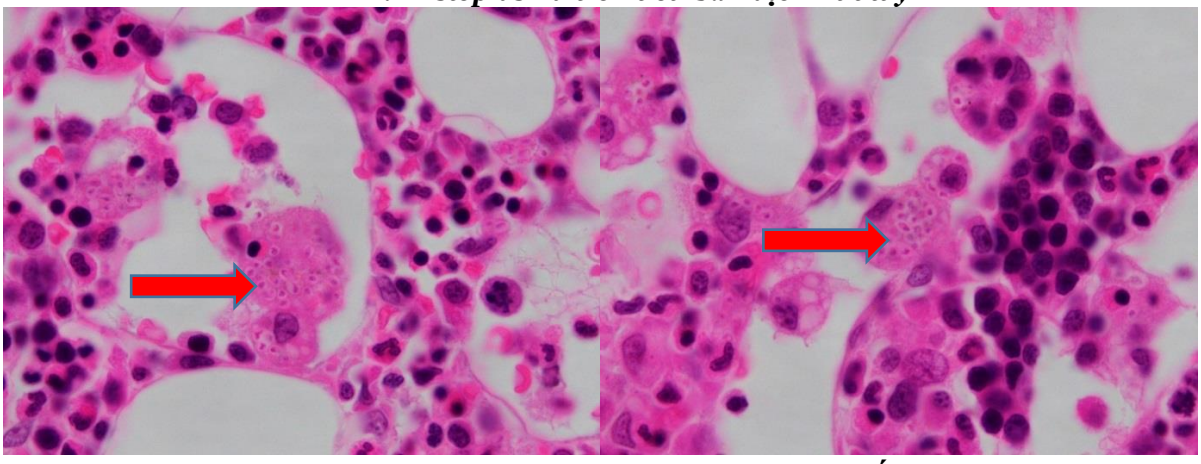
Xét nghiệm	Ngày D0	D21	D40
Tế bào máu			
RBC (T/L)	3.98	3.16	3.76
HGB (g/L)	114	87	107
PLT (G/L)	234	51	121
WBC (G/L)	11.59	5.3	6.61
NEU (%)	93.8	93	88.7
EOS (%)	0.4	0.2	1.5
MON (%)	0.7	3.2	3.3
LYM (%)	5.1	3.6	6.5
Đông cầm máu			
PT (s)	10.6	11.8	11.5
PT (%)	106	91	93
PT – INR	0.96	1.03	1.05
APTT (s)	31.9	27.2	29.4
APTT (ratio)	1.03	1.08	1.17
FIB (g/L)	2.36	1.944	2.83
D-dimer (mg/L FEU)		9.782	
Hóa sinh			
Urea (mmol/L)	6.7	4.8	6.2
Creatinine (µmol/L)	71	89	64
AST (U/L)	31	136	78
ALT (U/L)	46	79	33
Total protein (g/L)		46.3	
Albumin (g/L)		27.5	
CRP (mg/L)	4.41	3.9	
Pro-calcitonin (ng/mL)		0.758	

Bảng 2. Mồi PCR cho Histoplasma

Mồi	Trình tự mồi	Size (bp)
Msp1F Msp2R	5-aca aga gac gac ggt agc ttc acg-3 5-acc agc ggc cat aag gac gtc-3	318
Msp2F Msp3R	5-cgg gcc gcg ttt aac agc gcc-3 5-ata agg acg tca cga agg gc-3	269



Hình 1: Histoplasma trên tiêu bản dịch hút tuỷ



Hình 2: Histoplasma trên tiêu bản sinh thiết

Sau đó, bệnh nhân được tiến hành nạo ổ áp xe trên cánh tay, sau phẫu thuật, bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng tăng lên, suy đa tạng, tử vong.

III. BÀN LUẬN

Trên toàn Thế Giới, bệnh Histoplasmosis phổ biến nhất ở bệnh nhân HIV/AIDS [8]. Những bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác có nguy cơ mắc bệnh Histoplasmosis bao gồm những người được ghép tạng, điều trị ức chế miễn dịch (như steroid) và các khối u ác tính về huyết học [6]. Các triệu chứng của bệnh Histoplasmosis rất khác nhau, tùy thuộc vào đặc điểm của bệnh nhân, vị trí của bệnh nhiễm trùng và mức độ nghiêm trọng của bệnh, bao gồm sốt, ho, mệt mỏi và sụt cân [2,9].

Để chẩn đoán bệnh Histoplasmosis trong phòng thí nghiệm, có một số phương pháp

như kiểm tra trực tiếp về nấm, mô bệnh học, nuôi cấy và huyết thanh học, tùy thuộc vào khả năng của phòng xét nghiệm [5]. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh Histoplasmosis trong phòng thí nghiệm vẫn là nuôi cấy, tuy nhiên, sự phát triển của H. capsulatum phát triển chậm và thường kéo dài 2-3 tuần hoặc có thể kéo dài đến 8 tuần [5,6]. Do đó, cần sử dụng các phương pháp khác để chẩn đoán nhanh hơn, chẳng hạn như huyết thanh học hoặc kiểm tra trực tiếp. Huyết thanh học rất hữu ích cho chẩn đoán nhưng không có sẵn ở nhiều cơ sở xét nghiệm. Trong khi đó, xét nghiệm trực tiếp là phương pháp đơn giản, cho phép cung cấp bằng chứng hình ảnh về Histoplasma bằng cách phân tích mẫu bệnh phẩm dưới kính hiển vi.

Bệnh nấm Histoplasmosis do nấm lưỡng hình Histoplasma capsulatum gây ra, biểu hiện dưới dạng nấm men ở nhiệt độ cơ thể và dạng nấm mốc trong môi trường tự nhiên [5]. Trong nhuộm Wright-Giemsa, nấm men có hình tròn hoặc hình elip, nhỏ (2–5 μm trong kính), có nhân màu tím chiếm từ 1/3 đến 1/2 bào tử, tế bào chất màu lục nhạt, bao quanh là quầng sáng trong. Hầu hết các loại men này đều nằm trong tế bào (đại thực bào, mô bào, bạch cầu trung tính), một số có thể nằm ngoài đại thực bào [5,10]. Các loại bệnh phẩm cho phương pháp nhuộm này phụ thuộc vào các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân, bao gồm hút tủy xương, chọc hút hạch bạch huyết, mủ hoặc dịch tiết, dịch não tủy và máu ngoại vi. Như vậy, phân tích tủy xương cũng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán Histoplasma capsulatum.

Trong nghiên cứu của Pammani và cộng sự 2 trên 04 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm Histoplasmosis (02 trường hợp dương tính với HIV, 01 trường hợp âm tính với HIV và 01 trường hợp không xác định), tất cả các bệnh nhân đều có sốt và thiếu máu, 3 bệnh nhân có biểu hiện giảm tiểu cầu và xét nghiệm tủy đồ đều cho thấy các tế bào nấm trong đại thực bào, rất sớm so với phương pháp nuôi cấy, đôi khi mất đến 8 tuần [2] .

Nghiên cứu của Lingyan Qin và cộng sự 10 trên 55 bệnh nhân nhiễm P. marneifei (25 ca), H. capsulatum (10 ca) và các mầm bệnh truyền nhiễm khác (Mucor và Leishmania), tất cả bệnh nhân đều có sốt và thiếu máu, được thực hiện xét nghiệm tủy xương. thấy có sự nhiễm nấm trong đại thực bào và kết quả này khá sớm so với thử nghiệm nuôi cấy [10]. Nghiên cứu của Neubauer và cs cho thấy độ nhạy của chọc hút tuỷ xương chẩn đoán Histoplasma khá cao 67-100% [11]. Trong báo cáo này, bệnh nhân có tiền sử sử dụng Medrol kéo dài có thể dẫn đến tình trạng suy giảm miễn dịch, phải nhập viện vì sốt dai dẳng và sưng cánh tay trái. Xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy giảm hai dòng (hồng cầu và tiểu cầu), cấy máu và mủ nhiều lần đều âm tính, phân tích tủy xương cho thấy hình ảnh nấm men nghi ngờ Histoplasma. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống nấm, xét nghiệm PCR được thực hiện với mồi dương tính với Histoplasma ở 318bp và cấy lặp lại dương tính với H. capsulatum sau 16 ngày.

IV. KẾT LUẬN

Nhiễm nấm Histoplasma trong tuỷ xương là bệnh khó chẩn đoán, vì các dấu hiệu lâm sàng không có dấu hiệu đặc trưng, đường vào không rõ, nhiều trường hợp các xét nghiệm nuôi cấy và xét nghiệm huyết thanh học cho kết quả âm tính hoặc chưa thể thực hiện, xét nghiệm tủy xương đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán một số căn nguyên nhiễm

nấm, có thể đưa ra chẩn đoán sớm. Các bệnh nhân có biểu hiện sốt và giảm các dòng tế bào máu nên được thực hiện xét nghiệm tủy xương sớm, giúp hỗ trợ chẩn đoán hoặc đưa ra chẩn đoán sớm hơn cho bệnh nhân để đưa ra hướng điều trị thích hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA.** Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(1):13-30. doi:10.1055/s-0039-1698429
2. **Pamnani R, Rajab J, Githang'a J, Kasmani R.** Disseminated histoplasmosis diagnosed on bone marrow aspirate cytology: Report of four cases. E Af Med Jrnl. 2010;86(12):102-105. doi:10.4314/eamj.v86i12.62918
3. **Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al.** Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007;45(7):807-825. doi:10.1086/521259
4. **Couppié P, Herceg K, Bourne-Watrin M, et al.** The Broad Clinical Spectrum of Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A 30 Years' Experience in French Guiana. JoF. 2019;5(4):115. doi:10.3390/jof5040115
5. **Guemas E, Sobanska L, Demar M.** Histoplasma capsulatum and Histoplasmosis: Current Concept for the Diagnosis. In: ; 2020. doi:10.5772/intechopen.92782
6. **Kauffman CA.** Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):115-132. doi:10.1128/CMR.00027-06
7. **Baker J, Setianingrum F, Wahyuningsih R, Denning DW.** Mapping histoplasmosis in South East Asia – implications for diagnosis in AIDS. Emerging Microbes & Infections. 2019;8(1):1139-1145. doi:10.1080/22221751.2019.1644539
8. **Haddad NE, Powderly WG.** The changing face of mycoses in patients with HIV/AIDS. AIDS Read. 2001;11(7):365-368, 375-378.
9. **Cano MV, Hajjeh RA.** The epidemiology of histoplasmosis: a review. Semin Respir Infect. 2001;16(2):109-118. doi:10.1053/ srin. 2001.24241
10. **Qin L, Zhao L, Tan C, Chen X, Yang Z, Mo W.** A novel method of combining Periodic Acid Schiff staining with Wright-Giemsa staining to identify the pathogens Penicillium marneffei, Histoplasma capsulatum, Mucor and Leishmania donovani in bone marrow smears. Experimental and Therapeutic Medicine. 2015;9(5): 1950-1954. doi:10.3892/ etm. 2015.2357
11. **Neubauer MA, Bodensteiner DC.** Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. South Med J. 1992;85(12):1166-1170. doi:10.1097/00007611-199212000-00004

BÁO CÁO CA BỆNH: NHIỄM NẤM MÁU DO RHODOTORULA GLUTINIS/MUCILLAGINOSA Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỦY

Bùi Thị Vân Nga[1], Đinh Thị Kim Liên[1], Vũ Đức Bình[1], Nguyễn Hà Thanh[1]

TÓM TẮT

Chúng tôi báo cáo ca bệnh nhiễm nấm máu do *Rhodotorula glutinis/mucillaginosa* ở bệnh nhân Lơxêmi cấp: Bệnh nhân nữ 22 tuổi được chẩn đoán Lơxêmi cấp dòng tủy/áp xe cạnh hậu môn. Từ lúc nhập viện cho đến ngày thứ 10 bệnh nhân sốt cao liên tục (38^0C - 39^0C) mặc dù đã sử dụng kháng sinh, kháng nấm kinh nghiệm là ceftriaxone, ciprofloxacin, vancomycin, intraconazole. Mẫu cấy máu tìm nấm được chỉ định nuôi cấy vào ngày thứ 10 dương tính với nấm *Rhodotorula glutinis*. Bệnh nhân đã được điều trị thành công với Amphotericin B trong 16 ngày và được ra viện.

Từ khóa: Nấm máu *Rhodotorula*.

SUMMARY

A CASE REPORT: FUNGEMIA DUE TO RHODOTORULA GLUTINIS IN PATIENT WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)

There is a case fungemia due to *Rhodotorula glutinis/mucillaginosa* in a AML patient. A 22-year- old female AML patient with anal abscess. Was admitted the hospital, patient had constant fever from day 1 to day 10 with the temperature 38^0C-39^0C, empiric treatmen was started with ceftriaxone, ciprofloxacin, vancomycin, intraconazole, caspofungin. A blood samples was drawn from peripheral blood in tenth day. *Rhodotorula glutinis/mucillaginosa* was isolated from this blood culture. The patient was successfully treated with 16 days course of intravenous Amphotericin B.

Keywords: fungemia, fungemia due to Rhodotorula, *Rhodotorula glutinis*.

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Vân Nga

SĐT: 0982910268

Email: vanngabui82@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn trong đó nhiễm nấm máu và nhiễm nấm xâm lấn phổi là một trong các bệnh lý nhiễm trùng có tiên lượng nặng và tỷ lệ tử vong cao. Nhiễm nấm xâm lấm thường xảy ra trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như suy giảm miễn dịch, ghép tạng, ung thư máu. Hơn 90% các ca tử vong là do nhiễm một trong bốn loài nấm: Candida, Aspergillus, Cryptococcus và Pneumocystis. Mặc dù xu hướng hiện nay cho thấy sự gia tăng tổng thể của các bệnh nấm xâm lấn, tỷ lệ mắc vẫn bị ước tính thấp [1]. Trong số các chủng nấm men non-Candida, non-Cryptococcus được báo cáo trong nghiên cứu ARTEMIS, Rhodotorula là tác nhân thường gặp ở vùng Châu Á- Thái Bình Dương [2]. Rhodotorula gây nhiễm nấm xâm lấn tương tự như Candida spp và có liên quan đến nhiễm trùng mới nổi ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch [3]. Chi Rhodotorula bao gồm tám loài, trong đó Rhodotorula mucilaginosa, Rhodutorula glutinis và Rhodotorula minuta được biết là gây bệnh cho người. Chúng đã được coi là nguyên nhân gây viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm phúc mạc, nấm máu, nhiễm trùng liên quan đến CVC và viêm giác mạc [4].

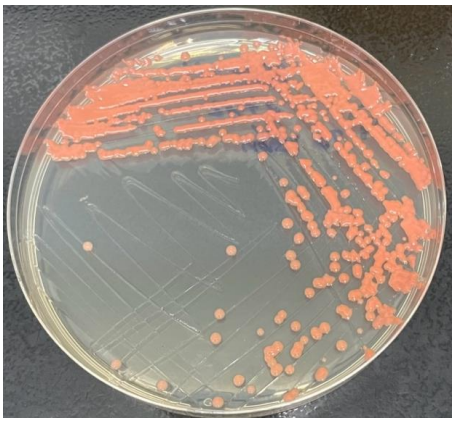
Chúng tôi xin báo cáo ca bệnh bệnh nhân nữ được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy/ nhiễm nấm máu do *Rhodotorula glutinis/mucilaginosa* lần đầu được phát hiện tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.

II. CA BỆNH BÁO CÁO

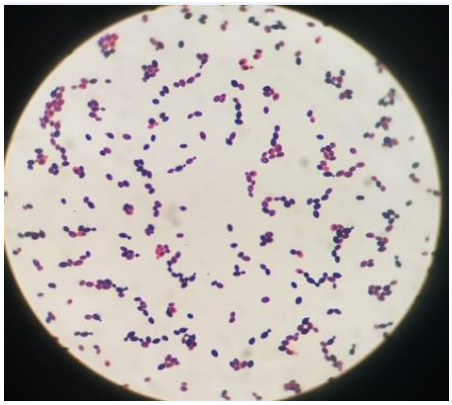
Bệnh nhân nữ 22 tuổi, nhập viện trong tình trạng mệt mỏi kèm sút cân, sốt 38^0C, huyết áp 110/70 mmHg, mạch 80 lần/phút và được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy/ áp xe cạnh hậu môn; các xét nghiệm ban đầu: bạch cầu 1.58G/l, AST 378, ALT 117, GGT 188.8, LDH 27255, CRP: 21.51, cấy máu. Bệnh nhân được chỉ định sử dụng kháng sinh kinh nghiệm ceftriaxone, ciprofloxacin, vancomycin;

Vào ngày thứ 4 sau khi nhập viện, bệnh nhân vẫn sốt 39^0C, CRP 17.34, cấy máu vi khuẩn và vi nấm, kháng nấm kinh nghiệm được chỉ định Intraconazole và được đổi thuốc chống nấm Caspofungin vào ngày thứ 10 sau nhập viện. Và vào ngày thứ 11 bệnh nhân được chuyển sang khoa ngoại để loại bỏ áp xe cạnh hậu môn, trong thời gian đó vẫn được duy trì caspofungin. Thời gian điều trị ngoại khoa 05 ngày, sau đó được chuyển lại về Viện để điều trị bệnh lý huyết học.

Phòng xét nghiệm đã thực hiện cấy máu trên hệ thống cấy máu tự động BATEC 9120 (Becton Dickinson), môi trường nuôi cấy nấm Bactec TM Mycosis IC/F (có thời gian theo dõi 15 ngày). Chai cấy máu dương tính sau 06 ngày nuôi cấy được chuyển vào môi trường sabouraud dextrose agar và nhuộm soi trực tiếp. Khuẩn lạc được nhìn thấy rõ sau 72h nuôi cấy (hình 1), và hình thể nấm được hiển thị trên lam nhuộm gram (hình 2). Chúng tôi đã thực hiện định danh trên hệ thống định danh tự động Vitek 2 compact (BioMerieux) và hệ thống này cho kết quả định danh là Rhodotorula glutinis/ mucilaginosa. Dựa vào kết quả định danh này, chúng tôi tra cứu về các tính chất của chủng vi nấm thì thấy phù hợp với hình thái vi khuẩn trên nuôi cấy. Kháng nấm đồ được thực hiện theo nguyên lý vi pha loãng, giá trị MIC được đọc dựa trên sự thay đổi màu (sinh phẩm sử dụng Sensitire Yeastone – Thermoscientific) cho kết quả như sau: amphotericin B 1 µg/ml, micafungin 8 µg/ml, caspofungin 8 µg/ml, fluconazole 64 µg/ml, voriconazole 8 µg/ml, intraconazole 16 µg/ml, anidulafungin 8 µg/ml, flucytosine 256 µg/ml.



Hình 1: Rhodotorula glutinis/mucilaginosa nuôi cấy sau 72 giờ



Hình 2: Rhodotorula glutinis/mucilaginosa nhuộm gram

Với kết quả kháng nấm đồ như trên, bệnh nhân được chỉ định sử dụng thuốc chống nấm Amphotericin B duy trì trong 16 ngày, đáp ứng tốt, cấy máu lại cho kết quả âm tính và bệnh nhân được xuất viện.

III. BÀN LUẬN

Mặc dù *Rhodotorula* là chủng nấm có độc lực thấp và ít gặp hơn so với *Candida* và *Trichosporon*, nhưng nó vẫn được coi là mầm bệnh tiềm ẩn ở những bệnh nhân ức chế miễn dịch và đặt catheter tĩnh mạch trung tâm (CVCs). Hầu hết các trường hợp nhiễm *Rhodotorula* (79%) được biểu hiện dưới dạng nhiễm trùng huyết liên quan đến CVCs, viêm nội tâm mạc và viêm màng não. Ngoài ra, trên một số nhóm bệnh nhân CVCs, bệnh nhân bệnh máu ác tính, bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu, bệnh nhân suy giảm miễn dịch cũng được đánh giá một số các đặc điểm như: biểu hiện lâm sàng, yếu tố rủi ro, dữ liệu vi sinh, phương pháp và kết quả điều trị.

Tài liệu tham khảo	Tuổi, giới	Dấu hiệu lâm sàng	Bệnh nền	Yếu tố nguy cơ	Chủng vi khuẩn/ kháng nấm đồ	Kháng nấm sử dụng	Kết quả
Petrocheilou-Paschou V và CS [5]	21, nam	Sốt	NHL, ghép tự thân	CVC, hóa chất, kháng sinh	Rhodotorula/ AmB 0.25, FL>256, FC 0.06, IT 1	LAmB	Sống sót
Chung JW và CS [6]	64, nam	Sốt	AML	CVC, hóa chất, giảm bạch cầu, kháng sinh	-	AmB, cathR	Tử vong
Zaas AK và CS [7]	23, nam		HIV, tiêm chích ma túy	CVC, CD4<50	R.mucilaginosa/ Amb 0.25-1, FC 0.125-0.25, IT 0.5-4, VO 1-8, PO 0.5-2, FL 32->64	FL, sau đó chuyển sang AmB	Sống sót
Zaas AK và CS [7]	39, nữ		Acute leukemia	CVC		AmB, cathR	Sống sót
Zaas AK và CS [7]	51, nam		Acute leukemia, BMT	CVC		AmB, cathR	Sống sót

Ca bệnh của chúng tôi	22, nữ	Sốt	AML, áp xe cạnh hậu môn	Kháng sinh	Rhodotorula glutinis/ mucilaginosa/ AmB 1,CS 8, MYC 8, FL 64 VO 8, IT 16 FC 256	AmB	Sống sót

AML acute myelogenous leukemia, AmB amphotericin B, BMT bone marrow transplant, cathR catheterremoval, chemoTx chemotherapy, Cs caspofungin, CVCs central venous catheter, FC flucytosine, FL fluconazole, IT intraconazole, MYC micafungin, NHL non-Hodgkin lymphoma.

Sự hiện diện của catheter tĩnh mạch trung tâm có liên quan chặt chẽ với nhiễm nấm Rhodotorula. Rhodotorula là một loại nấm thường có trên da, bám vào catheter tĩnh mạch trung tâm, bám vào đường ống và cư trú trong đó. Sử dụng các hóa chất, thuốc ức chế miễn dịch, giảm bạch cầu trung tính là những yếu tố liên quan đến nguy cơ nhiễm nấm này. Việc sử dụng kháng sinh phổ rộng và hóa chất gây độc tế bào có thể góp phần làm tăng sự xâm lấn của đường tiêu hóa và tổn thương niêm mạc ruột, mặc dù vai trò của đường tiêu hóa là nguồn gốc của bệnh nhiễm nấm rhodotorula không được ghi nhận đầy đủ.

Ca bệnh của chúng tôi, Rhodotorula glutinis/mucilaginosa được phân lập từ mẫu máu của bệnh nhân sau 6 ngày nuôi cấy. Rhodotorula glutinis/mucilaginosa được định danh trên máy Vitek2 Compact YST (mã số định danh 4112105063607111) (Biomerieux, Pháp), đây là loài phổ biến nhất được phân lập từ máu (74-81%) [4]. Ngoài ra, trong số 70 trường hợp được xem xét, 59 trường hợp được xác định là R.mucilaginosa , 8 trường hợp là R. glutinis , trong khi 3 trường hợp không xác định được. Tỷ lệ tử vong chung được báo cáo là 15%. Trong thập kỷ qua, mười trong số 70 bệnh nhân nhiễm nấm Rhodotorula đã chết, tương ứng với tỷ lệ tử vong là 14,3%. Ngoài ra, có 2 trường hợp tử vong không phải do nhiễm Rhodotorula.

Theo nghiên cứu của Gomez-Lopez A và cộng sự [8] thử nghiệm tính nhạy cảm của 29 chủng Rhodotorula cho thấy chỉ có một chủng kháng amphotericin B có MIC>1 mg/L, trong khi 27 chủng nhạy cảm với flucytosine. Tính nhạy cảm với azole như itraconazole và voriconazole bị hạn chế; 55% và 72,4% số chủng có MIC tương ứng >1 mg/L, trong khi MIC với Fluconazole luôn >4 mg/L. Trong nghiên cứu của Diekema và cộng sự [9] đã thử nghiệm 64 chủng nấm Rhodotorula spp cho thấy tất cả các chủng đều nhạy cảm với flucytosine và ravuconazole, 63 (98%) các chủng nhạy cảm với amphotericin B (hầu hết các chủng tập trung quanh giá trị 1 mg/L), voriconazole, 25 (39%) và 16 (25%) nhạy cảm với itraconazole và posaconazole tương ứng, trong khi fluconazole và caspofungin không có hoạt tính. Chủng vi nấm của chúng tôi phân lập được nhạy cảm với amphotericin B (1mg/L), trong khi MIC đối với caspofungin, intraconazole tương đối cao lần lượt là 8mg/L và 16 mg/L, kháng với cả flucytosin ở mức rất cao 256 mg/L. Điều này có thể lý giải cho việc bệnh nhân của chúng tôi đã được điều trị kháng nấm kinh nghiệm là intraconazole và caspofungin trên 10 ngày nhưng bệnh nhân không cắt được sốt.

Theo nghiên cứu của Leonardo Potenza và cộng sự [10] nghiên cứu trên 27 trường hợp bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính nhiễm

trùng huyết do Rhodotorula, 26 (96%) bệnh nhân được điều trị: thuốc chống nấm kết hợp với loại bỏ CVC ở 16 bệnh nhân (59%) và 10 (37%) chỉ sử dụng thuốc chống nấm đơn độc. Liposomal amphotericin B (L-AmB), là thuốc được lựa chọn ở 17 bệnh nhân (63). Trong nhóm bệnh nhân được điều trị mà không loại bỏ CVC, tỷ lệ tử vong là 50% (4/8 trường hợp), trong khi những bệnh nhân được loại bỏ CVC, tỷ lệ tử vong là 19% (3/16 trường hợp). Ở ca bệnh của chúng tôi, rất may mẫu máu của bệnh nhân được cấy vào môi trường phát hiện nấm nên có thời gian theo dõi dài hơn (15 ngày) so với cấy máu thông thường (5 ngày); Do đó, vào ngày nuôi cấy thứ 6 mới phát hiện được có tác nhân gây bệnh và định danh được chủng nấm. Chính vì vậy, bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc chống nấm amphotericin B deoxycholate theo kết quả kháng nấm đồ, cấy máu lại cho kết quả âm tính; Bệnh nhân ổn định và được ra viện.

IV. KẾT LUẬN

Nhiễm trùng do Rhodotorula không phổ biến nhưng được quan sát thấy ở những bệnh nhân CVCs, bệnh máu ác tính, ghép tế bào gốc, suy giảm miễn dịch. Do tính kháng nội tại của Rhodotorula spp đối với triazole và echinocandin, nên việc phát hiện nhiễm nấm máu do Rhodotorula glutinis/mucilaginosa thực sự có ý nghĩa trong điều trị. Vì vậy, đối với bệnh nhân khi đã điều trị kinh nghiệm bằng các thuốc chống nấm thông thường mà người bệnh không đáp ứng thì mẫu máu của bệnh nhân cần phải được nuôi cấy vào môi trường chuyên biệt dành cho phát hiện nấm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quyết định 3429/QĐ-BYT** "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn".
2. **Pfaller MA, Dickerna DJ, Merz WG.** Infections caused by non-*Candid*a, non-*Cryptococcus* yeasts.*Clinical Mycology* 2nd edn. China: Churchill Livingstone Elsevier, 2009: 258 – 259.
3. **Pasqualotto GC, Copetti FA, Meneses CF, Machado AR, Brunetto AL.** Infection by *Rhodotorula* sp. in children receiving treatment for malignant diseases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 232 – 233.
4. **Tuon FF, Costa SF.** *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 135 – 140.
5. **Petrocheilou-Paschou V, Prifti H, Kostis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA, Stamatelopoulos S.** *Rhodotorula* septicemia: case report and minireview. Clin Microbiol Infect. 2001;7:100–2.
6. **Chung JW, Kim BN, Kim YS.** Central venous catheter-related *Rhodotorula rubra* fungemia. J Infect Chemother. 2002;8:109–10.
7. **Zaas AK, Boyce M, Schell W, Lodge BA, Miller JL, Perfect JR.** Risk of fungemia due to *Rhodotorula* and antifungal susceptibility testing of rhodotorula isolates. J Clin Microbiol. 2003;41:5233–5.
8. **Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tuleda JL, Cuenca-Estrella M.** Susceptibility profile of 29 isolates of *Rhodotorula* spp. and literature review. J Antimicrob Chemother. 2005;55:312–6.
9. **Diekema DJ, et.al.** Activities of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula* species. J Clin Microbiol. 2005;43:476–8.
10. **Leonardo Potenza và cộng sự.** Rhodotorula infection in Hematological patien: risk factors and outcome.

ĐÁNH GIÁ TỈ LỆ SUY MÒN CỦA BỆNH NHÂN MẮC CÁC BỆNH MÁU ÁC TÍNH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Ngọc Quế Anh[1], Đoàn Thị Phương Dung[1], Đỗ Thị An Nhiên[1], Trương Cảnh Minh Thư[1]

TÓM TẮT

Suy mòn trên đối tượng bệnh nhân bị mắc các bệnh lý mạn tính hay ung thư là nguyên nhân hàng đầu đưa đến tử vong. Tuy nhiên, suy mòn trên đối tượng bệnh nhân mắc bệnh lý máu ác tính chưa được đặt ra nhiều cũng như nghiên cứu còn rất hạn chế. Tại bệnh viện Truyền Huyết học là nơi tiếp nhận và điều trị đa số các bệnh máu ác tính ở khu vực phía Nam. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu: Đánh giá tỉ lệ suy mòn của bệnh nhân mắc các bệnh máu ác tính tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học. **Mục tiêu:** 1. Xác định tỉ lệ suy mòn và mức độ suy mòn; 2. Xác định các mối liên quan giữa giới tính, nhóm tuổi, loại bệnh lý máu ác tính, các bệnh lý mạn tính đi kèm đến tình trạng suy mòn. **Phương pháp:** Cắt ngang mô tả. **Đối tượng nghiên cứu:** 262 bệnh nhân người lớn vừa được chẩn đoán mắc bệnh lý máu ác tính (Bạch cầu cấp, Bạch cầu mạn, Lymphoma, Đa u tủy) nhập viện tại BVTMHH từ 2/2018 đến 7/2019. **Kết quả:** 1. Tỷ lệ bệnh nhân mắc các bệnh lý máu ác tính có suy mòn là 58.02%; tiền suy mòn là 30.5%. 2. Chín mươi tám (63,23%) bệnh nhân nam và 54 (50,47%) bệnh nhân nữ bị suy mòn, và tỷ lệ suy mòn ở nam giới cao hơn đáng kể về mặt thống kê so với nữ giới (P <0,05). Không tìm thấy mối tương quan giữa các yếu tố tuổi, loại bệnh máu ác tính, hay các bệnh lý đi kèm đến tình trạng suy mòn. **Kết luận:** Bệnh nhân cần được đánh giá về suy mòn và phát hiện giai đoạn tiền suy mòn. Từ đó bác sĩ điều trị phối hợp với nhân viên dinh dưỡng có kế hoạch can thiệp sớm. Đánh giá dinh dưỡng cần thực hiện toàn diện, kết hợp các biện pháp để đánh giá chính xác tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân.

Từ khóa: Suy mòn, tiền suy mòn, bệnh lý máu ác tính, đánh giá dinh dưỡng.

SUMMARY

EVALUATE THE RATE OF CACHEXIA OF PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Cachexia in patients with chronic diseases or cancer is the leading cause of death. However, cachexia in patients with hematologic malignancies has not been well established and research is very limited. At the Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH), which receives and treats most hematologic malignancies in the southern area. We conducted the study: Evaluate the rate of cachexia of patients with hematologic malignancies at the BTH. **Objectives**: 1. Determine the rate of cachexia and the degree of cachexia; 2. Determine the relationships between gender, age group, type of hematologic malignancy, and chronic comorbidities leading to cachexia. **Method:** Cross-sectional description. **Subjects:** 262 adult patients newly diagnosed with malignancies (Acute Leukemia, Chronic

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Trương Cảnh Minh Thư
ĐT: 0773916817
Email: thutruong5300@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 12/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Leukemia, Lymphoma, Kahler) admitted to the hospital from 2/2018 to 7/2019. **Results:** 1. The rate of patients with hematologic malignancies of cachexia was 58.02%; pre-cachexia was 30.5%. 2. Ninety-eight (63.23%) male and 54 (50.47%) female patients had cachexia, and the prevalence was statistically significantly higher in men than in women (P < 0.05). No correlation was found between factors: age group, type of hematologic malignancy, or comorbidities and cachexia. **Conclusion:** Patients should be evaluated for cachexia and identified for a pre-cachexia stage. The doctor coordinate with the dietitian to plan early nutrition intervention. Nutritional assessment should be comprehensive, incorporating measures to accurately assess the nutritional status of the patient.

Keywords: cachexia, pre-cachexia, hematologic malignancies, nutritional assessment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy mòn trên đối tượng bệnh nhân bị mắc các bệnh lý mạn tính hay ung thư là nguyên nhân hàng đầu đưa đến tử vong. Các biểu hiện lâm sàng chủ yếu của suy mòn là sụt cân và giảm khối cơ, sẽ ảnh hưởng đến tổng trạng chung của bệnh nhân. Vì vậy suy mòn trong ung thư là yếu tố làm trì hoãn việc điều trị hay thay đổi liều lượng thuốc, khả năng chịu đựng của bệnh nhân trước hóa trị liệu, xạ trị hay phẫu trị.

Hiện nay trong lĩnh vực ung thư đã có nhiều quan tâm cũng như nghiên cứu về suy mòn như tỉ lệ suy mòn, ảnh hưởng của sụt cân đối với hiệu quả điều trị cũng như tiên lượng thời gian sống còn. Khoảng gần phân nửa bệnh nhân ung thư có biểu hiện suy mòn. Suy mòn là một hội chứng ảnh hưởng đến 50–80% bệnh nhân ung thư và nó là nguyên nhân gây ra tử vong ít nhất 20% [1].

Can thiệp trên hội chứng suy mòn là một trong những biện pháp điều trị hỗ trợ. Mặc dù can thiệp dinh dưỡng trên suy mòn không hồi phục không thể đảo ngược được tình trạng này. Tuy nhiên nếu can thiệp vào giai đoạn sớm, đặc biệt giai đoạn tiền suy mòn cùng phối hợp với một số dược chất sẽ góp phần đáng kể vào hiệu quả của điều trị.

Đối với các bệnh lý máu ác tính là những bệnh lý nặng đòi hỏi sự điều trị và chăm sóc toàn diện từ hóa trị liệu, kiểm soát nhiễm trùng, hỗ trợ tâm lý, vật lý trị liệu và dinh dưỡng. Tuy nhiên, suy mòn trên đối tượng này chưa được đặt ra nhiều cũng như nghiên cứu còn rất hạn chế. Tại bệnh viện Truyền Huyết học là nơi tiếp nhận và điều trị đa số các bệnh máu ác tính ở khu vực phía Nam. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu: Đánh giá tỉ lệ suy mòn của bệnh nhân mắc các bệnh máu ác tính tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học với các mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỉ lệ và mức độ suy mòn;

2. Xác định các mối liên quan giữa giới tính, nhóm tuổi, loại bệnh lý máu ác tính, các bệnh lý mạn tính đi kèm đến tình trạng suy mòn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Cỡ mẫu: 262 người bệnh

Chọn mẫu: bệnh nhân người lớn vừa được chẩn đoán mắc bệnh lý máu ác tính (Bạch cầu cấp, Bạch cầu mạn, Lymphoma, Đa u tủy) nhập viện tại bệnh viện Truyền máu – Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 2 năm 2018 đến tháng 7 năm 2019.

Loại trừ: bệnh nhân mắc các bệnh gây suy mòn như: suy tim mạn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm đa khớp dạng thấp, hội

chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Bệnh nhân bị mất chi (mất 1 hoặc 2 chi trên, mất 1 hoặc 2 chi dưới) hoặc đang mang thai. Bệnh nhân bị gù, vẹo cột sống, không đứng được, hôn mê, thở máy, liệt chi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thu thập số liệu theo mẫu: Giới tính (Nam - Nữ), nhóm tuổi (16 – 60 tuổi; > 60 tuổi), chẩn đoán bệnh (bạch cầu cấp, bạch cầu mạn, lymphoma, đa u tủy), bệnh lý mạn tính đi kèm (tăng huyết áp, tăng đường huyết, đái tháo đường, suy thận mạn). Đo chiều cao, cân nặng, chu vi cánh tay (thước dây), bề dày nếp gấp da vùng cơ tam đầu (kẹp compa caliper) để tính diện tích cơ cánh tay (AMA). Đây là biến định tính nhị giá: suy giảm khối cơ khi AMA của nam < 32 cm^2; AMA của nữ < 18 cm^2 và không suy giảm khối cơ. Dùng bảng câu hỏi để điều tra chứng biếng ăn, mệt mỏi

Kết quả xét nghiệm:

Albumin máu: Đây là biến nhị giá lấy theo tiêu chí của suy mòn: Albumin huyết thanh giảm < 3,2 g/dL; Albumin huyết thanh bình thường lớn hơn 3,2 g/dL.

Nồng độ CRP: Đây là biến định tính nhị giá: Nồng độ CRP bình thường dưới 5 mg/L; Nồng độ cao là trên hay bằng 5 mg/L.

Biếng ăn là biến nhị giá có 2 giá trị có và không. Có biếng ăn, đánh giá qua điều tra khẩu phần, khi tổng năng lượng cung cấp hàng ngày dưới 20 kcal/ kg/ ngày hoặc dưới 70% so với lúc bình thường. Ghi nhận toàn bộ lượng thức ăn trong 24 giờ kể cả nước uống, sữa, trái cây, dịch truyền (nếu có) trước đó. Để biết năng lượng và đạm từ những thức ăn đó, dựa vào bảng thành phần dinh dưỡng 400 món ăn thường gặp ở Việt Nam.

Mệt mỏi là biến số nhị giá có hai giá trị có và không. Có mệt mỏi khi bệnh nhân trả lời câu hỏi đánh giá mệt mỏi với tổng điểm ≥ 18. Không mệt mỏi khi tổng điểm < 18.

Phần trăm sụt cân là biến định lượng:

$$\%\ sụt\ cân = \frac{(Cân\ nặng\ bình\ thường - cân\ nặng\ hiện\ tại)}{Cân\ nặng\ hiện\ tại}\ x100$$

Mục tiêu 1: Xác định tỷ lệ suy mòn và mức độ suy mòn

Suy mòn là biến số có 2 giá trị suy mòn và không suy mòn. Có suy mòn được định nghĩa khi có một trong ba tiêu chuẩn bắt buộc:

- Sụt cân không chủ ý trên 5% trong 6 tháng trước hoặc
- Sụt cân > 2% trong 6 tháng kết hợp với BMI < 20 kg/m^2 hoặc
- Sụt cân > 2% trong 6 tháng kết hợp với giảm khối cơ (AMA của nam < 32 cm^2, AMA của nữ < 18 cm^2).

Không suy mòn được định nghĩa khi người bệnh không có biểu hiện của một trong ba tiêu chuẩn suy mòn kể trên.

Mức độ suy mòn [2] là biến thứ tự gồm 4 giá trị: không suy mòn, tiền suy mòn, suy mòn và suy mòn khó hồi phục.

- Tiền suy mòn: người bệnh có thể có những biểu hiện không đặc hiệu như sụt cân ít (sụt >1kg, nhưng < 5% thể trọng ban đầu), chán ăn hoặc biểu hiện viêm (CRP > 5mg/L).
- Suy mòn: là bệnh nhân có đủ điều kiện của chẩn đoán suy mòn.
- Suy mòn khó hồi phục: biểu hiện nhiều mức độ khác nhau như: rối loạn toàn thân, không đáp ứng với điều trị, thời gian sống dưới ba tháng (chúng tôi không khảo sát mức độ này).

Mục tiêu 2: *Xác định mối liên quan giữa giới tính, nhóm tuổi, bệnh lý máu ác tính, các bệnh lý mạn tính đi kèm đến suy mòn bằng kiểm định chi bình phương, FISHER.*

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của dân số nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của dân số nghiên cứu

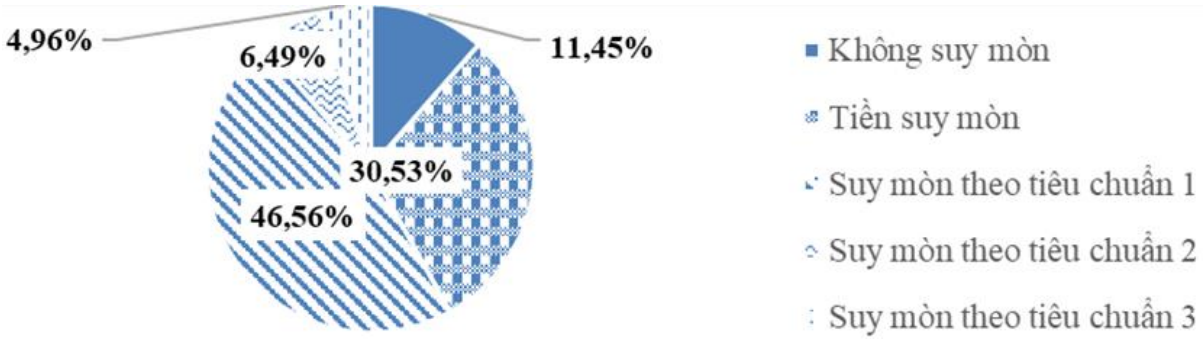
	Tần số	Tỉ lệ %
1. Đặc điểm (n=262)		
Giới tính		
Nam	155	59.2
Nữ	107	40.8
Nhóm tuổi		
Từ 16 -60 tuổi	192	73.3
> 60	70	26.7
Bệnh lý máu ác tính		
Bạch cầu cấp	105	40.1
Bạch cầu mạn	53	20.2
Lymphoma	61	23.3
Đa u tủy	43	16.4
Bệnh lý mạn tính đi kèm		
Không	234	89.3
Tăng huyết áp	4	1.5
Đái tháo đường	15	5.7
Suy thận mạn	2	0.8
Khác	7	2.7
2. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo diện tích cơ vùng cánh tay (AMA) (n=262)		
Suy giảm khối cơ	137	52.3
Không suy giảm khối cơ	125	47.7
3. Đánh giá sự biếng ăn (n=262)		
Ăn rất ít (chưa đến 30%)	22	8.2
Ăn giảm dưới 50%	45	17.2
Ăn giảm hơn 50%	71	27.1
Không thay đổi	124	47.7
4. Đánh giá mệt mỏi (n=262)		
Không mệt	254	97
Có mệt	8	3
5. Tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số BMI (n=262)		
Không suy dinh dưỡng	185	70.6
Suy dinh dưỡng nhẹ	29	11.1
Suy dinh dưỡng vừa	13	5.3
Suy dinh dưỡng nặng	8	3.4
Thừa cân, béo phì	25	9.6

6. Kết quả xét nghiệm		
Chỉ số Albumin (n=103)		
Albumin bình thường (35 - 52 g/L)	51	49.5
Albumin giảm (< 35 g/L)		
SDD nhẹ (28 - 34 g/L)	31	30.1
SDD vừa (21 - 27 g/L)	12	11.7
SDD nặng (< 21 g/L)	9	8.7
Chỉ số CRP (n=247)		
Nồng độ CRP bình thường (0 - 5 mg/L)	77	31
Nồng độ CRP cao (> 5 mg/L)	170	69

Nhận xét: Về tuổi, dân số nghiên cứu ở độ tuổi trung niên, nhưng dân số trên 60 tuổi chỉ chiếm ¼; tỷ lệ nam cao hơn tỷ lệ nữ. Về phân bố bệnh, bạch cầu cấp chiếm đa số, ít nhất là nhóm đa u tủy. Phần lớn không có đồng mắc các bệnh mạn tính kèm theo. Khi đo diện tích cơ cánh tay thì có hơn nửa dân số nghiên cứu (52.29%) có suy giảm khối cơ. Hơn phân nửa người bệnh ăn giảm hơn lượng thức ăn bình thường, trong đó có 27.1% người bệnh ăn giảm hơn 50% so với lượng bình thường, 17.18% người bệnh ăn giảm dưới 50% lượng thức ăn bình thường và 8.02% người bệnh ăn rất ít (chưa đến 30%) lượng thức ăn bình thường. Đánh giá về sự mệt mỏi của người bệnh, có 3.05% người bệnh mệt mỏi theo thang điểm Likert.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số BMI thì chúng tôi ghi nhận được phần lớn người bệnh vừa nhập viện và vừa chẩn đoán ra loại bệnh lý máu ác tính bị mắc có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường, khoảng gần 20% người bệnh có suy dinh dưỡng, còn lại là người bệnh bị thừa cân, béo phì. Trong 103/262 người bệnh được xét nghiệm chỉ số Albumin thì có khoảng 50% dân số nghiên cứu là có chỉ số Albumin giảm dưới mức bình thường, trong đó SDD nhẹ là 30.1%, SDD vừa là 11.65% và SDD nặng là 8.74%. Trong 247/262 người bệnh được xét nghiệm CRP để đánh giá tình trạng viêm thì có đến 69% người bệnh có CRP cao hơn 5 mg/L và 31% người bệnh có CRP trong giới hạn bình thường.

3.2. Tỷ lệ suy mòn và mức độ suy mòn



Biểu đồ 1. Tình trạng suy mòn của bệnh nhân

Nhận xét: Trong 262 người bệnh đạt tiêu chuẩn chọn mẫu, chúng tôi ghi nhận người bệnh có tình trạng suy mòn chiếm tỷ lệ cao (58.02%), trong đó: Suy mòn theo tiêu chuẩn 1: sụt cân không chủ ý trên 5% trong 6 tháng trước chiếm 46.56%, Suy mòn theo tiêu chuẩn 2: sụt cân > 2% trong 6 tháng kết hợp với BMI < 20 kg/m^2 chiếm 6.49%, Suy mòn theo tiêu chuẩn 3: sụt cân > 2% trong 6 tháng kết hợp với giảm khối cơ (AMA của nam < 32 cm^2, AMA của nữ < 18 cm^2) chiếm 4.96%; theo sau là 30.53% người bệnh có dấu hiệu tiền suy mòn và 11.45% người bệnh không suy mòn.

3.3. Mối liên quan giữa tình trạng suy mòn và đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Mối liên quan giữa tình trạng suy mòn và đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc tính	Không suy mòn n=110	Suy mòn n=152	p
Giới tính			
Nam	57 (36.77)	98 (63.23)	0.04
Nữ	53 (49.53)	54 (50.47)	
Nhóm tuổi			
Từ 16 -60 tuổi	78 (40.63)	114 (59.38)	0.46
> 60	32 (45.71)	38 (54.29)	
Bệnh lý máu ác tính			
Bạch cầu cấp	49 (46.67)	56 (53.33)	0.37
Bạch cầu mạn	18 (33.96)	35 (66.04)	
Lymphoma	23 (37.70)	38 (62.30)	
Đa u tủy	20 (46.51)	23 (53.49)	
Bệnh lý kèm			
Có	13 (46.43)	15 (53.57)	0.61
Không	97 (41.45)	137 (58.55)	
Bệnh lý mạn tính đi kèm			
Tăng huyết áp	1 (25.00)	3 (75.00)	0.50
Tăng đường huyết	1 (100)	0 (0)	
Đái tháo đường	7 (50.00)	7 (50.00)	
Suy thận mạn	0 (0)	2 (100)	
Khác	4 (57.14)	3 (42.86)	

Nhận xét: Nhìn chung chỉ có giới tính có mối liên quan đến tình trạng suy mòn của người bệnh có ý nghĩa thống kê ($p<0.05$) còn các yếu tố như nhóm tuổi, loại bệnh lý máu ác tính người bệnh mắc phải, có hay không có bệnh lý kèm và các loại bệnh lý đi kèm đều không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến tình trạng suy mòn của người bệnh ($p>0.05$). Ở cả hai giới tính chúng tôi đều ghi nhận được tình trạng suy mòn chiếm hơn 50%, cụ thể là: người bệnh có giới tính Nam có tần suất suy mòn chiếm tỷ lệ 63,23%, người bệnh có giới tính Nữ có tần suất suy mòn chiếm tỷ lệ 50.47%. PR = 1.25 (KTC

95%: 1.00 – 1.54) cho thấy ở bệnh nhân nam có tỷ lệ suy mòn bằng 1.25 lần bệnh nhân nữ (KTC 95%: 1.00 – 1.54). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0.04 < 0.05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là độ tuổi có nguy cơ mắc các bệnh lý ác tính, kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu về suy mòn trên các bướu đặc. Giới nam và nữ ngang nhau vì nhóm bệnh lý ác tính về máu không khác biệt rõ về giới tính.

Dân số phân bố bệnh nhiều nhất là bệnh bạch cầu cấp kế tiếp là bạch cầu mạn, lymphoma và ít nhất là bệnh đa u tủy. Tuy nhiên không theo tỉ lệ chung về bệnh do chúng tôi chỉ khảo sát tại các khoa điều trị nội trú. Trong đó, một số bệnh không có chỉ định nhập viện.

Người không có bệnh lý mạn tính đi kèm chiếm đa số 89.31%, người có bệnh lý mạn tính đi kèm chiếm 10.69% phù hợp với độ tuổi của dân số.

Bảng 3. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo diện tích cơ của một số nghiên cứu

STT	Tác giả	Suy giảm khối cơ	
		Có (%)	Không (%)
1	Chúng tôi	52.29	47.71
2	Lê Thị Bích Phượng [2]	52	
3	Ryan AM và cộng sự (2016) [1]	20 - 70	

Chúng tôi đã tiến hành đo các chỉ số như chu vi giữa cánh tay, nếp gấp da vùng cơ tam đầu rồi tính diện tích cơ vùng cánh tay. Những chỉ số này giúp chúng ta đánh giá được tình trạng dự trữ mỡ, cơ ngoại vi. Tình trạng khối cơ bị suy giảm trong nghiên cứu của chúng tôi được tính khi diện tích cơ cánh tay (AMA) < 32 cm^2 đối với nam và < 18 cm^2 đối với nữ thì cho thấy tình trạng suy giảm diện tích cơ cánh tay là 52,29%. Tương tự với kết quả nghiên cứu tỉ lệ suy mòn của bệnh nhân ung thư nhập viện tại phòng khám trung tâm ung bướu bệnh viện Chợ Rẫy là 52% bệnh nhân có diện tích cơ vùng cánh tay nhỏ hơn giá trị tham khảo [2]. Tỷ lệ này cao cho thấy người bệnh nội trú cần khẩu phần ăn đủ năng lượng và khối lượng đạm để đáp ứng chuyển hóa trong cơ thể và giảm tình trạng suy mòn khối cơ. Tuy nhiên, tỷ lệ suy giảm khối cơ cao không chỉ do tình trạng bệnh lý mà còn có thể bắt nguồn từ thói quen ít vận động trong cộng đồng dẫn đến khối cơ của người bệnh trước lúc nhập viện đã thấp hơn mức bình thường theo công thức tính của Châu Âu. Đáng chú ý là trong ung thư, mất khối cơ xương là yếu tố tiên lượng tiêu cực mạnh mẽ đến người thuộc bất kỳ BMI nào.

Thật vậy, chúng tôi ghi nhận người bệnh có giảm khối cơ đạt tỷ lệ là 52.29% điều này cho thấy một số bệnh nhân có BMI > 25% vẫn có khả năng bị mất khối cơ và khối mỡ cơ thể ảnh hưởng đến tổng trạng của bệnh nhân mà các nhà điều trị đôi khi bỏ sót. Như vậy từ đây có thể thấy rằng, nếu chỉ dựa vào BMI chỉ phát hiện được 19.85% người bệnh bị suy dinh dưỡng thì khi đo chu vi giữa cánh tay, nếp gấp da vùng cơ tam đầu và diện tích cơ cánh tay có thể phát hiện thêm người bệnh bị suy dưỡng chiếm đến 52.29%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có hơn phân nửa bệnh nhân có albumin máu giảm

dưới mức bình thường, 69% bệnh nhân có CRP cao hơn bình thường.

Tỷ lệ này không giống với nghiên cứu của tác giả Lê Thị Bích Phượng nhưng tương tự với nghiên cứu tỷ lệ suy dinh dưỡng ở bệnh nhân tại lần khám ung thư đầu tiên: nghiên cứu PreMiO cho biết hơn 50% trong số những bệnh nhân với tất cả các loại ung thư, trừ ung thư vú, có nồng độ CRP lớn hơn giới hạn bình thường [5]. Điều này có thể giải thích CRP tăng thường xảy ra với những bệnh nhân mắc bệnh lý máu ác tính.

Bảng 4. Tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số BMI trong một số nghiên cứu

STT	Tác giả	Tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số BMI		
		Bình thường (%)	Suy dinh dưỡng (%)	Thừa cân, béo phì (%)
1	Chúng tôi	70.61	19.85	9.54
2	Lê Thị Bích Phượng (2015) [2]	65.4	22.8	11.8
3	Đỗ Thị Ngọc Diệp (2017) [3]		35 - 40	
4	L. A. Barker và cộng sự (2011) [4]		25 - 70	

Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo chỉ số BMI thấp hơn các nhóm nghiên cứu khác. Vì nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên nhóm đối tượng bệnh lý đặc biệt, chiếm tỉ lệ nhỏ, nên không đại diện cho nhóm bệnh nhân nằm viện nói chung như nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Ngọc Diệp. Bên cạnh đó, vẫn có người bệnh có tình trạng thừa cân, béo phì chiếm tỷ lệ là 9.54%. Tỷ lệ này không chênh lệnh nhiều với nghiên cứu của tác giả Lê Thị Bích Phượng. Đối tượng thừa cân, béo phì dễ bị bỏ sót tình trạng dinh dưỡng do chủ quan nên cần được tái đánh giá tình trạng dinh dưỡng 7 ngày một lần để đảm bảo bệnh nhân có thể trạng tốt trong quá trình điều trị.

4.2. Tình trạng suy mòn của bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh có suy mòn cao chiếm 58.02% dân số nghiên cứu tương đương tỷ lệ suy mòn của bệnh nhân ung thư nhập viện tại phòng khám trung tâm ung bướu bệnh viện Chợ Rẫy (59.1%) [2]. Tỉ lệ này tương đương với số liệu thống kê chung ở bệnh nhân ung thư tại các bệnh viện Châu Âu là tần suất suy mòn trong ung thư chiếm từ 50 đến 80% [10]. Suy mòn có thể xảy ra từ trước khi chẩn đoán ung thư, thời điểm chẩn đoán bệnh và trong cả quá trình điều trị ung thư [2]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng suy mòn có liên quan với tăng biến chứng nhiễm trùng sau phẫu thuật ung thư, tăng độc tính trong hạn chế liều thuốc, tăng tần suất tử vong [1]. Trong một nghiên cứu khám nghiệm tử thi 400 trường hợp tử vong do ung thư, tình trạng suy mòn là bất thường duy nhất ở 22% [11]. Thật vậy, có đến 20% bệnh nhân ung thư chết do suy mòn trước khi chết do chính bệnh lý ung thư gây ra [1]. Tuy nhiên tần suất suy mòn trong một vài nghiên cứu lại thấp hơn như theo thống kê tần suất suy mòn ung thư chung tại Hoa Kỳ là 30%, điều này có thể giải thích theo cơ chế suy mòn ung thư như mức độ rối loạn chuyển hóa phụ thuộc vào loại bệnh lý ung thư, giai đoạn bệnh khi được chẩn đoán sớm hay muộn và khả năng ăn uống ở người bệnh [2].

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán suy mòn, BMI < 20 kg/m^2 là một trong hai tiêu chuẩn bắt buộc, tuy nhiên nếu người bệnh có BMI > 20 kg/m^2 chưa hẳn là không suy mòn vì người bệnh vẫn có thể bị sụt cân không chủ ý

(> 5%/12 tháng) mà khi đó BMI vẫn còn nằm tiêu chuẩn bình thường hay thừa cân, béo phì [2].

Người bệnh có tình trạng tiền suy mòn là người bệnh có thể có những biểu hiện không đặc hiệu như sụt cân ít (sụt > 1 kg, nhưng < 5% thể trọng ban đầu), chán ăn hoặc biểu hiện viêm (CRP > 5mg/L) trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 30.53%. Trong nghiên cứu chúng tôi, tiền suy mòn cao hơn hẳn so với nghiên cứu về suy mòn trong ung thư khác của tác giả Lê Thị Bích Phượng. Tình trạng này cho thấy bệnh nhân mới chẩn đoán bệnh máu ác tính có những biểu hiện tiền suy mòn, giai đoạn có thể hồi phục nhờ can thiệp tích cực. Như kết quả về chỉ số CRP trên nhóm nghiên cứu khá cao, phản ánh yếu tố viêm tiềm tàng rất cao trên bệnh nhân được chẩn đoán. Điều này giải thích được cho biểu hiện của tiền suy mòn. Tuy nhiên, những biểu hiện này rất dễ bỏ sót và không được lưu tâm trên lâm sàng nên việc nhận biết những biểu hiện ở giai đoạn này góp phần quan trọng trong kết quả điều trị.

Quá trình suy mòn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như loại bệnh ung thư, giai đoạn bệnh ung thư lúc phát hiện và liệu pháp điều trị [2]. Như vậy, nhằm góp phần làm giảm ảnh hưởng của suy mòn trong điều trị thì nên ghi nhận thêm những chỉ số khác liên quan đến chẩn đoán suy mòn như sụt cân, biếng ăn, mệt mỏi và bất thường về Albumin hay CRP trong máu, để có thể phát hiện sớm tình trạng suy mòn này.

4.3. Mối liên quan giữa tình trạng suy mòn và đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ giữa nhóm tuổi và các bệnh lý đi kèm đến tình trạng suy mòn, giống với nghiên cứu của tác giả Lê Thị Bích Phượng. Mặc dù trên thực tế phần lớn người lớn tuổi, sức khỏe kém đi, vận động cũng như dinh dưỡng không được tốt ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể, khối mỡ và khối cơ cũng như các bệnh lý về chuyển hóa. Vì thế, có thể là do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn để cho thấy mối liên quan.

Bên cạnh đó, chúng tôi chỉ tìm thấy mối liên quan giữa giới tính với tình trạng suy mòn của bệnh nhân, tỷ lệ suy mòn ở nam giới cao hơn đáng kể về mặt thống kê so với nữ giới ($P < 0.05$). Tương tự với nghiên cứu mất khối lượng cơ bắp vào cuối đời ở bệnh nhân ung thư tiến triển của tác giả Wallengren O và cộng sự có kết luận là: mất cơ bắp trong ung thư tiến triển có liên quan đến tuổi tác, giới tính, loại khối u và tình trạng viêm và tác giả cũng cho kết quả tỷ lệ suy giảm cơ bắp ở nam cao hơn nữ; đàn ông mất khối lượng cơ bắp theo thời gian (trung bình, 1,4 ± 0,3 kg / năm, $P <0,001$) trái với phụ nữ (0.3 ± 0.4 kg/ năm, $P = 0.5$).

Một trong những tiêu chí đánh giá tình trạng suy mòn là suy giảm khối cơ, trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả suy mòn của nam cao hơn của nữ có thể là do vóc dáng nhỏ sẵn có và lối sống của bệnh nhân nữ ở Việt Nam đã cho kết quả khối cơ thấp khi tính theo chuẩn nước ngoài.

V. KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ bệnh nhân mắc các bệnh lý máu ác tính có suy mòn là 58.02%. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn tiền suy mòn là 30.5%

2. Tỷ lệ suy mòn ở nam giới cao hơn đáng kể về mặt thống kê so với nữ. Không tìm thấy mối tương quan giữa các yếu tố tuổi, loại bệnh máu ác tính, hay các bệnh lý đi kèm.

VI. KIẾN NGHỊ

Bệnh nhân cần được đánh giá về suy mòn và phát hiện giai đoạn tiền suy mòn. Từ đó phối hợp với nhân viên dinh dưỡng có kế hoạch can thiệp sớm.

Đánh giá dinh dưỡng cần thực hiện toàn diện, kết hợp các biện pháp để đánh giá chính xác tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A. M. Ryan, D. G. Power, L. Daly, S. J. Cushen, E. Ni Bhuachalla, C. M. Prado (2016)** "Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later". Proc Nutr Soc, 75 (2), 199-211.
2. **Lê Thị Bích Phượng (2015)** *Tỉ lệ suy mòn của bệnh nhân ung thư nhập viện tại phòng khám trung tâm ung bướu bệnh viện Chợ Rẫy* [luận văn thạc sĩ], đại học Y Dược
3. **Đỗ Thị Ngọc Diệp (2017)** "Nâng cao chất lượng và chuẩn hóa hoạt động dinh dưỡng tiết chế trong bệnh viện: bài học từ TP Hồ Chí Minh". Dinh dưỡng và Thực phẩm, 13 (5), 1
4. **L. A. Barker, B. S. Gout, T. C. Crowe (2011)** "Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system". Int J Environ Res Public Health, 8 (2), 514-27.
5. **M. Muscaritoli, S. Lucia, A. Farcomeni, V. Lorusso, V. Saracino, C. Barone, F. Plastino, S. Gori, R. Magarotto, G. Carteni, B. Chiurazzi, I. Pavese, L. Marchetti, V. Zagonel, E. Bergo, G. Tonini, M. Imperatori, C. Iacono, L. Maiorana, C. Pinto, D. Rubino, L. Cavanna, R. Di Cicilia, T. Gamucci, S. Quadrini, S. Palazzo, S. Minardi, M. Merlano, G. Colucci, P. Marchetti (2017)** "Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study". *Oncotarget*, 8 (45), 79884-79896.
6. **W. D. Dewys, C. Begg, P. T. Lavin, P. R. Band, J. M. Bennett, J. R. Bertino, M. H. Cohen, H. O. Douglass, Jr., P. F. Engstrom, E. Z. Ezdinli, J. Horton, G. J. Johnson, C. G. Moertel, M. M. Oken, C. Perlia, C. Rosenbaum, M. N. Silverstein, R. T. Skeel, R. W. Sponzo, D. C. Tormey (1980)** "Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group". *Am J Med*, 69 (4), 491-7.
7. **D. P. Kelsen, R. Ginsberg, T. F. Pajak, D. G. Sheahan, L. Gunderson, J. Mortimer, N. Estes, D. G. Haller, J. Ajani, W. Kocha, B. D. Minsky, J. A. Roth (1998)** "Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer". N Engl J Med, 339 (27), 1979-84.
8. **X. Han, J. Stevens, P. T. Bradshaw (2013)** "Body mass index, weight change, and survival in non-Hodgkin lymphoma patients in Connecticut women". *Nutr Cancer*, 65 (1), 43-50.
9. **Gomes de Lima KV, Maio R**. Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. Nutr Hosp. 2012 May-Jun;27(3):707-14.
10. **S. von Haehling, S. D. Anker (2014)** "Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014". J *Cachexia Sarcopenia Muscle*, 5 (4), 261-3.
11. **S. Watanabe, E. Bruera (1996)** "Anorexia and cachexia, asthenia, and lethargy". *Hematol Oncol Clin North Am*, 10 (1), 189-206.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM TRẦM CẢM, LO ÂU, CĂNG THẲNG Ở CHA MẸ BỆNH NHI BỊ UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Bùi Thị Mỹ Hương[1], Đoàn Thị Tuyết Nhi[1], Đào Thị Thanh An[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Cha mẹ trẻ bị ung thư thường là người chăm sóc trẻ chính suốt quá trình điều trị, dễ chịu tác động tâm lý và có thể tương tác với trị liệu của trẻ. Nghiên cứu này nhằm đánh giá đặc điểm trầm cảm, lo âu, căng thẳng ở cha mẹ bệnh nhi ung thư tại Bệnh Viện Nhi Đồng 2. **Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca ở cha mẹ bệnh nhi từ 6/2021 đến 1/2022. **Kết quả**: 140 cha mẹ bệnh nhi được khảo sát. Tỉ lệ trầm cảm, lo âu, căng thẳng của cha/mẹ lần lượt là 49,3%, 40,7% và 40,7%. Mức độ nghiêm trọng và cực kì nghiêm trọng chiếm xấp xỉ 15% mỗi loại. Tôn giáo là yếu tố giúp giảm căng thẳng có ý nghĩa thống kê (p=0,017). Một số yếu tố có thể làm tăng tỉ lệ trầm cảm, lo âu, căng thẳng là thu nhập thấp, cha/mẹ chưa kết hôn hoặc bị góa vợ/chồng, trẻ > 5 tuổi hoặc đã được chẩn đoán bệnh > 6 tháng. **Kết luận**: Sức khỏe tâm thần của cha mẹ có con bị ung thư cần được lưu tâm. Việc tăng cường hỗ trợ tài chính, tâm lý cho các cha/mẹ đang đơn thân nuôi con hoặc trẻ > 5 tuổi hoặc trẻ đã điều trị bệnh kéo dài có thể giúp giảm phần nào trầm cảm, lo âu, căng thẳng trên các đối tượng này.

Từ khóa: Trầm cảm, lo âu, căng thẳng cha mẹ, ung thư.

SUMMARY

SURVEY CHARACTERISTICS OF DEPRESSION, ANXIETY, AND STRESS IN PARENTS OF CHILDREN WITH CANCER AT CHILDREN'S HOSPITAL NO 2

Background: Parents of children with cancer are often the primary caregivers of the child during treatment, are comfortable with the psychological impact, and can interact with the child's therapy. This study evaluates the characteristics of depression, anxiety and stress in parents of pediatric cancer patients at Children Hospital. No2. **Methods**: Case series description in parents of pediatric cancer patients from Jun 2021 to Jan 2022. **Results**: 140 parents of 140 cancer children were surveyed. In our study, the rates of depression, anxiety, stress are 49.3%, 40.7%, and 40.7%. In that, severity and extreme severity account for approximately 15% each. Religion is a statistically significant stress reliever. (p=0.017). Some survey elements could be increased the rate depression, anxiety and stress are low income, father/mother not married or widow, children > 5 years old or diagnosed more than 6 months. **Conclusion:** Increasing financial and psychological support for single parents raising children or children more than 5 years old or who have been treated for a long time can help reduce depression, anxiety and stress in these subjects.

Keywords: Depression, anxiety, stress, parents, pediatric cancer.

[1]*Bệnh viện Nhi đồng 2*
[2]*Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Mỹ Hương
Số điện thoại: 0786125190
Email: buinhi1808@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 16/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư ở trẻ em ngày càng gia tăng. Cha mẹ là người chăm sóc trẻ ung thư, từ giai đoạn chẩn đoán, điều trị và theo dõi, do đó dễ chịu những tác động tâm lý, hoang mang, lo sợ, căng thẳng, trầm cảm, làm giảm chất lượng cuộc sống. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá đặc điểm trầm cảm, lo âu, căng thẳng ở cha mẹ bệnh nhi bị ung thư tại Bệnh viện Nhi đồng 2 để bước đầu xác định các vấn đề tâm lý hiện hữu, từ đó có chương trình can thiệp, hỗ trợ phù hợp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

- Dân số nghiên cứu: Cha/mẹ của tất cả bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị bệnh lý ung thư tại khoa Ung bướu Huyết học bệnh viện Nhi đồng 2 từ tháng 2/2021 đến tháng 1/2022.

- Tiêu chí chọn mẫu:

+ Cha/mẹ của bệnh nhi được chẩn đoán bệnh lý ung thư và điều trị tại khoa Ung bướu Huyết học Bệnh viện Nhi đồng 2 từ 01/06/2021 đến 31/01/2022.

+ Hiểu, nói, đọc, viết được tiếng Việt hoặc chưa biết đọc, viết nhưng nói và hiểu được tiếng Việt.

- Tiêu chí loại ra:

+ Không đồng ý tham gia nghiên cứu

+ Chẩn đoán xác định không phải bệnh lý ác tính

+ Cha mẹ của trẻ bị ung thư được chẩn đoán mắc bệnh tâm thần trước khi con mắc ung thư

- Kỹ thuật chọn mẫu: Lấy trọn mẫu trong thời gian nghiên cứu

- Phương pháp thu thập số liệu: Dựa vào bảng thu thập số liệu. Đánh giá mức độ trầm cảm, lo âu, căng thẳng dựa trên thang đo DASS-21. Tất cả bệnh nhân sẽ được mã hóa

- Số liệu thu thập: được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhi

Bảng 1: Đặc điểm của bệnh nhi

Đặc điểm bệnh nhi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ phần trăm (%)
Giới tính		
Nam	78	55,7
Nữ	62	44,3
Độ tuổi		
≥ 5 tuổi	76	54,3
< 5 tuổi	64	45,7
Loại ung thư mắc phải		
Bạch cầu cấp	84	60,0
Lymphoma	24	17,1
U đặc	29	20,7
U não	3	2,1

Hình thức điều trị		
Hóa trị	102	72,9
Hóa + xạ trị	14	10,0
Hóa + phẫu thuật	14	10,0
Hóa, xạ, phẫu	10	7,1
Thời gian chẩn đoán bệnh để lúc khảo sát		
< 6 tháng	88	62,9
≥ 6 tháng	52	37,1

Trẻ trai gặp nhiều hơn trẻ gái, bệnh lý bạch cầu cấp chiếm hơn phân nửa số trường hợp khảo sát (60,0%). Tất cả trẻ đều nhận được hóa trị liệu. 10,0% số trẻ được xạ trị, phẫu thuật kèm theo.

3.2. Đặc điểm cha mẹ bệnh nhi

Bảng 2: Đặc điểm cha mẹ bệnh nhi

Đặc điểm cha mẹ	Số lượng	Tỉ lệ phần trăm (%)
Giới tính		
Nam (bố)	22	15,7
Nữ (mẹ)	118	84,3
Độ tuổi		
< 35 tuổi	65	46,4
≥ 35 tuổi	75	53,6
Tôn giáo		
Có tôn giáo	56	40,0
Không tôn giáo	84	60,0
Dân tộc		
Kinh	120	85,7
Không phải dân tộc kinh	20	14,3
Nghề nghiệp		
Nông dân	18	12,9
Công nhân	22	15,7
Nội trợ	16	11,4
Công nhân viên chức	16	11,4
Tự do	18	12,9
Buôn bán	15	10,7
Không nghề nghiệp	35	25,0
Mức thu nhập		
< 10 triệu	101	72,1
≥ 10 triệu	39	27,9
Trình độ học vấn		
Tiểu học	15	10,7

THCS	55	39.3
THPT	37	26,4
Cao đẳng	21	15,0
Đại học	3	2,2
Sau đại học	9	6,4
Tình trạng hôn nhân		
Chưa kết hôn	3	2,1
Kết hôn	129	92,1
Ly hôn	5	3,7
Góa	3	2,1
Số con trong gia đình		
1 con	38	27,0
2 con	102	46,0
≥ 3 con	38	27,0

Người chăm sóc cho bệnh nhi là mẹ hơn hơn bố (84,3%). Đa số trong độ tuổi trung niên. Dân tộc kinh chiếm nhiều nhất với 85,7%. Trình độ học vấn của bố mẹ ở mức THCS chiếm nhiều nhất (39,3%). Hơn 2/3 trường hợp có mức thu nhập dưới 10 triệu.

3.3. Tỷ lệ trầm cảm, lo âu, căng thẳng của cha mẹ

Bảng 3: Tỷ lệ trầm cảm, lo âu, căng thẳng của cha mẹ

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ phần trăm (%)
Trầm cảm		
Bình thường	71	50,7
Nhẹ	14	10,0
Trung bình	30	21,4
Nghiêm trọng	12	8,6
Cực kỳ nghiêm trọng	13	9,3
Lo âu		
Bình thường	83	59,3
Nhẹ	9	6,4
Trung bình	28	20,0
Nghiêm trọng	6	4,3
Cực kỳ nghiêm trọng	14	10,0
Căng thẳng		
Bình thường	83	59,3
Nhẹ	15	10,7
Trung bình	23	16,4
Nghiêm trọng	10	7,1
Cực kỳ nghiêm trọng	9	6,4

Dựa trên thang điểm đo mức độ trầm cảm, lo âu, căng thẳng theo DASS-21, ghi nhận có 69 trường hợp trầm cảm (chiếm 49,3%), trong đó có 12 ca có dấu hiệu trầm cảm mức độ nghiêm trọng (8,6%) và 13 ca trầm cảm có mức độ cực kỳ nghiêm trọng

(9,3%). Về tình trạng lo âu, ghi nhận có 69 trường hợp lo âu (chiếm 40,7%), trong đó mức độ lo âu cực kỳ nghiêm trọng ghi nhận 14 trường hợp (chiếm 10,0%). Về tình trạng căng thẳng, ghi nhận có 57 ca, trong đó mức độ nghiêm trọng là 10 ca (chiếm 7,1%) và có 9 trường hợp căng thẳng cực kỳ nghiêm trọng (chiếm 6,4%).

3.4. Các yếu tố liên quan đến tình trạng trầm cảm, lo âu, căng thẳng ở cha mẹ bệnh nhi

Bảng 4: Yếu tố liên quan đến tình trạng trầm cảm, lo âu, căng thẳng ở cha mẹ bệnh nhi

	Trầm cảm		**Lo âu**		**Căng thẳng**	
	Có	**Không**	**Có**	**Không**	**Có**	**Không**
Mối quan hệ						
Cha	12 (54,6)	10 (45,4)	9 (40,9)	13 (59,1)	10(45,5)	12 (54,5)
Mẹ	57 (48,3)	61 (51,7)	48(40,7)	70 (59,3)	47(39,8)	71 (60,2)
P	0,879		0,984		0,622	
OR	1,03 (0,68 – 1,57)		1 (0,58 – 1,73)		1,14 (0,69 – 1,9)	
Tôn giáo						
Có	22 (39,3)	34 (60,7)	19 (33,9)	37 (66,1)	16 (28,6)	40 (71,4)
Không	47 (56)	37 (44)	38 (45,2)	46 (54,8)	41 (48,8)	43 (51,2)
P	0,053		0,182		0,017	
OR	0,7 (0,48 – 1,02)		0,75 (0,49 – 1,16)		0,58 (0,36 – 0,93)	
Thu nhập						
< 10 triệu	53 (52,5)	48 (47,5)	46 (45,5)	55 (54,5)	42 (41,6)	59 (58,4)
≥ 10 triệu	16 (41)	23 (59)	11 (28,2)	28 (71,8)	15 (38,5)	24 (61,5)
P	0,224		0,061		0,736	
OR	1,27 (0,84 – 1,95)		1,61 (0,93 – 2,78)		1,08 (0,68 – 1,71)	
Hôn nhân						
Chưa kết hôn	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)
Đã kết hôn	64 (49,6)	65 (50,4)	53(41,1)	76 (58,9)	53 (41,1)	76 (58,9)
Đã ly hôn	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (60)
Góa vợ/chồng	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)
P	0,576		0,775		0,507	
OR	0,85 (0,49 – 1,48)		1,1 (0,57 – 2,13)		1,19 (0,71 – 2)	
Thời gian chẩn đoán						
< 6 tháng	20 (45,4)	48 (54,6)	34 (38,6)	54 (61,4)	31 (35,2)	57 (64,8)
≥ 6 tháng	29 (55,8)	23 (44,2)	23 (44,2)	29 (55,8)	26 (50)	26 (50)
P	0,238		0,515		0,086	
OR	1,22 (0,88-1,71)		1,14 (0,77 – 1,71)		1,41 (0,96 – 2,1)	
Tuổi của trẻ						
< 5 tuổi	28 (43,8)	36 (56,2)	25 (39,1)	39 (60,9)	23 (35,9)	41 (64,1)
≥ 5 tuổi	41 (53,9)	35 (46,1)	32 (42,1)	44 (57,9)	34 (44,7)	42 (55,3)
P	0,229		0,715		0,291	
OR	0,81 (0,57 – 1,14)		0,93 (0,62 – 1,39)		0,8 (0,53 – 1,21)	

Khảo sát các yếu tố liên quan đến tình trạng trầm cảm, lo âu, căng thẳng cha mẹ bệnh nhi thì ghi nhận tôn giáo là yếu tố góp phần làm giảm căng thẳng ở cha mẹ bệnh nhi ung thư (28,6% người có tôn giáo bị căng thẳng so với 48,8% ở nhóm không có tôn giáo), có ý nghĩa thống kê (p=0,017).

IV. BÀN LUẬN

Trong mẫu nghiên cứu, với phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ trẻ nam mắc bệnh lý ung thư nhiều hơn trẻ nữ (55,7% ở nam và 44,3% ở nữ). So sánh với nhóm tác giả quốc tế, tỉ lệ trẻ nam mắc ung thư trong nghiên cứu của tác giả Anne F.Klassen[(1)], Anna Wikman[(2)] lần lượt là 56% và 52,7%. Tỉ lệ nam/nữ không thay đổi nhiều qua các nghiên cứu. 140 trẻ mắc ung thư thì số trẻ mắc ung thư hệ tạo máu chiếm nhiều nhất với tỉ lệ bạch cầu cấp là 60%, lymphoma với 17,1%. Số còn lại là nhóm trẻ mắc bệnh u đặc với 20,7% và 2,1% là số trẻ mắc u não. Sở dĩ số ca u não chiếm tỉ lệ ít nhất là do hiện tại khoa ung bướu huyết học bệnh viện Nhi Đồng 2 chỉ mới tiếp nhận điều trị u não thuộc hệ u tế bào mầm. Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh với nghiên cứu tương tự của tác giả Việt Hương [(3)] thực hiện năm 2019 có hơi khác biệt, với tỉ lệ trẻ u đặc trong mẫu nghiên cứu chiếm tới 56,3%, lymphoma chiếm 9,7%, u não chiếm 14,4%. Tỉ lệ ung thư máu chiếm đa số phù hợp với tình hình bệnh lý ung thư ở trẻ em [(4)]. 140 mẫu khảo sát thì có tới 102 trường hợp trẻ được điều trị với hình thức chính là hóa trị, chiếm 72,9%, 10% là hóa xạ và 10% hóa – phẫu. Có 7,1% kết hợp ba phương pháp điều trị hóa xạ phẫu. Tỉ lệ hóa trị chiếm cao nhất vì đây là phương pháp chính để điều trị ung thư, số bệnh nhi trong mẫu chiếm đa số là bạch cầu cấp và lymphoma, được hóa trị liệu là chủ yếu. So sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Mai [(5)] thì tỉ lệ hóa trị đơn thuần là 85,7%, của tác giả Việt Hương [(3)] thì tỉ lệ hóa trị thấp hơn với 32,7%.

Trong mẫu nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận người chăm sóc trẻ gồm 15,7% là cha và 84,3% là mẹ. Tỉ lệ này phù hợp với đặc điểm văn hóa của người Việt Nam, thường cha chịu trách nhiệm về kinh tế, còn mẹ là người chăm sóc con cái. Kết quả nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Việt Hương [(3)] cũng cho thấy tỉ lệ mẹ chăm sóc bệnh nhi cao hơn cha (63,3% so với 36,7%). Số người có độ tuổi < 35 chiếm 46,4% với 65 trường hợp, 75 trường hợp được khảo sát, độ tuổi ghi nhận là ≥ 35 tuổi, chiếm 53,6%. Như vậy, đa phần người tham gia khảo sát đều ở độ tuổi trẻ và trung niên, tương đồng với nghiên cứu của Phạm Thị Việt Hương trên cha mẹ trẻ bệnh ung thư [(3)]. Về tôn giáo, ghi nhận có 56 trường hợp có theo 1 tôn giáo nhất định, chiếm tỉ lệ 40%. Số người không theo tôn giáo nào cả là 84 trường hợp, chiếm 60%. Tỉ lệ theo tôn giáo này cao so với kết quả của cuộc tổng điều tra dân số, nhà ở năm 2019 với kết quả là có 13,7% có theo tôn giáo [(6)]. Bệnh viện Nhi Đồng 2 là bệnh viện tiếp nhận các bệnh nhân chủ yếu từ Thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh miền Đông Nam Bộ do vậy cũng tiếp nhận một số bệnh nhi từ các dân tộc thiểu số, khảo sát thu được, dân tộc kinh chiếm 120 người, chiếm 85,7% các người được khảo sát, dân tộc khác chiếm 14,3%. Số người có trình độ học vấn dưới mức trung học phổ thông là 107 trường hợp, chiếm 76,5%, trình độ từ trung học phổ thông trở lên là 33 trường hợp, chiếm 23,5%. Kết quả này có khác biệt so với dân số trong nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Việt Hương với tỉ lệ cha mẹ có trình độ dưới trung học phổ

thông là 31,7%. Đa số người tham gia khảo sát đều có thu nhập dưới 10 triệu/tháng, chiếm 72,1%. Kết quả này khá tương đồng với thu nhập bình quân 1 người 1 tháng là 4,2 triệu đồng theo kết quả của khảo sát mức sống dân cư năm 2021 của Tổng cục Thống kê [6]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Việt Hương ở Bệnh viện K cho thấy có 70,9% cha mẹ tham gia nghiên cứu là thuộc hộ nghèo hoặc cận nghèo [3]

Thang đo DASS-21 chuẩn hóa tiếng Việt giúp phát hiện các mức độ trầm cảm, lo âu, căng thẳng qua bảng khảo sát tự đánh giá. Thang đo này cũng được dùng nhiều trong những khảo sát sàng lọc các vấn đề tâm lý của nhiều đối tượng khác nhau, trên những người bình thường và trên phụ huynh trẻ bệnh ung thư. Sử dụng DASS-21 chúng tôi ghi nhận tỉ lệ có tình trạng căng thẳng là 40,7%, trong đó căng thẳng mức độ nghiêm trọng và cực kỳ nghiêm trọng chiếm lần lượt 7,1 và 6,1%. Tỉ lệ này cao hơn hẳn so với nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Việt Hương với tỉ lệ căng thẳng là 19% và tỉ lệ mức độ nhẹ-vừa-nặng lần lượt là 40-40-20%.[3] Tỉ lệ lo âu trong nghiên cứu của chúng tôi là 59,3%, cao hơn một chút so với báo cáo của tác giả Phạm Thị Việt Hương là 46%[3]. Phân tích về mức độ nặng của lo âu, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ lo âu mức độ trung bình và nghiêm trọng trở lên gần ngang nhau là 20%, thấp hơn so với tác giả Phạm Thị Việt Hương với tỉ lệ lần lượt là 32 và 63% hay tác giả Azad với tỉ lệ trung bình trở lên là 70%[3,7]. Về trầm cảm, tương tự như trên, kết quả của chúng tôi cao hơn tác giả Phạm Thị Việt Hương (49,3 và 30%) với tỉ lệ phân bố mức độ năng gần giống nhau [3]. Tỉ lệ bị rối loạn sức khỏe tâm thần đang có xu hướng tăng lên qua các thời kì và bệnh lý cấp hay mạn tính đều có thể ảnh hưởng xấu lên sức khỏe tâm thần của cha mẹ trẻ.

Cha mẹ có thu nhập thấp (<10 triệu/tháng) bị lo âu cao hơn so với nhóm còn lại, (p <0,061). Nhóm thu nhập thấp cũng có tỉ lệ bị căng thẳng và lo âu cao hơn nhóm có thu nhập cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cho thấy rằng tình hình tài chính khó khăn là yếu tố nguy cơ dẫn đến các rối loạn về sức khỏe tinh thần. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Việt Hương , Shukrya và Rodriguez [3], [8], [9]. Sự trợ giúp về kinh tế từ các cơ quan chính quyền, đoàn thể hoặc sự hỗ trợ chi phí từ bảo hiểm y tế có thể giúp cải thiện gánh nặng này của cha mẹ bệnh nhi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tôn giáo là yếu tố bảo vệ cha mẹ, giúp cha mẹ của trẻ bị ung thư giảm căng thẳng, trầm cảm hay lo âu. Đã từ lâu, tôn giáo đã được chứng minh là có vai trò quan trọng giúp bệnh nhân đương đầu với bệnh tật. Niềm tin vào tôn giáo và các hoạt động tôn giáo giúp làm giảm cảm giác bất lực, giảm sự đau khổ và tăng cường ý nghĩa cuộc sống của con người bệnh [10]. Chưa có nghiên cứu đánh giá tác động cũng như hiệu quả của tôn giáo lên sức khỏe tinh thần của cha mẹ bệnh nhi bị ung thư. Đây có thể là một phương thức có thể góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống của chính trẻ và gia đình trẻ nếu được nghiên cứu sâu hơn và vận dụng phù hợp. Phân tích mối liên quan giữa các đặc điểm của trẻ bị ung thư và tỷ lệ căng thẳng, trầm cảm, lo âu của cha mẹ, kết quả cho thấy cha mẹ của trẻ ≥ 5 tuổi bị các rối loạn tâm thần nhiều hơn cha mẹ có con nhỏ tuổi hơn, mặc dù không có ý nghĩa thống kê nhưng điều này có kết quả tương đồng ở cả 3 nhóm căng thẳng, trầm cảm và lo âu. Điều này có thể là do trẻ càng lớn tuổi càng có mối gắn bó khăng khít với cha mẹ, có thể bộc lộ sự khó khăn và nỗi đau

của bản thân khi đương đầu với bệnh tật, khiến cha mẹ có thể cảm nhận rõ hơn cảm giác của trẻ.

V. KẾT LUẬN

Rối loạn về sức khỏe tâm thần là vấn đề thường gặp, trong đó có 40,7% bị căng thẳng, 40,7% bị lo âu và 49,3% bị trầm cảm, trong đó mức độ nghiêm trọng và cực kì nghiêm trọng chiếm đến khoảng 15% của mỗi loại. Tôn giáo là yếu tố giúp giảm căng thẳng có ý nghĩa thống kê. Cần lưu ý đến vấn đề sức khỏe tâm thần của cha mẹ có con bị ung thư, phối hợp với các chuyên gia và bác sĩ tâm lý trong vấn đề này, xây dựng các câu lạc bộ, đội nhóm để cha mẹ có thêm sự hỗ trợ từ người đồng đẳng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Klassen AF, Raina P, McIntosh C, Sung L, Klaassen RJ, O'Donnell M, et al.** Parents of children with cancer: Which factors explain differences in health-related quality of life. International Journal of Cancer. 2011;129(5):1190-8.
2. **Wikman A, Mattsson E, von Essen L, Hovén E.** Prevalence and predictors of symptoms of anxiety and depression, and comorbid symptoms of distress in parents of childhood cancer survivors and bereaved parents five years after end of treatment or a child's death. Acta Oncologica. 2018;57(7): 950-7.
3. **Phạm Thị Việt Hương.** Khảo sát tỷ lệ trầm cảm và các yếu tố liên quan ở cha mẹ bệnh nhi ung thư tại Bệnh viện K/Phạm Thị Việt Hương. 2019.
4. **Pizzo PA, Poplack DG.** Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
5. **Nguyễn Thị Thanh Mai, Trần Viết Nghị, Nguyễn Công Khanh.** Nghiên cứu theo dõi dọc sự thay đổi của trầm cảm ở cha mẹ trẻ bị ung thư trong quá trình điều trị. Y học thực hành. 2011;765.
6. **Tổng cục thống kê.** Kết quả toàn bộ tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2019. Nhà xuất bản thống kê 2020. 2019.
7. **Rahmani A, Azadi A, Pakpour V, Faghani S, Afsari EA.** Anxiety and depression: A cross-sectional survey among parents of children with cancer. Indian journal of palliative care. 2018;24(1):82.
8. **Al-Maliki SK, Al-Asadi J, Al-Waely A, Agha S.** Prevalence and levels of depression among parents of children with cancer in Basrah, Iraq. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2016;16(3):e329.
9. **Rodriguez EM, Dunn MJ, Zuckerman T, Vannatta K, Gerhardt CA, Compas BE.** Cancer-related sources of stress for children with cancer and their parents. Journal of pediatric psychology. 2012;37(2):185-97.
10. **Koenig HG, Larson DB, Larson SS.** Religion and coping with serious medical illness. Annals of Pharmacotherapy. 2001;35(3): 352-9.

BỆNH AMYLOIDOSIS TIÊN PHÁT (AMYLOID LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS): BÁO CÁO CA BỆNH

Hoàng Thị Huế[1], Dương Thị Thùy Linh[2], Vũ Minh Phương[1], Nguyễn Tuấn Tùng[2], Phạm Quang Vinh[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Amyloidosis là nhóm bệnh đặc trưng bởi sự lắng đọng ở ngoài tế bào của các sợi fibrin được tạo bởi các protein bất thường. Trong đó, Amyloidois tiên phát (AL amyloidosis) chiếm tỷ lệ cao nhất do sự lắng đọng các chuỗi nhẹ globulin đơn dòng. Bệnh hiếm gặp, có biểu hiện lâm sàng đa dạng, không có triệu chứng chỉ điểm đặc hiệu và thường được phát hiện giai đoạn muộn. Việc chẩn đoán muộn là yếu tố tiên lượng xấu đến kết quả điều trị. Các trường hợp Amyloidosis ở giai đoạn 3, 4 hời gian sống thêm 6 tháng – 1 năm. Vì vậy việc phối hợp đa chuyên khoa trong sàng lọc phát hiện sớm bệnh có ý nghĩa quan trọng cải thiện thời gian sống. Bệnh viện Bạch Mai là cơ sở có nhiều chuyên khoa, bệnh cảnh lâm sàng thường đa dạng. Chúng tôi muốn báo cáo ca bệnh Amyloidosis tiên phát được chẩn đoán qua sinh thiết gan tại Bệnh viện Bạch Mai. Ngoài ra đây là bệnh cảnh hiếm gặp, chúng tôi cũng tổng hợp một số nghiên cứu về bệnh cảnh lâm sàng, tiếp cận chẩn đoán, điều trị bệnh Amyloidosis tiên phát. Hy vọng sẽ cung cấp thêm thông tin hữu ích về bệnh cho các bác sĩ lâm sàng. **Ca bệnh**: Một trường hợp bệnh nhân nam, 47 tuổi, được chẩn đoán Amyloidosis tiên phát hệ thống giai đoạn 3, có biểu hiện ở gan và tim. Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi chẩn đoán khoảng 8 tháng. Chẩn đoán dựa vào kết quả sinh thiết gan. Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ VCD. Ban đầu cho thấy có làm giảm men gan và Bilirubin toàn phần nhưng các chỉ số Troponin T hs (high sensitive), và proBNP (B type natriuretic peptid), tình trạng khó thở do suy tim không cải thiện. **Kết luận**: Amyloidosis tiên phát là bệnh hiếm gặp, bệnh cảnh đa dạng. Việc phát hiện sớm bệnh giúp cải thiện thời gian sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên có tỷ lệ khá cao các bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn 3,4 và kết quả điều trị ở đối tượng này thường không tốt.

Từ khóa: Amyloidois tiên phát, ca bệnh

SUMMARY

CASE REPORT - AMYLOID LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS

Background: Amyloidosis is any of a group of different condition characterized by extracellular deposition of insoluble fibrils composed of misaggregated proteins. AL (Amyloid light chain) amyloidosis, the most common type of systemic amyloidosis, occurs when the free light chains normally associated with immunoglobulin are produced in excess by clonal or frankly maglinant plasma cells. The disease is rare, has varied clinical manifestations, no specific signs so a hight rate of patients diagnosed lately. Stage of disease is an important prognostic factor. Overal survival in patients with Amyloidosis at stage 3,4 is 6 months – 1

[1]*Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Huế
ĐT: 0919739860
Email: hoanghuehhtm@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

year. So considering AL Amyloidosis early may improve treatment result. Bachmai hospital is multi- field medical facilty, with various deparment, having characteritic features. So we would like report a case with AL Amyloidosis diagnosed and treated at Bachmai hospital. In addition, we would like to highlight some researchs relating this disease. Hopefully, we can bring useful information for making a good approach for AL amyloidosis. **Case summary**: A male patient, 47 years old, diagnosed systemic Alamyloidosis with liver and cardiac involvement, stage 3. It took 8 months to make a diagnosis from onset of the diease. Liver biosy said that the patient have amyloidosis. The patient treated with VCD regimen. After 8 weeks treated with VCD regimen. He gets cardiac response with ProBNP decreased from 2038 to 1386 mg/l. **Conclusion**: AL amyloidosis is a rare diease that has diverse clinical manifestation. Diagnosing at early stage is very important to improve overal survival in the patients. In fact, the rate of patient diagnosed at fial stage is quite hight and the outcome of this patient group is not good.

Keywords: Amyloid light chain amyloidosis, case report

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Amyloidosis là nhóm bệnh đặc trưng bởi sự lắng đọng ở ngoài tế bào của các sợi fibrin được tạo bởi các protein bất thường. Bệnh hiếm gặp, khoảng 8/1000000 người mắc mới một năm, ở độ tuổi trung bình là 67 tuổi[1]. Trong đó Amyloidosis tiên phát chiếm tỷ lệ cao nhất, có cơ chế là sự lắng đọng các chuỗi nhẹ globulin đơn dòng được sản suất bởi các tế bào plasma bất thường.

Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng ở nhiều chuyên khoa như tim mạch, thần kinh, tiêu hóa, huyết học,... và thường không có triệu chứng chỉ điểm đặc hiệu. Do đó việc phát hiện bệnh thường chậm, ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh. Với các trường hợp Amyloidosis ở tim nếu được phát hiện ở giai đoạn 3 hoặc 4 thì thời gian sống thêm trung bình 6 tháng – 1 năm. Do vậy việc phối hợp đa chuyên khoa trong việc sàng lọc phát hiện sớm bệnh Amyloidosis là thực sự cần thiết trong việc cải thiện thời gian sống thêm của các bệnh nhân.

Bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện có nhiều chuyên khoa, do đó bệnh cảnh lâm sàng phát hiện thường đa dạng. Vì vậy chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh Amyloidosis tiên phát với biểu hiện ban đầu là triệu chứng tại tim và gan.

Ngoài ra đây là bệnh lý hiếm gặp, việc tiếp cận chẩn đoán và điều trị khá mới mẻ với các bác sĩ lâm sàng nên chúng tôi tổng hợp một số nghiên cứu liên quan đến hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh Amyloidosis tiên phát. Hy vọng cung cấp thêm thông tin hữu ích để quý đồng nghiệp có thể phối hợp các chuyên khoa trong chẩn đoán và điều trị bệnh Amyloidosis.

II. CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 47 tuổi.

Lí do vào viện: Vàng da, vàng mắt.

Bệnh sử: Khoảng tháng 8/2022, bệnh nhân mệt, xỉu, khó thở khi gắng sức. Tình trạng bệnh nặng dần (9/2022), bệnh nhân đi khám Viện tim mạch Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai được làm siêu âm tim, điện tâm đồ, đo holter điện tim, chụp mạch vành không thấy bất thường, Pro BNP: 560 pg/ml, troponin Ths: 23,6-27ng/ml, GOT/GPT: 88/69 IU/l. Bệnh nhân được chẩn đoán: Ngất Theo dõi cường phế vị - Tăng men gan, điều trị cho đơn ngoại trú. Sau đó khoảng 1 tuần,

bệnh nhân thấy vàng da tăng nhanh, kèm theo sút khoảng 7 kg, phù mặt và hai chân bệnh nhân đi khám Bệnh viện 108 chẩn đoán vàng da tắc mật, được cho đơn thuốc về, bệnh không đỡ. Bệnh nhân vào Trung tâm Bệnh nhiệt đới điều trị 1 tháng không tìm thấy bằng chứng liên quan bệnh truyền nhiễm gây tổn thương gan. Bệnh nhân chuyển sang khoa Tiêu Hóa Bạch Mai có chỉ định sinh thiết gan tháng 3/2023. Kết quả Amyloidosis tiên phát, chuyển sang khoa Huyết học.

Tiền sử: Không nghiện rượu, khỏe mạnh.

Lâm sàng: Bệnh nhân không có đám xuất huyết bất thường, không có biểu hiện lưỡi dầy hay các tổn thương bất thường trên da. Bệnh nhân không triệu chứng ống cổ tay, không có triệu chứng thần kinh ngoại vi.

Vàng da, khó thở NYHA (New York Heart Sociation) – 3, phù nhẹ hai chi dưới, gan to 3 cm dưới bờ sườn.

Xét nghiệm:

Sinh hóa máu:

Tháng 3/2023: Bilirubin toàn phần/ bilirubin trực tiếp: 235/209µmol/l, GOT/GPT: 158/90 (IU/l).

IgA: 51 mg/dl, IgG: 1321mg/dl, IgM: 50 mg/dl, Kappa máu: 90,3 mg/l, (3,3-19,4) Lambda máu: 23,8 (5,71- 26,3) mg/l, Kappa niệu: 51,2 mg/l; Lamda niệu: 5,91 mg/l.

Nước tiểu: protein niệu 0,6g/l

Huyết học: Hb: 110g/l, Tiểu Cầu: 300G/L, bạch cầu: 9,5G/L, Công thức bạch cầu: bình thường; điện di miễn dịch huyết thanh không phát hiện đỉnh đơn dòng.

Tủy đồ và sinh thiết tủy xương: Tủy sinh máu bình thường, không có tăng sinh tương bào

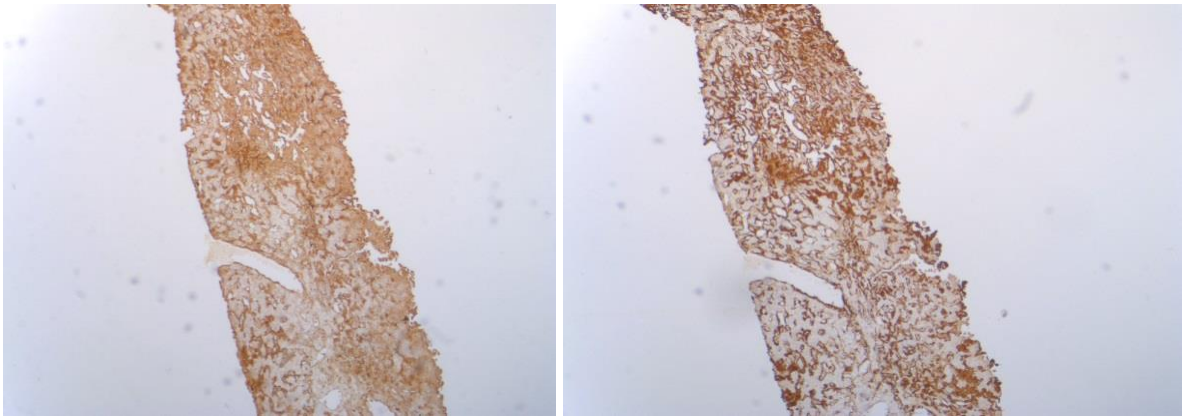
Miễn dịch dị ứng: Kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng DsDNA, kháng thể kháng Sm, kháng thể kháng ty thể, kháng thể kháng SLA/LP âm tính.

Vi sinh: Richketsia, lepatospira IgM, HIV, HBsAG, HCV âm tính.

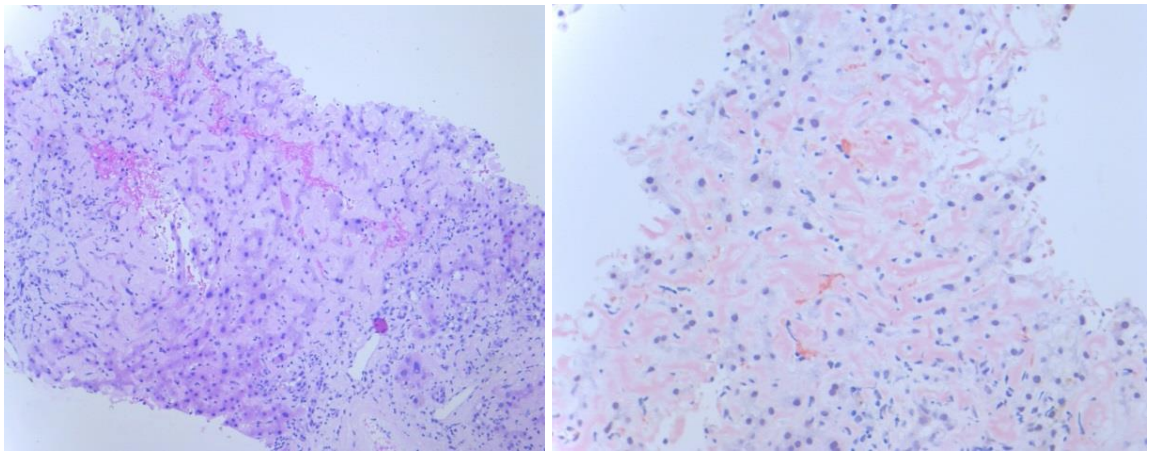
Nội soi dạ dày đại tràng: không thấy bất thường.

Siêu âm bụng: Xơ gan, gan to.

Giải phẫu bệnh mảnh sinh thiết gan: Quanh các bè gan, mạch máu có chất lắng đọng ưa toan vô định dương tính với PAS (periodic acid schiff), nhuộm đỏ Conggo dương tính, nhuộm hóa mô miễn dịch Kappa (+++) Lambda (+).



Hình 1. Nhuộm Lambda (bên trái) và nhuộm Kappa (bên phải)



Hình 2. Nhuộm HE (bên trái) và nhuộm Conggo (bên phải)

Kết luận: Phù hợp bệnh Amyloidosis tiên phát.

Sau khi có chẩn đoán bệnh Amyloidosis bệnh nhân được đánh giá lại tình trạng tim, thấy có dấu hiệu bất thường. Cụ thể là:

Tháng 4/2023: Siêu âm Doppler tim: Dày thành thất trái và thất phải. Trên siêu âm đánh giá sức căng nghĩ đến bệnh cơ tim Amyloid, bề dày thất phải thì tâm trương tại mặt cắt dưới hõm ức là 8 mm, kích thước thất P: 42#25 #72mm, TAPSE: 16mm, S: 10cm/s.

Kết luận: Hình ảnh nghĩ đến bệnh cơ tim Amyloid, rối loạn chức năng tâm trương thất trái độ 2.

Điện tâm đồ: Ngoại tâm thu nhĩ, T dẹt ở D2, D3, aVF.

ProBNP: 2038pg/ml, troponin Ths: 57 ng/l.

Chẩn đoán: Amyloidosis tiên phát giai đoạn 3.

Điều trị: VCD (Bortezomid 1mg/m^2, Cyclophosphamide 350 mg/m^2, Dexa 20 mg, ngày 1, 8, 15, 22).

Diễn biến: Sau 8 tuần dùng 2 đợt VCD, tình trạng lâm sàng cải thiện ít, Bệnh nhân còn mệt nhiều, khó thở NYHA3 không tăng cân.

XN:20/6/2023 ProBNP: 1386pg/ml, Bilirubin TP/TT: 53/29µmol/l, GOT/GPT: 63/35 (IU/l)

Siêu âm tim: EF 60%, Kappa máu: 149 mg/l, Lamda máu: 23,8mg/l, dFLC: 125,2 mg/l.

III. BÀN LUẬN

Bệnh Amyloidosis tiên phát (AL amyloidosis) là bệnh hiếm. Kết quả điều trị bệnh được cải thiện rõ rệt với nhóm bệnh nhân được chẩn đoán sớm về thời gian sống, tỷ lệ đáp ứng điều trị, tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, ở nhóm chẩn đoán muộn, tỷ lệ tử vong không có sự khác biệt so với thời kỳ trước khi chưa có các thuốc mới điều trị[2]. Khoảng 20% bệnh nhân tử vong trong vòng 6 tháng sau khi chẩn đoán. Điều đó cho thấy việc phát hiện sớm bệnh có vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh. Một khảo sát từ nhóm nghiên cứu bệnh Amylodosis cho thấy

khoảng 37% bệnh nhân được chẩn đoán khoảng 1 năm từ khi bắt đầu có biểu hiện triệu chứng và trung bình 1 bệnh nhân phải đi gặp tới 4 bác sĩ chuyên khoa khác nhau trước khi có chẩn đoán[3]. Những con số này cho thấy việc nhận biết bệnh còn nhiều thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng.

Amyloidosis có bệnh cảnh lâm sàng đa dạng, không có triệu chứng chỉ điểm, đây là nguyên nhân dẫn tới việc phát hiện bệnh thường ở giai đoạn muộn. Ca bệnh trên là một ví dụ. Thời gian từ khi có biểu hiện triệu chứng (7/2022) đến khi chẩn đoán bệnh (3/2023) khoảng 8 tháng. Bệnh nhân biểu hiện triệu chứng chủ yếu ở tim (mệt mỏi, xỉu, khó thở khi gắng sức) và gan (vàng da, tăng men gan, gan to) kèm theo phù chân, gầy sút cân. Những triệu chứng này do nhiều nguyên nhân gây nên không mang tính chất chỉ điểm của bệnh amyloidosis. Do đó bệnh nhân đã đi nhiều bệnh viện, chuyên khoa để tìm nguyên nhân các bất thường đó. Kết quả làm chậm thời gian chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân.

Tổn thương ở tim trong bệnh Amyloidosis gặp tỷ lệ cao, khoảng trên 80% bệnh nhân[4]. Amyloidosis tim thường biểu hiện các triệu chứng như mệt mỏi, ngất, khó thở liên quan đến gắng sức, có thể kèm theo phù chi dưới. Siêu âm tim là xét nghiệm có giá trị để sàng lọc bệnh, tuy nhiên giai đoạn sớm hình ảnh trên siêu âm tim có thể chưa rõ. Các xét nghiệm khác có độ nhạy cao hơn như MRI tim. Sinh thiết tim là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Tuy nhiên việc sinh thiết không phải dễ dàng. Trên thực tế lâm sàng các bác sĩ sẽ tiếp cận dựa trên sinh thiết ngoài tim và các phương pháp chẩn đoán can thiệp không xâm lấn. Các thể bệnh Amyloidosis ở tim có hai thể chính là Amyloidsis tiên phát (AL Amyloidsis) và Amyloidosis di truyền (ATTR Amyloidosis). Xạ hình tim, xét nghiệm xác định các đột biến gen giúp chẩn đoán phân biệt hai thể này. Tuy nhiên, các xét nghiệm này hiện chưa sẵn có tại Việt Nam.

Tổn thương gan ít gặp, khoảng 10% các bệnh nhân amyloidosis có tổn thương gan. Việc sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán và có thể được thực hiện thường quy hơn trên lâm sàng mặc dù thủ thuật này cũng có những biến chứng nguy hiểm. Ở ca bệnh của chúng tôi, bệnh nhân được chẩn đoán tổn thương gan, vàng da chưa rõ nguyên nhân và đã được sinh thiết. Tuy nhiên khoảng thời gian từ khi có biểu hiện vàng da đến khi sinh thiết là khá dài, việc khám nhiều cơ sở cùng với tính chất bệnh hiếm có thể là một nguyên nhân.

Tổn thương thận với biểu hiện protein niệu là thường gặp với khoảng 65% các trường hợp. Sinh thiết thận cũng là phương pháp chẩn đoán xâm lấn có giá trị trong chẩn đoán bệnh Amyloidois ở thận. Ở ca bệnh của chúng tôi, tại thời điểm vào khoa Tiêu hóa (3/2023) bệnh nhân có Protein niệu 0,6 g/l, không thấy nguyên nhân thứ phát như đái đường, nhiễm khuẩn tiết niệu, tuy nhiên chức năng thận bình thường. Các bác sĩ tim mạch và tiêu hóa có thể cũng chưa để ý đến triệu chứng này. Khi bệnh nhân có protein niệu > 1g/24h, không thấy nguyên nhân thứ phát sẽ

có chỉ định sinh thiết thận. Nhờ đó có thể phát hiện sớm tổn thương Amyloidosis ở thận, có thể góp phần chẩn đoán bệnh sớm hơn.

Một số triệu chứng không đặc hiệu ở bệnh gặp ở bệnh nhân này là phù hai chi dưới, gầy sút cân không rõ nguyên nhân.

Như vậy bệnh cảnh AL Amyloidosis hệ thống biểu hiện đa dạng, trong đó biểu hiện tại tim và thận chiếm tỷ lệ cao nhất. Siêu âm tim, điện tâm đồ, MRI tim là xét nghiệm không xâm lấm để sàng lọc bệnh, tuy nhiên ở giai đoạn sớm có thể không thấy bất thường. Các trường hợp protein niệu không rõ nguyên nhân, nên được làm protein niệu 24h, hội chẩn chuyên khoa thận xét sinh thiết thận góp phần chẩn đoán sớm bệnh, khi chưa có tổn thương cơ quan trên lâm sàng. Các tổn thương gan không rõ nguyên nhân có chỉ định sinh thiết. Tuy nhiên việc loại trừ các nguyên nhân gây tổn thương gan có thể mất nhiều thời gian hơn, và bệnh Amyloidosis ở gan cũng chiếm tỷ lệ thấp nên các bác sĩ tiêu hóa có thể ít kinh nghiệm trong việc phát hiện Amyloidosis ở gan.

Việc chẩn đoán thể bệnh Amyloidosis dựa vào phương pháp khối phổ (liquid chromatography – coupled tandem mass spectrometry), đây là tiêu chuẩn vàng. Tuy nhiên phương pháp này cũng chưa sẵn có tại Việt Nam. Hóa mô miễn dịch vẫn là phương pháp chủ yếu được thực hiện tại thời điểm hiện tại trong chẩn đoán AL amyloidosis. Cũng có những nghiên cứu cho thấy giá trị của phương pháp này với độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao[5].

Về chẩn đoán giai đoạn bệnh theo Mayo 2012 dựa vào 3 chỉ số: dFLC (Difference between involved and uninvolved serum free light chains) > 18 mg/dl, troponin T > 0,025 mcg/l. NT – pro BNP > 1800 ng/l, dựa vào số điểm (0,1,2,3) sẽ tương ứng với các đoạn (I, II, III, IV)[6]. Và thời gian sống thêm toàn bộ từ khi chẩn đoán lần lượt là 94 tháng, 40 tháng, 14 tháng, 5,8 tháng.

Với ca bệnh của chúng tôi, bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Amyloidosis tiên phát hệ thống giai đoạn 3.

Về điều trị Amyloidosis tiên phát, có hai phương pháp điều trị căn bản là ghép tế bào gốc tự thân và hóa trị liệu. Trong đó ghép tế bào gốc được lựa chọn điều trị hạng 1 cho các bệnh nhân chưa có tổn thương cơ quan đích nặng. Thực tế khoảng 20% bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn để ghép. Tại Trung tâm Mayo clinic, tiêu chuẩn cho ghép tự thân ở đối tượng bệnh nhân này là: Điểm thể trạng dưới 3 điểm, Huyết áp tâm thu > 90 mmHg, Troponin T < 0,06 ng/ml, ít hơn 3 cơ quan bị tổn thương, mức lọc cầu thận > 30 ml/ph, phân độ suy tim theo NYHA < 3.

Ở bệnh nhân của chúng tôi còn khá trẻ, tuy nhiên tổn thương tim khá nặng suy tim NYHA – 3, tổn thương gan. Do đó chúng tôi đã lựa chọn hóa trị liệu.

Phương pháp hóa trị liệu được đồng thuận bởi phần lớn các tác giả là phác đồ dựa trên Bortezomid, Cyclophosphamid, có thể phối hợp Daratumumab là lựa chọn hạng 1. Ở Việt Nam, cũng đã có những thuốc trên. Tuy nhiên Daratumumab giá thành còn khá đắt chưa được bảo hiểm chi trả cho đối tượng

này. Nên bệnh nhân của chúng tôi đã lựa chọn phác đồ VCD. Kết quả men gan, bilirubin có xu hướng giảm, proBNP giảm. Tình trạng lâm sàng cải thiện ít, còn mệt nhiều hạn chế hoạt động thể lực. Các phương pháp điều trị có thể giảm lắng đọng Amyloidosis ở các cơ quan, nhưng tổn thương lắng đọng trước đó rất khó để loại bỏ. Vì vậy giải thích một phần việc phát hiện sớm có giá trị trong cải thiện thời gian sống của bệnh nhân.

IV. KẾT LUẬN

Amyloidosis tiên phát là bệnh hiếm gặp, bệnh cảnh đa dạng. Việc phát hiện sớm bệnh giúp cải thiện thời gian sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên có tỷ lệ khá cao các bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn 3, 4 và kết quả điều trị ở đối tượng này thường không tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **LA, Beard CM, et al**. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through. Blood. 1992;79(7):1817-1882.
2. **Muchtar E, Gertz M, Kumar S, Lacy ea**. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis over the years 2000-2014: cracking the glass ceiling of early death. Blood. 01/26 2017; 129:blood-2016. doi:10.1182/blood-2016-11-751628
3. **Lousada I CR, Landau H, et al**. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. . Adv The. 2015;32(10):920-928.
4. **Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al**. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Nature Reviews Disease Primers. 2018/10/25 2018;4(1):38. doi:10.1038/s41572-018-0034-3
5. **Barreca A BE, Veneziano F**. Immunohistochemical typing of amyloid in fixed paraffin-embedded samples by an automatic procedure: Comparison with immunofluorescence data on fresh-frozen tissue. PLoS One. 2021;16(8)doi:10.1371
6. **Kumar S DA, Lacy MQ, et al**. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012;30(9): 989-995. doi:10.1200/ JCO.2011. 38.5724

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở NGƯỜI BỆNH CÓ TĂNG ĐẠI THỰC BÀO TRONG TỦY GẶP TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Vũ Minh Tâm[1], Vũ Văn Trường[1], Vũ Minh Phương[2], Ngô Thị Hòa[1], Nguyễn Thị Ngọc Minh[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tăng đại thực bào trong tủy là biểu hiện không thường gặp, có thể ở nhiều bệnh lý khác nhau. Sự kết hợp các đặc điểm của đại thực bào có thể gợi ý hoặc chẩn đoán căn nguyên. Vì thế, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, căn nguyên của người bệnh có tăng đại thực bào trong tủy; phân tích mối liên quan giữa một số căn nguyên với đặc điểm tăng đại thực bào trong tủy. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh trên 81 bệnh nhân được làm tủy đồ và sinh thiết tủy xương, có tăng đại thực bào trong tủy tại bệnh viện Bạch Mai từ 01/2018 – 12/2021. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 50 ± 19,3 tuổi, gặp chủ yếu ở nam giới (71,6%). Triệu chứng phổ biến nhất là sốt (91,4%). Thiếu máu là biến đổi thường gặp nhất (83,9%), 1/3 số bệnh nhân có giảm ba dòng. Nguyên nhân tăng đại thực bào trong tủy chủ yếu là nhiễm trùng (84,1%). Có mối quan hệ giữa tăng đại thực bào có thực bào tế bào máu và nhiễm virus, đặc biệt là EBV. **Kết luận:** Các trường hợp tăng đại thực bào có thực bào tế bào máu trong tủy xương nên khảo sát các căn nguyên virus, đặc biệt là EBV.

Từ khóa: Tăng đại thực bào, thực bào tế bào máu, nhiễm trùng.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS AND LABORATORY EXAMINATION OF PATIENTS HAVING HISTIOCYTOSIS IN THE BONE MARROW IN BACH MAI HOSPITAL

Background: Histiocytosis in the bone marrow is an uncommon condition, which can be in many different diseases. The combination of histiocytic features may suggest or diagnose an etiology. Therefore, this study was conducted to describe clinical characteristics, laboratory examination, and causes of histiocytosis in the bone marrow; to evaluate the relationship between some etiologies and characteristics of histiocytosis in the bone marrow. **Methods:** This descriptive study included 81 cases performed bone marrow aspiration and biopsy, and observed histiocytosis in bone marrow analysis, at Bach Mai Hospital from January 2018 to December 2021. **Results:** The median age was 50 ± 19.3 years old. Histiocytosis was observed mainly in men (71.6%). The most common clinical presentation was fever (91.4%). Anemia was the most common change (83.9%), about one-third of cases had pancytopenia. Histiocytosis in the bone marrow was seen mainly in infection (84.1%). There was a relationship between hemophagocytosis and viral

[1]*Bệnh viện Bạch Mai*
[2]*Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Minh Tâm
SĐT: 0972222103
Email: minhtamvu1991@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

infection, especially EBV infection. **Conclusion:** Cases of histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in the bone marrow should be investigated for viral etiologies, especially EBV.

Keywords: Histiocytosis, Hemophagocytosis, Infection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại thực bào (ĐTB) là các tế bào miễn dịch cư trú trong mô hoặc xâm nhập từ mạch máu, có vai trò quan trọng đối với khả năng miễn dịch bẩm sinh, phát triển mô bình thường, cân bằng nội môi và sửa chữa mô bị tổn thương [1]. Tăng đại thực bào trong tủy là một biểu hiện không thường gặp trong quá trình phân tích tủy xương, với một số biểu hiện khác nhau như tăng đại thực bào đơn thuần, tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu (TBM) hay tăng đại thực bào có biểu hiện thực bào các thành phần khác hoặc kết hợp với một số biểu hiện khác (như tăng lympho, tăng dòng hồng cầu, …).

Tăng đại thực bào trong tủy có thể gặp ở nhiều tình trạng bệnh lý và căn nguyên khác nhau. Khi phân tích tủy xương ở các trường hợp nhiễm EBV, có thể thấy hình ảnh tăng bạch cầu lympho không điển hình kết hợp với tăng đại thực bào, có thể có thực bào tế bào máu [2]. Trong khi đó, nhiễm CMV thường gặp ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc sau ghép tạng, ngoài những biểu hiện trên, có thể gặp hình ảnh giảm ba dòng tế bào máu, giảm sinh các dòng tế bào trong tủy xương [3]. Sự kết hợp các đặc điểm của đại thực bào và các đặc điểm khác đi kèm, có thể gợi ý đến căn nguyên gây bệnh hoặc chẩn đoán căn nguyên. Vì thế, phân tích tủy xương có thể giúp ích nhiều cho việc chẩn đoán hoặc định hướng các xét nghiệm cần làm tiếp để chẩn đoán cho bệnh nhân.

Vì thế, nghiên cứu được thực hiện với các mục tiêu như sau:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, căn nguyên của người bệnh có tăng đại thực bào trong tủy.

2. Phân tích mối liên quan giữa một số căn nguyên với đặc điểm tăng đại thực bào trong tủy.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: gồm 81 bệnh nhân có hình ảnh tăng đại thực bào trong tủy xương, được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai từ 01/2018 – 12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn: các bệnh nhân được làm tủy đồ và sinh thiết tủy xương, có biểu hiện tăng đại thực bào trong tủy

Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh nhân không có đủ dữ liệu để chẩn đoán căn nguyên.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả chùm ca bệnh, hồi cứu.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

Nội dung, biến số nghiên cứu

Triệu chứng: sốt, ho, đau họng, khó thở, đi lỏng, tiểu buốt, triệu chứng khác;

Xét nghiệm huyết học: tế bào máu, tủy đồ, sinh thiết tủy xương;

Thông tin chẩn đoán của bệnh nhân.

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân vào viện được khám và điều trị, xét nghiệm cận lâm sàng, được làm xét nghiệm tủy đồ và sinh thiết tủy xương, có hình ảnh tăng đại thực bào trong tủy xương;

Lập bệnh án nghiên cứu cho các bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ;

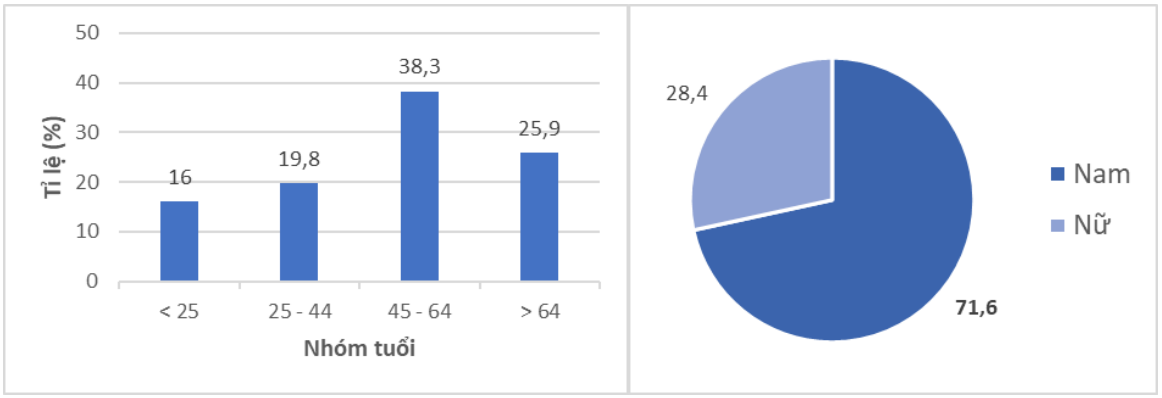
Phân tích đặc điểm tế bào máu ngoại vi và tủy xương (tủy đồ và sinh thiết tủy xương) của các bệnh nhân được lựa chọn;

Thu thập thông tin, số liệu bệnh nhân, các kết quả huyết tủy đồ và sinh thiết tủy xương vào bệnh án nghiên cứu và xử lý trên phần mềm.

Quản lý và phân tích số liệu: số liệu được quản lý trên phần mềm và phân tích theo phương pháp toán thống kê y học; các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn; các biến số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm với 2 chữ số thập phân; so sánh tỷ lệ bằng thuật toán khi bình phương; so sánh trung bình bằng thuật kiểm định One Sample T test hoặc One-way ANOVA.

Đạo đức trong nghiên cứu: đề tài được thực hiện với mục đích nghiên cứu; là nghiên cứu hồi cứu nên không gây ảnh hưởng tới tài chính, sức khỏe và tính mạng của bệnh nhân; đảm bảo bí mật thông tin của bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1: Phân bố tuổi, giới của bệnh nhân

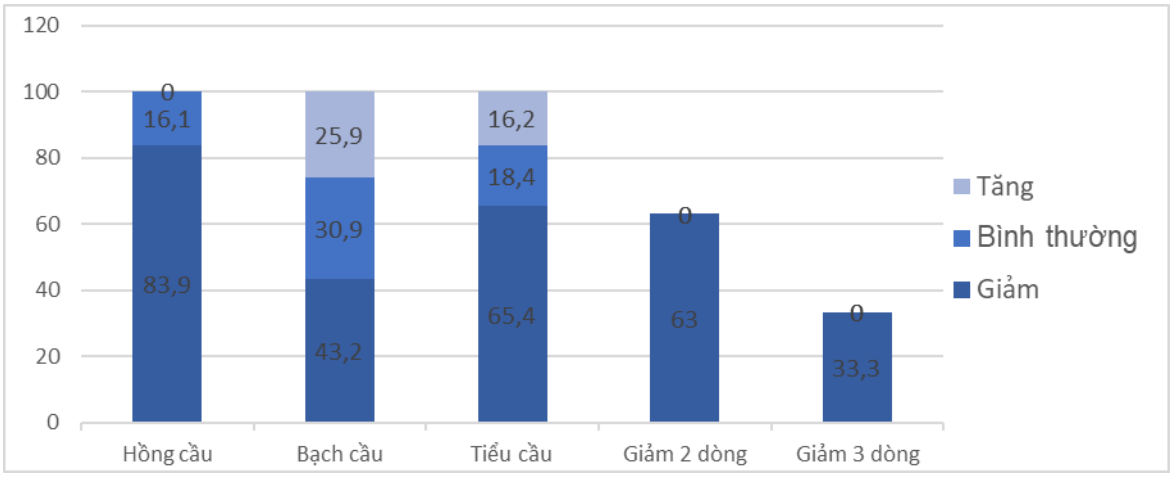
Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 50 ± 19,3 tuổi (từ 16 đến 88 tuổi), biểu hiện tăng đại thực bào gặp ở tất cả các lứa tuổi, chủ yếu ở nhóm ≥ 45 tuổi (chiếm 64,2%), và cao nhất ở nhóm bệnh nhân trung niên từ 45 đến 64 tuổi (chiếm 38,3%). Tăng đại thực bào gặp ở cả hai giới; trong đó, nam giới là chủ yếu (chiếm 71,6%), tỉ lệ nam:nữ khoảng 2,5:1.

Bảng 1: Đặc điểm các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng:	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Sốt	**74**	**91,4**
Triệu chứng hô hấp		
Ho	**29**	**35,8**
Khó thở	**29**	**35,8**
Đau họng	5	6,1
Triệu chứng tiêu hóa		
Đau bụng	11	13,6
Đi lỏng	11	13,6

Triệu chứng tiết niệu		
Tiểu buốt rắt	7	8,6
Triệu chứng cơ xương khớp		
Đau cơ xương khớp	6	7,4
Sưng nề phần mềm	6	7,4
Triệu chứng cơ quan khác		
Vàng da niêm mạc	5	6,1
Tổn thương sẩn nốt ngoài da	7	8,6
Đau đầu	2	2,5
Hạch to	3	3,7
Rối loạn ý thức	5	6,1
Sản dịch bất thường	1	1,2
Đau ngực	1	1,2
Tổn thương mũi xoang	1	1,2

Nhận xét: Trong số 81 bệnh nhân, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là sốt (chiếm 91,4%), sau đó là các triệu chứng của hô hấp, bao gồm ho và khó thở (chiếm tỉ lệ lần lượt là 38,5% và 35,8%). Ngoài ra, còn có các triệu chứng khác của đường tiêu hóa như đau bụng và đi ngoài phân lỏng (13,6%), triệu chứng của nhiễm trùng đường niệu (tiểu buốt rắt chiếm 8,6%), hay một số triệu chứng toàn thân như tổn thương sẩn nốt ngoài da (8,6%), rối loạn ý thức và vàng da niêm mạc (6,1%).



Biểu đồ 2: Đặc điểm tế bào máu của bệnh nhân

Nhận xét: Biến đổi thường gặp nhất là thiếu máu, chiếm 83,9%; sau đó là giảm tiểu cầu (65,4%). Với số lượng bạch cầu, tỉ lệ giữa tăng, bình thường và giảm bạch cầu gần tương tự nhau, chủ yếu là giảm bạch cầu, chiếm 42,7%. Gặp tỉ lệ cao bệnh nhân có giảm 2 dòng tế bào máu ngoại vi (>50%) và khoảng 1/3 số bệnh nhân có giảm cả 3 dòng tế bào máu ngoại vi.

Bảng 2: Phân loại căn nguyên trên bệnh nhân nghiên cứu

Căn nguyên	**Số lượng**	**Tỉ lệ (%)**
Nhiễm trùng	68	84,1
Bệnh tự miễn	7	8,6
U Lympho	4	4,9
Lơ xê mi cấp	1	1,2
Ung thư di căn	1	1,2

Nhận xét: Chiếm chủ yếu khoảng 5/6 số trường hợp tăng đại thực bào là căn nguyên do nhiễm trùng. Một số căn nguyên khác liên quan là bệnh tự miễn hoặc u lympho (chiếm 8,6% và 4,9%). Gặp 01 trường hợp tăng đại thực bào ở bệnh nhân lơ xê mi cấp và 01 trường hợp là ung thư di căn tủy xương.

Bảng 3: Đặc điểm căn nguyên tăng đại thực bào trong tủy

Căn nguyên	**Tăng đại thực bào**		**P=0,438**
	Không thực bào TBM	**Có thực bào TBM**	
	n = 56	**n = 25**	
Nhiễm trùng: - Vi khuẩn (Lao) - Virus (EBV) - Nấm - Không xác định	46 (82,1%) 18 (2) 3 (1) 3 22	22 (88%) 4 (2) 9 (7) 0 9	P1=0,004
Bệnh tự miễn	6 (10,7%)	1 (4%)	
U lympho	3 (5,4%)	1 (4%)	
Lxm cấp	0	1 (4%)	
K di căn	1 (1,8%)	0	

Nhận xét: Các trường hợp tăng ĐTB trong tủy ở nghiên cứu chủ yếu là nhiễm trùng (>80%), và có sự tương đồng giữa nhóm tăng ĐTB không có thực bào TBM và nhóm tăng ĐTB có thực bào TBM. Với các trường hợp nhiễm trùng, tăng ĐTB có thực bào TBM gặp nhiều ở các bệnh nhân nhiễm virus, chủ yếu là EBV; trong khi đó, nhóm tăng ĐTB đơn thuần gặp chủ yếu là do vi khuẩn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Bảng 4: Mối quan hệ giữa tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu và một số căn nguyên

Căn nguyên	**OR**	**CI (95%)**	**P**
Virus	9,838	2,399-41,163	**0,001**
Lao	2,348	0,312-17,695	0,583
U lympho	0,736	0,073-7,445	0,637
Bệnh tự miễn	0,347	0,040-3,048	0,427

Nhận xét: Trong một số căn nguyên khi so sánh giữa nhóm tăng đại thực bào đơn thuần và nhóm tăng đại thực bào có thực bào tế bào máu, virus có mối liên quan với biểu hiện tăng đại thực bào có thực bào tế bào máu, đặc biệt là nhiễm EBV, mối quan hệ này có ý nghĩa thống kê với p=0,001. Các căn nguyên khác không có mối liên quan có ý nghĩa thông kê với biểu hiện này.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 81 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, tuổi trung bình là 50 ± 19,3 tuổi, thấp nhất là 16 tuổi và cao nhất là 88 tuổi. Tăng đại thực bào trong tủy gặp ở các lứa tuổi khác nhau, có xu hướng tăng dần theo các nhóm tuổi và cao nhất ở nhóm trung niên (45-64 tuổi), chiếm 37,8%. Về tuổi trung bình và nhóm tuổi, một số nghiên cứu gần đây cho thấy thường gặp ở người trung niên nhiều hơn. Trong nghiên cứu của Eliezer Silva và cộng sự, tuổi trung bình của các bệnh nhân là 65,2 tuổi; nghiên cứu của Flatten và cộng sự quan sát thấy tuổi trung bình là 57,9 tuổi[4,5]. Một số nghiên cứu của Waseem Iqbal, và của Mahmmad Raza cùng cộng sự có tuổi trung bình thấp hơn, lần lượt là 30,8 và 28 tuổi; sự khác biệt này là do các nghiên cứu đó thu thập tất cả các bệnh nhân ở mọi lứa tuổi.

Tăng đại thực bào trong tủy gặp ở cả hai giới, trong nghiên cứu, nam giới chiếm tỉ lệ cao tới 71,6%, tỉ lệ nam : nữ là 2,5:1. Nhìn chung, nhiều nghiên cứu cho thấy nam giới thường có tỉ lệ cao hơn nữ giới nhưng tỉ lệ này có sự thay đổi khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Ruchika Gupta và cộng sự có tỉ lệ nam : nữ là 2:1 [6]. Với nghiên cứu của Vijay Kumar và cộng sự trên 55 trường hợp sốt chưa rõ nguyên nhân, tỉ lệ nam: nữ là 2,2:1 [7]. Sự khác biệt về tỉ lệ nam : nữ trong các nghiên cứu có sự khác nhau có thể do cỡ mẫu nghiên cứu, đặc điểm về cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu, và đặc điểm quần thể đối tượng nghiên cứu.

Triệu chứng thường gặp nhất của bệnh nhân trong nghiên cứu là sốt, chiếm 91,4%; sau đó là các triệu chứng hô hấp như: ho và khó thở, chiếm tỉ lệ lần lượt là 35,8% (23,5%) và 35,8%; ngoài ra, còn có các triệu chứng khác của tiêu hóa gồm đau bụng và đi lỏng, đều chiếm 13,6%. Trong nghiên cứu của Vijay Kumar và cộng sự, triệu chứng thường gặp nhất là sốt (chiếm 80%), triệu chứng tiêu hóa (đau bụng) xếp thứ hai, chiếm 22% và các triệu chứng ho/ khó thở gặp khoảng 16%[7]. Các tỉ lệ này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nghiên cứu trên (α=0,05)

Về các căn nguyên tăng đại thực bào, đa số các trường hợp trong nghiên cứu là do nhiễm trùng (84,1%); trong đó, căn nguyên phổ biến nhất là vi khuẩn, gặp 4 trường hợp nhiễm lao. Nhóm nhiễm trùng thứ 2 trong nghiên cứu là virus (12 ca), với chủ yếu là nhiễm EBV (8 ca bệnh), và nhiễm nấm tổng số là 3 trường hợp. Ngoài căn nguyên nhiễm trùng, các nguyên nhân tăng đại thực bào khác bao gồm bệnh tự miễn (8,6%), u lympho (4,9%) và 01 trường hợp lơ xê mi cấp, ung thư di căn tủy xương. Trong nghiên cứu của Vijay Kumar và cộng sự, ở các trường hợp sốt chưa rõ nguyên nhân hoặc giảm các dòng tế bào máu, lao là một trong các căn nguyên phổ biến nhất ở nhóm sốt do nhiễm trùng ngoại trừ HIV (7/39 ca) [7] . Với nghiên cứu của Ruchika Gupta và cộng sự, nguyên nhân chủ yếu là nhiễm trùng, và có tới 54/121 trường hợp là nhiễm lao[6]. Trong nghiên cứu của Hakan Sarbay về các trường hợp có giảm các dòng tế bào máu ngoại vi,

nhiễm trùng nói chung nguyên nhân chính, trong đó EBV gặp 12/170 ca, chiếm 7,06%[8].

Trong nghiên cứu, biến đổi trường gặp nhất ở máu ngoại vi là thiếu máu (83,9%), sau đó là giảm tiểu cầu (65,4%), với bạch cầu thì các mức độ bình thường – tăng – giảm chiếm tỉ lệ tương tự nhau (30,9%); vì thế khoảng hơn 60% bệnh nhân có giảm 2 dòng và có tới 33,3% có giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi. Trong nghiên cứu của Vijay Kumar và cộng sự, thiếu máu cũng là đặc điểm thường gặp nhất (91%), giảm bạch cầu chiếm 58%, giảm tiểu cầu chiếm 36% và giảm 3 dòng là 31%[7]. Một nghiên cứu khác của Ruchika Gupta và cộng sự cũng thấy rằng thiếu máu gặp tỉ lệ cao nhất (97,5%) và giảm 3 dòng chiếm khoảng 22%[6].

Trong nghiên cứu, bên cạnh các trường hợp tăng đại thực bào đơn thuần chiếm chủ yếu (56 ca), có 25 trường hợp có biểu hiện tăng đại thực bào có thực bào tế bào máu. Sự khác biệt giữa hai nhóm này ở căn nguyên nhiễm trùng cụ thể; với nhóm tăng đại thực bào không có thực bào tế bào máu, nguyên nhân nhiễm trùng chủ yếu là do vi khuẩn (18/46 trường hợp); trong khi đó, tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu chủ yếu lại do nhiễm virus (9/22 trường hợp). Trong nghiên cứu của Ruchika Gupta và cộng sự, có 15/121 trường hợp có tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu (12,4%)[6]; nghiên cứu của Vijay Kumar và cộng sự gặp 10 trường hợp có tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu, chiếm 18%[7]. Với biểu hiện tăng đại thực bào có thực bào tế bào máu trong tủy, có thể do nhiều nhóm căn nguyên bệnh lý khác nhau, nhưng trong các nguyên nhân nhiễm trùng thì chủ yếu vẫn gặp ở các bệnh nhân nhiễm căn nguyên là virus; nghiên cứu của Waseem và cộng sự về các trường hợp tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào trong tủy thì nhiễm virus chiếm 17/62 trường hợp nhiễm trùng, chiếm 27,4%[9]; nghiên cứu của Chandra và cộng sự, nhiễm virus gặp ở 3/10 trường hợp có căn nguyên nhiễm trùng[10].

Kết quả nghiên cứu này thấy rằng có mối quan hệ khá rõ ràng giữa biểu hiện tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu và nhiễm căn nguyên virus, đặc biệt là nhiễm EBV. Với các căn nguyên khác như lao, u lympho và bệnh tự miễn, không có mối liên quan giữa tăng ĐTB có thực bào TBM và các bệnh lý này (α=0,05). Trong nghiên cứu của Waseem và cộng sự cũng cho thấy mối liên quan giữa nhiễm virus và tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào, trong số 17 bệnh nhân nhiễm virus, có tới 14 bệnh nhân có biểu hiện tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu ở mức độ II và III. Hơn nữa, trong một số nghiên cứu cũng thấy rằng có mối quan hệ giữa tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu và một số tác nhân virus như CMV, Dengue, đặc biệt là EBV, và được xem như một căn nguyên của hội chứng thực bào tế bào máu[11].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về đặc điểm của 81 bệnh nhân tăng đại thực bào trong tủy, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Tuổi trung bình của bệnh nhân là 50 ± 19.3 tuổi, gặp chủ yếu ở nam giới (71,6%);
- Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất là sốt (91,4%);
- Thiếu máu là biến đổi thường gặp nhất ở máu ngoại vi (83,9%), gặp tỉ lệ cao bệnh nhân giảm 2 dòng (>60%) và khoảng 1/3 bệnh nhân có giảm 3 dòng;
- Nguyên nhân tăng đại thực bào trong tủy khá thường gặp là nhiễm trùng (84,1%);

- Có mối quan hệ mật thiết giữa tăng đại thực bào có hình ảnh thực bào tế bào máu trong tủy xương và nhiễm virus, đặc biệt là EBV. Vì thế, các trường hợp tăng đại thực bào có thực bào tế bào máu trong tủy xương nên khảo sát các căn nguyên virus;

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Watanabe S, Alexander M, Misharin AV, Budinger GRS.** The role of macrophages in the resolution of inflammation. J Clin Invest. 129(7):2619-2628. doi:10.1172/JCI124615
2. **Ravulapati S, Leung CK, Maughan S. A** Unique Case of Epstein-Barr Virus Related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Very Complex Cytogenetics in an Adult Male. Annals of Hematology & Oncology. 2016;3(8):1109.
3. **Bilgrami S, Almeida GD, Quinn JJ.** Pancytopenia in allogeneic marrow transplant recipients: role of cytomegalovirus. Br J Haematol. 1994;87(2): 357-362. doi: 10.1111/ j.1365-2141.1994. tb04922.x
4. **Silva E, Pedro M de A, Sogayar ACB, et al.** Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care. 2004;8(4):R251-260. doi:10.1186/cc2892
5. **Flaatten H.** Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. Crit Care. 2004;8(4):R180-184. doi:10.1186/cc2867
6. **Gupta R, Setia N, Arora P, Singh S, Singh T.** Hematological profile in pyrexia of unknown origin: role of bone marrow trephine biopsy vis-à-vis aspiration. Hematology. 2008; 13(5): 307-312. doi: 10.1179/ 102453308X343446
7. **Kumar V, Bhatia A, Madaan GB.** Role of bone marrow examination in the evaluation of infections: clinico-hematological analysis in a tertiary care centre. TJPATH. Published online 2019. doi:10.5146/tjpath.2019.01466
8. **Sarbay H.** Comparison of the severity of cytopenias with etiologic factors in patients with pancytopenia and bicytopenia. Pan Afr Med J. 2019;34. doi:10.11604/pamj.2019. 34.149.18749
9. **Iqbal W, Alsalloom AA, Shehzad K, Mughal F, Rasheed Z.** Hemophagocytic histiocytosis: A Clinicopathological correlation. International Journal of Health Sciences. 2017;11(1):7.
10. **Chandra H, Chandra S, Kaushik R, Bhat N.** Hemophagocytosis on bone marrow aspirate cytology: Single center experience in North Himalayan region of India. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(5):692. doi:10.4103/ 2141-9248.141515
11. **Nair V, Das S, Sharma A, et al.** A clinicopathological analysis of 26 patients with infection-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis and the importance of bone marrow phagocytosis for the early initiation of immunomodulatory treatment. Postgrad Med J. 2013;89(1050):185-192. doi:10.1136/postgradmedj-2012-130955

BÁO CÁO LOẠT CA MẮC BỆNH U HẠT MÃN TÍNH - NHÓM SUY GIẢM CHỨC NĂNG BẠCH CẦU TRUNG TÍNH BẨM SINH THƯỜNG GẶP NHẤT

Phan Nguyễn Liên Anh[1], Nguyễn Minh Tuấn[1], Nguyễn Phương Liên[2], Hoàng Thị Tuệ Ngọc[2], Bùi Chí Bảo[3], Nguyễn Thị Mai Anh [4], Phan Thị Xinh[4]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh u hạt mãn tính (CGD) là tình trạng suy giảm miễn dịch tiên phát do suy giảm chức năng thực bào của bạch cầu trung tính. Mục tiêu của nghiên cứu là mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và đột biến gen của các trường hợp mắc CGD. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả thực hiện tại bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 3/2019 đến 3/2022. Đối tượng là các bệnh nhi được chẩn đoán CGD có đầy đủ thông tin lâm sàng, sinh học và kết quả phân tích gen, đang điều trị và theo dõi tại đây. **Kết quả:** Trong 5 ca CGD, 4/5 ca khởi phát nhiễm trùng ngay sau sinh. 5/5 ca đều có viêm phổi hoại tử. 4/5 ca có áp-xe mô mềm hoặc áp-xe tạng tái phát, tác nhân nhiễm trùng phân lập được là vi khuẩn hoặc vi nấm catalase (+). 5/5 đều có giảm chỉ số NOI trên xét nghiệm DHR. Kết quả phân tích WES chỉ 2 ca là bé trai mang đột biến CYBB gây X-CGD. Ngoài kháng sinh phổ rộng, kháng nấm dùng 2/5 ca và 1/5 phải điều trị kháng lao. Kết quả có 3 ca biến chứng dãn phế quản và 1 ca tử vong lúc gần 7 tuổi. **Kết luận:** CGD là nhóm có thể chẩn đoán sớm nhưng đang bị bỏ sót. Việc chẩn đoán sớm để điều trị dự phòng tránh nhiễm trùng nặng tái phát, tử vong sớm và ghép tế bào gốc tạo máu muộn.

Từ khóa: U hạt mãn tính, suy giảm miễn dịch tiên phát.

SUMMARY

CASE SERIES REPORT OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE – THE MOST COMMON INHERITED DISORDER OF NEUTROPHIL DYSFUNCTION

Background: Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency resulting from the inadequacy of phagocytic leukocytes to produce reactive oxygen radicals. Objectives of research to describe characteristics of clinical, laboratory and genetic findings of CGD. **Method:** This cross-sectional study was conducted at Children's Hospital 1 (CH1) from 03/2019 to 03/2022. All CGD patients had full details of clinical, laboratory, genetic results and received treatment, following at CH1. **Results:** In this study, we evaluated 5 CGD cases. 4/5 cases had an infection since newborn. All patients had necrotizing pneumonia, 4/5 cases had soft tissue or deep visceral abscess. 4/5 cases have isolated infectious agents are bacteria or fungi catalase (+). All cases had decreased NOI on DHR test. When analyzing WES, only 2 boys were carrying the CYBB mutation causing X-CGD. In addition to broad-spectrum antibiotics

[1]*Bệnh viện Nhi đồng 1*
[2]*Bênh viện Truyền máu Huyết học*
[3]*Đại học Quốc gia TPHCM*
[4]*Đại học Y Dược TPHCM*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Nguyễn Liên Anh
SĐT: 0908152767
Email: bslienanh@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

in all cases, antifungal therapy was used in 2/5 cases and 1/5 required anti-tuberculosis treatment. The results of treatment included 3 cases of bronchiectasis complications and 1 death at nearly 7 years old. **Conclusion**: the early diagnosis for appropriate prophylactic treatment of CGD is quietly important to avoid from recurrent severe infections, early death and fatal complications of late transplantation.

Keywords: Chronic granulomatous disease, primary immunodeficiency.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ VÀ MỤC TIÊU

Bệnh u hạt mãn tính (CGD) là tình trạng suy giảm miễn dịch tiên phát (SGMDTP) gây dễ nhiễm vi khuẩn và nấm do không thực hiện được chức năng oxy hóa gây chết tế bào [1][2]. Bệnh xảy ra trong khoảng 1:200 000 ca sinh sống và có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi từ sơ sinh đến tuổi trưởng thành; tuy nhiên, đại đa số bệnh nhân được chẩn đoán trước 5 tuổi [2].

Ở bạch cầu trung tính bình thường, phức hợp nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase tạo ra các gốc oxy phản ứng để tiêu diệt vi khuẩn và nấm. Bất kỳ khiếm khuyết nào ở một trong năm đơn vị của enzym này (gp91phox/p22phox liên kết màng và protein p47phox/p67phox/ p40phox tế bào) và đột biến gen mã hóa các protein này là nguyên nhân gây bệnh [3][4]. Bệnh nhân có đột biến nhẹ hơn có còn khả năng sản xuất gốc oxy phản ứng nên bệnh nhẹ hơn [4][5]. Gp91phox được mã hóa bởi gen CYBB trên nhiễm sắc thể X thường gặp nhất, chiếm 65% trường hợp. Đột biến lặn trên NST thường (AR) ở gen NCF1 (p47phox) chiếm 25%, gen CYBA (p22phox) và NCF2 (p67phox) đều chiếm 5% trường hợp [2]. Tỷ lệ CGD thay đổi đáng kể trên toàn thế giới, từ 1:1.000.000 ở Ý đến 1:70.000 ở Ả Rập và Israel. Ở các quốc gia có tỉ lệ kết hôn cùng huyết thống cao, tỷ lệ AR-CGD vượt xa X-CGD.

Khoảng 2/3 số bệnh nhân CGD biểu hiện trong năm đầu đời nhiễm trùng, viêm da, biến chứng đường tiêu hóa và chậm phát triển. Bệnh nhân có nguy cơ bị nhiễm trùng đe dọa tính mạng, nhạy với vi khuẩn và vi nấm catalase dương. Viêm phổi là loại nhiễm trùng phổ biến nhất trong CGD ở mọi lứa tuổi và thường do Staphylococcus aureus, Aspergillus sp và vi khuẩn gram âm đường ruột gây ra. Áp-xe da, viêm hạch, áp-xe gan và áp-xe quanh trực tràng cũng thường gặp ở bệnh nhân CGD. Biểu hiện viêm gây u hạt cũng phổ biến và được ghi nhận thường xuyên nhất ở đường tiêu hóa, đường tiết niệu, phổi và mắt [4][6][7][8].

Bệnh nhân X-CGD có xu hướng khởi phát sớm hơn và nặng hơn, chậm phát triển, viêm hạch nặng do vi khuẩn, áp-xe hoặc viêm tủy xương trong năm đầu tiên và có tuổi tử vong sớm hơn. Tần suất nhiễm trùng cao gấp đôi so với thể AR-CGD [7][8].

Nâng cao nhận thức về bệnh CGD và những tiến bộ trong quản lý bệnh giúp cải thiện rõ rệt về tuổi thọ ở bệnh CGD. Các phương pháp điều trị dự phòng đã góp phần làm tăng tỷ lệ sống sót theo thời gian [8]. Ghép tế bào gốc tạo máu (GTBGTM) là phương pháp điều trị dứt điểm CGD nên được thực hiện càng sớm càng tốt ở những bệnh nhân bị nặng, để ngăn ngừa tổn thương mô không hồi phục [8]. Hiện có thể chẩn đoán CGD trong thời gian ngắn bằng cách giải trình tự gen mục tiêu hoặc giải trình tự toàn bộ gen. Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả các biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm và di truyền của các trường hợp CGD từ 2020 đến nay nhằm tăng cảnh báo giúp nhận

biết sớm để chẩn đoán nhánh bệnh này giúp điều trị sớm và thay đổi tiên lượng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân mắc CGD đang theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng 1.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Các bệnh nhi được chẩn đoán CGD đang theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 3/2019 đến 3/2022 có đầy đủ thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, phân tích gen và kết quả điều trị.

Cha/mẹ hoặc người giám hộ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Cha/mẹ hoặc người giám hộ đổi ý không tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ các ca đã được chẩn đoán CGD có đủ thông tin lâm sàng, sinh học và đã được thực hiện phân tích gen.

Phương pháp tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân CGD được theo dõi tại Bệnh viện nhi đồng 1 TPHCM từ tháng 3/2019 đến tháng 3/2022 được thu thập từ hồ sơ các thông tin về tiền sử gia đình, đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm, kết quả đột biến gen, điều trị và kết quả.

Các tiêu chí chẩn đoán ESID (Hiệp hội suy giảm miễn dịch châu Âu) của CGD [9] đã được áp dụng để chẩn đoán, chủ yếu được xác định bằng xét nghiệm định lượng chức năng oxy hóa của bạch cầu trung tính trên mỗi bệnh nhân. Bệnh nhân có một trong các biểu hiện sau: (a) nhiễm trùng nặng (áp-xe gan, quanh trực tràng hoặc phổi, viêm hạch, hoặc viêm tủy xương) do vi khuẩn hoặc vi nấm catalase dương; (b) u hạt lan tỏa ở đường hô hấp, đường tiêu hóa hoặc niệu sinh dục; (c) chậm phát triển và gan lách to hoặc hạch to; được chẩn đoán là có thể mắc CGD. Để chẩn đoán xác định CGD cần xét nghiệm kiểm tra chức năng oxy hóa của bạch cầu trung tính, sau đó, xác định đột biến trên các gen CYBB, CYBA, NCF1, NCF2. Phương pháp tế bào dòng chảy FacsCalibur (BD Bioscatics) được áp dụng để đánh giá hoạt động tạo gốc oxy hóa gây chết tế bào của bạch cầu trung tính qua xét nghiệm DHR (dihydrorhodamine), kết quả so sánh tỉ lệ phản ứng oxy hóa của bạch cầu trung tính trước và sau khi dùng chất kích thích PMA được gọi là chỉ số NOI (neutrophil oxidative index), tỉ lệ NOI ghi nhận trên người bình thường trên 100. Phương pháp phân tích gen giải trình tự toàn bộ exome được hiện trên tất cả bệnh nhân để xác định đột biến. ADN được tách chiết và được chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng kit New England Biolabs (Hoa Kì). Các phân mảnh ADN trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA (Hoa Kì), sau đó được giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq, Illumina (Hoa Kì) với độ phủ trung bình khoảng 100X. Quy trình phân tích, phân loại và phát hiện biến thể gây bệnh được thực hiện theo hướng dẫn của hiệp hội di truyền và y khoa Hoa Kì (American College of Medical Genetics, ACMG).

2.3. Quản lý là phân tích số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm R (phiên bản 4.1.1). Đối với biến số định lượng báo cáo trung bình, độ lệch chuẩn nếu dữ liệu có phân phối chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị nếu dữ liệu không tuân theo phân phối bình thường.

2.4. Y đức

Nghiên cứu là một phần trong nghiên cứu "Đặc điểm lâm sàng, sinh học, đột biến gen

của bệnh nhi mắc suy giảm miễn dịch tiên phát" đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y dược TPHCM, số 235/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 25/03/2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân mắc bệnh u hạt mãn tính (3 bé trai, 2 bé gái) được mô tả cắt ngang. Bệnh nhân được chẩn đoán dựa trên các biểu hiện lâm sàng và xác định chẩn đoán bằng các nghiên cứu chức năng, phân tử và di truyền theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ESID. Tuổi trung vị khi bắt đầu có triệu chứng nhiễm trùng là 0,5 tháng (0 – 13 tháng), tuổi trung vị khi được chẩn đoán là 18 tháng (2- 55 tháng). Thời gian chẩn đoán trung vị 18 tháng (1- 42 tháng). Không có ca nào có cha mẹ kết hôn cùng huyết thống và 1/5 ca có tiền sử anh trai mất lúc 1 tuổi vì viêm phổi nặng và tái phát nhiều lần [Bảng 1].

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ của mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Giới tính	Nam	Nam	Nam	Nữ	Nữ
Tuổi khởi phát nhiễm trùng (tháng)	0	0	1	0,5	13
Tuổi lúc chẩn đoán (tháng)	3,5	18	2	22	55
Thời gian chậm chẩn đoán (tháng)	3,5	18	1	21,5	42
Thời gian theo dõi (tháng)	18	8	24	4	26
Tiền sử gia đình	Có	Không	Không	Không	Không

Có 4/5 bệnh nhân bị nhiễm trùng từ giai đoạn sơ sinh. Tất cả bệnh nhân đều có viêm phổi hoại tử. 4/5 ca áp-xe mô mềm tái phát các vị trí đầu mặt cổ, hạch cổ, tay chân và hậu môn. 3/5 ca áp-xe sâu ở lách, cơ cạnh sống, ổ bụng. 3/5 ca có nhiễm trùng huyết tái phát. 1/5 ca có nấm tạng và 1/5 ca mắc lao phổi. Tất cả 5 ca đều có gan lách to và 4/5 ca có hạch to. Có 3 bệnh nhân được tiêm vắc xin Bacille Calmette Guerin (BCG) và có 2/3 ca nhiễm trùng da cục bộ [Bảng 2].

Bảng 2. Đặc điểm vị trí nhiễm trùng của mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Viêm phổi hoại tử	+	+	+	+	+
Nhiễm trùng huyết	+	-	-	+	+
Áp-xe mô mềm	Đầu mặt cổ		Đầu mặt cổ, hậu nhãn cầu, hậu môn	Hạch cổ	Đầu mặt cổ, tay chân
Áp-xe sâu	Lách		Cơ cạnh sống		Lách, ổ bụng
Nấm tạng	-	-	-	+	-
Lao	-	-	-	Phổi	-
Gan lách to	+	+	+	+	+
Hạch to	+	+	-	+	+
Phản ứng sau chích ngừa lao	Không chích	Không chích	Không	Không	Có

Phân lập tác nhân vi khuẩn từ máu hoặc dịch tiết ghi nhận 4/5 ca nhiễm tác nhân vi khuẩn catalase (+); trong đó có 1 ca phân lập được Non-Tuberculosis Mycobacteria. 1/5 ca nhiễm vi nấm catalase (+) Aspergilus. Ngoài ra, có 1 ca phân lập được P.carinii [Bảng 3].

Bảng 3. Đặc điểm tác nhân nhiễm trùng của nhóm nghiên cứu

Bệnh nhân	1	2	3	4	5
Vi khuẩn catalase (+)	A.baumannii S.maltophilia pneumoniae E.cloacae Klebsiella		S.aureus	B.cepacia S.maltophilia E.cloacae S.epidermitis P. aeruginosa Non-Tuberculosis Mycobacteria	B.cepacia
Vi nấm catalase(+)				Aspergilus	
Vi khuẩn khác	P.carinii				

Tăng bạch cầu trung tính và tăng IgG trong giai đoạn nhiễm trùng đều có ở cả 5 bệnh nhân. Phản ứng tạo gốc oxy hóa gây chết tế bào đều giảm rất thấp ở tất cả các bệnh nhân. Tỷ lệ NOI trung vị đo phản ứng của bạch cầu trung tính đối với chất kích thích PMA là 1,3 (1 – 4,4) [Bảng 4].

Bảng 4. Đặc điểm miễn dịch của mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân	1	2	3	4	5
Tăng BCTT	+	+	+	+	+
Tăng IgG	+	+	+	+	+
Chỉ số NOI/ DHR test	1,3	1	4,4	1,2	2

Phân tích WES ở 5 ca nhưng chỉ có 2/5 ca ghi nhận đột biến gen CYBB gây X-CGD. 2 biến thể trên 2 ca đều là đột biến đã báo cáo nằm trên exon 2 và exon 11; trong đó 1 đột biến vô nghĩa và 1 đột biến dịch khung đọc [Bảng 5].

Bảng 5. Đặc điểm đột biến gen của nhóm nghiên cứu

Bệnh nhân	1	2	3	4	5
Đột biến gen	CYBB	CYBB	-	-	-
Vị trí đột biến	c.1390C>T p.Q464X	c.75del p.F26LfsX35	-	-	-
Loại đột biến	Nonsense	Frameshift	-	-	-
Exon	Exon 11	Exon 2	-	-	-

Tất cả các ca đều được điều trị kháng sinh phổ rộng, 2/5 ca cần dùng kháng nấm và 1/5 phải điều trị kháng lao. Sau thời gian theo dõi trung vị 18 tháng (4 – 26 tháng) có 3 ca biến chứng dãn phế quản, 3 ca biến chứng suy dinh dưỡng và 1 ca tử vong do suy hô hấp, nhiễm trùng huyết [Bảng 6].

Bảng 6. Đặc điểm điều trị của mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Điều trị					
Kháng sinh	+	+	+	+	+
Kháng nấm	+	-	-	+	-
Kháng lao	-	-	-	+	-
Kết quả					
Dãn phế quản	+	+	-	+	-
Suy dinh dưỡng	-	+	-	+	+
Tử vong	-	-	-	-	+

IV. BÀN LUẬN

Bệnh CGD là nhóm bệnh SGMDTP có biểu hiện lâm sàng rất khác nhau. Bệnh được chẩn đoán ở hầu hết trẻ em trong 1-3 năm đầu đời và tỉ lệ mắc bệnh ước tính là 1/200.000 ca sinh sống [5]. Đến nay, rất ít những nghiên cứu mô tả đoàn hệ đặc điểm của CGD ở các nhóm bệnh nhân lớn được thực hiện bởi Winkelstein tại Hoa Kỳ gồm 368 bệnh nhân, Van den Berg trên 429 bệnh nhân châu Âu [3][6][8]. Vì vậy, vẫn chưa thể xác định tỉ lệ mắc và tỉ lệ hiện mắc thực sự của CGD. Trong nghiên cứu của chúng tôi trong 3 năm ghi nhận được 5 ca đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo hiệp hội ESID [Bảng 1]. Rất có thể tỉ lệ này còn thay đổi do nhận thức về căn bệnh này còn thấp.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tuổi chẩn đoán trung vị 18 tháng (2 - 55 tháng) [Bảng 1] thấp hơn các nghiên cứu của Meshaal (52,8 ± 49,6 tháng) và nghiên cứu của Rawat (4,5 tuổi), Kobayashi và cộng sự (2,8 tuổi), Soler-Palacin và cộng sự (3 tuổi). Tuổi trung vị khởi phát nhiễm trùng là 1 tháng (0 -13 tháng) và thời gian trễ chẩn đoán trung bình 18 tháng (1 - 42 tháng) sớm hơn nghiên cứu của Meshaal (15,7 ± 23,1 tháng) [3][6][8][10].

Biểu hiện lâm sàng của CGD phụ thuộc vào các thể khác nhau. Vì loại đột biến chịu trách nhiệm cho sự không đồng nhất của các triệu chứng, nên hoạt tính NADPH oxidase còn lại cũng liên quan đến các biểu hiện lâm sàng. Nhiễm trùng tái phát thường do nhóm vi khuẩn hoặc vi nấm catalase (+). Các vị trí nhiễm trùng phổ biến nhất là phổi, da, hạch bạch huyết và gan. Hầu hết bệnh nhân bị viêm phổi tái phát, áp xe da, áp xe nội tạng sâu [6][9]. Trong nhóm của chúng tôi, tất cả bệnh nhân bị viêm phổi tái phát, đặc biệt là viêm phổi hoại tử và 4/5 bệnh nhân bị áp xe mô mềm tái phát, 2/5 áp xe mô sâu [Bảng 2]. Các tác nhân thường gặp nhất là Aspergillus, S. Burkholderia, Serratia, Nocardia và Salmonella đều là các vi khuẩn catalase (+) [2][9][11][12]. Nghiên cứu chúng tôi phân lập được *B.cepacia, S.maltophilia, E.cloacae, S.epidermitis, P. aeruginosa, S.pneumoniae, Klebsiella, A.baumannii, Non-Tuberculosis Mycobacteria và Aspergilus* đều là các vi sinh vật catalase (+) [Bảng 3].

Bệnh u hạt mãn tính có tỉ lệ nhiễm nấm xâm lấn cao nhất trong số tất cả các trường hợp SGMDTP, ảnh hưởng đến 20% - 40% bệnh nhân CGD và nhiễm nấm xâm lấn vẫn là tác nhân quan trọng gây bệnh và gây tử vong [13]. Các loài *Aspergillus* là tác nhân chính gây ra 1/3 số ca tử vong [13]. Có 1/5 bệnh nhân bị nhiễm nấm phổi trong nhóm

của chúng tôi và phân lập được *Aspergilus* và là 1 trong 3 ca có biến chứng dãn phế quản [Bảng 6].

Ngoài nhiễm trùng nặng và tái phát, tình trạng tự miễn thường thấy ở bệnh nhân CGD. Các biểu hiện của tự miễn hoặc tự viêm thường cao hơn ở bệnh nhân CGD so với dân số bình thường. Bortelotto báo cáo 37% và Marciano báo cáo 33% bệnh nhân CGD bị viêm ruột tự miễn [12]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không có ca nào có biến chứng tự miễn [Bảng 6].

Ở các nước đang phát triển, cũng như ở nước ta, *Mycobacterium bovis* và *M.tuberculosis* là những tác nhân gây bệnh quan trọng do chích ngừa lao ngay sau sanh nằm trong chương trình chủng ngừa quốc gia [15]. Sau khi tiêm vắc-xin BCG (Mycobacteria bovis giảm độc lực), bệnh nhân CGD có thể phát triển các phản ứng bất lợi, chẳng hạn như viêm hạch lao, thường là viêm cục bộ, mặc dù đôi khi phát triển thành bệnh lao lan tỏa. Tiêm phòng BCG dẫn đến viêm hạch lao phản ứng ở 1/3 ca có chích ngừa lao trong nghiên cứu của chúng tôi, riêng 2 ca nhiễm trùng nặng ngay sau sinh nên chưa chích ngừa lao. Phát hiện 1 ca lao phổi với tác nhân *Non-Tuberculosis Mycobacteria* có đáp ứng với điều trị kháng lao [Bảng 3][Bảng 6].

Các báo cáo từ Châu Âu, Hoa Kỳ và Nhật Bản cho thấy XR-CGD là dạng bệnh phổ biến nhất (60%) so với AR-CGD (40%). Ngược lại, các nước Iran và Thổ Nhĩ Kỳ, Oman đã báo cáo AR là dạng CGD chiếm ưu thế do các nước này có tần suất kết hôn cùng huyết thống cao [2][8]. Chỉ có 2/5 bệnh nhân của chúng tôi mang đột biến di truyền XR và 3 ca còn lại không phát hiện được đột biến với kỹ thuật WES thông thường [Bảng 5]. Cần lưu ý rằng phân tích tế bào dòng chảy cũng giúp chẩn đoán nhanh chóng và tiết kiệm khi không thực hiện được phân tích di truyền hoặc không tìm được đột biến với các phương pháp thông thường [16][17].

Số lượng đột biến đa dạng ở dạng XR và AR được phát hiện. Trong gen *CYBB*, hơn 680 đột biến khác nhau đã được ghi nhận trên toàn thế giới, 133 ở dạng AR với 55 ở gen CYBA, 24 ở gen *NCF1* và 54 ở gen *NCF2*. Hai bệnh nhân XR- CGD mang đột biến gen CYBB của chúng tôi đều là đột biến đã biết [Bảng 5]. Các gen *CYBB, CYBA, NCF2 và NCF4* có thể được thực hiện WES. Riêng gen NCF1 khó hơn, bởi vì nó được đi kèm ở mỗi bên bởi một gen giả NCF1. Các gen giả NCF1 này tương đồng > 99% với NCF1 nhưng thiếu trình tự GT khi bắt đầu exon 2, điều này gây ra sự dịch chuyển khung và kết thúc sớm quá trình tổng hợp protein. Do đó, giải trình tự *NCF1* là khó khăn, bởi vì các đoạn mồi phải chứa các trình tự đặc hiệu *NCF1* tại các điểm phân tách giữa *NCF1* và các gen giả của nó [18]. Do đó, trước tiên nên thực hiện quét gen [13] để xác định xem chỉ có gen giả chứa gen xóa GT hay liệu có một hoặc hai gen *NCF1* có trong DNA của bệnh nhân hay không. Trong nghiên cứu của chúng tôi 3 ca không tìm thấy đột biến bằng phương pháp WES cần được phân tích sâu hơn theo hướng này.

Các yếu tố môi trường như điều kiện kinh tế xã hội và khả năng cung cấp dịch vụ y tế là những yếu tố quyết định trong điều trị, tiên lượng và kết quả. Tổn thương mô kéo dài và các biến chứng thứ phát như xơ hóa lan rộng, hình thành u hạt và dãn phế quản phổi, dường như là yếu tố quyết định tử vong của bệnh nhân. Trong các nghiên cứu được công bố từ năm 2000, tỷ lệ tử vong thường được chứng minh là cao hơn ở những bệnh nhân có dạng XR so với những bệnh nhân có

dạng AR [2] với một nghiên cứu gần đây báo cáo tỷ lệ sống sót trung bình là gần 50% sau 25 năm chẩn đoán. 2 ca X-CGD trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn sống nhưng khởi phát nhiễm trùng ngay sau sinh và có biến chứng dãn phế quản. Còn ca tử vong là trường hợp là bé gái tử vong do suy hô hấp, nhiễm trùng huyết, nhưng không tìm thấy đột biến [Bảng 6]. Các chỉ định rõ ràng, thời gian tối ưu để GTBGTM có thể còn gây tranh cãi, nhưng có sự đồng thuận rằng những bệnh nhân có tiên lượng xấu và nhiễm trùng đe dọa tính mạng là những ứng cử viên cho việc GTBGTM sớm [19]. Đối với những bệnh nhân không có người cho phù hợp với HLA, liệu pháp gen là một lựa chọn thay thế tốt cho GTBGTM [20]. Chưa có ca nào trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện GTBGM. Dữ liệu của chúng tôi có thể khác với các quốc gia Trung Đông nơi có tỉ lệ kết hôn cùng huyết thống cao và vì nhận thức tầm soát tình trạng SGMDTP khác nhau ở các quốc gia.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Số lượng bệnh nhân của chúng tôi chưa đủ lớn để thực hiện một cách tiếp cận tổng quát đối với bệnh CGD nên cần một nghiên cứu đa trung tâm để tăng sức mạnh các kết quả nghiên cứu. Xét nghiệm chức năng là hướng nghiên cứu sâu hơn có thể tiến hành thêm trên mẫu nghiên cứu này. Chẩn đoán sớm và bắt đầu điều trị dự phòng thích hợp và sàng lọc người cho càng sớm càng tốt để GTBGTM là rất quan trọng để tránh nhiễm trùng tái phát và tử vong sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Assari T.** Chronic Granulomatous Disease; fundamental stages in our understanding of CGD. Med Immunol. 2006; 5: 4.
2. **Arnold DE, Heimall JR.** A Review of Chronic Granulomatous Disease. Adv Ther. 2017;34(12):2543-2557.
3. **van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Bernd HB, Ewa B, Lucien C, et al.** Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS One. 2009;4(4): e5234.
4. **de Oliveira-Junior EB, Bustamante J, Newburger PE, Condino-Neto A.** The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. Scand J Immunol. 2011;73(5): 420-427.
5. **Rider NL, Jameson MB, Creech CB.** Chronic Granulomatous Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetic Basis of Disease. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018;7(suppl_1): S2-S5.
6. **Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al.** Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 2010;363(27):2600-2610.
7. **Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, et al.** Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. Am J Hematol. 2017;92(1):28-36.
8. **Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, et al.** Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. J Clin Immunol. 2011;31(5):792-801.
9. **Seidel, Markus G, Kindle, Gerhard, Gathmann, Benjamin, et al.** The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019;S2213219819301680.

10. **Magnani A, Brosselin P, Beauté J, et al.** Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(3):655-662.e8.
11. **Meshaal S, El Hawary R, Abd Elaziz D, et al.** Chronic granulomatous disease: Review of a cohort of Egyptian patients. Allergol Immunopathol (Madr). 2015;43(3):279-285.
12. **Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, Fricchione M, Khanolkar A, Katz BZ.** Chronic Granulomatous Disease: A Large, Single-center US Experience. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(10):1110-1114.
13. **Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al.** Common severe infections in chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis. 2015;60(8):1176-1183.
14. **Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, et al.** Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. Clin Infect Dis. 2011;53(12):e159-e169.
15. **Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al.** Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):241-248.e3.
16. **Al-Zadjali S, Al-Tamemi S, Elnour I, et al.** Clinical and molecular findings of chronic granulomatous disease in Oman: family studies. Clin Genet. 2015;87(2):185-189.
17. **Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A.** Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27(3):242-253.
18. **Dekker J, de Boer M, Roos D.** Gene-scan method for the recognition of carriers and patients with p47(phox)-deficient autosomal recessive chronic granulomatous disease. Exp Hematol. 2001; 29(11):1319-1325
19. **Roos D, de Boer M, Köker MY, et al.** Chronic granulomatous disease caused by mutations other than the common GT deletion in NCF1, the gene encoding the p47phox component of the phagocyte NADPH oxidase. Hum Mutat. 2006;27(12): 1218-1229.
20. **Connelly JA, Marsh R, Parikh S, Talano JA.** Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease: Controversies and State of the Art. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018;7(suppl_1): S31-S39.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG NGUYÊN HLA TRÊN BỆNH NHÂN GHÉP THẬN ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN THẢI GHÉP BẰNG MÔ BỆNH HỌC TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC GIAI ĐOẠN 2019-2022

Nguyễn Vân Trang[1], Vi Quỳnh Hoa[1], Quách Chính Nghĩa[1], Lưu Thị Tố Uyên[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề và mục tiêu: Thải ghép là một biến chứng quan trọng, có thể gây mất tạng ghép trong ghép thận. Một trong những yếu tố chủ yếu dẫn đến hiện tượng thải ghép chính là do sự bất tương hợp HLA. Kháng nguyên HLA có tính đa hình cao và là kháng nguyên kích thích phản ứng thải ghép mạnh. Mục tiêu của nghiên cứu là mô tả đặc điểm của kháng nguyên HLA trên nhóm bệnh nhân ghép thận được chẩn đoán thải ghép bằng mô bệnh học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện trên 20 bệnh nhân ghép thận được chẩn đoán thải ghép bằng mô bệnh học tại Bệnh viện Việt Đức giai đoạn 2019-2022. **Kết quả:** Phân tích 9 alen HLA-A, alen hay gặp là A*11(30,0%), A*02 (27,5%), A*24(20,0%). Phân tích 13 alen HLA-B, alen hay gặp là B*15 (22,5%), B*07 (17,5%), B*40 (15,0%), B*38 (10,0%). 12 alen HLA-DRB1 thì alen hay gặp nhất là DRB1*12 (30,0%). Thải ghép tế bào cấp (60,0%) và thải ghép dịch thể cấp (15,0%) là hai type thải ghép gặp nhiều nhất, đặc biệt trong thải ghép tế bào cấp gặp tỷ lệ cao alen DRB1*12 (20,0%). Trong thải ghép dịch thể cấp, bắt gặp alen A*11 (7,5%) và alen A*02 (5,0%). **Kết luận:** Trong nhóm bệnh nhân thải ghép, hay gặp nhất là HLA-A*11 và DRB1*12 (30,0%), sau đó tới A*02 (27,5%), B*15 (22,5%) A*24(20,0%). Tỷ lệ thải ghép tế bào (70,0%), thải ghép dịch thể (20,0%), thải ghép hỗn hợp (10,0%). Trong đó, thải ghép tế bào cấp chiếm 60,0%, hay gặp nhất là alen DRB1*12 (20,0%) và A*02 (17,5%).

Từ khóa: HLA, thải ghép, ghép thận.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF HLA ANTIGEN IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS DIAGNOSED WITH REJECTION ON HISTOPATHOLOGY AT VIET DUC HOSPITAL IN THE PERIOD OF 2019 TO 2022

Introduction and objectives: Transplant rejection is an important complication that can cause organ loss in kidney transplantation. One of the major factors leading to transplant rejection is HLA mismatches. The HLA antigen is highly polymorphic and is the most potent inducer of rejection. The objective of the study was characterization of HLA antigens in kidney transplant patients diagnosed with rejection on histopathology at Viet Duc Hospital in the period of 2019 to 2022. **Materials and method:** A cross-sectional descriptive retrospective analysis, performed on 20 kidney transplant patients diagnosed with rejection on histopathology at Viet Duc hospital in the period of 2019 to 2022. **Results:** Analyzing 9 HLA-A alleles, the

[1]*Bệnh viện HN Việt Đức*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vân Trang
ĐT: 0944911692
Email: vantrang.nguyen11692@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

common alleles are A*11(30,0%), A*02 (27,5%), A*24(20,0%). Analyzing 13 HLA-B alleles, the common alleles are B*15 (22,5%), B*07 (17,5%), B*40 (15,0%), B*38 (10,0%). In 12 alleles HLA-DRB1, the most common allele is DRB1*12 (30,0%). Acute cell-mediated rejection (60,0%) and acute antibody-mediated rejection (15,0%) are the two common types of transplant rejection. especially in acute cell rejection, there is a high rate of allele DRB1*12 (20,0%). In acute antibody-mediated rejection, the A*11 allele (7,5%) and the A*02 allele (5,0%) were detected. **Conclusion:** In the group of patients with rejection, the HLA allele with the highest frequency was HLA-A*11 and DRB1*12 (30,0%), then A*02 (27,5%), B*15 (22,5%), A*24(20,0%). The rate of cell-mediated rejection (70,0%), antibody-mediated rejection (20,0%), mixed rejection (10,0%). In which, acute cell-mediated rejection accounts for 60,0%, the most common are DRB1*12 (20,0%) and A*02 (17,5%) alleles.

Keywords: HLA, rejection, kidney transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thải ghép là sự khác biệt về cấu trúc giữa người cho và người nhận dẫn tới đáp ứng miễn dịch của cơ thể người nhận chống lại sự hiện diện của tạng ghép, gây đào thải tạng ghép. Kháng nguyên (KN) HLA là KN kích thích phản ứng thải ghép mạnh nhất. Trong đó, HLA lớp I có chức năng hoạt hóa tế bào T gây độc, HLA lớp II tham gia hoạt hóa tế bào trình diện KN. Lựa chọn người cho có HLA tương hợp với người nhận nhằm mục đích giảm nhận biết KN lạ của tế bào miễn dịch, hạn chế sự thải ghép của cơ thể người nhận [(1)].

Sau ghép, các biến đổi về cấu trúc mảnh ghép liên quan đến hòa hợp miễn dịch chính là những tổn thương mô bệnh học (MBH) gây ra bởi cơ chế thải ghép gồm có thải ghép dịch thể (TGDT) và thải ghép qua trung gian tế bào T (TGTB). Để chẩn đoán xác định cần sinh thiết làm xét nghiệm MBH thận ghép. Bởi vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu mô tả đặc điểm KN HLA trên bệnh nhân (BN) ghép thận được chẩn đoán thải ghép bằng MBH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm các hồ sơ bệnh án của BN ghép thận được chẩn đoán thải ghép bằng MBH tại Bệnh viện HN Việt Đức.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Hồ sơ bệnh án của BN ghép thận tại Bệnh viện Việt Đức được chẩn đoán thải ghép bằng MBH.
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Hồ sơ bệnh án không đủ thông tin cần thiết.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang
- Cỡ mẫu:

$$n = \frac{(Z1-\alpha/2)^2 P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu

$Z_{1-\alpha/2}$ là giá trị từ phân bố chuẩn. $Z_{1-\alpha/2}$=1,96 với mức ý nghĩa thống kê bằng 5%

P là tỷ lệ ước đoán, tính p=0,17 (Theo thống kê của BV Chợ rẫy về tỷ lệ BN thải ghép được chẩn đoán bằng MBH trên tổng số bệnh nhân ghép thận) [(2)]

d là mức sai số tuyệt đối chấp nhận, d=0,05

Từ đó, tính được n=21. Trong nghiên cứu của chúng tôi, n = 20.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện, đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, trong giai đoạn 2019 – 2022.

- Phân tích và quản lý dữ liệu nghiên cứu: sử dụng dữ liệu dạng tần số và tỷ lệ, phân tích trên phần mềm SPSS 20.0

2.3. Các kỹ thuật xét nghiệm và tiêu chuẩn chẩn đoán, đánh giá trong nghiên cứu:

Kỹ thuật định danh KN HLA bằng PCR sử dụng đoạn mồi đặc hiệu SSP (sequence specific primer)

Nguyên lý: Kỹ thuật dựa trên phản ứng PCR để khuếch đại đoạn gen HLA sử dụng đoạn mồi đặc hiệu đã biết trước, sau đó điện di để phát hiện các đoạn gen HLA trước đó. Kỹ thuật này được ứng dụng khá rộng rãi, và là kỹ thuật định type HLA độ phân giải thấp.

Kỹ thuật định danh KN HLA PCR sử dụng đầu dò đặc hiệu SSO (sequence specific oligonucleotide)

Nguyên lý: Dựa trên nguyên lý lai giữa đầu dò DNA với sản phẩm PCR-DNA của mẫu xét nghiệm đánh dấu bằng huỳnh quang, trong đó các đầu dò DNA được thiết kế đặc hiệu cho từng alen HLA ở độ phân giải cao. Tùy theo mật độ huỳnh quang tương ứng, hệ thống Luminex đọc và xác định được tên đầu dò đã gắn với chuỗi DNA của mẫu và kiểu gen HLA tương ứng.

Đánh giá chức năng thận ghép dựa vào hình ảnh MBH: [3]

Bảng 1: Các type thải ghép theo phân loại Banff cập nhật năm 2019

Thải ghép đồng loại	Tổn thương đặc trưng	Miễn dịch
Thải ghép dịch thể (TGDT)		
TGDT cấp	- Viêm vi mạch, viêm nội mạc hoặc viêm xuyên thành động mạch, huyết khối vi mạch cấp, tổn thương ống thận cấp, không có nguyên nhân khác.	- Lắng đọng C4d dạng đường ở mao mạch quanh ống thận.
TGDT mạn tính hoạt động	- Bệnh cầu thận ghép mạn tính, không có bằng chứng của huyết khối vi mạch mạn tính hoặc viêm cầu thận mạn tính tái phát/ mới phát sinh - Màng đáy mao mạch quanh ống thận nhiều lớp (HVĐT) - Xơ hóa nội mạc động mạch mới xuất hiện, loại trừ các nguyên nhân khác.	- Lắng đọng C4d dạng đường ở mao mạch quanh ống thận. - Viêm vi mạch ít nhất ở mức độ vừa
TGDT mạn tính không hoạt dộng		Tiền sử được chẩn đoán là TGDT cấp hoặc mạn tính hoạt động
Thải ghép tế bào (TGTB)		
TGTB cấp	Viêm ống thận Viêm nội mạc động mạch	Bạch cầu đơn nhân trong ống thận hoặc nội mạc động mạch
TGTB mạn	Viêm ống thận và viêm toàn bộ vùng vỏ và viêm vùng vỏ xơ hóa.	

Thải ghép hỗn hợp (TGHH) là loại thải ghép phối hợp giữa TGDT và TGTB. Phân loại Banff không đưa ra các tiêu chí chẩn đoán cụ thể cho nhóm này.

C4d là sản phẩm hoạt hóa bổ thể, trong TGDT C4d dương tính ở mao mạch quanh ống thận và là một dấu ấn chỉ điểm của phản ứng kháng nguyên - kháng thể.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2: Đặc điểm chung của BN ghép thận được chẩn đoán thải ghép trên MBH

Đặc điểm		**BN thải ghép trên MBH**
Giới tính	Tổng n (%)	20 (100%)
	Nam n (%)	15 (75%)
	Nữ n (%)	5 (25%)
	p	**0,025**
Tuổi	Giá trị lớn nhất	69
	Giá trị nhỏ nhất	20
	Trung bình ± SD	38±12

Nhận xét: Nhóm đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 20 - 69, độ tuổi trung bình là 38 tuổi. Tỷ lệ nam giới nhiều hơn nữ giới, có ý nghĩa thống kê với **p=0.025**, độ tin cậy 95%

Bảng 3: Đặc điểm Alen HLA-A, -B, -DR ở đối tượng nghiên cứu

Alen A	**BN có thải ghép trên MBH**		**Alen B**	**BN có thải ghép trên MBH**		**Alen DRB1**	**BN có thải ghép trên MBH**	
	Tổng 2n	**%**		**Tổng 2n**	**%**		**Tổng 2n**	**%**
A*02	11	27,5	B*07	7	17,5	DRB1*03	2	5,0
A*11	12	30,0	B*15	9	22,5	DRB1*04	2	5,0
A*24	8	20,0	B*13	2	5,0	DRB1*07	2	5,0
A*29	4	10,0	B*38	4	10,0	DRB1*08	2	5,0
A*26	1	2,5	B*40	6	15,0	DRB1*09	4	10,0
A*31	1	2,5	B*51	2	5,0	DRB1*10	4	10,0
A*33	1	2,5	B*35	2	5,0	DRB1*11	4	10,0
A*34	1	2,5	B*39	1	2,5	DRB1*12	12	30,0
A*74	1	2,5	B*44	1	2,5	DRB1*13	1	2.5
			B*46	2	5,0	DRB1*14	2	5,0
			B*55	2	5,0	DRB1*15	4	10,0
			B*56	1	2,5	DRB1*16	1	2.5
			B*58	1	2,5			

Nhận xét:

Phân tích 9 alen A, các alen có tỷ lệ gặp cao là A*11, A*02, A*24, A*29.

Phân tích 13 alen B, các alen B*15, B*07, B*40, B*38 là những alen có tỷ lệ gặp cao.

Phân tích 12 alen DR, 5 alen hay gặp là DRB1*12, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*15.

Bảng 4: Đặc điểm MBH của nhóm BN thải ghép MBH

Đặc điểm mô bệnh học		BN thải ghép trên MBH (n)	Tỷ lệ (%)	p
TGTB	Tổng	14	70	**0.002**
	TGTB cấp	12	60	
	TGTB mạn	2	10	
TGDT	Tổng	4	20	
	TGDT cấp	3	15	
	TGDT mạn hoạt động	1	5	
	TGDT mạn không hoạt động	0	0	
TGHH		2	10	
Tổng số		20	100	

Nhận xét: TGTB chiếm 70% (14 trường hợp), trong đó TGTB cấp và mạn lần lượt là 60% và 10%. TGDT chiếm 20% với 4 trường hợp, trong đó TGDT cấp, mạn tính hoạt động là 15% và 5%, không gặp trường hợp nào TGDT mạn không hoạt động. TGHH có 2 trường hợp (10%). Tỷ lệ các type TGTB, TGDT, TGHH là không như nhau với **p = 0.002 (<0.05)**, độ tin cậy 95%.

Bảng 5: Đặc điểm C4d trên nhóm BN TGDT

Đặc điểm MBH		Tỷ lệ C4d dương tính (%)	Tỷ lệ C4d âm tính (%)
TGDT	TGDT cấp	25,0	50,0
	TGDT mạn hoạt động	25,0	0
	TGDT mạn không hoạt động	0	0
Tổng số		50,0	50,0

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân TGDT, 50,0% số bệnh nhân dương tính C4d, trong đó 25,0% là TGDT cấp, 25,0% là TGDT mạn tính hoạt động, không có trường hợp nào TGDT mạn không hoạt động.

Bảng 6: Mối liên quan giữa một số KN HLA với chẩn đoán MBH

ALEN	MÔ BỆNH HỌC						Tổng
	TGTB		TGDT			TGHH (%)	
	TGTB cấp (%)	TGTB mạn (%)	TGDT cấp (%)	TGDT mạn hoạt động (%)	TGDT mạn không hoạt động (%)		
A*11	15,0	5,0	7,5	2,5	0	0	30,0
A*02	17,5	0	5,0	2,5	0	2,5	27,5
A*24	12,5	5,0	0	0	0	2,5	20,0
A*29	7,5	0	0	0	0	2,5	10,0
…	7,5	0	2,5	0	0	2,5	12,5
Tổng	**60,0**	**10,0**	**15,0**	**5,0**	**0**	**10,0**	**100**

B*15	12,5	5,0	2,5	0	0	2,5	22,5
B*07	10,0	0	2,5	0	0	5,0	17,5
B*40	12,5	0	2,5	0	0	0	15,0
B*38	2,5	0	5,0	2,5	0	0	10,0
…	22,5	5,0	2,5	2,5	0	2,5	35,0
Tổng	60,0	10,0	15,0	5,0	0	10,0	100
DRB1*12	20,0	7,5	0	0	0	2,5	30,0
DRB1*09	7,5	0	2,5	0	0	0	10,0
DRB1*10	7,5	0	0	0	0	2,5	10,0
DRB1*11	7,5	0	0	2,5	0	0	10,0
…	17,5	2,5	12,5	2,5	0	5,0	40,0
Tổng	60,0	10,0	15,0	5,0	0	10,0	100

Nhận xét: Trong nhóm TGTB cấp, các alen thường gặp là DRB1*12(20,0%), A*02(17,5%), A*11(15,0%), B*15(12,5), B*40(12,5), B*07(10,0%). Trong nhóm TGDT cấp, các alen xuất hiện nhiều như A*11 (7,5%), A*02 (5,0%). TGTB mạn thường gặp alen DRB1*12(7,5%).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN ghép thận được chẩn đoán thải ghép trên MBH có độ tuổi từ 20 - 69 tuổi, trung bình là 38±12 tuổi, tập trung ở độ tuổi lao động, tương tự với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Sinh về 176 trường hợp ghép thận [4]. Nhóm tuổi 22 - 40 chiếm 54,0%. Điều này cho thấy hầu hết các BN bị suy thận mạn do viêm cầu thận từ khi còn trẻ, dẫn đến độ tuổi 22-40 có tỉ lệ ghép thận cao hơn các nhóm khác. Tỷ lệ nam giới bị thải ghép chiếm 75,0%, phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đó là nam giới chiếm đa số trong nhóm bệnh suy thận mạn.

Ở nhóm BN ghép thận được chẩn đoán thải ghép trên MBH, phân tích được 9 alen HLA-A đó là A*02, A*11, A*24, A*29, A*26, A*31, A*33, A*34, A*74 trong đó 4 alen có tỷ lệ cao nhất lần lượt là HLA-A*11 (30,0%), A*02 (27,5%), A*24 (20,0%), A*29 (10,0%). Phân tích 13 alen HLA-B gặp ở đối tượng nghiên cứu bao gồm B*07, B*13, B*15, B*35, B*38, B*39, B*40, B*44, B*46, B*51, B*55, B*56, B*58. Các alen xuất hiện với tỷ lệ cao là B*15 (22,5%), B*07 (17,5%), B*40 (15,0%), B*38 (10,0%). Trong số 12 alen HLA-DRB1 xác định được ở đối tượng BN trên là DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15, DRB1*16, các alen xuất hiện với tỷ lệ cao gồm DRB1*12 (30,0%), DRB1*09 (10,0%), DRB1*10 (10,0%), DRB1*11 (10,0%), DRB1*15 (10,0%). Như vậy, tần suất xuất hiện cao nhất là HLA-A*11 và DRB1*12 (30,0%), sau đó tới A*02 (27,5%), B*15 (22,5%), A*24 (20,0%). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Theo Nguyễn Thị Hảo và cộng sự (2018) về đặc điểm HLA trên 500 BN có chỉ định ghép thận, các alen phổ biến của từng locus tương ứng là: A*11 (32,7%), A*02 (23,2%), A*24 (15,6%), B*15 (28,1%), B*46 (9,1%), B*07 (9,1%), DRB1*12 (36,9%), DRB1*15 (10,4%), DRB1*04 (9,3%) [5]. A Tuladhar và cộng sự nghiên cứu trên 100 cặp ghép thận tại Nepal, một nước thuộc châu Á, tổng cộng phân tích được 12

alen HLA-A, 15 alen HLA-B và 13 alen HLA-DRB1. Các alen tần số cao là HLA-A*11 (34,5%), A*24 (17,0%), A*33 (13,0%); HLA-B*15(27,0%), B*35(19,0%), B*40 (10,0%); HLA-DRB1*15 (33,5%), DRB1*12 (21,4%) và DRB1*04 (7,32%) [6]. Những alen xuất hiện với tỷ lệ cao trong nhóm BN ghép thận có thải ghép của chúng tôi cũng tương ứng với các alen phổ biến trên các đối tượng bệnh nhân suy thận mạn có chỉ định ghép thận. Sự khác biệt về tỷ lệ là do cỡ mẫu còn chưa đủ lớn.

Phù hợp HLA rất quan trọng trong ghép thận do sự sống còn của chức năng của thận ghép liên quan với số lượng HLA không hòa hợp. Không hòa hợp HLA có thể gây tăng sinh và hoạt hóa tế bào lympho T CD4, T CD8 của người nhận, hoạt hóa tế bào lympho B sản xuất kháng thể. Việc này dẫn đến TGTB và TGDT. Sinh thiết thận ghép là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán thải ghép [1]. Trong nghiên cứu này, type MBH thường gặp nhất là TGTB cấp tính (60,0%), tiếp đến là TGDT cấp (15,0%), TGTB mạn tính (10,0%), TGHH (10,0%), TGDT mạn tính hoạt động (5,0%), không gặp trường hợp nào TGDT mạn tính không hoạt động. Kết quả này là tương đồng với nghiên cứu của Everly MJ, tỉ lệ TGTB, TGDT và TGHH lần lượt là 58,0%, 19,0% và 23,0% [7]. Tỷ lệ TGTB cao nhất trong nhóm đối tượng của chúng tôi có thể do đa số các bệnh nhân đều là nam giới (75,0%), không có tiền sử truyền máu hay mang thai (là những yếu tố nguy cơ xuất hiện kháng thể kháng HLA người cho DSA). Nhóm TGTB chiếm 70,0% trong đó có 60,0% là TGTB cấp, xuất hiện trong vòng 1 tháng đầu sau ghép. TGDT là loại thải ghép thường gặp, chủ yếu qua trung gian tế bào lympho T, xảy ra từ 1- 6 tháng sau ghép nhưng cũng có thể xuất hiện và tiến triển nhiều năm sau ghép. Trường hợp TGTB cấp sớm nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 7 ngày, muộn nhất là 35 tháng.

Trong nhóm TGDT, C4d là dấu hiệu gián tiếp của phản ứng kháng thể tuy nhiên độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp. Theo Banff 2007, để chẩn đoán TGDT có 3 tiêu chí chính trong đó có C4d dương tính ở mao mạch quanh ống thận. Tuy nhiên, nhiều trường hợp TGDT mà C4d âm tính bởi vậy Banf 2013 đã chia TGDT thành TGDT-C4d dương tính và TGDT-C4d âm tính. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy C4d dương tính trong 50,0% các trường hợp TGDT (25,0% trong TGDT cấp và 25,0% trong TGDT mạn tính hoạt động). Tương tự với nghiên cứu của Takeda và cộng sự: C4d dương tính trong 46,9% các trường hợp TGDT(trong đó 62,5% trong TGDT cấp và 31,3% trong TGDT mạn tính) [8]. Như vậy, C4d là một dấu hiệu của TGDT nhưng không phải điều kiện tiên quyết để chẩn đoán TGDT.

Các alen có tỷ lệ xuất hiện cao ở nhóm TGTB cấp bao gồm A*02, A*24, B*15, B*40, B*07, DRB1*12. Trong đó DRB1*12 chiếm 20,0%, cao hơn các alen của locus A và B. Điều này cũng lí giải cho việc tại sao nhóm TGTB cấp có tỷ lệ cao hơn bởi ảnh hưởng của hòa hợp HLA-DR là vào những tháng đầu tiên sau ghép, trong khi tương hợp HLA-B, HLA-A ảnh hưởng trên cả những tháng đầu sau ghép lẫn về lâu dài (hơn 10 năm sau). DRB1*12 có thể là yếu tố dự báo để đánh giá nguy cơ thải ghép. Trong ghép thận, hòa hợp HLA-DR có ảnh hưởng đến sống còn mảnh ghép nhiều hơn so với hòa hợp HLA-A, HLA-B [1].

Thải ghép là một biến chứng không mong muốn, gặp khoảng 21,7% sau ghép [2]. Các hình thái MBH thận ghép giúp chẩn

đoán tình trạng và nguyên nhân thải ghép tuy nhiên sinh thiết thận ghép không được chỉ định thường quy do sinh thiết thận ghép là một thủ thuật xâm lấn, gây đau đớn cho người bệnh. Các chỉ số tiên lượng khả năng thải ghép mà không cần xâm lấn như kiểu hình HLA hay kháng thể kháng HLA người cho ngày càng được quan tâm. Để đưa ra được kết luận chính xác về mối liên quan giữa kiểu hình HLA và tình trạng thải ghép cần có một nghiên cứu với cỡ mẫu đủ lớn, thực hiện đầy đủ các xét nghiệm đánh giá trình trạng HLA và kháng thể kháng HLA trước và sau ghép.

V. KẾT LUẬN

Từ nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy trong nhóm bệnh nhân ghép thận có thải ghép trên mô bệnh học:

- Alen HLA có tần suất gặp cao nhất là HLA-A*11 và DRB1*12 (30,0%), sau đó tới A*02 (27,5%), B*15 (22,5%) A*24(20,0%).

- Tỷ lệ thải ghép tế bào, thải ghép dịch thể, thải ghép hỗn hợp lần lượt là 70,0%, 20,0%, 10,0%.Trong đó, thải ghép tế bào cấp chiếm 60%, hay gặp nhất là alen DRB1*12 (20,0%) và A*02 (17,5%).

VI. KIẾN NGHỊ

- Để theo dõi và đánh giá chính xác type thải ghép, cần thực hiện xét nghiệm định danh kháng thể kháng HLA trước ghép và 1, 3, 6 tháng sau ghép.

- Tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hội ghép tạng Việt Nam (2017).** Hướng dẫn ghép thận Việt Nam, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
2. **Nguyễn Trọng Hiền, Trần Thị Bích Hương.** Kết quả ghép thận dài hạn từ người hiến tạng chết não tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Y học TP. Hồ Chí Minh, 26(1),171-177, 2022.
3. **Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al.** The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2020;20(9):2318-2331.
4. **Trần Ngọc Sinh.** Kết quả phẫu thuật 176 trường hợp ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy (1994-2009). Y Học TP Hồ Chí Minh. 14(2):249-253.
5. **Nguyễn Thị Hảo (2018).** Nghiên cứu đặc điểm HLA ở bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại Bệnh viện TW Huế. Tạp chí Y Học Việt Nam, 466(Số đặc biệt), 621–627
6. **A Tuladhar, S Shrestha, et al.** HLA antigen distribution in renal transplant recipients and donors. J Nepal Health Res Counc. 2013 Sep;11(25):289-92.
7. **Everly MJ, Everly JJ, Arend LJ, et al.** Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. Am J Transplant. 2009;9(5):1063-1071.
8. **Morozumi K, Takeda A, Otsuka Y, et al.** Reviewing the pathogenesis of antibody-mediated rejection and renal graft pathology after kidney transplantation: Antibody-mediated rejection and graft biopsy. Nephrology. 2016;21:4-8.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA CHƯƠNG TRÌNH ĐÀO TẠO CHĂM SÓC BUỒNG TIÊM DƯỚI DA CHO ĐIỀU DƯỠNG

Lê Thị Son[1], Trần Thị Nhỏ[1], Nguyễn Thị Hồng Liên[1], Trực Thanh Xuân[1], Mai Huỳnh Hoa[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) So sánh kiến thức của điều dưỡng (ĐD) trong công tác chăm sóc buồng tiêm dưới da (BTDD) trước và sau khi tham gia chương trình đào tạo; (2) So sánh kỹ năng thực hành của ĐD trong công tác chăm sóc BTDD trước và sau khi tham gia chương trình đào tạo. **Phương pháp**: Sử dụng thiết kế bán thực nghiệm (quasi-experimental) đánh giá trước và sau chương trình giáo dục được thực hiện trên một nhóm tham gia (n=55). Sử dụng cùng 01 bảng câu hỏi và bảng checklist để thu thập dữ liệu. Các bảng trả lời câu hỏi được điền bởi người tham gia, bảng kiểm do người quan sát điền. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS, phiên bản 20. **Kết quả**: Điểm kiến thức của ĐD tăng khoảng 1,5 lần sau khi được đào tạo (p< 0,001). Nghiên cứu này cho thấy 20/34 nội dung kiến thức đã tăng tỷ lệ câu trả lời đúng của ĐD sau khi được đào tạo (với p<0,05 từ trước và sau thử nghiệm). ĐD viên có xếp loại chưa đủ kiến thức giảm từ 83,7% xuống 0%. Sau khi đào tạo, điểm trung bình của kỹ năng thực hành cao hơn 1,5 lần so với trước đây (p< 0,001). Tỷ lệ thực hành đúng của Điều dưỡng chăm sóc BTDD đã tăng lên rõ rệt 09 trong số 22 kỹ năng (p<0,05). ĐD có trình độ thực hành tốt tăng lên rất nhiều sau khi được đào tạo từ 5,5% lên 67,3%, mức độ thực hành không đầy đủ giảm từ 49,1% xuống 7,3%. **Kết luận**: Nghiên cứu này đã chứng minh rằng chương trình giáo dục có hiệu quả: Kiến thức và kỹ năng thực hành của Điều dưỡng liên quan đến chăm sóc BTDD đã được cải thiện đáng kể.

Từ khóa: Chăm sóc BTDD, kiến thức của Điều dưỡng, kỹ năng thực hành, hiệu quả của chương trình.

SUMMARY

EFFECT OF EDUCATION PROGRAM ON NURSES' KNOWLEDGE & PRACTICE REGARDING CARE OF PORT-A-CATH

Objectives: (1) To compare the nurses' knowledge about taking care of Port-a-Cath before and after attending to an education program; (2) To compare the nurses' practice skill about taking care of Port-a-Cath before and after attending to an education program. **Methods**: A quasi-experimental design with a one group pre-test and post-test was used (n=55). The same questionnaire and checklist were used to collect data during the pre-test and post-test of education program. The questionnaire sheets were filled out by the participants, the checklist sheets were fill out by observers. Data were analyzed using SPSS,version 20 software. **Results**: This study showed that the mean of nurse's knowledge score in the post-test increased about 1,5 times (p< 0,001). The rate of the

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Son
ĐT: 0902303205
Email: sonlt@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

correct answers increased in 20 out of 34 items (p<0,05 from pre-test and post-test); the nurses had inadequate level of knowledge decreased from 83,7% to zero. After training, the mean of practice skill score was 1,5 times higher than before (p<0,001); the right practice rates of nurses in caring Port-a-Caths increased in nine out of 22 skills (p<0,05); the nurses had good level in practice increased from 5,5% to 67,3%, inadequate level of practice skill decreased from 49,1% to 7,3%. **Conclusion**: This study demonstrated that education program was effective: The nurses' knowledge and practice skills regarding Port-a-Cath care had been improved significantly.

Keywords: Port-a-Cath care, nurse's knowledge, practice skill, effect of education program.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

BTDD (Port-a-Cath) là một loại ống thông tĩnh mạch trung tâm dài hạn (CVC) thường được sử dụng cho người bệnh ung thư được hóa trị liệu. Bên cạnh những lợi ích, sự hiện diện của những ống thông này khiến người bệnh (NB) có nguy cơ bị các biến chứng của CVCs dài hạn. Công tác chăm sóc của Điều dưỡng (ĐD) là rất quan trọng, ảnh hưởng đến việc ngăn ngừa các biến chứng và duy trì của ống thông.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này bao gồm một chương trình đào tạo toàn diện về chăm sóc BTDD, câu hỏi chúng tôi đặt ra là "Liệu chương trình tập huấn của chúng tôi có cải thiện được kiến thức và kỹ năng thực hành của ĐD hay không?" Trước và sau khi thực hiện chương trình đào tạo, chúng tôi thực hiện một khảo sát nhằm đánh giá hiệu quả của chương trình với các mục tiêu cụ thể:

- So sánh kiến thức của ĐD trong công tác chăm sóc BTDD trước và sau khi tham gia chương trình đào tạo.

- So sánh kỹ năng thực hành của ĐD trong công tác chăm sóc BTDD trước và sau khi tham gia chương trình đào tạo.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành trên Điều dưỡng tại các khoa nội trú, là các ĐD có nhiệm vụ chăm sóc NB có BTDD.

2.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2020 đến tháng 06/2020.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bán thực nghiệm (Quasi-experimental), khảo sát trước và sau can thiệp (trước tập huấn, sau tập huấn) trên cùng một nhóm đối tượng, không có nhóm chứng.

2.4. Cỡ mẫu: Mẫu toàn bộ (n=55).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhân khẩu học của người tham gia nghiên cứu

Có 55/60 (91,7%) ĐD tham gia nghiên cứu thực hiện đầy đủ cả 02 phần trước tập huấn và sau tập huấn được đưa vào nghiên cứu, trong đó nữ chiếm 81,8% và làm việc toàn thời gian tại bệnh viện TMHH là 100%. Trình độ học vấn cử nhân chiếm 49,1%, cao đẳng là 25,5%, trung cấp nghề là 25,5%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy 76,4% ĐD đã từng tham gia một lớp học về chăm sóc NB có BTDD trước đó. Số ĐD tham gia phân bố tương đối đồng đều ở các khoa nội trú có điều trị hóa trị liệu cho NB trẻ em cũng như người lớn: Khoa GTBG (25,5%), các Khoa HHTE (30,9%) và Khoa HHNL (23,6%).

Bảng 1. Trung bình tuổi, thâm niên và số năm kinh nghiệm chăm sóc BTDD (n=55)

	Minimum	Maximum	M	SD
Tuổi	23	57	33,4	±8,6
Thâm niêm công tác trong ngành ĐD	01	30	9,5	±7,4
Số năm kinh nghiệm chăm sóc BTDD	01	25	6,4	±5,7

Đa số các ĐD đã có kinh nghiệm và thâm niên.

3.2. So sánh kiến thức của ĐD về chăm sóc BTDD trước và sau khi tập huấn

Những người tham gia đã trả lời cùng một bảng câu hỏi bao gồm 34 câu trong cả bài kiểm tra trước và sau khi tham gia tập huấn. Mỗi câu trả lời đúng được 01 điểm, không đúng không có điểm.

Kết quả, sau khi tập huấn, tỷ lệ ĐD trả lời đúng tăng 20/34 câu. (Thử nghiệm McNemar chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Có 8/34 câu hỏi có tỉ lệ trả lời đúng thấp (<30%) trước tập buấn, sau tập huấn tăng lên khá cao (>70%). Ngoài ra, có 5/34 câu sau tập huấn tỉ lệ trả lời đúng không cao (<70%), có 14/34 câu có tỉ lệ ĐD trả lời đúng tăng nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p> 0,05$), trong đó 10 câu tỉ lệ đúng trước tập huấn đã >70%.

Bảng 2. Thống kê mô tả điểm số của Điều dưỡng về kiến thức chăm sóc BTDD

Đặc điểm	N	Min	Max	Range	M	SD	Paired samples t-test
Trước tập huấn	55	9	29	20	**17,3**	4,9	t=-20,6
Sau tập huấn	55	22	32	10	**28**	2,7	**p<0,001**

Điểm trung bình sau khi tập huấn tăng khoảng 1,5 lần so với trước tập huấn.

Bảng 3. Tỷ lệ theo phân loại mức độ kiến thức về chăm sóc BTDD của ĐD

Mức độ kiến thức	Trước		Sau	
	n	%	n	%
Mức độ kiến thức tốt (≥80% tổng số điểm)	7	12,7	31	56,4
Mức độ kiến thức trung bình (60-79% tổng số điểm)	2	3,6	24	43,6
Mức độ thiếu kiến thức (<60% tổng số điểm)	46	83,7	0	0
Tổng cộng	55	100	55	100

ĐD có kiến thức tốt và trung bình tăng từ 12,7% và 3,6% lên 56,4% và 43,6%, ĐD có kiến thức kém (chưa đủ kiến thức) giảm từ 83,7% xuống 0.

3.3. So sánh về kỹ năng thực hành của ĐD về chăm sóc BTDD trước và sau tập huấn

Chúng tôi sử dụng cùng một bảng kiểm (checklist) gồm 22 mục ở cả trước và sau chương trình tập huấn. ĐD tham gia nhận được 01 điểm cho mỗi bước/kỹ năng thực hiện đúng và không điểm nếu thực hiện sai hoặc không thực hiện.

Kết quả, có 9/22 kỹ năng có tỷ lệ thực hành đúng tăng lên đáng kể ($p<0,05$). Ngoài ra, kết quả cũng cho thấy 13 trong số 22 kỹ năng được tăng lên nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Trong đó 9/13 kỹ năng cả trước và sau tập huấn đều đạt tỉ lệ đúng trên 80%. Một số kỹ năng có tỷ lệ thực hành rất

thấp trước khi tập huấn và vẫn còn thấp sau tập huấn như: Rửa tay đúng: 32,7% so với 65,5% (p <0,05); Chuẩn bị xe thay băng, làm sạch bằng dung dịch sát khuẩn: 7,3% so với 61,8% (p<0,001); Thực hiện khám hàng ngày bằng sờ nắn vị trí BTDD qua lớp băng nguyên vẹn: 5,5% so với 38,2% (p<0,001); Sử dụng dung dịch chlorhexidine 2% để tắm hàng ngày: 45,5% so với 50,9% (p>0,05); Giáo dục cho NB và gia đình của họ: 34,5% so với 49,1 (p>0,05).

Bảng 4. Thống kê mô tả điểm số của ĐD về kỹ năng thực hành chăm sóc BTDD

Đặc điểm	N	Min	Max	Range	M	SD	Paired samples t-test
Trước tập huấn	55	9	19	10	**13,8**	2,25	t=-12
Sau tập huấn	55	12	22	10	**18,1**	2,48	**p<0,001**

Điểm trung bình sau tập huấn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trước tập huấn.

Bảng 5. Tỷ lệ theo phân loại mức độ kỹ năng thực hành chăm sóc BTDD của ĐD

Nội dung	Trước		Sau	
	n	%	n	%
Mức độ kỹ năng thực hành tốt (≥80% tổng số điểm)	03	5,5	37	67,3
Mức độ kỹ năng thực hành trung bình (60-79% tổng số điểm)	25	45,4	14	25,4
Mức độ thiếu kỹ năng thực hành (<60% tổng số điểm)	27	49,1	4	7,3
Tổng cộng	55	100	55	100

Sau khi đào tạo, điều dưỡng viên có trình độ thực hành tốt tăng từ 5,5% lên 67,3% và mức độ thực hành trung bình giảm từ 45,5% xuống 25,5%, mức độ chưa đủ kỹ năng thực hành giảm từ 49,1% xuống 7,3%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhân khẩu học của người tham gia nghiên cứu

Hầu hết, các ĐD tham gia là nữ (81,8%), ĐD có bằng cử nhân chiếm khoảng một nửa (49%), điều này cũng tương tự với một số cơ cấu người tham gia trong các nghiên cứu khác[1,6]. Tất cả các khoa nội trú trong bệnh viện đều có NB hóa trị và có sử dụng BTDD, vì thế các ĐD tham gia đều đã từng thực hiện công tác chăm sóc BTDD này. Trong số đó, 2/3 ĐD tham gia (76,4%) đã từng được tham gia ít nhất 01 lớp của bệnh viện về BTDD, kết quả này tương tự với nghiên cứu được thực hiện bởi Khali (2017)[6] và cao hơn nghiên cứu của Ozden (2012)[8] Kết quả bảng 1 cho thấy tuổi trung bình của ĐD tham gia là 33,4±8,63, số năm kinh nghiệm công tác 9,5±7,37, số năm kinh nghiệm chăm sóc BTDD 6,4±5,73, chứng tỏ hầu hết những người tham gia là những ĐD có thâm niên, kinh nghiệm.

4.2. So sánh kiến thức của ĐD về chăm sóc BTDD trước và sau khi tập huấn

Sau khi thực hiện khảo sát, chúng tôi ghi nhận 20/34 nội dung đã gia tăng tỉ lệ ĐD có câu trả đúng sau tập huấn (p<0,05 với phép kiểm McNemar). Trước tập huấn, nhiều nội dung (câu hỏi) có tỷ lệ kiến thức đúng rất thấp (<30%) nhưng sau can thiệp lại tăng lên gấp nhiều lần (>70%) do đây là những kiến thức mới được cập nhật trong chương trình

đào tạo. Tuy nhiên, cũng vẫn còn một số câu hỏi (5/34) sau tập huấn có tỷ lệ trả lời đúng không cao (<70%) mặc dù có cải thiện so với trước tập huấn (p<0,001). Nguyên nhân có thể do đây là kiến thức mới và học viên chưa chú ý, chưa quan tâm, chúng tôi sẽ thay đổi cách dạy hoặc nhấn mạnh những mục này trong chương trình đào tạo tiếp theo. Ngoài ra, có 14 câu tỉ lệ đúng cao nhưng sự khác biệt trước và sau tập huấn không có ý nghĩa thống kê, trong đó có 10 câu trước tập huấn tỉ lệ đúng đã >70%. Điều này do các câu hỏi này là các kiến thức cơ bản, các ĐD đã được đào tạo trước đó (phù hợp với yếu tố nền 70% người tham gia đã tham dự ít nhất một khóa học chăm sóc BTDD trước đây). Kết quả này khác với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hòa (2019): Các câu trả lời đúng trước tập huấn đều thấp hơn 50% và tăng cao >80% sau khi tập huấn[(1)].

Kết quả bảng 2 cũng chỉ ra rằng điểm trung bình sau khi tập huấn tăng khoảng 1,5 lần so với trước tập huấn (M=27,98±2,56 và M=17,29±4,85) (p<0,001). Điều này khẳng định rằng ĐD đã được cải thiện mặt kiến thức liên quan đến chăm sóc BTDD. Với Điểm trung bình đạt khoảng 80% tổng số điểm (27,98/34), chứng tỏ sau khi tập huấn nhìn chung ĐD có kiến thức tốt. Mức đạt này tương đương một số nghiên cứu khác, Ozden (2012)[(8)] đã ghi nhận điểm trung bình về kiến thức của ĐD ung thư liên quan đến BTDD là 15,13±4,78/tổng số 20 điểm và Khali (2017)[(6)] ghi nhận 40,31±2,12/tổng số 50 điểm (tỷ lệ này đạt 75-80% tổng số điểm).

Xếp loại kiến thức của ĐD sau tập huấn có sự cải thiện rõ rệt so với trước tập huấn (bảng 3). Hầu hết ĐD có kiến thức tốt và một số ít ở mức trung bình sau tập huấn, Điều dưỡng viên thiếu kiến thức giảm từ 83,7% xuống 0. Đây là một kết quả cho thấy hiệu quả cải thiện kiến thức khá tốt của chương trình. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hòa ghi nhận mức độ kiến thức tốt của ĐD tăng từ 40% lên 88% sau đào tạo (p<0,05)[(1)]. Một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận có sự khác biệt đáng kể về kiến thức của các ĐD về chăm sóc BTDD giữa những ĐD đã tham gia một khóa đào tạo về chăm sóc BTDD và những người không tham gia [(4,5,8)].

4.3. So sánh kỹ năng thực hành của ĐD về chăm sóc BTDD trước và sau khi tập huấn

Theo kết quả cho thấy có 9 trong số 22 kỹ năng có tỷ lệ thực hành đúng được tăng lên (với p<0,05), kết quả này cho thấy có sự thay đổi tích cực trong kỹ năng thực hành của ĐD, chủ yếu là các nội dung liên quan đến các kỹ thuật vô trùng và phòng tắc nghẽn BTDD. Có 13 kỹ năng có tăng tỷ lệ ĐD thực hiện đúng nhưng không có ý nghĩa thống kê (p>0,05), đặc biệt có 09 trong số 13 kỹ năng ĐD thực hành đúng đạt tỉ cao cả trước và sau khi tập huấn (trên 80%). Phát hiện này khác với một số nghiên cứu khác: Hầu hết tỷ lệ thực hành đúng là rất thấp trong giai đoạn trước khi tập huấn (<60%) và cải thiện rõ ràng trong giai đoạn sau tập huấn (>80%)[(3)]. Sự khác biệt này là do bệnh viện của chúng tôi là một bệnh viện chuyên khoa huyết học và BTDD đã được sử dụng trong một thời gian dài, các ĐD cũng có ít nhiều kinh nghiệm về chăm sóc BTDD, vì vậy nhiều bước trong quá trình thực hành đã được các ĐD thực hiện tốt trước khi khóa học này được tổ chức, bao gồm các kỹ thuật

chuyên biệt và cơ bản của việc thực hành này.

Kết quả cũng cho thấy rằng một vài kỹ năng có tỷ lệ ĐD thực hiện đúng rất thấp trước tập huấn (<40%) và vẫn còn thấp khi được khảo sát sau tập huấn (<70%), các kỹ năng này tuy không khó nhưng phụ thuộc vào thái độ tuân thủ của ĐD. Ngoài ra, việc khảo sát kỹ năng được thực hiện sau khi huấn luyện chỉ một tháng, nên ý thức và thói quen cũ của người tham gia có thể chưa kịp thời thay đổi. Chúng tôi sẽ chú ý đến những kỹ năng này này trong khóa học tiếp theo và thường xuyên giám sát và nhắc nhở các điều dưỡng. Nghiên cứu của Alkubati và cộng sự cũng cho thấy mức độ tuân thủ của ĐD đối với các thực hành được khuyến nghị trong quá trình đặt CVC trong nghiên cứu của họ dưới 50%[2].

Phân tích kết quả bảng 4 cho thấy sự khác biệt đáng kể trong kỹ năng thực hành của ĐD trước và sau khi can thiệp giáo dục. Sau khi được tập huấn, điểm trung bình của kỹ năng thực hành cao hơn 1,5 lần so với trước đó (tăng từ 13,78 ± 2,25 lên 18,11 ± 2,48 (p<0,001).

Kết quả bảng 5 cũng chỉ ra rằng các ĐD tham gia có mức độ thực hành tốt tăng hơn 10 lần trước đó từ 5,5% lên 67,3% và "thiếu kỹ năng" giảm bảy lần, từ 49,1% chỉ còn 7,3%. Kết quả nghiên cứu này tương tự như nhiều nghiên cứu khác. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng giáo dục can thiệp có hiệu quả trong việc nâng cao kỹ năng thực hành của nhân viên ĐD trong chăm sóc CVC cũng như BTDD[4,7]. Tuy nhiên, mức độ thiếu kỹ năng thực hành vẫn còn 7,3%. Điều này là do việc đánh giá chỉ được thực hiện một lần, ngay sau một tháng tập huấn, đây là một khoảng thời gian tương đối ngắn để thay đổi kỹ năng và thói quen chưa đúng, chúng tôi sẽ đào tạo lại, nhắc nhở ĐD tuân thủ các quy trình và đánh giá trước khi cho phép họ chăm sóc NB có BTDD. Kết quả nghiên cứu của Bayoumi (2017)[3] cũng ghi nhận tương tự, sau khi thực hiện một chương trình giáo dục về chăm sóc CVC nói chung (trong đó có BTDD) cho ĐD, đã có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về tổng trình độ kiến thức của ĐD, mức độ đủ kiến thức tăng từ 0 lên 95%, trong khi đủ kỹ năng thực hành của ĐD cũng tăng nhưng ít hơn, chỉ tăng từ 0 lên 72,5%, điều này cũng được giải thích rằng kỹ năng thực hành cần có nhiều thời gian để đạt được hiệu quả tốt hơn.

Từ các phát hiện của kết quả nghiên cứu này sẽ giúp chúng tôi điều chỉnh chương trình đào tạo cho ĐD lần sau tốt hơn, chúng tôi sẽ xây dựng 02 chương trình tập huấn, một chương trình chuẩn cho các ĐD mới bao gồm tất cả các nội dung, kỹ năng và một chương trình cập nhật cho các Điều dưỡng đã qua các khóa học và có kinh nghiệm, trong đó chú trọng các kiến thức, kỹ năng còn thiếu.

V. KẾT LUẬN

Hầu hết các ĐD được cải thiện rõ rệt về kiến thức và kỹ năng thực hành chăm sóc BTDD sau khi tham gia chương trình tập huấn. Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy chương trình đào tạo đã có hiệu quả tích cực. Các trường đào tạo ĐD và bệnh viện cần có các chương trình đào tạo cho ĐD về các kiến thức chuyên khoa như điều dưỡng ung thư, bệnh viện cần cập nhật và đào tạo lại thường xuyên đối với nhân viên ĐD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Hòa**. Hiệu quả chương trình huấn luyện kiến thức chăm sóc buồng tiêm tĩnh mạch dưới da của ĐD. Tạp chí Y học thực hành. 2019;11(1116);115-118.
2. **Alkubati, S. A., Ahmed, N. T., et al.** Health care workers‘ knowledge and practices regarding the prevention of central venous catheter-related infection. American Journal of Infection Control [serial online]. 2015;43(1):26–30. Available from: URL: http:/doi.org/10.1016/2014.09.021.
3. **Bayoumi**. Effect of education program on nurses’ knowledge and practice regarding care of central venous line in pediatric hemodialysis. Evidence-based practice guidelines [serial online]. 2017. Available form: URL: http:/doi.org/ 10.4103/ENJ.ENJ_16_17.
4. **Deshmukh, M., et al**. Impact of Structured Education on Knowledge and Practice Regarding Venous Access Device Care among nurses. International Journal of science and research.2014;3(5);895-901.
5. **Humphrey, J. S**. Improving registered nurses’ knowledge of evidence-based practice guidelines to decrease the incidence of central line-associated bloodstream infections: An educational intervention. Journal fo the Association for Vascular Access.2015;20(3);143-149.
6. **Khalil, N.S. et al**. Oncology Critical Care Nurse’s Knowledge about Insertion, Care and Complications of Venous Port Catheters in Egypt. Journal of Advaced practices in Nursing. 2017;2(2).
7. **Mohammed J. K., et al**. An education intervention to improve nurses’ knowledge to reduce catheter-related bloodstream infection in hemodialysis unit. International Journal of science and research. 2015;4(4);2263-2282.
8. **Ozden, D., & Caliskan, N**. Turkish nurses’ level of knowledge regarding implantable port catheter care. Japan Journal of Nursing Science.2012;9(1);1-8.

KHẢO SÁT TRẢI NGHIỆM CỦA NGƯỜI BỆNH ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI CÁC KHOA LÂM SÀNG BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC NĂM 2022

Nguyễn Văn Đạt[1], Nguyễn Phương Liên[1], Hoàng Nguyên Khanh[1], Lê Thị Son[1], Trần Thị Nhở[1], Phan Thị Ngân Hạnh[1], Lê Thị Duy Lệ[1], Phạm Quỳnh Anh[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Các nhà hoạch định chính sách và quản lý y tế trên thế giới ngày càng quan tâm đến thu thập dữ liệu trải nghiệm người bệnh (TNNB) để nắm bắt được các thông tin và vấn đề cần cải thiện để nâng cao chất lượng dịch vụ. Nhiều năm qua, bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) đã ưu tiên trong việc tăng trải nghiệm và hài lòng của người bệnh khi sử dụng dịch vụ. **Mục tiêu:** Mô tả thực trạng TNNB và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới TNNB điều trị nội trú tại BV.TMHH năm 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả, trên người bệnh hoặc người nhà của người bệnh (NNNB) dưới 18 tuổi điều trị nội trú tại BV.TMHH từ tháng 01-06/2022. **Kết quả:** Nghiên cứu trên 250 người bệnh/NNNB. Ghi nhận điểm đánh giá tổng thể trung bình đạt 8,39 điểm (±1,23đ) /10 điểm và >88% đối tượng trả lời có thể quay trở lại. Về TNNB lúc nhập viện: tỷ lệ đánh giá trải nghiệm tích cực (TNTC) về thời gian nhập vào khoa khá thấp chỉ đạt 48,8%. TNNB về Cơ sở vật chất – Tiện ích: TNTC về sự yên tĩnh đạt tỷ lệ thấp nhất (65,2%). TNNB về thái độ và tinh thần phục vụ của nhân viên y tế, hoạt động khám chữa bệnh, chi trả viện phí: đều có tỷ lệ đánh giá TNTC khá cao trên 86%. 2 yếu tố: Đối tượng nghiên cứu và Bảo hiểm y tế có mối liên quan đến trải nghiệm tích cực chung. **Kết luận:** Điểm trung bình TNNB chung về bệnh viện là 8,39 điểm. 88,4% người bệnh dự kiến quay trở lại trong tương lai nếu cần.

Từ khoá: Trải nghiệm người bệnh, người bệnh nội trú, truyền máu huyết học.

SUMMARY

SURVEY ON THE EXPERIENCE OF PATIENTS AT THE CLINICAL DEPARTMENTS OF BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL IN 2022

Background: Policymakers and health managers around the world are increasingly interested in collecting patients' experience data to capture information and issues that need improvement to enhance service quality. For many years, the Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH) has placed a priority on increasing patient experience and satisfaction when using the service. **Objectives:** Describe the current situation of patient experience and analyze some factors affecting inpatient experience at BTH in 2022. **Subjects and research methods**: Descriptive cross-sectional study. Research on patients or family members of patients under 18 years of age, inpatient treatment at BTH from January 2022 to June 2022. **Results:** The study was conducted on 250 patients/patients' family members. Recorded

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2]*Trường Đại học Y tế Công cộng*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Đạt
ĐT: 0933292267
Email: datnv@bthh.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

average overall assessment score of 8.39 /10 points (±1.23) and >88% of respondents could return. Regarding internal injuries at admission: the rate of positive experience assessment on admission time is quite low, only 48.8%. Patient experience about Facilities – Utilities to serve patients: positive experience of tranquility reached the lowest rate (65.2%). Internal responsibility on attitude and service spirit of medical staff, medical examination and treatment activities, hospital fee payment: all criteria have a fairly high positive evaluation rate of over 86%. There are 2 factors: research subjects and health insurance are related to the overall positive experience. **Conclusion:** The average point of overall patient experience at the hospital is 8.39 points. 88.4% of patients said they expected to return in the future if needed.

Keywords: Patient experience, inpatients, blood transfusion and hematology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, "Trải nghiệm người bệnh" (TNNB) là biểu hiện và phản ánh sự tương tác của người bệnh với các dịch vụ cung ứng của cơ sở y tế (CSYT), bao gồm từ kế hoạch chăm sóc của CSYT so với thực tế, đến tương tác với các Bác sĩ, Điều dưỡng và nhân viên y tế (NVYT) khác trong bệnh viện, cả về thực hành của y bác sĩ và các tiện ích phục vụ người bệnh, cơ sở hạ tầng của bệnh viện[5]. TNNB liên quan đến kết quả của quá trình CSSK và đã trở thành một chỉ số chất lượng quan trọng trong CSSK, gắn liền với an toàn người bệnh và hiệu quả lâm sàng[8].

Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) là bệnh viện chuyên khoa Huyết học, tiếp nhận cấp cứu, khám, chẩn đoán, điều trị tất cả các bệnh về máu cho người dân chủ yếu ở thành phố Hồ Chí Minh (TP.HCM) và các tỉnh thành phía Nam. Trung bình mỗi ngày bệnh viện khám, điều trị cho khoảng 500 lượt ngoại trú và 250 - 260 lượt nội trú. Câu hỏi đặt ra là TNNB nội trú tại bệnh viện như thế nào? Và những yếu tố nào có ảnh hưởng đến TNNB tại các khoa nội trú? Nghiên cứu của chúng tôi nhằm *"Mô tả thực trạng TNNB nội trú và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới TNNB điều trị nội trú tại BV.TMHH năm 2022".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC)

Người bệnh (NB) hoặc người nhà của người bệnh (NNNB) dưới 18 tuổi (là người chăm sóc chính) đang điều trị nội trú tại 6 khoa lâm sàng từ tháng 01 đến tháng 06 năm 2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: NB trên 18 tuổi điều trị tại 6 khoa lâm sàng trong thời gian nghiên cứu; NNNB (đối với bệnh nhi, không thể trả lời) trên 18 tuổi ở cùng NB trên 80% thời gian điều trị; Có điều kiện sức khỏe tâm thần bình thường để tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh đang trong giai đoạn điều trị hoặc bỏ điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu*:* Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng cho một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

p= 0,838 (sử dụng tỷ lệ trải nghiệm tích cực chung trong nghiên cứu của tác giả Lê Trương Bảo tại BV Chợ Rẫy năm 2020 là 83,8%)[1]

$Z^2_{1-\alpha/2}$=1,96 với mức ý nghĩa thống kê α= 0,05; d: sai số mong muốn, chọn d=0,05.

Thay các trị số ta được n= 209. Dự trù 10% ĐTNC từ chối tham gia nên cỡ mẫu cần

lấy là 230. Trên thực tế thu thập được 250 mẫu.

Chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện những ĐTNC tại 6 khoa lâm sàng xuất viện từ thứ 2 đến thứ 6 phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn trong 02 tháng (tháng 4 và 5/2022) cho đến khi đủ cỡ mẫu. Mỗi ngày chọn: 230/30 = 7,7 người/ngày (làm tròn 8 người/ngày).

Bộ công cụ

Trong nghiên cứu này chúng tôi phát vấn dựa trên bộ công cụ "Phiếu khảo sát TNNB điều trị nội trú tại bệnh viện" của Sở Y tế TP.HCM, phiên bản 3.0.

Bộ câu hỏi gồm 2 phần: Thông tin chung của ĐTNC và Bảng câu hỏi gồm 35 câu hỏi về 3 khía cạnh (Trải nghiệm lúc nhập viện, trong thời gian nằm viện, chi trả viện phí).

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập số liệu do 03 điều tra viên (Phòng Điều dưỡng, Bộ phận Thủ thuật Chiết tách) được tập huấn trước về kỹ thuật thu thập thông tin. Tiến hành chọn NB điều trị nội trú tại 6 khoa lâm sàng sau khi NB được ra viện hằng ngày để phỏng vấn sao cho đủ cỡ mẫu đã xác định.

Người bệnh sau khi nhận giấy ra viện sẽ được mời đến phòng hành chánh khoa để giải thích về mục đích, nội dung của khảo sát.

2.4. Tiêu chí đánh giá

Trong bộ câu hỏi, các câu hỏi có 5 lựa chọn: Lựa chọn số 1 và 2 là Trải nghiệm tiêu cực. Lựa chọn số 3 là Trải nghiệm tạm chấp nhận (chưa tích cực). Lựa chọn 4 là Trải nghiệm tích cực. Lựa chọn 5 là không có ý kiến.

Câu hỏi nhận xét chung về Bệnh viện: 0-7đ: Trải nghiệm chưa tích cực, 8-10đ: Trải nghiệm tích cực (TNTC).

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Nhập dữ liệu và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0. Áp dụng các thuật toán thống kê mô tả (tần số, tỷ lệ) và phân tích (test $\chi 2$, tỷ suất chênh OR và mức ý nghĩa thống kê p) để mô tả, tìm mối liên quan giữa việc TNTC với các nhóm biến số có liên quan.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của ĐTNC

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học của ĐTNC (n = 250)

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Địa chỉ	TP.HCM	102	40,8
	Tỉnh/Thành khác	148	59,2
Giới tính	Nam	110	44,0
	Nữ	140	56,0
Nhóm tuổi	18 – 60	213	85,2
	Trên 60	37	14,8
Trình độ học vấn	THCS trở xuống	47	18,8
	THPT trở lên	203	81,2
Nghề nghiệp	Công nhân/Nông dân	35	14,0
	Cán bộ công chức, viên chức	59	23,6
	Công việc tự do	108	43,2
	Chưa có việc làm/khác	48	19,2

BHYT	Có Không	235 15	94 6
Số lần điều trị tại BV	Lần đầu Lần thứ 2 trở đi	108 142	43,2 56,8

ĐTNC có địa chỉ ở tỉnh/thành khác TP.HCM chiếm tỷ lệ gần 60%. Công việc tự do chiếm tỷ lệ cao nhất (43,2%). Hầu hết ĐTNC có sử dụng BHYT để điều trị bệnh (tỷ lệ 94%). Gần 60% người bệnh điều trị tại bệnh viện từ lần thứ 2 trở đi.

Thực trạng TNNB điều trị nội trú

Bảng 2. TNNB lúc nhập viện (n = 250)

Nội dung trải nghiệm		**Chưa tích cực n (%)**	**Tạm chấp nhận n (%)**	**Tích cực n (%)**	**Không có ý kiến n (%)**
TNNB lúc nhập viện	Bác sĩ giải thích lý do nhập viện	14 (5,6)	14 (5,6)	214 (85,6)	08 (3,2)
	Thời gian chờ nhập vào khoa nội trú	128(51,2)	0 (0)	122 (48,8)	0 (0)
	Giải thích tình trạng bệnh, hướng điều trị	10 (4)	02 (0,8)	230 (92)	08 (3,2)
	Công khai giá các dịch vụ và kỹ thuật	38 (15,2)	29 (11,6)	168 (67,2)	15 (6)
	Giải thích các khoản BHYT chi trả và các khoản tự chi trả	18 (7,2)	20 (8)	197 (78,8)	16 (6,0)
	Thái độ của NVYT	02 (0,8)	31 (12,4)	210 (84)	07 (2,8)

Tiêu chí Bác sĩ giải thích tình trạng bệnh và hướng điều trị có TNTC cao nhất (92%), Thời gian chờ nhập vào khoa nội trú có TNTC thấp nhất (48,8%). Thời gian chờ nhập vào khoa và chờ Bác sĩ khám trung bình lần lượt là 126 phút và 32 phút.

Bảng 3. TNNB trong thời gian nằm viện (n = 250)

Nội dung trải nghiệm		**Chưa tích cực n (%)**	**Tạm chấp nhận n (%)**	**Tích cực n (%)**	**Không có ý kiến n (%)**
TNNB về Cơ sở vật chất – Tiện ích phục vụ NB	Nằm chung giường với người bệnh khác	0 (0)	0 (0)	250 (100)	0 (0)
	Tình trạng nhà vệ sinh	05 (2)	45 (18)	194 (77,6)	06 (2,4)
	Dung dịch sát khuẩn tay tại buồng bệnh	08 (3,2)	16 (6,4)	221 (88,4)	05 (2)
	Các dịch vụ tiện ích (căn tin, siêu thị, sạc điện thoại,…)	42 (16,8)	23 (9,2)	176 (70,4)	09 (3,6)
	Hoạt động hỗ trợ người bệnh có hoàn cảnh khó khăn	23 (9,2)	23 (9,2)	186 (74,4)	18 (7,2)
	Bệnh viện xanh-sạch-đẹp	13 (5,2)	62 (24,8)	164 (65,6)	11 (4,4)
TNNB về tinh thần và thái độ của NVYT	Trang phục của NVYT	05 (2)	24 (9,6)	216 (86,4)	05 (2)
	NVYT tôn trọng và đối xử tử tế	01 (0,4)	25 (10)	222 (88,8)	02 (0,8)
	NVYT thông tin, giải thích rõ tình trạng và diễn tiến của bệnh	03 (1,2)	14 (5,6)	230 (92)	03 (1,2)
	Trả lời thỏa đáng của NVYT về bệnh của người bệnh	02 (0,8)	19 (7,6)	225 (90)	04 (1,6)

TNNB về hoạt động khám chữa bệnh	BS thông tin lý do sử dụng thuốc	05 (2)	08 (3,2)	231 (92,4)	06 (2,4)
	BS thông tin và giải thích lý do thực hiện XN, cận lâm sàng	04 (1,6)	11 (4,4)	229 (91,6)	06 (2,4)
	Bác sĩ thông tin và giải thích lý do thực hiện thủ thuật, phẫu thuật	10 (4)	15 (6)	219 (87,6)	06 (2,4)
	ĐD hướng dẫn sử dụng thuốc hằng ngày	02 (0,8)	10 (4)	237 (94,8)	01 (0,4)
	BS khám ngay khi có dấu hiệu bất thường	02 (0,8)	14 (5,6)	225 (90)	09 (3,6)
	BS tư vấn lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp	01 (0,4)	12 (4,8)	232 (92,8)	05 (2)

Về Cơ sở vật chất – Tiện ích phục vụ NB, có tỷ lệ TNTC cao nhất là NB không nằm chung giường với NB khác (100%), TNTC thấp nhất là Bệnh viện Xanh-Sạch-Đẹp (65,6%); về tinh thần và thái độ của NVYT: hầu hết có TNTC trên 86%; về hoạt động khám chữa bệnh: tất cả các tiêu chí đều đạt TNTC trên 87%.

Bảng 4. TNNB về thanh toán viện phí (n=250)

Nội dung trải nghiệm		Chưa tích cực n (%)	Tạm chấp nhận n (%)	Tích cực n (%)	Không có ý kiến n (%)
TNNB về thanh toán viện phí	Công khai các khoản viện phí	07 (2,8)	17 (6,8)	220 (88)	06 (2,4)
	Chi thêm tiền bồi dưỡng NVYT	0 (0)	0 (0)	250 (100)	0 (0)
	Hỗ trợ thanh toán viện phí cho người có hoàn cảnh khó khăn	14 (5,6)	10 (4)	76 (30,4)	150 (60)

100% ĐTNC trả lời không phải bồi dưỡng thêm bất cứ khoản chi phí nào cho NVYT. Tuy nhiên, hỗ trợ thanh toán viện phí cho NB có hoàn cảnh khó khăn có tỷ lệ TNTC thấp nhất 30,4%.

Bảng 5. TNNB trước khi xuất viện (n=250)

Nội dung trải nghiệm		Chưa tích cực n (%)	Tạm chấp nhận n (%)	Tích cực n (%)	Không có ý kiến n (%)
TNNB trước khi xuất viện	Được hướng dẫn sử dụng thuốc, chế độ ăn, cách tự chăm sóc khi về nhà	04 (1,6)	09 (3,6)	230 (92)	07 (2,8)
	Được hướng dẫn về những dấu hiệu và thời gian cần quay lại để tái khám	02 (0,8)	12 (4,8)	233 (93,2)	03 (1,2)
	Thời gian từ lúc thông báo đến khi nhận giấy xuất viện	Thời gian chờ trung bình: 198 phút. Độ lệch chuẩn: 114			

Tỷ lệ TNTC với việc được Bác sĩ và Điều dưỡng hướng dẫn về những dấu hiệu, thời gian cần quay lại tái khám và chế độ ăn, uống thuốc lần lượt là 92% và 93,2%. Thời gian chờ trung bình để được xuất viện là 198 phút.

Bảng 6. Đánh giá chung về TNNB tại Bệnh viện (n=250)

Đặc điểm		Chỉ số
Điểm đánh giá TNNB đối với bệnh viện	Trung bình	8,39
	Độ lệch chuẩn	1,23
Cam kết quay trở lại điều trị tại bệnh viện	Có	221 (88,4%)
	Không	29 (11,6%)

Điểm trung bình TNNB là 8,39 điểm. Nhu cầu quay trở lại bệnh viện điều trị cũng rất cao (221/250 ĐTNC) chiếm tỷ lệ 88,4%.

Mối liên quan giữa một số đặc điểm của ĐTNC với đánh giá tích cực chung về bệnh viện:

Bảng 7. Mối liên quan giữa một số đặc điểm của ĐTNC với đánh giá tích cực chung

Đặc điểm		Đánh giá tích cực chung về bệnh viện		OR	95% CI	p
		n	%			
Đối tượng nghiên cứu	Người bệnh	116	46,4%	**1,29**	**1,04-1,49**	0,018
	NNNB	87	34,8%			
BHYT	Có	194	76,6%	**1,32**	**1,11-1,94**	0,033
	Không	9	3,6%			

Tìm thấy yếu tố **đối tượng nghiên cứu** và yếu tố **BHYT** có mối liên quan ảnh hưởng đến TNTC của NB điều trị nội trú, có ý nghĩa thống kê với CI không đi qua 1 (p<0,05). Đối tượng là NB có đánh giá TNTC chung về bệnh viện hơn nhóm NNNB (1,29 lần). Đối tượng có BHYT có khả năng có đánh giá tích cực gấp 1,32 lần so với nhóm không có BHYT. Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự đánh giá bệnh viện với các yếu tố: giới tính, tuổi, trình độ học vấn, chỗ ở, tình trạng nhập viện (do CI đi qua 1, p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

Thực trạng TNNB điều trị nội trú

Qua nghiên cứu 250 NB/NNNB nội trú tại BV.TMHH ghi nhận: Kết quả nghiên cứu về Đánh giá trải nghiệm chung về bệnh viện điểm trung bình khá tích cực về trải nghiệm mà họ đã trải qua tại bệnh viện (8,39/10 điểm), cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Lê Trương Bảo tại BV Chợ Rẫy năm 2020[(1)]. Tuy nhiên, kết quả vẫn thấp hơn kết quả của tuyến bệnh viện thành phố (8,65đ) trong 6 tháng đầu năm 2020 tại TP.HCM, cũng như nghiên cứu tại BV Nhân dân Gia Định với điểm trung bình chung đạt 8,5 điểm[(2)]. Cho thấy đây là thực trạng cần có sự can thiệp phù hợp, đặc biệt vào những khía cạnh hoặc câu hỏi có tỷ lệ TNTC thấp. Thực tế tại BV.TMHH, do đặc thù cơ sở vật chất chưa được hoàn thiện sau khi di dời về cơ sở mới, địa điểm ở ngoại thành và xa nơi đông dân cư, nhất là các dịch vụ tiện ích phục vụ NB còn thiếu (căn tin, siêu thị mini…), hoạt động hỗ trợ NB có hoàn cảnh khó khăn cũng còn hạn chế trong bối cảnh dịch bệnh đã có ảnh hưởng lớn tới TNNB tại bệnh viện, có đến 16,8% ĐTNC trải nghiệm chưa tích cực về khía cạnh này. Bên cạnh đó, thời gian chờ nhập vào khoa nội trú trung bình 126 phút, thời gian chờ Bác sĩ khám sau khi nhập vào khoa trung bình 32 phút. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Sở Y tế trung bình lần lượt là 35 phút và 27 phút (năm 2020). Đây

cũng là thách thức và là mục tiêu để chúng ta tự khắc phục trong hoạt động tiếp nhận khám, làm thủ tục hồ sơ, sắp xếp bố trí chỗ ngồi cho NB phù hợp với tình hình thực tế tại bệnh viện sau khi dịch COVID-19 ổn định thì người dân quay trở lại khám bệnh ngày càng đông nhằm để cải thiện tỷ lệ TNTC về khía cạnh này (hiện chỉ đạt 48,8%) (Bảng 2).

Với tiêu chí dự kiến quay trở lại bệnh viện để tiếp tục điều trị hơn 88% ĐTNC có mong muốn quay trở lại trong nghiên cứu này. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Lê Trương Bảo[1] và Sở Y tế TP.HCM (khoảng 77%)[3]. Có thể lý giải cho kết quả này là hầu hết NB tại bệnh viện là mắc bệnh về máu mãn tính hay ác tính, thời gian điều trị lâu dài chia thành nhiều đợt điều trị theo phác đồ. Do vậy, NB phải tuân thủ theo điều trị để duy trì và nâng cao sức khỏe cho bản thân. Cùng với đó, BV.TMHH là bệnh viện chuyên khoa Huyết học tuyến cuối ở khu vực phía Nam, bệnh viện không ngừng đào tạo nâng cao trình độ chuyên môn cho đội ngũ Bác sĩ, Điều dưỡng,… với rất nhiều khóa học trong và ngoài nước, tham dự nhiều hội nghị khoa học để cập nhật kiến thức, áp dụng khoa học kỹ thuật hiện đại vào công tác điều trị, chăm sóc NB tại bệnh viện. Đến đầu năm 2022, toàn bộ đội ngũ Điều dưỡng đã được đào tạo lên hệ cao đẳng và đại học. Hiện nay, sức khoẻ luôn là mối quan tâm hàng đầu của xã hội, vì vậy đầu tư cho hệ thống y tế nói chung và nâng cao chất lượng đội ngũ NVYT nói riêng điều cần thiết nhằm hướng tới sự tín nhiệm và hài lòng của NB trong quá trình khám chữa bệnh[4].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chất lượng nguồn nhân lực y tế, hoạt động khám chữa bệnh, thái độ ứng xử của NVYT tại bệnh viện tốt, ảnh hưởng rất lớn đến TNNB (tỷ lệ TNTC trên 86%) (Bảng 3). Theo tác giả Shannon D., trang phục, sự tư vấn, giọng nói và những cử chỉ cơ thể như nụ cười hoặc ánh mắt, sự vui vẻ thân thiện của NVYT đều có tác động tới TNNB[7]. Đây cũng chính là kết quả tích cực tại BV.TMHH trong nhiều năm qua, Ban lãnh đạo Bệnh viện luôn quan tâm đến công tác văn hóa, giao tiếp ứng xử, liên tục tập huấn cho NVYT tại bệnh viện, triển khai áp dụng thực tế và tiến hành kiểm tra giám sát.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến trải nghiệm người bệnh

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng: Nhóm ĐTNC là NB có điểm trải nghiệm chung về bệnh viện tích cực hơn nhóm NNNB ($p < 0,05$). Có thể lý giải sự khác nhau này do đặc điểm tâm lý của NB khác người thân, người bệnh họ quan tâm nhiều hơn đến tình trạng sức khỏe của họ được cải thiện trong quá trình điều trị hơn là người thân thì quan tâm đến nhiều lĩnh vực trong cung ứng dịch vụ y tế (DVYT), đến cả môi trường yên tỉnh của bệnh viện, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lê Thiện Quỳnh Như năm 2019 tại BV Nhân dân Gia Định[2]. Qua đây cũng cung cấp cho bệnh viện thông tin NNNB cũng là đối tượng khách hàng cần được quan tâm để cải thiện trải nghiệm của họ vì đây là nhóm ảnh hưởng cản trở đến TNTC tại bệnh viện.

Với nhóm nghiên cứu có BHYT có TNTC cao hơn nhóm không có BHYT ($p < 0,05$). Điều này có thể do nhu cầu của nhóm không có BHYT cần được cung cấp DVYT bệnh viện nhiều hơn nữa, họ kỳ vọng nhiều vào DVYT trong khi đó chất lượng dịch vụ tại bệnh viện thì như nhau cho tất cả các đối tượng. Do vậy, nhóm không có BHYT đánh giá trải nghiệm thiếu tích cực hơn nhóm có BHYT. Nghiên cứu chúng tôi tương đồng

với tác giả Min R. và cộng sự nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2019[6]. Đây là yếu tố cản trở TNNB, cần quan tâm đến công tác cung cấp DVYT cho nhóm đối tượng không có BHYT.

V. KẾT LUẬN

Điểm đánh giá chung về TNNB là tương đối khả quan với 8,39 điểm. Toàn bộ NB không nằm chung giường với NB khác. Tiêu chí thời gian chờ nhập vào khoa nội trú có tỷ lệ TNTC thấp nhất: 48,8%. Tiêu chí Điều dưỡng hướng dẫn sử dụng thuốc có tỷ lệ TNTC cao nhất: 94,8%. Gần 12% ĐTNC phản hồi thanh toán xuất viện còn gặp nhiều khó khăn. Hơn 88% ĐTNC trả lời họ dự kiến quay trở lại trong tương lai nếu cần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Trương Bảo.** Khảo sát thực trạng và một số yếu tố ảnh hưởng tới trải nghiệm của người bệnh điều trị nội trú tại 3 khoa ngoại, Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2020. Hà Nội: Trường ĐH Y tế Công cộng; 2020.
2. **Lê Thiện Quỳnh Như.** Khảo sát sự trải nghiệm của người bệnh về dịch vụ y tế nội trú tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định, năm 2019. Hà Nội: Trường Đại học Y tế Công cộng; 2019.
3. **Sở Y Tế TP.HCM.** Kết quả khảo sát TNNB trong thời gian điều trị nội trú tại các bệnh viện trên địa bàn TP.HCM 06 tháng cuối năm 2020 [Available from: http://medinet.gov.vn/quan-ly-chat-luong-kham-chua-benh/ket-qua-khao-sat-trai-nghiem-cua-nguoi-benh-trong-thoi-gian-dieu-tri-noi-tru-ta-c8-37740.aspx.
4. **Jason A., Victoria N., Dianne M., et al.** "Difining Patient Experience"(2014). Pat ient Experience Journal 1(2), 7-19.
5. **Larson E., Sharma J., Bohren M. A., Tunçalp O.** When the patient is the expert: measuring patient experience and satisfaction with care. Bull World Health Organ. 2019;97(8):563-9.
6. **Min R., Li L., et al.** Evaluation of patient experience in county-level public hospitals in China: a multicentred, cross-sectional study. BMJ Open. 2019;9(11):e034225.
7. **Shannon DJPE.** Physician well-being: A powerful way to improve the patient experience. 2013;39(4):6-8.
8. **Zolnierek KBH., Dimatteo MR.** Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. Medical care. 2009;47(8):826-34.

PHẦN III. GHÉP TẾ BÀO GỐC

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA TỰ GHÉP TẾ BÀO GỐC TRÊN NGƯỜI BỆNH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ ĐIỀU KIỆN HÓA BeEAM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Hoàng Văn Hữu[1], Nguyễn Thế Quang[2], Huỳnh Đức Vĩnh Phú[2], Hoàng Duy Nam[2], Nguyễn Hạnh Thư[2], Huỳnh Nghĩa[1], Huỳnh Văn Mẫn[2], Phù Chí Dũng[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phác đồ điều kiện hóa (ĐKH) BeEAM ngày càng được sử dụng nhiều hơn trong tự ghép tế bào gốc (TBG) trên người bệnh u lympho không Hodgkin (ULKH) tại các trung tâm ghép trên thế giới cũng như Việt Nam. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH), từ năm 2015, phác đồ BeEAM đã bắt đầu được sử dụng để thay thế cho phác đồ ĐKH tiêu chuẩn BEAM. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ ĐKH BeEAM trong tự ghép TBG trên người bệnh ULKH tại BV.TMHH. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hàng loạt ca trên 26 bệnh nhân (BN) ULKH được điều trị tự ghép TBG với phác đồ ĐKH BeEAM tại khoa Ghép tế bào gốc, BV.TMHH từ tháng 01/2015 đến tháng 06/2023. **Kết quả:** Giá trị trung vị thời gian giảm bạch cầu hạt (BCH) và giảm tiểu cầu (TC) lần lượt là 7 và 10 ngày. Tỉ lệ tử vong liên quan tới ghép (TRM) là 3,8%. Có 1 BN tử vong vào ngày 0 do nhồi máu cơ tim cấp. Tất cả các BN còn lại đều mọc mảnh ghép. Tất cả BN còn lại đều có triệu chứng sốt trong giai đoạn giảm BCH, cần phải sử dụng kháng sinh tĩnh mạch. Biến chứng không huyết học thường gặp nhất lần lượt là loét niêm mạc và tiêu chảy. Tỉ lệ sống còn toàn bộ (OS) 2 năm là 72,7% (95% CI: 55,9-94,6%), tỉ lệ sống không tiến triển bệnh (PFS) 2 năm là 67,0% (95% CI: 50,3-89,1%). **Kết luận:** Nghiên cứu (NC) cung cấp và bổ sung dữ liệu ban đầu cho thấy rằng phác đồ ĐKH BeEAM là an toàn và hiệu quả trên đối tượng BN Việt Nam.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin, tự ghép tế bào gốc, điều kiện hóa BeEAM, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

[1]Bộ môn Huyết học - Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh

[2]Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Hữu

SĐT: 0773623010

Email: hoangvanhuu@hotmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

EVALUATION OF SAFETY AND EFFICIENCY OF NON-HODGKIN LYMPHOMA AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION USING BeEAM CONDITIONING REGIMEN AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: BeEAM conditioning regimen is increasingly used in autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL) at transplant centers in the world as well as in Vietnam. Since 2015, the BeEAM has begun to be used to replace the

standard BEAM conditioning regimen at Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH). **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of the BeEAM conditioning regimen in ASCT for NHL patients at BTH. **Methods:** Retrospective descriptive observational study on 26 NHL patients treated with ASCT using BeEAM conditioning regimen at the Stem Cell Transplantation Department, BTH since January 2015 to June 2023. **Results:** The median duration of granulocytopenia and thrombocytopenia are 7 and 8 days, respectively. The transplant-related mortality (TRM) rate is 3.8%. All of the remaining patients get hematologic engraftment. One patient died on day 0 due to acute myocardial infarction. All remaining patients had fever during the agranulocytosis phase and requiring intravenous antibiotics. The most common non-hematological complications are mucosal ulceration and diarrhea. Overall survival (OS) is 72.7% (CI 95%: 55.9-94.6%), progression-free survival (PFS) is 67.0% (CI 95%: 50.3-89.1%) with a median follow-up of 24 months. **Conclusions:** This is preliminary data showing that the BeEAM conditioning regimen is safe and effective in Vietnamese patients.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, autologous stem cell transplantation, BeEAM conditioning regimen, Blood Transfusion Hematology Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (ULKH) là một nhóm bệnh lý ác tính của các mô dạng lympho, với tỉ lệ hiện mắc cao nhất trong các bệnh lý ác tính huyết học [7]. Về mặt điều trị, liệu pháp ghép TBG tạo máu tự thân mang đến cơ hội tốt để kéo dài thời gian lui bệnh và thời gian sống thêm trên những trường hợp ULKH tái phát kháng trị, ULKH có độ ác tính cao [2].

Phác đồ BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) từ lâu được xem là phác đồ ĐKH tiêu chuẩn [6]. Tuy nhiên, khuyết điểm của BEAM là biến chứng tổn thương phổi, khan hiếm thuốc và giá thành tăng cao của BCNU (Carmustine). Do đó, nhiều trung tâm ghép trên thế giới chuyển sang sử dụng các phác đồ ĐKH thay thế. Một trong số đó là phác đồ BeEAM, tức là thay BCNU thành Bendamustin [4].

Trên thế giới, nhiều NC đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ BeEAM cũng như so sánh giữa hai phác đồ BeEAM và BEAM. Kết quả cho thấy, phác đồ BeEAM không thua kém so với BEAM về thời gian sống còn toàn bộ (OS) cũng như thời gian bệnh không tiến triển (PFS), đồng thời cho thấy tỉ lệ độc tính liên quan đến phổi thấp hơn [4], [5], [8].

Tại Việt Nam, tác giả Trương Phạm Hồng Diễm và cộng sự đã có báo cáo cho thấy tính hiệu quả và an toàn của phác đồ ĐKH BeEAM trên BN u lympho nói chung tại BV Chợ Rẫy, ngoài ra, chưa có thêm NC nào khác trực tiếp đánh giá phác đồ điều hóa BeEAM trong tự ghép TBG trên BN ULKH [1].

Tại BV.TMHH, từ năm 2015, phác đồ BeEAM đã được sử dụng để thay thế cho BEAM. Do đó, chúng tôi tiến hành NC này nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ ĐKH BeEAM trên BN ULKH ghép TBG tự thân tại BV.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh được chẩn đoán ULKH được điều trị tự ghép TBG với phác đồ ĐKH BeEAM tại khoa Ghép tế bào gốc, BV.TMHH từ tháng 01/2015 đến tháng 06/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu: Tất cả người bệnh ULKH đủ 18 tuổi trở lên. Đã được điều trị tấn công bằng hóa trị liệu chuẩn, đạt đáp ứng tối thiểu một phần sau điều trị và được tiến hành tự ghép TBG sử dụng phác đồ ĐKH BeEAM tại BV.TMHH từ tháng 01/2015 đến tháng 06/2023.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ thất lạc hoặc không đầy đủ thông tin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca.

2.2.2. Các bước tiến hành: Lập danh sách, hồi cứu hồ sơ bệnh án những người bệnh ULKH được ghép TBG tự thân sử dụng phác đồ ĐKH BeEAM. Ghi nhận lại các thông tin người bệnh trước, trong và sau ghép.

2.2.3. Quá trình tự ghép TBG tạo máu

Người bệnh được đánh giá đầy đủ trước ghép. Nếu đủ điều kiện (tổng trạng, chức năng các cơ quan,…), phác đồ ĐKH BeEAM được bắt đầu. Phác đồ ĐKH BeEAM bao gồm: Bendamustin liều 160mg/m^2 da/ngày vào hai ngày: -7 và -6, Cytarabine liều 200mg/m^2 da mỗi 12 giờ và Etoposide liều 200mg/m^2 da vào các ngày -5 đến -2, Melphalan liều 140mg/m^2 da vào ngày -1, đa truyền dịch 3 lít/m^2 da từ ngày -7 đến -1. Liều TBG $CD34^+$ tối thiểu được sử dụng là 3,0 x 10^6/kg. TBG sẽ được xử lý và lưu trữ với DMSO 5-10% tại nhiệt độ -196^{o}C.

Tất cả BN được chăm sóc trong phòng cách ly vô trùng suốt giai đoạn giảm BCH. G-CSF liều 5µg/kg/ngày được sử dụng khi bạch cầu trung tính dưới 0,5 x 10^9/L cho đến khi hồi phục ≥ 2 x 10^9/L trong 2 ngày liên tiếp. Kháng sinh, kháng nấm và kháng siêu vi phòng ngừa được sử dụng trong quá trình ghép. BN được truyền TC khi số lượng TC < 20 x 10^9/L hoặc < 50 x 10^9/L kèm xuất huyết niêm trên lâm sàng. BN được truyền hồng cầu lắng (HCL) duy trì nồng độ Hemoglobin ≥ 8,0 g/dL. BN nằm viện cho đến khi đạt được tình trạng huyết học và tổn thương các cơ quan hồi phục, tình trạng nhiễm trùng được kiểm soát.

2.2.4. Định nghĩa một số biến số

Tuổi BN được tính đến thời điểm ghép TBG. 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 ≥ 0,5 × 10^9/L. Ngày hồi phục TC là ngày đầu tiên mà số lượng TC ≥ 20 × 10^9/L không phải do truyền TC (> 3 ngày sau truyền TC). Độc tính trên thận, nôn ói, tiêu chảy, loét miệng được phân loại theo hướng dẫn Tiêu chí Thuật ngữ chung cho các sự kiện bất lợi (CTCAE) phiên bản 4.03. Định nghĩa đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng một phần (PR) theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của Lugano cho ULKH dựa trên PET/CT hoặc CT-scan. Thời gian sống còn toàn bộ (OS) là thời gian từ khi BN được ghép TBG tự thân đến khi tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc lần theo dõi theo dõi cuối cùng (chọn biến cố xảy ra đầu tiên). Thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) là thời gian từ khi ghép TBG tự thân đến khi tái phát hoặc tiến triển lần đầu, tử vong hoặc lần theo dõi cuối cùng (chọn biến cố nào xảy ra đầu tiên).

2.2.5. Phân tích thống kê

Số liệu được phân tích bằng phần mềm Rstudio 2022.02.1. Thống kê giá trị trung vi, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất đối với các biến số định lượng và tỷ lệ % cho các biến định tính. Vẽ đường biểu diễn Kaplan-Meier cho OS và PFS.

2.2.6. Y đức

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng Y Đức BV.TMHH theo quyết định số 03/CN-HĐĐĐ ngày 18/01/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Từ tháng 1/2015 đến tháng 6/2023, chúng tôi đã tiến hành ghép TBG tự thân trên 26 BN ULKH sử dụng phác đồ ĐKH BeEAM. Các đặc điểm trước ghép của mẫu NC được mô tả cụ thể ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu (n=26)

Đặc điểm	n (%)
Tuổi trung vị lúc ghép *	42 (20-62)
Giới tính (nam)	18 (69,2%)
Chẩn đoán theo mô bệnh học **	
U lympho tế bào B lớn lan tỏa	9 (34,6%)
ULKH tế bào Mantle	4 (15,4%)
U lympho dạng nang	1 (3,8%)
U lympho tế bào B lớn nguyên phát trung thất	1 (3,8%)
ULKH tế bào B không phân loại	1 (3,8%)
ULKH tế bào T thoái sản, ALK (+)	3 (11,5%)
ULKH nguyên bào miễn dịch mạch máu	3 (11,5%)
ULKH tế bào T thể mũi	1 (3,8%)
ULKH tế bào T thể viêm mỡ dưới da	1 (3,8%)
ULKH tế bào T ngoại vi, không phân loại khác	1 (3,8%)
ULKH tế bào T không phân loại	1 (3,8%)
Giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán **	
I	3 (11,5%)
II	1 (3,8%)
III	9 (34,6%)
IV	13 (50,0%)
Triệu chứng B lúc chẩn đoán	10 (38,5%)
Đặc điểm phân nhóm nguy cơ theo chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI)	
Thấp	8 (30,8%)
Trung bình – thấp	11 (42,3%)
Trung bình – cao	6 (23,1%)
Cao	1 (3,8%)
Bệnh lý kèm theo	
Viêm gan siêu vi B	10 (38,5%)
Viêm dạ dày – tá tràng	3 (11,5%)
Tăng huyết áp	2 (7,7%)
Đái tháo đường type 2	2 (7,7%)
Tiền căn lao	1 (3,8%)
Động kinh	1 (3,8%)
Rối loạn nhịp tim	1 (3,8%)
Suy tim	1 (3,8%)

Bệnh mạch vành	1 (3,8%)
Nhồi máu não cũ	1 (3,8%)
Phác đồ hóa trị lần 1 sử dụng **	
RCHOP	13 (50,0%)
R-HyperCVAD + R-MA	2 (7,7%)
R(DA)EPOCH	1 (3,8%)
CHOP	2 (7,7%)
CHOEP	6 (23,1%)
SMILE	1 (3,8%)
BV-CHP	1 (3,8%)
Chỉ số HCT-CI **	
0 điểm	12 (46,2%)
1 điểm	9 (34,6%)
2 điểm	3 (11,5%)
3 điểm	1 (3,8%)
4 điểm	1 (3,8%)
Tình trạng bệnh trước ghép **	
Đạt đáp ứng hoàn toàn bước đầu (CR1)	16 (61,5%)
Đạt đáp ứng hoàn toàn lần 2 (CR2)	5 (19,2%)
Đạt đáp ứng một phần (PR)	5 (19,2%)

Chú thích: ** Trung vị (giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất); **: Tổng không đủ 100% do làm tròn.*

3.2. Đặc điểm phác đồ điều kiện hóa và liều lượng TBG sử dụng

Tất cả BN đều được ĐKH phác đồ BeEAM đủ liều. Liều lượng TBG $CD34^+$ sử dụng trung vị là 7,56 x 10^6/kg cân nặng (4,72-14,0).

Đặc điểm về mọc mảnh ghép

Ngoài 1 BN tử vong trong quá trình ghép, tất cả BN còn lại đều mọc mảnh ghép (chiếm tỷ lệ 96,2%). Đặc điểm liên quan đến mọc mảnh ghép được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm liên quan đến mọc mảnh ghép

Đặc điểm	Giá trị trung vị	Giới hạn
Ngày bắt đầu giảm BCH *(SL BCĐNTT < 0,5 x10^9/L)*	Ngày 2	Ngày 0 – 5
Ngày hồi phục BCH	Ngày 9	Ngày 8 – 13
Số ngày giảm BCH	7 (ngày)	5 – 11 (ngày)
Ngày bắt đầu giảm TC *(SLTC < 20 x 10^9/L)*	Ngày 4	Ngày 2 – 7
Ngày hồi phục TC	Ngày 14	Ngày 10 – 23
Số ngày giảm TC	10 (ngày)	6 – 20 (ngày)

Chú thích: *SL BCĐNTT– số lượng bạch cầu đa nhân trung tính; SLTC – số lượng tiểu cầu.*

3.3. Biến chứng trong quá trình tự ghép

3.3.1. Tỉ lệ tử vong trong liên quan đến ghép

Tỉ lệ tử vong trong 100 ngày đầu liên quan tới ghép (TRM) là 3,8%. Có 1 BN tử vong vào ngày 0 do Sốc tim – Nhồi máu cơ tim cấp.

3.3.2. Độc tính huyết học

Ngoài 1 BN tử vong, tất cả các BN còn lại đều được ghi nhận có biến chứng thiếu máu độ 1/2, giảm TC độ 3/4, giảm BCH độ 3/4. Số đơn vị TC trung vị được truyền là 4 đơn vị (2 – 16). Số đơn vị HCL trung vị được truyền là 1 đơn vị (0 – 4), trong đó 12 (46%) BN không cần truyền HCL trong quá trình ghép TBG.

3.3.3. Độc tính không phải huyết học

Các độc tính không phải huyết học được mô tả trong bảng 3:

Bảng 3. Các độc tính không phải huyết học

Đặc điểm	Kết quả
Loét niêm mạc	21 (80,8%)
Độ 1/2	11 (42,3%)
Độ 3/4	10 (38,5%)
Tiêu chảy	20 (76,9%)
Độ 1/2	15 (57,7%)
Độ 3/4	5 (19,2%)
Nôn ói	
Độ 1/2	10 (38,5%)
Độ 3/4	0
Độc tính lên thận	
Độ 1/2	3 (11,5%)
Độ 3/4	0
Tăng men gan	
Độ 1/2	8 (30,8%)
Độ 3/4	0
Biến chứng tim mạch	1 (3,8%)
Hội chứng mọc mảnh ghép	1 (3,8%)
Sốt giảm BCH **	25 (96,2%)
Phân lập được tác nhân nhiễm khuẩn	3 (11,5%)
Phân lập được tác nhân nhiễm nấm	2 (7,7%)
Không phân lập được tác nhân	22 (84,6%)
Thời gian từ lúc ghép đến lúc khởi phát sốt *	4 ngày (2 – 8)
Vị trí nhiễm trùng	
Viêm phổi	1 (3,8%)
Nhiễm trùng huyết	2 (7,7%)
Nhiễm trùng tiêu hóa	2 (7,7%)
Tác nhân vi trùng	
Klebsiella pneumoniae	2 (7,7%)
Pseudomonas aeruginosa	1 (3,8%)

Staphylococcus hemolytic	1 (3,8%)
Tác nhân vi nấm	
Cancidas parasilosis	1 (3,8%)
Candida albicans	1 (3,8%)

Chú thích: ** Trung vị (giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất); ** Tổng không đủ 96,2% do làm tròn.*

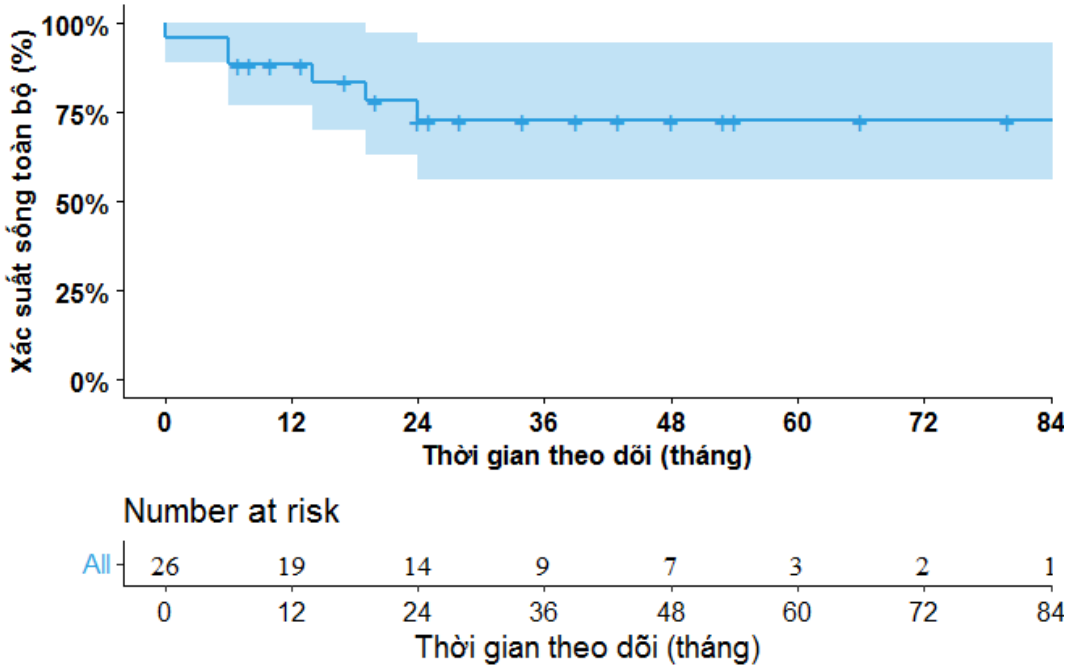
Loét niêm mạc và tiêu chảy là hai biến chứng không huyết học thường gặp nhất, chiếm tỉ lệ lần lượt là 80,8% và 76,9% mẫu NC. Biến chứng nôn ói, tăng men gan, tăng creatinin được ghi nhận nhưng đều ở mức độ 1/2. Không có BN nào ghi nhận độc tính liên quan đến phổi.

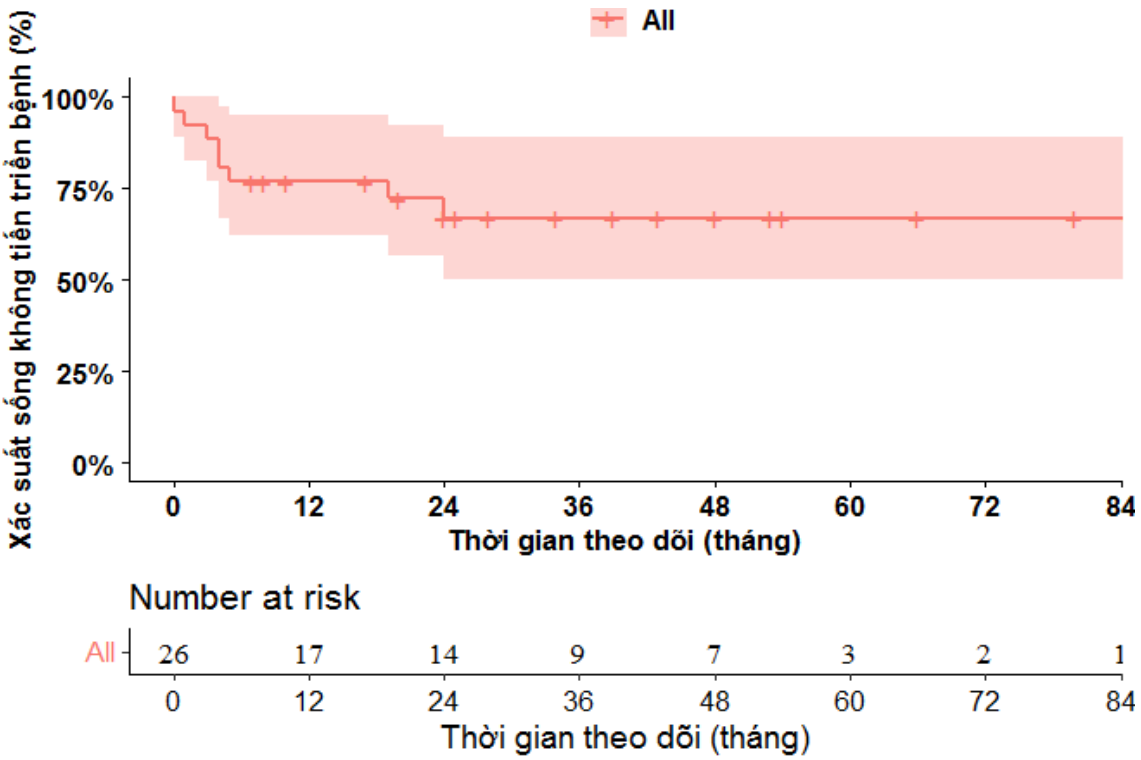
3.3.4. Nhiễm trùng trong thời gian nằm viện

Ngoài 1 BN tử vong, 25 BN còn lại đều có sốt giảm BCH và đều được khởi động kháng sinh tĩnh mạch theo phác đồ BV (chiếm 96,2%). Trong số này, chỉ có 5 BN phân lập được tác nhân và xác định được vị trí nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm. Có 1 BN cấy ra 2 tác nhân là Pseudomonas aeruginosa và Staphilococcus hemolytic, những BN còn lại chỉ phân lập được đơn độc 1 tác nhân. Có 14 BN (52%) được sử dụng kháng nấm tĩnh mạch kinh nghiệm. Thời gian nằm viện trung vị là 29 ngày (19 – 75).

3.4. Kết cục

Đánh giá sau tự ghép vào ngày 100, ghi nhận tỉ lệ đạt CR tăng từ 21 BN (80,8%) lên 23 BN (88,5%). Xác suất sống còn toàn bộ là 72,7% (95% CI: 55,9-94,6%) và sác suất sống không tiến triển bệnh (PFS) là 67,0% (95% CI: 50,3-89,1%) với thời gian theo dõi trung vị là 24 tháng.





Biểu đồ 1. Thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không không tiến triển bệnh

IV. BÀN LUẬN

Khi so sánh kết quả đánh giá tổng kết phác đồ ĐKH BeEAM của chúng với NC của các tác giả khác, có thể thấy rằng tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép tại trung tâm của chúng tôi là 3,8%, khá tương đồng với các báo cáo của Logan Hahn (2,4%), Stefanie Gilli (2,5%) [3], [4].

NC của chúng tôi ghi nhận thời gian (số ngày) giảm BCH và TC của BN ngắn hơn (lần lượt số trung vị là 7 và 10 ngày) so với các NC của Logan Hahn (lần lượt số trung bình là 11,7 và 12,6 ngày), NC của Stefanie Gilli (lần lượt số trung vị là 11 và 15 ngày). Độc tính thận liên quan đến việc sử dụng Bentamustine liều cao trong mẫu NC của chúng tôi thấp hơn các báo cáo của các tác giả khác. Chỉ có 3 BN (11,5%) có giảm thoáng qua chức năng thận (độ I-II) và không có BN nào suy chức năng thận độ III-IV. Trong khi đó, NC của tác giả Stefanie Gilli cho thấy có 17,9% BN có biến chứng độc thận độ 1/2 và 10,2% độc thận độ 3/4 với tổn thương thận cấp [3]. NC của tác giả Logan Hahn ghi nhận 29,2% trường hợp có độc thận độ 1/2, 4,8% độc thận độ ¾ [4]. Đặc điểm về mốc ngày hồi phục BCH, TC trong NC của chúng tôi khá tương đồng với tác giả Trương Phạm Hồng Diễm đã báo cáo: lần lượt là ngày 11 (7-20) và ngày 12 (8-24). Độc tính trên thận trong NC của chúng tôi cũng khá tương đồng với NC của tác giả Trương Phạm Hồng Diễm: 5,1% độc thận độ 1/2 và 0% độc thận độ ¾ [1]. Những sự khác biệt giữa NC của chúng tôi với các NC nước ngoài đã đề cập ở trên có thể do liều Bendamustine được sử dụng thực tế tại các trung tâm ghép ở Việt Nam là 160mg/m^2/ngày, thấp hơn liều lượng Bendamistine trong NC của tác giả nước

ngoài Logan Hahn và Stefanie Gilli (đều là 200mg/m^2/ngày).

Các tác dụng phụ khác của phác đồ BeEAM nằm trong phạm vi độc tính dự kiến liên quan đến ghép TBG tự thân như loét niêm mạc và tiêu chảy chiếm tỉ lệ cao, trong đó loét niêm mạc gặp ở 80,8%, thấp hơn NC của Logan Hahn (88%) nhưng cao hơn NC của Stefanie Gilli (69%) [3], [4].

Với thời gian theo dõi trung vị là 24 tháng, tỉ lệ sống còn toàn bộ và sống không tiến triển bệnh lần lượt là 72,7% và 67,0%. Kết quả này tương tự với NC của Steganie Gilli và cộng sự (với OS và PFS 2 năm lần lượt là 72% và 69%).

V. KẾT LUẬN

NC của chúng tôi cho thấy hiệu quả và tính an toàn của việc sử dụng phác đồ ĐKH BeEAM trong tự ghép TBG trên BN ULKH tại BV.TMHH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trương Phạm Hồng Diễm** (2022), "Bước đầu đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ điều kiện hóa BeEAM trên bệnh nhân u lympho được ghép tế bào gốc tự thân tại bệnh viện Chợ Rẫy, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 520, pp. 430-437.
2. **Bhatt, VR,Vose JM** (2014), "Hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma", Hematol Oncol Clin North Am, 28 (6), pp. 1073-95.
3. **Gilli, S, Novak U, Taleghani BM, 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.
4. **Hahn, L, Lim H, Dusyk T, et al.** (2021), "BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy", Sci Rep, 11 (1), pp. 14071.
5. **Hueso, T, Gastinne T, Garciaz S, 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.
6. **Mills, W, Chopra R, McMillan A, 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. 588-95.
7. **Roschewski, MJ,Wilson WH** (2014), "106 - Non-Hodgkin Lymphoma", Abeloff's Clinical Oncology (Fifth Edition), Churchill Livingstone, Philadelphia, pp. 2033-2059.e8.
8. **Wu, R,Ma L** (2023), "BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) Versus BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) as Conditioning Regimen Before Autologous Haematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis", Cell Transplant, 32, pp. 9636897231179364.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỒNG LOÀI TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO

Lê Quang Hoàng[1], Phù Chí Dũng[2], Huỳnh Văn Mẫn[2], Nguyễn Hạnh Thư[2], Nguyễn Thế Quang[2], Huỳnh Nghĩa[1,2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu cấp dòng lympho là bệnh lý huyết học ác tính, điều trị chủ yếu bằng liệu pháp hóa trị cường độ cao phối hợp nhiều thuốc hóa trị liệu, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là liệu pháp điều trị hiếm trên người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Ghép có khả năng làm giảm nguy cơ tái phát và chữa khỏi trên người bệnh. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trên người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu hàng loạt trường hợp bạch cầu cấp dòng lympho được điều trị bằng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ năm 2012-2023. **Kết quả:** Có 32 trường hợp người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho được điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài. Tất cả các bệnh nhân đều đạt lui bệnh trước ghép. Tỉ lệ hồi phục bạch cầu hạt tích lũy trong nghiên cứu là 93,8% với khoảng tin cậy 95% (77,3 – 98,4), tỉ lệ hồi phục tiểu cầu tích lũy trong nghiên cứu là 79,3% với khoảng tin cậy 95% (59,6 – 90,1). Tác dụng phụ chủ yếu là sốt giảm bạch cầu hạt, nhiễm trùng và tái hoạt CMV. Cho tới thời điểm hiện tại, 19/32 người bệnh tử vong, 10/32 người bệnh còn sống trong đó 8/10 trường hợp lui bệnh hoàn toàn sau ghép, 2/10 trường hợp tái phát sau ghép, 3/32 trường hợp mất dấu. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là liệu pháp điều trị có khả năng chữa khỏi bệnh cho người bệnh nhưng vẫn mang nhiều thách thức ở thời điểm hiện tại.

Từ khoá: Bạch cầu cấp dòng lympho, ghép tế bào tạo máu đồng loài, dị ghép.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Background: Acute lymphoblastic leukemia is a hematological malignancy, mainly treatment with high-intensity chemotherapy in combination with multiple chemotherapeutic agents, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a rare treatment for patients with acute lymphoblastic leukemia. Transplantation has the potential to reduce the risk of recurrence and cure in patients. **Aims:** Effectiveness of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. **Method**: A retrospective case series of acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at Blood Transfusion Hematology Hospital from 2012-2023. **Results:** There were 32 cases of acute lymphoblastic

[1]*Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Quang Hoàng
ĐT: 0799556065
Email: hoang01219556065@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 21/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

leukemia who received treatment with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. All patients had a complete remission before transplantation. The cumulative granulocyte recovery rate in the study was 93,8% with 95% CI (77,3 – 98,4), the cumulative platelet recovery rate in the study was 79,3% with 95% CI (59,6 – 90,1). The main complications were febrile neutropenia, infection, and CMV reactivation. Up to now, 19/32 patients have died, 10/32 patients are still alive, of which 8/10 cases have completely recovered after transplantation, 2/10 cases have relapsed after transplantation, 3/32 cases have lost. **Conclusions:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a potentially curative therapy for patients, but that have still many challenges in this time.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia (ALL), Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) là bệnh lý ác tính phát sinh từ các tế bào tiền thân dòng lympho. Nhóm bệnh ác tính này thường gặp ở trẻ em, nhưng có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Mặc dù tỉ lệ đáp ứng với hóa trị liệu ban đầu khá cao ở trẻ em gần 90% nhưng chỉ khoảng 40% người lớn có cơ hội sống sót lâu dài, không mắc bệnh bạch cầu và có thể chữa khỏi với phương pháp điều trị hiện nay [1, 2]. Một bài báo của tác giả Florent Malard đăng trên tạp chí Lancet kết luận rằng tỷ lệ sống sót 5 năm đạt đến 90% ở trẻ em, nhưng chỉ 25% người lớn hơn 50 tuổi sống được tới 5 năm sau chẩn đoán [3]. Phương pháp dị ghép tế bào gốc là sử dụng phác đồ điều kiện hóa để tiêu diệt toàn bộ các tế bào ác tính, dọn sạch các khoang tủy để tế bào gốc của người cho làm tổ, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch để giảm thiểu nguy cơ bệnh mảnh ghép chống ký chủ. Cùng với phác đồ điều kiện hóa, hiệu ứng mảnh ghép tiêu diệt tế bào ung thư (Graft versus leukemia) cũng góp phần tiêu diệt các tế bào ác tính còn sót lại, đem đến cơ hội chữa khỏi và kéo dài thời gian sống không bệnh cho người bệnh. Trên Thế Giới, đã có nhiều công trình nghiên cứu về dị ghép tế bào gốc trên người bệnh ALL, một số nghiên cứu lớn như báo cáo của hội đồng nghiên cứu Y khoa Vương quốc Anh/Hiệp hội Ung thư phía Đông (MRC/ECOG), hay công trình nghiên cứu của Leucemies Aigues Lymphoblastiques de l'Adulte 94 (LALA-94), nghiên cứu PETHEMA ALL-AR-03, hội ghép tủy Châu Âu (EBMT). Tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài đã được thực hiện từ năm 1995, đã có nhiều trường hợp bạch cầu cấp dòng lympho được ghép tế bào gốc đồng loài. Nhằm đánh giá hiệu quả điều trị cũng như độc tính của phác đồ điều kiện hóa trước ghép do đó chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu *"Đánh giá hiệu quả điều trị ghép tế bào gốc đồng loài trên người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

- Thời gian nghiên cứu: 01/2012 đến 06/2023.

- Dân số nghiên cứu: Tất cả người bệnh được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho

được điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu:

+ Người bệnh người lớn và trẻ em.

+ Được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho, được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, sử dụng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy hoặc giảm cường độ trước ghép.

+ Hồ sơ bệnh án đầy đủ dữ liệu đánh giá trước ghép, trong ghép và sau ghép.

- Quá trình ghép tế bào gốc đồng loài ở người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho:

+ Huy động và thu thập tế bào gốc từ người cho, bảo quản tế bào gốc theo phác đồ của bệnh viện Truyền máu Huyết học.

+ Phác đồ điều kiện hoá (ĐKH): Trước ghép người bệnh được điều kiện hóa bằng phác đồ diệt tủy hoặc giảm cường độ:

Phác đồ	Phác đồ điều trị
Diệt tủy (MAC)	- Busulfan/Cyclophosphamide (Bu/Cy) - Busulfan/Fludarabin (Bu/Flu) - Busulfan/Fludarabin/Thiotepa (Bu3/Flu/TT) - Total body irradiation/Etoposide (TBI/VP16) - Total body irradiation/Cyclophosphamide (TBI/Cy)
Giảm cường độ (RIC)	- Busulfan/Fludarabin/Thiotepa (Bu2/Flu/TT) - Fludarabin – Melphalan – Cytarabin (Flu/Mel/AraC) - Fludarabin – Melphalan (Flu – Mel)

- Phác đồ dự phòng GvHD: Bệnh nhân được sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong giai đoạn ghép và sau ghép để dự phòng bệnh mảnh ghép chống chủ cấp và mạn.

- 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 giảm bạch cầu hạt (BCH). Người bệnh sẽ được truyền các chế phẩm máu nhằm duy trì hemoglobin > 8g/dL, tiểu cầu >20 x 10^9/L và không có tình trạng xuất huyết. G-CSF sẽ được bắt đầu khi số lượng BCH < 1,0 x 10^9/L cho đến khi BCH hồi phục > 2 x 10^9/L trong 2 ngày liên tiếp. Bên cạnh đó, người bệnh sẽ được hỗ trợ đầy đủ về dinh dưỡng, giảm đau, vật lý trị liệu, tâm lý liệu pháp, kháng sinh, kháng nấm và kháng siêu vi dự phòng. Kiểm soát sốt giảm BCH theo phác đồ kháng sinh kinh nghiệm tại bệnh viện.

- Một số định nghĩa:

+ Lui bệnh trước ghép: dựa trên kết quả tủy đồ, số lượng tế bào non (blast) < 5% trước ghép.

+ MRD dương tính: tại thời điểm sau tấn công và sau giai đoạn củng cố. MRD được định nghĩa dương tính khi ≥ 10^{-4} (được thực hiện bằng xét nghiệm Flow cytometry hoặc qRT – PCR).

+ HLA 10/10: phù hợp hoàn toàn về kháng nguyên trên bề mặt tế bào lớp 1: HLA – A, HLA – B, HLA – C và lớp 2: HLA – DR, HLA – DQ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1/2012 đến tháng 6/2023, chúng tôi ghi nhận 32 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu với các đặc điểm như sau:

3.1. Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu

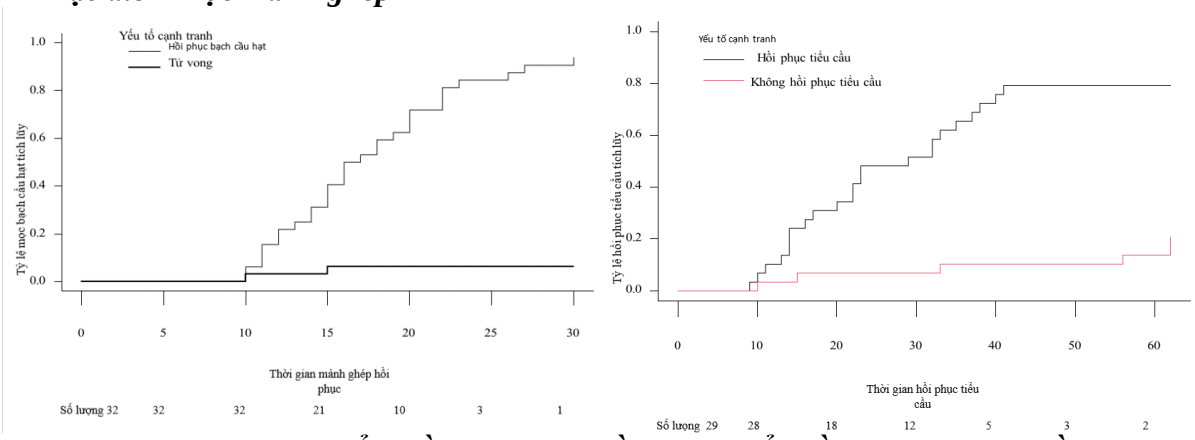
Trong 32 người bệnh được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, tuổi trung vị tại thời điểm ghép là 22,5 tuổi, tỉ lệ nam và nữ gần như tương đương nhau với 17 người bệnh nam và 15 người bệnh là nữ, kiểu hình miễn dịch B – ALL chiếm đa số với 25 người bệnh (78%), đặc điểm di truyền phân tử ghi nhận có 11 người bệnh có nhiễm sắc thể Philadenphia dương tính. Bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần có MRD còn dương tính trước ghép 17 người bệnh chiếm 57,1%, có 19 người bệnh (59,4%) được ghép ở CR1 và 13 trường hợp (40,6%) ghép ở thời điểm lớn hơn hoặc bằng CR2. Người bệnh chủ yếu được ghép từ người cho phù hợp HLA 10/10, hay từ người cho nửa thuận hợp, có 1 trường hợp ghép từ người cho không cùng huyết thống phù hợp HLA 10/10. Có 59,3% được điều kiện hóa với phác đồ diệt tủy và dự phòng GvHD với phác đồ không có post cyclophosphamide, 40,7% điều kiện hóa giảm cường độ và dự phòng GvHD với phác đồ có post cyclophosphamide (**Bảng 1**).

Bảng 1: Đặc điểm của người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Biến số		
Tuổi (chẩn đoán)	Trung vị	22 (8 – 33,75)
Tuổi (ghép)	Trung vị	22,5 (18,6 – 26,1)
Giới tính	Nam	17 (53%)
	Nữ	15 (47%)
Dấu ấn miễn dịch	B - ALL	25 (78%)
	T - ALL	4 (13%)
	ETP - ALL	3 (9%)
Di truyền phân tử	Bình thường	6 (19%)
	Ph - dương	11 (33%)
	Bộ nhiễm sắc thể phức tạp	5 (16%)
	Đa bội	4 (13%)
	Khác	6 (19%)
MRD trước ghép	Âm tính	10 (31,3%)
	Dương tính	17 (57,1%)
	Khác	5 (15,6%)
Tình trạng bệnh trước ghép	CR1	19 (59,4%)
	≥ CR2	13 (40,6%)
Người cho	Sibling	18 (56,3%)
	Haplo	13 (40,6%)
	Unrelated	1 (3,1%)
Phác đồ ĐKH	Diệt tủy	19 (59,3%)
	Giảm cường độ	13 (40,7%)
Dự phòng GvHD	Không PT-CY	19 (59,3%)
	Có PT-CY	13 (40,7%)

3.2. Đặc điểm mọc mảnh ghép và các biến chứng trong và sau ghép

Đặc điểm mọc mảnh ghép



Hình 1, 2: Đặc điểm hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu tích lũy cộng dồn

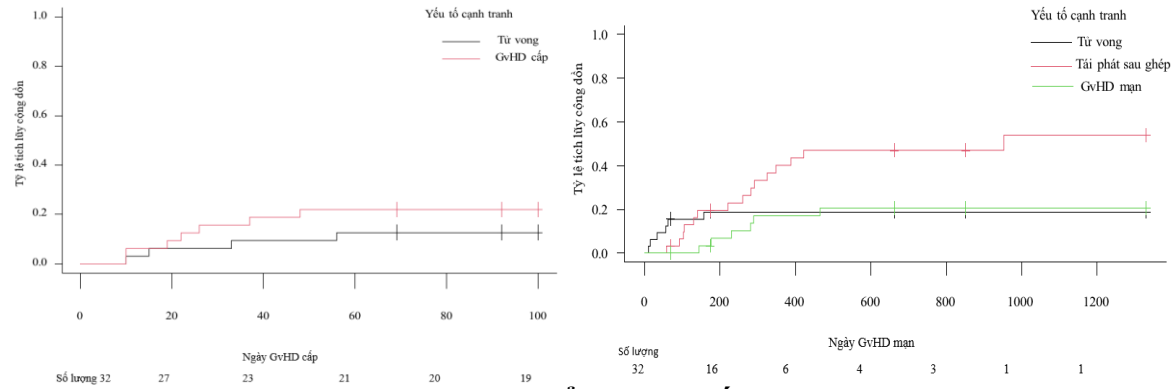
Tại thời điểm ngày 30 tỉ lệ hồi phục bạch cầu hạt tích lũy là 93,8% với khoảng tin cậy 95% (77,3 – 98,4), tỉ lệ hồi phục tiểu cầu tích lũy là 79,3% với khoảng tin cậy 95% (59,6 – 90,1).

Bảng 2: Đặc điểm chimerism ngày 28 sau ghép

Đặc điểm	Số ca (%)
Complete chimerism, n (%)	28 (87,5%)
Mixed chimerism, n (%)	2 (6,3%)
Tử vong, n (%)	2 (6,3%)

Có 87,5% người bệnh có ≥ 95% (complete chimerism) tế bào người cho, 6,3% người bệnh có < 95% (mixed chimerism) tế bào người cho, ở 2 trường hợp đạt mixed chimerism đều đạt complete chimerism vào ngày 60 sau ghép.

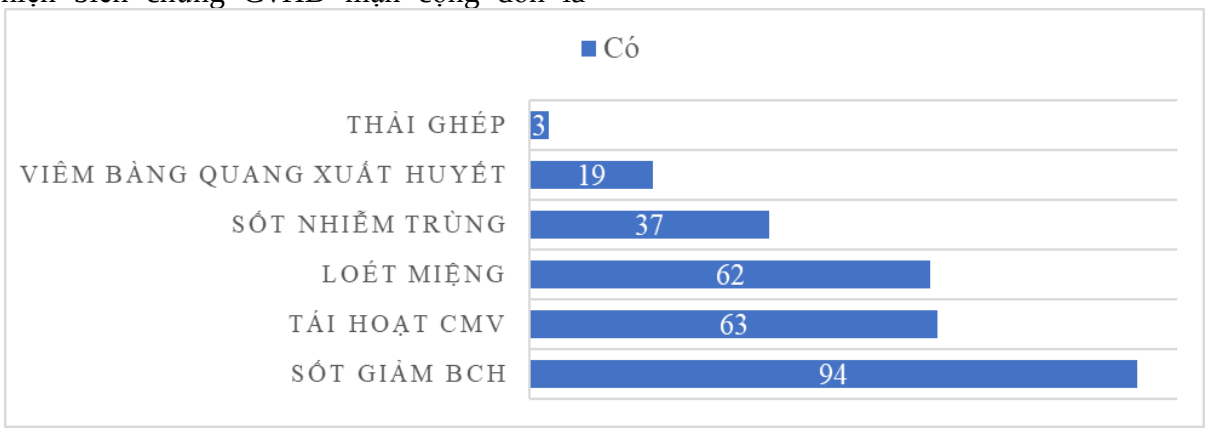
Biến chứng ghép



Hình 3, 4: Đặc điểm GvHD cấp và mạn

Tỉ lệ GvHD cấp cộng dồn là 22% với khoảng tin cậy 95% (9,6 – 37,2) (n = 7). Tỉ lệ cộng dồn GvHD cấp độ II – IV là 13% với khoảng tin cậy 95% (4,1% - 27%) tại thời điểm ngày thứ 100.

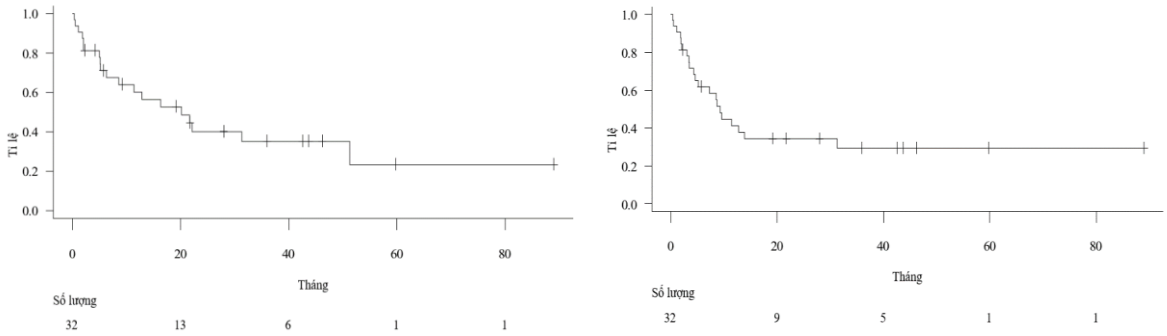
Tại thời điểm 3 năm sau ghép tỉ lệ xuất hiện biến chứng GvHD mạn cộng dồn là 20,5% khoảng tin cậy 95% (8,3 – 36,3).



Biểu đồ 1: Đặc điểm biến chứng khác

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 94% người bệnh sốt giảm bạch cầu hạt, trong số những bệnh nhân có sốt ghi nhận có 37% bệnh nhân sốt do nhiễm trùng và tác nhân đa phần là nhiễm trùng bệnh viện. Có 63% bệnh nhân có tái hoạt virus cytomegalovirus, 62% có loét niêm mạc đường tiêu hóa. 19% ghi nhận có viêm bàng quang xuất huyết và 3% có biến chứng thải ghép **(Biểu đồ 1)**

3.3. Thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS)



Biểu đồ 2 và 3: Biểu đồ Kaplan – Meier ước lượng thời gian sống toàn bộ và không bệnh

Thời gian sống toàn bộ tại thời điểm 12 tháng của nghiên cứu là 56,9% với khoảng tin cậy 95% (37,4 – 72,4). OS 2 năm 37,9% với khoảng tin cậy 95% (20,4% – 55,3%). Thời gian sống không bệnh của tất cả các bệnh nhân sau ghép tại thời điểm tháng thứ 12 trong nghiên cứu là 41,1% với khoảng tin cậy 95% (23,8% - 57,8%). DFS 2 năm là 34,3% với khoảng tin cậy 95% (18,2% - 51,1%).

IV. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là liệu pháp điều trị có khả năng chữa khỏi bệnh cho người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho [4]. Hiệu quả điều trị của phương pháp ghép tế bào gốc phụ thuộc vào đặc điểm tiên lượng trước ghép của bệnh nhân [5, 6] (như bệnh tồn lưu tối thiểu trước ghép, đặc điểm sinh

học của bệnh nhân), phác đồ điều kiện hóa [7, 8, 9, 10, 11] (dựa trên TBI, Busulfan hay Thiotepa), phác đồ dự phòng GvHD, điều trị hỗ trợ trong quá trình ghép. Một thành phần thiết yếu của dị ghép là phác đồ điều kiện hóa, vai trò nhằm loại bỏ tế bào ung thư và cung cấp những hốc tủy trống ở người bệnh nhằm thay thế bởi những tế bào gốc khỏe mạnh từ người cho [9]. Các phác đồ dự phòng GvHD đóng vai trò quan trọng bảo vệ người bệnh khỏi biến chứng GvHD cấp nặng, ngày nay PT-Cy đóng vai trò quan trọng trong phương pháp ghép nữa thuận hợp – tăng thêm cơ hội ghép từ người cho cùng huyết thống có HLA phù hợp một nữa. Ngoài ra, các điều trị hỗ trợ khác góp phần củng cố khả năng sống còn của người bệnh trong quá trình ghép và sau ghép.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,5 tuổi, tương đương với nghiên cứu của Sakellari I. (29,1 ± 12,7) [11], Eroglu C. (25 tuổi) [12]. Thấp hơn nghiên cứu của Mitsuhashi K. (37 tuổi) [13], nghiên cứu của Wang YH. (32,3 tuổi) [9], nghiên cứu của Banet A (51 tuổi) [7]. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nữ là 47% tương đương với tỉ lệ bệnh nhân nam là 53%, tuy rằng cỡ mẫu còn nhỏ nên chưa phản ánh được sự chênh lệch có ý nghĩa. Tỉ lệ phân bố nam nữ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới Wang YH. [9], Banet A [7].

Kết quả của chúng tôi cho thấy có 93,8% người bệnh hồi phục bạch cầu hạt, tỷ lệ này tương đương nghiên cứu của Abdelaty MM. là 93,3% [14] và thấp hơn nghiên cứu của Mitsuhashi K. là 97,6% [13] và Banet A. là 100% [7]. Thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung vị của nghiên cứu là 17 ngày, dài hơn thời gian hồi phục bạch cầu hạt trong nghiên cứu của Abdelaty MM. là 14 ngày với phác đồ điều kiện hóa Bu/Cy và tương đương 17 ngày với phác đồ điều kiện hóa TBI/Cy [14], dài hơn kết quả của tác giả Banet A. 15 ngày [7] và tác giả Eroglu C. 15 ngày [12].

Thời gian hồi phục tiểu cầu trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 17 ngày, dài hơn thời gian hồi phục tiểu cầu trong nghiên cứu của Abdelaty MM. là 14 ngày với phác đồ điều kiện hóa Bu/Cy và 15 ngày với phác đồ điều kiện hóa TBI/Cy [14], dài hơn kết quả của tác giả Eroglu C. 12 ngày [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 94% người bệnh có biến chứng sốt giảm bạch cầu hạt. Tuy nhiên chỉ có 36,7% trường hợp ghi nhận cấy dịch cơ thể dương với vi khuẩn, có 6,3% trường hợp dương tính với nấm. Về tình trạng nhiễm vi trùng nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Abdelaty MM. là 37% cấy dương với vi khuẩn, tuy nhiên ở nghiên cứu của tác giả chỉ có 2,5% người bệnh nhiễm nấm thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [14] Trong nghiên cứu của tác giả Banet A. báo cáo có 25,5% người bệnh nhiễm BKV, 47,3% có EBV và 18,2% có HHV6, nhiễm nấm chiếm 7,3% cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [7].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ GvHD cấp cộng dồn (CIR) tại thời điểm ngày 100 là 22%. Tương đương với nghiên cứu của tác giả Eroglu C. [12] Tỷ lệ GvHD cấp của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Abdelaty MM. [14] 34% và tác giả Willasch AM. 59% [15].

Tỷ lệ GvHD mạn trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 3 năm là 20,5% cao hơn nghiên cứu của tác giả Banet A. [7], Willasch AM. [15] là 18%, Okamoto Y. [16] là 18%. Và thấp hơn tác giả Abdelaty MM. [14] là 26%, tác giả Eroglu C. [12] là 27,4%, tác giả Mitsuhashi K. [13] Eder S. [10].

OS-1 năm và OS-2 năm trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 56,9% với khoảng tin cậy 95% (37,4 – 72,4). OS 2 năm 37,9% với khoảng tin cậy 95% (20,4% – 55,3%), thời gian sống toàn bộ sau ghép tại thời điểm 24 tháng của chúng tôi cao hơn tác giả Eroglu C. OS–2 năm 30,9% [12] do nghiên cứu của tác giả Eroglu C có tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu đến 64,2%, và tiên lượng tái phát sau ghép rất xấu và bệnh nhân sẽ tử vong nhanh chóng sau đó, dẫn đến OS của tác giả khá thấp. Nghiên cứu của các tác giả Mitsuhashi K. OS-2 năm 71% [13] Banet A. OS–2 năm 73,2% [7] cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và OS-2 năm của tác giả Eder S. OS–2 năm 46,5% [10] có vẻ tương đương với chúng tôi.

DFS-1 năm và DFS-2 năm của BN trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 41,1% với khoảng tin cậy 95% (23,8 – 57,8), và 34,3% với khoảng tin cậy 95% (17,5 – 53,5), tại thời điểm 2 năm sau ghép DFS cao hơn nghiên cứu của tác giả Eroglu C. DFS–2 năm 18,8% [12], Eder S. DFS –2 năm 33,6% [10], cả 2 nghiên cứu của 2 tác giả đều thiếu đánh giá MRD trước ghép dẫn đến khó khăn để giải thích vì sao có sự hạn chế về DFS, tác giả Eder S báo cáo trong nghiên cứu có những bệnh nhân mang nhiễm sắc thể Ph dương không có thông tin về việc điều trị TKI cũng như thiếu xét nghiệm di truyền phân tử để đánh giá bệnh, tỷ lệ tái phát sau ghép của 2 nghiên cứu khá cao dẫn đến DFS giảm đáng kể. DFS-2 năm nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Mitsuhashi K. DFS – 2 năm 46,8% [13], tác giả Banet A. DFS-2 năm 59,5% [7]. Nghiên cứu của tác giả Banet A. có DFS-2 năm cao nhất 59,5% độ tin cậy 95% (45,2 – 71,2) là do nghiên cứu chủ yếu ghép trên nhóm bệnh nhân đạt CR1 và MRD âm tính trước ghép dẫn đến thời gian sống không bệnh cao hơn hẳn nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Ghép TBG tạo máu đồng loài là liệu pháp điều trị giúp người bệnh ALL giảm nguy cơ tái phát và có khả năng chữa khỏi cho người bệnh, tuy nhiên với thời gian sống không bệnh thấp do đó ghép trên nhóm người bệnh này vẫn còn có nhiều thách thức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pui CH, Evans WE.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia. The New England journal of medicine. 2006;354(2):166-78.
2. **Bassan R, Hoelzer D.** Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(5):532-43.
3. **Malard F, Mohty MJTL.** Acute lymphoblastic leukaemia. 2020;395(10230):1146-62.
4. **Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, et al.** Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. 2010;116(14):3447-57.

5. **Shen X, Pan J, Qi C, Feng Y, Wu H, Qian S, et al.** Impact of pre-transplantation minimal residual disease (MRD) on the outcome of Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. 2021;26(1):295-300.
6. **Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al.** Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. 2015;125(16):2486-96.
7. **Banet A, Bazarbachi A, Labopin M, Stocker N, Duléry R, Malard F, et al.** Thiotepa, busulfan and fludarabine conditioning-regimen is a promising approach for older adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. 2023;58(1):61-7.
8. **Bonifazi F, Pavoni C, Peccatori J, Giglio F, Arpinati M, Busca A, et al.** Myeloablative conditioning with thiotepa-busulfan-fludarabine does not improve the outcome of patients transplanted with active leukemia: final results of the GITMO prospective trial GANDALF-01. 2022;57(6):949-58.
9. **Wang YH, Tien FM, Tsai CH, Huang HH, Liu JH, Liao XW, et al.** Busulfan-containing conditioning regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A Taiwan observational study. 2022;5(3):e1488.
10. **Eder S, Canaani J, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Arcese W, et al.** Thiotepa-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2017;92(10):997-1003.
11. **Sakellari I, Gavriilaki E, Chatziioannou K, Papathanasiou M, Mallouri D, Batsis I, et al.** Long-term outcomes of total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimen for acute lymphoblastic leukemia: a comparative study. 2018;97:1987-94.
12. **Eroglu C, Pala C, Kaynar L, Yaray K, Aksozen MT, Bankir M, et al.** Comparison of total body irradiation plus cyclophosphamide with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. 2013;54(11):2474-9.
13. **Mitsuhashi K, Kako S, Shigematsu A, Atsuta Y, Doki N, Fukuda T, et al.** Comparison of cyclophosphamide combined with total body irradiation, oral busulfan, or intravenous busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. 2016;22(12):2194-200.
14. **Abdelaty MM, Gawaly A, Fathy GM, Kabbash I, Taha AJJotENCI.** Irradiation free conditioning regimen is associated with high relapse rate in Egyptian patients with acute lymphoblastic leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2020;32:1-8.
15. **Willasch AM, Peters C, Sedláček P, Dalle J-H, Kitra-Roussou V, Yesilipek A, et al.** Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy?—A multicenter EBMT-PDWP study. 2020;55(8):1540-51.
16. **Okamoto Y, Nakazawa Y, Inoue M, Watanabe K, Goto H, Yoshida N, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with nonremission acute lymphoblastic leukemia. 2020;67(12):e28732.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA ĐIỀU TRỊ AZACITIDINE DUY TRÌ SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC Ở BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỦY VÀ LOẠN SINH TỦY NHÓM NGUY CƠ CAO

Nguyễn Văn Nhân[1], Nguyễn Thế Quang[2], Huỳnh Đức Vĩnh Phú[2], Hoàng Duy Nam[2], Nguyễn Hạnh Thư[2], Mã Xuân Tuấn[2], Huỳnh Văn Mẫn[2], Phù Chí Dũng[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ghép tế bào gốc tạo máu là một trong những phương pháp điều trị khả thi cho người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML) và hội chứng loạn sinh tủy (MDS). Tuy nhiên, nguy cơ tái phát cao vẫn là nguyên nhân chính dẫn đến thất bại sau ghép. Do đó, việc sử dụng azaciditine duy trì ở nhóm những người bệnh nguy cơ cao được xem là một chiến lược mới nhằm ngăn ngừa tái phát sau ghép tế bào gốc tạo máu. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của điều trị azacitidine duy trì sau ghép tế bào gốc ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và loạn suy tủy nhóm nguy cơ cao. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu với 35 người bệnh AML và MDS nguy cơ cao sử dụng azacitidine duy trì sau ghép tế bào gốc tạo máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/2019 đến 06/2023. 35 người bệnh nhận được điều trị duy trì sau ghép với azacitidine truyền tĩnh mạch liều 32 mg/m^2 từ ngày 1 đến ngày 5 của chu kỳ, mỗi chu kỳ 28 ngày bắt đầu từ ngày 40 sau ghép. **Kết quả:** 27 người bệnh AML và 8 người bệnh MDS đã được phân tích. Tuổi trung vị của nghiên cứu 33 (1-62) tuổi. 22 (62,9%) người bệnh đạt CR1 tại thời điểm ghép tế bào gốc. Ngoài ra, chỉ số nguy cơ bệnh tật gồm nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao lần lượt là 4 (11,4%), 15 (42,9%) và 16 (45,7%). Phác đồ điều kiện hóa chủ yếu là phác đồ diệt tủy và giảm cường độ tương ứng là 54,3% và 43,7%. Số chu kỳ azacitidine duy trì sau ghép trung vị là 4 chu kỳ (2-15 chu kỳ). Thời gian trung vị khởi động duy trì azacitidine sau ghép là 64 ngày (38-201 ngày). Đa phần, người bệnh trong nghiên cứu đều hoàn tất tối thiểu 4 chu kỳ duy trì bằng azacitidine theo phác đồ chiếm 29/35 (82,9%) trường hợp. Điều trị với azacitidine dung nạp tốt. Biến cố bất lợi mức độ nặng có thể liên quan tới azactidine được ghi nhận là giảm bạch cầu hạt (độ 4) ở 2 người bệnh, giảm tiểu cầu (độ 4) ở 1 người bệnh và đặc biệt một trường hợp tăng men gan (độ 4) dẫn đến kéo dài khoảng thời gian điều trị giữa các chu kỳ. Các biến cố nhẹ hơn được ghi nhận như là rối loạn về đường tiêu hóa buồn nôn (độ 1), tăng creatinin (độ 2) đã được báo cáo ở 3 trường hợp người bệnh. Không có trường hợp người bệnh nào phải ngưng điều trị duy trì azacitidine vĩnh viễn do độc tính của thuốc. Tỷ lệ tích lũy GVHD mạn sau 2 năm là 47,6% (95% khoảng tin cậy, 30%-63,2%). Thời gian theo dõi trung vị là 25 tháng (8,6 tháng – 41,3 tháng). Tỷ lệ sống không tái phát (RFS) và tỷ lệ sống toàn bộ (OS) tại thời điểm 2 năm sau ghép lần lượt là

[1]*Bộ môn Huyết Học – Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Nhân
ĐT: 0967668919
Email: nhan6345@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

77,9% (95% CI: 64,7-93,8%) và 82,2% (95% CI: 69- 98%). Qua phân tích đa biến, cho thấy người bệnh có thời gian duy trì lớn hơn hoặc bằng 4 chu kỳ azacitidine thì có thời gian sống không tái phát cao hơn (p < 0,05). **Kết luận:** Điều trị duy trì azacitidine liều thấp sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là một phương pháp hiệu quả với mức độ độc tính chấp nhận được nhằm làm giảm khả năng tái phát sau ghép ở những người bệnh AML và MDS nhóm nguy cơ cao mà không tăng nguy cơ GVHD.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng tủy, loạn sinh tủy, điều trị duy trì sau ghép, azacitidine.

SUMMARY

AZACITIDINE MAINTENANCE THERAPY POSTALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN HIGH-RISK ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROME PATIENTS

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is the potential curative modality for high-risk acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplasticsyndromes (MDS), relapse remains the main reason for transplant failure. Therefore, the maintenance use of azaciditine in high-risk patients is considered a new strategy to prevent relapse after hematopoietic stem cell transplantation. **Objectives:** Evalute feasibility and safety of azacitidine maintenance therapy after allo-HSCT for patients with high risk AML and MDS. **Methods:** We retrospectively analyzed 35 patients diagnosed with high risk AML or MDS who received HSCT and maintenance azacitidine at BTH Hospital between 1st January 2019 and 30th June 2023. Thirty-five participants received post-transplant azacitidine (32 mg/m^2) on Days 1-5 for a 28-day treatment cycle beginning approximately 40 days after transplantation. **Results:** 27 AML and 18 MDS patients were included in the analysis. The median age was 58 years (range 18-70). 22 (62.9) of the patients were in CR1 at HSCT. The disease risk index was low in 4 (11.4%) patients, intermediate in 17 (48.6%), and high in 14 (40%). The conditioning regimen was myeloablative (MAC) or reduced-intensity (RIC) in 54.3% and 43.7% of the patients, respectively. The median number of azacitidine cycles was 4 (range 2–15). The median time to the first cycle of 5-azacitidine was 64 days (range 38–201 days). The majority of patients were able to finish the recommended four cycles of azacitidine maintenance therapy (29/35 patients, 82.9%). The treatment was well tolerated. Serious adverse events possibly associated with azactidine were reported as granulocytopenia (Grade 4) in 2 patients, thrombocytopenia (Grade 4) in 1 patient, and especially one case of elevated liver enzymes (Grade 4), which led to prolonged treatment intervals between cycles. Lesser-reported adverse events such as gastrointestinal disturbances, nausea (Grade 1), and elevation of creatinine (Grade 2) were reported in 3 cases. None of our patients permanently discontinued 5-azacitidine due to toxicity. The cumulative incidence of chronic GVHD at 2 years was 47.6% (95% CI 30–63.2). The median follow-up was 25 months. The 2-year relapse-free and overall survival rates were 77.9% (95% CI 64.7–93.8) and 82.2% (95% CI 69–98), respectively. On multivariate analysis, those patients who received more than four cycles may have relapse-free survival for longer. **Conclusions:** We conclude that low-dose azacitidine maintenance therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective approach with acceptable toxicity to reduce post-transplant relapse in high-risk AML and MDS patients without an increased risk of GVHD.

Keywords: AML, MDS, Post-transplant maintenance, Azacitidine.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc tạo máu là một trong những phương pháp điều trị khả thi cho những người bệnh mắc bệnh lý huyết học ác tính và lành tính. Ngày nay việc chẩn đoán và điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML) và hội chứng loạn sinh tủy (MDS) đã đạt được những thành tựu đáng kể. Song, ghép tế bào gốc vẫn là một lựa chọn tối ưu có khả năng chữa khỏi hoàn toàn cho nhóm bệnh lý này [1].

Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát cao ở những người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và hội chứng loạn sinh tủy, đặc biệt là nhóm người bệnh nguy cơ cao vẫn là nguyên nhân chính thất bại sau ghép tế bào gốc. Ngoài ra, việc lựa chọn phương án điều trị cho những người bệnh tái phát sau ghép tế bào gốc còn rất hạn chế [1]. Do đó, một chiến lược điều trị duy trì nhằm giảm tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống còn sau ghép cần được thực hiện. Azacitidine là thuốc thuộc nhóm giảm methyl hóa (HMA) và là thuốc đầu tiên được nghiên cứu như một liệu pháp duy trì sau ghép tế bào gốc, do hoạt tính chống u đáng kể trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và hội chứng loạn sinh tủy đã được chứng minh [2]. Thêm vào đó, azacitidine đã được chứng minh hiệu quả trong việc làm tăng hiệu quả hiệu ứng mảnh ghép chống ung thư (GVL) cũng như đem lại khả năng bảo vệ người bệnh nhằm giảm tỷ lệ bệnh mảnh ghép chống ký chủ (GVHD) [3]. Nhiều nghiên cứu cũng đã được thực hiện và chứng minh hiệu quả sử dụng azacitidine duy trì sau ghép tế bào gốc ở những người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và hội chứng loạn sinh tủy thuộc nhóm nguy cơ cao [4].

Tại Việt Nam, việc thực hiện ghép tế bào gốc cho đến nay vẫn tiêu tốn chi phí rất lớn của người bệnh. Do đó, việc giảm gánh nặng tái phát sau ghép tế bào gốc vẫn là ưu tiên hàng đầu trong việc nâng cao chất lượng cuộc sống lâu dài của người bệnh sau ghép tế bào gốc. Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học đã triển khai ghép tế bào gốc tạo máu cho người bệnh mắc bệnh lý huyết học từ những năm 1995. Trong đó, các bệnh lý ác dòng tủy như bạch cầu cấp dòng tủy và hội chứng loạn sinh tủy vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất. Vì vậy, từ năm 2019 khoa ghép tế bào gốc đã áp dụng liệu pháp duy trì azacitidine sau ghép tế bào gốc giúp ngăn ngừa khả năng tái phát sau ghép cho người bệnh AML và MDS nguy cơ cao.

Nhằm đánh giá tính hiệu quả và an toàn trong việc sử dụng azacitidine sau ghép tế bào gốc tạo máu tại bệnh viện Truyền máu huyết học, chúng tôi thực hiện đề tài *"Đánh giá sự hiệu quả và an toàn của điều trị azacitidine duy trì sau ghép ở những người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và hội chứng loạn sinh tủy nhóm nguy cơ cao".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy hoặc hội chứng loạn sinh tủy được tiến hành ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài và được nhận điều trị azacitidine duy trì tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2023.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bao gồm cả người bệnh người lớn và trẻ em.

Người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy hoặc hội chứng loạn sinh tủy nhóm nguy cơ cao.

Được điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài và được nhận điều trị duy trì

azacitidine tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thiếu dữ liệu để xác định thời gian sống còn và/hay thời điểm tái phát bệnh.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Dựa vào hồ sơ đang lưu trữ tại khoa ghép tế bào gốc, tiến hành lập danh sách người bệnh AML và MDS nguy cơ cao đã được điều trị duy trì azacitidine sau ghép tế bào gốc đã điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết Học trong thời gian từ tháng 01/2019 đến 06/2023.

2.4. Định nghĩa biến số

Thời gian sống không tái phát (RFS): là biến số liên tục, được tính bằng cách thời gian từ lúc người bệnh bắt đầu ghép đến khi người bệnh tái phát hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc đến lần theo dõi cuối cùng.

Thời gian sống toàn bộ (OS): là biến số liên tục, được tính bằng cách thời gian từ lúc người bệnh bắt đầu ghép cho đến lúc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc chấm dứt nghiên cứu.

Thời gian tái phát: là biến số liên tục, được tính bằng cách thời gian từ lúc bắt đầu ghép đến lúc bệnh nhân được chẩn đoán tái phát bệnh.

2.5. 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 R 4.3.1. 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 ± độ lệch chuẩn hay số trung vị và tứ phân vị. Đánh giá hiệu quả điều trị qua RFS và OS: sử dụng phương pháp Kaplan Meier để ước lượng tỷ lệ sống sót và so sánh bằng phương pháp log-rank test 2 chiều. Phân tích đa biến bằng mô hình hồi qui Cox để xác định yếu tố tiên lượng độc lập. Giá trị $p<0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.6. Vấn đề y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, Quyết định số: 145/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 07 tháng 02 năm 2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

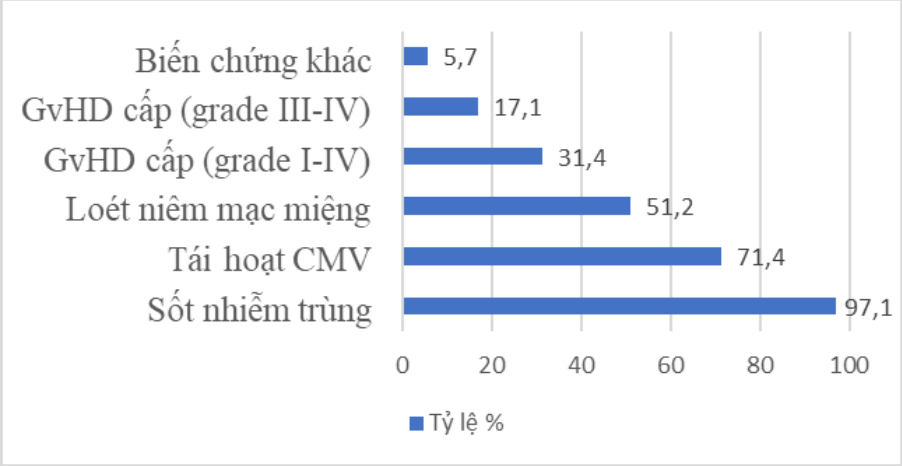
Bảng 1. Đặc điểm của người bệnh trước ghép (n=35)

Đặc điểm		**Tất cả (n = 35)**
Tuổi trung vị (giới hạn)		33 (1-62)
Giới tính, n (%)	Nam	19 (54,3%)
	Nữ	16 (45,7%)
Chẩn đoán, n (%)	Bạch cầu cấp dòng tủy	27 (77,1%)
	Loạn sinh tủy	08 (22,9%)
Nguy cơ di truyền, n (%)	Nguy cơ thấp	04 (11,4%)
	Nguy cơ trung bình	15 (42,9%)
	Nguy cơ cao	16 (45,7%)
Số phác đồ hóa trị liệu trước ghép, n (%)	<3	19 (54,3%)
	≥3	16 (45,7%)

Thời gian trung vị chẩn đoán bệnh đến thời điểm ghép tế bào gốc (tháng) (giới hạn)		4,4 (1,6-22,7)
Chẩn đoán trước ghép, n (%)	AML/MDS đạt CR1	22 (62,9%)
	AML/MDS tái phát/thứ phát/kháng trị	13 (37,1%)
DRI, n (%)	Thấp	04 (11,4%)
	Trung bình	17 (48,6%)
	Cao	14 (40%)
Điểm HCT-CI, n (%)	< 3 điểm	32 (91,4%)
	≥ 3 điểm	03 (8,6%)
Nguồn cho tế bào gốc, n (%)	MSD	25 (71,4%)
	Haploidentical	10 (28,6%)
Phác đồ điều kiện hóa, n (%)	Diệt tủy (MAC)	19 (54,3%)
	Giảm cường độ (RIC)	16 (45,7%)

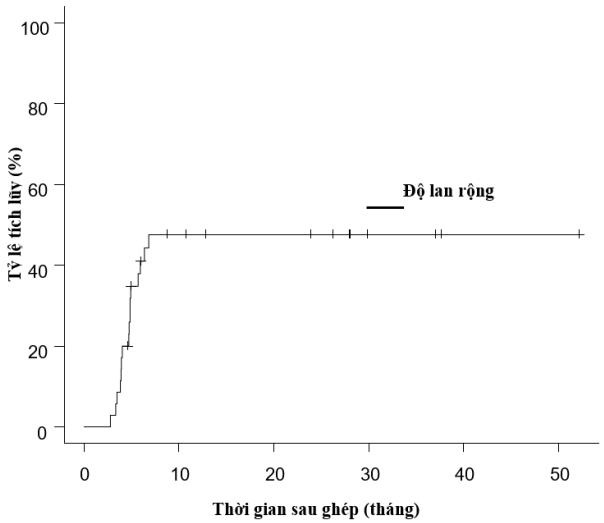
Đặc điểm người bệnh trước ghép

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã thu nhận được 35 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với tỷ lệ nữ gần tương đương nam trong mẫu nghiên cứu. Tuổi trung vị là 33 (1-62) tuổi. Đa phần, người bệnh được chẩn đoán là bạch cầu cấp dòng tủy, chiếm 27/35 (77,1%) trường hợp. Nhóm người bệnh đạt CR1 chiếm tỷ lệ cao hơn (chiếm 62,9%) nhóm người bệnh tái phát, kháng trị và thứ phát, chính vị vậy đa số người bệnh trải qua ít đợt hóa trị liệu trước ghép và thời gian từ lúc chẩn đoán đến ghép cũng sớm hơn. Do đặc điểm của nghiên cứu là thực hiện trên nhóm người bệnh nguy cơ cao nên đa số người bệnh có đặc điểm nguy cơ di truyền tế bào và chỉ số DRI cao.



Biểu đồ 1. Biến chứng xảy ra trước ngày 100 sau ghép

Biến chứng sốt nhiễm trùng và tái hoạt CMV xảy ra nhiều nhất trước 100 ngày sau ghép tế bào gốc. Trong 35 người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 người bệnh (chiếm 31,4%) có biến chứng GVHD cấp, trong đó GVHD cấp độ 3-4 chiếm 17,1%. Tất cả những người bệnh mắc GVHD cấp đều khởi phát trước khi bắt đầu trước khi điều trị duy trì azacitidine.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ GVHD mạn tích lũy

Tỷ lệ tích lũy GVHD mạn sau 1 năm và 2 năm lần lượt là 34,8% (95% KTC, 19,6-50,5%) và 47,6% (95% KTC, 30-63,2%).

Bảng 2. Đặc điểm của người bệnh duy trì azacitidine

Đặc điểm	**Tất cả (n = 35)**
Số chu kỳ trung vị duy trì azacitidine (giới hạn)	4 (2-15)
Thời gian trung vị ngày đầu tiên bắt đầu duy trì chu kỳ azacitidine đầu tiên sau ghép (giới hạn)	64 (38-201)
Số chu kỳ Azacitidine, n (%)	
< 4	6 (17,1%)
≥ 4	29 (82,9%)
Lí do ngừng điều trị duy trì azacitidine, n (%)	
Kinh tế	14 (40%)
Tái phát	6 (17,1%)
GVHD nặng	1 (2,9%)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết người bệnh đều nhận được số chu kỳ azacitidine duy trì ≥ 4 chu kỳ, chiếm 29/35 (82,9%). Đa phần người bệnh có thời gian bắt đầu duy trì chu kỳ azacitidine đầu tiên trước ngày 100 sau ghép, chỉ có một trường hợp người bệnh duy trì sau ngày 200 vì vấn đề kinh tế. Trong đó, lý do ngừng điều trị duy trì azacitidine sớm chủ yếu là do vấn đề kinh tế chiếm 14/35 (40%) trường hợp và không có trường hợp nào phải ngưng điều trị duy trì azacitidine do độc tính của thuốc.

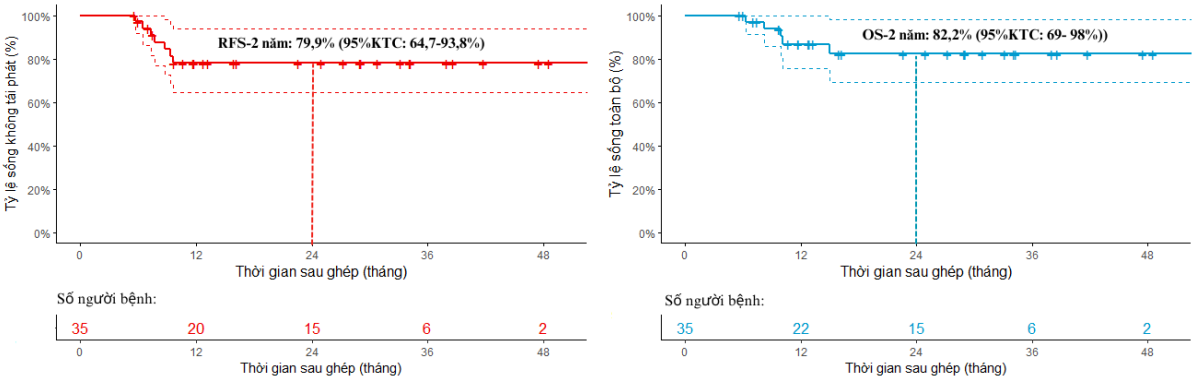
Bảng 3. Biến cố bất lợi (AEs) liên quan tới điều trị duy trì azacitidine

Đặc điểm	**Bất kì mức độ**	**Độ 3 - 5**
Huyết học		
Giảm tiểu cầu	3	1
Giảm bạch cầu hạt	3	2

Không do huyết học		
Tăng men gan	5	5
Tăng creatinin	2	0
Nôn ói	1	0

Trong 35 người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi, có 9 (25,7%) người bệnh có tình trạng độc tính có thể liên quan tới độc tính của azacitidine. Tổng AE ghi nhận được là 14 và số AE độ 3 trở lên là 8.

Thời gian sống còn



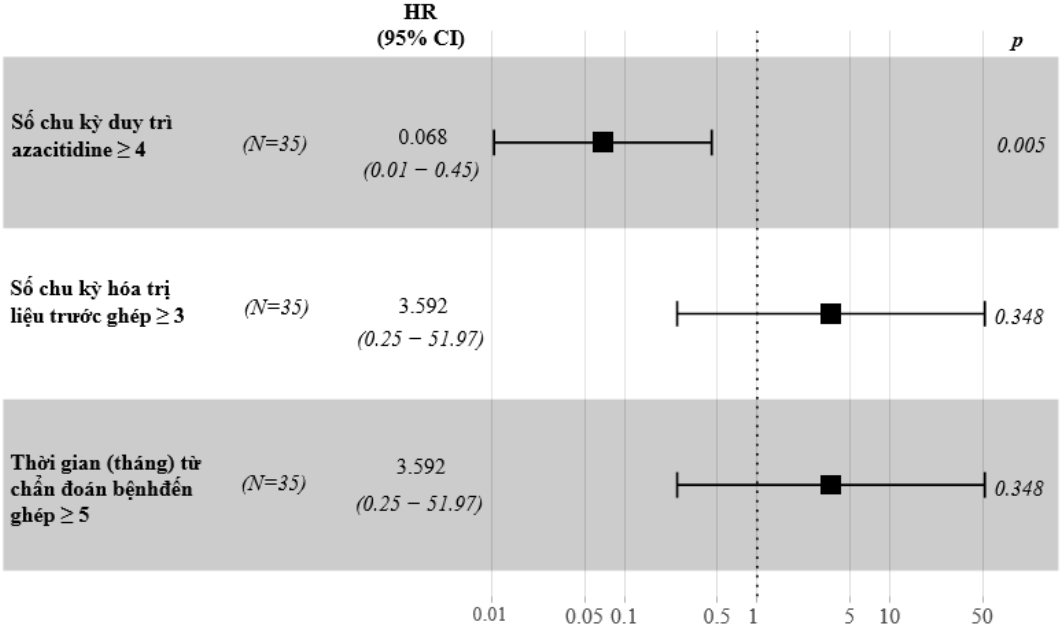
Biểu đồ 3. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tái phát và thời gian sống toàn bộ

Thời gian theo dõi trung vị trong nghiên cứu chúng tôi là 25 (8,6-41,3) tháng. Tỷ lệ sống không tái phát (RFS) tại thời điểm 1 và 2 năm sau ghép là 79,9%. Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) tại thời điểm 1 và 2 năm sau ghép lần lượt là 86,8% và 82,2%.

Bảng 4. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến RFS và OS

Yếu tố	RFS-2 năm	p	OS-2 năm	p
Tuổi				
< 35 tuổi	81,3	0,59	83,6	0,59
≥ 35 tuổi	75,1		80,7	
Chẩn đoán				
AML	76,9	0,77	79,3	0,33
MDS	80		100	
Số phác đồ hóa trị liệu trước ghép				
< 3	94,1	0,03	100	0,01
≥ 3	60,3		63,2	
Thời gian (tháng) từ lúc chẩn đoán bệnh tới lúc ghép				
< 5 tháng	94,1	0,03	100	0,01
≥ 5 tháng	60,3		63	
DRI				
Low	50	0,24	37,5	0,02
Intermediate	79,3		78,6	
High	84,6		100	

Nguy cơ di truyền tế bào (theo ELN+IPSS)				
Nguy cơ thấp	50	0,23	37,5	0,06
Nguy cơ trung bình	85,6		84,6	
Nguy cơ cao	78,6		92,3	
HCT-CI				
< 3	79	0,53	84	0,31
≥ 3	66,7		66,7	
Chẩn đoán trước ghép				
BCCD/MDS mới chẩn đoán đạt CR1	89,2	0,07	100	0,01
AML/MDS tái phát/thứ phát/kháng trị	61,5		60,6	
MRD trước ghép				
Dương	57,1	0,32	44,4	0,04
Âm	66,7		66,7	
Không xác định	86,5		95,7	
Số chu kỳ duy trì azacitidine				
< 4	22,2	0,00	31,3	0,00
≥ 4	88,5		92	
Phác đồ điều kiện hóa				
MAC	88,2	0,14	100	0,01
RIC	65,6		63,1	
Nguồn cho tế bào gốc				
MSD	86,7	0,14	90,9	0,23
Haplo	60		68,6	



Biểu đồ 4. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới RFS

Qua phân tích đơn biến và đa biến, chỉ có yếu tố người bệnh có số chu kỳ duy trì azacitidine ≥ 4 chu kỳ đều có thời gian sống không tái phát (RFS) tốt hơn nhóm còn lại (p < 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho người bệnh AML nhóm tiên lượng trung bình và xấu cũng như MDS nhóm nguy cơ cao. Tái phát vẫn là nguyên nhân chính thất bại sau điều trị ghép tế bào gốc và các liệu pháp điều trị cứu vớt đối với các trường hợp tái phát cho kết quả rất nghèo nàn. Các chiến lược dự phòng sau ghép đã được thử nghiệm như truyền tế bào lympho người cho (DLI), thuốc giảm methyl hóa (HMA), thuốc nhắm trúng đích như TKI, FLT3. Tuy nhiên, hiện tại vẫn chưa có một liệu pháp điều trị tiêu chuẩn nào đề duy trì sau ghép tế bào gốc nhằm giảm tỷ lệ tái phát. Đáng chú ý, azacitidine là chiến lược dự phòng nổi bật được tập trung nghiên cứu nhiều nhất do đặc tính an toàn và có thể giảm tỷ lệ tái phát đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trước đây. Azacitidine là thuốc trung gian nhằm tăng hiệu ứng mảnh ghép chống ung thư (GVL) trực tiếp ở người bệnh AML và MDS, bất kể đột biến sinh học phân tử. Hơn thế nữa, azacitidine có khả năng các tế bào T CD8+ đặc hiệu với khối u, đồng thời tăng hoạt động của các tế bào T điều hòa. Do đó, azacitidine làm tăng hiệu ứng mảnh ghép chống ung thư (GVL) mà không làm tăng nguy cơ GVHD. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam được thực hiện tại Bệnh viện Truyền máu huyết học nhằm bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của điều trị duy trì azacitidine sau ghép tế bào gốc ở người bệnh AML và MDS nhóm nguy cơ cao.

Hiện nay, bằng chứng thuyết phục liên quan đến lợi ích của duy trì azacitidine sau ghép để ngăn ngừa tái phát trong các nghiên cứu trước đây vẫn còn tranh cãi. Gần đây, Oran và cộng sự đã báo cáo kết quả thực hiện một nghiên cứu can thiệp điều trị ngẫu nhiên, pha 3 trên 187 người bệnh AML và MDS nhóm nguy cơ cao từ năm 2009-2017 nhằm đánh giá hiệu quả azacitidine liều thấp duy trì sau ghép tế bào gốc. Kết quả của nghiên cứu đã cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về RFS, OS giữa hai nhóm duy trì azacitidine và nhóm chứng. Tuy nhiên, những kết quả của nghiên cứu này thì khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu khác trên thế giới. Một trong những nguyên nhân, có thể là do đối tượng người bệnh trong nghiên cứu Oran bao gồm cả những người bệnh không đạt lui bệnh trước ghép. Một nguyên nhân khác nữa là do nghiên cứu này được thực hiện bắt đầu từ năm 2009, do đó mà hệ thống tiên lượng người bệnh thiếu nhiều yếu tố tiên lượng bệnh như là đánh giá các đột biến gen có nguy cơ bất lợi dựa vào phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới và đồng thời nghiên cứu này cũng thiếu sự đánh giá vai trò của bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD) trong phân loại nguy cơ tiên lượng bệnh. Chính vì vậy, mà kết quả của nhóm người bệnh không duy trì với azacitidine trong nghiên cứu này tốt hơn đáng kể so với các nghiên cứu trước đây. Hơn thế nữa, kết quả này còn bị ảnh hưởng bởi các sự kiện mong đợi ít xuất hiện trong nhóm chứng. Do đó, nghiên cứu này vẫn chưa thể đưa ra bằng chứng rõ ràng về lợi ích thật sự của liệu pháp duy trì azacitidine sau ghép [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, RFS-2 năm và OS-2 năm lần lượt là 79,9% và 82,2%. So sánh với một nghiên cứu được

thực hiện từ 2005 – 2019 tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học trên 71 người bệnh AML được nhận điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài và không điều trị duy trì sau ghép thì kết quả RFS-2 năm và OS-2 năm tương ứng là 61,3% và 61,6%, cho thấy kết quả của nghiên cứu chúng tôi cải thiện kết cục tốt hơn ở nhóm người bệnh duy trì azacitidine sau ghép [6]. Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn so với một nghiên cứu trên 25 người bệnh AML ở Viện Huyết học-Truyền máu trung ương điều trị ghép tế bào gốc đồng loài với không điều trị duy trì sau ghép với OS-3 năm và DFS- 2 năm tương ứng là 43,2% và 58,7% [7]. Kết quả của chúng tôi cũng gần như tương đồng với kết quả của những nghiên cứu trên thế giới về điều trị duy trì azacitidine sau ghép tế bào gốc đối với người bệnh AML và MDS nhóm nguy cơ cao [8, 9]. Tương tự, tác giả Keruakous và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu tiến cứu trên 49 người bệnh AML nguy cơ cao có 31 người bệnh được nhận điều trị duy trì với azacitidine sau ghép. Nghiên cứu của Keruakous cho thấy tỷ lệ tái phát tại thời điểm 2 năm sau ghép ở nhóm duy trì azactidine (25,81%) tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (22,1%) và thấp hơn so với nhóm chứng (66,67%)($p < 0,005$). Đồng thời trung vị OS của nhóm duy trì azacitidine (27,4 tháng) cũng cao hơn so với nhóm chứng (7,6 tháng) ($p<0,0001$) [9].

Biến cố bất lợi có thể liên quan tới điều trị duy trì azacitidine trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là huyết học và tăng men gan, kết quả này phù hợp với các báo cáo trước đây về độc tính liên quan tới azacitidine sau ghép. Trong đó, có một trường hợp người bệnh có xuất hiện biến cố tăng men gan 4 lần với mức độ 3-4 làm trì hoãn điều trị giữa các chu kỳ. Tuy nhiên, độc tính tăng men gan tự hồi phục và người bệnh đã hoàn tất 10 đợt duy trì azacitidine. Các độc tính khác thường không xuất hiện lặp lại và tự hồi phục. Tỷ lệ cộng dồn GVHD mạn trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 1 năm sau ghép là 34,8. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Oran [5] ở nhóm duy trì azacitidine và không duy trì azacitidine lần lượt là 25,8 và 30,8 có thể là do trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả người bệnh đều được nhận nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi. Một số nghiên cứu được công bố với điều trị duy trì azacitidine sau ghép đã cho thấy tỷ lệ mắc GVHD giảm hoặc không tăng so với nhóm không duy trì [8, 9]. Các nghiên cứu khác về duy trì azacitidine sau ghép với liều lượng và lịch trình tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết người bệnh đều dung nạp được nhiều hơn 3 chu kỳ mà không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống hay làm gia tăng nguy cơ GVHD [10].

Qua kết quả phân tích đơn biến và đa biến, chỉ có duy nhất yếu tố số chu kỳ azacitidine ảnh hưởng tới khả năng tái phát của người bệnh. Người bệnh có số chu kỳ duy trì với azacitidine tối thiểu là 4 chu kỳ thì có thời gian sống không tái phát (RFS) kéo dài hơn (Biểu đồ 1Biểu đồ 4). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của de Lima, người bệnh điều trị với nhiều chu kỳ duy trì azacitidine thì có thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ kéo dài hơn [10]. Trong một nghiên cứu khác, tác giả Maples cũng đã chứng minh những người bệnh có số chu kỳ azacitidine nhiều hơn thì có khả năng sống còn kéo dài hơn [11]. Ngoài ra, lợi ích đáng kể của điều trị kiểm soát bệnh kéo dài với thời gian duy trì azacitidine lên tới 1 năm đã được chứng minh bởi một nghiên cứu gần đây sử dụng azacitidine đường uống (CC-

486) đã cho thấy giảm tỷ lệ tái phát, thời gian bệnh tiến triển và GVHD [12]. Từ đó, đã cho thấy rằng việc điều trị với nhiều chu kỳ azacitidine có thể có lợi ích trong kiểm soát bệnh. Tuy nhiên, việc điều trị duy trì azacitidine dài hạn vẫn còn nhiều khó khăn như là liệu thời gian duy trì bao lâu là phù hợp và chí phí rất tốn kém để duy trì sau ghép. Trong nghiên cứu chúng tôi gần một nửa trường hợp đã phải ngưng điều trị duy trì azacitidine do vấn đề kinh tế. Điều trị duy trì azacitidine vẫn là một thách thức rất lớn hiện tại ở nước ta, do kinh phí điều trị ghép và duy trì sau ghép là một gánh nặng lớn đối với người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Liều thấp azacitidine duy trì sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài ở người bệnh AML và MDS nhóm nguy cơ cao có thể giảm tỷ lệ tái phát, trì hoãn thời gian tái phát và tăng thời gian sống còn của người bệnh mà không làm gia tăng nguy cơ GVHD. Điều trị duy trì tối thiểu 4 chu kỳ azacitidine sau ghép có thể giúp đạt được hiệu quả tối ưu của điều trị duy trì sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sauer, T., et al.,** Treatment strategies in patients with AML or high-risk myelodysplastic syndrome relapsed after Allo-SCT. Bone Marrow Transplant, 2015. 50(4): p. 485-92.
2. **Stomper, J., et al.,** Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. Leukemia, 2021. 35(7): p. 1873-1889.
3. **Choi, J., et al.,** In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia. Blood, 2010. 116(1): p. 129-39.
4. **Keruakous, A.R., et al.,** Azacitidine maintenance therapy post-allogeneic stem cell transplantation in poor-risk acute myeloid leukemia. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2021.
5. **Oran, B., et al.,** A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. Blood Adv, 2020. 4(21): p. 5580-5588.
6. **Nguyễn Hạnh, T.,** Đánh giá hiệu quả và độc tính của các phác đồ điều kiện hóa diệt tủy trước ghép ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy tại bệnh viện truyền máu huyết học. 2020, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
7. **Nguyễn Hữu, C.,** Đánh giá kết quả điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy bằng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài giai đoạn 2012-2015. 2017, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **El-Cheikh, J., et al.,** Low-dose 5-azacytidine as preventive therapy for relapse of AML and MDS following allogeneic HCT. Bone Marrow Transplant, 2017. 52(6): p. 918-921.
9. **Keruakous, A.R., et al.,** Azacitidine Maintenance Therapy Post-Allogeneic Stem Cell Transplantation in Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2023. 16(1): p. 52-60.
10. **de Lima, M., et al.,** Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. Cancer, 2010. 116(23): p. 5420-31.
11. **Maples, K.T., et al.,** Maintenance azacitidine after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies. Leuk Lymphoma, 2018. 59(12): p. 2836-2841.
12. **De Lima, M., et al.,** CC-486 maintenance after stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. 2018. 24(10): p. 2017-2024.

KINH NGHIỆM GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRÊN NGƯỜI BỆNH U NGUYÊN BÀO THẦN KINH NGUY CƠ CAO TẠI MỘT BỆNH VIỆN NHI

Phan Thị Thu Trang[1], Hồ Trần Phương Thảo[1], Nguyễn Đình Văn[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị đa mô thức kèm tự ghép tế bào gốc tạo máu (TGTBGTM) giúp cải thiện tiên lượng u nguyên bào thần kinh (UNBTK) nhóm nguy cơ cao. Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả, khó khăn bước đầu TGTBGTM tại Bệnh Viện Nhi Đồng 2. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu 5 ca UNBTK được TGTBGTM từ 12/2020 - 4/2023. **Kết quả**: TGTBGTM tại đơn vị ghép 2 phòng, áp lực dương, có lọc khí liên tục, 4/8 điều dưỡng đào tạo ghép chuẩn, 2 bác sĩ ghép. Tuổi trung vị người bệnh là 2,8 tuổi (2,4 - 5,1); 20% người bệnh có hóa trị liệu tăng cường sau hóa trị liệu chuẩn hướng ghép để đạt lui bệnh hoàn toàn trước thu thập TBG và ghép; 60% phải huy động TBG với Plerixafor. Không có độc tính nặng trong điều kiện hóa. Biến chứng: 100% giảm bạch cầu hạt và tiểu cầu độ IV; 100% viêm niêm mạc miệng, 40% viêm phổi nặng, 20% có thuyên tắc mạch máu nhỏ ở gan. Ngày hồi phục bạch cầu là 9,6±0,5 ngày; ngày hồi phục tiểu cầu 14 ±4,3 ngày. Thời gian theo dõi trung vị là 11 tháng (2-32 tháng), 4/5 ca đạt lui bệnh. Một ca tử vong sau tái phát liên quan xạ trễ trong đỉnh dịch Covid. **Kết luận:** TGTBGTM UNBTK vẫn có những biến chứng đáng ghi nhận nhưng khả thi tại trung tâm ung bướu BV nhi.

Từ khóa: U nguyên bào thần kinh, tự ghép tế bào gốc tạo máu, biến chứng.

[1]*Khoa Ung Bướu - Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2*

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Thu Trang

Điện thoại: 0979540110

Email: thutrangch2@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 16/9/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

CLINICAL REPORT: AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION FOR HIGH-RISK NEUROBLASTOMA IN THE DEVELOPING WORLD: EXPERIENCE FROM A CHILDREN HOSPITAL

Background: Association of cancer multidisciplinary treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT) has remarkably improved survival of high-risk (HR) neuroblastoma. This research evaluates challenges and effectiveness of ASCT in new transplant unit at Children Hospital No2. **Methods:** A retrospective case series of 5 HR neuroblastoma patients with ASCT from Dec 2020 to Apr 2023. **Result :** ASCT was performed by a team (4 transplant nurses , 4 pediatric nurses and 2 doctors) in an isolated 2 beds-room with a positive pressure and continuous ventilation. The mean age was 2,8 yrs (2,4 – 5,1); 20% of patients received intensive chemotherapy after standard chemotherapy for transplantation to achieve complete remission before stem cell collection and transplantation. 60% had to mobilize stem cell with Plerixafor. No severe toxicity in conditioning regimen. Complications were noted: grade IV neutropenia and thrombocytopenia

(100%); mucositis (100%), severe pneumonia (40%), veno occlusive disease (20%). Time to neutrophil engraftment was 9,6 ± 0,55 days and platelet was 14 ±4,3 days. The median follow-up time was 11 months (2-32 months), 4/5 cases achieved remission. One death from relapse due to late radiation during the peak of the Covid epidemic. **Conclusion**: There are still notable complications in ASCT, but it is feasible at the pediatric oncology center.

Keywords: neuroblastoma, autologous stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thần kinh là loại ung thư thường gặp ở trẻ em đứng thứ 3 và thường gặp nhất ở trẻ trong độ tuổi dưới 2 tuổi. Tại thời điểm chẩn đoán, 50% người bệnh dưới 2 tuổi, 75% dưới 4 tuổi, 90% dưới 10 tuổi, đỉnh của bệnh là 2 tuổi [3], [4].

Ở các nước phát triển, với trẻ mắc u nguyên bào thần kinh nguy cơ thấp, điều trị phối hợp hóa trị - phẫu thuật, tỉ lệ sống sau 5 năm là trên 95%. Với u nguyên bào thần kinh nguy cơ trung bình, tỉ lệ sống của trẻ sau 5 năm có thể đạt 70% với điều trị phối hợp hóa trị - phẫu thuật - xạ trị. U nguyên bào thần kinh nguy cơ cao gồm giai đoạn di căn xa hoặc giai đoạn khu trú nhưng có gen NMYC, tỉ lệ sống sau 5 năm của trẻ khá thấp ngưỡng dưới 20-30% khi chưa có đa phương thức điều trị phối hợp: hóa trị, phẫu thuật, ghép tế bào gốc, xạ trị, điều trị duy trì. Với sự ra đời của ghép tế bào gốc tạo máu, các điều trị trúng đích, tỉ lệ sống 5 năm của nhóm người bệnh này có thể tăng lên 30-60% [9], [10], [11].

Phương pháp tự ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp sử dụng chính tế bào gốc của người bệnh được thu hoạch và lưu trữ trước khi sử dụng hóa trị liệu liều diệt tủy truyền lại cho chính người bệnh. Mục tiêu của phương pháp là tận diệt tế bào ung thư và đồng thời bảo đảm sự tồn tại của những tế bào tủy xương và tế bào miễn dịch của cơ thể.

Tuy nhiên, phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp yêu cầu cao về phương tiện thu thập, lưu trữ tế bào gốc, quy trình ghép tế bào gốc, kĩ thuật, nhân lực và chi phí. Vì vậy, việc thực hiện ghép tế bào gốc thường giới hạn tại các trung tâm chuyên về tế bào gốc và còn hạn chế tại các nước đang phát triển.

Ở Việt Nam, trước đây ghép tế bào gốc tạo máu trên trẻ em thường được thực hiện tại các bệnh viện huyết học chuyên sâu, tuy nhiên, do sự tăng nhanh về các ca u nguyên bào thần kinh trẻ em và nhu cầu phối hợp điều trị, quản lý sau ghép, tự ghép tế bào gốc tạo máu trên trẻ em đang theo xu thế chuyển dịch về đơn vị ung thư nhi tại các bệnh viên nhi.

Từ tháng 12/2020, bệnh viện Nhi Đồng 2 bắt đầu thực hiện kĩ thuật tự ghép tế bào gốc tạo máu trong điều trị u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao với phác đồ điều kiện hóa Busulphan- Melphalan. Huy động tế bào gốc bằng G-CSF hay sử dụng Plerixafor kết hợp G-CFS khi thất bại với lần huy động tế bào gốc trước đó với G-CFS hay số lượng tế bào CD34+/ máu ngoại vi thấp (< 20 tế bào/µL) liên tục, nguy cơ huy động tế bào gốc thất bại.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp tự ghép tế bào gốc tạo máu trên bệnh nhi u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao và những đặc điểm khi thiết lập đơn vị ghép tế bào gốc tạo máu tại bệnh viện nhi đa khoa với những điều kiện giới hạn nhằm giúp các nhà lâm

sàng có thêm dữ liệu thực tế để lựa chọn phương pháp điều trị cho bệnh nhi ung thư.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị của phương pháp tự ghép tế bào gốc tạo máu trên bệnh nhi u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao tại bệnh viện Nhi Đồng 2.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Báo cáo 5 trường hợp tự ghép tế bào gốc tạo máu trên bệnh nhi u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao tại bệnh viện Nhi Đồng 2 và so sánh với y văn.

Người bệnh được huy động tế bào gốc tại Bệnh Viện Truyền Máu Huyết Học bằng G-CSF 10 µg/kg/ngày chia 2 lần, từ N1 cho đến trước lần thu thập tế bào gốc sau cùng. Ngày bắt đầu thu tế bào gốc là N4 hoặc N5 khi CD34+/máu ngoại vi ≥ 20 tế bào/µL.

Huy động tế bào gốc bằng G-CSF kết hợp Plexirafor khi thất bại với lần huy động tế bào gốc trước đó hoặc tiên lượng sẽ thất bại huy động tế bào gốc. Vào N4, sau sử dụng G-CSF nếu CD34+/máu ngoại vi < 20 tế bào/µL, bệnh nhân được tiêm Plerixafor 240µg/kg TDD vào buổi tối (11 giờ trước giờ dự kiến thu thập tế bào gốc). Vào N5, nếu CD34+/máu ngoại vi < 20 tế bào/µL hoặc lượng tế bào gốc thu thập không đủ mục tiêu, bệnh nhân tiếp tục được tiêm Plerixafor 240µg/kg TDD vào buổi tối và thu thập tế bào gốc vào ngày hôm sau nếu CD34+/máu ngoại vi ≥ 20 tế bào/µL. Plerixafor được dùng tối đa 3 liều.

Phác đồ điều kiện hóa được sử dụng là Bu-Mel (Busulfan 12 liều 1 mg/ kg N-7 đến N-3; Melphalan 1 liều 140mg/m^2 nếu trẻ ≥ 3 tuổi; 120mg/m^2 nếu trẻ < 3 tuổi vào N-1). Thực hiện truyền tế bào gốc N 0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 12 năm 2020 đến tháng 4 năm 2023, chúng tôi ghi nhận có 5 trường hợp tự ghép tế bào gốc tạo máu trên bệnh nhi u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao tại bệnh viện Nhi Đồng 2 với các đặc điểm như sau:

Cơ sở vật chất: đơn vị ghép tế bào gốc với 2 phòng, áp lực dương, có lọc khí liên tục, 4-8/8 điều dưỡng đào tạo ghép chuẩn làm việc - trực ca 12 giờ tại box ghép toàn thời gian ghép, 2 bác sĩ đào tạo ghép thường trực, các bs khoa huyết học theo dõi bệnh các ca. Bệnh nhi có 1 thân nhân chăm sóc cố định với bé.

Bảng 1: Đặc điểm của người bệnh trước ghép tế bào gốc

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi lúc chẩn đoán (năm)	2,8 (2,4-5,1)
Giới tính	
Nam	3 (60%)
Nữ	2 (40%)
Đột biến gen MYCN	2 (40%)
Giai đoạn IV	4 (80%)
Xâm lấn tủy xương	2 (40%)
Hóa trị trước ghép	
Hóa trị chuẩn	4 (80%)
Hóa trị bổ sung với Topotecan	1 (20%)

Tình trạng lui bệnh trước ghép	
Hoàn toàn	5 (100%)
Một phần	0

Đặc điểm bệnh nhận trước tự ghép tế bào gốc tạo máu:

Trước khi tiến hành thu thập tế bào gốc, chúng tôi đánh giá đáp ứng điều trị qua sinh thiết tủy xương và PET scan (hay ctscan toàn thân) ghi nhận 100% các ca đều đạt lui bệnh hoàn toàn.

Hầu hết người bệnh thu thập tế bào gốc 1 lần, 1 (20%) trường hợp phải thu thập tế bào gốc lần 2 (lần 1 sử dụng GCFS huy động, lần 2 sử dụng Plerixafor) do người bệnh hóa trị bổ sung 3 đợt Topotecan. Có 3 ca (60%) người bệnh sử dụng Plerixafor đều là nhóm người bệnh có tiên lượng huy động tế bào gốc khó (xâm lấn tủy, thu thập sau hóa trị ≥ 6 đợt). Số lượng tế bào gốc thu thập được trung vị 6,95 $\times 10^6$/kg cân nặng (5,6-9,8). Ngoài ra, có ghi nhận tăng AST/ALT dưới 3 lần ngưỡng ở 40% người bệnh trong điều kiện hóa và tự phục hồi.

Bảng 2: Đặc điểm ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Đặc điểm	Số ca (%)
Thuốc sử dụng lúc thu thập tế bào gốc	
GCSF	2 (40%)
Phối hợp Plerixafor	3 (60%)
Lượng tế bào CD34 sử dụng	6,95 $\times 10^6$/kg cân nặng
Biến chứng trong giai đoạn điều kiện hóa	0
Biến chứng khi truyền tế bào gốc	
Sốt kèm lạnh run	1 (20%)
Sau truyền tế bào gốc	
Ngày hồi phục tế bào gốc trung vị*	9,6 ± 0,55 ngày
Số lần truyền hồng cầu lắng trung vị**	3,2± 0,37 lần
Số ngày hồi phục tiểu cầu trung vị	14 ±4,3 ngày
Số lần truyền tiểu cầu trung vị	4,6± 0,87 lần
Thời gian xuất viện trung vị***	27,8 ±3,7 ngày

**Ngưỡng truyền hồng cầu lắng hb< 7 g/dl*

***Ngưỡng truyền tiểu cầu < 20-25 k/ul*

****Tính từ N-8 nhập viện hóa trị điều kiện hóa trước ghép*

Bảng 3: Biến chứng sớm trong ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Đặc điểm	Số ca (%)
Biến chứng	
Sốt giảm bạch cầu hạt và giảm bạch cầu hạt độ 4	5 (100%)
Viêm niêm mạc miệng (độ 1-2)	5 (100%)
Viêm phổi có hỗ trợ hô hấp	2 (40%)
Viêm ruột	1 (20%)

Điều trị	
Kháng sinh tĩnh mạch lên bậc	4 (80%)
Kháng nấm theo kinh nghiệm	4 (80%)
Nuôi ăn tĩnh mạch *	4 (80%)
Tái hoạt CMV	0
VOD	1 (20%)
Giảm tiểu cầu phục hồi không hoàn toàn sau ghép	1 (20%)

**Thời gian trung vị 7,8± 2,24 ngày*

Theo dõi sau ghép:

Biến chứng thuyên tắc mạch máu nhỏ ở gan (VOD) ghi nhận trên 1 (20%) người bệnh, chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn Seattle và Baltimore, tuổi người bệnh 2,3 tuổi, có tăng men gan ngày 1 sau ghép; VOD xuất hiện ngày 30 sau ghép với các biểu hiện: vàng da, tăng cân, gan to đau, bụng báng, tiểu cầu đã phục hồi giảm ngược mức độ nhẹ 30-40 k/µL, không suy thận và hồi phục sau 10 ngày điều trị hỗ trợ (hạn chế dịch, lợi tiểu, truyền chế phẩm máu), không có điều trị Defibrotide.

Thời gian theo dõi trung vị của người bệnh là 15 ± 5,5 tháng, ca ngắn nhất 2 tháng, ca dài nhất 32 tháng. Thời gian sống không bệnh của nghiên cứu đạt 80%. Một người bệnh tử vong sau tái phát thời điểm 19 tháng theo dõi do xạ trị bị trì hoãn 6 tháng trong đại dịch covid, tái phát bằng xâm lấn hốc mắt, xâm lấn tủy sau xạ trị 4 tháng. Không có người bệnh nào có nhiễm trùng nặng sau ghép.

Bảng 4: Biến chứng muộn trong ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Đặc điểm	Kết quả
Có nhiễm trùng nặng	0
Tái hoạt CMV	0
VOD	1 (20%)
Giảm tiểu cầu phục hồi không hoàn toàn sau ghép *	1 (20%)

**Giảm tiểu cầu phục hồi không hoàn toàn sau ghép ngưỡng 50-110 k/ul*

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm của người bệnh trước ghép tế bào gốc

Các người bệnh trong nhóm nghiên cứu có tuổi từ 2,4 đến 5,1 tuổi với tuổi trung bình 3,8, tuổi trung vị là 2,8 tương tự kết quả trong nghiên cứu của Bùi Ngọc Lan, Nguyễn Thị Kim Hoa [1], [2]. Trong 5 ca được báo cáo có 3 ca kèm xâm lấn tủy xương và 2 ca NMYC dương tính, kết quả phù hợp các nghiên cứu trước đây [2], [4], [14] cho thấy tủy xương là cơ quan di căn thường nhất trong u nguyên bào thần kinh. 100 % người bệnh đạt lui bệnh hoàn trước thu thập tế bào gốc là yếu tố giúp tăng hiệu quả của ghép tế bào gốc như một số nghiên cứu cho thấy đáp ứng lui bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng trong ghép tế bào gốc [2], [5]. Có 60% người bệnh phải dùng thuốc huy động tế bào gốc Plerixafor do dự kiến thất bại hoặc thất bại thật sự khi huy động tế bào gốc với GCSF. Trên các người bệnh này, huy động tế bào gốc được thực hiện sau hơn 6 đợt hóa trị do kém đạt đáp ứng lui bệnh trên sinh thiết tủy ở các chu kỳ trước. Kết quả này phần nào định hướng các bác sĩ lâm sàng cân nhắc lên phác

đồ sớm, tránh hóa trị kéo dài, càng nặng nề thêm tình trạng khó huy động tế bào gốc.

Như vậy, các ca trong báo cáo đều có những đặc điểm trước ghép phù hợp với các nghiên cứu khác và không có ca bị phản ứng nghiêm trọng lúc truyền tế bào gốc.

Hồi phục mảnh ghép

Sau ghép, thời gian trung vị hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu lần lượt là 9,6±0,55 ngày và 14±4,3 ngày; số lần trung vị truyền tiểu cầu và hồng cầu lắng lần lượt là 4,6±0,87 lần và 3,2±0,37 lần. Như vậy, thời gian hồi phục mảnh ghép trung vị của chúng tôi ngắn hơn kết quả của tác giả Nguyễn Thị Kim Hoa với thời gian trung vị hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu lần lượt là 15±6,9 ngày và 20±7,3 ngày, tế bào CD34 trung vị $5,5\times10^6$/kg cân nặng. Điều này cũng phù hợp với nhận định về mối tương quan giữa số lượng tế bào CD34 và thời gian hồi phục mảnh ghép, thời gian hồi phục mảnh ghép nhanh hơn nếu số lượng tế bào gốc cao [2], [14].

Biến chứng sau ghép

Tuy số lượng các ca được báo cáo ít nhưng các biến chứng thường gặp trong ghép tế bào gốc tạo máu gần như đầy đủ trong đó có biến chứng thuyên tắc mạch máu trong gan (VOD), đây là biến chứng thường gặp trên người bệnh ghép tế bào gốc có sử dụng BuMel trong phác đồ điều kiện hóa với tỉ lệ 11%- 30% [6], [7] với các yếu tố nguy cơ như người bệnh nhỏ tuổi (< 6,7 tuổi) và hồi phục mảnh ghép sớm. Đây là biến chứng nặng liên quan 5% nguyên nhân gây tử vong ở người bệnh ghép và 50% người bệnh VOD nặng trong 100 ngày đầu sau ghép sẽ tử vong [15]. Người bệnh có biến chứng VOD trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp đặc điểm tuổi nhỏ và hồi phục mảnh ghép sớm.

Biến chứng giảm bạch cầu hạt nặng, viêm loét miệng là hai biến chứng thường gặp nhất, kết quả này tương tự tác giả Jin Jan và Saadiya Khan [8], [14]. Từ đây có thể cho thấy kiểm soát biến chứng sau ghép tế bào gốc là một yếu tố cần quan tâm hàng đầu.

Kết quả điều trị

Với 100% người bệnh hồi phục mảnh ghép và đạt lui bệnh cho thấy hiệu quả của phương pháp tự ghép tế bào gốc tạo máu trong điều trị. 80% người bệnh vẫn còn sống tương tự kết quả của các tác giả Nguyễn Thị Kim Hoa (77,3%), 1 (20%) người bệnh tái phát tủy xương và tử vong do trì hoãn thời gian xạ trị, người bệnh này cũng là người bệnh có biến chứng VOD và chậm hồi phục sau ghép. Một số nghiên cứu cho rằng tự ghép tế bào gốc chỉ giúp cải thiện EFS mà không cải thiện OS [11],[12] do vậy nghiên cứu cần thêm thời gian để đánh giá hiệu quả đầy đủ.

Từ các kết quả trên cho thấy, mặc dù số người bệnh nghiên cứu của chúng tôi còn quá nhỏ nhưng cũng phản ánh được hiệu quả bước đầu của ghép tế bào gốc trên người bệnh u nguyên bào thần kinh và tính khả thi của phương pháp để có thể triển khai một đơn vị ghép không thường trực tại các khoa ung bướu nhi với nhân lực được đào tạo chuẩn củng các nhóm nhân viên khoa tham gia hỗ trợ.

V. KẾT LUẬN

Tự ghép tế bào gốc tạo máu trên u nguyên bào thần kinh trẻ em vẫn có những biến chứng đáng ghi nhận nhưng khả thi tại trung tâm ung bướu Bệnh viện nhi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Ngọc Lan và cộng sự** (2022). Một số đặc điểm di căn của bệnh u nguyên bào thần kinh tại bệnh viện Nhi Trung Ương. Tạp chí nhi khoa, 15, 2&3.
2. **Nguyễn Thị Kim Hoa** (2022) "Tính linh động và hiệu quả của việc sử dụng hóa chất liều cao kèm ghép tế bào gốc tự thân trong điều trị bệnh lí u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao tại bệnh viện Nhi Trung Ương Huế". Báo cáo tại Hội nghị Ung Thư toàn quốc.
3. **Tô Thùy Nhi và cộng sự.** (2018), "Kết quả điều trị U nguyên bào thần kinh tại Bệnh Viện Nhi Đồng 2", Ung thư học Việt Nam, 2, tr. 43-48.
4. **American Cancer Society's (ACS) publication** (2020), Neuroblastoma - Childhood: Statistics, https://www. cancer.net/ cancer-types/ neuroblastoma-childhood/ statistics, all accessed January - 2020.
5. **Barr EK, Laurie K, Wroblewski K, Applebaum MA, Cohn SL.** (2020). Association between end-induction response according to the revised International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) and outcome in high-risk neuroblastoma patients. Pediatr Blood Cancer. 67: e28390
6. **Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, et al.** (2005). A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 90:1396–404
7. **Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al.** (2012). Defibrotide for prophylaxis of hepatic venoocclusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 379:1301–9.
8. **Jin Y., Li J., Yang J., Cao Y., Li Zh., Li Zh. et al.** (2022). Analysis of the efficacy of autologous peripheral blood stem cell transplantation in high risk neuroblastoma. 19(11):1715-1723.
9. **Julie R. Park Angelika E. b, Huib C.** (2010), "Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment", Hematol Oncol Clin N Am, 24, pp. 65-86.
10. **Kunanya S., Piti T., Patcharee K., Napat L., Nattee N., Kleebsabai S. et al.** (2022). Treatment outcomes of high dose chemotherapy plus cell rescue in high risk neuroblatoma patients in Thailand. Clin Exp Pediatr Vol.65, No 9, 453-458.
11. **Navin R. P., Mark A. A., Samuel L. V., Katherine K. M., L. Peter F. A., et al.** (2015), "Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma", J Clin Oncol, 33, pp. 3008-3017.
12. **Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al.** (2009).Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol; 27: 1007-13.
13. **Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD, et al.** (2019) Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. Jama; 322: 746-55
14. **Saadiya K., Khulood A. A., Khawar S., Awatif A., Amal A., Ali A., et al.** (2021) Pediatric high risk neuroblastoma with autologous stem cell transplant- 20 years of experience. International Journal of pediatrics and adolescent medicine 8, pp. 253-257.
15. **Tal S., Evelio P. A., Tiffany F L., Meredith S. I., Mohammed E., Ami V. D. et al.** (2020). Veno occlusive disease after high dose busulfan melphalan in neuroblastoma. Bone Marrow Transplant, 55(3) pp. 531-537.

BƯỚC ĐẦU NHẬN XÉT VỀ CHUYỂN ĐỔI NHÓM MÁU Ở BỆNH NHÂN GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI TỪ MÁU NGOẠI VI KHÔNG PHÙ HỢP NHÓM MÁU VỚI NGƯỜI CHO

Đàm Thị Nguyệt[1], Nguyễn Quang Tùng[1], Hoàng Thị Thanh Nga[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Theo dõi chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho có vai trò quan trọng trong việc đánh giá mọc mảnh ghép dòng hồng cầu và phát hiện sớm biến chứng để đưa ra phương án điều trị cần thiết. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nhận xét về thời điểm và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến việc chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho. **Đối tượng nghiên cứu:** 17 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài từ máu ngoại vi có bất đồng nhóm máu ABO và/hoặc bất đồng kháng nguyên hồng cầu khác ngoài hệ ABO với người cho gồm có 12 bệnh nhân lơ xê mi cấp, 3 bệnh nhân suy tủy xương và 2 bệnh nhân u lympho tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương từ tháng 8/2022 đến tháng 4/2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng kĩ thuật gelcard để xác định nhóm máu ABO và 21 kháng nguyên hồng cầu khác ngoài hệ ABO của bệnh nhân và người cho, xác định các kháng nguyên bất đồng, truyền máu phù hợp và theo dõi các kháng nguyên bất đồng định kì hàng tuần. **Kết quả:** Thời gian trung bình chuyển đổi kháng nguyên của hệ ABO và các kháng nguyên Jk^a, Jk^b, Le^a, M, N, P_1, c, E, Mi^a lần lượt là 37,3 ngày; 23,3 ngày; 21 ngày; 10,5 ngày; 11,2 ngày; 10,5 ngày; 21 ngày; 30,6 ngày; 10,5 ngày và 7 ngày. Chưa thấy có sự ảnh hưởng của các yếu tố như phác đồ điều kiện hóa trước ghép, bất đồng giới tính, mức độ hòa hợp HLA, bất đồng nhóm máu ABO giữa người cho và người nhận đến thời gian chuyển đổi nhóm máu. **Kết luận:** Thời gian chuyển đổi kháng nguyên Rh (E), Lewis (Le^a), MNS (M, N, Mi^a) diễn ra sớm hơn các kháng nguyên khác. Do đó có thể sử dụng các kháng nguyên của các hệ nhóm máu này để theo dõi, đánh giá việc mọc mảnh ghép dòng hồng cầu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài từ máu ngoại vi không phù hợp nhóm máu giữa bệnh nhân và người cho.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc đồng loài từ máu ngoại vi, bất đồng nhóm máu, chuyển đổi nhóm máu

[1]*Đại học Y Hà Nội*
[2]*Viện Huyết học Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Đàm Thị Nguyệt
ĐT: 0354130053
Email: dam.nguyet.124@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 29/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

FIRST STEP COMMENTS ON THE BLOOD GROUP CONVERSION IN ALLOGENIC PERIPHERAL STEM CELL TRANSPLANTATION PATIENTS WITH BLOOD GROUP INCOMPATIBILITY

Background: Monitoring of blood group conversion in allogeneic stem cell transplantation patients with in blood group incompatibility plays an important role in assessing engraftment and early detection of post-transplant complications, thereby providing necessary

treatment for the patients. **Objectives:** Comment on the time and analysis of some factors affecting blood group conversion in allogeneic stem cell transplantation patients with incompatible blood group. **Subjects:** 17 patients with allogeneic peripheral stem cell transplantation with ABO blood group incompatibility and/or other erythrocyte antigens incompatibility, including 12 patients with acute leukemia, 3 patients with severe aplastic anemia and 2 patients with lymphoma, at National Institute of Hematology and Blood Transfusion from August 2022 to April 2023. **Methods:** Using gelcard technique to assess ABO blood group and 21 other erythrocyte antigens of patients and donors, and identify incompatible antigens. The patients were then transfused with matched blood group units and were monitored for changes in antigens expression weekly. **Results:** The time of blood group conversion of ABO system was 37.3 days, the data for other antigens including Jk^a, Jk^b, Le^a, M, N, P_1, c, E, Mi^a was 23.3 days; 21 days; 10.5 days; 11.2 days; 10.5 days; 21 days; 30.6 days; 10.5 days and 7 days, respectively. We have not found any correlation between factors such as pre-transplant conditioning regimen, gender incompatibility, HLA incompatibility, ABO blood group incompatibility and time of blood group conversion. **Conclusion:** The blood group conversion time of Rh(E), Lewis (Le^a), and MNS (M, N, Mi^a) antigens takes place earlier than other antigens. Therefore, it is possible to use the antigens of these blood group systems to monitor and evaluate the red cell engraftment in allogeneic peripheral stem cell transplantation patients with blood group incompatibility.

Keywords: Allogeneic peripheral stem cell transplantation, blood group incompatibility, blood group conversion

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bất đồng nhóm máu là một trong những yếu tố ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả của quá trình ghép. Gần 30-50% ca ghép tế bào gốc đồng loài có bất đồng nhóm máu ABO giữa bệnh nhân và người cho, trong số đó có 10-15% bệnh nhân gặp phải tình trạng tan máu đáng kể trên lâm sàng (1,2), 7,5% bệnh nhân có bất đồng ABO chính yếu phát triển bất sản dòng hồng cầu đơn thuần (3)... Bất đồng kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO cũng gây ra các biến chứng miễn dịch với tỉ lệ <10% (4–6). Xét nghiệm mảnh ghép sau ghép tế bào gốc đồng loài trước nay được tập trung chủ yếu vào 2 dòng tế bào là dòng lympho và dòng tủy, tuy nhiên có khá nhiều biến chứng liên quan đến mọc mảnh ghép dòng hồng cầu, vậy nên việc đánh giá hiện tượng khảm dòng hồng cầu cũng được đặt ra (7). Hiện nay, trên thế giới có nhiều phương pháp đánh giá mọc mảnh ghép dòng hồng cầu và một số nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng đánh giá chuyển đổi kháng nguyên hồng cầu bằng phương pháp ngưng kết ống nghiệm là phương pháp rẻ tiền và khả thi cho bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho (8,9). Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: "Nhận xét về thời điểm và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến việc chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài từ máu ngoại vi không phù hợp nhóm máu với người cho".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được ghép tế bào gốc đồng loài từ máu ngoại vi có bất đồng nhóm máu với người cho tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương từ 01/08/2022 đến 01/04/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh.

2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Thực hiện các xét nghiệm định nhóm máu hệ ABO và xác định kháng nguyên hồng cầu hệ nhóm máu Rh (D, C, c, E, e), Lewis (Le^a, Le^b), Kell (K, k), Kidd (Jk^a, Jk^b), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), P1PK (P_1) cho bệnh nhân và người cho.

Bước 2: Chọn những bệnh nhân có bất đồng hệ nhóm máu ABO và/hoặc một số kháng nguyên hồng cầu của các hệ nhóm máu Rh (D, C, c, E, e), Lewis (Le^a, Le^b), Kell (K, k), Kidd (Jk^a, Jk^b), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), P1PK (P_1) với người cho để tham gia vào nghiên cứu.

Bước 3: Thực hiện các xét nghiệm theo dõi sau ghép: Xét nghiệm kháng nguyên bất đồng với người cho hàng tuần cho đến khi mọc mảnh ghép hoàn toàn.

- Định nhóm máu ABO, Rh (D).

- Xét nghiệm xác định kháng nguyên hồng cầu của các hệ Rh (C, c, E, e), Lewis (Le^a, Le^b), Kell (K, k), Kidd (Jk^a, Jk^b), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), P1PK (P_1).

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá

Thời gian chuyển đổi nhóm máu: Là ngày đầu tiên xuất hiện kháng nguyên hồng cầu của người cho trong máu bệnh nhân (8).

Thời gian chuyển đổi nhóm máu hoàn toàn: Là thời điểm chỉ phát hiện một quần thể hồng cầu mang đặc điểm kháng nguyên của người cho (10). Do thời gian nghiên cứu của chúng tôi ở từng bệnh nhân trong khoảng từ 14 đến 180 ngày và chỉ có 4 bệnh nhân có sự chuyển đổi kháng nguyên hoàn toàn nên chúng tôi không đưa tiêu chuẩn này vào nghiên cứu.

2.5. Hóa chất dùng trong nghiên cứu

Xét nghiệm định nhóm máu hệ ABO, Rh(D):

- Gelcard ABO, Rh(D) Forward & Reverse Grouping Card with Autocontrol của hãng Tulip Ấn Độ.

- Hồng cầu mẫu của Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

Xét nghiệm xác định kháng nguyên hồng cầu của các hệ Rh (C, c, E, e), Lewis (Le^a, Le^b), Kell (K, k), Kidd (Jk^a, Jk^b), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), P1PK (P_1): Kháng huyết thanh của hãng CE, Đức và Sanquin, Hà Lan.

2.6. Các kĩ thuật xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu

Kĩ thuật gelcard/ scangel xác định hệ nhóm máu ABO, Lewis, Kell, Kidd, MNS, Lutheran, Duffy, P1PK.

2.7. Xử lí số liệu trong nghiên cứu: Sử dụng phần mềm Excel 2019, SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm huyết học học và sự chuyển đổi nhóm máu của bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu

3.1.1. Sự chuyển đổi nhóm máu hệ ABO

Trong số 17 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu có 8 bệnh nhân nam (47,1%) và 9 bệnh nhân nữ (52,9%); có 12 bệnh nhân lơ xê mi cấp (70,6%), 3 bệnh nhân suy tủy xương (17,6%) và 2 bệnh nhân u lympho (11,8%).

Bảng 1. Thời gian chuyển đổi nhóm máu của hệ ABO

Loại bất đồng	Số bệnh nhân có chuyển đổi nhóm máu	Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình (ngày)	Khoảng dao động (ngày)
Bất đồng chính yếu	2/4	56	
Bất đồng thứ yếu	3/4	23,3	14-35
Bất đồng 2 chiều	1/1	42	
Tổng	6/9	37,3	14-56

Nhận xét: Có 9 bệnh nhân có bất đồng nhóm máu ABO (chiếm 52.9%), trong đó bất đồng chính yếu có 4 bệnh nhân (23,5%), bất đồng thứ yếu có 4 bệnh nhân (23,5%), bất đồng hai chiều chỉ có 1 bệnh nhân (5,9%). Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình của hệ ABO là 37,3 ngày (14-56 ngày). Trong đó, nhóm bệnh nhân bất đồng ABO chính yếu chuyển đổi vào ngày thứ 56, nhóm bất đồng thứ yếu là 23,3 ngày, nhóm bất đồng nhóm máu 2 chiều chuyển đổi vào ngày thứ 42.

3.1.2. Sự chuyển đổi nhóm máu các hệ khác ngoài hệ ABO

Bảng 2. Thời gian chuyển đổi kháng nguyên của các hệ nhóm máu ngoài hệ ABO

Kháng nguyên bất đồng	Số bệnh nhân chuyển đổi kháng nguyên	Thời gian chuyển đổi kháng nguyên trung bình (ngày)	Khoảng dao động (ngày)
Jk^a	3/3	23,3	7-42
Jk^b	3/3	21	14-28
Le^a	4/5	10,5	7-14
M	5/5	11,2	7-21
N	2/2	10,5	7-14
Mi^a	1/1	7	
c	5/5	30,6	7-90
E	4/4	10,5	7-21
P_1	2/2	21	14-28

Nhận xét: Các kháng nguyên bất đồng ngoài hệ ABO của bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài với người cho gồm có Jk^a, Jk^b, Le^a, M, N, Mi^a, c, E, P_1 lần lượt gặp ở 3, 3, 5, 5, 2, 1, 5, 4 và 2 bệnh nhân. Thời gian chuyển đổi các kháng nguyên Jk^a, Jk^b, Le^a, M, N, Mi^a, c, E, P_1 lần lượt là 23,3 ngày; 21 ngày; 10,5 ngày; 11,2 ngày; 10,5 ngày; 7 ngày; 30,6 ngày; 10,5 ngày và 21 ngày.

3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự chuyển đổi nhóm máu

Bảng 3. Thời gian chuyển đổi nhóm máu ở các nhóm phác đồ điều kiện hóa

Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình	Phác đồ diệt tủy	Phác đồ giảm liều	p
ABO (n=6)	42 (n=5)	14 (n=1)	0,16
Kidd (n=6)	22,2 (n=6)		
Lewis (n=4)	10,5 (n=4)		

MNS (n=8)	10,5 (n=6)	10,5 (n=2)	
Rh (n=9)	34,4 (n=5)	7 (n=4)	0,35
P1PK (n=2)	21 (n=2)		

Nhận xét: So sánh thời gian chuyển đổi trung bình của các hệ nhóm máu ABO, Kidd, Lewis, MNS, Rh, P1PK không có sự khác biệt giữa nhóm phác đồ diệt tủy và phác đồ giảm liều (p>0,05).

Bảng 4. Thời gian chuyển đổi nhóm máu ở 2 nhóm bất đồng và không bất đồng giới tính giữa bệnh nhân và người cho

Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình	Có bất đồng	Không bất đồng	p
ABO (n=6)	28 (n=2)	32 (n=4)	0,42
Kidd (n=6)	24,5 (n=4)	17,5 (n=2)	0,63
Lewis (n=4)	10,5 (n=2)	10,5 (n=2)	
MNS (n=8)	7 (n=1)	11.1 (n=7)	0,53
Rh (n=9)	31,7 (n=3)	11.1 (n=6)	0.52
P1PK (n=2)	14 (n=1)	28 (n=1)	

Nhận xét: So sánh thời gian chuyển đổi trung bình của các hệ nhóm máu ABO, Kidd, Lewis, MNS, Rh, P1PK không có sự khác biệt giữa nhóm có bất đồng và nhóm không bất đồng giới tính giữa bệnh nhân và người cho (p>0,05).

Bảng 5. Thời gian chuyển đổi nhóm máu ở 2 nhóm hòa hợp HLA không hoàn toàn và hoàn toàn giữa bệnh nhân và người cho

Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình	Hòa hợp HLA không hoàn toàn	Hòa hợp HLA hoàn toàn	p
ABO (n=6)	37,8 (n=5)	35 (n=1)	0,9
Kidd (n=6)	25,2 (n=5)	7 (n=1)	0,41
Lewis (n=4)	10,5 (n=2)	10,5 (n=2)	
MNS (n=8)	11,1 (n=5)	9,3 (n=3)	0,87
Rh (n=9)	23,3 (n=3)	20,9 (n=6)	0,8
P1PK (n=2)	28 (n=1)	14 (n=1)	

Nhận xét: So sánh thời gian chuyển đổi trung bình của các hệ nhóm máu ABO, Kidd, Lewis, MNS, Rh, P1PK không có sự khác biệt giữa nhóm hòa hợp HLA không hoàn toàn và nhóm hòa hợp HLA hoàn toàn giữa bệnh nhân và người cho (p>0,05).

Bảng 6. Thời gian chuyển đổi nhóm máu ở 2 nhóm bất đồng và không bất đồng nhóm máu ABO giữa bệnh nhân và người cho

Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình	Không bất đồng ABO	Có bất đồng ABO	p
Kidd (n=6)	22,2 (n=6)		
Lewis (n=4)	10,5 (n=2)	10,5 (n=2)	
MNS (n=8)	14 (n=2)	9,3 (n=6)	0,62
Rh (n=9)	8,8 (n=4)	31,1 (n=5)	0,52
P1PK (n=2)		21 (n=2)	

Nhận xét: So sánh thời gian chuyển đổi trung bình của các hệ nhóm máu Kidd, Lewis, MNS, Rh, P1PK không có sự khác biệt giữa nhóm không bất đồng và nhóm có bất đồng nhóm máu ABO giữa bệnh nhân và người cho (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

Trong 17 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài, có 8 bệnh nhân nam (47,1%), 9 bệnh nhân nữ (52,9%) với 12 bệnh nhân lơ xê mi cấp (70,6%), 3 bệnh nhân suy tủy xương (17,6%), và 2 bệnh nhân u lympho (11,8%).

Về sự chuyển đổi nhóm máu ABO: Trong 17 bệnh nhân, có 9 bệnh nhân có bất đồng nhóm máu ABO với người nhận, bất đồng chính yếu có 4 bệnh nhân, bất đồng thứ yếu có 4 bệnh nhân, bất đồng hai chiều chỉ có 1 bệnh nhân. Thời gian trung bình chuyển đổi hệ nhóm máu ABO là 37,3 ngày. Trong đó, nhóm bất đồng ABO thứ yếu chuyển đổi sớm nhất là 23,3 ngày, sau đó là nhóm bất đồng 2 chiều chuyển đổi vào ngày thứ 42 và muộn nhất là nhóm bệnh nhân bất đồng chính yếu vào ngày thứ 56. Đúng vậy, trong bất đồng nhóm máu chính yếu, cơ thể bệnh nhân có kháng thể chống lại hồng cầu người cho, khả năng mọc mảnh ghép dòng hồng cầu cũng như sự chuyển đổi nhóm máu xảy ra chậm hơn đáng kể so với bất đồng nhóm máu thứ yếu và không bất đồng. Ngoài ra các kháng thể tự nhiên trong cơ thể bệnh nhân chống lại hồng cầu người cho cũng tồn tại khá lâu dài tương tác với hồng cầu mới sinh mang kháng nguyên mới của người cho, vì vậy chỉ khi nào kháng thể này được trung hòa hết theo thời gian thì nhóm máu của bệnh nhân mới hoàn toàn chuyển đổi (2,11). Tuy nhiên, theo nghiên cứu của tác giả Yildirim và công sự (2004) (8) nghiên cứu trên 28 bệnh nhân trong đó có 3 bệnh nhân bất đồng chủ yếu, 8 bệnh nhân bất đồng thứ yếu và đã đưa ra thời gian chuyển đổi nhóm máu của cả 3 nhóm bất đồng nhóm máu ABO là 90 ngày (45-160 ngày), trong đó nhóm bất đồng chính yếu là 57 ngày (45-73 ngày), nhóm bất đồng thứ yếu 96 ngày (45-73 ngày). Sự khác nhau ở kết quả của chúng tôi với nghiên cứu của Yildirim có thể do cỡ mẫu của cả 2 nghiên cứu đều khá nhỏ.

Về sự chuyển đổi các nhóm máu khác ngoài hệ ABO: Các kháng nguyên bất đồng ngoài hệ ABO của bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài với người cho gồm có Jk^a, Jk^b, Le^a, M, N, Mi^a, c, E, P_1 gặp với tần suất lần lượt là 17,6%; 17,6%; 29,4%; 35,3%; 29,4%; 35,3%; 5,9%; 29,4%; 23,5% và 11,8%. Trong đó, mỗi bệnh nhân bất đồng từ 1 đến 4 kháng nguyên và tỉ lệ bất đồng kháng nguyên M hay gặp nhất, gặp ở 6 bệnh nhân với xác suất 35,3%. Các kháng nguyên bất đồng này khác với các kháng nguyên bất đồng ở nghiên cứu của tác giả Yildirim và các cộng sự (8) gồm K, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, sự khác nhau này là do phân bố địa lý khác nhau, kiểu gen của các hệ nhóm máu khác nhau, dẫn đến bất đồng kháng nguyên giữa bệnh nhân và người cho khác nhau, do vậy kế hoạch truyền máu, theo dõi chuyển đổi các kháng nguyên khác nhau.Thời gian trung bình chuyển đổi của các kháng nguyên Jk^a, Jk^b, Le^a, M, N, Mi^a, c, E, P_1 lần lượt là là 23,3 ngày; 21 ngày; 10,5 ngày; 11,2 ngày; 10,5 ngày; 7 ngày; 30,6 ngày; 10,5 ngày và 21 ngày. So sánh với kết quả nghiên cứu của

tác giả Yildirim và các cộng sự (8) với thời gian xuất hiện kháng nguyên người cho của các kháng nguyên K, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, kháng nguyên hệ Rh lần lượt là 42 ngày, 46 ngày, 33 ngày, 28 ngày, 28 ngày, 24 ngày; do vậy, ta có thể thấy có sự tương đồng ở thời gian trung bình chuyển đổi các kháng nguyên Jk^a, Jk^b của 2 nghiên cứu. Ngoài ra, thời gian chuyển đổi kháng nguyên Rh (E), Lewis (Le^a), MNS (M, N, Mi^a) trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy là sớm hơn các kháng nguyên khác nhưng theo nghiên cứu của Yilridim có chỉ ra rằng sự xuất hiện kháng nguyên được tìm thấy đầu tiên ở hệ nhóm máu Rh và Kidd, nguyên nhân là do sự bất đồng kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân và người cho giữa 2 nghiên cứu có sự khác nhau. Trong y văn, chỉ có vài nghiên cứu về chuyển đổi kháng nguyên hồng cầu, chủ yếu trong số đó bao gồm số lượng nhỏ kháng nguyên khác biệt.

Về các yếu tố ảnh hưởng đến sự chuyển đổi nhóm máu: Do cỡ mẫu nhỏ nên thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình của hệ ABO và các hệ nhóm máu khác ngoài hệ ABO giữa các nhóm như nhóm phác đồ điều kiện hóa diệt tủy và phác đồ giảm liều, nhóm không bất đồng và có bất đồng giới tính, hòa hợp HLA không hoàn toàn và hoàn toàn, nhóm không bất đồng và có bất đồng nhóm máu ABO có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Tác giả Yanagisawa và các cộng sự (9) có chỉ ra các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả ghép cũng có thể ảnh hưởng đến mọc mảnh ghép dòng hồng cầu như là: tuổi, bệnh nền trước khi vào ghép, việc áp dụng phác đồ điều kiện hóa giảm liều ở bệnh nhân có bất đồng nhóm máu ABO, các tương bào của bệnh nhân có thể còn sót lại có thể gây ảnh hưởng xấu đến quá trình tạo hồng cầu, bất đồng nhóm máu ABO và hiệu giá kháng thể chống A/B cao trước ghép có thể liên quan đến biến chứng bất sản dòng hồng cầu đơn thuần... Trên thế giới, cũng chưa có một nghiên cứu nào chỉ ra được các yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê về các yếu tố ảnh hưởng đến sự chuyển đổi nhóm máu vì hầu kết các các nghiên cứu đều chỉ ra cỡ mẫu của họ chưa đủ lớn.

V. KẾT LUẬN

Qua những kết quả nghiên cứu và bàn luận, bước đầu chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Thời gian chuyển đổi kháng nguyên Rh (E), Lewis (Le^a), MNS (M, N, Mi^a) diễn ra sớm hơn các kháng nguyên khác. Do đó có thể sử dụng các kháng nguyên của các hệ nhóm máu này để theo dõi, đánh giá việc mọc mảnh ghép dòng hồng cầu và phát hiện sớm biến chứng ở bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu giữa bệnh nhân và người cho.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, Branch D, Spruce W, Sniecinski I, et al**. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 1986 Jan 1;67(1):177–81.
2. **Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P**. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2011 Sep;46(9):1167–85.

3. **Little A, Akbarzad-Yousefi A, Anand A, Diaz Burlinson N, Dunn PPJ, Evseeva I, et al**. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. Int J Immunogenet. 2021 Apr;48(2):75–109.
4. **Ting A, Pun A, Dodds A, Atkinson K, Biggs J**. Red cell alloantibodies produced after bone marrow transplantation. Transfusion (Paris). 1987 Mar;27(2):145–7.
5. **de la Rubia J, Arriaga F, Andreu R, Sanz G, Jimenez C, Vicente A, et al**. Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? Transfusion (Paris). 2001 Jan;41(1):106–10.
6. **Abou-Elella A, Camarillo T, Allen M, Barclay S, Pierce J, Holland H, et al**. Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. Transfusion (Paris). 1995 Nov;35(11):931–5.
7. **Khan F, Agarwal A, Agrawal S**. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. Bone Marrow Transplant. 2004 Jul 1;34(1):1–12.
8. **Yıldırım I, Özer Y, Yüksel MK, Arat M, Arslan Ö**. Erythrocyte antigen and reticulocyte engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004 Aug 1;34(4):351–5.
9. **Yanagisawa R, Nakazawa H, Nishina S, Saito S, Shigemura T, Tanaka M, et al**. Investigation of risk factors associated with erythrocyte engraftment after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant [Internet]. 2021 Jun [cited 2023 Jun 27];35(6). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.14300
10. **Enric Carreras CD**. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.
11. **Chan EH, Christofer T, Lim ST, Tan LK, Poon M**. Evaluation of Blood Group Conversion Following ABO-Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT). Blood. 2014 Dec 6;124(21):1557.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHÁC ĐỒ VTD KẾT HỢP GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ ĐA U TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Tôn Thất Minh Trí[1], Thân Thị Thu Hằng[2], Lê Phan Minh Triết[2], Đặng Trần Hữu Hiếu[1], Phạm Thị Ngọc Phương[1], Võ Thế Hiếu[1]

TÓM TẮT

Đa u tủy xương là một bệnh lý ác tính của dòng tương bào. Hóa trị liệu toàn thân vẫn là phương pháp điều trị cơ bản bước đầu để đạt được lui bệnh. Việc ứng dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đã cải thiện đáng kể tỷ lệ lui bệnh, góp phần kéo dài thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh. **Mục tiêu:** Khảo sát một số đặc điểm bệnh đa u tủy xương; đánh giá hiệu quả của phác đồ VTD (Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone) và kết hợp một số trường hợp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị bệnh đa u tủy xương. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang, 31 người bệnh mới chẩn đoán được điều trị. Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0 và Excel 2010. **Kết quả:** Tỷ lệ nam/nữ là 1/1,07, tuổi trung bình lúc được chẩn đoán là 60±8,1 (38-73) tuổi; 38,7% người bệnh thuộc nhóm nguy cơ thấp, 35,5% thuộc nhóm nguy cơ trung bình và 19,4% thuộc nhóm nguy cơ cao. Phần lớn người bệnh ở giai đoạn muộn (51,6% thuộc giai đoạn II và 32,3% thuộc giai đoạn III),16,1% bệnh nhân ở giai đoạn I. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 90,3%, 32,3% đạt lui bệnh một phần rất tốt và 16,1% đạt lui bệnh gần hoàn toàn. Có mối liên quan giữa mức độ đáp ứng điều trị và nhóm nguy cơ. Không có sự khác biệt về mức độ đáp ứng điều trị giữa các nhóm giai đoạn bệnh theo ISS. Bốn người bệnh được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Thời gian hồi phục trung bình sau ghép của bạch cầu là 11,3 ngày và của tiểu cầu là 10 ngày. Thời gian sử dụng G-CSF trung bình là 7,8 ngày. Thời gian cách ly trung bình là 14 ngày. Trong quá trình điều trị sau ghép người bệnh được điều trị hỗ trợ với eltrombopag, chế phẩm máu, kháng sinh, kháng nấm… **Kết luận:** Phác đồ VTD có hiệu quả cao trong điều trị bệnh nhân đa u tuỷ mới chẩn đoán. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là tương đối an toàn và hiệu quả trong điều trị đa u tuỷ xương.

Từ khóa: đa u tuỷ xương, ghép tế bào gốc tự thân, phác đồ VTD.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE RESULTS OF VTD PROTOCOL IN COMBINATION WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Multiple myeloma is a malignancy of the plasma cell lineage. Systemic chemotherapy remains the primary treatment for achieving remission. The application of autologous hematopoietic stem cell transplantation has

[1]*Bệnh viện Trung Ương Huế*
[2]*Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Tôn Thất Minh Trí
ĐT: 0914051610
Email: bstonthatminhtri@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 08/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

significantly improved the disease remission rate, contributing to prolonging survival time and improving the quality of life for patients. **Objective:** Survey on some characteristics of multiple myeloma; Evaluating the effectiveness of VTD (Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone) regimen and combining some cases of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma**. Methods:** cross-sectional description, 31 newly diagnosed patients were treated, analyzing data by SPSS 20.0 and Excel 2010. **Result:** Male/female ratio is 1/1.07, mean age at diagnosis is 60±8.1 (38-73 years old); 38.7% of patients were in the low-risk group, 35.5% were in the medium-risk group and 19.4% were in the high-risk group. Most patients were in late stage (51.6% in stage II and 32.3% in stage III), 16.1% in stage I. Overall response rate achieved 90.3%, 32.3% achieved very good partial remission and 16.1% achieved near complete remission. There was a relationship between the level of treatment response and the risk group. There was no difference in the degree of treatment response between the disease stage groups according to ISS. Four patients received autologous transplantation. The mean post-transplant recovery time for leukocyte was 11.3 days and for platelets was 10 days. The mean duration of G-CSF use was 7.8 days. The average isolation time was 14 days. Patients are supported with eltrombopag, blood products, antibiotics, antifungal agents during post-transplant treatment. **Conclude:** VTD regimen is highly effective in treating newly diagnosed multiple myeloma patients. Autologous hematopoietic stem cell transplantation is relatively safe and effective in the treatment of multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, autologous stem cell transplant, VTD regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương là một bệnh lý ác tính của dòng tương bào, là các tế bào lympho B biệt hóa ở giai đoạn cuối tiết ra protein globulin miễn dịch, thường được phát hiện trong huyết thanh và/hoặc nước tiểu dưới dạng protein đơn dòng hoặc protein M [1].

Cho đến nay, hóa trị liệu toàn thân vẫn là phương pháp điều trị cơ bản bước đầu để đạt được lui bệnh. Bên cạnh đó, việc ứng dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương đã cải thiện đáng kể tỷ lệ lui bệnh, góp phần kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Chúng tôi thực hiện đề tài "Đánh giá kết quả phác đồ VTD kết hợp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị đa u tủy xương tại bệnh viện Trung ương Huế" nhằm 2 mục tiêu:

1. Khảo sát một số đặc điểm bệnh đa u tủy xương.

2. Đánh giá hiệu quả của phác đồ VTD và kết hợp một số trường hợp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị bệnh đa u tủy xương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

31 người bệnh điều trị tại khoa Huyết Học Lâm Sàng - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 3/2020 đến 6/2022 với chẩn đoán đa u tủy xương mới.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.2.2. Phương pháp tiến hành

Tất cả người bệnh đã được chẩn đoán đa u tuỷ xương theo tiêu chuẩn của Hội đa u tủy xương quốc tế (IMWG) 2016, tuổi ≥ 18. Tự nguyện tuân thủ điều trị với phác đồ VTD và

đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Đánh giá đáp ứng sau 4 đợt điều trị.

Có 4 người bệnh được hóa trị liều cao với melphalan 200mg/m^2 da và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (bảo quản TBG ở nhiệt độ 4^0C). Chỉ định sử dụng G-CSF khi số lượng bạch cầu trung tính giảm ≤ 0,5G/L.

Tiêu chuẩn đánh giá mọc mảnh ghép:

Mọc mảnh ghép bạch cầu được tính là ngày đầu tiên trong vòng 3 ngày liên tiếp số lượng bạch cầu trung tính >0,5 G/L.

Mọc mảnh ghép tiểu cầu được tính là ngày đầu tiên trong vòng 3 ngày liên tiếp số lượng tiểu cầu >20G/L mà không cần truyền tiểu cầu.

Thu thập số liệu theo phiếu nghiên cứu, tổng hợp và phân tích dữ liệu.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

Biến số chung (tuổi, giới), phân nhóm nguy cơ, giai đoạn bệnh theo ISS.

Kết quả điều trị: mức độ đáp ứng, đáp ứng điều trị theo nhóm nguy cơ, đáp ứng điều trị theo giai đoạn bệnh,

Đánh giá kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân: đặc điểm người bệnh ghép, kết quả mọc mảnh ghép, đặc điểm quá trình điều trị sau ghép.

2.2.4. Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0 và Excel 2010

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung

	Số trường hợp (n)	**Tỷ lệ (%)**
Tuổi <50	3	9,7
Tuổi 50-59	11	35,5
Tuổi 60-69	12	38,7
Tuổi >70	5	16,1
Tuổi trung bình	60 ± 8,1 (38-73)	
Nam	15	48,4
Nữ	16	51,6

3.2. Phân nhóm nguy cơ và giai đoạn bệnh theo ISS

Bảng 2. Phân nhóm nguy cơ, giai đoạn bệnh theo ISS

	Số trường hợp (n)	**Tỷ lệ (%)**
Phân nhóm nguy cơ		
Nguy cơ cao	6	19,4
Nguy cơ trung bình	11	35,5
Nguy cơ thấp	12	38,7
Không xác định	2	6,5
Giai đoạn bệnh theo ISS		
Giai đoạn 1	5	16,1
Giai đoạn 2	16	51,6
Giai đoạn 3	10	32,3

3.3. Đáp ứng điều trị

Bảng 3. Mức độ đáp ứng sau 4 đợt điều trị

Mức độ đáp ứng	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
Lui bệnh gần hoàn toàn (LBGHT)	5	16,1
Lui bệnh một phần rất tốt (LBMPRT)	10	32,3
Lui bệnh một phần (LBMP)	13	41,9
Bệnh ổn định (BOĐ)	3	9,7
Tổng cộng	31	100

Bảng 4. Đáp ứng điều trị theo nhóm nguy cơ

Đáp ứng / Nguy cơ	Không xác định (n = 2)		Thấp (n = 12)		Trung bình (n = 11)		Cao (n = 6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LBGHT	0	0,0	3	25,0	2	18,2	0	0,0
LBMPRT	1	50,0	3	25,0	6	54,5	0	0,0
LBMP	1	50,0	6	50,0	3	27,3	3	50,0
BOĐ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	50,0
Tổng cộng	2	100	12	100	11	100	6	100

Bảng 5. Đáp ứng điều trị theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Giai đoạn I (n = 5)		Giai đoạn II (n = 16)		Giai đoạn III (n = 10)	
Mức độ đáp ứng	n	%	n	%	n	%
LBGHT	2	40,0	3	18,8	0	0,0
LBMPRT	0	0,0	6	37,5	4	40,0
LBMP	2	40,0	6	37,5	5	50,0
BOĐ	1	20,0	1	6,2	1	10,0
Tổng cộng	5	100	16	100	10	100

3.4. Ghép tế bào gốc tạo máu

Bảng 6. Đặc điểm bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Yếu tố	BN1	BN2	BN3	BN4
Tuổi	58	54	61	55
Giới	Nữ	Nam	Nam	Nữ
Chẩn đoán	Đa u tủy xương thể IgG	Đa u tủy xương thể IgG	Đa u tủy xương thể IgG	Đa u tủy xương thể IgG
Giai đoạn ISS	II	III	III	II
Nguy cơ	Trung bình	Cao	Trung bình	Trung bình
Đánh giá sau 4 chu kỳ VTD	LBMPRT	LBMP	LBMPRT	LBMPRT

Bảng 7. Kết quả quá trình mọc mảnh ghép

Yếu tố	BN1	BN2	BN3	BN4
Thời gian hồi phục bạch cầu (ngày)	11	11	10	13
SL bạch cầu trung tính giảm thấp nhất (G/L)	0,03	0,04	0,00	0,01
Thời gian hồi phục tiểu cầu (ngày)	8	10	10	12
SL tiểu cầu giảm thấp nhất (G/L)	26	15	8	29

Bảng 8. Đặc điểm trong quá trình điều trị sau ghép

Yếu tố	BN1	BN2	BN3	BN4
Ngày sử dụng G-CFS (ngày)	08	06	08	09
Số đơn vị tiểu cầu truyền (đơn vị)	01	02	03	01
Số đơn vị hồng cầu khối truyền (đơn vị)	0	0	0	0
Sử dụng thuốc Eltrombopag	(+)	(+)	(+)	(+)
Sử dụng kháng sinh điều trị	(+)	(+)	(+)	(+)
Sử dụng kháng nấm	(+)	(-)	(-)	(-)
Thời gian nằm cách ly (ngày)	14	11	15	16

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm chung, tỷ lệ nam/nữ là 1/1,07. Hiện tại, Việt Nam chưa có một báo cáo tổng hợp về tỉ số nam nữ ở nhóm bệnh đa u tuỷ xương. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu trong nước cho thấy tỷ lệ nam nữ tương đương nhau. Các nghiên cứu cho thấy bệnh đa u tuỷ xương phần lớn là bệnh của người lớn tuổi. Tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 65 đến 74 tuổi [2]. Tuổi là một yếu tố tiên lượng bệnh, cũng là yếu tố để bác sĩ lựa chọn phác đồ điều trị, đặc biệt là đối với những bệnh nhân được lựa chọn ghép tế bào gốc tạo máu tự thân [3].

Phân nhóm nguy cơ: Bất thường nhiễm sắc thể là một trong những yếu tố giúp phân nhóm nguy cơ và có giá trị tiên lượng độc lập trong bệnh đa u tuỷ xương. Bảng 2 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi có 38,7% người bệnh thuộc nhóm nguy cơ thấp, 35,5% thuộc nhóm nguy cơ trung bình và 19,4% thuộc nhóm nguy cơ cao, ngoài ra, còn có 6,5% người bệnh không xác định được nguy cơ do cấy nhiễm sắc thể không mọc. Tác giả Suzanne Thanh Thanh và cộng sự ghi nhận tỷ lệ người bệnh thuộc nhóm nguy cơ thấp là 36,36%, nhóm nguy cơ trung bình là 22,72% và nguy cơ cao là 40,9% [4]. Nghiên cứu của tác giả Ngô Ngọc Ngân Linh cũng ghi nhận tỷ lệ nhóm nguy cơ chuẩn là 44,9%, nhóm nguy cơ cao là 32,7% [5]. Tác giả Kim D. S. ghi nhận tỷ lệ nhóm nguy cơ chuẩn là 71,4%, nhóm nguy cơ cao là 28,6% [6]. Phân chia giai đoạn bệnh theo hệ thống xếp loại quốc tế ISS 2005 dựa trên sự kết hợp giữa β2-microglobulin và albumin huyết thanh. Bảng 2 cho thấy phần lớn người bệnh được phát hiện ở giai đoạn muộn (51,6% thuộc giai đoạn II và 32,3% thuộc giai đoạn III), có 16,1% người bệnh được phát hiện ở giai đoạn I. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cũng ghi nhận người bệnh ở giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao hơn so với giai đoạn sớm. Tác giả Bạch Quốc Khánh ghi nhận có 69% người bệnh thuộc giai đoạn II, 11,9% ở giai đoạn III và 19% ở giai đoạn I [7]. Tỷ lệ người bệnh ở giai đoạn I, II, III trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hưng lần lượt là

8,2%, 20% và 71,8% [8]. Nghiên cứu của tác giả Kim D. S. cũng ghi nhận người bệnh ở giai đoạn muộn chiếm phần lớn, tỷ lệ bệnh ở giai đoạn I, II, III lần lượt là 20,5%, 40,3% và 39,2% [6].

Theo bảng 3, sau 4 đợt điều trị với phác đồ VTD (bortezomib, thalidomide, dexamethasone), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (LBGHT + LBMPRT + LBMP) đạt 90,3% trong đó có 32,3% đạt lui bệnh một phần rất tốt, 16,1% đạt lui bệnh gần hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ VTD trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Tandon N [9].

Bất thường di truyền ở mức độ tế bào và sinh học phân tử là yếu tố tiên lượng quan trọng trong dự hậu bệnh đa u tuỷ xương. Dựa vào loại bất thường NST phát hiện được mà chúng tôi xếp người bệnh trong nghiên cứu vào nhóm nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình hoặc nguy cơ cao. Các người bệnh cấy nhiễm sắc thể không mọc sẽ được xếp vào nhóm nguy cơ không xác định. Bảng 4 cho thấy: tỷ lệ đạt lui bệnh một phần rất tốt trở lên ở các người bệnh thuộc nhóm nguy cơ thấp là 50,0%, nguy cơ trung bình là 72,7%, nguy cơ cao là 0%, có mối liên quan giữa mức độ đáp ứng điều trị và nhóm nguy cơ ($p = 0,025 < 0,05$). Nghiên cứu của tác giả Tandon N. ghi nhận tỷ lệ đạt lui bệnh một phần rất tốt trở lên ở nhóm nguy cơ cao là 28% [9].

Khi phân tích mối liên quan giữa giai đoạn bệnh theo ISS và mức độ đáp ứng với điều trị chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đạt lui bệnh một phần rất tốt trở lên ở nhóm bệnh nhân thuộc giai đoạn I là 40%, giai đoạn II là 56,3% và giai đoạn III là 40% và sự khác biệt về các mức độ đáp ứng điều trị giữa các nhóm giai đoạn theo ISS không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,7 > 0,05$). Tác giả Ngô Ngọc Ngân Linh không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các mức độ đáp ứng cũng như đáp ứng toàn bộ giữa các nhóm giai đoạn theo ISS [5]. Tác giả Tandon N. cũng ghi nhận tỷ lệ đáp ứng lui bệnh một phần rất tốt trở lên ở các bệnh nhân giai đoạn III là 39% [9].

Trong 31 người bệnh đa u tuỷ xương, chúng tôi chỉ thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trên 04 người bệnh, tuổi trung bình 57 (54 - 61 tuổi), có 2 nam và 2 nữ. Về thể bệnh, cả 4 người bệnh đều thuộc nhóm đa u tuỷ xương thể IgG. Theo giai đoạn bệnh có 2 người bệnh thuộc giai đoạn II và 2 người bệnh thuộc giai đoạn III. Về phân nhóm nguy cơ có 3 người bệnh thuộc nguy cơ trung bình và 1 người bệnh thuộc nguy cơ cao. Sau khi điều trị tấn công trước ghép bằng 4 chu kỳ phác đồ VTD, có 1/4 người bệnh đạt LBMP và 3/4 người bệnh đạt LBMPRT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau ghép tế bào gốc thời gian hồi phục bạch cầu trung bình là 11,3 ngày (10 đến 13 ngày), thời gian hồi phục tiểu cầu trung bình là 10 ngày (8 đến 12 ngày). Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu. Tác giả Nguyễn Tuấn Tùng ghi nhận thời gian trung bình mọc mảnh ghép đối với bạch cầu là 13 ngày và với tiểu cầu là 12,2 ngày [10]. Cả 4 người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đều mọc mảnh ghép thành công. Kết quả thời gian mọc mảnh ghép trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt so với các nghiên cứu trên đã cho thấy việc lưu trữ khối tế bào gốc ở nhiệt độ 2^oC - 6^oC trong thời gian tối đa 72 giờ hoàn toàn khả thi và không ảnh hưởng đến quá trình mọc mảnh ghép.

Trong quá trình điều trị sau ghép, thời gian sử dụng G-CSF trung bình là 7,8 ngày (6 đến 9 ngày). Cả 04 người bệnh đều cần truyền tiểu cầu trong quá trình điều trị sau ghép (ít nhất là 01 đơn vị, nhiều nhất là 03

đơn vị), không có người bệnh nào cần truyền khối hồng cầu trong quá trình điều trị ghép. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy ở nhóm người bệnh đa u tuỷ xương khi ghép tự thân cũng truyền máu và các chế phẩm không nhiều. Tác giả Bạch Quốc Khánh ghi nhận 95,2% người bệnh cần truyền khối tiểu cầu với trung bình 4,05 ± 2,46 đơn vị/một người bệnh cho cả đợt ghép; 57,1% người bệnh cần truyền khối hồng cầu với trung bình là 1,8 ± 2,7 đơn vị/một người bệnh cho cả đợt ghép [7]. Trong quá trình điều trị sau ghép, 4/4 người bệnh đều có sử dụng thuốc eltrombopag. Eltrombopag là một chất đồng vận thụ thể thrombopoietin (TPO-Ras: Thrombopoietin Receptor Agonists) tương tự như TPO, có khả năng gắn kết và kích hoạt TPO-R, sự gắn kết của TPO-Ras vào TPO-R kích thích mẫu tiểu cầu và kết quả là tăng sản xuất tiểu cầu. Thời gian mọc mảnh ghép tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối ngắn hơn so với một số nghiên cứu có lẽ là do được sử dụng thuốc eltrombopag trong quá trình điều trị. Tuy nhiên cần có nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá vấn đề này. Trong quá trình điều trị sau ghép, cả 4 người bệnh đều sử dụng kháng sinh tĩnh mạch (trong đó có 1 người bệnh cần dùng kháng sinh mạnh: imipenem, amikacin). Kháng sinh được sử dụng trong thời gian giảm bạch cầu trung tính với biểu hiện sốt mà không tìm được tiêu điểm nhiễm trùng và tác nhân nhiễm trùng. Tác giả Suzanne Thanh Thanh cũng ghi nhận phải dùng kháng sinh là meronem, amikacin, vancomycin cho 4 người bệnh trong nghiên cứu [4]. Thời gian nằm cách ly trung bình là 14 ngày (11 đến 16 ngày). Tác giả Suzanne Thanh Thanh ghi nhận thời gian nằm cách ly trung bình là 24 ngày (từ 10 - 47 ngày) [4].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 31 người bệnh đa u tủy xương trong đó có 04 người bệnh được ghép tế bào gốc tự thân, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau: Tỷ lệ nam/nữ là tương đương nhau. Tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 60±8,1 (38-73) tuổi. Có 38,7% người bệnh thuộc nhóm nguy cơ thấp, 35,5% thuộc nhóm nguy cơ trung bình và 19,4% thuộc nhóm nguy cơ cao. Phần lớn người bệnh ở giai đoạn muộn (51,6% thuộc giai đoạn II và 32,3% thuộc giai đoạn III). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị VTD là 90,3% trong đó tỷ lệ đạt lui bệnh gần hoàn toàn là 16,1%, lui bệnh một phần rất tốt là 32,3%. Có mối liên quan giữa mức độ đáp ứng điều trị và nhóm nguy cơ. Không có sự khác biệt về mức độ đáp ứng điều trị giữa các nhóm giai đoạn bệnh theo ISS.

Kết quả quá trình mọc mảnh ghép: Thời gian hồi phục trung bình của bạch cầu là 11,3 ngày (10 đến 13 ngày) và của tiểu cầu là 10 ngày (8 đến 12 ngày). Thời gian sử dụng G-CSF trung bình là 7,8 ngày (6 đến 9 ngày). Thời gian nằm cách ly trung bình là 14 ngày (11 đến 16 ngày). Trong quá trình điều trị sau ghép người bệnh được điều trị hỗ trợ với eltrombopag, chế phẩm máu, kháng sinh, kháng nấm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fitzpatrick, M.J., Nardi, V. and Sohani, A.R.** (2022), Plasma cell myeloma: role of histopathology, immunophenotyping, and genetic testing, Skeletal Radiol 51, pp. 17 – 30.
2. **Jacob P Laubach,** Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis, Uptodate, 2021, pp. 1 - 21**.**
3. **Nguyễn Tiến Quang, Đỗ Huyền Nga, Nguyễn Thanh Tùng** (2022), "Đánh giá

hiệu quả của phác đồ có bortezomib trong điều trị bước đầu đa u tủy xương tại bệnh viện K", Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 1 - Số 1, tập 510, tr. 185 - 189.

4. **Suzanne MCB Thanh Thanh, Trần Thanh Tùng, Lê Hoàng Oanh, Nguyễn Trường Sơn, Huỳnh Nghĩa, Phù Chí Dũng** (2014), "Báo cáo 04 trường hợp bệnh Đa u tủy xương điều trị ghép tế bào gốc ngoại vi tự thân kết hợp với Velcade và Dexamethasone", Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 10 (số đặc biệt 2014), tr. 420 - 432.
5. **Ngô Ngọc Ngân Linh** (2015), Hiệu quả điều trị của phác đồ bortezomib phối hợp dexamethasone trên bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Truyền máu - Huyết học, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II chuyên ngành Huyết học, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch Thành phố Hồ Chí Minh.
6. **Dae Sik Kim, Eun Sang Yu, Ka - Won Kang et al** (2017), Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma, Korean J Intern Med 32, pp. 711 - 721.
7. **Bạch Quốc Khánh** (2014), Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương và u lymphô ác tính không Hodgkin, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **Nguyễn Văn Hưng, Dương Thị Thùy Linh, Vũ Văn Trường** (2020), "Nghiên cứu sự thay đổi độ quánh máu toàn phần và huyết tương ở bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 496, tháng 11/2020, Số đặc biệt, tr. 587 - 594.
9. **Nidhi Tandon, Surbhi Sidana, S. Vincent Rajkumar et al** (2019), Outcomes with early response to first-line treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma, Blood Adv, 3 (5), pp. 744 - 750.
10. **Nguyễn Tuấn Tùng, Đỗ Quang Linh, Phạm Quang Vinh** (2020), "Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Y Học Việt Nam, Tháng 11, tập 496, Số đặc biệt/2020, tr. 899 – 906.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN BẰNG GHÉP TẾ BÀO GỐC MÁU NGOẠI VI LƯU TRỮ -80^{0}C

Lê Phước Đậm[1], Suzanne Monivong Cheanh Beaupha[1], Trần Thanh Tùng[1], Lâm Mỹ Hạnh[1], Trương Phạm Hồng Diễm[1], Huỳnh Anh Dũng[1], Nguyễn Thị Bé Út[1], Nguyễn Khắc Tùng[1], Lê Thị Kim Châu[1], Lê Thị Sạn[1], Phùng Thị Tố Trang[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phương pháp ghép tế bào gốc (TBG) máu ngoại vi tự thân sử dụng TBG lưu trữ ở -80^{o}C trên người bệnh u lympho không Hodgkin (LKH) tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu: người bệnh LKH được thực hiện ghép TBG máu ngoại vi tự thân lưu trữ ở -80^{o}C tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 6/2017 đến tháng 12/2019. Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu, mô tả hàng loạt ca. **Kết quả:** Chúng tôi phân tích 31 người bệnh LKH được thực hiện ghép TBG máu ngoại vi tự thân lưu trữ ở -80^{o}C. Trung vị giai đoạn giảm bạch cầu hạt (BCH) và giảm tiểu cầu (TC) lần lượt là 9 và 11 ngày. Biến chứng không huyết học thường gặp nhất là loét niêm mạc và tiêu chảy. Tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn (ĐƯHT) tăng từ 74% trước ghép lên 90% sau ghép TBG tự thân. Với thời gian theo dõi trung bình 13 tháng, chúng tôi ghi nhận 05 người bệnh (chiếm 16,1%) tử vong, trong đó 01 người bệnh (chiếm 3,2%) tử vong không liên quan đến bệnh tái phát,04 người bệnh (chiếm 12,9%) tử vong do bệnh tái phát. Tỉ lệ sống còn toàn bộ (OS) và sống bệnh không tiến triển (PFS) tại thời điểm 24 tháng lần lượt là 81,7% và 79,9%. **Kết luận:** phương pháp ghép TBG máu ngoại vi tự thân sử dụng tế bào gốc lưu trữ ở -80^{o}C là an toàn và hiệu quả trên người bệnh LKH tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, u lympho không Hodgkin, thời gian sống toàn bộ, thời gian sống bệnh không tiến triển.

SUMMARY

EVALUATION THE EFFICIENCY OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION USING STEM CELLS STORED AT -80^{O}C IN NON-HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS

Objective: To evaluate the efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) using peripheral stem cells stored at -80^{o}C in Non-Hodgkin lymphoma patients. **Research object and method:** Research subjects: Non-Hodgkin lymphoma patients received autologous hematopoietic stem cell transplantation using peripheral stem cells stored at -80^{o}C at Cho Ray Hospital from June 2017 to December 2019.Methods: Retrospective, descriptive case series. **Results**: We analyzed 31 patients with non-Hodgkin lymphoma who underwent autologous peripheral hematopoietic stem cell

[1]*Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Phước Đậm
SĐT: 0938778261
Email: drledam.phanan@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 17/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

transplantation using stem cells stored at -80ºC. The median duration until neutrophil recovery was 9 days, and 11 days for platelet recovery. The most common non-hematological complications were mucosal ulcers and diarrhea. The percentage of patients achieving a complete response increased from 74% to 90% after ASCT. After a median follow-up of 13 months, five patients (16.1%) died, of which one patient (3.2%) died not related to relapse, and four patients (accounting for 12.9%) died due to relapse. Overall survival and progression-free survival at 24 months were 81.7% and 79.9%, respectively. **Conclusion**: Autologous hemato-poietic stem cell transplantation using peripheral stem cells stored at -80ºC is safe and effective in patients with non-Hodgkin lymphoma at Cho Ray hospital.

Keywords: Autologous hematopoietic stem cell transplantation, non-Hodgkin lymphoma, overall survival, progression-free survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (LKH) là một nhóm bệnh lý tăng sinh ác tính không đồng nhất, có nguồn gốc từ tế bào (TB) lympho [8].

Những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị đã giúp tăng tỷ lệ đạt lui bệnh, kéo dài OS và PFS [6]. Kết quả điều trị bước đầu ghi nhận đáng khích lệ, nhưng ở một số người bệnh LKH dòng TB B tái phát/kháng trị; cũng như nhóm người bệnh LKH dòng TB T/NK mới chẩn đoán hoặc tái phát, cả 02 nhóm người bệnh này đáp ứng kém với hóa trị thông thường. Do đó, phương pháp điều trị ghép TBG máu ngoại vi tự thân là phương pháp điều trị được lựa chọn để cải thiện tỷ lệ đạt lui bệnh, kéo dài thêm thời gian sống cho nhóm người bệnh này [6].

Theo các hướng dẫn về ghép TBG trong điều trị bệnh lý LKH như hiệp hội ghép TBG châu Âu, Hiệp hội huyết học Mỹ nên tiến hành ghép TBG tự thân một lần cho nhóm BN LKH. Hiện tại, trên thế giới đang áp dụng 03 phương pháp bảo quản TBG, đó là phương pháp lưu trữ ở -196^{0}C, -80^{0}C và 4-6^{0}C [7]. Trong đó, phương pháp bảo quản TBG ở 4-6^{0}C chỉ lưu trữ tối đa được 96 giờ; do đó, không phù hợp với các phác đồ điều kiện hoá trong điều trị LKH kéo dài đến 07 ngày; còn phương pháp bảo quản TBG -196^{0}C giúp bảo quản TBG kéo dài, chi phí bảo quản cao. Vì vậy phương pháp bảo quản TBG ở -80^{0}C trong dung dịch Hydroxyethyl starch (HES) 12%/Dimethyl sulfoxide (DMSO) 10%/Albumin 20%, được xem là phương pháp bảo quản TBG thích hợp ở nhóm người bệnh LKH [7] và đã được thực hiện ở nhiều trung tâm ghép TBG trên thế giới, nhưng tại Việt Nam thì khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy là cơ sở đầu tiên trong cả nước triển khai kỹ thuật này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với các mục tiêu sau:

Mục tiêu tổng quát: Đánh giá hiệu quả điều trị lymphoma không Hodgkin bằng ghép tế bào gốc máu ngoại vi -80^{0}C.

Mục tiêu chuyên biệt:

Mô tả đặc điểm phác đồ huy động, thu thập và lưu trữ tế bào gốc trong dung dịch HES 12%/DMSO 10%/Albumin 20%, ở nhiệt độ -80^{0}C.

Xác định thời gian mọc mảnh ghép và các biến chứng sớm liên quan đến ghép tế bào gốc.

Ước lượng tỷ lệ % người bệnh sống toàn bộ, sống bệnh không tiến triển tại thời điểm 24 tháng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: từ tháng 6/2017 đến tháng 12/2019 tại khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh [2]

Người bệnh được chẩn đoán xác định LKH với các phân nhóm mô bệnh học: dòng TB B (TB B lớn lan toả tái phát/kháng trị, TB B lớn lan toả nguyên phát tại não, mantle cell lymphoma), dòng tế bào T (ngoại vi hoặc nguyên phát tại mũi) đạt lui bệnh sau hoá trị, có hoặc không kèm theo xạ trị, đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

+ Tuổi: dưới 65 tuổi.

+ Đạt lui bệnh tối thiểu một phần sau hóa trị.

+ Không có các bệnh về gan, thận, tim. Cụ thể: AST, ALT <=2 x giới hạn trên bình thường, bilirubin toàn phần <=2mg/dl, creatinin <=1.5mg/dl và phân suất tống máu thất trái >=45%.

+ Người bệnh đồng ý ghép tế bào gốc và ký cam kết.

Tiêu chuẩn loại trừ [2]

+ ECOG: >=2.

+ Số lượng tế bào CD34 (+) sau khi thu thập đạt ít hơn $1x10^6$/kg cân nặng người bệnh.

+ Chỉ số BMI >=30.

2.4. Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu ngẫu nhiên và liên tiếp trong thời gian kể trên, thoả mãn tất cả các tiêu chí chọn bệnh và không thuộc nhóm loại trừ.

2.5. Thu thập số liệu:

Cách thu thập: dùng bảng thu thập ghi nhận các biến số;

Công cụ thu thập: hồ sơ bệnh án và gọi điện thoại cho người bệnh;

Ngày thu thập: từ tháng 7/2020 đến tháng 8/2020.

2.6. Xử lý phân tích số liệu: các dữ liệu thu thập được xử lý phân tích theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 20.0. Các phép kiểm thống kê bao gồm:

2.6.1. Mô tả kết quả

Tần số, tỉ số, tỉ lệ: trình bày theo tỉ lệ %

Trung bình và độ lệch chuẩn của các biến số định lượng nếu tuân theo phân phối chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ phân nếu không tuân theo phân phối bình thường. Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (X ± SD).

2.6.2. Đánh giá sự khác biệt

Phép kiểm t để so sánh hai trung bình nếu số liệu tuân theo phân phối bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi $t > 1,96$.

Phép kiểm Chi bình phương dùng để so sánh tỉ lệ giữa các nhóm nghiên cứu. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2.6.3. Đánh giá thời gian và tỷ lệ sống thêm PFS và sống thêm OS

Phân tích Kaplan – Meier cho phép ước lượng thời gian OS và PFS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 06/2017 đến tháng 12/2019, chúng tôi đã tiến hành ghép TBG tự thân điều trị 31 người bệnh LKH với phương pháp bảo quản TBG ở -80^0C trong dung dịch Hydroxyethyl starch (HES) 12%/Dimethyl sulfoxide (DMSO) 10%/Albumin 20%, kết quả được trình bày như sau:

Tuổi: trung bình 40,9 ±13,1 (nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, cao tuổi nhất là 62).

Giới tính: 17 (54,8%) BN nam, 14 (45,2%) BN nữ, tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ là 1:1.

3.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học và phác đồ điều trị tấn công ở người bệnh LHK ghép TBG

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng, sinh học ở người bệnh LKH ghép TBG

Đặc điểm	Số người bệnh (%)
Thể bệnh lúc chẩn đoán(1):	
Mới chẩn đoán	26 (83,9%)
Tái phát/kháng trị	05 (16,1%)
Triệu chứng B(2):	
Có	12 (38,7%)
Không	19 (61,3%)
Mô bệnh học(3):	
Dòng TB B	13 (41.9%)
Dòng TB T	18 (58,1%)
Vị trí tổn thương(4):	
Tại não	05 (16,1%)
Tại mũi	07 (22,6%)
Tại hạch	19 (61,2%)
Giai đoạn bệnh(5):	
Giai đoạn I	09 (29,0%)
Giai đoạn II	10 (32,3%)
Giai đoạn III	01 (03,2%)
Giai đoạn IV	11 (35,5%)
Nhóm nguy cơ(6):	
Thấp	13 (42,0%)
Trung bình – thấp	06 (19,4%)
Trung bình – cao	04 (12,9%)
Cao	08 (25,8%)

Nhận xét:

(1). Thể bệnh trước chẩn đoán: có 26 người bệnh (chiếm 83,9%) mới chẩn đoán, chiếm đa số;

(2). Triệu chứng B: có 12 người bệnh (chiếm 38,7%) có triệu chứng B;

(3). Mô bệnh học: số người bệnh có mô bệnh học dòng TB T chiếm 58,1%, nhiều hơn dòng TB B (41,9%);

(4). Vị trí tổn thương: có 19 người bệnh (61,2%) có tổn thương nguyên phát tại hạch, chiếm đa số;

(5). Giai đoạn bệnh: giai đoạn I, II và IV, số lượng người bệnh chiếm tỷ lệ tương tự nhau, chỉ có 01 người bệnh (chiếm 3,2%) giai đoạn III;

(6). Nhóm nguy cơ: Chiếm đa số là nhóm nguy cơ thấp, có 13 người bệnh (chiếm 42,0%); kế tiếp là nhóm nguy cơ cao, có 08 người bệnh (chiếm 25,8%)

Bảng 3.2: Đặc điểm phác đồ điều trị và đáp ứng trước ghép ở người bệnh LKH ghép TBG

Đặc điểm	Số người bệnh (%)
Bệnh mới chẩn đoán	
Hyper-CVAD	02 (6,5%)
R-Methotrexate	03 (9,7%)
R-CHOP	06 (19,4%)
DeVIC	07 (22,6%)
CHOP	08 (25,8%)
Bệnh tái phát/kháng trị	
Phác đồ bước 02	03 (9,7%)
Phác đồ bước 03	02 (6,5%)
Xạ trị:	
Có	10 (32,3%)
Không	21 (67,7%)
Đánh giá đáp ứng:	
Đáp ứng hoàn toàn (ĐƯHT)	23 (74,2%)
Đáp ứng một phần (ĐƯMP)	08 (25,8%)

Nhận xét: có 10 người bệnh (chiếm 32,3%) cần xạ trị phối hợp; tỷ lệ ĐƯHT chung là 23 người bệnh (chiếm 74,2%).

3.2. Đặc điểm phác đồ huy động, thu thập và lưu trữ TBG trong dung dịch HES 12%/DMSO 10%/Albumin 20%, ở nhiệt độ -80^{0}C.

3.2.1. Đặc điểm phác đồ huy động TBG

Bảng 3.3: Đặc điểm phác đồ huy động TBG

Đặc điểm	Số người bệnh (%)
Phác đồ huy động	
G-CSF đơn độc	02 (6,5%)
G-CSF+hoá trị	26 (83,8%)
G-CSF+Plerixafor	03 (9,7%)

Nhận xét: Phác đồ G-CSF+hoá trị, được chỉ định nhiều nhất, có 26 người bệnh (chiếm 83,8%).

3.2.2. Đặc điểm thu thậpTBG

Bảng 3.4: Thể tích và số lượng tế bào CD34 (+) thu thập được

Số ngày thu thập	Số lượng tế bào CD34(+) cần đạt (>=2x10^6/kg)	Số người bệnh (%)	Thể tích thu thập (ml) (TB±SD)	Số lượng TB CD34(+) (x10^6/kg)
Ngày thứ 01	Đạt	16 (51,6%)	91,8±12,6	4,7 (2,1 – 8,7)
	Không đạt	15 (48,4%)	96,3±11,4	1,1 (0,5 – 1,9)
Ngày thứ 02	Đạt	15 (48,4%)	92,1±11,7	0,9 (0,3 – 1,5)

Nhận xét: 31 người bệnh được tiến hành thu thập TBG, chỉ có 16 người bệnh (chiếm 51,6%) đạt đủ số lượng TB CD34(+) >=2x10^6/kg với thể tích trung bình là 92ml và số lượng trung bình TB CD34(+) là 4,7, để tiến hành ghép TBG; 15 người bệnh còn lại phải tiến hành thu thập TBG thêm 01 ngày với thể tích trung bình và số lượng trung bình TB CD34(+) ngày thứ 01 lần lượt là 96ml và 1,1, ngày thứ 02 lần lượt là 92ml và 0,9.

3.2.3. Đặc điểm lưu trữ TBG trong dung dịch HES 12%/DMSO 10%/Albumin 20%, ở nhiệt độ -80^{0}C

Thời gian lưu trữ trung bình là 06 tuần (02-28 tuần), tỷ lệ % TB CD34(+) sống là 87,4±5,5%. Khi truyền TBG cho người bệnh, ghi nhận một số tác dụng phụ sau:

Bảng 3.5: Tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến dung dịch bảo quản TBG

Đặc điểm	Mức độ tổn thương			
	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Tăng huyết áp	03 (9,7%)	01 (3,2%)	00%	00%
Nôn ói	14 (45,2%)	01 (3,2%)	00%	00%

Nhận xét: có hai tác dụng phụ liên quan đến dung dịch bảo quản TBG là tăng huyết áp và nôn ói với tỷ lệ lần lượt là 12,9% và 48,4%, tuy nhiên chỉ ở mức độ 1 và 2.

3.3. Phác đồ điều kiện hóa, đặc điểm thời gian mọc mảnh ghép và các biến chứng sớm liên quan đến ghép TBG

3.3.1. Phác đồ điều kiện hoá

Bảng 3.6: Phác đồ điều kiện hoá

Đặc điểm	Số người bệnh (%)
Phác đồ điều kiện hóa	
BuCy	01 (3,2%)
BuMel	01 (3,2%)
BuECy	05 (16,1%)
BeEAM	24 (77,4%)

Nhận xét: có 04 phác đồ điều kiện hoá được sử dụng với tỷ lệ như sau: BeEAM (77,4%), BuECy (16,1%), BuCy và BuMel (3,2%).

3.3.2. Đặc điểm sự phục hồi BCH và TC

Bảng 3.7: Thời gian bắt đầu giảm và phục hồi của BCH, TC

Đặc điểm		TB±SD (min – max)
BCH	Ngày bắt đầu giảm	2,3±1,1 (0 – 5)
	Ngày bắt đầu hồi phục	11,1±2,0 (7 – 16)
TC	Ngày bắt đầu giảm	1,7±1,4 (0 – 5)
	Ngày bắt đầu hồi phục	13,5±4,4 (7 – 27)

Nhận xét:

- Thời gian giảm BCH và TC: xuất hiện rất sớm với thời gian giảm trung bình sau ghép là 02 ngày, tuy nhiên có những trường hợp xảy ra ngay trong ngày ghép (ngày 0).

- Thời gian hồi phục BCH và TC: trung bình là 11 ngày cho sự hồi phục củaBCH và 13 ngày đối với TC. Như vậy, thời gian hồi phục TC chậm hơn so với BCH.

3.3.3. Biến chứng sớm ở người bệnh ghép TBG

Bảng 3.8: Đặc điểm biến chứng trên niêm mạc đường tiêu hoá

Đặc điểm	Mức độ tổn thương			
	Độ I	**Độ II**	**Độ III**	**Độ IV**
Nôn ói	05 (16,1%)	23 (74,2%)	02 (6,5%)	00%
Loét miệng	08 (25,8%)	16 (51,6%)	02 (6,5%)	00%
Tiêu chảy cấp	03 (9,7%)	10 (64,5%)	06 (19,4%)	3,2%

Nhận xét: biến chứng trên niêm mạc đường tiêu hoá với mức độ độ tổn thương độ I – II chiếm ưu thế.

3.3.4. Đặc điểm biến chứng nhiễm trùng ở người bệnh ghép TBG

Bảng 3.9: Tỷ lệ biến chứng nhiễm trùng ở người bệnh ghép TBG

Đặc điểm	Số người bệnh (%) n=31
Sốt liên quan giảm BCH	09 (29,0%)
Nhiễm trùng huyết	03 (9,7%)
Nhiễm trùng cơ quan*	
Viêm phổi	02 (6,5%)
Viêm tai giữa cấp	01 (3,2%)
Viêm mô TB cánh tay phải	01 (3,2%)
Nhiễm trùng tiêu hoá	03 (9,7%)
Nhiễm nấm	
Nghi ngờ	02 (6,5%)
Nhiễm candida	02 (6,5%)
Tỷ lệ nhiễm trùng chung	19 (61,3%)

Nhận xét: biến chứng nhiễm trùng có 19 (61,3%) BN, trong đó sốt giảm BCH chiếm đa số: 09 người bệnh (chiếm 29,0%).

3.4. Đặc điểm về hiệu quả của ghép TBG

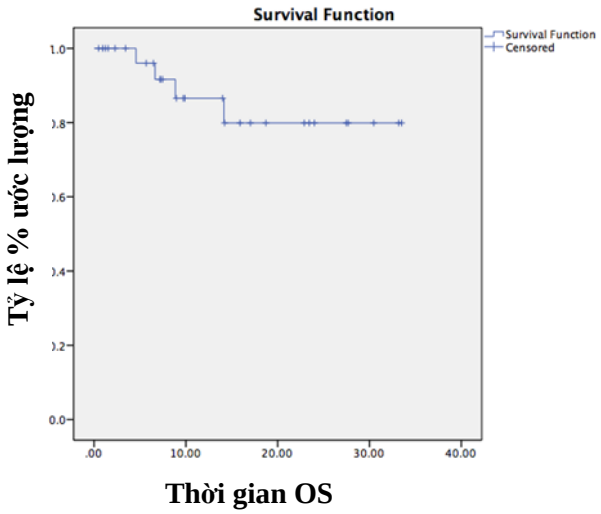
3.4.1. Đánh giá đáp ứng sau ghép

Bảng 3.10: Đánh giá đáp ứng sau ghép

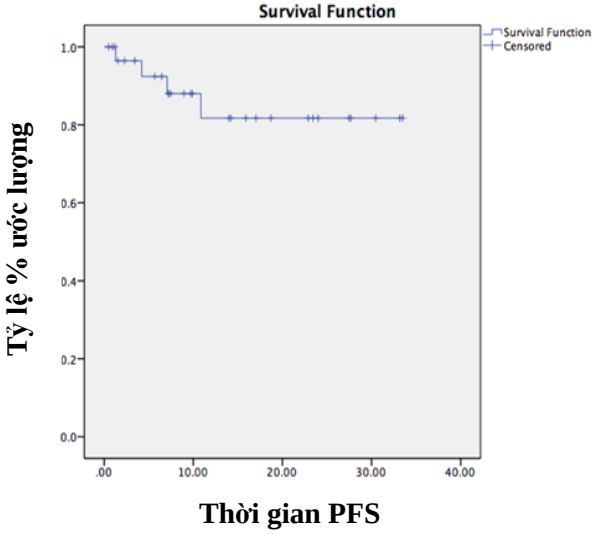
Mức độ đáp ứng	Thời điểm đánh giá	Số người bệnh (%) (n=31)	Giá trị p
ĐƯHT	Trước ghép	23 (74,2%)	0,012
	Sau ghép	28 (90,3%)	
ĐƯMP	Trước ghép	08 (25,8%)	
	Sau ghép	03 (9,7%)	

Nhận xét: Tỷ lệ người bệnh ĐUHT sau ghép TBG tăng đáng kể, từ 74% trước ghép, tăng lên 90% sau ghép với mức ý nghĩa p=0,012.

3.4.2. Thời gian sống còn sau ghép TBG tại thời điểm 24 tháng



Biểu đồ 3.1: Thời gian OS



Biểu đồ 3.2: Thời gian PFS

Nhận xét: thời gian theo dõi trung bình là 13 tháng (gần nhất là 01 tháng và lâu nhất là 34 tháng), với tỷ lệ % ước lượng OS và PFS tại thời điểm 24 tháng là 80%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm phác đồ huy động, thu thập và lưu trữ TBG trong dung dịch HES 12%/DMSO 10%/Albumin 20%, ở nhiệt độ -80^{0}C.

4.1.1. Đặc điểm phác đồ huy động TBG

Đối với người bệnh LKH, gần như tất cả các nghiên cứu đều thống nhất là nên sử dụng phương pháp phối hợp hóa trị liệu với G-CSF hoặc G-CSF phối hợp với Plerixafor để huy động TBG ra máu ngoại vi. Với phác đồ phối hợp G-CSF và Plerixafor, đây là phương pháp huy động TBG đạt hiệu quả cao, thời gian nằm viện ngắn, có thể dự đoán được ngày thu thập TBG nhưng chi phí điều trị cao, do đó,chỉ sử dụng đối với những trường hợp đã huy động thất bại trước đó. Phác đồ phối hợp hoá trị liệu với G-CSF, hóa trị liệu ở đây là đơn hóa trị liệu (cyclophosphamide đơn thuần) hay đa hóa trị liệu vẫn còn là một vấn đề chưa được thực sự thống nhất [1], [5]. Các phác đồ đa hóa trị liệu + G-CSF có hiệu quả trong việc huy động và thu thập TBG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ phối hợp cyclophosphamide + G-CSF hoặc G-CSF đơn thuần [1], [5]. Trong khi đó, các hướng dẫn về ghép TBG máu tự thân ở bệnh lý LKH đều thống nhất nên tiến hành ghép 01 lần, do đó, chúng tôi nghĩ rằng phác đồ huy động TBG phối hợp Cyclophosphamide với G-CSF là phác đồ lựa chọn khi tiến hành huy động TBG.

4.1.2. Đặc điểm về thu thập TBG

Số lượng TB CD34(+) thu thập được là 3,2x10^6/kg cân nặng người bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi, kết quả ghi nhận tương tự như tác giả Watts MJ (số lượng TB CD34(+) trung bình là 3,3x10^6/kg cân nặng bệnh nhân), thấp hơn so với tác giả B.Q. Khánh (số lượng TB CD34(+) trung bình là 4,2x10^6/kg cân nặng người bệnh) [1] và tác giả JL Lee (số lượng TB CD34(+) trung bình là 5,0x10^6/kg cân nặng người bệnh) [9]. Số lượng trung bình TB CD34(+) mà chúng tôi

thu thập được thấp hơn là do chúng tôi sử dụng khác phác đồ hoá trị liệu hoặc liều lượng thuốc mà chúng tôi sử dụng cũng thấp hơn, nhằm mục đích hạn chế những tác dụng bất lợi của thuốc hoá trị.

4.1.3. Đặc điểm lưu trữ TBG

Chúng tôi lựa chọn kỹ thuật bảo quản TBG HES 12%/DMSO 10% và albumin 20%, lưu trữ ở nhiệt độ -80^{0}C trong cho phù hợp với thực tế lâm sàng vì những người bệnh LKH chỉ cần ghép TBG 01 lần, không cần bảo quản lâu và giảm chi phí cho người bệnh. Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận thời gian bảo quản TBG từ lúc bảo quản cho đến lúc ghép trung bình là 06 tuần, tỷ lệ % sống của TB CD34(+) là 87,4%. Khi tiến hành truyền khối TBG sau khi rã đông, chúng tôi ghi nhận có 02 tác dụng không mong muốn là tăng huyết áp và nôn ói, chủ yếu ở mức độ I, không ảnh hưởng đến thời gian truyền khối TBG cho BN. Khi khảo sát tính hiệu quả của phương pháp bảo quản TBG, tất cả 31 BN (chiếm 100%) đều mọc mảnh ghép sau ghép. Như vậy phương pháp bảo quản TBG trong HES 12%/DMSO 10% và albumin 20%, lưu trữ ở nhiệt độ -80^{0}C đạt an toàn và hiệu quả.

4.2. Đặc điểm thời gian mọc mảnh ghép và các biến chứng sớm liên quan đến ghép TBG

4.2.1. Đặc điểm về thời gian mọc mảnh ghép

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Stefanie Gilli [8], thời gian trung bình để hồi phục BCH là 11 ngày và TC là 15 ngày sau ghép. Thời gian mọc mảnh ghép kéo dài hơn trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi so với tác giả H.Đ.V. Phú [4], với thời gian phục hồi BCH là 09 ngày (8 – 18 ngày) và TC là 13 ngày (6 – 29 ngày). Sự khác biệt này có thể lý giải do khác nhau về phác đồ điều kiện hoá và số lượng TB CD34(+) khi truyền cho BN (trong nghiên cứu của tác giả H.Đ.V. Phú với số lượng TB CD34(+) trung bình là 3x16^6/kg cân nặng người bệnh).

Bên cạnh phác đồ điều kiện hoá BeEAM và nguồn TBG máu ngoại vi, một số phác đồ điều kiện hoá khác cũng đã được nghiên cứu. Các phác đồ điều kiện hóa có TBI thường gây giảm TC sâu hơn và kéo dài như nghiên cứu của Shim và cs [3] lên tới 172 ngày.

4.2.2. Đặc điểm về các biến chứng sớm liên quan đến ghép TBG

Đặc điểm biến chứng trên niêm mạc đường tiêu hoá

Tỷ lệ BN có biến chứng tổn thương niêm mạc đường tiêu hoá trong nghiên cứu của chúng tôi, tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả H.Đ.V. Phú [8] và Stefanie Gilli [8] chiếm 69%, chủ yếu tổn thương ở mức độ 2, nhưng cao hơn trong nghiên cứu của tác giả B.Q. Khánh [1] với buồn nôn/nôn từ độ 1 đến độ 3 (77,1%), sau đó là viêm/loét niêm mạc miệng độ 1 đến 2 (chiếm 42,8%) và tiêu chảy độ 2 (chiếm 22,6%). Sự khác biệt về tỷ lệ và mức độ tổn thương là do sử dụng phác đồ điều kiện hoá khác nhau, sẽ gây nên tỷ lệ và mức độ tổn thương khác nhau.

Đặc điểm về biến chứng nhiễm trùng

Nguy cơ càng cao khi thời gian phục hồi BCH kéo dài hơn 01 tuần. Theo các giả Stefanie Gilli [8] thời gian trung bình để hồi phục BCH là 11 ngày, kết quả tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ BN nhiễm trùng trong nghiên cứu của chúng tôi, cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Stefanie Gilli và cs [8], với tỷ lệ nhiễm trùng là 79%. Theo tác giả B.Q. Khánh [1], tất cả 8 BN có biến chứng nhiễm trùng thể hiện ở các mức độ khác nhau. Như vậy, theo kết quả nghiên

cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác ghi nhận: nếu thực hiện tốt các biện pháp phòng chống biến chứng nhiễm trùng thì tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng sau ghép sẽ rất thấp và có thể ở mức 0% giống như kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

4.3. Tỷ lệ % người bệnh đáp ứng sau ghép và ước lượng người bệnh đạt OS, PFS tại thời điểm 24 tháng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù số lượng BN tương đối ít và thuộc nhiều dưới nhóm LKH, thời gian nghiên cứu tương đối ngắn. Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận kết quả tương tự tác giả Visani và cs [8], tiến hành ghép TBG tự thân cho 43 người bệnh tái phát hoặc kháng trị (trong đó 28 người bệnh LKH, 15 người bệnh lymphoma Hodgkin) với phác đồ điều kiện hoá là BeEAM, tỷ lệ đạt ĐƯHT sau ghép là 81% và tỷ lệ đạt OS, PFS tại thời điểm 24 tháng là 75%. Tuy nhiên, khi so sánh với nghiên cứu của H. Đ. V. Phú [4], tỷ lệ đạt ĐƯHT là 79,2% và ĐƯMP là 20.8%, với thời gian theo dõi trung bình là 15,5 tháng, OS và PFS sau 02 năm lần lượt là 83,3% và 58,5%, tử suất liên quan đến ghép là 5,8% và tỷ lệ tái phát sau 02 năm là 36,9%, chúng tôi ghi nhận có một số điểm khác biệt, đó là do khác về đặc điểm mô bệnh học và về phác đồ điều kiện hoá trước khi ghép TBG cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Với 31 BN LKH được tiến hành ghép TBG, chúng tôi có 03 kết luận như sau:

5.1. Đặc điểm về phác đồ huy động, thu thập và bảo quản TBG

Đặc điểm phác đồ huy động TBG: G-CSF đơn độc (6,5%), G-CSF+hoá trị (83,8%), G-CSF+Plerixafor (9,7%).

Đặc điểm thu thập TBG: Thể tích và số lượng TB CD34(+) thu thập được: chỉ có 16 BN đạt đủ số lượng TB CD(+) trong 01 ngày thu thập với thể tích trung bình là 92ml và số lượng TB CD34(+) là $4,7x10^6$/kg; còn lại 15 BN phải thu thập TBG trong 02 ngày mới đạt đủ số lượng.

Đặc điểm bảo quản TBG

Thời gian bảo quản: trung bình là 06 tuần (02 – 28).

Tỷ lệ % sống của TB CD34(+) trước ghép: 87,4±5,5.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến dung dịch bảo quản TBG: tăng huyết áp (12,9%) và nôn ói (48,4%).

5.2. Thời gian mọc mảnh ghép và các biến chứng sớm liên quan đến ghép TBG

Đặc điểm thời gian mọc mảnh ghép

Thời gian phục hồi BCH: 11 ngày (07 – 16) sau ghép.

Thời gian phục hồi TC: 14 ngày (07 – 27) sau ghép.

Đặc điểm các biến chứng sớm liên quan đến ghép TBG

Biến chứng trên niêm mạc đường tiêu hoá: nôn ói (90,3%), loét miệng và tiêu chảy (77,4%), với mức độ tổn thương là độ I – II.

Biến chứng nhiễm trùng: 61,3% (chủ yếu là sốt liên quan giảm BCH chiếm 29,0%).

Hiệu quả quả phương pháp ghép TBG

Tỷ lệ đáp ứng sau ghép TBG: ĐƯHT đạt 90,3%, ĐƯMP đạt 9,7%.

Tỷ lệ % ước lượng BN đạt OS, PFS tại thời điểm 02 năm: OS đạt 81,7%, PFS đạt 79,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bạch Quốc Khánh (2014).** Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh lý đa u tủy xương và u lymphô ác tính không Hodgkin. Luận án tiến sĩ y học. Đại học y dược Hà Nội.
2. **Bart L. Scott, Brenda M. Sandmaier (2018).** The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. Thomas' hematopoietic cell transplantation. Wiley Blackwell, 5th edition, p 349-362.
3. **Byoung Yong Shim, Myoung A Lee et al. (2004)** High dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Poor Risk and Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma: A Single-Center Experience of 50 Patients. Korean J Intern Med. 19(2): p 114-120.
4. **Huỳnh Đức Vĩnh Phú (2018).** Bước đầu đánh giá hiệu quả của tự ghép tế bào gốc trên bệnh lymphoma không Hodgkin tại bệnh viện Truyền máu – Huyết học Tp Hồ Chí Minh. Tạp chí y học Việt Nam. Số đặc biệt: Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành huyết học – truyền máu, tr. 858-867 (15).
5. **J-L Lee, S Kim, S W Kim et al (2005).** ESHAP plus G-CSF as an effective peripheral blood progenitor cell mobilization regimen in pretreated non-Hodgkin's lymphoma: comparison with high-dose cyclophosphamide plus G-CSF. Bone Marrow Transplantation 35: p 449–454.
6. **Mohty M, Hubel K, Kroger N et al (2014).** Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European group for blood and marrow transplantation. Bone marrow transplant, 49: p 865-72.
7. **Scott D. Rowley (2018).** Cryopreservation of hematopoietic cells. Thomas' hematopoietic cell transplantation. Wiley Blackwell, 5th edition, p 1266-1275.
8. **Visani G, Malerba L, Stefani PM 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): p 3419–3425.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: HỖ TRỢ TRUYỀN KHỐI BẠCH CẦU HẠT ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG MỘT TRƯỜNG HỢP NHIỄM KHUẨN NẶNG SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI

Đào Phan Thu Hường[1], Võ Thị Thanh Bình[1], Nguyễn Bá Khanh[1,2], Nguyễn Thị Nhung[1], Đỗ Thị Thúy[1], Trần Thị Hồng[1]

TÓM TẮT

Sốt giảm bạch cầu hạt là một biến chứng phổ biến gặp ở nhiều nhóm bệnh lý huyết học, đặc biệt là những trường hợp có điều trị hóa chất hoặc sau ghép tế bào gốc. Mục tiêu: mô tả trường hợp lâm sàng nhiễm khuẩn nặng do thải ghép sau ghép tế bào gốc đồng loài được điều trị hỗ trợ bằng phương pháp truyền khối bạch cầu hạt. Kết quả: Bệnh nhân có thời gian giảm bạch cầu hạt kéo dài 2,5 tháng, nhiễm trùng nặng với biểu hiện nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu… Sau truyền tổng cộng 9 lần khối bạch cầu hạt được thu thập từ máu ngoại vi của bố kết hợp với điều trị nội khoa tích cực, tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân cải thiện đáng kể. Kết luận: Hỗ trợ truyền khối bạch cầu hạt từ người hiến giúp chống lại tình trạng nhiễm khuẩn nặng và giảm nguy cơ tử vong trong giai đoạn chờ phục hồi bạch cầu hạt trung tính.

Từ khóa: bạch cầu (BC), bạch cầu hạt (BCH), tế bào gốc (TBG), máu ngoại vi (MNV), ghép chống chủ (GVHD).

SUMMARY

CASE REPORT: APPLICATON OF GRANULOCYTE TRANFUSION FOR TREATMENT SERIOUS INFECTION POST ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Granulocytopenia is a common hematologic complication, especially in chemotherapy or stem cell transplantation patients. **Objectives:** To describe a case report of severe infection granulocyte-assisted due to graft rejection following allogeneic stem cell transplantation. **Results:** The patient had granulocytopenia for around 2.5 months and severe illnesses such as sepsis, pneumonia, and urinary infection. After nine transfusions of granulocytes from the father's peripheral blood combined with aggressive drug therapy, the patient's infection status improved markedly. **Conclusion:** Granulocyte transfusion helps to treat severe infections and reduces the risk of death while waiting for neutrophil recovery.

Keywords: Granulocytopenia, granulocyte transfusion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu hạt (BCH) trung tính là loại bạch cầu đặc biệt quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể trước nguy cơ nhiễm trùng do vi khuẩn và nấm. Theo Hội truyền nhiễm Hoa Kỳ (2010), bệnh nhân có giảm BCH kéo dài (thời gian >7 ngày) và giảm BCH trung tính nặng (số lượng BCH trung tính tuyệt đối

[1]*Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương*
[2]*Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Đào Phan Thu Hường
ĐT: 0968568428
Email: thuhuong2628@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 31/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

[ANC] ≤ 0,1 G/l sau hóa trị liệu gây độc tế bào có nguy cơ nhiễm trùng nặng[2,3]. Trong những trường hợp này, việc sử dụng kháng sinh, chống nấm và thuốc kích thích tăng trưởng dòng BCH (Granulocyte – Colony stimulating factor: G-CSF) là biện pháp điều trị chủ yếu. Tuy nhiên, một số trường hợp bệnh nhân chưa kịp phục hồi BCH và nhiễm các loại vi khuẩn đa kháng dẫn đến tổn thương đa phủ tạng và tử vong. Hỗ trợ truyền khối BCH giúp chống lại tình trạng nhiễm khuẩn nặng trong giai đoạn chờ phục hồi BCH trung tính đã được áp dụng ở nhiều trung tâm điều trị bệnh lý huyết học lớn trên thế giới[2,6].

Tại Viện Huyết học truyền máu Trung Ương, phương pháp này cũng được áp dụng trong điều trị cho một số trường hợp bệnh nhân giảm BCH có nhiễm khuẩn nặng và nguy cơ tử vong cao. Nghiên cứu kết quả tạo nguồn và ứng dụng khối BCH điều trị cho bệnh nhân giảm BCH và nhiễm khuẩn nặng tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương năm 2020 cho thấy truyền khối BCH là một biện pháp điều trị hiệu quả, giúp 46,7% trường hợp bệnh nhân giảm BCH và nhiễm trùng nặng hồi phục[1].

Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày một ca lâm sàng nhiễm khuẩn nặng do giảm BCH kéo dài do thải ghép sau ghép tế bào gốc đồng loài được hỗ trợ điều trị bằng phương pháp truyền khối BCH tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương năm 2019.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 8 tuổi, chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng lympho từ lúc 4 tuổi tại bệnh viện Nhi Trung Ương, được điều trị hóa chất và đạt lui bệnh hoàn toàn lần 1, tái phát tại tủy và thần kinh trung ương sau kết thúc điều trị duy trì 2 năm. Bệnh nhân được điều trị hóa chất theo phác đồ FRALL 2000 – B2 đạt lui bệnh hoàn toàn lần 2 và tiến hành ghép TBG đồng loài.

2.1. Diễn biến quá trình ghép

Ghép TBG lần 1 từ máu dây rốn cộng đồng hòa hợp HLA hoàn toàn

Phác đồ điều kiện hóa: Busulfan 120mg/m2/ngày và Fludarabin 40mg/m2/ngày từ ngày -8 đến ngày -5 kết hợp Etoposide 20mg/kg/ngày từ ngày -4 đến ngày -2. TBG từ MDR với liều TB có nhân 5.11 x 10^7/kg và CD34 2.19x 10^5/kg truyền vào D0. Dự phòng GVHD bằng phối hợp Cyclosporin A và Mycophenolate mofetil. G-CSF 5mcg/kg/ngày được sử dụng từ ngày 1.

Biến chứng trong quá trình ghép lần 1: viêm loét niêm mạc mức độ trung bình, sốt giảm bạch cầu hạt kéo dài, CMV tái hoạt động kéo dài và cuối cùng là tình trạng thải ghép được xác định vào D+22 thông qua xét nghiệm dịch hút tủy xương: tỉ lệ tế bào người cho/ người nhận là 0%.

Ghép lần 2 bằng tế bào gốc haplotype từ máu ngoại vi của bố bệnh nhân (không chọn lọc CD34+, không loại bỏ tế bào T) tại thời điểm 4 tuần sau ghép lần 1

Phác đồ điều kiện hóa bao gồm ATG thỏ 2,5 mg/kg D-2, Cyclophosphamide 2g/m2/ngày và Fludarabin 40 mg/m2/ngày D-1. Liều TBG là 8 x 10^6 CD34+/kg. Dự phòng GvHD bao gồm tacrolimus và MMF. G-CSF cũng được sử dụng ngay từ D+1.

Sau khi truyền TBG lần thứ 2, bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng với biểu hiện viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết. Cấy nấm và vi khuẩn ban đầu không phát hiện tác nhân gây bệnh cho tới D+14 dương tính với Stenotrophomonas maltophilia nhạy với levofloxacin. BCH giảm kéo dài suốt quá

trình ghép (0,02 - 0,4 G/l), chỉ số nhiễm trùng pro-calcitonil tăng cao tới 28ng/l ngay D+2 sau truyền TBG.

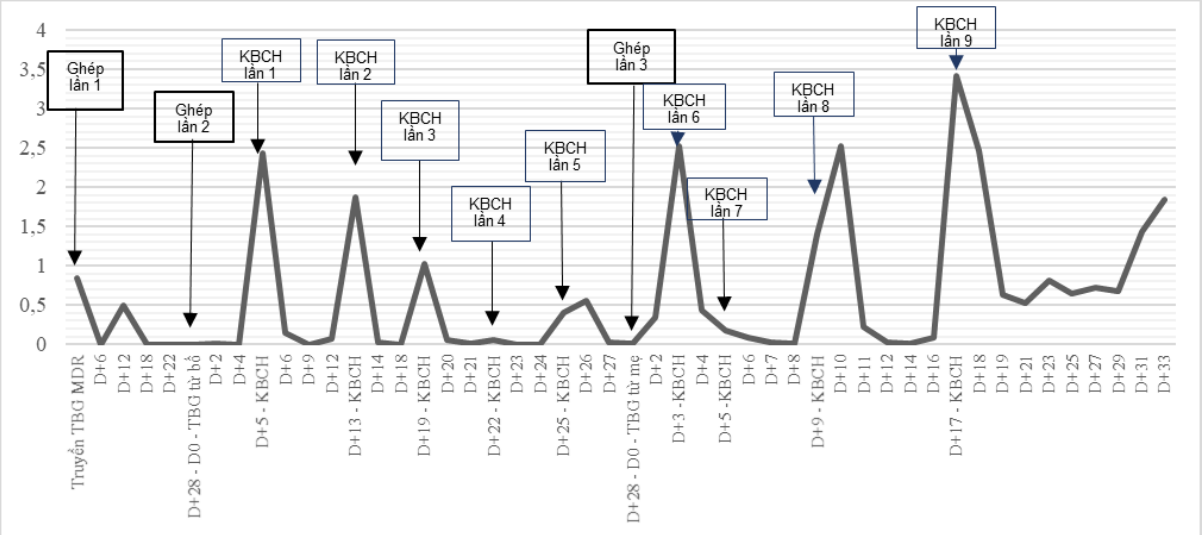
Xử trí: tiếp tục duy trì kháng sinh phổ rộng carbapenem, colistin, tigecycline, chống nấm caspofungin do tình trạng nhiễm trùng nặng sau thải ghép lần 1. Tình trạng này không cải thiện cùng với tiên lượng BCH chưa thể hồi phục, chúng tôi quyết định truyền 5 khối BCH cho bệnh nhân từ D+2 đến D+25.

Tuy nhiên, bệnh nhân không có dấu hiệu của mọc mảnh ghép. Nhưng nhờ có tác dụng của KBCH hỗ trợ cùng các phương phác điều trị khác, tình trạng nhiễm trùng bệnh nhân không tiến triển nặng hơn. Trong suốt quá trình ghép, kháng thể kháng HLA của bệnh nhân luôn âm tính. Do đó, chúng tôi quyết định ghép TBG lần 3 với nguồn từ MNV của mẹ.

Ghép lần 3 bằng tế bào gốc haplotype từ máu ngoại vi của mẹ bệnh nhân (không chọn lọc CD34+, không loại bỏ tế bào T) 4 tuần sau ghép lần 2

Phác đồ điều kiện hóa lần với phác đồ ức chế miễn dịch mạnh hơn bao gồm: ATG thỏ Cyclophosphamide - Fludarabin trong 8 ngày. Liều CD34+ là 9,59 x 10^6 CD34+/kg truyền vào D0 (hay D28 tính từ ngày truyền TBG của bố). Dự phòng GVHD bằng Cyclophosphamide 50mg/kg/ngày x 2 ngày (D+3 và D+4) phối hợp với tacrolimus và mycophenolate mofetil. G-CSF tiếp tục được duy trì từ D+1.

Biến chứng trong lần ghép thứ 3: nhiễm khuẩn huyết E.Coli đa kháng, viêm bàng quang chảy máu do BK virus kéo dài. Bệnh nhân điều trị bằng phác đồ phối hợp 2 loại carbapenem kèm theo colistin, tiếp tục duy trì G -CSF. IVIG được truyền khi định lượng IgG < 400mg/l. Chúng tôi tiếp tục truyền khối BCH từ máu ngoại vi của bố 4 lần từ D+3 đến D+17 tình từ thời điểm truyền TBG lần 3.



Biểu đồ 1: Số lượng BCH của bệnh nhân theo thời gian diễn biến quá trình ghép

Số lượng BCH của bệnh nhân tăng cao sau truyền khối BCH nhưng lại giảm nhanh trong 1 - 2 ngày sau đó.

D+20 sau truyền TBG lần 3, BCH trung tính của bệnh nhân bắt đầu có dấu hiệu mọc (ANC > 0,5 G/l) nhưng còn phụ thuộc G-CSF. Chimerism D+22 sau truyền TBG của

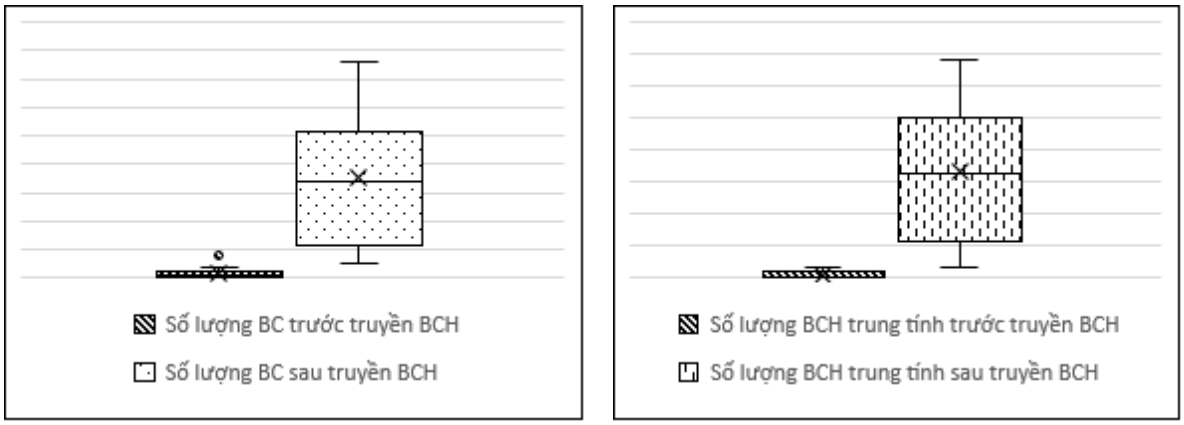
mẹ tương ứng D+48 sau truyền TBG lần 2 từ bố cho thấy 99% là tế bào mang vật chất di truyền từ bố.

Kể từ khi mọc BC, tình trạng nhiễm khuẩn nặng của bệnh nhân cũng được cải thiện, bệnh nhân được xuống thang kháng sinh. Cuối cùng, bệnh nhân được ra viện sau gần 6 tháng điều trị nội trú với tình trạng mảnh ghép có 100% tế bào lympho T và 98,8% tế bào dòng tủy đều có nguồn gốc từ bố.

Thời điểm 3 năm sau ghép, bệnh nhân vẫn đạt lui bệnh hoàn toàn với mảnh ghép là 98,63% tế bào lympho T và 99,46% tế bào dòng tủy nguồn gốc từ bố.

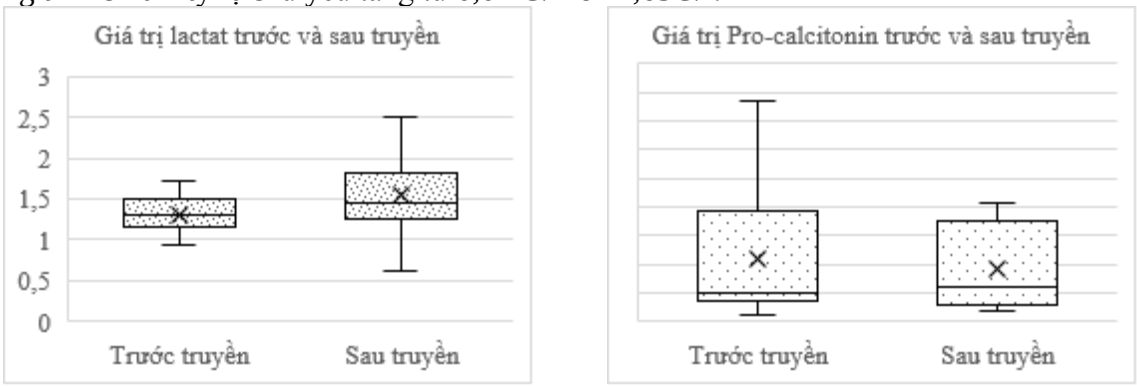
2.2. Diễn biến liên quan truyền khối BCH

Bệnh nhân được truyền tổng cộng 9 lần khối BCH thể tích 250ml được gạn tách từ MNV của bố. Số lượng BCH trung vị của 9 khối BCH là 1,98 x 10^10 (giá trị nhỏ nhất 3,02 x 10^10, giá trị lớn nhất là 20,5 x 10^10). Số lượng tiểu cầu trung vị 145 x 10^9 và lượng huyết sắc tố trung vị là 10g.



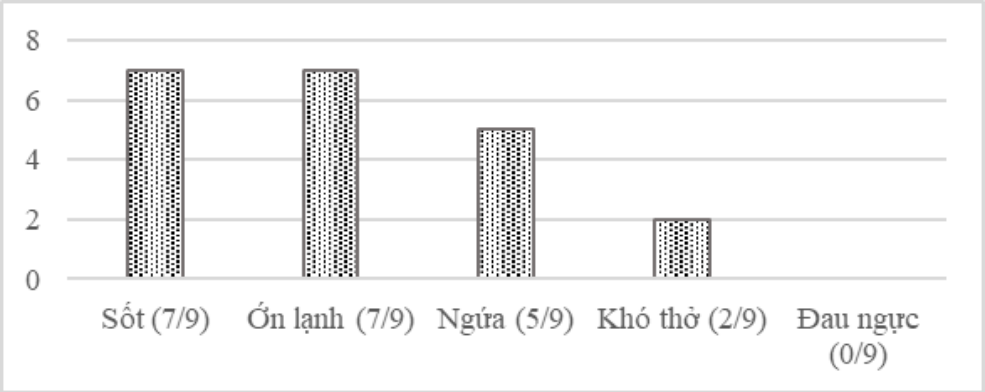
Biểu đồ 2: Sự thay đổi số lượng tế bào máu trước và sau truyền khối BCH 4 giờ

Sau truyền khối BCH, số lượng BC tăng trung bình từ 0,08 lên 1,75 G/l, trong đó BCH trung tính chiếm tỷ lệ chủ yếu tăng từ 0,04 G/l lên 1,65G/l.



Biểu đồ 3: Sự thay đổi chỉ số nhiễm trùng trước và sau truyền khối BCH

Về chỉ số nhiễm trùng: giá trị chỉ số lactat tăng từ 1,33 lên 1,45mmol/l; pro-calcitonin giảm từ 11,05 xuống 9,3ng/ml (không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê).



Biểu đồ 4: Biến chứng thường gặp khi truyền khối BCH

Biến chứng hay gặp nhất là sốt, ớn lạnh và ngứa ngoài da. Bệnh nhân có biểu hiện khó thở trong 2 lần truyền. Ngoài ra không có biểu hiện đau ngực.

III. BÀN LUẬN

Bệnh nhân có sốt giảm BCH kéo dài làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn nặng và có thể dẫn tới tử vong. Đây là một trong những nguyên nhân chính làm gia tăng tỉ lệ bệnh nhân tử vong sau ghép TBG đồng loài. Tình trạng nhiễm trùng nặng với biểu hiện lâm sàng như sốt liên tục kèm theo biểu hiện tổn thương các cơ quan như phổi, tiêu hóa, thận - tiết niêu… Ngoài ra, hội chứng nhiễm trùng còn được thể hiện thông qua chỉ số procalcitonin/protein C phản ứng tăng, cấy vi khuẩn/nấm có thể dương tính…

Cũng như nhiều trung tâm trên thế giới, khối BCH từ một người hiến được ưu tiên sử dụng do hạn chế được bất đồng miễn dịch, đồng thời hiệu suất thường cao hơn so với khối BCH từ máu toàn phần. Hiệp hội Ngân hàng Máu Hoa Kỳ đã công bố các tiêu chuẩn về bạch cầu hạt yêu cầu hàm lượng hồng cầu trong bạch cầu hạt tách máu phải là cùng nhóm máu ABO và tương thích chéo với huyết tương của người nhận trừ khi có ít hơn 2 mL hồng cầu và phải có tối thiểu 1× 10 bạch cầu hạt ở ít nhất 75% số đơn vị được xét nghiệm trừ khi chúng được chuẩn bị cho trẻ sơ sinh [7]. Theo Mastronardi và cs (2019), khối BCH gạn tách từ một người hiến có chất lượng tối thiểu tương đương với khối BCH điều chế từ 20 đơn vị máu toàn phần[5].

Kết quả so sánh số lượng tế bào máu ngoại vi trước và sau truyền của bệnh nhân này cho thấy số lượng BC tăng lên đáng kể, đặc biệt là số lượng BCH trung tính. BCH có thể giúp bệnh nhân chống lại vi khuẩn, nấm nhưng tác dụng trong thời gian ngắn do tế bào BCH trung tính chỉ có khả năng tồn tại dưới 24 giờ trong máu. Khối BCH gạn tách từ một người cho cũng chứa một lượng tiểu cầu giúp cho số lượng tiểu cầu của bệnh nhân sau khi truyền cao hơn so với trước,

Kết quả so sánh chỉ số nhiễm trùng của bệnh nhân trước và sau truyền khối BCH không cho thấy sự thay đổi về giá trị của các chỉ số. Do đó, khó có thể sử dụng chỉ số nhiễm trùng để đánh giá tình trạng đáp ứng của bệnh nhân đối với phương pháp điều trị truyền khối BCH. Cần phải dựa vào các biểu hiện lâm sàng như mức độ sốt, tính chất mỗi cơn sốt cũng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân.

Trước khi truyền BCH, bệnh nhân được tiêm corticoid và thuốc kháng histamin nhằm làm giảm biến chứng khi truyền. Biến chứng hay gặp ở bệnh nhân này là sốt, ớn lạnh và

ngứa. Có 2 lần bệnh nhân truyền khối BCH có biểu hiện khó thở tuy nhiên trên lâm sàng lại trùng với thời điểm bệnh nhân đang có tình trạng viêm phổi nặng. Theo Juan và cộng sự, tác dụng phụ phổ biến của truyền khối BCH là sốt, phản ứng miễn dịch, phù phổi hay CMV tái hoạt động[4]. Trên bệnh nhân này cũng ghi nhận tình trạng CMV tái hoạt động kéo dài song đây cũng là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân sau ghép TBG, đặc biệt sau ghép từ máu dây rốn hoặc ghép nửa hòa hợp.

Trong trường hợp này, khối BCH không thể giải quyết toàn bộ tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân mà chỉ là bước hỗ trợ để các phương pháp điều trị cơ bản như kháng sinh, chống nấm, kháng virus… phát huy tác dụng và đợi BCH trung tính của người hiến mọc. Chính sự hồi phục của tế bào BC sau khi mọc mảnh ghép là điều kiện tiên quyết giúp bệnh nhân thoát khỏi tình trạng nhiễm khuẩn nặng. Hướng dẫn của Hội nghiên cứu BC Anh (2021) khuyến cáo chỉ định truyền khối BCH cho các trường hợp có khả năng khôi phục BCH trung tính trong thời gian ngắn[2]. Juan và cs (2017) cũng khẳng định những trường hợp có lợi nhất khi dùng khối BCH là dùng sớm khi nhiễm trùng chưa nặng và có khả năng hồi phục BCH trong tương lai gần[4].

IV. KẾT LUẬN

Bệnh nhân sau ghép tế bào gốc đồng loài có nguy cơ nhiễm khuẩn nặng do thời gian giảm BCH kéo dài, đặc biệt ở trường hợp bệnh nhân có thải ghép/chậm mọc mảnh ghép. Truyền BCH có thể là cầu nối giúp bệnh nhân vượt qua giai đoạn nhiễm trùng nặng trong thời gian chờ BC hồi phục.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Lê Xuân Thịnh, Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh.** Kết quả tạo nguồn và ứng dụng khối bạch cầu hạt điều trị cho bệnh nhân giảm bạch cầu hạt và nhiễm khuẩn nặng tại viện Huyết học - Truyền máu TW (2017-2020).
2. **Elebute M, Massey E, Benjamin S, Stanworth S, Navarrete C, Lucas G.** Clinical guidelines for the use of granulocyte transfusion.
3. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.** Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-e93.
4. **Juan Gea-Banacloche.** Granulocyte Transfusions: A Concise Review for Practitioners. Cytotherapy. 2017;19(11): 1256-1269.
5. **Mastronardi R, Cleophax S, Begué S, et al.** [Preparation of pooled granulocytes concentrates from whole blood buffy coats (PGC) as an alternative to apheresis]. Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang. 2019;26(3):164-170.
6. **Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al.** Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2000;95(11):3302-3309.
7. **Tanhehco YC.** Granulocyte transfusion therapy. Ann Blood. 2022;7(0).

BÁO CÁO CA GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ĐẦU TIÊN TẠI BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

Trần Thị Thanh Hương[1], Nguyễn Thị Hoàng Yến[1], Lê Hoàng Trường[1], Huỳnh Thị Ngọc Vân[1], Đoàn Thị Cẩm Nhung[1], Phạm Thị Ngọc Ánh[1], Trương Thế Diễm Trinh[1], Trần Hoàng Thanh Hằng[1], Võ Thị Thanh Bình[2], Nguyễn Bá Khanh[2], Lê Đức Nhân[1]

TÓM TẮT

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là một phần tiêu chuẩn trong điều trị người bệnh trẻ tuổi mắc bệnh đa u tủy; khi so sánh với hóa trị liệu thông thường, các chiến lược kết hợp ghép tế bào gốc làm chậm đáng kể sự tiến triển của bệnh. Hóa trị tấn công được thực hiện trong khoảng bốn tháng (chu kỳ) trước khi thu thập tế bào gốc. Đối với những người mắc bệnh đa u tủy nguy cơ cao, chúng tôi đề xuất ghép tế bào gốc sớm hơn là ghép muộn. Chúng tôi báo cáo ca ghép tế bào gốc tự thân đầu tiên trên người bệnh đa u tủy nguy cơ cao với nhiều thách thức tại bệnh viện Đà Nẵng, từ đó rút ra những bài học.

Từ khóa: Đa u tủy, u tương bào, ghép tế bào gốc tự thân.

SUMMARY

CASE REPORT: THE FIRST AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AT DA NANG HOSPITAL

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) is a standard part of the treatment of younger patients with multiple myeloma (MM); when compared with conventional chemotherapy alone, strategies that incorporate HCT substantially delay disease progression. Induction chemotherapy is administered for approximately four months (cycles) prior to stem cell collection. For those with high-risk MM, we suggest early HCT rather than delayed HCT. We report the first autologous HCT in a high-risk multiple myeloma with many challenges at Da Nang hospital, from which lessons are drawn.

Keywords: Multiple myeloma, plasma-cytoma, hematopoietic cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy đặc trưng bởi sự tân sinh của các tế bào tương bào tạo ra một kháng thể (globulin) miễn dịch đơn dòng và cho đến hiện nay vẫn chưa được chữa lành bằng các phương pháp quy ước. Việc điều trị nhằm làm giảm bớt các triệu chứng, đảo ngược tình trạng giảm tế bào máu và giảm tổn thương cơ quan đích, đồng thời nhằm đạt được đáp ứng bền vững, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống sót chung (OS) [(2)].

[1]*Bệnh viện Đà Nẵng*
[2]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thanh Hương
Điện thoại: 0906568875
Email: thanhhuongmd@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

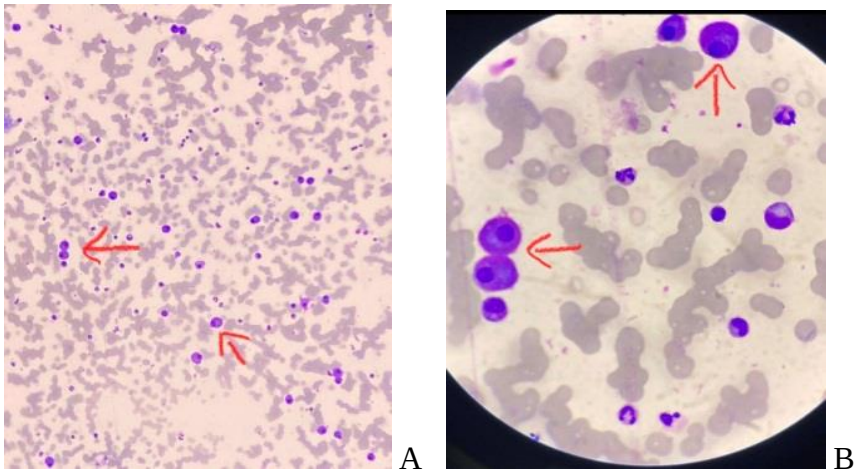
Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân vẫn là một phần điều trị chính của đa u tủy ở những người bệnh đủ tiêu chuẩn và có thể được kết hợp như một phần của liệu pháp ban đầu (ghép sớm) hoặc trì hoãn cho đến khi tái phát lần đầu (ghép muộn hay trì hoãn). Khi so sánh với hóa trị liệu đơn thuần, các chiến lược điều trị kết hợp ghép tế bào gốc tự thân dẫn đến khả năng sống sót không bệnh tiến triển (PFS) vượt trội, với sự cải thiện về PFS trung bình >20 tháng [3].

Thông thường, người bệnh đủ điều kiện nhận ghép tế bào gốc tạo máu tự thân nên được chuyển đến trung tâm ghép để thảo luận về việc ứng cử, vai trò của ghép và thời gian ưu tiên. Bệnh viện Đà Nẵng trung bình mỗi năm có khoảng 30 người bệnh đa u tủy xương, với tuổi trung vị 65 tuổi, tỉ lệ lui bệnh 80%, trong đó gần hoàn toàn đạt 54% [1] nên nhu cầu người bệnh cần ghép tế bào gốc ngày càng tăng. Chúng tôi báo cáo ca ghép tế bào gốc tự thân đầu tiên tại bệnh viện Đà Nẵng trên người bệnh đa u tủy nguy cơ cao với nhiều thách thức, từ đó rút ra những bài học, để việc điều trị ngày càng tốt hơn.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Người bệnh nữ, 57 tuổi, phát hiện u màng tủy ngực do đau vùng thắt lưng cao điều trị không đỡ sau 6 tháng trước nhập viện. Người bệnh được chuyển đến bệnh viện Đà Nẵng vào khoa Ngoại thần kinh mổ sinh thiết khối u kết quả u tương bào (08/2022), hội chẩn chuyển khoa Huyết học điều trị. Tiền căn thiếu máu nhẹ khoảng 1 năm không điều trị gì, tăng huyết áp đang dùng thuốc thường xuyên, lao phổi đã điều trị cách 20 năm.

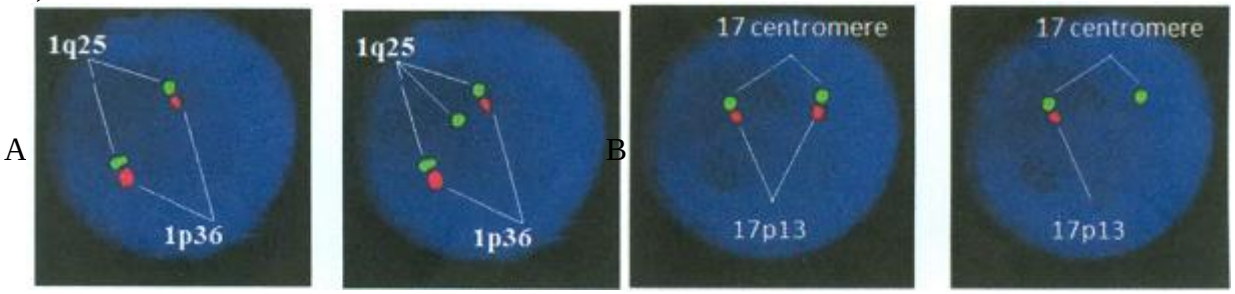
Khám lâm sàng, người bệnh thiếu máu, đau xương cột sống, vết mổ vùng cột sống ngực lành tốt. Huyết đồ: hồng cầu (HC) số lượng và hàm lượng giảm vừa, bình sắc, kích thước to nhỏ không đều, gặp hình ảnh hồng cầu chuỗi tiền, không có hồng cầu non. Bạch cầu (BC) số lượng bình thường, có 2% tế bào tương bào. Tiểu cầu (TC) số lượng và độ tập trung bình thường. Tủy xương có hình ảnh tăng sinh tế bào dòng tương bào, tỉ lệ 24% kích thước trung bình, nhân quái và nguyên sinh chất hình vòng lửa (Hình 1). Dòng HC giảm sinh, gặp chủ yếu nguyên hồng cầu ưa acid, không gặp tế bào đầu dòng. Điện di protein huyết thanh cho thấy protein 106g/L, Albumin 31g/L, M protein 60,2g/L. Điện di miễn dịch cố định có kết quả tăng đơn dòng IgA 5898 mg/dL, giảm các Ig còn lại và tăng chuỗi nhẹ Kappa tự do 24,45 mg/L. Sinh hóa máu bình thường, ngoại trừ β2microglobulin 370,4 mmol/L. MRI trước mổ và kết quả sinh thiết kết luận u tương bào màng tủy ngực đoạn D7 đến D9. Xét nghiệm gen bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang FISH tìm thấy bất thường 1p36/1q25 và 17p13. Phân tích 200 tế bào, probe 1 phát hiện 15% tế bào có 2 tín hiệu nhiễm sắc thể (NST) 1p36 và 3 tín hiệu NST 1q25 và probe 3 với 15% tế bào có mất đoạn NST 17p13 (Hình 2). Tóm tắt các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh trước điều trị được thể hiện theo bảng (Bảng 1).



A B

Hình 1. Hình ảnh tế bào học của tủy xương trên tủy đồ lúc chẩn đoán

(A) Tăng sinh tế bào dòng tương bào trên kính phóng đại x10 và (B) Tế bào tương bào với nhân quái và nguyên sinh chất hình vòng lửa rõ hơn trên kính phóng đại x100 (mũi tên dỏ)



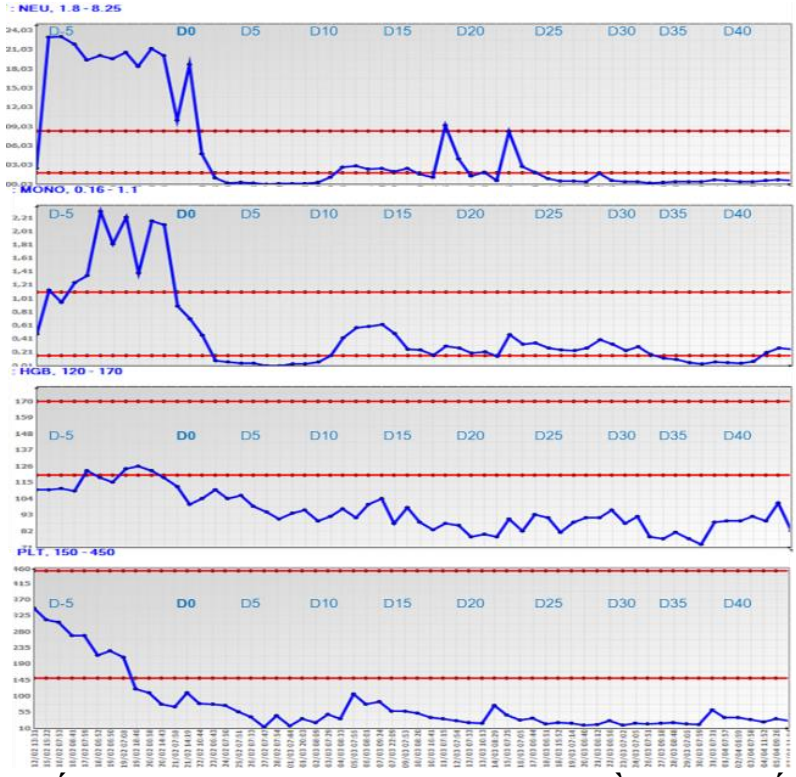
Probe 1	Probe 1	Probe 3	Probe 3
NST 1q25 bình thường (85%)	3 tín hiệu NST 1q25 (15%)	NST 17p bình thường (85%)	Mất đoạn NST 17p13 (15%)

Hình 2. FISH lúc chẩn đoán phát hiện người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao với (A) 1q gain và (B) del17p13

Người bệnh được chẩn đoán đa u tủy thể IgA Kappa, giai đoạn III (theo phân loại Durie- Salmon), giai đoạn II (theo phân loại ISS), thuộc nhóm gen nguy cơ cao (1q gain và del 17), có u ngoài tủy, kèm theo tăng huyết áp và mang viêm gan siêu vi với HBc dương tính. Kế hoạch điều trị: Người bệnh dùng phác đồ 3 thuốc có bortezomib tấn công, sau đó hóa trị liều cao, ghép tế bào gốc ngoại vi tự thân, củng cố và duy trì lenalidomide hoặc bortezomib. Kết hợp điều trị hỗ trợ thiếu máu, chống hủy xương, tenofovir, acyclovir và trimethoprim/ sulfamethoxazole dự phòng.

Người bệnh đã điều trị phác đồ VRD (gồm bortezomib 1,3mg/m2 ngày 1,2,8,11, lenalidomide 25mg ngày 1-15 và dexamethason 40mg D1-4, D8-11) 4 đợt và kiểm tra đánh giá đạt lui bệnh gần hoàn toàn (Very good partial response, VGPR). Quá trình thu thập tế bào gốc đầu dòng bắt đầu với kích tủy bằng phác đồ G-CSF đơn thuần filgrastim liều 10µg/kg/ngày tiêm dưới da và đếm CD34+ trong máu sau đó 4 ngày. Khi đếm CD34+ đạt >20/µL thì tiến hành gạn

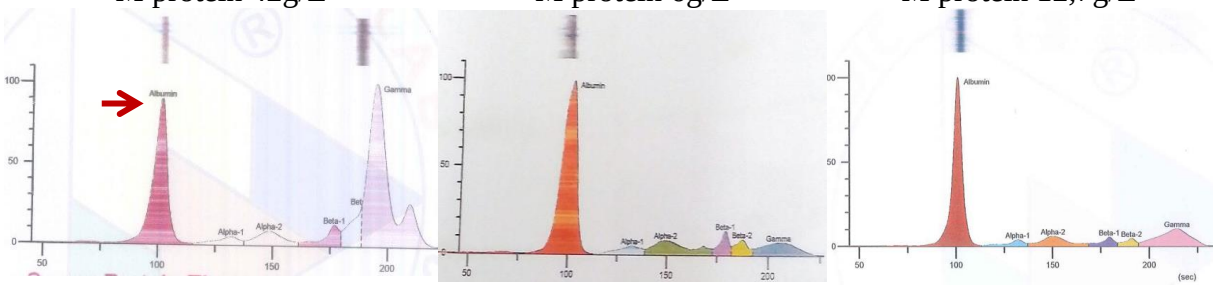
tách. Chúng tôi đã thực hiện 2 lần gạn tách thu được 2.2x 10^6 /kg (ngày thứ nhất) và 1x 10^6 /kg (ngày thứ 2). Các túi tế bào gốc này được giữ lạnh 2-6^{0}C và sử dụng ngày hôm sau. Điều kiện hóa với melphalan 200mg/m^2 và ghép tế bào gốc ngoại vi tự thân được thực hiện kế tiếp bằng truyền trả lại túi tế bào gốc đã chuẩn bị trên.



Hình 3. Biến thiên công thức máu trong quá trình điều trị ghép tế bào gốc

Người bệnh được cách ly trong khu vực vô trùng và có chế độ chăm sóc phòng ngừa nhiễm trùng và hỗ trợ triệu chứng tiêu hóa, giảm hồng cầu và tiểu cầu. Lâm sàng người bệnh có đau họng nhiều, sốt giảm bạch cầu hạt (ANC 0,03 G/L) xảy ra vào ngày thứ 6 (D+6) đã chuyển dùng kháng sinh tĩnh mạch (imipenem và amikacin), TC 16 G/L vào ngày D+8 được truyền tiểu cầu máy lần đầu. Người bệnh sốt, đau bụng, tiêu phân nhầy máu nhiều lần từ ngày D+9, CRP 35 mg/L và soi phân có lỵ amibe đã dùng thêm metronidazole đường uống, người bệnh bớt đau bụng sau 7 ngày nhưng chỉ hết sốt hẳn từ ngày D+17. Các xét nghiệm vi sinh soi cấy phết họng, phân, máu cũng được làm kiểm tra nhiều lần không cho thông tin thêm. Procalcitonin xét nghiệm nhiều lần trong giai đoạn sốt nhưng chỉ số không cao (cao nhất 0,63 ng/mL vào D+12). CMV PCR cũng được thực hiện từ ngày D+13 của tuần thứ 2 và 2 lần/ tuần vì TC lên cao nhất 74G/L mà không do truyền máu trước đó vào ngày D+14 nhưng sau đó có xu hướng tụt dần không đổi ở trên 20G/L. Đến ngày D+28 xét nghiệm CMV 9,14x10^2 dương tính; trong khi BC 4,97G/L, ANC 1,64, Hb 91g/L, TC 20G/L người bệnh dùng thêm valgancyclovir 450mg x 2 viên/ ngày trong 7 ngày, giảm liều và ngưng đến khi xét nghiệm chuyển âm 2 lần (sau ngày D+35)

A	B	C
Tháng 08/2022 (Lúc chẩn đoán) Protein 83g/L, Albumin 25g/L, M protein 42g/L	Tháng 02/2023 (Sau 4 đợt tấn công) Protein 61g/L, Albumin 39g/L, M protein 6g/L	Tháng 05/2023 (Sau ghép tế bào gốc) Protein 65g/L, Albumin 39g/L, M protein 12,7g/L



Hình 4. Điện di protein huyết thanh biểu diễn mức độ M protein trước và sau điều trị ghép tế bào gốc

M protein (A) tăng cao trước điều trị (mũi tên đỏ) (B) giảm về bình thường sau 4 đợt tấn công VRD và (C) sau điều trị ghép tế bào gốc tự thân

và TC tăng lên nhẹ 30K/L. Động học các chỉ số huyết học trong quá trình điều trị truyền tế bào gốc được biểu diễn theo hình (Hình3). Các xét nghiệm sinh hóa khác trong giới hạn. Sau nhiều lần kiểm tra, người bệnh xuất viện và tái khám theo hẹn.

Người bệnh hẹn kiểm tra sau 3 tháng ghép tế bào gốc, người bệnh khỏe hơn, ăn uống ngon hơn, tăng cân và biểu hiện hồi phục trên xét nghiệm mặc dù Hb và TC còn thấp. Điện di protein huyết thanh cho thấy hồi phục albumin và giảm M protein lúc chẩn đoán, sau 4 đợt tấn công và sau ghép tế bào gốc tạo máu (Hình 4). Tóm tắt các chỉ số xét nghiệm trước và sau ghép tế bào gốc được trình bày ở bảng (Bảng 1).

III. BÀN LUẬN

Đa u tủy còn gọi là bệnh Kahler, là một bệnh do tăng sinh ác tính của dòng tương bào. Ca lâm sàng báo cáo người bệnh gồm có thiếu máu Hb 87g/L, đau xương, tương bào tủy xương 24%, M protein rất cao 60,2g/L với tăng IgA 5898mg/dL đơn dòng, chuỗi nhẹ Kappa tự do tăng được chẩn đoán rõ ràng là đa u tủy thể IgA Kappa, giai đoạn III (theo phân loại Durie- Salmon), giai đoạn II (theo phân loại ISS). Theo phân tầng nguy cơ dựa trên xét nghiệm FISH, người bệnh mang đột biến gain 1q và del 17p13, đồng thời có u ngoài tủy thuộc nhóm bệnh nguy cơ cao. Kèm theo tăng huyết áp và viêm gan siêu vi với HBc dương tính. Người bệnh mang các đột biến t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, or gain 1q trên FISH chiếm tỉ lệ khoảng 25 % đa u tủy và có thời gian sống trung bình ngắn hơn với điều trị tiêu chuẩn [4]. Trong một nghiên cứu lớn, u ngoài tủy chiếm <5% lúc chẩn đoán và cao hơn qua các đợt tiến triển [5].

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh lúc chẩn đoán, sau điều trị tấn công và sau ghép tế bào gốc

	Lúc chẩn đoán	**Sau 4 đợt tấn công**	**Sau ghép tế bào gốc**
Toàn trạng	ECOG 2	ECOG 0	ECOG 0
Bạch cầu (G/L)	12, tương bào 2%	6.9	4
Hemoglobin (g/L)	87	110	94
Tiểu cầu (G/L)	114	198	56
Máu lắng (mm)	1h:130/2h:133	1h:36mm/ 2h:70mm	1h:15mm/ 2h:20mm
β2microglobulin (mmol/l)	370,4	238	225
Tương bào tủy (%)	24	1	3 (STTX tương bào <5%)
protein máu (g/L)	106	61	65
Albumin máu (g/L)	31	39	39
M protein (g/L)	60,2	6	12,7
IgA(65-421mg/dL)	5898	50	-
IgG	359	744	-
IgM	15,3	57,4	-
Kappa tự do (mg/l)	24,45	13	18.6
Lambda tự do	6,63	11	17,3
Creatinin máu (mmol/L)	Bình thường	85	76
Calci máu(mmol/l)	1,94	1,18	1,2
FISH	1q gain, del17p13	-	-
MRI	U tương bào màng tủy ngực D7-9	Không u	Hồi phục
CT ngực		Di chứng lao	Không tổn thương

STTX: Sinh thiết tủy xương

Hóa trị tấn công được thực hiện trong khoảng bốn tháng trước khi thu thập tế bào gốc để giảm số lượng tế bào khối u trong tủy xương và máu ngoại vi, giảm bớt các triệu chứng và giảm thiểu tổn thương cơ quan đích. Các tế bào tiền thân của máu ngoại vi đã được thu thập bằng phương pháp tách chiết sau khi kích thích bằng (G-CSF) đơn thuần. Sau kích tủy chúng tôi làm công thức máu từng ngày, đến BC> 20 tế bào thì đếm tế bào CD34+. Chúng tôi thực hiện phân tách với mục tiêu thu thập ≥3 x 10^6 tế bào CD34+/kg cho một lần ghép tươi. Đối với ca bệnh này thuộc đa u tủy có nhóm nguy cơ cao, chúng tôi đã sử dụng ghép sớm ngay sau đạt lui bệnh gần hoàn toàn từ đầu theo khuyến cáo nhằm giúp người bệnh đạt hiệu quả tốt nhất trong lúc sức khỏe đang tốt nhất có thể chịu đựng được. Tiếp theo người bệnh đã hóa trị melphalan liều cao, sau đó ghép tế bào gốc và theo dõi một giai đoạn giảm ba dòng tế bào máu. Các trung tâm lớn ở nước ngoài, ghép tế bào gốc tự thân thậm chí đã có thể thực hiện 30-40% số ca ngoại trú với hỗ trợ thích hợp [3]. Tuy nhiên ở bệnh viện chúng tôi chăm sóc ca ghép lần đầu tiên

trong phòng cách ly với chế độ chăm sóc phòng ngừa nhiễm trùng gần như phòng mổ. Là người đi sau, chúng tôi đã thừa hưởng được kiến thức cập nhật nhất và trong điều kiện của chúng tôi, được phục vụ người bệnh tốt nhất. Chúng tôi báo cáo ca ghép tế bào gốc tự thân tại bệnh viện chúng tôi trên người bệnh đa u tủy nguy cơ cao với nhiều biến chứng, từ đó rút ra những bài học như sau.

Độc tính trên đường tiêu hóa là tác dụng chính của hóa trị liệu liều cao. Người bệnh thường phát triển cảm giác buồn nôn đáng kể, có thể kiểm soát được hầu hết. Khoảng 40 phần trăm người bệnh đa u tủy trải qua ghép tự thân sẽ bị sốt giảm bạch cầu [(3)]. Như đã dự đoán trước, người bệnh trải qua tác dụng phụ ngay sau truyền tế bào gốc với triệu chứng buồn nôn, chướng bụng dùng thuốc giảm nhẹ và từ ngày thứ 6 với sốt giảm bạch cầu hạt đáp ứng điều trị kháng sinh. Diễn tiến qua tuần đầu khá an toàn, bên cạnh đó, ca bệnh còn có một số luận điểm cần bàn bạc thêm để rút ra bài học cho những ca sau. Người bệnh sốt, đau bụng, tiêu phân nhầy máu nhiều lần từ ngày D+9, CRP 35 mg/L và soi phân có lỵ amibe đã dùng thêm metronidazole đường uống, người bệnh bớt đau bụng sau 7 ngày nhưng chỉ hết sốt hẳn từ ngày D+17. Các nguyên nhân phổ biến gây tiêu chảy nhiễm trùng trong môi trường ghép bao gồm Clostridioides difficile, cytomegalo-virus, phổ biến hơn nhiễm ký sinh trùng, chẳng hạn như nhiễm Giardia [(6)]. Như vậy việc nhiễm ký sinh trùng mạn có thể gây đau bụng và rối loạn tiêu hóa từng đợt qua thực phẩm hoặc nước bị ô nhiễm trong điều kiện sinh sống nông thôn hoặc thói quen ăn rau sống. Giai đoạn giảm tế bào cũng như tổn thương màng nhầy do thuốc điều kiện hóa tạo điều kiện bùng phát đợt cấp. Chúng tôi nghĩ nhiều đến đợt lỵ amibe cấp do nhiễm mạn trước đó là do thực hành vệ sinh nghiêm ngặt của trung tâm ghép từ khoảng 2 tuần trước đó. Như vậy với điều kiện sinh sống ở địa phương, chúng tôi xin chú ý thêm về nhiễm trùng, nhất là ký sinh trùng trong phác đồ tầm soát thường quy, ví dụ xổ giun sán hoặc làm xét nghiệm kháng thể ký sinh trùng trước ghép.

Việc kích hoạt lại CMV xảy ra ở 40% trong ghép tự thân hoặc dị ghép đồng gen (anh em sinh đôi) nhưng bệnh CMV, chủ yếu là viêm phổi, phát triển ở < 5% [(7)], do đó việc theo dõi virus CMV trong máu thường không được thực hiện trên số người bệnh này. Theo dõi hàng tuần, bắt đầu vào khoảng ngày +20 và tiếp tục cho đến ngày +100, được khuyến nghị ở những người bệnh bị nhiễm CMV trong 60 ngày đầu sau ghép. Theo dõi ít thường xuyên hơn là phù hợp sau ngày +100 [(8)]. Trên thực tế, người bệnh có triệu chứng sốt và chậm hồi phục tế bào máu khiến chúng tôi tầm soát CMV sớm hơn từ cuối tuần thứ 2 (D+13) và xuất hiện dương tính phải điều trị vào ngày D+28 (tuần thứ 5). May mắn là người bệnh chỉ cần dùng thuốc uống một tuần và xét nghiệm chuyển âm sau đó, theo dõi tình trạng người bệnh không triệu chứng và công thức máu không giảm hơn dù vẫn hồi phục chậm cho đến D+100.

Đây cũng là một vấn đề đáng chú ý ở người bệnh này. Sự phục hồi huyết học chậm dù không giảm mà mới nhất BC 4G/L, Hb 94g/L TC 56G/L, dù sau hóa trị 4 đợt tấn công là hồi phục hoàn toàn BC 6,9G/L, Hb

110g/L TC 198G/L. Mức độ suy tủy và thời gian hồi phục tạo máu bị ảnh hưởng bởi phác đồ điều kiện hóa [6], trên ca này có thể do thuốc hoặc nguy hiểm hơn là tái phát sớm. Đánh giá sau ghép D+100 trên người bệnh cho thấy đạt lui bệnh gần hoàn toàn (VGPR). Ức chế tủy do melphalan (có thể không hồi phục) liên quan đến liều dùng; sập tủy có thể xảy ra khi sử dụng liều cao cho chế độ điều kiện hóa trước ghép tế bào gốc [6].

Người bệnh điều trị tiếp duy trì bằng lenalidomide 10mg/ngày từ sau ghép 3 tháng và có kế hoạch củng cố 2 đợt VRD.

IV. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (HCT) là một phần tiêu chuẩn trong điều trị người bệnh trẻ tuổi mắc bệnh đa u tủy (MM); mà bệnh viện chúng tôi đã thực hành gần đây nhằm phát triển y tế chuyên sâu, là tiền đề kỹ thuật chuyên sâu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Thị Thanh Hương, và cs**. Đánh giá kết quả điều trị tấn công bệnh đa u tủy xương bằng phác đồ có Bortezomib tại Bệnh viện Đà Nẵng. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022, số đặc biệt: 348-53.
2. **Jacob P Laubach, MD, MPP**. Multiple myeloma: Overview of management. UpToDate 2023.
3. **Shaji Kumar, MD**. Multiple myeloma: Use of hematopoietic cell transplantation. UpToDate 2023.
4. **Sonneveld P, et al**. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016 Jun 16;127(24):2955-62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27002115; PMCID: PMC4920674.
5. **Avivi I**, **et al**. Hematogenous extramedullary relapse in multiple myeloma - a multicenter retrospective study in 127 patients. Am J Hematol. 2019 Oct;94(10):1132-1140. doi: 10.1002/ajh.25579. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31334859.
6. **Robert S Negrin, MD**. Early complications of hematopoietic cell transplantation. UpToDate 2023
7. **Wingard JR, et al**. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation with comparison to infection after allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 1988 May;71(5):1432-7. PMID: 2833959.
8. **Tomblyn M, et al**. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Oct;15(10):1143-238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019. Erratum in: Biol Blood Marrow Transplant. 2010Feb;16(2):294. Boeckh, Michael A [corrected to Boeckh, Michael J]. PMID: 19747629; PMCID: PMC3103296.

PHẦN IV. CẬN LÂM SÀNG

SO SÁNH ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ CÓ XÂM LẤN VÀ KHÔNG CÓ XÂM LẤN TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Chí Thành[1], Nguyễn Quang Tùng[2], Nguyễn Thị Lết[1], Hoàng Thị Hồng Diệp[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh đặc điểm xét nghiệm huyết học của bệnh nhân ung thư có xâm lấn và không có xâm lấn tủy xương tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang, 81 bệnh nhân ung thư được xét nghiệm sinh thiết tủy xương tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong giai đoạn 2021-2023. **Kết quả và bàn luận:** trong số 81 bệnh nhân nghiên cứu, có 54 bệnh nhân u lympho (66,67%), 27 bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu (33,33%). Tỉ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu có xâm lấn tủy xương là 87,5% cao hơn nhóm không xâm lấn tủy xương là 47,37%, có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tỉ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu ở nhóm u lympho có xâm lấn tủy xương là 45,5%, cao hơn nhóm u lympho không xâm lấn tủy xương là 13,95%, có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tỉ lệ bệnh nhân u lympho có số lượng tế bào tủy giảm trong nhóm có xâm lấn và không xâm lấn lần lượt là 45,45% và 21,43% bệnh nhân, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,03. Tỉ lệ bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu có số lượng tế bào tủy giảm trong nhóm có xâm lấn và không xâm lấn lần lượt là 71,43% và 16,67% bệnh nhân. Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu, giảm bạch cầu không có sự khác biệt giữa các nhóm có xâm lấn và không có xâm lấn tủy xương.

Từ khóa: Xâm lấn tủy xương, U lympho, ung thư.

[1]*Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*
[2]*Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Chí Thành
Số điện thoại: 0968460593
Email: dr.chithanhnguyen@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 23/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

COMPARING THE HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CANCER PATIENTS HAVE BONE MARROW METASTASIS TO NON-METASTASIS AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Objective: To compare the hematological characteristics of cancer patients have bone marrow metastasis to non-metastasis at Hanoi Medical University Hospital. **Research subjects and methods:** cross-sectional descriptive study, 81 cancer patients were tested for bone marrow biopsy at Hanoi Medical University Hospital in the period 2021-2023. **Results and discussion**:

the proportion of non-hematopoietic cancer patients with thrombocytopenia in the group with bone marrow metastasis was 87.5%, higher than the group without bone marrow metastasis was 47.37%, statistically significant with p<0.05. The proportion of patients with thrombocytopenia in the lymphoma group with bone marrow invasion was 45.5%, higher than in the group with bone marrow non-invasive lymphoma was 13.95%, statistically significant with p<0.05. The proportion of lymphoma patients with a reduced number of myeloid cells in the invasive and non-invasive groups was 45.45% and 21.43% of patients, respectively, the difference was statistically significant with p=0.03. The percentages of patients with non-hematopoietic cancers with reduced myeloid cell counts in the metastasis and non-metastasis groups were 71.43% and 16.67%, respectively. The proportion of patients with anemia and leukopenia did not differ between groups with and without bone marrow metastasis.

Keywords: Bone marrow metastasis, lymphoma, cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là nguyên nhân tử vong hàng đầu hiện nay với tỷ lệ mắc ngày càng gia tăng, ở hầu hết các quốc gia trên thế giới và ở Việt Nam. Ung thư cơ quan tạo máu là những ung thư khởi phát từ các cơ quan bao gồm tủy xương, hoặc các tế bào trong hệ thống miễn dịch, ví dụ lơ xê mi cấp, u lympho, đa u tủy xương,... U lympho là bệnh lý ác tính của tổ chức lympho, bệnh khởi phát và tiến triển chủ yếu ở hệ thống hạch bạch huyết, ngoài ra bệnh có thể khởi phát ngoài hệ thống hạch như: dạ dày, ruột, xương, da… Ung thư ngoài hệ tạo máu là bệnh lí ác tính của nhiều cơ quan khác nhau ngoài hệ tạo máu như ung thư phổi, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tế bào thần kinh[1,2]. Xâm lấn tủy xương là biểu hiện tiến triển nặng trong bệnh lý ung thư, có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh cũng như thời gian sống của bệnh nhân (BN)[3]. Để đánh giá ảnh hưởng của xâm lấn tủy xương trong các nhóm bệnh nhân ung thư cơ quan tạo máu hay ngoài cơ quan tạo máu tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm xét nghiệm huyết học và tủy xương của bệnh nhân ung thư xâm lấn tủy xương tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. (2) So sánh đặc điểm xét nghiệm của nhóm bệnh nhân ung thư có xâm lấn tủy xương và không xâm lấn tủy xương tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 81 bệnh nhân ung thư được xét nghiệm sinh thiết tủy xương trong giai đoạn từ 2021-2023, tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: thuận tiện, tất cả các bệnh nhân ung thư được xét nghiệm sinh thiết tủy xương từ 2021-2023.

Các chỉ số nghiên cứu: Các đặc điểm của bệnh nhân như tuổi, giới, chẩn đoán ung thư. Đặc điểm xét nghiệm: tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, tủy đồ, sinh thiết tủy xương. Xếp loại các mức độ thiếu máu theo tiêu chuẩn của National Cancer Institute (NCI), dựa trên giá trị huyết sắc tố (Hb): mức độ nhẹ: Hb 100-giới hạn bình thường, mức độ trung bình: Hb 80-99 g/l, mức độ nặng: Hb 65-79 g/l, mức độ rất nặng: Hb <65 g/l.

Giới hạn bình thường số lượng tiểu cầu 150-450 G/L, giới hạn bình thường số lượng bạch cầu 4-10 G/L.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là: 83,04 tuổi. Trong số 81 bệnh nhân nghiên cứu, có 54 BN u lympho (66,67%), 27 BN ung thư ngoài hệ tạo máu (33.33%). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân U lympho là 57,48 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu là 61,74 tuổi. Trong đó, tuổi nhỏ nhất là 23, lớn nhất là 84 tuổi.

Giới: Tỉ lệ nữ 37% (30 BN), nam 63% (51 BN). Trong 54 BN U lympho, có 32 BN nam chiếm 59,26%. Trong 27 BN ung thư ngoài hệ tạo máu, có 19 BN nam, chiếm 70,37%.

3.2. Đặc điểm xét nghiệm huyết học của bệnh nhân xâm lấn tủy xương

3.2.1. Đặc điểm xâm lấn tủy xương

Trong 54 BN U lympho có 11 BN có biểu hiện xâm lấn tủy xương, chiếm 20,37%. Trong 27 BN ung thư ngoài hệ tạo máu, có 8 BN có biểu hiện xâm lấn tủy xương, chiếm 29,63%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với p=0,085.

3.2.2. Đặc điểm xét nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi của bệnh nhân xâm lấn tủy xương

- Đặc điểm thiếu máu:

Bảng 1: Đặc điểm mức độ thiếu máu của bệnh nhân xâm lấn tủy xương (n=19)

Các đặc điểm	Số bệnh nhân xâm lấn tủy xương (n=19)
Không thiếu máu	7 (36,84%)
Thiếu máu mức độ nhẹ	7 (36,84%)
Thiếu máu mức độ trung bình	4 (21,05%)
Thiếu máu mức độ nặng	0
Thiếu máu mức độ rất nặng	1 (5,26%)
Tổng	**19**

Nhận xét: Lượng huyết sắc tố trung bình là 111,05 ± 6,09 g/l. Trong đó, bệnh nhân thiếu máu mức độ nhẹ chiếm tỉ lệ cao nhất (36,84%), chỉ có 1 bệnh nhân có xâm lấn tủy xương có thiếu máu mức độ nặng hoặc rất nặng.

- Đặc điểm bạch cầu:

Bảng 2: Đặc điểm giảm bạch cầu của bệnh nhân xâm lấn tủy xương

Các đặc điểm	Bệnh nhân xâm lấn tủy xương (n=19)
Bạch cầu tăng	2 (10,53%)
Số lượng bạch cầu bình thường	15 (78,95%)
Số lượng bạch cầu giảm	2 (10,53%)
Tổng	**19**

Nhận xét: Số lượng bạch cầu trung bình là 7,12 ± 0,66 G/L. Trong đó, đa số bệnh nhân có số lượng bạch cầu bình thường (78,95%). Chỉ có 2 bệnh nhân có số lượng bạch cầu giảm nhẹ.

- Đặc điểm tiểu cầu:

Bảng 3: Đặc điểm giảm tiểu cầu của bệnh nhân có xâm lấn tủy xương

Các đặc điểm	Bệnh nhân có xâm lấn tủy xương
Số lượng tiểu cầu tăng	1 (5,26%)
Số lượng tiểu cầu bình thường	6 (31,58%)
Số lượng tiểu cầu giảm	12 (63,16%)
Tổng	**19**

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu trung bình là 160,42 ± 40 G/L. Đa số bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm, chiếm 63,16%.

3.2.3. Đặc điểm xét nghiệm tủy xương

Bảng 4: Đặc điểm số lượng tế bào tủy của bệnh nhân có xâm lấn tủy xương

Các đặc điểm	Bệnh nhân có xâm lấn tủy xương
Số lượng tế bào tủy tăng	2
Số lượng tế bào tủy bình thường	6
Số lượng tế bào tủy giảm	10
Tổng	**18**

Nhận xét: Số lượng tế bào tủy trung bình là 39,33 ± 9,25 G/L. Đa số bệnh nhân có xâm lấn tủy xương có số lượng tế bào tủy giảm, chiếm 55,56%.

3.3. So sánh đặc điểm xét nghiệm huyết học của bệnh nhân ung thư có xâm lấn và không có xâm lấn tủy xương

3.3.1. So sánh xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

Bảng 5: So sánh đặc điểm xét nghiệm giữa nhóm có và không xâm lấn tủy xương

	U lympho (n=54)			Ung thư ngoài hệ tạo máu (n=27)		
Chỉ số	**Nhóm có xâm lấn (n=11)**	**Nhóm không có xâm lấn (n=43)**	**p**	**Nhóm có xâm lấn (n=8)**	**Nhóm không có xâm lấn (n=19)**	**p**
Lượng huyết sắc tố trung bình (g/l)	119,36	124,44	0,469	99,63	109,32	0,27
Thể tích hồng cầu trung bình (fl)	65	88,38	0,445	82,67	88,67	0,741
Số lượng tiểu cầu trung bình (G/L)	221,64	278,65	0,238	76,25	214,53	**0,023**
Số lượng bạch cầu trung bình (G/L)	6,33	9,26	0,2	8,21	11,28	0,281
Tỉ lệ hồng cầu lưới trung bình máu ngoại vi (%)	1,98	2,05	0,86	2,53	2,12	0,377

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu của bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu có xâm lấn tủy xương thấp hơn số lượng tiểu cầu của bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu không có xâm lấn tủy xương, có ý nghĩa thống kê với p< 0,05.

3.3.2. So sánh tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu

Bảng 6: So sánh tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu giữa nhóm có và không có xâm lấn tủy xương

	U lympho			**Ung thư ngoài hệ tạo máu**		
Bệnh nhân	**Nhóm có xâm lấn (n=11)**	**Nhóm không có xâm lấn (n=43)**	**p**	**Nhóm có xâm lấn (n=8)**	**Nhóm không có xâm lấn (n=19)**	**p**
Có thiếu máu	5 (45,5%)	23 (53,5%)	0,642	8 (100%)	16 (84,2%)	0,25
Không có thiếu máu	6 (54,6%)	20 (46,5%)		0	3 (15,8%)	
Có giảm bạch cầu	2 (18,2%)	1 (2,3%)	**0,014**	0	4 (21,1%)	0,172
Không giảm bạch cầu	9 (81,8%)	42 (97,7%)		8 (100%)	15 (79,0%)	
Có giảm tiểu cầu	5 (45,5%)	6 (14,0%)	**0,02**	7 (87,5%)	9 (47,4%)	**0,03**
Không giảm tiểu cầu	6 (54,6%)	37 (86,0%)		1 (12,5%)	10 (52,6%)	
Tổng	**11 (100%)**	**43 (100%)**		**8 (100%)**	**19 (100%)**	**81**

Nhận xét: Có 45,5% bệnh nhân U lympho có xâm lấn tủy xương có biểu hiện giảm tiểu cầu, cao hơn tỉ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu trong nhóm u lympho không xâm lấn là 14,0%, có ý nghĩa thống kê với p=0,02. Có 87,5% bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu xâm lấn tủy xương có biểu hiện giảm tiểu cầu, cao hơn tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu không có xâm lấn tủy xương là 47,4%, có ý nghĩa thống kê với p=0,03.

3.3.3. So sánh xét nghiệm tủy xương

So sánh số lượng tế bào tủy, tỉ lệ hồng cầu lưới trung bình tủy xương

Bảng 7: So sánh số lượng tế bào tủy và tỉ lệ hồng cầu lưới trung bình tủy xương

	U lympho			**Ung thư ngoài hệ tạo máu**		
Chỉ số	**Nhóm có xâm lấn (n=11)**	**Nhóm không có xâm lấn (n=42)**	**p**	**Nhóm có xâm lấn (n=7)**	**Nhóm không có xâm lấn (n=18)**	**p**
Số lượng tế bào tủy trung bình (G/L)	39,86	72,34	0,112	38,49	65,22	**0,007**
Tỉ lệ hồng cầu lưới tủy trung bình máu (%)	2,35	2,68	0,43	3,26	2,97	0,6

Nhận xét: Số lượng tế bào tủy trung bình của nhóm U lympho có xâm lấn tủy xương thấp hơn nhóm U lympho không có xâm lấn tủy xương. Số lượng tế bào tủy trung bình của nhóm ung thư ngoài hệ tạo máu có xâm lấn tủy xương thấp hơn nhóm không có xâm

lấn tủy xương, có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

So sánh tỉ lệ bệnh nhân có tủy nghèo tế bào:

Bảng 8: So sánh tỉ lệ bệnh nhân có số lượng tế bào tủy giảm giữa nhóm có và không có xâm lấn tủy xương

	U lympho			Ung thư ngoài hệ tạo máu		
Chỉ số	**Nhóm có xâm lấn (n=11)**	**Nhóm không có xâm lấn (n=42)**	**p**	**Nhóm có xâm lấn (n=7)**	**Nhóm không có xâm lấn (n=18)**	**p**
Tủy nghèo tế bào	5	9	**0,033**	5	3	**0,007**
Số lượng tế bào tủy bình thường hoặc tăng	6	33		2	15	
Tổng	**11**	**42**		**7**	**18**	**78**

Nhận xét: Trong 25 bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu được đánh giá, tỉ lệ bệnh nhân có số lượng tế bào tủy giảm trong nhóm có xâm lấn và không xâm lấn lần lượt là 71,43% và 16,67% bệnh nhân, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,007.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là: 83,04 tuổi. Trong số 81 bệnh nhân nghiên cứu, có 54 BN u lympho (66,67%), 27 BN ung thư ngoài hệ tạo máu (33,33%). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân U lympho là 57,48 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu là 61,74 tuổi. Trong đó, tuổi nhỏ nhất là 23, lớn nhất là 84 tuổi. Tỉ lệ nữ 37% (30 BN), nam 63% (51 BN). Trong 54 BN U lympho, có 32 BN nam chiếm 59,26%. Trong 27 BN ung thư ngoài hệ tạo máu, có 19 BN nam, chiếm 70,37%. Trong 54 BN U lympho có 11 BN có biểu hiện xâm lấn tủy xương, chiếm 20,37%. Trong 27 BN ung thư ngoài hệ tạo máu, có 8 BN có biểu hiện xâm lấn tủy xương, chiếm 29,63%. Tỉ lệ bệnh nhân xâm lấn tủy xương ở hai nhóm U lympho và ung thư ngoài hệ tạo máu khác biệt không có ý nghĩa thông kế với p=0,085. Kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu của các tác giả Mehdi (2011) là 25%, Hyeong-Kee Yun (2006) là 11,9%[4,5].

Trong 19 bệnh nhân có xâm lấn tủy xương, bệnh nhân thiếu máu mức độ nhẹ chiếm tỉ lệ cao nhất (36,84%), chỉ có 1 bệnh nhân có xâm lấn tủy xương có thiếu máu mức độ nặng hoặc rất nặng. Số lượng bạch cầu trung bình là 7,12 ± 0,66. Trong đó, đa số bệnh nhân có số lượng bạch cầu bình thường (78,95%). Chỉ có 2 bệnh nhân có số lượng bạch cầu giảm nhẹ. Số lượng tiểu cầu trung bình là 160,42 ± 40. Đa số bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm, chiếm 63,16%. Số lượng tế bào tủy trung bình là 39,33 ± 9,25 G/L. Đa số bệnh nhân có xâm lấn tủy xương có số lượng tế bào tủy giảm, chiếm 55,56%.

Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu của nhóm U lympho thấp hơn nhóm bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu, có ý nghĩa thống kê với p<

0,05. Tỉ lệ thiếu máu của nhóm bệnh nhân u lympho xâm lấn là 45,5% (5/11) và không xâm lấn tủy xương là 53,49% (23/43). 100% bệnh ung thư ngoài hệ tạo máu xâm lấn tủy xương có biểu hiện thiếu máu (8/8) và 84,21% bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu không xâm lấn tủy xương có thiếu máu (16/19). Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu giữa nhóm bệnh nhân có xâm lấn và không xâm lấn tủy xương không khác biệt có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả Mehdi (2011) với tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu là 71,4%, của tác giả Li (2014) là 63,6% và tác giả Arvind Kumar Gupta (2020) với tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu là 100%[4,6,7].

Trong 81 bệnh nhân nghiên cứu, có 27 bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm, chiếm 33,33%. Trong 54 bệnh nhân u lympho, có 11 bệnh nhân có biểu hiện giảm tiểu cầu, chiếm 20,37%. Trong 27 bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu, có 16 bệnh nhân có giảm tiểu cầu, chiếm 59,26%. Có 45,5% bệnh nhân U lympho có xâm lấn tủy xương có biểu hiện giảm tiểu cầu, cao hơn tỉ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu trong nhóm u lympho không xâm lấn là 13,95%, có ý nghĩa thống kê với p = 0,02. Có 87,5% bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu xâm lấn tủy xương có biểu hiện giảm tiểu cầu, cao hơn tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu không có xâm lấn tủy xương là 47,37%, có ý nghĩa thống kê với p = 0,03. Kết quả này cao hơn kết quả của tác giả Mehdi (2011) với tỉ lệ giảm tiểu cầu là 45,1% và tương tự kết quả của tác giả Arvind Kumar Gupta (2020) với tỉ lệ giảm tiểu cầu là 72%[4,6].

Trong 81 bệnh nhân nghiên cứu, có 7 bệnh nhân có số lượng bạch cầu giảm, chiếm 8,64%. Tỉ lệ bệnh nhân có giảm bạch cầu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có xâm lấn và không có xâm lấn tủy xương. Tuy nhiên, số lượng tiểu cầu, lượng huyết sắc tố, số lượng bạch cầu trung bình của các nhóm bệnh nhân xâm lấn tủy xương và nhóm không xâm lấn tủy xương khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của tác giả Smita Chandra 2010[8].

Trong 81 bệnh nhân nghiên cứu, có 78 bệnh nhân được đánh giá số lượng tế bào tủy. Trong đó, có 22 bệnh nhân (28,21%) có số lượng tế bào tủy giảm. Trong 53 bệnh nhân u lympho, tỉ lệ bệnh nhân có số lượng tế bào tủy giảm trong nhóm có xâm lấn và không xâm lấn lần lượt là 45,45% và 21,43% bệnh nhân, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,03. Trong 25 bệnh nhân ung thư ngoài hệ tạo máu được đánh giá, tỉ lệ bệnh nhân có số lượng tế bào tủy giảm trong nhóm có xâm lấn và không xâm lấn lần lượt là 71,43% và 16,67% bệnh nhân, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,007.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Đa số bệnh nhân ung thư có xâm lấn tủy xương có biểu hiện thiếu máu, giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân có thiếu máu mức độ nhẹ. Đa số bệnh nhân có xâm lấn tủy xương có số lượng tế bào tủy giảm. Tỉ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu, giảm số lượng tế bào tủy nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư

có xâm lấn tủy xương, có ý nghĩa thống kê. Do đó, nên khảo sát tủy xương ở những bệnh nhân ung thư có biểu hiện thiếu máu và giảm tiểu cầu không do điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Widick P, Brunner AM, Schiffman F. Chapter 155 - Hematologic Manifestations of Malignancy. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al.,** eds. Hematology (Seventh Edition). Elsevier; 2018:2247-2252. doi:10.1016/B978-0-323-35762-3.00155-4
2. **Rudresha A, Patidar R, Kuntegowdanahalli L, et al**. Pattern of Bone Marrow Involvement by Solid Tumors: Experience from a Tertiary Care Center from South India. Indian J Med Paediatr Oncol. 2019; 40:99. doi:10.4103/ ijmpo. ijmpo_170_17
3. **Kwon JY, Yun J, Kim HJ, et al.** Clinical Outcome of Gastric Cancer Patients with Bone Marrow Metastases. Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc. 2011;43(4):244-249. doi:10.4143/crt.2011.43.4.244
4. **Mehdi SR, Bhatt MLB.** Metastasis of Solid Tumors in Bone Marrow: A Study from Northern India. Indian J Hematol Blood Transfus. 2011; 27(2):93-95. doi:10.1007/ s12288-011-0069-z
5. **Yun HK, Shin MG, Bo D, et al.** [Laboratory evaluation of bone marrow metastasis: single institute study]. Korean J Lab Med. 2007; 27(2): 96-101. doi:10.3343/ kjlm.2007.27.2.96
6. **Agrawal S, Bhandari R, Gowda VN, et al.** Hematological and biochemical predictors of bone marrow metastases in non-hematological malignancies: a clinico-pathological analysis. Published online December 19, 2020:2020.12.16.20248306. doi:10.1101/2020.12.16.20248306
7. **Li L, Cong Y, Cai L, Deng X, Guan J.** [Clinical and cytomorphological features of bone marrow metastasis of non-hematological malignant carcinoma]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2014;34(10):1541-1545.
8. **Chandra S, Chandra H, Saini S.** Bone marrow metastasis by solid tumors--probable hematological indicators and comparison of bone marrow aspirate, touch imprint and trephine biopsy. Hematol Amst Neth. 2010; 15(5): 368-372. doi:10.1179/ 102453310X12647083621001

ĐẶC ĐIỂM CÁC CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC Ở NGƯỜI THIẾU SẮT CÓ MANG GEN THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Chi[1], Nguyễn Thị Thu Hà[1], Nguyễn Ngọc Dũng[1], Vũ Thị Hương[1], Vũ Hải Toàn[1], Hoàng Phương Linh[1], Nguyễn Hà Thanh[1], Bạch Quốc Khánh[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thiếu máu do thiếu sắt là tình trạng thiếu máu khá phổ biến ở Việt Nam. Ngoài ra ở nước ta tỷ lệ người mang gen thalassemia/huyết sắc tố chiếm tỷ lệ khá cao**. Mục tiêu nghiên cứu**: đặc điểm các chỉ số xét nghiệm huyết học ở người thiếu sắt có mang gen Thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương. **Phương pháp nghiên cứu**: mô tả cắt ngang có phân tích trên đối tượng là 935 người thiếu sắt có mang gen Thalassemia được chẩn đoán tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ mang gen Alpha Thalassemia là cao nhất với 54,9%, sau đó là mang gen HbE, mang gen Alpha Thalassemia kết hợp với HbE và mang gen Beta Thalassemia đơn thuần với tỷ lệ lần lượt là 20,7%, 15,7% và 7,2%. Có 1,5% người thiếu sắt có mang cả gen Alpha và Beta Thalassemia. **Kết luận**: Thiếu sắt làm ảnh hưởng đến các chỉ số hồng cầu và thành phần huyết sắc tố ở người mang gen Thalassemia, vì vậy với các trường hợp có thiếu sắt mà nghi ngờ mang gen Thalassemia thì cần làm thêm xét nghiệm đột biến gen globin để chẩn đoán tình trạng mang gen Thalassemia.

Từ khóa: Thalassemia, thiếu máu thiếu sắt, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF SOME INDICATORS OF HEMATOLOGY TESTING IN IRON DEFICIENCY PATIENTS WITH CARRYING THALASSEMIA GENE IN NATIONAL INSITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Iron deficiency anemia is a fairly common anemia in Vietnam. In addition, in our country, the percentage of people carrying the thalassemia/hemoglobinpathies factor gene is quite high. **Research objective**: characteristics of some test indicators of hematology testing in iron-deficient people carrying Thalassemia gene at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Methods**: A cross-sectional description with analysis on 935 iron-deficient people carrying Thalassemia gene diagnosed at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Research results**: The percentage of carrying the Alpha Thalassemia gene was the highest with 54.9%, followed by the group carrying the hemoglobin E gene, Alpha Thalassemia gene combined with the hemoglobin E gene and the Beta Thalassemia gene carrier with the rates of 20.7%, 15.7% and 7.2%,

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Chi
Điện thoại: 0358367460
Email: nguyenchi153007@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 01/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

respectively. 1,5% of iron-deficient people carry the Alpha Thalassemia gene combined with the Beta Thalassemia. **Conclusion**: Iron deficiency affects the red blood cell index and hemoglobin composition in Thalassemia gene carriers, so for cases of suspected iron deficiency that have carrying Thalassemia gene, it is necessary to do more genetic mutation testing globin to diagnose thalassemia carrier status.

Keywords: Thalassemia, iron deficiency anemia, National Institute of Hematology - Blood Transfusion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu là một vấn đề sức khỏe cộng đồng trên toàn cầu và thiếu máu do dinh dưỡng gặp chủ yếu ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Với các trường hợp thiếu máu dinh dưỡng thì thiếu sắt là nguyên nhân chủ yếu và có ý nghĩa quan trọng hơn cả. Thiếu sắt có thể gặp ở mọi lứa tuổi, ở cả 2 giới nhưng trẻ em và phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ chiếm tỷ lệ cao hơn. Đồng thời nước ta cũng là quốc gia có tỷ lệ mang gen thalassemia khá cao, khác nhau giữa các dân tộc và vùng miền [2]. Vì tính phổ biến của tình trạng thiếu sắt và mang gen Thalassemia nên việc mang cả 2 tình trạng trên khá thường gặp, hơn nữa, nhóm thiếu sắt đơn thuần và nhóm thiếu sắt có mang gen Thalassemia có biểu hiện triệu chứng bệnh âm thầm, nghèo nàn, không đặc trưng, khó phân biệt và thường được phát hiện tình cờ. Vì vậy chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm các chỉ số xét nghiệm huyết học ở người thiếu sắt có mang gen Thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

935 người bệnh được chẩn đoán là thiếu sắt có mang gen Thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương với thời gian nghiên cứu từ T1/2015 đến T3/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: có thiếu sắt; từ 15 tuổi trở lên; có đầy đủ xét nghiệm bao gồm: tổng phân tích tế bào máu; Sắt huyết thanh, Ferritin; điện di huyết sắc tố và đột biến gen globin; không trong giai đoạn viêm hoặc nhiễm trùng cấp tính; không truyền máu trong vòng 3 tháng.

Cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy đếm tự động với nguyên lý Lazer: lượng huyết sắc tố (g/l), MCV (fl), MCH (pg), MCHC (g/l).

Sinh hóa máu: Ferritin huyết thanh (ng/ml) được thực hiện theo kỹ thuật điện hóa phát quang dựa trên nguyên lý Sandwich. Xét nghiệm định lượng Sắt huyết thanh (mg/dl) được thực hiện theo nguyên lý đo quang.

Điện di huyết sắc tố bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC): HbA, HbA2, HbF, HbE, Hb khác.

Kiểu đột biến gen α, β globin được phát hiện bằng kĩ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR.

2.4. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán và thang tham chiếu

2.4.1. Chẩn đoán thiếu sắt: Ferritin huyết thanh <30 µg/l. Ferritin huyết thanh < 15µg/l được coi là cạn kiệt nguồn dự trữ sắt [1][3].

2.4.2. Chẩn đoán người mang gen: Đột biến α^o-thal là đột biến mất cả 2 gen α trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen:- -/ αα): SEA, THAI. Đột biến α^+-thal là các đột biến làm mất 1 gen α trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: -α/αα): 3.7, 4.2, c2delT, HbCs, HbQs. Đột biến β^o-thal là các đột biến làm mất chức năng gen β-globin: Cd17, Cd41/42, Cd 71/72, Cd95, IVSI-1, IVSI-5, IVSII-654. Đột biến β^+-thalassemia: đột biến làm giảm chức năng gen β-globin: -28, -88, -99. Bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG-AAG) [6]

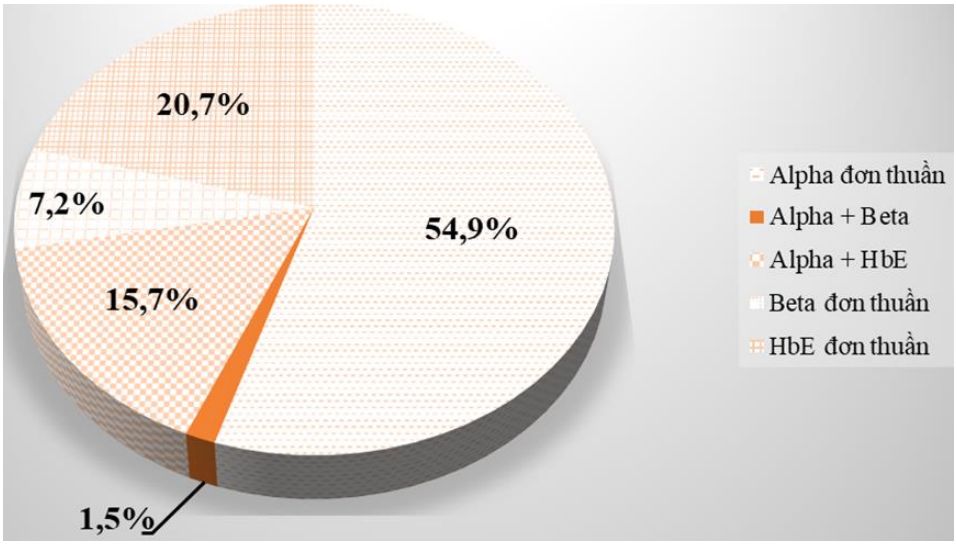
2.4.3. Giá trị bình thường của một số chỉ số hồng cầu: Hb 115–135 (g/l), MCV 85–95 (fl), MCH 28–32 (pg), MCHC 320–360 (g/l) [1].

2.4.4. Giá trị bình thường của các thành phần huyết sắc tố: HbA 96 -98%, HbA2 2 – 3,5%, HbF < 2% [1].

2.5. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu được xử lí bằng phần mềm thống kê Excel và SPSS 16.0. Kết quả được trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ. Từ các kết quả rút ra nhận xét và bàn luận. Các kết quả có tính định lượng được thể hiện dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. Sử dụng T test để so sánh 2 trung bình. Các so sánh, thống kê được coi là có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

2.6. Đạo đức nghiên cứu: Các số liệu thu thập được chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu chứ không nhằm bất cứ mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các nhóm mang gen Thalassemia ở người thiếu sắt

Nhận xét: Tỷ lệ mang gen Alpha Thalasemia là cao nhất với 54,9%, sau đó là mang gen HbE, mang gen Alpha Thalassemia kết hợp với HbE và mang gen Beta Thalassemia đơn thuần với tỷ lệ lần lượt là 20,7%, 15,7% và 7,2%. Có 1,5% người thiếu sắt có mang cả gen Alpha và Beta Thalassemia

Bảng 1. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu và thành phần huyết sắc tố của nhóm thiếu sắt có mang gen Alpha Thalassemia (n=513)

	Số mẫu	Hb (g/l)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/l)	HbA (%)	HbA2 (%)
Mang gen α^0-thal (1)	130	114,8±8,6 (99–139)	67,5±4,84 (53,9–81,9)	20,4±1,6 (14,6–26,1)	302,8±13,7 (269-339)	98,1 ± 0,3 (97,6–98,8)	1,9 ± 0,26 (1,2 – 2,4)
Mang 2 gen α^+-thal (2)	53	115,6±8 (100–130)	71,7±4,3 (60,7–80,2)	21,6 ± 1,4 (17,4–23,9)	301,4±11,5 (279–320)	98,1 ± 0,3 (97,3–98,7)	1,84 ± 0,26 (1,3 – 2,7)
Mang 1 gen α^+-thal (3)	330	124,4±9,9 (99–157)	79,4±6 (56,2–94,2)	24,1 ± 2,1 (16,1–27,9)	303,2±11,1 (263–347)	98,1± 0,3 (96,7–98,6)	1,88 ± 0,26 (1,2 – 2,7)
P		**p1,3 < 0,01 p2,3 < 0,01 p1,2 > 0,05**			> 0,05	**> 0,05**	

Nhận xét: Nhìn chung các chỉ số hồng cầu như lượng Hb, MCV, MCH ở người thiếu sắt có mang gen α^0-thal và mang 2 gen α^+-thal gần như không có sự khác biệt (p>0,05) và thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thiếu sắt có mang 1 gen α^+-thal với p < 0,01. Tỷ lệ thành phần HbA và HbA2 ở nhóm thiếu sắt kết hợp với mang gen α^0-thal, mang 2 gen α^+-thal và mang 1 gen α^+-thal không có sự khác biệt (p > 0,05).

Bảng 2. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu và thành phần huyết sắc tố của nhóm thiếu sắt có mang gen Beta Thalassemia (n=67)

	Hb (g/l)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/l)	HbA(%)	HbA2(%)	HbF(%)
Mang gen β^0-thal (n=63)	111,2 ± 6,7 (99–130)	66,1 ± 4 (58,2–75,1)	19,4 ± 1,4 (16,8–23,6)	303,1±10,3 (273 – 321)	94,6 ± 1,15 (90,2 – 96)	5,1± 0,5 (4 – 6,1)	3,33±1,1 (2 - 4,7)
Mang gen β^+-thal (n=4)	112 ± 11,7 (101–128)	68,9 ± 8,1 (60,3–77,7)	20,9 ± 3,4 (17,6-24,1)	302,8±14,7 (288 -319)	94,48 ± 2,15 (91,5 – 96,6)	4,63± 0,86 (3,4 – 5,4)	3,6
p	**> 0,05**						

Nhận xét: Các chỉ số như lượng Hb, MCV và MCH ở nhóm thiếu sắt có mang gen β^0-thal thấp hơn nhóm thiếu sắt có mang gen β^+-thal, nhưng MCHC lại cao hơn. Tỷ lệ thành phần HbA và HbA2 ở nhóm thiếu sắt có mang gen β^0-thal cao hơn nhóm thiếu sắt có mang gen β^+-thal. Tuy nhiên tất cả các chỉ số trên ở 2 nhóm đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05.

Bảng 3. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu và thành phần huyết sắc tố của nhóm thiếu sắt có mang gen huyết sắc tố E (n=193)

	Hb (g/l)	**MCV (fl)**	**MCH (pg)**	**MCHC (g/l)**	**HbA (%)**	**HbA2 (%)**	**HbE (%)**	**HbF (%)**
HbE đồng hợp tử (n=25)	114,7±9 (99–134)	62,5± 4,8 (53,4–71,4)	19,7±1,5 (17– 22,9)	314,4±10,8 (299–347)	10,1±1,1 (8,2-1,7)	0,6±0,4 (0,2–1)	88,7±1,7 (84,2–91,5)	3,9±1,2 (2,1–5,4)
HbE dị hợp tử (n=168)	119,2±10,6 (99-151)	75,5 ± 4,8 (60,2–86,6)	23,7±1,8 (18,1– 28,4)	314,4± 1,3 (279–344)	75,7±3,1 (65,9-80,8)	1,23±0,4 (0,3–2,3)	23,9±3 (18-33)	4,2± 2,4 (2,5–9)
p	**< 0,05**			> 0,05				

Nhận xét: 3 chỉ số bao gồm lượng Hb, MCV và MCH ở nhóm thiếu sắt có mang gen HbE đồng hợp tử thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thiếu sắt có mang gen HbE dị hợp tử (p<0,05). Tỷ lệ trung bình HbE trong nhóm HbE đồng hợp tử có thiếu sắt là 88,7%, và ở nhóm HbE dị hợp tử là 23,9%. Ngoài ra ở cả 2 nhóm đều xuất hiện tỷ lệ nhỏ HbF với giá trị trung bình ở nhóm HbE đồng hợp tử và dị hợp tử lần lượt là 3,9% và 4,2%.

Bảng 4. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu ở người thiếu sắt có mang gen Alpha Thalassemia, mang gen Beta Thalassemia và mang gen HbE

	Mang gen Alpha Thal (n=513) (1)	**Mang gen Beta Thal (n=67) (2)**	**Mang gen HbE (n=193) (3)**	**p**
Hb (g/l)	119 ± 9,9 (99 – 157)	**111,2 ± 6,7 (99 – 130)**	118,7 ± 10,5 (99 – 151)	p1,2<0,01 p1,3>0,05 p2,3<0,01
MCV (fl)	75,3 ± 7,4 (53,9 – 94,2)	**64,1 ± 4 (58,2 – 75,1)**	73,7 ± 6,54 (53,4 – 86,6)	
MCH (pg)	23,1 ± 2,6 (14,6 – 27,9)	**19,4 ± 1,4 (16,8 – 23,6)**	23,1 ± 2,3 (17 – 28,4)	
MCHC (g/l)	306,6 ± 12,2 (263 – 347)	**303,1 ± 10,3 (273 – 321)**	314,4 ±11,2 (279 – 347)	p1,2<0,05 p1,3<0,01 p2,3<0,01

Nhận xét: Các chỉ số bao gồm lượng huyết sắc tố, MCV, MCH, MCHC ở nhóm thiếu sắt có mang gen Beta Thalassemia là thấp nhất, và sự khác biệt về 4 chỉ số trên giữa nhóm này với 2 nhóm còn lại là có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

IV. BÀN LUẬN

Mỗi tế bào hồng cầu trưởng thành chứa khoảng 640 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. Hem là một sắc tố chứa sắt hoá trị (+2), chiếm 4% trọng lượng hemoglobin. Globin là một chuỗi polypeptid được tổng hợp dựa trên khuôn mẫu gen globin, có nhiều loại globin thuộc hai nhóm: α globin (α,ξ) được quy định bởi 2 gen trên nhiễm sắc thể 16; không α globin (β, δ, γ, ε) do 1 gen trên nhiễm sắc thể 11 quy định. Gen globin bị đột biến làm giảm tổng hợp hoặc không sinh được chuỗi α globin hoặc chuỗi β globin gây ra bệnh lý Alpha hay Beta Thalassemia. Từ đó ta thấy tình trạng thiếu sắt hoặc thiếu chuỗi globin đều làm giảm lượng hemoglobin trong mỗi tế bào hồng cầu dẫn đến giảm MCV và MCH, mức độ giảm tùy thuộc vào lượng sắt bị thiếu hay số lượng lượng chuỗi globin bị đột biến.

Ngoài ra, về đặc điểm thành phần huyết sắc tố, bình thường hồng cầu của người trưởng thành chủ yếu là thành phần HbA (α2β2) 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. Trong nghiên cứu này chúng tôi chia người mang gen Thalassemia/huyết sắc tố thành 3 nhóm bao gồm: người mang gen Alpha thalassemia, mang gen Beta thalassemia và người mang gen huyết sắc tố E. Hiện nay theo hướng dẫn của liên đoàn Thalassemia quốc tế, dựa vào thành phần huyết sắc tố có giá trị định hướng đột biến gen globin, trong đó HbA2 tăng (≥ 3,5%) và hoặc HbF tăng (≥ 2%) là tiêu chuẩn để chẩn đoán mang gen β thal. HbE là đột biến điểm tại Codon 26 trên gen β-globin (GAG-AAG) và là đột biến rất phổ biến ở Đông Nam Á trong đó có Việt Nam. Và trong một số trường hợp mặc dù thành phần huyết sắc tố trong giới hạn bình thường nhưng cũng chưa loại trừ được khả năng mang gen α thal, vì các đột biến mất 1 hoặc 2 gen α thal thường chỉ gây hồng cầu nhỏ chứ không thay đổi thành phần huyết sắc tố [1][3][8].

Trong khoảng thời gian tiến hành nghiên cứu với nhóm người bệnh được chẩn đoán thiếu sắt có mang gen Thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, chúng tôi thu được bộ dữ liệu nghiên cứu với số lượng là 935 người. Do đặc điểm các chỉ số hồng cầu chưa ổn định nên chúng tôi lựa chọn độ tuổi ≥ 15 tuổi làm tiêu chuẩn chọn mẫu. Các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa phần là có bất thường về các chỉ số hồng cầu được phát hiện từ những cơ sở khám, chữa bệnh khác; một phần là những người đến khám và sàng lọc Thalassemia trước khi sinh do trong gia đình đã có người bị bệnh hoặc mang gen Thalassemia. Việt Nam cũng là quốc gia có tỷ lệ mang gen Thalassemia/huyết sắc tố cao trên thế giới, đồng thời, nước ta cũng là quốc gia có tỷ lệ thiếu sắt cao, đặc biệt là nữ độ tuổi dậy thì hay nữ thuộc độ tuổi sinh đẻ. Vì những đặc điểm trên nên trong trường hợp thiếu sắt chúng ta cần tiến hành làm thêm các xét nghiệm để xác định tình trạng mang gen thalassemia. Kết quả ở biểu đồ bảng 1 cho thấy người mang gen Alpha Thal chiếm tỷ lệ cao nhất với 54,9%, sau đó là nhóm mang gen HbE với 20,7%, Alpha Thal kết hợp với Beta Thal hoặc HbE là 18,2% và mang gen Beta Thal đơn thuần là 7,2%. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm mang gen Thalassemia của Việt Nam với tỷ lệ Alpha Thal là cao nhất và Beta Thal là thấp nhất.

Mỗi nhiễm sắc thể 16 có 2 gen α-globin là α1 và α2, trường hợp mất 1 gen α-globin gọi là α^{+}-thal, trường hợp mất 2 gen α1 và gen α2 trên 1 NST gọi là α^{0}-thal. Lượng Hb trung bình của nhóm thiếu sắt và mang gen

α^0 thal, thiếu sắt và mang 2 gen α^+ thal, thiếu sắt và mang 1 gen α^+ thal lần lượt là 114,8g/l, 115,6 g/l và 124,4g/l. Chỉ số MCV, MCH ở nhóm mang gen α^0 thal thấp hơn nhóm mang 2 gen α^+ thal và nhóm mang 1 gen α^+ thal. Nhìn chung, 3 chỉ số bao gồm Hb, MCV và MCH giữa nhóm thiếu sắt kết hợp mang 1 gen α^+ thal với 2 nhóm còn lại là khác biệt có nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (Bảng 1). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lieshu Tong và cộng sự tiến hành năm 2017 tại Trung Quốc [7]. Đánh giá các chỉ số hồng cầu ở nhóm thiếu sắt có mang gen Beta Thal, theo kết quả ở bảng 2 cho thấy lượng Hb ở nhóm thiếu sắt mang gen β^0-thal thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với thiếu sắt mang gen β^+-thal với các giá trị lần lượt là 112,8g/l và 112g/l và $p < 0,05$. Đồng thời các chỉ số như MCV, MCH, MCHC cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm trên (Bảng 2). Còn với nhóm thiếu sắt có mang gen HbE thì lượng Hb, MCV, MCH ở nhóm mang gen HbE đồng hợp tử và mang gen HbE dị hợp tử lần lượt là 114,7g/l, 62,5fl, 19,7pg và 119,2g/l, 75,5 fl 23,7pg (Bảng 3). Chúng tôi cũng thấy rằng các trường hợp thiếu sắt có mang gen Thal thì lượng Hb trung bình thấp hơn giá trị bình thường trong đó nhóm mang gen Beta Thalassemia là thấp nhất với 112,2 g/l. Ngoài ra các chỉ số khác như MCV, MCH và MCHC ở nhóm mang gen Beta Thal có thiếu sắt cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với 2 nhóm còn lại với $p<0,01$ (Bảng 4). Sự khác biệt này có lẽ là do các đột biến β-globin tại Việt Nam chủ yếu là các đột biến β^0-thal, việc mất tổng hợp hoàn toàn 1 gen β-globin này làm cho lượng Hb, MCV, MCH, MCHC giảm so với các nhóm còn lại dù là trong trường hợp có hay không có thiếu sắt.

Ngoài ra, khi so sánh các chỉ số hồng cầu của nhóm thiếu sắt có mang gen Thal với nhóm mang gen Thal đơn thuần, dựa vào kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hà thực hiện năm 2017 với 413 người mang gen, chúng tôi nhận thấy đa phần các chỉ số bao gồm lượng Hb, MCV, MCH ở nhóm thiếu sắt có mang gen Thal thấp hơn nhóm mang gen Thal đơn thuần [4]. Sự khác biệt được thể hiện rõ ở nhóm mang 1 gen α^+ thal khi lượng Hb, MCV và MCH ở nhóm có thiếu sắt thấp hơn rất nhất so với nhóm không thiếu sắt, với các giá trị lần lượt là 137g/l, 82,28fl, 24,48pg và 124,4g/l, 79,4g/l, 24,1g/l. Hơn nữa, ở nhóm mang gen Beta Thal đơn thuần thì các chỉ số Hb, MCV, MCH ở nhóm mang gen β^0-Thal thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mang gen β^+-Thal [4]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này thì ở không có sự khác biệt về các chỉ số hồng cầu trên giữa nhóm thiếu sắt có mang gen β^0-Thal và mang gen β^+-Thal. Từ đó ta thấy thiếu sắt có thể làm ảnh hưởng đến các chỉ số hồng cầu đặc biệt là ở nhóm có mang 1 gen α^+ thal hay nhóm mang gen Beta Thal. Đây có lẽ là điểm khác biệt lớn nhất giữa nhóm mang gen Thal đơn thuần với nhóm mang gen Thal có thiếu sắt kèm theo.

Về đặc điểm thành phần huyết sắc tố ở các nhóm thiếu sắt có mang gen Thalassemia, ở bảng 1 còn mô tả thành phần huyết sắc tố của người thiếu sắt có mang gen α-thal, kết quả cho thấy dù với đột biến Alpha Thal nào thì giá trị trung bình của HbA2 đều dưới ngưỡng bình thường, giá trị HbA1 vẫn nằm trong giới hạn cho phép và không xuất hiện thêm các Hb khác. Ngoài ra, kết quả phân tích thành phần huyết sắc tố của người thiếu sắt có mang gen β-thal, ở bảng 2, ta thấy thành phần HbA2 tăng trong đó nhóm thiếu sắt mang gen β^0-thal là 5,1% và thiếu sắt có mang gen β^+-thal là 4,63%, sự khác

biệt này giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Hơn nữa, huyết sắc tố E là đột biến trên gen β-globin, làm thay đổi cấu trúc chuỗi và ảnh hưởng đến chất lượng chuỗi và bình thường trong thành phần huyết sắc tố của người trưởng thành không có HbE. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ HbE ở nhóm mang gen HbE đồng hợp tử và dị hợp tử có thiếu sắt lần lượt là 88,7% và 23,9%. Ngoài ra với nhóm này thì còn xuất hiện thêm các huyết sắc tố khác như HbA, HbA2 và HbF (Bảng 3).

Từ kết quả về thành phần điện di huyết sắc tố trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hà, chúng tôi thấy rằng ở nhóm mang gen Alpha Thal đơn thuần thì giá trị trung bình của HbA2 cao hơn, và nằm trong ngưỡng giá trị bình thường [4]. Một số nghiên cứu báo cáo rằng, thiếu sắt làm nhiễu các chẩn đoán thalassemia, vì thiếu sắt nội bào làm giảm tổng hợp chuỗi α-globin so với chuỗi không phải α-globin. Khi số lượng chuỗi α-globin bị giảm, các chuỗi β-globin cạnh tranh gắn kết với chuỗi α-globin hiệu quả hơn so với chuỗi δ-globin, điều đó dẫn đến tình trạng giảm thấp tỷ lệ HbA2 ở những người thiếu sắt, đặc biệt là khi cạn kiệt nguồn dự trữ sắt [5]. Có thể vì lí do trên mà ở nhóm thiếu sắt có nhóm mang gen α thal thì tỷ lệ HbA2 thấp hơn giá trị bình thường. Còn ở nhóm Beta Thal thì có thiếu sắt hay không thì giá trị trung bình của HbA2 đều tăng, trong đó ở nhóm mang gen Beta Thal đơn thuần không có trường hợp nào HbA2 < 3,5% [4]. Nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm mang gen β^+-thal thì có 1 trường hợp giá trị HbA2 là 3,4%, giá trị này ở trong ngưỡng giá trị bình thường và chúng ta có thể bỏ sót người mang gen này nếu họ không được làm xét nghiệm đột biến gen globin. Để tránh những tình huống như vậy xảy ra, nhiều tác giả trên thế giới đã tiến hành nghiên cứu đặc điểm mang gen β-thal ở người thiếu sắt khi dựa vào các chỉ số huyết học, điển hình như nghiên cứu của Tahir Jameel ở Ả Rập Xê Út năm 2017 hay Sarika Verma năm 2014 tại Ấn Độ, hiện tại họ vẫn chưa tìm thấy được yếu tố chỉ điểm nào để phân biệt được trường hợp trên [9][10]. Ngoài ra, ở nhóm mang gen HbE dị hợp tử thì không có sự quá chênh lệch về các thành phần điện di huyết sắc tố ở nhóm thiếu sắt và không có thiếu sắt, và thiếu sắt có thể không làm ảnh hưởng đến sự hình thành huyết sắc tố E ở người trưởng thành [4].

Hiện nay điều kiện chuyên môn cũng như trang thiết bị của hầu hết các tỉnh/thành còn nhiều hạn chế nên việc sàng lọc bệnh Thalassemia vẫn còn gặp rất nhiều trở ngại và bằng chứng là tỷ lệ trẻ sinh ra bị bệnh Thalassemia vẫn còn chiếm tỷ lệ cao. Hiện nay, ở nước có rất nhiều trường hợp thiếu sắt kèm theo mang gen Thalassemia, đồng thời tình trạng thiếu sắt cũng làm ảnh hưởng đến các chỉ số hồng cầu cũng như thành phần huyết sắc tố ở người mang gen Thalassemia, khiến cho việc sàng lọc Thalassemia cho cộng đồng trở lên khó khăn hơn và có thể dẫn đến bỏ sót người mang gen bệnh. Chính vì vậy, với những trường hợp nghi ngờ cao về đặc điểm mang gen Thalassemia mà có thiếu sắt thì nên được làm thêm xét nghiệm đột biến gen globin.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 935 người thiếu sắt có mang gen Thalassemia đến khám tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương, chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau: Tỷ lệ mang gen Alpha Thal là cao nhất với 54,9%, sau đó là mang gen HST E, mang gen Alpha

Thal kết hợp với HbE và mang gen Beta Thal đơn thuần với tỷ lệ lần lượt là 20,7%, 15,7% và 7,2%. Có 1,5% người thiếu sắt có mang cả gen Alpha và Beta Thal. Chỉ số Hb, MCV, MCH, MCHC ở người thiếu sắt có mang gen Thalassemia thấp hơn giá trị bình thường; giá trị các chỉ số trên ở nhóm thiếu sắt có mang gen Beta Thal là thấp nhất.Thành phần HbA2 của người thiếu sắt có mang gen Alpha Thal có thể bình thường hoặc thấp hơn. Thành phần HbA2 tăng ở người thiếu sắt có mang gen Beta Thal.

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. (3)
2. **Nguyễn Anh Trí (2013),** Hỏi đáp về bệnh tan máu bẩm sinh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. (1)
3. **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 sĩ Y học, Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội. (2)
4. **Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Vũ Hải Toàn và cộng sự (2017).** Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh Thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW**.** Tạp chí y học Việt Nam, **502,** 112-119. (7)
5. **Nguyễn Thùy Linh, Lê Thị Hương, Phạm Văn Phú và cộng sự (2012)**. Hiệu quả truyền thông giáo dục dinh dưỡng phòng chống thiếu máu thiếu sắt ở nữ học sinh 16 - 18 tuổi tại Bình Lục - Hà Nam. Tạp chí nghiên cứu Y học, **79**(**2**), 200–207. (8)
6. **Phạm Quang Vinh và Nguyễn Hà Thanh (2018).** Bệnh Hemoglobin di truyền. Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 204-233. (4)
7. **Lieshu Tong, Josef Kauer, Kaiquin Chu và cộng sự (2017).** A new red cell index and portable RBC analyzer for screening of iron deficiency and Thalassemia minor in a Chinese population | Scientific Reports. accessed: 09/03/2020. (6)
8. **Pansuwan A., Fucharoen G., Fucharoen S. và cộng sự (2011)**. Anemia, Iron Deficiency and Thalassemia among Adolescents in Northeast Thailand: Results from Two Independent Surveys. Acta Haematol, **125**(**4**), 186–192. (5)
9. **Sikka M., Ruchika G., và cộng sự (2014)**. Coexisting Iron Deficiency Anemia and Beta Thalassemia Trait: Effect of Iron Therapy on Red Cell Parameters and Hemoglobin Subtypes. ISRN Hematology, 2014, 1-5.
10. **Tahir J., Muthtiar B. và cộng sự (2017)**. Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indice, Pakistan Journal of Medical Sciences, **33(3)**: 665-669.

ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP SIX SIGMA TRONG KIỂM SOÁT VÀ NÂNG CAO CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TRUNG ƯƠNG

Bùi Minh Hằng[1], Đỗ Tiến Dũng[1], Nguyễn Thanh Tùng[1], Nguyễn Thu Hà[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: việc ứng dụng công cụ Six sigma có ý nghĩa rất quan trọng trong nâng cao chất lượng phòng xét nghiệm (PXN). **Mục tiêu nghiên cứu**: Với mục tiêu xác định thang điểm sigma cho 3 mức nồng độ (cao, thấp, trung bình) của 5 chỉ số xét nghiệm trên máy đếm tế bào DxH-800 khi lựa chọn TEa theo ngưỡng quyết định lâm sàng CLIA; theo khoảng biến đổi sinh học (KBĐSH) và theo giá trị công bố bởi tổ chức ngoại kiểm RIQAS tại Bệnh viện Nội tiết TW; ứng dụng kết quả Sigma trong xây dựng chiến lược QC của PXN. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: mô tả cắt ngang trên đối tượng gồm: 623 kết quả IQC của 5 chỉ số trong xét nghiệm tế bào máu ngoại vi: SLBC, SLHC, HST; TTKHC, SLTC ở 3 mức nồng độ, 12 kết quả EQC của 5 chỉ số trên; giá trị sai số tổng cho phép TEa. **Kết quả nghiên cứu**: kết quả sigma thấp nhất đều ở giá trị TTKHC; Kết quả sigma theo tiêu chuẩn CLIA và RIQAS phần lớn cao hơn so với khi TEa được tính theo KBĐSH. PXN sử dụng khuyến cáo của CLIA để xây dựng chiến lược nội kiểm, luật Westgard sử dụng là 1_{3S} $/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}$ $/8_X$, công việc nội kiểm trong ngày được chia thành 2 lần với 3 phép đo kiểm soát mỗi lần thực hiện (N = 3, R = 2) và khoảng phân tích là 333 mẫu. **Kết luận**: PXN cần xem xét lại phương pháp, sử dụng khuyến cáo của CLIA để xây dựng chiến lược nội kiểm. **Kiến nghị:** PXN có thể chọn TEa từ các nguồn khác nhau phù hợp cho từng xét nghiệm để nâng cao chất lượng xét nghiệm. Đánh giá lại hiệu năng phương pháp cho xét nghiệm tế bào máu ngoại vi hàng tháng, nếu vẫn có sigma nhỏ hơn 3 thì chất lượng xét nghiệm không được đảm bảo ngay cả khi thực hiện IQC nhiều lần, PXN cần tiến hành phân tích nguyên nhân gốc rễ, cải thiện hiệu năng phương pháp và áp dụng quy trình nội kiểm nghiêm ngặt để đảm bảo kết quả đưa ra là tin cậy.

Từ khóa: six sigma, Westgard, QC, xét nghiệm tế bào máu ngoại vi.

[1]*Bệnh viện Nội tiết Trung Ương*
[2]*Trường Đại học Y tế Công cộng*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Minh Hằng
ĐT: 0988908846
Email: hangbm09@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

APPLICATION OF SIGMA METHODS IN CONTROL AND IMPROVEMENT OF PERIPHERAL BLOOD CELL TESTS AT THE NATIONAL HOSPITAL ENDOCRINOLOGY

Introductions: the application of Six sigma method in quality control is very important to enhance test quality. **Objectives**: to evaluate the performance of peripheral blood cell testing method on DxH-800 hematology analyzer by Six sigma when TEa according to CLIA standards, RIQAS standars and biological variation range at the National Hospital of Endocrinology;

application of Sigma results in the development of the laboratory's IQC strategy. **Subjects and research methods**: cross-sectional description on subjects including: 623 IQC results of 5 indicators in peripheral blood cell test: SLBC, SLHC, HST; TTKHC, SLTC at 3 concentration levels, 12 EQC results of 5 indicators above; allowable total error value TEa. **Results**: the lowest sigma results are in the value of scientific information; The sigma results according to CLIA criteria and the RIQAS part are larger than when TEa is calculated according to the range of biological variation. The laboratory uses CLIA recommendations to develop a content audit strategy, Westgard's rule is 1_{3S} /2_{2S}/R_{4S}/4_{1S} /8_X, with 3 levels of control being duplicated in one run. The day's work was divided into 2 runs with 3 control measurements each performed (N = 3, R = 2) and analytical range is 333 samples. **Conclusions**: The laboratory needs to review its methodology, using CLIA recommendations to develop an audit content strategy. **Recommendations**he performance of the peripheral blood cell test method monthly, if there is still sigma less than 3, the test quality is uncertain even if IQC is performed many times, the laboratory needs to conduct cause analysis. root errors, improve method performance, and apply rigorous content testing to ensure reliable results.

Keywords: six sigma, DxH-800.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phòng xét nghiệm (PXN) y học có vai trò quan trọng đối với việc chẩn đoán, đánh giá đáp ứng điều trị và theo dõi người bệnh. Một PXN được trang bị tốt là một nền tảng vững chắc cho hoạt động tối ưu của mỗi hệ thống chăm sóc sức khỏe. Đảm bảo chất lượng và hiệu quả của các PXN là vô cùng quan trọng trong thời đại Y học dựa trên bằng chứng [1]. Six sigma là công cụ đánh giá mức chất lượng nhằm kiểm soát và tăng độ chính xác của các quy trình kỹ thuật [2, 3], chất lượng được quy đổi về một đơn vị đo lường chung là điểm sigma. Điểm Sigma càng cao thì số sai sót trong quá trình thực hiện xét nghiệm càng thấp, đồng nghĩa với mức chất lượng cao. Six sigma là một phương pháp mang tính định lượng giúp PXN đánh giá được mức chất lượng xét nghiệm, từ đó đánh giá hiệu năng của phương pháp, thực hiện chiến lược kiểm soát chất lượng. Đây cũng là một cơ sở so sánh chất lượng giữa các PXN khác nhau, nhằm thúc đẩy việc chấp nhận sử dụng kết quả xét nghiệm giữa các cơ sở khám chữa bệnh tại Việt Nam trong bối cảnh Bộ Y tế đang đẩy mạnh việc liên thông kết quả xét nghiệm theo Quyết định 316/QĐ-TTg ngày 27 tháng 2 năm 2016.

Bệnh viện Nội tiết TW là một trong nhiều đơn vị tiên phong hưởng ứng thực hiện Quyết định 316/QĐ-TTg trong việc thực hiện liên thông kết quả xét nghiệm. Mặc dù từ nhiều năm nay, khoa Huyết học & Chẩn đoán tế bào bệnh viện Nội tiết TW đã và đang duy trì công tác đảm bảo chất lượng cho PXN. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu để biết hiệu quả công việc này đang ở đâu? Vì lý do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *"Ứng dụng phương pháp Six sigma trong kiểm soát và nâng cao chất lượng xét nghiệm tế bào máu ngoại vi tại bệnh viện Nội tiết TW"*. Với mục tiêu xác định thang điểm sigma cho 3 mức nồng độ (cao, thấp, trung bình) của 5 chỉ số xét nghiệm trên máy đếm tế bào DxH-800 khi TEa theo ngưỡng quyết định lâm sàng CLIA, theo giá trị được công

bố bởi tổ chức ngoại kiểm RIQAS và khoảng biến đổi sinh học (KBĐSH) tại bệnh viện Nội tiết TW; ứng dụng kết quả Sigma trong xây dựng chiến lược nội kiểm của PXN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 623 kết quả IQC của 5 chỉ số: SLBC (Số lượng bạch cầu); SLHC (Số lượng hồng cầu); HST (Lượng huyết sắc tố); TTKHC (Thể tích khối hồng cầu); SLTC (Số lượng tiểu cầu) ở 3 mức nồng độ, thực hiện hàng ngày, trong thời gian từ 05/01/2021 đến 29/12/2021.

- 12 kết quả EQA của 5 chỉ số trên mỗi tháng thực hiện 1 lần.

- Kết quả được thực hiện trên máy đếm tế bào DxH 800 do hãng Beckman Coulter-Mỹ sản xuất năm 2018.

**** Tiêu chí chấp nhận:*** Kết quả IQC, EQA được xem xét, kiểm duyệt bởi lãnh đạo khoa.

**** Tiêu chí loại trừ:*** Kết quả IQC, EQA bị loại nếu không đạt các tiêu chí trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Chọn mẫu thuận tiện.

- Vật liệu nghiên cứu: Mẫu IQC của nhà sản xuất máy DxH-800 và EQA của Trung tâm kiểm chuẩn Đại học Y Hà Nội.

- Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: phần mềm Microsoft Excel.

- Công thức tính và phương pháp:

+ Tính Bias từ ngoại kiểm:

$$\text{Bias\%} = \frac{|\text{Phòng xét nghiệm} - \text{Nhóm cùng phương pháp}|}{\text{Nhóm cùng phương pháp}} \times 100$$

So sánh Bias với độ lệch tối đa cho phép (B%). Tiêu chuẩn chấp nhận: Bias ≤ B [4].

+ Hệ số biến thiên CV[5]:

$$CV\% = \frac{SD \times 100}{\bar{x}}$$

So sánh CV thu được với độ không chính xác tối đa cho phép (I). Tiêu chuẩn chấp nhận CV ≤ I [4].

Trong đó:

- Giá trị trung bình: $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$

- Độ lệch chuẩn:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

+ Giá trị sai số tổng cho phép TEa theo CLIA, KBĐSH và RIQAS.

Bảng 2.1. Giá trị sai số tổng cho phép Tea

Nguồn TEa	SLHC	HST	TTKHC	SLTC	SLBC
CLIA	6	7	6	25	15
KBĐSH	4,4	4,19	3,97	13,40	15,49
RIQAS	5,30	4,20	8,00	23,70	6,80

+ Điểm sigma:

$$\text{Sigma} = \frac{\text{TEa\%} - \text{Bias\%}}{\text{Cv\%}}$$

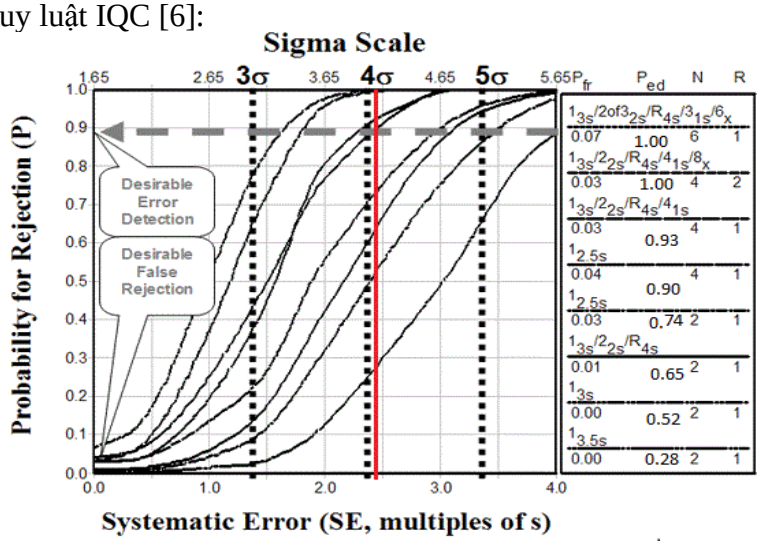
Tính các thang điểm Sigma cho mỗi mức IQC của các chỉ số xét nghiệm theo các giá trị TEa lấy từ các nguồn CLIA, RIQAS, KBĐSH. Chọn điểm sigma thấp nhất trong 3 mức nồng độ của chỉ số xét nghiệm đó để đánh giá hiệu năng.

+ Cách đánh giá:

Bảng 2.2. Điểm sigma và cách đánh giá

Điểm sigma	Đánh giá
1 sigma (1-<2)	Không chấp nhận được
2 sigma (2-<3)	Không tốt
3 sigma (3-<4)	Chấp nhận được
4 sigma (4-<5)	Tốt
5 sigma (5-<6)	Rất tốt
6 sigma (≥6)	Xuất sắc

+ Lựa chọn quy luật IQC [6]:



Hình 2.1: Biểu đồ đường cong hàm lũy thừa lựa chọn quy tắc nội kiểm

P_{ed}: khả năng phát hiện lỗi; P_{fr}: khả năng loại bỏ sai

1. Định vị giá trị đó trên thang Sigma

2. Kẻ đường thẳng đứng từ điểm đó cắt qua các đường cong lũy thừa.

3. Kiểm tra khả năng phát hiện lỗi

4. Xác định các quy trình nội kiểm mà có thể cung cấp khả năng phát hiện lỗi

5. So sánh xác suất loại bỏ sai của các quy trình nội kiểm đó

6. Chọn ra quy luật IQC cung cấp khả năng phát hiện lỗi cao nhất, loại bỏ sai thấp nhất, ít phép đo nội kiểm nhất, sử dụng các quy tắc nội kiểm đơn giản nhất.

+ Khoảng phân tích:

Bảng 2.3. Mối quan hệ giữa P_{edc}, $MaxE(N_{uf})$ và khoảng phân tích

P_{edc}	$MaxE(N_{uf})$	Khoảng phân tích
1.00	0.01	10000
0.99	0.02	5000
0.95	0.20	500
0.90	0.30	333
0.85	0.50	200
0.80	0.80	125
0.75	1.0	100

0.70	1.50	67
0.65	2.0	50
0.60	2.50	40
0.55	3.00	33
0.50	4.00	25
0.45	5.00	20
0.40	6.00	17
0.35	7.00	14
0.30	8.00	13
0.25	11.00	9
0.20	15.00	7

(Chú thích P_{edc}: Tỉ lệ phát hiện lỗi; MaxE (Nuf): số lượng tối đa các kết quả thiếu tin cậy)

2.3. Thời gian thu thập số liệu và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian thu thập số liệu từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2021

- Địa điểm nghiên cứu: Tại khoa Huyết học và chẩn đoán tế bào - Bệnh viện Nội tiết TW cơ sở Tứ Hiệp.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Giá trị Bias và CV

Bảng 3.1. Giá trị Bias trung bình

Giá trị / Chỉ số	N	Bias	B%
SLHC	12	0,62	1,70
HST	12	0,69	1,84
TTKHC	12	0,99	3,97
SLTC	12	2,21	5,90
SLBC	12	1,41	6,05

(Chú thích N: số kết quả ngoại kiểm; B: độ lệch cho phép)

Nhận xét: các giá trị độ lệch của PXN đều thấp và nhỏ hơn rất nhiều lần so với độ lệch cho phép B, Bias cao nhất là của SLTC (2,24%). Điều này cũng cho thấy, kết quả ngoại kiểm của PXN là tương đối tốt.

Bảng 3.2. Kết quả CV theo mức nồng độ

Mức NĐ / Chỉ số	N	CV			I (%)
		Cao	TB	Thấp	
SLHC	9	0,73	0,78	0,27	1,60
HST	9	0,79	0,59	0,34	1,43
TTKHC	9	**1,46**	0,92	0,57	1,35
SLTC	9	2,10	1,66	0,66	4,60
SLBC	9	1,14	1,18	0,52	5,73

(Chú thích N: số lô IQC thực hiện; I: không chính xác cho phép)

Nhận xét: ở mức nồng độ trung bình và thấp, toàn bộ các kết quả CV đều thấp hơn I. Mức nồng độ cao có chỉ số TTKHC là 1,46 vượt quá độ không chính xác cho phép.

3.2. Kết quả Six sigma và hiệu năng của xét nghiệm

Bảng 3.3. Kết quả Six sigma khi Tea theo khuyến cáo của CLIA

TEa	Mức NĐ	SLHC	HST	TTKHC	SLTC	SLBC
CLIA	Cao	7,37	7,99	3,43	10,85	11,92
	Trung bình	6,90	10,69	5,45	13,73	11,52
	Thấp	19,93	18,56	8,79	34,53	26,13
RIQAS	Cao	6,41	4,80	4,44	10,23	4,73
	Trung bình	6,00	5,95	7,62	12,95	4,57
	Thấp	17,33	10,32	12,30	32,56	10,37
KBĐSH	Cao	5,18	4,43	2,04	5,33	12,35
	Trung bình	4,85	5,93	3,24	6,74	11,93
	Thấp	14,00	10,29	5,23	16,95	27,08

Nhận xét: kết quả sigma thấp nhất đều ở giá trị TTKHC. Giá trị sigma với TEa theo CLIA và RIQAS của hầu hết các chỉ số cao hơn theo KBĐSH, ngoại trừ chỉ số SLBC. Chỉ số TTKHC kết quả sigma thấp nhất là TEa theo khuyến cáo của KBĐSH (2,04) sau đó đến khuyến cáo CLIA, cao nhất là kết quả sigma với theo khuyến cáo của RIQAS (12,3); chỉ số SLBC cho kết quả sigma theo thứ tự TEa theo khuyến cáo của: RIQAS là thấp nhất (4,57), sau đến khuyến cáo của CLIA, cao nhất là TEa theo KBĐSH (27,08).

+ Lựa chọn quy tắc nội kiểm: sử dụng giá trị sigma thấp nhất để xây dựng quy tắc nội kiểm

Bảng 3.4. Lựa chọn quy tắc nội kiểm

Chỉ số lựa chọn	TEa	Giá trị Six sigma	Quy tắc áp dụng	N	R	P_{fr}
TTKHC	CLIA	3,43	1_{3S} /2_{2S}/R_{4S}/4_{1S} /8_X	3	2	0,03
TTKHC	RIQAS	4,44	1_{3S} /2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}	3	1	0,03
TTKHC	KBĐSH	2,04	1_{3S} /2_{2S}/R_{4S}/4_{1S} /8_X	3	3	0,03

Nhận xét: Đối với giá trị sigma khi TEa theo khuyến cáo của RIQAS (4,44) PXN sử dụng quy trình đa quy tắc 1_{3S} /2_{2S}/R_{4S}/4_{1S} với 3 phép đo nội kiểm trong 1 lần thực hiện. Khi TEa theo khuyến cáo của CLIA cho mức chất lượng 3-sigma, yêu cầu quy trình đa quy tắc bao gồm 1_{3S} /2_{2S}/ R_{4S}/4_{1S} /8_X với 3 phép đo nội kiểm cho 2 lần thực hiện. Khi TEa theo KBĐSH cho giá trị 2-sigma, sử dụng tất cả các quy tắc kiểm soát, PXN chia thành 3 khoảng phân tích với 3 phép đo nội kiểm.

Bảng 3.5. Khoảng phân tích nội kiểm từ các nguồn lựa chọn TEa

Nguồn TEa	Kết quả sigma	P_{edc} (%)	Khoảng phân tích
RIQAS	4.44	95	500
CLIA	3.43	90	333
KBĐSH	2.04	25	9

Nhận xét: Khoảng phân tích khi TEa theo KBĐSH rất nhỏ (chỉ 9 mẫu); rộng nhất là khoảng phân tích khi lựa chọn TEa theo khuyến cáo của RIQAS (500 mẫu).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Giá trị Bias và CV thu được

Sau khi tính toán giá trị Bias thấy các giá trị độ lệch của PXN đều thấp và nhỏ hơn rất nhiều lần so với giá trị độ lệch cho phép (B) cho thấy kết quả ngoại kiểm của PXN là tốt.

Với phần lớn kết quả CV của cả 5 thông số SLHC, HST, TTKHC, SLTC, SLBC trong thời gian nghiên cứu đều nhỏ hơn độ không chính xác cho phép (I), riêng kết quả CV của chỉ số TTKHC của mức nồng độ cao là lớn hơn (I). Kết quả có được trong nghiên cứu cho thấy PXN có kết quả nội kiểm tương đối tốt trong thời gian nghiên cứu.

4.2. Kết quả Six sigma và hiệu năng của xét nghiệm

Ở cả 3 mức nồng độ, với TEa theo KBĐSH ngoại trừ chỉ số SLBC tất cả giá trị sigma đều cho kết quả thấp hơn so với TEa theo khuyến cáo của RIQAS và CLIA. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Koen Hens và CS (2014): sử dụng Sigma để đánh giá chất lượng phân tích của các xét nghiệm hóa học lâm sàng. Lựa chọn TEa là rất quan trọng và có tác động lớn đến số liệu Sigma. Có thể tham khảo TEa từ nhiều nguồn khác nhau, tuy nhiên mỗi PXN phải quyết định tiêu chuẩn TEa nào là phù hợp nhất cho PXN của mình. Koen Hens chỉ ra rằng, khi TEa theo KBĐSH là chặt chẽ nhất, điều này là đúng và phù hợp. Nếu sử dụng TEa từ cùng một nguồn sẽ có tính nhất quán và hợp lý, nhưng Koen Hens cũng khuyến cáo PXN có thể chọn TEa từ các nguồn khác nhau cho mỗi xét nghiệm. Do đó, yêu cầu những người đứng đầu PXN phải có kinh nghiệm thực tế để lựa chọn TEa phù hợp.

Nghiên cứu khác của Yupapin Onthong về đánh giá và lập kế hoạch kiểm soát chất lượng máy đếm tế bào máu ngoại vi theo Six sigma tại đơn vị huyết học cho các chỉ số: SLBC, SLHC, HST, MCV, SLTC, Neu, Lym và Eos cho thiết bị DxH-800, đều cho kết quả Sigma lớn hơn 5 và kết luận máy phân tích có hiệu suất tốt [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng về giá trị Six sigma với TEa theo CLIA và theo RIQAS, PXN thực hiện kiểm soát thêm cho chỉ số TTKHC. Có thể sơ bộ đánh giá, DxH 800 hoạt động tương đối ổn định và cho ra hiệu suất làm việc tốt.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị TTKHC có kết quả đánh giá thấp nhất. Điều này khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Diệu Hương, nghiên cứu về ứng dụng Six- sigma trong kiểm tra chất lượng máy đếm tế bào ADVIA 2120i tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Trong nghiên cứu này, kết quả Sigma thấp nhất là của chỉ số SLTC, tuy rằng kết quả ngoại kiểm của chỉ số này qua các tháng đều đạt loại tốt.

Do đó, mỗi PXN cần phải có công cụ kiểm soát để biết chỉ số xét nghiệm nào cần được chú ý để xem xét. Để nâng cao chất lượng xét nghiệm cần có một quá trình xây dựng và thực hiện. Sử dụng công cụ Six-sigma để lựa chọn ra các quy tắc nội kiểm và số lần chạy nội kiểm để đạt được xác suất phát hiện lỗi cao và xác suất loại bỏ sai thấp. Để giảm thiểu tác động xấu có ảnh hưởng đến chất lượng xét nghiệm thì ngoài việc thực hiện nội kiểm và ngoại kiểm, cần có sự theo dõi trong suốt quá trình xét nghiệm.

Với đặc thù xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, một lượt máy thực hiện sẽ cho ra nhiều chỉ số. Do đó, khi có 1 chỉ số xét nghiệm ở

mức báo động, PXN cần phải xem xét và điều chỉnh toàn bộ phương pháp. Theo khuyến cáo của Yago và Alcover chiến lược kiểm soát chất lượng dựa trên thang điểm sigma cho từng chỉ số, PXN sử dụng điểm sigma có giá trị thấp nhất để lựa chọn quy luật Westgard và tần suất thực hiện IQC. Nếu sử dụng TEa theo KBĐSH thì khoảng phân tích chỉ là 9 mẫu (rất nhỏ), khi sử dụng TEa theo CLIA là 333 mẫu, theo RIQAS là 500 mẫu. Do đó để đạt được hiệu năng cao hơn và đạt được các mục tiêu chất lượng PXN có thể cân nhắc lựa chọn TEa theo khuyến cáo của CLIA. Một số nghiên cứu đánh giá hiệu năng phương pháp dựa trên thang sigma sử dụng tiêu chuẩn TEa của CLIA cho thấy phần lớn các xét nghiệm có sigma lớn hơn 3 và thực tế chứng minh rằng các xét nghiệm này đáp ứng nhu cầu thực hành lâm sàng.

Sau khi xây dựng được chiến lược IQC, PXN tiến hành đánh giá lại hiệu năng phương pháp cho phương pháp xét nghiệm tế bào máu ngoại vi theo từng tháng. Nếu vẫn có sigma nhỏ hơn 3 thì chất lượng xét nghiệm không được đảm bảo ngay cả khi thực hiện IQC nhiều lần, cần tiến hành phân tích nguyên nhân gốc rễ, cải thiện hiệu năng phương pháp và áp dụng quy trình nội kiểm hơn nữa nghiêm ngặt để đảm bảo kết quả đưa ra là tin cậy.

V. KẾT LUẬN

1. Kết quả sigma theo tiêu chuẩn CLIA và RIQAS phần lớn cao hơn so với khi được tính theo KBĐSH; Khi TEa theo tiêu chuẩn CLIA, giá trị sigma trong thời gian nghiên cứu dao động từ 3,43 (chỉ số TTKHC) đến 11,52 (chỉ số SLBC). TEa theo khuyến cáo của RIQAS giá trị sigma dao động từ 4,44 (chỉ số TTKHC) đến 10,23 (chỉ số SLTC). Khi TEa theo khoảng biến đổi sinh học, 2.04 (chỉ số TTKHC) đến 11,93 (chỉ số SLBC).

2. Thể tích khối hồng cầu là chỉ số có hiệu năng thấp nhất, với đặc thù một lần thực hiện cho ra tất cả các chỉ số tế bào máu ngoại vi, nên mặc dù các chỉ số khác có điểm sigma khá cao, nhưng vẫn phải kiểm soát cùng giống như chỉ số thấp nhất. PXN sử dụng khuyến cáo của CLIA để xây dựng chiến lược nội kiểm, luật Westgard sử dụng là: $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/8_X$ với 3 phép đo nội kiểm cho 2 lần thực hiện và khoảng phân tích là 333 mẫu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Badrick T.** Evidence-based laboratory medicine. The Clinical biochemist. Reviews, 2013, 43–46.
2. **Nevalainen, D., et al.,** Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2000. 124(4): p. 516-519.
3. **Sten Westgard, M.S., J.O.** Westgard, Six Sigma-based quality control Learning Guide series. p. Abbott Diagnostics.
4. **Ricós C, Alvarez V Fau - Cava F, Cava F Fau - García-Lario JV, García-Lario Jv Fau - Hernández A, Hernández A Fau - Jiménez CV, Jiménez Cv Fau - Minchinela J, et al.** Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest. 1999 Nov;59(7):491-500.
5. **Westgard JO, Barry PL.** Basic QC practices: training in statistical quality control for medical laboratories. 2016.
6. **Parvin CA, Institute CaLS.** Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions. 2016.
7. **Yupapin Ontong, B.R., Palakorn Puttaruk,** Evaluation and Planning Quality Control for Complete Blood Count Analyzer by Sigma Metric in Hematology Unit Laboratory at Thammasat University Hospital, Pathum Thani Province. 2014.

XÁC ĐỊNH ĐỘ KHÔNG ĐẢM BẢO ĐO MỘT SỐ CHỈ SỐ ĐÔNG MÁU TRÊN MÁY STAGO SATELLITE TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA HOÀN MỸ MINH HẢI NĂM 2022

Lê Trung Hiếu[1], Châu Thùy Linh[1], Trần Như Quỳnh[1], Nguyễn Hồng Hạt[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phòng xét nghiệm cần biết về độ không đảm bảo của kết quả xét nghiệm. Độ không đảm bảo đo giúp phòng xét nghiệm cải tiến hệ thống đo lường và nâng cao chất lượng xét nghiệm. **Mục tiêu nghiên cứu:** (1) Xác nhận giá trị sử dụng chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen trên máy Stago satellite tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải, (2) Xác định độ không đảm bảo đo chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen trên máy Stago satellite tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen trên mẫu nội kiểm từ 5/2022 đến 9/2022. Xác nhận giá trị sử dụng để chứng minh quy trình được thực hiện trong phòng xét nghiệm hiện tại phù hợp. Sau đó, xác định độ không đảm bảo đo tổng hợp và mở rộng. **Kết quả:** Các chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen đạt xác nhận giá trị sử dụng khi so sánh với công bố NSX và tiêu chuẩn CLIA. Theo mức bình thường và bệnh lý độ không đảm bảo đo mở rộng lần lượt PT là 5,69% và 10,91%, aPTT là 11,6% và 27,04% và fibrinogen là 9,41% và 26,48%. **Kết luận:** Các chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen đạt xác nhận giá trị sử dụng. Xác định được độ không đảm bảo đo chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen.

Từ khóa: độ không đảm bảo đo, đông máu, Stago satellite.

SUMMARY

DETERMINATION OF MEASUREMENT UNCERTAINTY SOME COAGULATION INDEX ON STAGO SATELLITE MACHINE AT HOAN MY MINH HAI GENERAL HOSPITAL IN 2022

Background: The laboratory needs to know about the uncertainty of the test results. Measurement uncertainty helps laboratories improve measurement systems and improve test quality. **Objectives:** (1) Verification of the coagulation indies PT, aPTT, fibrinogen on Stago satellite machine at Hoan My Minh Hai general hospital, (2) Determining the measurement uncertainty of coagulation indies PT, aPTT, and fibrinogen on Stago satellite machine at Hoan My Minh Hai general hospital. **Materials and method:** Experimental study on coagulation indies PT, aPTT, fibrinogen on internal control samples from 5/2022 to 9/2022. Verification to demonstrate that a procedure performed in a current laboratory is appropriate. Then, determine the combined standard uncertainty and expanded uncertainty. **Results:** The coagulation indices PT, aPTT, and fibrinogen are verified

[1]*Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Trung Hiếu
Điện thoại: 0913426766
Email: lehieu.lab@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

when compared with published MFG and CLIA standards. According to the normal and pathological levels, the extended uncertainty is PT are 5,69% and 10,91%, aPTT are 11,60% and 27,04%, fibrinogen are 9,41% and 26,48%. **Conclusion:** The coagulation indices PT, aPTT, fibrinogen are verification. Determine the measurement uncertainty of coagulation indies PT, aPTT, fibrinogen.

Keywords: measurement uncertainty, coagulation, Stago satellite.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong quản lý chất lượng xét nghiệm độ không đảm bảo đo rất quan trọng. Vì độ không đảm đo được gắn với kết quả xét nghiệm sẽ cho thấy khoảng giá trị mà trong đó có chứa trị số thực với mức tin cậy p quy định [2]. Nó là một ước tính định lượng cho sự phân tán và thể hiện độ tin cậy với kết quả xét nghiệm. Dựa vào độ không đảm bảo đo, phòng xét nghiệm cải tiến hệ thống đo lường và nâng cao chất lượng xét nghiệm. Kết quả xét nghiệm được báo cáo cùng với độ không đảm bảo đo cho phép bác sĩ phân biệt được sự thay đổi lâm sàng của người bệnh hay là do sai số của phương pháp đo. Từ đó, bác sĩ so sánh kết quả xét nghiệm với khoảng tham chiếu để có thể chẩn đoán chính xác. Đồng thời, độ không đảm bảo đo cho phép so sánh các phòng xét nghiệm và các quy trình với nhau. Trước khi tiến hành xác định độ không đảm bảo đo, phòng xét nghiệm cần xác nhận giá trị sử dụng trước để việc cung cấp bằng chứng khách quan rằng quy trình và hệ thống đo lường đáp ứng các yêu cầu về tính năng của nhà sản xuất và quy định cải tiến phòng thí nghiệm lâm sàng (CLIA).

Trên Thế Giới, nghiên cứu của tác giả Matar Gladys [6] sử dụng mẫu ngoại kiểm của 50 phòng xét nghiệm để thiết lập độ không đảm bảo đo. Kết quả độ không đảm bảo đo mở rộng của chỉ số PT là 12,6% với k=2. Kết quả cho thấy có độ không đảm bảo đo nhỏ hơn một số nghiên cứu khác.

Tại Cà Mau, chúng tôi chưa ghi nhận có nghiên cứu về việc xác định độ không đảm bảo đo trước đây. Câu hỏi mà chúng tôi đặt ra là độ không đảm bảo đo các chỉ số đông máu tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải là bao nhiêu? Vì thế chúng tôi đi đến thực hiện nghiên cứu: "Xác định độ không đảm bảo đo một số chỉ số đông máu trên máy Stago satellite tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải năm 2022" với mục tiêu sau:

1. Xác nhận giá trị sử dụng chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen trên máy Stago satellite tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải.

2. Xác định độ không đảm bảo đo chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen trên máy Stago satellite tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu nội kiểm được phân tích từ tháng 5/2022 đến tháng 9/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Mẫu nội kiểm còn hạn sử dụng, bảo quản từ 2^{o}C đến 8^{o}C. Mẫu nội kiểm có 2 nồng độ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu nội kiểm được chuẩn bị không đúng thể tích 1mL theo yêu cầu từ nhà sản xuất khuyến cáo. Mẫu nội kiểm có dấu hiệu bị nấm mốc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm.

Cỡ mẫu: theo Quyết định số 2429/QĐ-BYT ngày 12 tháng 6 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học [1], thực hiện nghiên cứu trên mẫu nội kiểm ở mỗi mức nồng độ số lần phân tích là n=20 cho mỗi chỉ số đông máu. Tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải cần xác định 3 chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen. Tổng số mẫu nội kiểm với 2 mức nồng độ N và P trong nghiên cứu là (3×20)×2=120 mẫu.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu có chủ đích.

Nội dung nghiên cứu:

2.2.1. Chuẩn bị mẫu nội kiểm nghiên cứu

Mẫu nội kiểm Coag control N là nồng độ bình thường, P là nồng độ bệnh lý của hãng Stago được bảo quản từ 2^{o}C đến 8^{o}C, mẫu được chuẩn bị và phân tích theo các bước sau:

+ Pha mẫu nội kiểm với 1mL nước cất trong 30 phút.

+ Xoay nhẹ lọ mẫu nội kiểm nhiều lần trước khi phân tích.

+ Thực hiện phân tích mẫu nội kiểm theo quy trình kỹ thuật tại khoa xét nghiệm.

2.2.2. Đặc điểm chung của mẫu nội kiểm nghiên cứu

Các chỉ số đông máu PT (prothrombin time), aPTT (activated partial thromboplastin time), fibrinogen gồm mẫu mức nồng độ bình thường và bệnh lý có giá trị trung bình ($mean_{KXN}$), độ lệch chuẩn (SD_{KXN}).

2.2.3. Xác nhận giá trị sử dụng các chỉ số đông máu

- Độ chụm: được thể hiện bằng độ lặp lại và độ tái lặp.

+ Độ lặp lại: thể hiện bằng hệ số biến thiên CV_{KXN}, được tính theo phần trăm độ lệch chuẩn (SD_{KXN}) và giá trị trung bình ($Mean_{KXN}$) của 4 lần phân tích mẫu nội kiểm cùng 1 ngày, lấy giá trị cao nhất.

+ Độ tái lặp: tính CV_{KXN} của 20 lần phân tích mẫu nội kiểm trong 5 ngày theo công thức $CV_{KXN} = (SD_{KXN}/mean_{KXN})\times100$ [2].

$CV_{25\%\ TEa\ CLIA}=25\%\times CV_{100\%\ TEa\ CLIA}$ [1]

$CV_{33\%\ TEa\ CLIA}=33\%\times CV_{100\%\ TEa\ CLIA}$ [1]

Với $CV_{100\%\ TEa\ CLIA}$ các chỉ số PT 15%, aPTT 15%, fibrinogen 20%.

+ Tiêu chuẩn đạt xác nhận độ chụm [1]:

Độ lặp lại: nếu $CV_{KXN} \leq CV_{NSX}$ thì đạt, nếu $CV_{KXN} > CV_{NSX}$ thì tiến hành so sánh CV_{KXN} với $CV_{25\%\ TEa\ CLIA}$, nếu $CV_{KXN} \leq CV_{25\%\ TEa\ CLIA}$ thì đạt, so sánh giá trị CV_{KXN} lớn nhất trong 5 ngày.

Độ tái lặp nếu $CV_{KXN} \leq CV_{NSX}$ thì đạt, nếu $CV_{KXN} > CV_{NSX}$ thì tiến hành so sánh CV_{KXN} với $CV_{33\%\ TEa\ CLIA}$, nếu $CV_{KXN} \leq CV_{33\%\ TEa\ CLIA}$ thì đạt.

- Độ đúng: được thể hiện bằng độ chệch.

+ Tính độ chệch: $bias_{KXN} = |mean_{KXN} - mean_{NSX}|$ [3]. Với $mean_{NSX}$ của nhà sản xuất (NSX) Stago công bố nồng độ bình thường và bệnh lý các chỉ số PT 14,3 giây và 25,75 giây, aPTT 32,5 giây và 48,5 giây, fibrinogen 255 mg/dL và 120 mg/dL.

+ Tính $bias_{NSX}$ = (giới hạn trên–giới hạn dưới)/4. Với giới hạn trên, giới hạn dưới của nhà sản xuất công bố:

Nồng độ bình thường: các chỉ số PT 16,56-12,04 giây, aPTT 38-27 giây, fibrinogen 310-200 mg/dL.

Nồng độ bệnh lý: các chỉ số PT 31,01-20,49 giây, aPTT 57-40 giây, fibrinogen 150-90mg/dL.

+ Tiêu chuẩn đạt xác nhận độ đúng: $bias_{KXN} < bias_{NSX}$

2.2.4. Áp dụng phương pháp top-down từ nguồn dữ liệu thu thập xác nhận giá trị sử dụng để xác định độ không đảm bảo đo tổng hợp (Uc) bằng công thức tính:

$$u_c = \sqrt{CV\%^2_{\text{lặp lại}} + CV\%^2_{\text{tái lặp}} + bias\%^2}$$

+ Xác định độ không đảm bảo đo mở rộng (U) theo công thức:

$U=k\times u_c$[2]

Trong đó:

$bias\% = (mean_{KXN} - mean_{NSX})/ mean_{NSX}\times 100$ [3]

k: hệ số phủ k=2 với mức tin cậy p=95%) [2]

2.3. Phương pháp xử lý, phân tích số liệu

Số liệu sau khi thu thập được xử lý và phân tích bằng chương trình Microsoft Excel 2019. Tính trung bình dùng hàm AVERAGE, độ lệch chuẩn dùng hàm STDEV.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng mẫu nội kiểm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nội kiểm Coag control N, P

Chỉ số	n	Đơn vị	Nồng độ bình thường		Nồng độ bệnh lý	
			$mean_{KXN}$	SD_{KXN}	$mean_{KXN}$	SD_{KXN}
PT	20	giây	14,24	0,3	26,1	1
aPTT	20	giây	33,84	1,18	54,57	2,68
Fibrinogen	20	mg/dL	259,5	8,06	105,25	3,09

Nhận xét: chỉ số fibrinogen có giá trị $mean_{KXN}\pm SD_{KXN}$ nồng độ bình thường và bệnh lý là 259,5±8,06mg/dL và 105,25±3,09mg/dL.

Bảng 2. Xác nhận giá trị sử dụng một số chỉ số đông máu

Chỉ số	Nồng độ	Độ chụm						Độ đúng	
		Độ lặp lại (%)			Độ tái lặp (%)				
		CV KXN	CV NSX	$CV_{25\%}$ TEa CLIA	CV KXN	CV NSX	$CV_{33\%}$ TEa CLIA	bias KXN	bias NSX
PT	Bình thường	1,86	1,5	3,75	2,11	5	4,95	0,04	1,13
	Bệnh lý	3,6	2		3,83			0,38	2,63
aPTT	Bình thường	2,11	1,5	3,75	3,49	5	4,95	1,36	2,75
	Bệnh lý	1,42	2		4,91			4,06	4,25
Fibrinogen	Bình thường	3,06	4	5	3,11	6	6,6	4,5	27,5
	Bệnh lý	3,95	5		2,94			14,75	15

Nhận xét: độ lặp lại chỉ số PT và aPTT có CV_{KXN} nồng độ bình thường là 1,86% và 2,11% lớn hơn CV_{NSX} là 1,5% và 1,5%. Độ lặp lại chỉ số PT có CV_{KXN} nồng độ bệnh lý là 3,6% lớn hơn CV_{NSX} là 2%. Độ chụm các chỉ số ở các mức nồng độ còn lại có CV_{KXN} và bias nhỏ hơn CV_{NSX}.

Bảng 3. Độ không đảm bảo đo một số chỉ số đông máu

Chỉ số	Nồng độ bình thường		Nồng độ bệnh lý	
	u_c (%)	**U (%)**	**u_c (%)**	**U (%)**
PT	2,85	5,69	5,46	10,91
aPTT	5,8	11,6	13,52	27,04
Fibrinogen	4,7	9,41	13,24	26,48

Nhận xét: chỉ số PT có độ không đảm bảo đo mở rộng nồng độ bình thường là 5,69% thấp nhất so với các chỉ số ở các mức nồng độ còn lại. Chỉ số aPTT có độ không đảm bảo đo mở rộng nồng độ bệnh lý là 27,04% cao nhất so với các chỉ số ở các mức nồng độ còn lại.

IV. BÀN LUẬN

Với mẫu nội kiểm Coag control N, P các chỉ số đông máu có giá trị $mean_{KXN}$±SD_{KXN} nồng độ bình thường và bệnh lý được tính từ 20 lần phân tích mẫu nội kiểm cho mỗi mức nồng độ. Trong đó, chỉ số PT nồng độ bệnh lý có giá trị $mean_{KXN}$±SD_{KXN} là 26,10±1 giây, aPTT nồng độ bệnh lý có giá trị $mean_{KXN}$±SD_{KXN} là 54,57±2,68 giây, fibrinogen nồng độ bệnh lý có giá trị $mean_{KXN}$±SD_{KXN} là 105,25 mg/dL. Phù hợp với yêu cầu cần có nồng độ liên quan ngưỡng quyết định lâm sàng.

Trong kết quả xác nhận giá trị sử dụng các chỉ số đông máu, độ lặp lại chỉ số PT và aPTT có CV_{KXN} ở mức nồng độ bình thường là 1,86% và 2,11% lớn hơn CV_{NSX} là 1,5%. So sánh với tiêu chuẩn CLIA cho kết quả nhỏ hơn $CV_{25\%TEa\ CLIA}$ là 3,75%. Độ lặp lại chỉ số PT có $CV_{lặp\ lại}$ ở mức nồng độ bệnh lý là 3,6% lớn hơn công bố CV_{NSX} là 2%. Tiếp tục so sánh với CLIA cho kết quả nhỏ hơn $CV_{25\%TEa\ CLIA}$ là 3,75% có nghĩa là đạt yêu cầu. Độ lặp lại và tái lặp các chỉ số ở các mức nồng độ còn lại có CV_{KXN} và bias nhỏ hơn CV_{NSX}.

Trong đó, độ tái lặp các chỉ số PT, aPTT và fibrinogen có CV_{KXN} nồng độ bình thường là 2,11%, 3,49% và 3,11% so sánh với nghiên cứu của tác giả Hörber Sebastian [4], độ tái lặp chỉ số aPTT có CV_{KXN} nồng độ bình thường là 1,4%, chỉ số fibrinogen là 3%. Nhận thấy, các chỉ số aPTT và fibrinogen trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả lớn hơn. So sánh với nghiên cứu của tác giả Lippi G [5], độ tái lặp các chỉ số PT, aPTT và fibrinogen có CV_{KXN} nồng độ bình thường là 0,7%, 1,75% và 2,55%. Nhận thấy, nghiên cứu tác giả Lippi G [5] các chỉ số PT, aPTT và fibrinogen có kết quả nhỏ hơn. Sự khác nhau khi so sánh chúng tôi với nghiên cứu của tác giả Lippi G [5] có thể do khác nhau về quy trình, tay nghề kỹ thuật viên khi thực hiện phân tích. Về tổng thể, các chỉ số đông máu được thực hiện nghiên cứu đều đạt xác nhận giá trị sử dụng khi so sánh với công bố NSX và tiêu chuẩn CLIA. Do đó, chúng tôi tiến hành xác định độ không đảm bảo đo theo mục tiêu ban đầu đặt ra.

Trong kết quả độ không đảm bảo đo, nghiên cứu đã xác định được độ không đảm bảo đo cho cả 2 mức nồng độ bình thường và

bệnh lý. Chỉ số PT có độ không đảm bảo đo mở rộng nồng độ bình thường là 5,69% thấp nhất so với các chỉ số ở các mức nồng độ còn lại. Chỉ số aPTT có độ không đảm bảo đo mở rộng ở nồng độ bệnh lý là 27,04% cao nhất so với các chỉ số ở các mức nồng độ còn lại. Nhìn vào kết quả nghiên cứu cho thấy độ không đảm bảo đo tỉ lệ thuận với mức nồng độ mẫu, nghĩa là mẫu nội kiểm có mức nồng độ càng cao thì độ không đảm bảo đo có được được càng lớn.

Chỉ số PT có độ không đảm bảo đo mở rộng nồng độ bệnh lý là 10,91% so sánh với nghiên cứu của tác giả Matar Gladys [6] chỉ số PT có độ không đảm bảo đo mở rộng là 12,6%. Nhận thấy, nghiên cứu của tác giả Matar Gladys [6] có kết quả lớn hơn. Sự khác nhau khi so sánh chúng tôi với nghiên cứu của tác giả Matar Gladys [6] có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu để xác định độ không đảm bảo đo. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng mẫu nội kiểm của 1 phòng xét nghiệm để thiết lập độ không đảm bảo đo. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Matar Gladys [6] sữ dụng mẫu ngoại kiểm của 50 phòng xét nghiệm để thiết lập độ không đảm bảo đo. Chỉ số aPTT có độ không đảm bảo đo mở rộng nồng độ bệnh lý là 27,04%. So sánh với nghiên cứu của tác giả Qin.Y [7] có kết quả độ không đảm bảo đo mở rộng được thiết lập trên 3 máy Sysmex, IL và Stago lần lượt là 23,2%, 12,8% và 28%. Nhận thấy nghiên cứu của tác giả Qin Y [7] có kết quả nhỏ hơn trên hai thiết bị Sysmex và IL, đồng thời có kết quả tương đương trên thiết bị Stago. Qua đó nhận thấy sự khác nhau khi so sánh chúng tôi với nghiên cứu của tác giả Qin Y [7] có thể là do sự khác nhau về trang thiết bị. Khi nghiên cứu của chúng tôi xác định độ không đảm bảo đo trên thiết bị Stago satellite cũng đến từ hãng Stago thì có kết quả tương đương. Chỉ số fibrinogen có độ không đảm bảo đo mở rộng nồng độ bệnh lý là 26,48% so sánh với nghiên cứu của tác giả Lim K Y [8] chỉ số fibrinogen có độ không đảm bảo đo mở rộng là 9,9%. Nhận thấy nghiên cứu của tác giả Lim K Y [8] có kết quả nhỏ hơn. Sự khác nhau khi so sánh chúng tôi với nghiên cứu của tác giả Lim K Y [8] có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu và trang thiết bị để thiết lập độ không đảm bảo đo. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng mẫu nội kiểm được phân tích trên máy đông máu Stago satellite để xác định độ không đảm bảo đo. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Lim K Y [8] sử dụng mẫu ngoại kiểm đã biết trước nồng độ (CRM).

Mặc dù CLIA cũng chưa có khuyến cáo độ không đảm bảo đo bao nhiêu đạt như xác nhận giá trị sử dụng. Nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi độ không đảm bảo đo còn cao hơn so với một số nghiên cứu khác. Do đó, chúng tôi kiến nghị bệnh viện nên tiếp tục bảo trì trang thiết bị, cải tiến quy trình kỹ thuật và đào tạo tay nghề kỹ thuật viên để nâng cao chất lượng xét nghiệm.

V. KẾT LUẬN

Các chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen trên máy Stago satellite đạt giá trị sử dụng khi so sánh với công bố NSX và tiêu

chuẩn CLIA. Xác định được độ không đảm bảo đo tổng hợp và mở rộng chỉ số đông máu PT, aPTT, fibrinogen trên máy Stago satellite tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sổ tay hướng dẫn đánh giá việc thực hiện tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học:** Bộ y tế, Nhà xuất bản Y học, 2018, tr.41-50.
2. **Những vấn đề cơ bản trong đảm bảo chất lượng xét nghiệm y học:** Trần Hữu Tâm, Nhà xuất bản Y họ, 2015, tr. 44-64.
3. **Ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm:** Trần Hữu Tâm, Nhà xuất bản Y học, 2015, tr. 35-37.
4. **Hörber Sebastian, Lehmann Rainer, Peter Andreas,** "Evaluation of the Atellica COAG 360 coagulation analyzer in a central laboratory of a maximum care hospital", International Journal of Laboratory Hematology, 2020, pp. 28-36.
5. **Lippi G, Salvagno G L, Gelati M,** "Analytical Assessment of the New Roche Cobas t 711 Fully Automated Coagulation Analyzer", Semin Thromb Hemost, 2019, pp. 308-314.
6. **Matar Gladys, Poggi Bernard, Meley Roland,** "Uncertainty in measurement for 43 biochemistry, immunoassay, and hemostasis routine analytes evaluated by a method using only external quality assessment data", Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2015, pp. 1725-1736.
7. **Qin Y, et al,** "Uncertainty evaluation in clinical chemistry, immunoassay, hematology and coagulation analytes using only external quality assessment data", Clin Chem Lab Med, 2018, pp. 1447-1457.
8. **Lim K Y, et al,** "Top-down and bottom-up approaches for the estimation of measurement uncertainty in coagulation assays", Clin Chem Lab Med, 2020, pp. 1525-1533.

VAI TRÒ CỦA CHỈ SỐ BẠCH CẦU ĐOẠN TRUNG TÍNH TRÊN BẠCH CẦU LYMPHO VÀ CHỈ SỐ TIỂU CẦU TRÊN BẠCH CẦU LYMPHO MÁU NGOẠI VI TRONG TIÊN ĐOÁN XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH Ở BỆNH NHÂN LỌC MÁU CHU KỲ

Nguyễn Trung Kiên[1], Nguyễn Thị Hiền Hạnh[1], Vũ Hồng Anh[1], Nguyễn Quang Chiến[1], Nguyễn Giang Nam[1], Lê Thúy Hà[1], Nguyễn Tiến Sơn[1], Tạ Việt Hưng[1], Lê Việt Thắng[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xơ vữa động mạch là một biểu hiện thường gặp, có liên quan đến sự gia tăng các biến cố tim mạch và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Viêm hiện nay được coi là một trong những cơ chế chính của xơ vữa động mạch. **Mục tiêu:** Khảo sát vai trò của chỉ số bạch cầu đoạn trung tính trên bạch cầu lympho và chỉ số tiểu cầu trên bạch cầu lympho máu ngoại vi trong tiên đoán xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ**. Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 190 bệnh nhân lọc máu chu kỳ điều trị tại khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 03/2021 đến tháng 03/2022. **Kết quả:** Tỉ lệ xơ vữa động mạch trên siêu âm Doppler ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ chiếm 26,3%. Nhóm bệnh nhân có xơ vữa động mạch có độ tuổi trung bình, BMI, CRP, Cholesterol, triglyceride, LDL-C, NLR và PLR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có xơ vữa động mạch. Tuổi, BMI, CRP, cholesterol, triglyceride, NLR, PLR là những chỉ số có giá trị tiên đoán tình trạng xơ vữa động mạch trên mô hình đường cong ROC. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cũng cho thấy tuổi cao, NLR cao, thời gian lọc máu kéo dài và tăng triglycerid là những yếu tố nguy cơ độc lập của tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. **Kết luận:** NLR và PLR có giá trị tiên đoán tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Từ khóa: NLR, PLR, xơ vữa động mạch, lọc máu chu kỳ.

SUMMARY

THE ROLE OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN PREDICTING ATHEROSCLEROSIS IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS

Backgrounds: Atherosclerosis is a common manifestation, associated with increased cardiovascular events and mortality in maintenance hemodialysis patients. Inflammation is now considered to be one of the main mechanisms of atherosclerosis. **Objectives:** To investigate the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in predicting atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. **Methods:** We performed a descriptive cross-sectional study on 190 maintenance hemodialysis patients treated at the

[1]*Bệnh viện Quân y 103*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trung Kiên
ĐT: 0961666103
Email: bs.ntkien@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 20/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

Department of Nephrology and Hemodialysis, Military Hospital 103 from March 2021 to March 2022. **Results:** The prevalence of atherosclerosis in hemodialysis patients, as determined by Doppler ultrasound, was found to be 26.3%. The group of patients with atherosclerosis exhibited higher average age, BMI, CRP levels, cholesterol levels, triglyceride levels, LDL-C levels, NLR values, and PLR values compared to the group without atherosclerosis. Age, BMI, CRP levels, cholesterol levels, triglyceride levels, NLR values, and PLR values were found to be significant indicators of atherosclerosis according to the ROC curve model. Furthermore, multivariable logistic regression analysis revealed that older age, high NLR values, longer dialysis duration, and elevated triglyceride levels were independent risk factors for atherosclerosis in individuals undergoing maintenance hemodialysis. **Conclusions:** NLR and PLR had predictive values of atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients.

Keywords: NLR, PLR, atherosclerosis, maintenance hemodialysis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ vữa động mạch (XVĐM) là sự tích tụ mạn tính của các mảng vữa xơ dưới nội mô của các động mạch lớn và trung bình dẫn đến hẹp đáng kể, hạn chế lưu lượng máu và gây ra tình trạng thiếu oxy tổ chức[10]. Sự phát triển của các tổn thương xơ vữa cần có sự tham gia của các lipoprotein trọng lượng phân tử thấp mang cholesterol. Ngoài ra còn có sự tham gia của các yếu tố nguy cơ khác như tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá... Gần đây, các nghiên cứu đã chỉ ra vai trò ngày càng rõ rệt của hệ thống miễn dịch bao gồm quá trình viêm và các tế bào máu, đặc biệt là bạch cầu và tiểu cầu, đối với sự hình thành của các mảng vữa xơ[4].

Mối liên quan giữa XVĐM và các yếu tố nguy cơ trên người bệnh mắc bệnh thận mạn tính có và chưa có lọc máu bao gồm các yếu tố nguy cơ chung và những yếu tố nguy cơ đặc trưng ở người mắc bệnh thận mạn tính. Các yếu tố nguy cơ XVĐM ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính bao gồm các yếu tố viêm như tăng protein C phản ứng (CRP), tăng Nitric oxide (NO); tăng sự bám dính phân tử, rối loạn chuyển hoá khoáng xương như tăng phospho, tăng Parathyroid hormone…; rối loạn lipid máu, stress oxy hoá (do tăng NO, phản ứng oxy hoá, các cytokine…) đều dẫn đến hậu quả là rối loạn chức năng nội mô từ đó dẫn đến XVĐM [3].

Viêm hiện nay được coi là một trong những cơ chế chính của XVĐM. Bệnh nhân bệnh thận mạn tính, đặc biệt là bệnh nhân lọc máu chu kỳ thường đi kèm với tình trạng viêm toàn thân. Viêm toàn thân càng trở nên nghiêm trọng cùng với sự giảm mức lọc cầu thận, biểu hiện của suy thận tiến triển. Nguyên nhân là do bệnh nhân lọc máu chu kỳ dễ bị tổn thương bởi tình trạng stress oxy hóa do nhiễm độc ure máu và bản thân quá trình điều trị lọc máu chu kỳ [5].

Là các yếu tố gây viêm mới rất được quan tâm gần đây, tỷ lệ bạch cầu trung tính trên tế bào lympho (NLR) và tỷ lệ tiểu cầu trên tế bào lympho (PLR) đóng một vai trò quan trọng trong sự xuất hiện và phát triển của các biến cố tim mạch hay xơ vữa động mạch ở các bệnh nhân đái tháo đường, bệnh thận mạn tính, lọc máu chu kỳ, một số bệnh lý ung thư…[6][9][11][13]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm làm sáng tỏ hơn vai trò của chỉ số bạch cầu đoạn trung tính trên bạch cầu lympho và chỉ số tiểu cầu trên bạch cầu lympho máu ngoại vi trong tiên đoán xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

190 bệnh nhân lọc máu chu kỳ điều trị tại khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 03/2021 đến tháng 03/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân bệnh thận mạn tính đang điều trị lọc máu chu kỳ thống nhất theo một phác đồ giống nhau.

+ Tuổi của bệnh nhân ≥ 18 tuổi.

+ Bệnh nhân hợp tác, tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Mắc các bệnh lý cấp tính, mất máu cấp tính hoặc có can thiệp phẫu thuật.

+ Có bệnh lý máu hoặc bệnh lý huyết sắc tố đi kèm.

+ Bệnh nhân suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV, sau hóa xạ trị, dùng thuốc ức chế miễn dịch…)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Tính cỡ mẫu: Tính cỡ mẫu theo công thức sau:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \times p \times (1-p)}{D^2}$$

- Trong đó: Z = 1,96, với độ tin cậy là 95%

p = 0,397 (tỉ lệ xơ vữa động mạch theo nghiên cứu của Đỗ Văn Tùng và cộng sự năm 2021 là 39,7% [8])

D = 0,1 (độ chính xác mong muốn).

- Theo cách tính, tối thiểu nghiên cứu phải có 92 bệnh nhân.

- Trong nghiên cứu thu thập được 190 bệnh nhân.

2.3. Phương pháp thực hiện

Bệnh nhân được thu thập các thông tin cơ bản về hành chính, một số đặc điểm lâm sàng như họ tên, tuổi, giới, thời gian lọc máu, chiều cao, cân nặng để tính toán chỉ số khối cơ thể (BMI)… Tuổi nguy cơ xơ vữa được xác định với nam > 45 tuổi và nữ > 55 tuổi. Béo phì được xác định khi BMI ≥ 23 kg/m^2.

Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch để thực hiện các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu và sinh hóa máu.

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu: được thực hiện trên máy Unicel DxH600 (Beckman Coulter, Mỹ) tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Quân y 103. Thu thập các chỉ số: số lượng tuyệt đối bạch cầu đoạn trung tính (NEU#, G/L), số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho (LYM#, G/L), số lượng tiểu cầu (PLT, G/L). Tính toán các chỉ số NLR và PLR theo công thức:

+ Chỉ số NLR= số lượng tuyệt đối bạch cầu đoạn trung tính (G/L) / số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho (G/L).

+ Chỉ số PLR = số lượng tiểu cầu (G/L) / số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho (G/L).

- Xét nghiệm sinh hóa máu: được thực hiện trên hệ thống xét nghiệm Sinh hóa tự động AU640 (Beckman Coulter, Mỹ) tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103. Thu thập các chỉ số như CRP, cholesterol, triglycerid, LDL-C, HDL-C. Rối loạn lipid máu được xác định khi rối loạn ít nhất một chỉ số lipid máu (bao gồm cholesterol ≥ 5,2 mmol/l; triglycerid ≥ 3,2 mmol/l; LDL-C ≥ 3,9 mmol/l; HDL-C ≤ 0,9 mmol/l)

Bệnh nhân được tiến hành siêu âm Doppler mạch chậu và mạch cảnh, đo bề dày lớp nội trung mạch (IMT). Bệnh nhân được xác định có vữa xơ khi IMT > 1,5 mm.

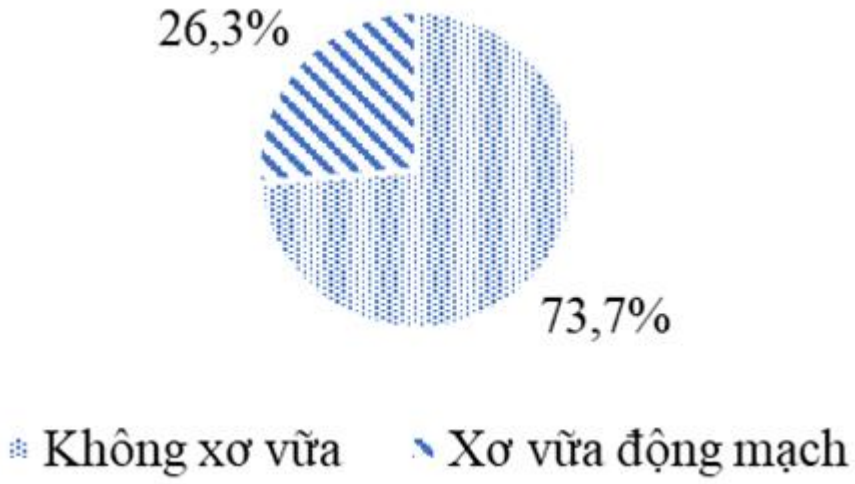
Tiến hành xác định mối liên quan giữa NLR, PLR và một số chỉ số nguy cơ xơ vữa với tình trạng xơ vữa động mạch.

Tiến hành xác định giá trị tiên đoán tình trạng xơ vữa động mạch của NLR, PLR và một số chỉ số nguy cơ xơ vữa động mạch

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 22.0 của IBM. So sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng phép kiểm student (t) test (phân phối chuẩn) hoặc phép kiểm Mann-Whitney U test (không tuân theo phân phối chuẩn). So sánh tỷ lệ phần trăm bằng phép kiểm Chi-square. Mô hình đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) được sử dụng để so sánh giá trị tiên đoán tình trạng xơ vữa động mạch. Diện tích dưới đường cong AUC (Area Under the Curve) và giá trị cut-off, độ nhạy, độ đặc hiệu được tính toán. Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy logistic để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập đến tình trạng xơ vữa động mạch. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Tỷ lệ xơ vữa động mạch trên siêu âm Doppler (n=190)

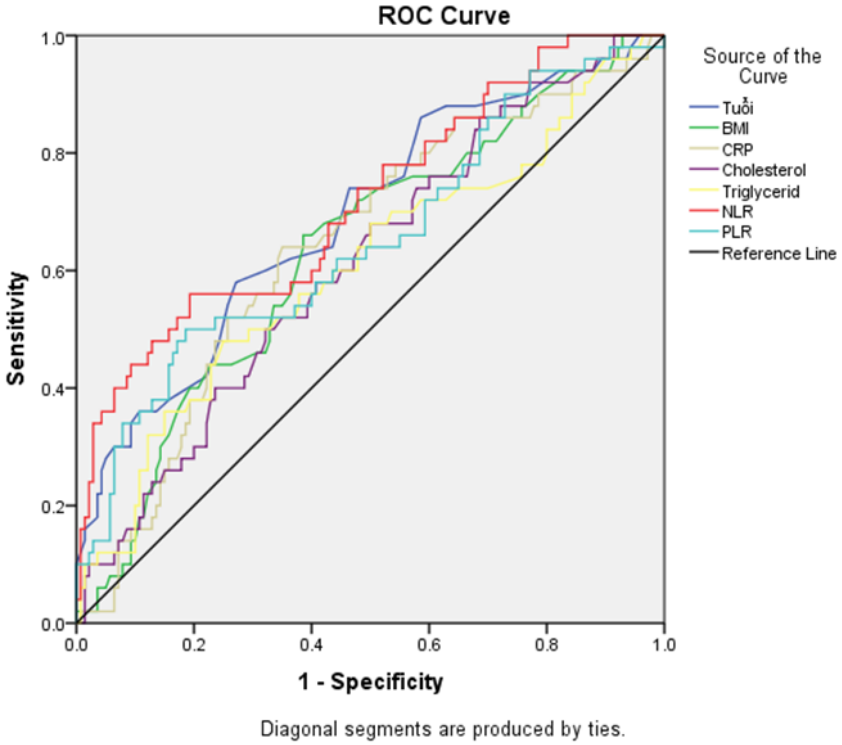
Nhận xét: Biểu đồ 1 cho thấy tỉ lệ xơ vữa động mạch trên siêu âm Doppler ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ chiếm tới 26,3%.

Bảng 1. Liên quan giữa một số chỉ số nguy cơ xơ vữa với tình trạng xơ vữa động mạch (n=190)

Chỉ số	Có xơ vữa (n=50)	Không xơ vữa (n=140)	p
Tuổi (năm)	45,12 ± 12,31	37,08 ± 9,10	< 0,001
Tuổi nguy cơ xơ vữa (nam > 45 tuổi, nữ > 55 tuổi), n (%)	19 (38)	23 (16,4)	p = 0,002 OR = 3,118
Thời gian lọc máu (tháng)	23,5 (3 – 54)	10,5 (4,25 – 36)	0,20
Lọc máu > 5 năm, n (%)	14 (28)	24 (17,1)	p = 0,099 OR = 1,880
BMI (kg/m^2)	20,93 ± 2,19	19,99 ± 2,22	0,01
Béo phì, n (%)	7 (14)	14 (10)	p = 0,439 OR = 1,465
CRP (mg/l)	3,03 (1,24 – 5,31)	1,36 (0,67 – 3,06)	0,003
Cholesterol (mmol/l)	4,7 ± 1,07	4,32 ± 1,06	0,031

Triglycerid (mmol/l)	1,85 (1,09 – 2,9)	1,42 (1,1 – 2,08)	0,026
LDL-C (mmol/l)	3,18 ± 0,8	2,87 ± 0,81	0,022
HDL-C (mmol/l)	1,11 ± 0,33	1,14 ± 0,3	0,538
Rối loạn lipid máu, n (%)	29 (58)	60 (42,9)	p = 0,065 OR = 1,841
WBC (G/L)	7,01 ± 1,86	6,53 ± 1,41	0,097
NEU# (G/L)	4,65 ± 1,45	3,99 ± 1,16	0,001
LYM# (G/L)	1,37 ± 0,43	1,61 ± 0,46	0,002
PLT (G/L)	215,38 ± 72,64	205,91 ± 54,03	0,335
NLR	3,27 (2,54 – 4.49)	2,59 (1,87 – 3,1)	< 0,001
PLR	163,88 (117,65 – 203,42)	132,66 (100,76 – 159,02)	0,002

Nhận xét: Kết quả bảng 1 cho thấy, ở nhóm bệnh nhân có xơ vữa động mạch có độ tuổi trung bình, BMI, CRP, Cholesterol, triglyceride, LDL-C, số lượng tuyệt đối bạch cầu đoạn trung tính, NLR và PLR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có xơ vữa động mạch (p < 0,05). Ngược lại, số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho ở bệnh nhân xơ vữa động mạch thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân không có xơ vữa động mạch (p = 0,002). Bệnh nhân trong độ tuổi nam > 45 và nữ > 55 có nguy cơ xơ vữa cao gấp 3,118 lần so với nhóm bệnh nhân còn lại. Chưa thấy mối liên quan giữa thời gian lọc máu, lọc máu kéo dài, tình trạng béo phì, rối loạn lipid máu và số lượng bạch cầu giữa 2 nhóm xơ vữa động mạch và không có xơ vữa động mạch.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC các chỉ số tiên đoán tình trạng xơ vữa động mạch

Tuổi: AUC = 0,691; p < 0,001; giá trị cut-off = 41 tuổi; Độ nhạy = 58%; Độ đặc hiệu = 72,9%

BMI: AUC = 0,635; p = 0,005; giá trị cut-off = 20,24 kg/m^2; Độ nhạy = 66%; Độ đặc hiệu = 61,4%

CRP: AUC = 0,642; p = 0,003; giá trị cut-off = 2,2 mg/L; Độ nhạy = 64%; Độ đặc hiệu = 65%

Cholesterol: AUC = 0,613; p = 0,018; giá trị cut-off = 4,16 mmol/L; Độ nhạy = 68%; Độ đặc hiệu = 50%

Triglycerid: AUC = 0,606; p = 0,026; giá trị cut-off = 2,08 mmol/L; Độ nhạy = 48%; Độ đặc hiệu = 75%

NLR: AUC = 0,716; p < 0,001; giá trị cut-off = 3,16; Độ nhạy = 56%; Độ đặc hiệu = 80,7%

PLR: AUC = 0,65; p = 0,002; giá trị cut-off = 167,19; Độ nhạy = 40%; Độ đặc hiệu = 81,4%

Nhận xét: Dựa trên mô hình đường cong ROC, tuổi, BMI, CRP, cholesterol, triglyceride, NLR, PLR là những chỉ số có giá trị tiên đoán tình trạng xơ vữa động mạch. Trong đó NLR có giá trị tiên đoán tốt hơn các chỉ số còn lại (với diện tích dưới đường cong AUC là 0,716; p < 0,001; giá trị cut-off = 3,16; Độ nhạy = 56%; Độ đặc hiệu = 80,7%).

Bảng 2. Hồi quy logistic đa biến các yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch (n=190)

Yếu tố	Odds ratio (OR)	Khoảng tin cậy 95%	p
Tuổi (năm)	1,082	1,043 – 1,122	< 0,001
NLR	2,402	1,636 – 3,527	< 0,001
Thời gian lọc máu (tháng)	1,013	1,004 – 1,022	0,004
Triglycerid (mmol/l)	1,615	1,156 – 2,258	0,005

Nhận xét: Kết quả phân tích hồi quy logistics đa biến cho thấy tuổi cao, NLR cao, thời gian lọc máu kéo dài và tăng triglycerid là những yếu tố nguy cơ độc lập của tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

IV. BÀN LUẬN

Xơ vữa động là một trong những nguyên nhân chính dẫn tới các biến cố tim mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ với bệnh sinh phức tạp, liên quan đến nhiều yếu tố nguy cơ như quá trình viêm, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá…. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ xơ vữa động mạch trên siêu âm Doppler ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ chiếm tới 26,3% (Biểu đồ 1). Tỉ lệ xơ vữa động mạch trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn một số nghiên cứu trong nước và quốc tế. Nghiên cứu của Đỗ Văn Tùng và cộng sự năm 2021 trên 209 bệnh nhân lọc máu chu kỳ cho thấy tỉ lệ xơ vữa động mạch là 39,7% dựa trên kết quả siêu âm Doppler mạch máu và chụp MS-CT [8]. Nghiên cứu của Yu L. và cộng sự năm 2018 trên 330 bệnh nhân lọc máu chu kỳ cũng cho tỉ lệ xơ vữa động mạch trên siêu âm Doppler và chụp MS-CT lên tới 57,3% [14].

Hiện nay có 2 phương pháp phổ biến để xác định xơ vữa động mạch đó là siêu âm Doppler mạch máu và chụp MS-CT. Tuy nhiên do chụp MS-CT có chi phí tương đối cao nên trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ xác định xơ vữa động mạch bằng siêu âm Doppler mạch chậu và mạch cảnh. Có thể đó là nguyên nhân dẫn tới tỉ lệ xơ vữa động mạch trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

Xơ vữa động mạch là một bệnh tiến triển đặc trưng bởi sự tích tụ của lipid và các yếu tố xơ trong các động mạch lớn. Mỗi giai đoạn của quá trình xơ vữa động mạch đều có những yếu tố nguy cơ tác động và thúc đẩy quá trình này. Các nghiên cứu bệnh lý học đã tiết lộ một loạt các thay đổi xác định trong quá trình hình thành xơ vữa và cho thấy rằng các tế bào viêm có nguồn gốc từ máu, đặc biệt là bạch cầu đoạn trung tính, bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, có vai trò then chốt. Khi so sánh một số yếu tố nguy cơ giữa nhóm bệnh nhân có xơ vữa động mạch và nhóm bệnh nhân không có xơ vữa động mạch (Bảng 1), chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân có xơ vữa động mạch có độ tuổi trung bình, BMI, CRP, Cholesterol, triglyceride, LDL-C, số lượng tuyệt đối bạch cầu đoạn trung tính, NLR và PLR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có xơ vữa động mạch ($p < 0,05$). Ngược lại, số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho ở bệnh nhân xơ vữa động mạch thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân không có xơ vữa động mạch ($p = 0,002$). Bệnh nhân trong độ tuổi nam > 45 và nữ > 55 có nguy cơ xơ vữa cao gấp 3,118 lần so với nhóm bệnh nhân còn lại. Chưa thấy mối liên quan giữa thời gian lọc máu, lọc máu kéo dài, tình trạng béo phì, rối loạn lipid máu và số lượng bạch cầu giữa 2 nhóm xơ vữa động mạch và không có xơ vữa động mạch. Nghiên cứu của Yu L. và cộng sự cũng chỉ ra có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới, đái tháo đường, cân nặng, LDL-C, creatinine, acid uric, hs-CRP giữa nhóm có xơ vữa động mạch và không có xơ vữa động mạch [14]. Nghiên cứu của Trịnh Văn Tài và cộng sự năm 2021 cũng chỉ ra rằng giá trị trung vị chỉ số NLR ở nhóm bệnh nhân có xơ vữa động mạch chậu trên siêu âm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có xơ vữa. Nhóm bệnh nhân có xơ vữa động mạch chậu có tỷ lệ tăng NLR cao gấp 3,212 lần nhóm bệnh nhân không có xơ vữa ($p < 0,05$) [1].

Kết quả mô hình đường cong ROC xác định các yếu tố tiên đoán xơ vữa động mạch ở biểu đồ 2 cho thấy tuổi, BMI, CRP, cholesterol, triglyceride, NLR, PLR là những chỉ số có giá trị tiên đoán tình trạng xơ vữa động mạch. Trong đó NLR có giá trị tiên đoán tốt hơn các chỉ số còn lại (với diện tích dưới đường cong AUC là 0,716; $p < 0,001$; giá trị cut-off = 3,16; Độ nhạy = 56%; Độ đặc hiệu = 80,7%). Nghiên cứu của Yilmaz H và cộng sự chỉ ra rằng chỉ số NLR có giá trị tiên đoán tình trạng hẹp cầu nối động tĩnh mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ với diện tích dưới đường cong AUC lên tới 0,893; ở giá trị cut-off là 2,7 cho độ nhạy là 98,4% và độ đặc hiệu là 75% [12]. Kết quả phân tích hồi

quy logistic đa biến cũng cho thấy tuổi cao, NLR cao, thời gian lọc máu kéo dài và tăng triglycerid là những yếu tố nguy cơ độc lập của tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Nghiên cứu của Yu L. và cộng sự cho thấy tuổi, cân nặng, hs-CRP và Klotho là những yếu tố nguy cơ của xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ [14]. Nghiên cứu của Takashi Y. lại cho thấy tuổi, giới, thời gian lọc máu, huyết áp tâm thu, canxi máu và đái tháo đường là những yếu tố nguy cơ độc lập đến tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với bệnh sinh của xơ vữa động mạch có liên quan đến tổn thương hoặc rối loạn chức năng của tế bào nội mô, được xác định bởi nhiều yếu tố nguy cơ khác nhau, tạo ra môi trường tiền viêm và tiền huyết khối, bao gồm tăng tính thấm thành mạch, tăng lipid máu (cholesterol và este của cholesterol), sự kết dính của bạch cầu đơn nhân trong máu và tế bào lympho, sự kết dính của tiểu cầu, và sự biểu hiện của các yếu tố tăng trưởng với sự tăng sinh của các sợi cơ trơn [2].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mối liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi với tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: tỉ lệ xơ vữa động mạch trên siêu âm Doppler ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ chiếm 26,3%. Nhóm bệnh nhân có xơ vữa động mạch có độ tuổi trung bình, BMI, CRP, Cholesterol, triglyceride, LDL-C, NLR và PLR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có xơ vữa động mạch. Kết quả mô hình đường cong ROC cho thấy NLR và PLR có giá trị tiên đoán tình trạng xơ vữa động mạch (NLR: AUC = 0,716; p < 0,001; cut-off = 3,16; Độ nhạy = 56%; Độ đặc hiệu = 80,7%; PLR: AUC = 0,65; p = 0,002; cut-off = 167,19; Độ nhạy = 40%; Độ đặc hiệu = 81,4%). Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cũng cho thấy tuổi cao, NLR cao, thời gian lọc máu kéo dài và tăng triglycerid là những yếu tố nguy cơ độc lập của tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trịnh Văn Tài,** Nghiên cứu chỉ số Neutrophil/ Lymphocyte và Platelet/ Lymphocyte máu ngoại vi ở bệnh nhân bệnh thận mạn có chỉ định ghép thận. 2021, Luận văn Thạc sỹ y học, Học viện Quân y.
2. **Dos Santos, V.P., et al.,** Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference? J Vasc Bras, 2021. 20: p. e20200211.
3. **Levin, A., et al.,** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney international supplements, 2013. 3(1): p. 1-150.
4. **Libby, P., et al.,** Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers, 2019. 5(1): p. 56.
5. **Maraj, M., et al.,** Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome

(MIA) and Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis. 2018. 10(1).

6. **Serban, D. and N. Papanas,** Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in Diabetic Foot Ulcer and Potential New Therapeutic Targets. 2021: p. 15347346211057742.
7. **Takashi, Y., et al.,** Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. 2020. 38(1): p. 70-77.
8. **Tung, D., et al.,** Serum osteoprotegerin level in hemodialysis patients using low-flux reused dialyzer in relation to atherosclerosis. J Clin Lab Anal., 2021. 35(8): p. e23886.
9. **Valga, F., et al.,** Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. Nefrologia (Engl Ed), 2019. 39(3): p. 243-249.
10. **Wolf, D. and K. Ley,** Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. Circ Res, 2019. 124(2): p. 315-327.
11. **Yaprak, M., et al.,** Platelet-to-lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemodialysis patients. Int Urol Nephrol, 2016. 48(8): p. 1343-1348.
12. **Yilmaz, H., et al.,** Relationship between late arteriovenous fistula (AVF) stenosis and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in chronic hemodialysis patients. Ren Fail, 2014. 36(9): p. 1390-4.
13. **Yoshitomi, R., et al.,** High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. Ren Fail, 2019. 41(1): p. 238-243.
14. **Yu, L., et al.,** Circulating α-Klotho Levels in Hemodialysis Patients and Their Relationship to Atherosclerosis. Kidney Blood Press Res, 2018. 43(4): p. 1174-1182.

MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC DƯỚI NHÓM BỆNH TÂN SINH TĂNG SINH TỦY VỚI BCR-ABL1 ÂM TÍNH THEO WHO 2016 TRÊN SINH THIẾT TỦY TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Đắc Quỳnh Anh[1], Đặng Hoàng Thiên[1], Lê Thị Huyền Trân[1], Tiêu Ngọc Kim Ngân[1], Lê Phương Thảo[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học dưới nhóm bệnh tân sinh tăng sinh tủy với BCR-ABL1 âm tính theo WHO 2016 trên sinh thiết tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Đối tượng và phương pháp:** Hồi cứu mô tả 147 mẫu được chẩn đoán dưới nhóm bệnh tân sinh tăng sinh tủy với BCR-ABL1 âm tính tại bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2018 đến tháng 12/ 2021 thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào phân tích nghiên cứu. **Kết quả:** Qua phân tích đánh giá đặc điểm theo phân loại của WHO 2016 ở 147 người bệnh, chúng tôi nhận thấy: tỉ lệ dưới nhóm MPN với BCR-ABL1 âm tính theo phân loại WHO 2016 cao nhất là PMF với 73 trường hợp (49.6%), tiếp theo đó lần lượt là 26 trường hợp PV (17.7%), 25 trường hợp ET (17%), 18 trường hợp Pre-PMF (12.3 %) và 5 trường hợp MPN-U (3.4%). Độ tuổi trung bình là 52.3 tuổi (21-86 tuổi), trong đó tỉ lệ nam/ nữ là 1.13/1. ET gặp chủ yếu là mẫu tiểu cầu kích thước lớn với 84% trường hợp và mẫu tiểu cầu tăng phân thùy 100% trường hợp. PV, PMF và Pre-PMF gặp chủ yếu là mẫu tiểu cầu có nhân giảm chia thùy với tỉ lệ lần lượt là 96.1%, 75.3% và 44.4% trường hợp. ET, PMF nổi bật đặc điểm mẫu tiểu cầu đứng đám dày đặc với lần lượt tỉ lệ là 84% và 87.67% trường hợp. Mức độ xơ tủy: ET, PV và MPN-U không thấy hình ảnh xơ tủy tại thời điểm chẩn đoán với tỉ lệ lần lượt là 92%; 96.2% và 100%. Trong khi đó PMF tại thời điểm chẩn đoán có tình trạng xơ tủy độ 2 là 53.4% và độ 3 là 46.6%. **Kết luận:** Đặc điểm mô bệnh học trên sinh thiết tủy giúp rõ ràng hơn trong chẩn đoán và phân loại MPN với BCR-ABL1 âm tính theo WHO 2016 tại bệnh viện, từ đó giúp các bác sĩ đưa ra quyết định điều trị và tiên lượng tốt hơn cho người bệnh.

Từ khóa: dưới nhóm MPN với BCR-ABL1 âm tính, WHO 2016.

SUMMARY

THE HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BCR-ABL1 - NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS ACCORDING TO WHO 2016 BY BONE MARROW BIOPSY AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: The histological characteristics of BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) according to WHO 2016 by bone marrow biopsy at Blood Transfusion Hematology Hospital. **Methods:** 147 samples of patients were diagnosed with BCR-ABL1-negative MPN at Blood Transfusion Hematology Hospital from January 2018 to December 2021 met the sampling criteria included in the research

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đắc Quỳnh Anh
ĐT: 0986960869
Email: dacquynh6588@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

analysis. **Results:** By analyzing and assessing the characteristics of 147 cases of BCR-ABL1-negative MPNs according to WHO 2016 classification, we found that 73 (49.6%) cases of PMF, 26 (17.7%) cases of PV, 25 (17%) cases of ET, 18 (12.3 %) cases of Pre-PMF and 5 (3.4%) cases of MPN-U. The average age was 52.3 years (21 - 86 years); The male/female ratio is 1.13 / 1. ET detected large megakaryocytes in 21/25 patients and hyper-lobulation nuclei megakaryocytes in 25/25 cases. PV, PMF, and Pre-PMF were most commonly observed in platelets with hypolobulation nuclei megakaryocytes, with a 25/26, 55/73, and 8/18 case ratio respectively. Megakaryocyte of ET and PMF is characterized by dense cluster formation in 21/25 (84%) and 64/73 (87.67%) cases, respectively. Regarding the degree of myelofibrosis, ET, PV, and MPN-U did not have myelofibrosis at the time of diagnosis, with rates of 92%, 96.2%, and 100%, respectively. Meanwhile, PMF was 53.4% at the time of diagnosis with grade 2 myelofibrosis and 46.6% with grade 3 myelofibrosis. **Conclusion**: The histological characteristics of BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) according to WHO 2016 by bone marrow biopsy make diagnosing and classifying this group of diseases clearer, thereby helping physicians make better treatment decisions.

Keywords: BCR-ABL1 negative Myeloproliferative Neoplasm, WHO 2016.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tân sinh tăng sinh tủy (MPN) với BCR-ABL1- âm tính là một nhóm các bệnh huyết học đơn dòng có nguồn gốc từ sự biến đổi phân tử của tế bào gốc tạo máu, dẫn đến sự gia tăng vượt quá sự điều tiết của tế bào đầu dòng dòng tủy. Trong đó có ba bệnh khác nhau luôn được công nhận trong MPNs là tăng tiểu cầu tiên phát (ET), bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PV), và xơ tủy nguyên phát (PMF) [1]. Trong thực hành lâm sàng, chẩn đoán MPNs chủ yếu dựa vào huyết đồ, tế bào học tuỷ xương (hình thái tủy đồ và sinh thiết tủy) và di truyền tế bào, hiện tại được sử dụng rộng rãi là tiêu chuẩn đoán và phân loại theo WHO 2016. Chúng tôi muốn biết các đặc điểm hình thái trong mô bệnh học tủy xương MPN liên quan đến đột biến JAK2 / CALR / MPL, bao gồm PV, ET, PMF và tân sinh tăng sinh tủy, không phân loại (MPN-U) theo WHO 2016, nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Mô tả đặc điểm mô bệnh học dưới nhóm bệnh tân sinh tăng sinh tủy với BCR- ABL1 âm tính trên sinh thiết tủy theo WHO 2016 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả người bệnh tân sinh tăng sinh tủy với BCR-ABL1 âm tính thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học Thành Phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2021.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Người bệnh tăng 1 trong 3 dòng tế bào máu ngoại vi (Hemoglobin 16.5 > g/dL (nam) hay > 16 g/dL (nữ), WBC > 11 × 10^9/L, số lượng tiểu cầu > 450 × 109/L), có kết quả BCR- ABL1 âm tính, có đầy đủ xét nghiệm để có thể phân loại MPN theo WHO 2016, và được sinh thiết tủy xương.

Tiêu chuẩn loại trừ: người bệnh có tăng tế bào máu ngoại vi đã xác định nguyên nhân.

Cỡ mẫu: Tiêu chuẩn WHO 2016 được xuất bản vào tháng 9 năm 2017 và bắt đầu được áp dụng tại BV TMHH từ đầu năm 2018, nên cỡ mẫu lấy trọn những mẫu đạt

tiêu chuẩn trong thời gian 4 năm từ tháng 1/2018 đến 12/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

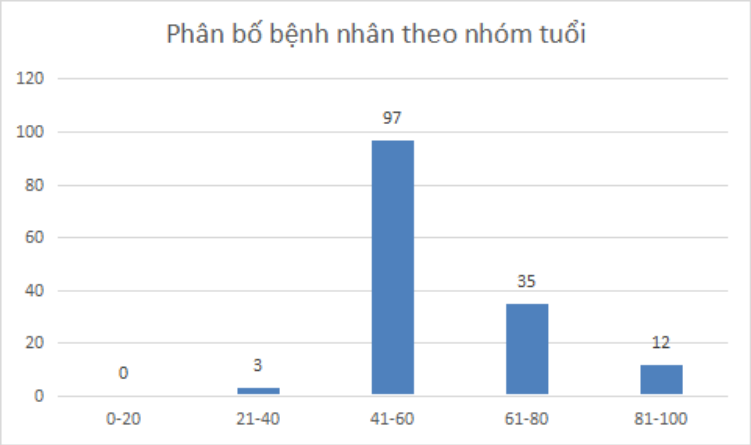
2.2.2. Phương pháp tiến hành: Lựa chọn các trường hợp được chẩn đoán tân sinh tăng sinh tủy thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu thu thập các đặc điểm tuổi, giới, thiếu máu, lách to, tăng LDH, huyết đồ, hình ảnh leukoerythroblastosis ở máu ngoại biên, mô học tủy xương.

Phân tích và xử lý số liệu bằng Microsoft Excel 2010. Kết quả trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ. Kết quả xử lý thống kê: Trung bình, tỉ lệ. Số trung bình được tính cho biến định lượng. Tỉ lệ phần trăm (%) được tính cho biến định tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ mẫu nghiên cứu

Từ 1/2018 đến 12/2021, chúng tôi có 147 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, với tỉ lệ nam/ nữ là 1,13/1.



Biểu đồ 1: Phân bố độ tuổi người bệnh trong nghiên cứu

Nhận xét: Tuổi trung bình là 52.3 tuổi (21-86). Hầu hết người bệnh thuộc nhóm trung niên và người già, nhiều nhất là từ 41-80 tuổi chiếm 89.8%

Tỉ lệ dưới nhóm MPN với BCR- ABL1 âm tính theo WHO 2016

Bảng 1. Tỉ lệ dưới nhóm MPN BCR- ABL âm tính theo WHO 2016

Dưới nhóm	Số lượng (n= 147)	Tỉ lệ (%)
ET	25	17
PV	26	17.7
PMF	73	49.6
Pre- PMF	18	12.3
MPN- U	5	3.4

Nhận xét: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận dưới nhóm MPN với BCR-ABL1 âm tính nhiều nhất là PMF với 73 trường hợp (49.6%), tiếp theo đó lần lượt là 26 trường hợp PV (17.7%), 25 trường hợp ET (17%), 18 trường hợp Pre-PMF (12.3 %) và 5 trường hợp MPN-U (3.4%).

Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

	ET (n= 25)	PV (n= 26)	PMF (n= 73)	Pre-PMF (n= 18)	MPN-U (n= 5)
Lách to	0 (0%)	0 (0%)	68 (93.1%)	10 (55.5%)	1 (20%)
Thiếu máu	2 (8%)	0 (0%)	57 (78%)	6 (33.3%)	0 (0%)
Tăng LDH	0 (0%)	1 (3.8%)	53 (72.6%)	9 (50%)	1 (20%)
Hình ảnh leucoerythroblastic máu ngoại biên	0 (0%)	0 (0%)	38 (52.1%)	6 (33.3%)	0 (0%)

Nhận xét: Lách to và thiếu máu thường gặp nhất trong PMF với tỉ lệ lần lượt là 93.1% và 78%; không có trường hợp nào ghi nhận lách to tại thời điểm chẩn đoán ở PV và ET.

Tăng LDH thường gặp nhất trong PMF và Pre-PMF với tỉ lệ là 72.6% và 50%; gần như bình thường ở ET, PV và MPN-U.

Hình ảnh leucoerythroblastic chủ yếu gặp trong PMF và pre PMF, không thấy trong các dưới nhóm MPN với BCR-ABL1 âm tính khác.

Đặc điểm số lượng tế bào máu ngoại vi

Bảng 3. Đặc điểm tăng các dòng tế bào máu ngoại vi

	ET (n= 25)	PV (n= 26)	PMF (n= 73)	Pre-PMF (n= 18)	MPN-U (n= 5)
Tăng hồng cầu	8 (32%)	26 (100%)	5 (6.8%)	1 (5.5%)	3 (60%)
Tăng tiểu cầu	25 (100%)	8 (30.7%)	42 (57.5%)	15 (83.3%)	4 (80%)
Tăng bạch cầu	6 (24%)	10 (38.4%)	65 (89%)	12 (66.7%)	5 (100%)

Nhận xét: Tăng hồng cầu ngoài hiện diện ở PV còn gặp thường gặp ở MPN-U và ET với tỉ lệ lần lượt là 60% và 32%.

Tăng tiểu cầu ngoài hiện diện ở ET còn gặp thường gặp ở Pre-PMF và MPN-U với tỉ lệ lần lượt là 83.3% và 80%.

Tăng bạch cầu gặp trong tất cả các trường hợp MPN-U; tiếp theo cũng thường gặp trong PMF và pre PMF với tỉ lệ lần lượt là 89% và 66.7%.

Đặc điểm mô bệnh học tủy xương trong MPNs với BCR- ABL1 âm tính

Bảng 4. Đặc điểm số lượng và kích thước của mẫu tiểu cầu

Đặc điểm		ET (n= 25)	PV (n= 26)	PMF (n= 73)	Pre-PMF (n= 18)	MPN-U (n= 5)
Số lượng	Bình thường	0 (0%)	19 (73.1%)	14 (19.2%)	4 (22.23%)	2 (40%)
	Tăng	25 (100%)	7 (26.9%)	46 (63%)	14 (77.78%)	3 (60%)
	Giảm	0 (0%)	0 (0%)	13 (17.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Kích thước	Bình thường	4 (16%)	15 (57.7%)	9 (12.3%)	5 (27.8%)	2 (40%)
	Nhỏ	0 (0%)	0 (0%)	64 (87.7%)	11 (61.1%)	1 (20%)
	Lớn	21 (84%)	11 (42.3%)	0 (0%)	2 (11.1%)	2 (40%)

Nguyên sinh chất	Bình thường	19 (76%)	20 (76.9%)	54 (74%)	9 (50%)	4 (80%)
	Nhỏ	0 (0%)	0 (0%)	8 (10.9%)	5 (27.8%)	0 (0%)
	Lớn	6 (24%)	6 (23.1%)	11 (15.1%)	4 (22.2%)	1 (20%)

Nhận xét: Mẫu tiểu cầu kích thước nhỏ gặp chủ yếu trong PMF và Pre-PMF với lần lượt là 87.7% và 61.1%; không ghi nhận trong ET và PV. Trong ET gặp chủ yếu là mẫu tiểu cầu kích thước lớn với 84%.

Bảng 5. Đặc điểm nhân và sự phân bố của mẫu tiểu cầu trong dưới nhóm MPNs

Đặc điểm		**ET (n= 25)**	**PV (n= 26)**	**PMF (n= 73)**	**Pre-PMF (n= 18)**	**MPN-U (n= 5)**
Nhân	Tăng chia thùy (Staghorn)	25 (100%)	1 (3.85%)	0 (0%)	3 (16.6%)	3 (60%)
	Giảm chia thùy (Cloud like)	0 (0%)	25 (96.15%)	55 (75.3%)	8 (44.4%)	0 (0%)
	Rối loạn hình dạng (Dysmorphic)	0 (0%)	0 (0%)	8 (10.9%)	5 (27.8%)	1 (20%)
	Nhân trần (naked nuclei)	0 (0%)	0 (0%)	10 (13.8%)	2 (11.2%)	1 (20%)
Đứng đám	Không	0 (0%)	26 (100%)	0 (0%)	2 (11.2%)	5 (100%)
	Lỏng lẽo	4 (16%)	0 (0%)	9 (12.4%)	15 (83.2%)	0 (0%)
	Dày đặc	21 (84%)	0 (0%)	64 (87.6%)	1 (5.6%)	0 (0%)

Nhận xét: Trong ET thường là mẫu tiểu cầu tăng phân thùy 100%. Ngược lại trong PV, PMF và Pre-PMF gặp chủ yếu là mẫu tiểu cầu có nhân giảm chia thùy với tỉ lệ lần lượt là 96.1%, 75.3% và 44.4% trường hợp.

Tất cả trường hợp PV mẫu tiểu cầu không có đặc điểm đứng đám. Ngược lại trong ET, PMF nổi bật đặc điểm mẫu tiểu cầu đứng đám dày đặc với lần lượt 84% và 87.6%.

Bảng 6. Đặc điểm xơ tủy của các phân nhóm MPNs (WHO 2016)

Đặc điểm		**ET (n= 25)**	**PV (n= 26)**	**PMF (n= 73)**	**Pre-PMF (n= 18)**	**MPN-U (n= 5)**
Reticulin	0	23 (92%)	25 (96.2%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
	1	2 (8%)	1 (3.8%)	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)
	2	0 (0%)	0 (0%)	39 (53.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	3	0 (0%)	0 (0%)	34 (46.6%)	0 (0%)	0 (0%)

Nhận xét: ET, PV và MPN-U không thấy hình ảnh xơ tủy tại thời điểm chẩn đoán lần lượt là 92%; 96.2% và 100%.

PMF tại thời điểm chẩn đoán có tình trạng xơ tủy độ 2 là 53.4% và độ 3 là 46.6%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu và tỉ lệ dưới nhóm MPN với BCR- ABL1 âm tính

Nghiên cứu của chúng tôi có 147 trường hợp được chẩn đoán là MPN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với tỉ lệ cao nhất là PMF với 73 trường hợp (49.6%), tiếp theo đó lần lượt là 26 trường hợp PV (17.7%), 25 trường hợp ET (17%), 18 trường hợp Pre-PMF (12.3 %) và 5 trường hợp MPN-U (3.4%). Nhóm tuổi phổ biến nhất mà người bệnh mắc phải là từ 40 đến 80 tuổi 89.8%, với độ tuổi trung bình là 52.3 tuổi, trong đó tỉ lệ nam/ nữ là 1.13/1.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lách to và thiếu máu thường gặp nhất trong PMF với tỉ lệ lần lượt là 93.1% và 78%; không có trường hợp nào ghi nhận lách to tại thời điểm chẩn đoán ở PV và ET. Ngoài ra hình ảnh leucoerythroblastic chủ yếu gặp trong PMF và pre PMF; không thấy trong các dưới nhóm MPN với BCR-ABL1 âm tính khác. Lách to, thường đáng kể (độ III, IV), hiện diện khoảng 80% đến 90% người bệnh PMF tại chẩn đoán và là đặc điểm kiểu hình đặc biệt của PMF giai đoạn toàn phát [2]. Trong ET hay PV rất hiếm khi thấy lách to tại thời điểm chẩn đoán và theo thời gian nếu lách to dần cho thấy tình trạng bệnh đang có xu hướng tiến triển sang xơ tủy hoặc chuyển cấp thứ phát [3]. Hình ảnh leucoerythroblastic ở máu ngoại vi (hiện diện nguyên bào hồng cầu và các tế bào tiền thân dòng bạch cầu hạt) thường gặp trong PMF thể toàn phát cho thấy hình ảnh tạo máu ngoại tủy, thường kèm với lâm sàng lách to sinh tủy bù trừ, phản ánh gián tiếp mức độ xơ hóa tủy xương [2].

Ở nghiên cứu này ghi nhận tăng LDH thường gặp nhất trong PMF và Pre- PMF với tỉ lệ là 72.6% và 50%; gần như bình thường ở ET, PV và MPN-U. Theo nghiên cứu của tác giả Thiele JM [4] và tác giả Philip AB [5] giá trị LDH huyết thanh tăng gấp đôi giới hạn trên của mức bình thường được xem là yếu tố gợi ý phân biệt giữa ET, PV với PMF mặc dù có thể xảy ra sự chồng chéo với các điều kiện khác.

Trong nghiên cứu này ghi nhận tăng hồng cầu ngoài hiện diện ở PV còn gặp ở MPN-U và ET với tỉ lệ lần lượt là 60% và 32%. Trên người bệnh MPN-U và ET có kèm tình trạng tăng hồng cầu tại thời điểm chẩn đoán nên cần thận đánh giá tình trạng mô học tủy xương vì dựa trên cả dữ liệu và quan sát lâm sàng, các chuyên gia nhận ra rằng một số người bị PV có đột biến JAK2V617F ban đầu có thể biểu hiện với nồng độ erythropoietin huyết thanh dưới mức bình thường kèm theo giá trị Hb <18,5 g / dL ở nam giới (khoảng 16,0 đến 18,4 g / dL) và <16,5 g/ dL ở nữ (khoảng 15,0 đến 16,4 g/dL), có thể là một dạng PV bị che lấp (masked-PV). Nếu mô học tủy xương không được đánh giá kỹ lưỡng trong quá trình chẩn đoán, có nguy cơ người bệnh PV giai đoạn đầu có thể bị chẩn đoán nhầm với ET hoặc MPN-U dựa trên các ngưỡng của WHO năm 2008 [6].

4.2. Đặc điểm mô bệnh học tủy xương trong MPNs với BCR- ABL1 âm tính

4.2.1. Đặc điểm hình thái mẫu tiểu cầu trong MPNs với BCR- ABL1 âm tính

Theo bảng 4 và 5, đặc điểm mẫu tiểu cầu trong ET là số lượng tăng (100%), kích thước lớn (84%), nguyên sinh chất hầu hết bình thường (76%), một số kích thước lớn (24%), nhân tăng chia thùy (100%), thường đứng đám dày đặc (84%).

Trong khi đó đặc điểm mẫu tiểu cầu trong PV là phần lớn số lượng mẫu tiểu cầu tăng (73.1%), kích thước từ bình thường (57.7%) đến lớn (42.3%), nguyên sinh chất tương tự như mẫu tiểu cầu trong ET thường

bình thường (76.9%) đến lớn (23.1%), nhân giảm chia thùy (96.15%), tất cả đều không đứng đám (100%).

Trong PMF mẫu tiểu cầu phần lớn có kích thước nhỏ (87.7%), đặc điểm nhân đa dạng hơn phần lớn là giảm chia thùy (75.3%), ngoài ra còn có dạng rối loạn hình dạng (10.9%), nhân trần (13.8%), đa số có khuynh hướng đứng đám dày đặc (87.6%).

Một số đặc điểm nổi bật như mẫu tiểu cầu trong PV giảm chia thùy, ET có đặc điểm chủ yếu là kích thước lớn, thành từng cụm dày đặc, mẫu tiểu cầu đặc trưng trong PMF như kích thước nhỏ, dị hình, giảm chia thùy như đám mây đã được ghi nhận theo tác giả Hattori và cộng sự [7]. Điều này tương đồng với trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận mẫu tiểu cầu kích thước nhỏ gặp chủ yếu trong PMF và Pre-PMF với lần lượt là 87.7% trường hợp và 61.1% trường hợp; không ghi nhận trong ET và PV. Trong ET gặp chủ yếu là mẫu tiểu cầu kích thước lớn với 84% trường hợp và mẫu tiểu cầu tăng phân thùy 100% trường hợp. Ngược lại trong PV, PMF và Pre-PMF gặp chủ yếu là mẫu tiểu cầu có nhân giảm chia thùy với tỉ lệ lần lượt là 96.2%, 75.3% và 44.4% trường hợp. Tất cả trường hợp PV mẫu tiểu cầu không có đặc điểm đứng đám. Ngược lại trong ET, PMF nổi bật đặc điểm mẫu tiểu cầu đứng đám dày đặc với lần lượt 84% và 87.7% trường hợp.

Tuy nhiên, rất khó để nói rằng những đặc điểm hình thái trên của mẫu tiểu cầu là đặc trưng cho từng bệnh; ví dụ, giảm chia thùy nhân và / hoặc mẫu tiểu cầu với hình ảnh nhân loạn sinh trong giai đoạn xơ tủy của ET, và nhân tăng phân thùy trong PMF đôi khi được phát hiện, và sự chồng chéo về hình thái thường được ghi nhận ở cả hai. Theo Koopmans và cộng sự mô tả tần suất của nhân loạn sinh, mẫu tiểu cầu loạn sinh hay đứng đám dày đặc thấp hơn trong những trường hợp ET so với trong PMF giai đoạn tiền xơ tủy [8], trong khi đó theo phân loại của WHO 2016 cho rằng không có một đặc điểm hình thái nào là đặc trưng cho dưới nhóm riêng biệt [1]. Không có hình thái đơn lẻ nào là dấu hiệu đặc hiệu cho bệnh lý cụ thể nhưng việc kết hợp các đặc điểm hình thái của mẫu tiểu cầu với các phát hiện mô học như mật độ tế bào và sự xơ hóa là chìa khóa cho chẩn đoán phân biệt giữa PMF giai đoạn tiền xơ tủy và ET.

4.2.2. Mức độ xơ tủy của dưới nhóm MPN theo WHO 2016

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ET, PV và MPN-U không thấy hình ảnh xơ tủy tại thời điểm chẩn đoán với tỉ lệ lần lượt là 92%; 96.2% và 100%. PMF tại thời điểm chẩn đoán có tình trạng xơ tủy độ 2 là 53.4% và độ 3 là 46.6%. Trong nghiên cứu của tác giả Suchi Ghai và cộng sự [9] với xơ hóa độ 1 được thấy trong 71,4% trường hợp PV, tất cả các trường hợp ET (100%) và 80% trường hợp MPN-U; ở PMF, 80% biểu hiện xơ hóa cấp độ 2 trong khi ở 20% xơ hóa cấp độ 3 biểu hiện rõ ràng.

Giữa chẩn đoán PMF với ET và pre-PMF trong phân loại của WHO năm 2016, phân loại sợi reticulin trở thành trọng tâm: độ 1 trở xuống là cần thiết để chẩn đoán ET và Pre-PMF, và độ 2 hoặc 3 để chẩn đoán PMF. Trong bảng 6 cho thấy ET chủ yếu không có tình trạng xơ hóa với 92% trường hợp, và chỉ có 8% trường hợp xơ tủy độ 1; trong khi đó Pre- PMF 100% có xơ tủy độ 1. ET và Pre-PMF là những tình trạng không thể phân biệt được nếu chỉ dựa vào biểu hiện lâm sàng: cả hai đều bị tăng tiểu cầu (mặc dù sau này cũng có thể bị tăng bạch cầu nhẹ, thiếu máu nhẹ và tăng LDH huyết thanh vừa phải) và

có đặc điểm đột biến tương đương. Trong ET, sinh thiết tủy xương thường không tăng xơ sợi hoặc tăng nhẹ (độ 1) sợi reticulin. Trong khi đó pre- PMF không có độ xơ hóa lớn hơn 1. Việc công nhận pre- PMF là bắt buộc vì người bệnh có nguy cơ tiến triển thành PMF hoặc AML cao hơn và khả năng sống sót thấp hơn so với người bệnh ET [10].

V. KẾT LUẬN

Chẩn đoán và phân loại MPN với BCR-ABL1 âm tính chủ yếu vẫn dựa vào khảo sát phân tích tế bào máu ngoại biên, tế bào học tuỷ xương và di truyền tế bào, qua nghiên cứu này chúng tôi đã mô tả đặc điểm mô bệnh học của dưới nhóm bệnh MPNs với BCR-ABL1 âm tính tại bệnh viện Truyền máu Huyết học theo tiêu chuẩn WHO năm 2016, điều này giúp rõ ràng hơn trong chẩn đoán và phân loại nhóm bệnh này tại bệnh viện, từ đó giúp các bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định điều trị và tiên lượng tốt hơn cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Verdiman JW, Melo JV, Baccarani M, et al.** Chapter 2. Myeloproliferative neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition, Lyon, IARC. 2017; pp. 29-60.
2. **Geyer HL, Scherber RM, Dueck AC, et al.** Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. Blood. 2014;123(24):3803-3810.
3. **Tiziano Barbui, Jürgen Thiele, Heinz Gisslinger.** The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in depth discussion. Blood Cancer Journal (2018) 8:15.
4. **Thiele JM, Kvasnicka HM.** Diagnosis of Polycythemia vera based on bone marrow pathology. Curr Hematol Rep 2005; 4(3):218-23.
5. **Philip AB, Campbell PJ, Green AR.** Comparison of different criteria for the diagnosis of primary myelofibrosis reveals limited clinical utility for measurement of serum lactate dehydrogenase. Hematologica 2010 Nov; 95(11): 1960–1963.
6. **Kvasnicka HM, Orazi A, Thiele J, et al.** European LeukemiaNet study on the reproducibility of bone marrow features in masked polycythemia vera and differentiation from essential thrombocythemia. Am J Hematol. 2017; 92:1062-1067.
7. **Hattori N, Fukuchi K, Nakashima H, et al.** Megakaryocyte and platelet function in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients with JAK2 V617F mutation. Int J Hematol 2008; 88:181-188.
8. **Koopmans SM, Bot FJ, Lam KH, et al.** Reproducibility of histologic classification in nonfibrotic myeloproliferative neoplasia. Am J Clin Pathol. 2011; 136: 618-624.
9. **Suchi Ghai, Sharada Rai, Cheryl Sarah Philipose et al.** Bone Marrow Morphology in Myeloproliferative Neoplasms – Relevance in the Molecular Era. APALM. Vol 5 No 9 (2018).
10. **Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al.** Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. J Clin Oncol. 2011; 29: 3179-3184.

MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC U LYMPHO HODGKIN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC GIAI ĐOẠN 2018-2022

Tiêu Ngọc Kim Ngân[1], Đặng Hoàng Thiên[1], Lê Thị Huyền Trân[1], Nguyễn Đắc Quỳnh Anh[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho Hodgkin (HL) là một phân nhóm u lympho hiếm gặp, thường gặp ở người trẻ và đa số các trường hợp ghi nhận khối u nguyên phát tại hạch lympho. Chẩn đoán xác định dựa vào đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Bệnh có thể xâm lấn nhiều cơ quan, thường gặp nhất là tủy xương và gây bất thường các dòng tế bào máu ngoại biên. **Mục tiêu**: Khảo sát tỉ lệ các phân nhóm u lympho Hodgkin, mô tả đặc điểm mô học hạch lympho; biểu hiện kiểu hình miễn dịch PAX5, CD20, CD45, CD15, CD30; tỉ lệ xâm nhập tủy xương và khảo sát thay đổi 3 dòng tế bào máu ngoại biên. **Đối tượng và phương pháp**: Nghiên cứu mô tả cắt ngang các trường hợp mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022. **Kết quả:** Ghi nhận 32 trường hợp u lympho Hodgkin. Tỉ lệ nam/ nữ = 1,7. Thường gặp ở nhóm bệnh nhân < 40 tuổi (68,7%). 96,8% trường hợp chẩn đoán tại hạch. 21,9% trường hợp xâm nhập tủy xương. NLPHL chiếm 3,1%, CHL chiếm 96,9%. Trong các phân nhóm CHL, LRCHL chiếm tỉ lệ cao nhất với 31,3%. Hầu hết các trường hợp tế bào u xâm nhập toàn phần hạch lympho. Hiện diện sợi xơ và phân bố dạng nốt trong tất cả các trường hợp NSCHL, đặc điểm này không thường ghi nhận trong các phân nhóm khác. Khảo sát kiểu hình miễn dịch ghi nhận tỉ lệ biểu hiện các marker như sau: CD20 21,9%, PAX5 87,5%, CD30 100% và CD15 65,6% trường hợp CHL. EBER-ISH dương tính trong 50% trường hợp. Tỉ lệ thiếu máu ghi nhận trong 50,0% trường hợp. 34,4% trường hợp ghi nhận tăng bạch cầu, chủ yếu Neutrophil, làm tăng chỉ số NLR. **Kết luận:** Hầu hết trường hợp u lympho Hodgkin chẩn đoán tại hạch, thường gặp ở nhóm bệnh nhân trẻ. LRCHL là phân nhóm chiếm tỉ lệ cao nhất. Tế bào u hầu hết biểu hiện marker PAX5, CD15 và CD30. Bất thường huyết đồ thường ghi nhận thiếu máu và tăng bạch cầu hạt.

Từ khóa: U lympho Hodgkin.

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân
ĐT: 0902345003
Email: kimnganbth1994@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 17/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

THE HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HODGKIN LYMPHOMA AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL IN 2018-2022

Introduction: Hodgkin lymphoma (HL) is a rare monoclonal lymphoid neoplasm characterized by presents in young adults, and commonly arises in cervical lymph nodes. Diagnosis is based on histopathological and immunohistochemical. The disease can infiltrate multiple organs, most commonly the bone marrow, and cause quantitative abnormalities of blood cells. **Objective:** This study aimed to evaluate the prevalence of Hodgkin lymphoma

subtypes; the morphology of lymph nodes; the expression of PAX5, CD20, CD45, CD15, CD30; the incidence of bone marrow involvement; and the quantitative abnormalities of blood cells. **Subjects and Methods:** Cross-sectional descriptive study of newly diagnosed Hodgkin Lymphoma from January 2018 to December 2022 at Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Results:** 32 cases of Hodgkin Lymphoma were recorded. The male/female ratio was 1,7. Common in patients < 40 years old (68.7%). 96,8% of cases were involved in lymph nodes. The incidence of bone marrow involvement was 21,9%. NLPHL accounted for 3,1%, and CHL accounted for 96,9%. Among the CHL subgroups, LRCHL accounted for the highest proportion with 31,3%. The rate of anemia was recorded in 50,0% of cases. 34,4% of cases recorded leukocytosis, mainly Neutrophil, increasing the NLR index. **Conclusion:** Hodgkin Lymphoma is typically diagnosed in lymph node biopsy, common in young adults. LRCHL is the subgroup with the highest percentage. Tumor cells mostly express the markers PAX5, CD15, and CD30. The quantitative abnormalities of blood cells often indicate anemia and neutrophilia.

Keyword: Hodgkin Lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho Hodgkin (HL) là một phân nhóm u lympho hiếm gặp, thường gặp ở người trẻ và đa số các trường hợp ghi nhận khối u nguyên phát tại hạch lympho. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện hạch to phía trên cơ hoành, thường gặp hạch cổ, trung thất trước, hạch thượng đòn và hạch nách. Khoảng một phần ba số bệnh nhân có các triệu chứng B bao gồm sốt, đổ mồ hôi đêm và sụt cân. Chẩn đoán xác định u lympho Hodgkin trên mẫu mô sinh thiết, chủ yếu là hạch lympho. Chọc hút bằng kim nhỏ hoặc sinh thiết lõi không phù hợp vì không đánh giá được cấu trúc mô học của hạch lympho cũng như không khảo sát được tế bào u do mật độ độ thấp. Đặc điểm mô học đặc trưng là sự hiện diện tế bào Hodgkin - Reed/Sternberg có nguồn gốc từ tế bào B ở trung tâm mầm, trên nền các tế bào lympho phản ứng phản ứng, bạch cầu ái toan và mô bào. Trên thế giới có nhiều phân loại u lympho. Hiện tại phân loại của Tổ chức y tế thế giới về u hệ tạo máu và cơ quan lympho (WHO 2016) đã được áp dụng rộng rãi trên thế giới và bắt đầu được cập nhật và áp dụng ở Việt Nam trong những năm gần đây. Tại BVTMHH chúng tôi cũng đang bước đầu áp dụng phân loại WHO 216 trong chẩn đoán u lympho. Theo WHO 2016, u lympho Hodgkin được phân thành hai nhóm chính, (1) U lympho Hodgkin cổ điển (CHL), gồm: U lympho cổ điển loại xơ hóa nốt (Nodular sclerosis CHL – NSCHL), U lympho cổ điển giàu tế bào lympho (Lymphocyte rich CHL - LRCHL), U lympho cổ điển hỗn hợp tế bào (Mixes cellularity CHL – MCCHL), U lympho cổ điển khiếm khuyết tế bào lympho (Lymhocyte depleted CHL – LDCHL) và (2) U lympho Hodgkin ưu thế lympho bào dạng nốt (NLPHL) (1). Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích xác định tỉ lệ các phân nhóm, mô tả đặc điểm dịch tễ, sinh học, mô bệnh học u lympho Hodgkin theo phân loại WHO 2016.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng: các trường hợp chẩn đoán u lympho Hodgkin tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian 05 năm từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh mới chẩn đoán và có đủ bằng chứng chẩn đoán xác định và phân loại các phân nhóm u lympho Hodgkin

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh đã được điều trị đặc hiệu trước khi làm xét nghiệm chẩn đoán.

Định nghĩa biến số: Phân loại WHO 2016 gồm 2 nhóm u lympho Hodgkin: (1) U lympho Hodgkin cổ điển (CHL), gồm: U lympho cổ điển loại xơ hóa nốt (Nodular sclerosis CHL – NSCHL), U lympho cổ điển giàu tế bào lympho (Lymphocyte rich CHL - LRCHL), U lympho cổ điển hỗn hợp tế bào (Mixes cellularity CHL – MCCHL), U lympho cổ điển khiếm khuyết tế bào lympho (Lymhocyte depleted CHL – LDCHL) và (2) U lympho Hodgkin ưu thế lympho bào dạng nốt (NLPHL).

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Phương pháp tiến hành: Lựa chọn các trường hợp được chẩn đoán u lympho Hodgkin. Thu thập các đặc điểm tuổi, giới tính, vị trí chẩn đoán, đặc diểm huyết đồ và mô hoc. Phân nhóm theo hướng dẫn NCCN và WHO 2016.

Phân tích và xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel. Quản lý tài liệu tham khảo bằng phần mềm Endnote. Kết quả trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ. Kết quả xử lý thống kê: trung bình, tỉ lệ. Số trung bình được tính cho biến định lượng. Tỉ lệ phần trăm (%) được tính cho biến định tính.

2.3. Vấn đề y đức

Đề cương nghiên cứu đã được hội đồng y đức của BVTMHH xét duyệt và thông qua, cho phép nghiên cứu nhằm đảm bảo tính khoa học và khả thi của đề tài nghiên cứu.

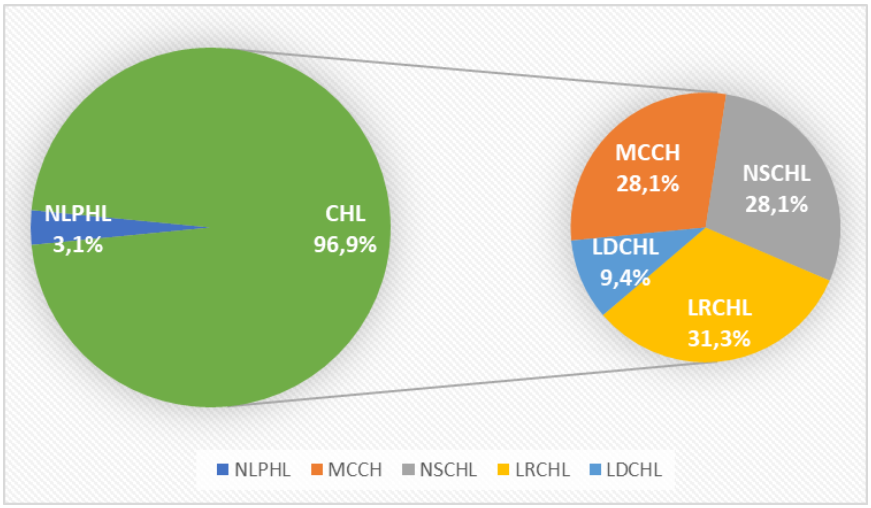
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 05 năm từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2022 chúng tôi thu thập được 32 trường hợp u lympho Hodgkin có đủ bằng chứng để chẩn đoán theo phân loại WHO 2016. Tỉ lệ giới tính nam/nữ khoảng 1,7. Độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán khoảng 34,5 tuổi. Đa số các trường hợp bệnh ở người lớn (chiếm 93,5%). Các đặc điểm lâm sàng được ghi nhận theo Bảng 1.

Bảng 1: Một số đặc điểm chung

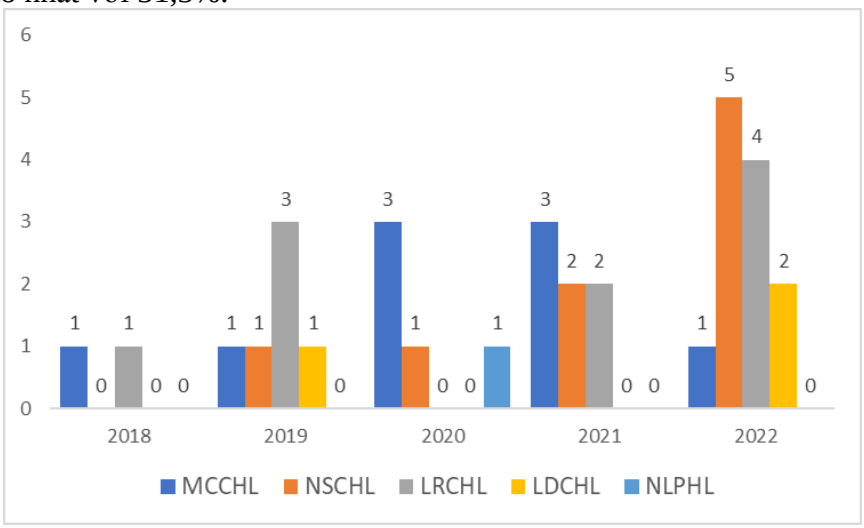
Đặc điểm		Số ca (N=32)	Tỉ lệ (%)
Triệu chứng B		22	68,8%
Xâm nhập tủy		7	21,9%
Giai đoạn	Giai đoạn I	0	0,0%
	Giai đoạn II	2	6,3%
	Giai đoạn III	11	34,4%
	Giai đoạn IV	19	59,4%
Vị trí khối u	Hạch lympho	31	96,9%
	Khác	1	3,1%
	U trung thất	1/1	100,0%

Nhận xét: Tỉ lệ giới tính nam/nữ = 1,7. Hầu hết gặp ở người lớn, chiếm 93,5%. Đa số chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển III-IV (93,7%). Ghi nhận 21,9% trường hợp xâm nhập tủy xương và 68,8% có triệu chứng B. Hầu hết chẩn đoán tại hạch lympho (96,8%).



Biểu đồ 1: Tỉ lệ các phân nhóm u lympho Hodgkin

Nhận xét: NLPHL chiếm 3,1%, CHL chiếm 96,9%. Trong các phân nhóm CHL, LRCHL chiếm tỉ lệ cao nhất với 31,3%.



Biểu đồ 2: Phân bố các phân nhóm u lympho Hodgkin tại BVTMHH qua các năm

Nhận xét: Số trường hợp bệnh tại BVTMHH tăng dần qua các năm (2 trường hợp năm 2018 và 12 trường hợp năm 2022). Tỉ lệ NSCHL tăng dần và hiện đang chiếm ưu thế (chiếm 41,7% năm 2022) (Hình 2).

Bảng 2: Đặc điểm huyết đồ

Đặc điểm	Số ca (N)	Tỉ lệ (%)
Thiếu máu	16	50,0%
Xâm nhập tủy xương	6/16	37,5%
Nguyên nhân khác	10/16	62,5%
Tăng bạch cầu	11	34,4%
Tăng tỉ lệ Neutrophil/Lymphocyte (NLR)	11	34,4%
Giảm Neutrophil	2	6,3%

Hội chứng thực bào máu	2/2	100%
Tăng tiểu cầu	10	31,3%
Giảm tiểu cầu	7	21,9%
Xâm nhập tủy xương	2/7	28,5%
Hội chứng thực bào máu	2/7	28,5%
Nguyên nhân khác	3/7	42,8%

Nhận xét: Tỉ lệ thiếu máu 50,0%; 34,4% trường hợp tăng bạch cầu, chủ yếu Neutrophil, làm tăng chỉ số NLR. Ghi nhận 2 trường hợp giảm bạch cầu hạt kèm giảm tiểu cầu trong bệnh cảnh Hội chứng thực bào máu.

Bảng 3: Đặc điểm mô học

Đặc điểm		MCCHL		NSCHL		LRCHL		LDCHL		Chung	
Vỏ bao	Dày	3/9	33,3%	8/9	88,9%	7/10	70,0%	0/3	0,0%	21/31	67,7%
	Mỏng	6/9	66,7%	1/9	11,1%	3/10	30,0%	3/3	100,0%	10/31	22,3%
Xâm nhập	Toàn phần	8/9	88,9%	9/9	100,0%	9/10	90,0%	3/3	100,0%	29/31	93,5%
	Một phần	1/9	11,1%	0/9	0,0%	1/10	10,0%	0/3	0,0%	2/21	6,5%
Sợi xơ		1/9	11,1%	9/9	100,0%	0/10	0,0%	0/3	0,0%	10/31	32,2%
Dạng nốt		2/9	22,2%	9/9	100,0%	0/10	0,0%	0/3	0,0%	11/31	35,5%

Nhận xét: Hầu hết các trường hợp tế bào u xâm nhập toàn phần hạch lympho. Hiện diện sợi xơ và phân bố dạng nốt trong 100,0% trường hợp NSCHL, sợi xơ trong 11,1% và dạng nốt trong 22,2% trường hợp MCCHL.

Bảng 4: Tỉ lệ biểu hiện các dấu ấn mễn dịch

Marker	Số ca (N=32)	Tỉ lệ
CD20	7	21,9%
PAX5	28	87,5%
CD15	21	65,6%
CD30	31	96,9%
EBER-ISH	22	50,0%

Nhận xét: Tỉ lệ biểu hiện CD20, PAX5, CD30 và CD15 lần lượt là 21,9%; 87,5%; 96,9% và 65,6%. EBER-ISH dương tính trong 50,0% trường hợp.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán u lympho Hodgkin là 34,5 tuổi. Theo nghiên cứu của các tác giả Konkay và Piris ghi nhận độ tuổi trung bình dao động từ 28,7 đến 41,3 (2, 3). Đa số các trường hợp đều tập trung ở nhóm < 40 tuổi. Nhìn chung độ tuổi chẩn đoán u lympho Hodgkin tương đối trẻ.

Nghiên cứu của chúng tôi trên 32 trường hợp u lympho Hodgkin ghi nhận tỉ lệ xâm nhập tủy xương là 21,9%. Tỉ lệ này theo tác giả Subramanian là 18,1% (4). Nhìn chung tỉ lệ này thay đổi khá nhiều trong các nghiên cứu. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu cũng cho thấy u lympho ở các nước đang phát triển thường được phát hiện ở giai đoạn trễ hơn so với các nước phương Tây, và xâm nhập tủy xương là một trong những đặc điểm giai đoạn tiến triển.

Tỉ lệ các phân nhóm

Tỉ lệ NLPHL trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp chiếm 3,1%. Đặc điểm này cũng phù hợp với nghiên cứu khác ở châu Á như nghiên cứu của tác giả Konkay và Piris với tỉ lệ lần lượt là 3,1% và 6,0% (2, 3). Nghiên cứu ở các quốc gia phương Tây ghi nhận 90% u lympho Hodgkin là CHL và 10% là NLPHL. Nhìn chung tỉ lệ NLPHL ở các quốc gia phương Tây cao hơn các quốc gia châu Á.

LRCHL là phân nhóm chiếm tỉ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi với 31,3%; tuy nhiên không chiếm ưu thế so với các nghiên cứu khác (2, 3). Do mẫu nghiên cứu của chúng tôi khá nhỏ nên số liệu chưa mang tính đại diện cho dân số chung. NSCHL chiếm 28,1% các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi, đây cũng là phân nhóm chiếm tỉ lệ cao nhất trong CHL ở Ý và Mỹ, với tỉ lệ khoảng 80% (3). NSCHL cũng chiếm ưu thế ở nghiên cứu của tác giả Piris ở Đài Loan và tác giả Dogan ở Thổ Nhĩ Kỳ với tỉ lệ lần lượt là 68,0% và 55,6% (5, 6). Tuy nhiên chỉ xếp hang thứ 2 với 25,6% theo nghiên cứu của tác giả Konkay tại Ấn Độ (2). Nhìn chung trong hầu hết các nghiên cứu, NSCHL vẫn chiếm ưu thế.

Đặc điểm huyết đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các giá trị NLR tại thời điểm chẩn đoán được phát hiện cao hơn ở những bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển so với giai đoạn sớm (8,1 so với 2,8). Đặc điểm này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Dogan (5,9 và 2,9). Nghiên cứu của tác giả Marcheselli cho thấy giá trị của NLR >6 làm giảm thời gian sống còn không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS) trong cả trường hợp giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển. Khi so sánh những người có NLR >6 và những người có NLR ≤6 tại thời điểm chẩn đoán, Marcheselli ghi nhận tỷ lệ PFS 5 năm là 75% và 84%; OS là 88% và 92% (7). Trong giới hạn nghiên cứu này chúng tôi không theo dõi giá trị PFS và OS.

Đặc điểm mô bệnh học

Nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Konkay đều cho thấy hầu hết các trường hợp tế bào u xâm nhập toàn phần hạch lympho trong tất cả các phân nhóm. Hiện diện sợi xơ và phân bố dạng nốt trong tất cả các trường hợp NSCHL, đặc điểm này không thường ghi nhận trong các phân nhóm khác. Tuy nhiên các đặc điểm mô học được phân tích như độ dày vỏ bao, xâm lấn toàn bộ hoặc một phần, các dải xơ hoặc cấu trúc nốt… không có ý nghĩa tiên lượng một cách độc lập. Tiên lượng bị ảnh hưởng chủ yếu bởi giai đoạn lâm sàng và các bệnh kèm theo khác. Các đặc điểm mô học không dự đoán cho bất kỳ sự khác biệt nào về thời gian sống không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS) (2).

Theo nghiên cứu của chúng tôi, CD20 dương tính ở 21,9% CHL (7/31) (2 trường hợp NSCHL và 4 trường hợp LRCHL). Theo tác giả Konkay, CD20 dương tính ở 17,5% CHL (7/40) (3 trường hợp NSCHL và 4 trường hợp MCCHL) (2). Tỉ lệ CD20 dương chỉ ghi nhận ở 4,9% trường hợp theo nghiên cứu của tác giả Wasielewski (8). Các nghiên cứu về miễn dịch học và phân tử gần đây đã chỉ ra rằng các tế bào HRS bắt nguồn từ các tế bào B trung tâm mầm trưởng thành đã trải qua quá trình sắp xếp lại gen globulin miễn dịch. Mặc dù CHL về mặt di truyền được coi là u lympho tế bào B, CD20 chỉ được biểu hiện trong 20–30% các trường hợp CHL. Ý nghĩa tiên lượng của CD20 trong CHL vẫn còn gây tranh cãi. Trong nghiên cứu của tác giả Alexandar Tzankov trên 119 trường hợp

CHL với thời gian theo dõi trung bình là 12 năm chứng minh rằng kiểu hình miễn dịch bệnh CD30+/CD15±/CD20+ có liên quan đến kết quả lâm sàng thuận lợi hơn so với nhóm bệnh CD30+/CD15±/CD20-.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận tỉ lệ EBER-ISH dương tính là 50%. Tỉ lệ này thay đổi tùy thuộc vào từng nghiên cứu, dao động khá rộng từ 47% đến 62%. Virus Epstein-Barr (EBV) được cho có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của u lympho Hodgkin. Tuy nhiên, mối liên quan này rất khác nhau giữa các nghiên cứu và giữa các quốc gia. Ý nghĩa tiên lượng của nhiễm EBV ở bệnh nhân ở u lympho Hodgkin vẫn còn gây tranh cãi. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng EBV dương tính là một yếu số tiên lượng được chấp thuận, nhiễm EBV được cho là một yếu tố tiên lượng xấu trong u lympho Hodgkin (9).

V. KẾT LUẬN

Hầu hết trường hợp u lympho Hodgkin chẩn đoán tại hạch lympho, thường gặp ở nhóm bệnh nhân trẻ. LRCHL là phân nhóm chiếm tỉ lệ cao nhất. Tế bào u hầu hết biểu hiện marker PAX5, CD15 và CD30. Bất thường huyết đồ thường ghi nhận thiếu máu và tăng bạch cầu hạt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ansell SMJAjoh.** Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. 2022;97(11):1478-88.
2. **Konkay K, Paul TR, Uppin SG, Rao DR.** Hodgkin lymphoma: A clinicopathological and immunophenotypic study. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 2016;37(01):59-65.
3. **Piris MA, Medeiros LJ, Chang K-C.** Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. Pathology. 2020;52(1):154-65.
4. **Subramanian R, Basu D, Badhe B, Dutta TK.** Role of bone marrow trephine biopsy in the diagnosis of marrow involvement in Hodgkin's disease. Indian Journal of Pathology & Microbiology. 2007;50(3):640-3.
5. **Musolino A, Guazzi A, Nizzoli R, Panebianco M, Mancini C, Ardizzoni A.** Accuracy and relative value of bone marrow aspiration in the detection of lymphoid infiltration in non-Hodgkin lymphoma. Tumori Journal. 2010;96(1):24-7.
6. **Dogan A, Demircioglu S.** Assessment of the neutrophil-lymphocyte ratio in classic hodgkin lymphoma patients. Pakistan journal of medical sciences. 2019;35(5):1270.
7. **Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, Marcheselli L, Cox MC, Pozzi S, et al.** Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. Hematological Oncology. 2017;35(4):561-6.
8. **Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann M-L, Hübner K, Franklin J, et al.** Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. The American journal of pathology. 1997; 151(4):1123.
9. **Massini G, Siemer D, Hohaus S.** EBV in Hodgkin lymphoma. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2009;1(2).

MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC U LYMPHO DẠNG NANG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Tiêu Ngọc Kim Ngân[1], Nguyễn Đắc Quỳnh Anh[1], Đặng Hoàng Thiên[1], Phạm Kim Thạnh[1], Phan Thị Xinh[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho dạng nang (Follicular lymphoma: FL) là phân nhóm chiếm tỉ lệ cao nhất trong u lympho tế bào B diễn tiến chậm, có nguồn gốc từ tế bào B trung tâm mầm (tâm bào và nguyên tâm bào) của nang lympho. Chẩn đoán u lympho dạng nang chủ yếu dựa vào mô học với sự tăng sinh tế bào B phân bố dạng nang, thường gặp nhất ở hạch lympho. Tế bào B có nguồn gốc trung tâm mầm sẽ biểu hiện dấu ấn trung tâm mầm trên phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch. Chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21) được xem là đặc điểm di truyền quan trọng trong FL. **Mục tiêu**: Khảo sát đặc điểm mô học hạch lympho; biểu hiện kiểu hình miễn dịch BCL6, CD10 và BCL2; tỉ lệ và hình thái xâm nhập tủy xương và chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21). **Đối tượng và phương pháp**: Nghiên cứu mô tả cắt ngang các trường hợp u lympho dạng nang mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022. **Kết quả:** Ghi nhận 37 trường hợp u lympho dạng nang. Tỉ lệ nam/nữ = 0,8. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 56 tuổi (30 – 82 tuổi). 100% trường hợp chẩn đoán tại hạch lympho. Tỉ lệ xâm nhập tủy xương là 54,1% và hình thái xâm nhập cạnh bè xương thường gặp nhất chiếm 60,0%. Ghi nhận 75,7% trường hợp grade 1-2 và 24,3% grade 3. Kiểu phân bố dạng nang trong 91,9%; phân bố dạng nang kèm lan tỏa trong 8,1%. Biểu hiện hóa mô miễn dịch BCL6, CD10 và BCL2 lần lượt là 94,6%; 86,5% và 100%. Chuyển đoạn t(14;18)(q32;q21) gặp trong 78% trường hợp. **Kết luận:** Hầu hết trường hợp FL chẩn đoán tại hạch. Tỉ lệ xâm nhập tủy xương là 54,1% và thường phân bố dạng cạnh bè xương. Tân sinh tế bào B phân bố dạng nang, biểu hiện BCL6, CD10, BCL2 và chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21) là các đặc điểm đặc trưng trong chẩn đoán FL.

Từ khóa: U lympho dạng nang.

SUMMARY

THE HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FOLLICULAR LYMPHOMA AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Introduction: Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent B-cell lymphoma and originates from germinal center B-cells (centrocytes and centroblasts) of the lymphoid follicle. Diagnosis is established by the histopathology of a B-cell proliferation usually distributed in at least partially follicular pattern, typically, but not always, in a lymph node biopsy. The B-cell proliferation is biological of germinal center cell origin, thus showing an expression of germinal center-associated antigens as detected by immunohistochemistry. The

91 [1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân
ĐT: 0902345003
Email: kimnganbth1994@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 28/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

majority of cases have the characteristic t(14;18)(q32;q21) translocation. **Objective:** This study aimed to evaluate the morphology of lymph nodes; the expression of BCL6, CD10, and BCL2; the incidence, and pattern of bone marrow involvement; and t(14;18)(q32;q21) translocation. **Subjects and Methods:** Cross-sectional descriptive study of newly diagnosed Follicular Lymphoma from January 2018 to December 2022 at Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Results:** 37 cases of FL were recorded. The mean age was 55 years. The male/female ratio was 0,8. 100% of cases were involved in lymph nodes. Bone marrow involvement occurs in most of the cases (54,1%); the paratrabecular pattern of infiltration is the most common pattern of bone marrow infiltration (60%). 75,7% of grade 1-2 and 24,3% of grade 3 cases were recorded. The follicular pattern was recorded in 91,9%; the follicular and diffuse pattern in 8,1%. The expression of BCL6, CD10 and BCL2 was 94,6%; 86,5% and 100%; respectively. 78% of cases carried t(14;18)(q32;q21) translocation.**Conclusion:** FL is typically diagnosed in lymph node biopsy. The incidence of bone marrow involvement was 54,1% and the paratrabecular pattern is the most common pattern. Diagnosis is established by B-cell proliferation usually distributed in at least partially follicular pattern, expression of BCL6, CD10, BCL2, and t(14;18)(q32;q21) translocation.

Keyword: Follicular lymphoma.

I. MỞ ĐẦU

U lympho dạng nang (Folicular lymphoma: FL) là loại u lympho không Hodgkin (Non-Hodgkin lymphoma - NHL) phổ biến hàng thứ hai sau U lympho lan tỏa tế bào B lớn, chiếm khoảng 20%–25% trong tất cả các chẩn đoán NHL mới ở các nước phương Tây và chiếm khoảng 5% bệnh lý ác tính huyết học. FL thường liên quan đến hạch lympho và tế bào u phân bố dạng nang. Các tế bào FL phát sinh từ các tế bào B trung tâm mầm gồm nguyên tâm bào và tâm bào. Phổ sinh học và mô bệnh học của FL rất rộng. Trong hầu hết các trường hợp, ít nhất một phần mô lympho phân bố dạng nang được xác định cùng với các mức độ tăng trưởng tân sinh lan tỏa khác nhau. Các tế bào FL thể hiện các dấu ấn dòng lympho B (CD19, CD20, CD22, CD79, PAX5) và Ig bề mặt đơn dòng, phổ biến nhất là IgM có hoặc không có IgD. Ngoài ra, FL cũng biểu hiện dấu ấn trung tâm mầm (CD10, BCL6, HGAL, LMO2, STMN1, GCET, MEF2B). BCL2 dương tính ở 85%–90% FL grade 1 và 2. Chuyển đoạn nhiễm sắc thể (NST), t(14;18)(q32;q21) được xem là đặc điểm di truyền quan trọng trong FL và được tìm thấy ở hơn 90% trường hợp (1). Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích mô tả đặc điểm mô bệnh học và chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21) trong FL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp FL mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian 5 năm, từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Lựa chọn các trường hợp được chẩn đoán xác định FL.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh đã được điều trị đặc hiệu trước khi làm xét nghiệm chẩn đoán.

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Các bước thực hiện nghiên cứu:

Lựa chọn các trường hợp được chẩn đoán xác định FL, có thực hiện xét nghiệm sinh

thiết tủy xương và khảo sát chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21). Thu thập các đặc điểm tuổi, giới tính, mô tả hình thái phân bố tế bào u và grade mô học mô lympho, biểu hiện marker CD10, BCL6, BCL2, tỉ lệ và hình thái xâm nhập tủy xương; chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21).

Phương tiện nghiên cứu:

Hạch lympho được sinh thiết trọn hạch. Xử lý mô tự động bằng máy Histo-line ATP 700. Độ dày lát cắt 2 µm. Mô lympho nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E), kèm hóa mô miễn dịch CD10, BCL6, BCL2.

Sinh thiết tủy xương tại vị trí gai chậu sau trên, độ dài mẫu mô trên 1,0 cm. Độ dày lát cắt 1,5 µm. Mô tủy xương nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) kèm hóa mô miễn dịch CD20.

Xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang (Fluorescence in situ hybridization: FISH): FISH được thực hiện trên mẫu mô đã xử lý để tìm chuyển đoạn t(14;18)(q32;q21). Probe Vysis LSI IGH/BCL2 Dual Color, Dual Fusion (Vysis, Abbott) được sử dụng để lai hóa với tiêu bản mẫu mô cắt mỏng 4 micrometer sau khi xử lý với proteinase K. Tế bào sau khi lai hóa ở nhiệt độ 37^{o}C qua đêm sẽ rửa để lại bỏ các đoạn dò bắt cặp không đặc hiệu và phân tích kết quả dưới kính hiển vi huỳnh quang. Khoảng 100 tế bào trên ít nhất 10 vùng được phân tích để nhận diện chuyển đoạn t(14;18)(q32;q21).

Các tiêu chuẩn phân loại/đánh giá:

Tuổi: được tính bằng (năm chẩn đoán – năm sinh).

U lympho dạng nang: ít nhất một phần mẫu sinh thiết phân bố dạng nang được xác định cùng với các mức độ tăng trưởng tân sinh lan tỏa khác nhau. Biểu hiện dấu ấn dòng lympho B (CD20) và dấu ấn trung tâm mầm (CD10, BCL6) và BCL2.

Phân loại của WHO 2016 phân chia FL thành 3 loại mô học dựa trên số lượng nguyên tâm bào trên quang trường độ phóng đại cao (HPF). FL grade 1 có 0–5 nguyên tâm bào/HPF, FL grade 2 có 6–15 nguyên tâm bào/HPF và FL grade 3 có hơn 15 nguyên tâm bào/HPF. WHO khuyến cáo kết hợp nhóm grade 1-2 do không có sự khác biệt lâm sàng có ý nghĩa giữa grade 1 và grade 2.

Hình thái mô học mô lympho: (1) nang: >75% dạng nang, (2) nang kèm lan tỏa: 25-75% dạng nang, (3) nang khu trú kèm lan tỏa ưu thế: <25% dạng nang, (4) lan tỏa: 0% dạng nang.

Xâm nhập tủy xương gồm 2 giá trị: có xâm nhập và không xâm nhập. Có xâm nhập khi có bằng chứng giải phẫu bệnh về sự hiện diện tế bào u trên mô tủy xương: hình thái mô học kết hợp hóa mô miễn dịch.

Hình thái xâm nhập tủy xương: (1) mô kẽ: tế bào u nằm xen kẽ giữa các tế bào tạo máu, cấu trúc tủy xương vẫn còn; (2) nốt khu trú: tế bào u nằm khu trú dạng nốt, xen lẫn với các tế bào tạo máu, không nằm cạnh bè xương; (3) cạnh bè xương: tế bào nằm ngay sát bè xương; (4) lan tỏa: tủy xương mất cấu trúc bình thường, tế bào tạo máu và tế bào mỡ đều được thay thế bởi tế bào u; (5) xoang: tế bào u nằm phân tán trong các xoang tủy và xoang mạch máu và đặc trưng cho một số phân nhóm u lympho, rất khó phát hiện nếu không có sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch; (6) hỗn hợp: xuất hiện đồng thời ≥2 hình thái xâm nhập khác nhau.

Xét nghiệm FISH gồm 2 giá trị: (1) có chuyển đoạn và (2) không có chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21)

Phân tích và xử lý số liệu:

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel. Quản lý tài liệu tham khảo bằng phần mềm Endnote. Kết quả trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ. Kết quả xử lý thống kê: Trung bình, tỉ lệ. Số trung bình được tính cho biến định lượng. Tỉ lệ phần trăm (%) được tính cho biến định tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 05 năm (từ 01/2018 đến 12/2022) chúng tôi đã thu thập được 37 trường hợp FL. Tỉ lệ nam/nữ = 0,8. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 56 tuổi (30 – 82 tuổi). Gồm 37 mẫu hạch lympho, 37 mẫu sinh thiết tủy xương và 27 ca xét nghiệm FISH tìm chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21) tương ứng.

Ghi nhận 28/37 trường hợp (chiếm 75,7%) grade 1-2 và 9/37 trường hợp (chiếm 24,3%) grade 3. Có 34/37 trường hợp (chiếm 91,9%) hình thái phân bố dạng nang; 3/37 trường hợp (chiếm 8,1%) hình thái phân bố dạng nang kèm lan tỏa. Không ghi nhận trường hợp nang khu trú kèm lan tỏa ưu thế và dạng lan tỏa (Bảng 1). Hóa mô miễn dịch BCL6 biểu hiện trên 35/37 trường hợp (chiếm 94,6%). Ghi nhận biểu hiện CD10 trên 86,5% mẫu nghiên cứu với 75,7% trường hợp grade 1-2 và 10,8% trường hợp grade 3. Tất cả mẫu nghiên cứu đều biểu hiện BCL2. (Bảng 2) (Hình 1)

Có 20/37 trường hợp FL xâm nhập tủy xương, chiếm tỉ lệ 54,1%. Hình thái xâm nhập cạnh bè xương thường gặp nhất với 12/20 (chiếm 60,0%). Phổ biến hàng thứ hai là dạng lan tỏa với 5/20 (25%). Dạng nốt chiếm tỉ lệ thấp nhất với 3/20 (15,0%). Không ghi nhận hình ảnh xâm nhập dạng xoang và dạng mô kẽ. (Bảng 3) (Hình 2)

Trong 27 trường hợp được khảo sát t(14;18)(q32;q21) có 21 trường hợp mang chuyển đoạn, chiếm tỉ lệ là 78%. (Hình 3)

Bảng 1: Hình thái phân bố tế bào u trên mô lympho (n=37)

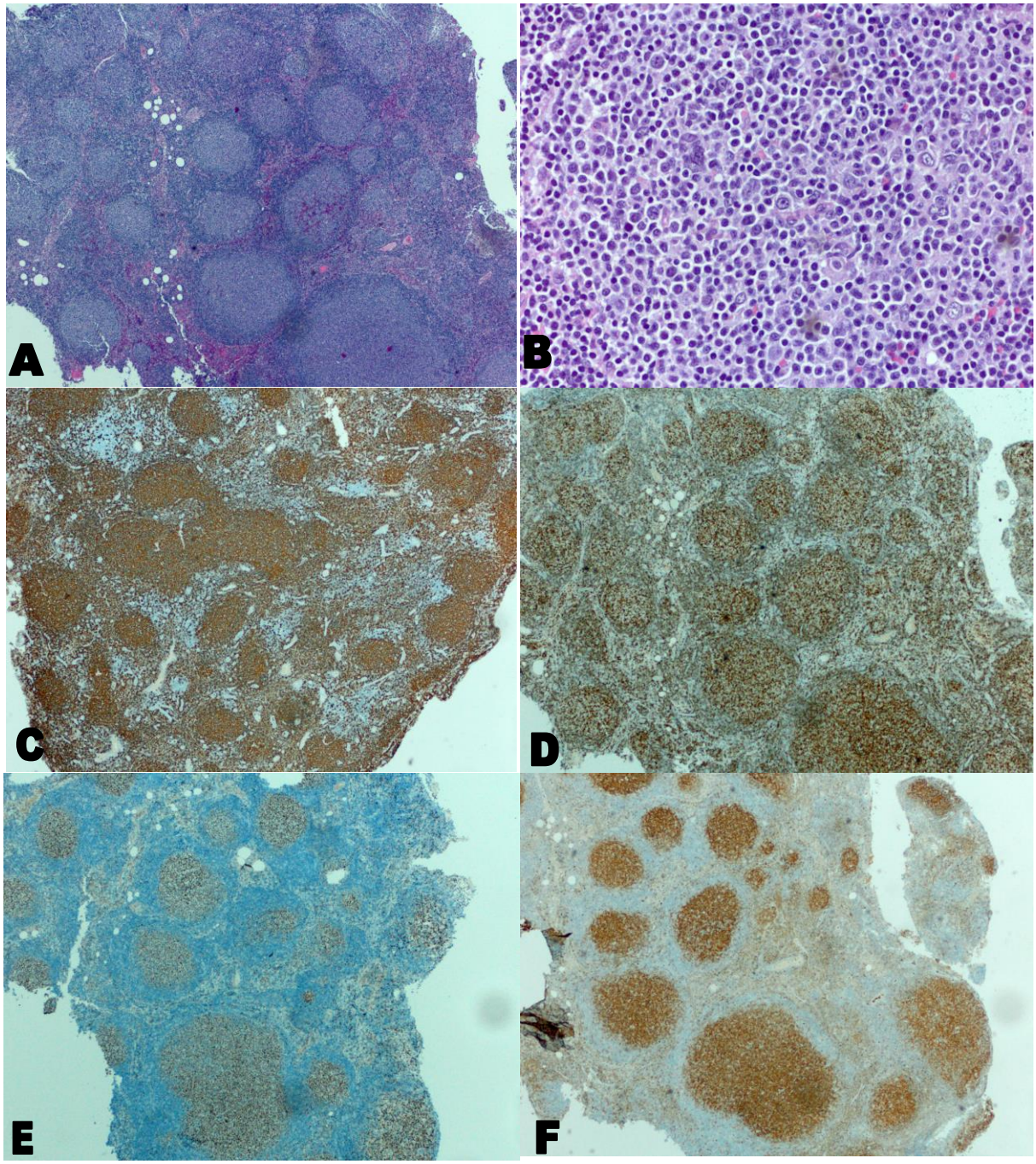
	Số ca n (%)
Nang	34 (91,9)
Nang kèm lan tỏa	3 (8,1)
Nang khu trú kèm lan tỏa ưu thế	0 (0)
Lan tỏa	0 (0)

Bảng 2: Sự biểu hiện hóa mô miễn dịch BCL6, CD10 và BCL2 ở các phân nhóm mô học FL (n=37)

		BCL6	**CD10**	**BCL2**
Không biểu hiện, n (%)		2 (5,4)	5 (13,5)	0 (0)
Biểu hiện, n (%)	Grade 1-2	26 (70,3)	28 (75,7)	28 (75,7)
	Grade 3	9 (24,3)	4 (10,8)	9 (24,3)

Bảng 3: Hình thái phân bố tế bào u trên mô tủy xương (n=20)

	Số ca n (%)
Cạnh bè xương	12 (60)
Lan tỏa	5 (25)
Nốt	3 (15)
Mô kẽ	0 (0)
Xoang	0 (0)



Hình 1: U lympho dạng nang grade 1-2

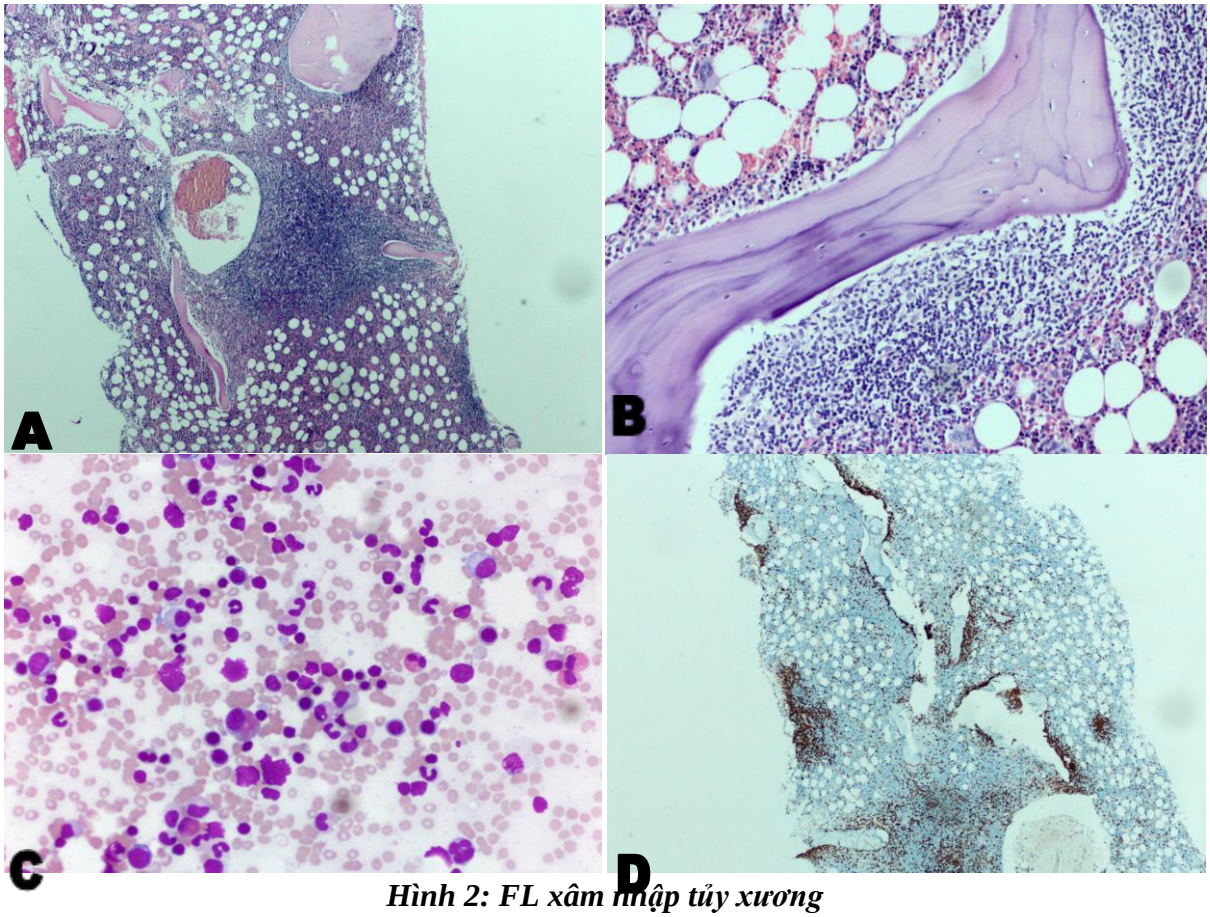
A: Tế bào u phân bố dạng nang, nang tương đối đồng dạng, nằm sát nhau,

B: Tế bào u chủ yếu là tế bào lympho kích thước nhỏ dạng tâm bào, xen lẫn một vài nguyên tâm bào, hiện diện <5 nguyên tâm bào/HPF,

C: Marker dòng lympho B CD20 dương trên tế bào u phân bố dạng nang,

D: BCL2 biểu hiện giống CD20,

E và F: Marker trung tâm mầm BCL6 và CD10 dương trên tế bào u phân bố dạng nang và một số ít ở vùng gian nang.



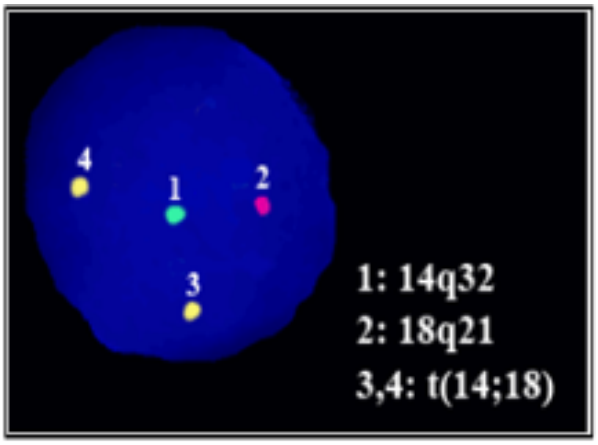
Hình 2: FL xâm nhập tủy xương

A: Tế bào u xâm nhập tủy dạng nốt,

B: Tế bào u xâm nhập tủy dạng cạnh bè xương,

C: Tế bào u chủ yếu là lympho kích thước nhỏ xen lẫn tế bào tạo máu bình thường quan sát trên lam lăn,

D: Marker CD20 biểu hiện trên tế bào u, phân bố dạng cạnh bè xương.



Hình 3: Chuyển đoạn t(14;18)(q32;q21) xét nghiệm FISH mô hạch lympho

IV. BÀN LUẬN

FL phân loại u lympho phổ biến thứ hai được chẩn đoán ở Hoa Kỳ và các nước phương Tây, chiếm khoảng 35% trường hợp u lympho không Hodgkin (NHL) và 70% trường hợp u lympho diễn tiến chậm. Độ tuổi trung bình khi được chẩn đoán lần lượt là 65 tuổi và 61 tuổi theo nghiên cứu của tác giả Junlen tại Thụy Sỹ và tác giả Le tại Canada [2, 3]. Theo tác giả Swerdlow, FL thường gặp ở nhóm BN tuổi trưởng thành, tuổi trung vị khoảng 60 tuổi [4]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 56 tuổi, khá tương đồng so với các nghiên cứu khác. Tỉ lệ nam/nữ = 0,8 theo nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Le và Junlen với tỉ lệ giới tính 1,0 [2, 3].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận FL grade 1-2 chiếm 75,7% và 24,3% grade 3. Đặc điểm này phù hợp với y văn do FL là thể u lympho diễn tiến chậm nên đa phần phát hiện ở giai đoạn sớm, tỉ lệ FL grade 1-2 theo tác giả Swerdlow là 80-90% [4].

FL xâm nhập tủy xương chiếm tỉ lệ 54,1% theo nghiên cứu của chúng tôi. Tỉ lệ tương tự cũng ghi nhận theo nghiên cứu của tác giả Adams với 50% [5]. Xâm nhập tủy xương là một đặc điểm tiến triển tương đương giai đoạn IV của bệnh. Đánh giá giai đoạn có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong quyết định điều trị FL. Những trường hợp giai đoạn I-II có thể xạ trị không kèm hóa trị. Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) khuyến cáo nên thực hiện sinh thiết tủy xương 2 vị trí. Tuy nhiên, do mức độ xâm lấn cao nên một số khuyến cáo khác đề nghị chỉ cần sinh thiết tại 1 vị trí [5]. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH), chúng tôi thực hiện sinh thiết tủy xương tại một vị trí trong đánh giá xâm nhập tủy. Bệnh nhân FL có xâm nhập tủy thời gian sống 5 năm và 10 năm giảm đáng kể so với nhóm không xâm nhập (65,7% so với 75,6% và 40,4% so với 56,2%) [5].

Chúng tôi ghi nhận biểu hiện CD10 trên 86,5% mẫu nghiên cứu với 75,7% trường hợp grade 1-2 và 10,8% trường hợp grade 3. BCL6 biểu hiện 35/37 trường hợp (chiếm 94,6%). Nghiên cứu của tác giả Anna Szumera-Ciećkiewicz cũng cho kết quả tương tự với CD10 biểu hiện trên 77,6% trường hợp FL, chủ yếu ở grade 1-2 và thường giảm hoặc mất biểu hiện trên các trường hợp FL grade 3 [6]. Tác giả Goteri cũng ghi nhận tỉ lệ biểu hiện của marker BCL6 cao hơn CD10 với 92,7% [7]. Các đặc điểm này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Tăng biểu hiện marker BCL2 ghi nhận trong 100% trường hợp theo nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên chúng tôi chỉ ghi nhận chuyển đoạn t(14;18)(q32;q21) trong 78% các trường hợp FL, thấp hơn báo cáo của Aster và Swerdlow là 90% [8]. Sự khác biệt trên có thể do chỉ có 27/37 trường hợp trong nghiên cứu này được khảo sát. Chuyển đoạn t(14;18)(q32;q21) được xem là đặc điểm di truyền đặc trưng trong FL. Sự kết hợp của gen B-cell leukemia/lymphoma 2 (BCL2) ở nhiễm sắc thể 18q21 và chuỗi nặng globulin miễn dịch (IgH) ở 14q32 dẫn đến việc mất

điều hòa ngược BCL2, một loại protein chống hiện tượng chết theo chương trình, gây ra tăng sinh mất kiểm soát tế bào u [4].

V. KẾT LUẬN

U lympho dạng nang là phân nhóm chiếm tỉ lệ cao nhất trong u lympho tế bào B diễn tiến chậm với hầu hết trường hợp chẩn đoán tại hạch. Tỉ lệ FL xâm nhập tủy xương ghi nhận trên sinh thiết tủy là 54,1%, chủ yếu dạng cạnh bè xương. Hình thái mô học mô lympho phân bố dạng nang, biểu hiện hóa mô miễn dịch BCL6, CD10, BCL2 và chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21) là các đặc điểm đặc trưng trong chẩn đoán FL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Khanlari M, Chapman JRJJoP, Medicine T.** Follicular lymphoma: updates for pathologists. 2022;56(1):1-15.
2. **Junlen H, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al.** Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. 2015;29(3):668-76.
3. **Le M, Ghazawi F, Alakel A, Netchiporouk E, Rahme E, Zubarev A, et al.** Incidence and mortality trends and geographic patterns of follicular lymphoma in Canada. 2019;26(4):473-81.
4. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al.** WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer Lyon; 2008.
5. **Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TCJBr.** Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. 2015;29(6):417-25.
6. **Szumera-Ciećkiewicz A, Rymkiewicz G, Sokół K, Paszkiewicz-Kozik E, Borysiuk A, Poleszczuk J, et al.** Significance of CD10 protein expression in the diagnostics of follicular lymphoma: A comparison of conventional immunohistochemistry with flow cytometry supported by the establishment of BCL2 and BCL6 rearrangements. 2020;42(4):453-63.
7. **Goteri G, Lucarini G, Zizzi A, Costagliola A, Giantomassi F, Stramazzotti D, et al.** Comparison of germinal center markers CD10, BCL6 and human germinal center-associated lymphoma (HGAL) in follicular lymphomas. 2011;6(1):1-7.
8. **Aster JC, Longtine JAJTAJoP.** Detection of BCL2 rearrangements in follicular lymphoma. 2002;160(3):759-63.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP BỆNH BẠCH CẦU TẾ BÀO LYMPHO T LỚN CÓ HẠT CD4+/CD8-

Tiêu Ngọc Kim Ngân[1], Nguyễn Đắc Quỳnh Anh[1], Lê Phương Thảo[1]

TÓM TẮT

Bệnh bạch cầu tế bào lympho T lớn có hạt (T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia – T-LGLL) là một phân nhóm trong u lympho tế bào T/NK trưởng thành. T-LGLL được đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng của các tế bào lympho lớn có hạt trong máu ngoại biên kéo dài >6 tháng. Có ba biến thể đáng chú ý của T-LGLL, chủ yếu dựa trên sự khác biệt về kiểu hình miễn dịch gồm CD4−/CD8+, CD4−/CD8− hoặc CD4+/CD8−/+. Tăng sinh CD4+/CD8− T-LGLL rất hiếm gặp và được báo cáo lẻ tẻ trong các báo cáo ca. Chúng tôi báo cáo các đặc điểm lâm sàng và phân tích kiểu hình miễn dịch một trường hợp bệnh nhân nữ 66 tuổi được chẩn đoán CD4+/CD8- T-LGLL với sự biểu hiện của kháng nguyên liên quan tế bào NK CD56 và CD57. Khảo sát máu ngoại vi cho thấy tăng bạch cầu 30 × 10^9 tế bào/L với 90% tế bào lympho lớn có hạt. Sinh thiết tủy xương cho thấy tế bào u lympho chiếm khoảng 30% mật độ tế bào tủy. Phân tích kiểu hình miễn dịch ghi nhận CD3+ (bề mặt và tế bào chất), CD4+, CD2+, CD5+, CD7-, CD8-, CD16-, CD56+, CD57+, TCR αβ+. Bệnh nhân không có chỉ định điều trị đặc hiệu tại thời điểm chẩn đoán.

Từ khóa: Bệnh bạch cầu tế bào lympho T lớn có hạt.

SUMMARY

A CASE REPORT OF CD4+/CD8- T-CELL LARGE GRANULAR LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGLL) is a mature T/NK cell neoplasm characterized by a persistent more than 6 months increase in the number of peripheral blood large granular lymphocytes. There are three variants of T-LGLL, mainly based on immunophenotypic differences: CD4−/CD8+, CD4−/CD8−, or CD4+/CD8−/+. CD4+/CD8− T-LGLL proliferation is rare and has been reported in case reports. We report the clinicopathologic features and immunophenotypic analyses of a case of a 66-year-old woman with CD4+/CD8- T-LGLL with an expression of natural killer cell-associated antigens CD56 and CD57. Peripheral blood examination indicated leukocytosis 30×10^9 cells/L that consisted of 90% large granular lymphocytes. Bone marrow examination revealed 30% neoplastic lymphoid cells. Immunophenotype analysis indicated CD3+ (surface and cytoplasm), CD4+, CD2+, CD5+, CD7-, CD8-, CD16-, CD56+, CD57+, TCR αβ+. The patient without therapy requirement.

Keyword: T-cell large granular lymphocytic leukemia.

I. GIỚI THIỆU

Bệnh bạch cầu tế bào lympho T lớn có hạt (T-LGLL) là một bệnh hiếm gặp, chiếm 2-3% bệnh lý ác tính dòng lympho trưởng thành, được đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng của các tế bào lympho lớn có hạt

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân
Điện thoại: 0902345003
Email: kimnganbth1994@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 05/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

(LGL) trong máu ngoại biên. Số lượng tế bào LGL máu ngoại vi, thường từ 2 đến $20x10^9$/L, mà không có một nguyên nhân tăng LGL được xác định rõ ràng. T-LGLL thường biểu hiện dấu ấn bề mặt CD3, CD8 và thụ thể tế bào T (TCRα/β). CD5 và/hoặc CD7 thường không biểu hiện. Ngoài ra, T-LGLL thường biểu hiện các protein dạng hạt gây độc tế bào như TIA1, Granzyme B và Granzyme M. Có ba biến thể đáng chú ý của T-LGLL, chủ yếu dựa trên sự khác biệt về kiểu hình miễn dịch gồm CD4−/CD8+, CD4−/CD8− hoặc CD4+/CD8−/+. CD8+ T-LGLL chiếm hầu hết các trường hợp, thường biểu hiện tình trạng tăng lympho, giảm bạch cầu hạt, lách to, thiếu máu, hiếm khi ghi nhận hạch to và thường liên quan với các bệnh tự miễn. Tăng sinh CD4+/CD8− T-LGLL rất hiếm gặp và được báo cáo lẻ tẻ trong các báo cáo ca. CD4+ T-LGLL thường không kèm theo giảm 3 dòng tế bào máu ngoại biên, lách to và bệnh lý tự miễn như CD8+ T-LGLL.

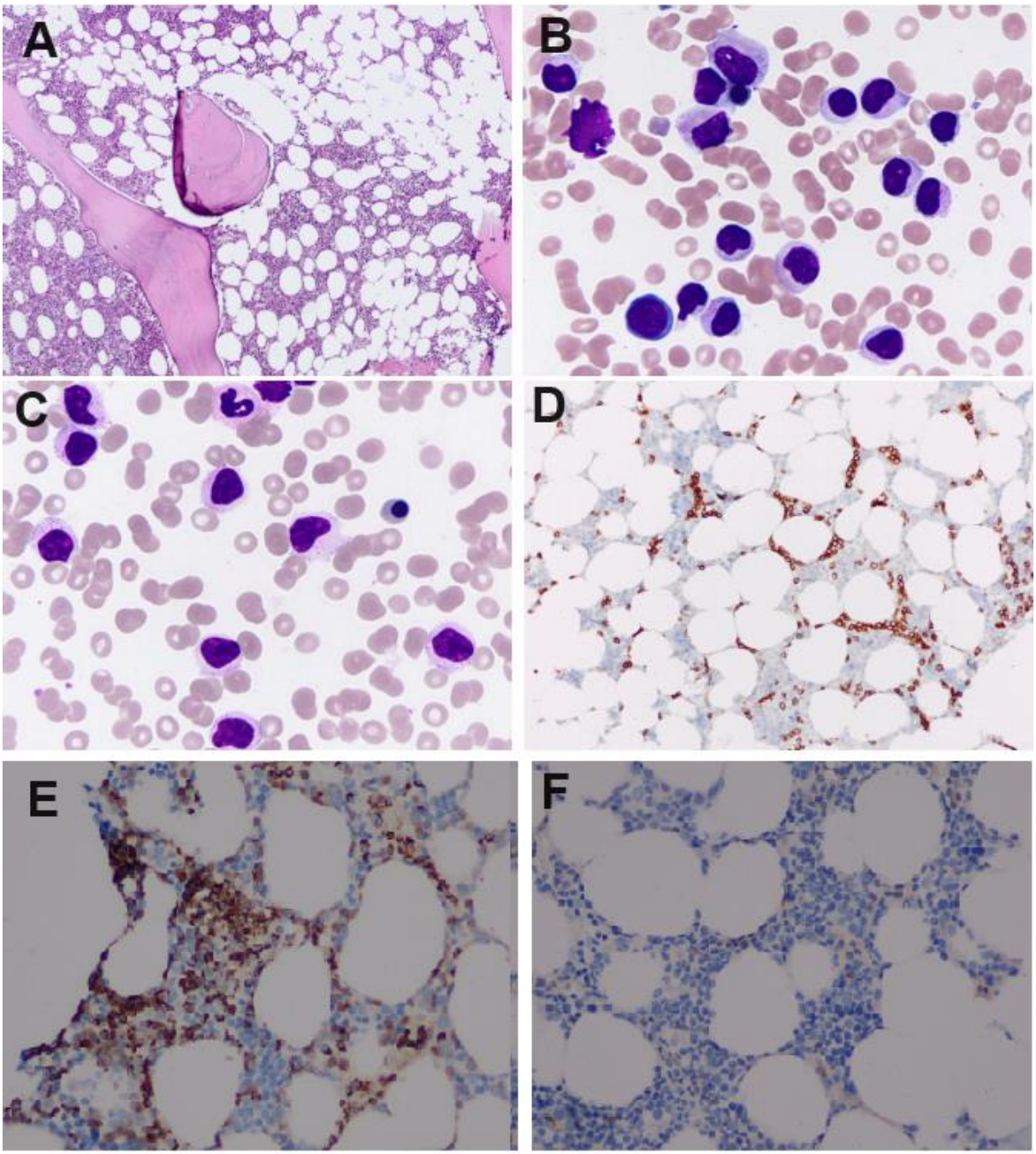
II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 66 tuổi. Tiền sử khỏe mạnh không ghi nhận bất thường về nội khoa lẫn ngoại khoa. Bệnh nhân khám tổng quát, xét nghiệm máu ghi nhận tăng lympho bất thường nên được nhập viện để chẩn đoán và điều trị bệnh. Bệnh nhân ăn uống được, không sốt, không sụt cân, không ghi nhận tình trạng chảy máu ở bất kỳ vị trí nào. Không có tiền sử bệnh khớp hoặc tình trạng nhiễm trùng tái đi tái lại.

Khám lâm sàng: tỉnh táo, tiếp xúc tốt, sinh hiệu ổn, da niêm hồng, không dấu xuất huyết, tim đều rõ, phổi không ran, bụng mềm, gan lách không sờ chạm, không sờ thấy hạch cổ, hạch nách và hạch bẹn, không có biến dạng khớp.

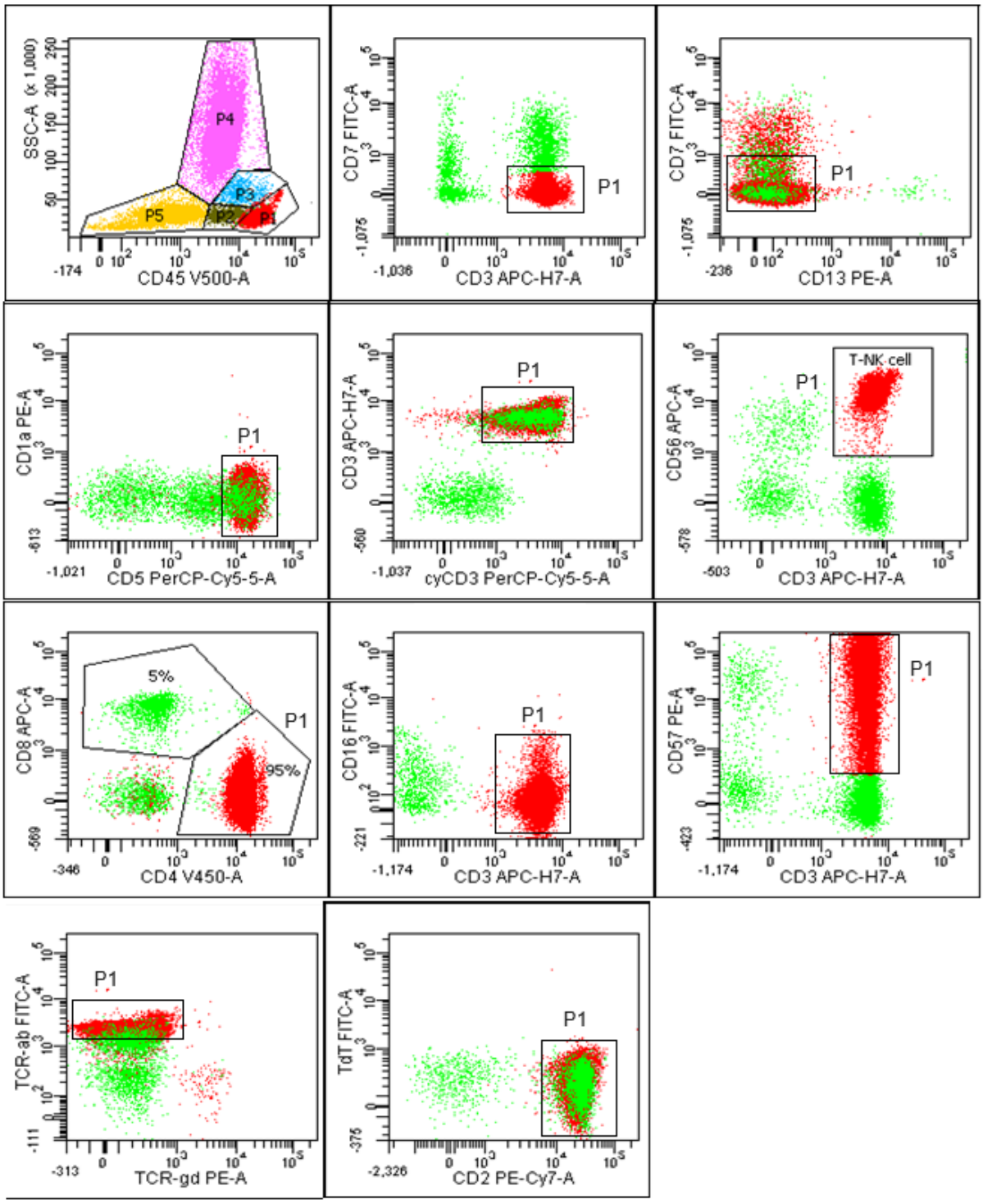
Cận lâm sàng: Công thức máu toàn bộ: huyết sắc tố 11,6 g/dl, tổng số lượng bạch cầu 30,6 x 10^9/L (90% tế bào lympho và 10% bạch cầu hạt trung tính), số lượng tiểu cầu 228 x 10^9/L. Phết máu ngoại vi: hồng cầu đẳng sắc đẳng bào, 90% tế bào lympho kích thước lớn, bào tương rộng, chứa các hạt azurophilic mịn đến thô, nhiễm sắc chất thô, không quan sát thấy hạt nhân. Các xét nghiệm sinh hóa trong giới hạn bình thường. Kiểm tra huyết thanh học cho thấy không có bằng chứng nhiễm HIV, HCV hoặc CMV. Siêu âm bụng khẳng định không có gan, lách to. Siêu âm mô mềm không ghi nhận hạch to vùng cổ, nách, bẹn. Sinh thiết tủy xương ghi nhận mật độ tế bào tủy xương bình thường theo tuổi; tế bào lympho trưởng thành kích thước lớn có hạt – hình thái tương tự như được thấy trong phết tế bào ngoại biên chiếm 30% mật độ tế bào tủy, hóa mô miễn dịch: CD3+, CD2+ và CD5+, CD7-, CD8- và CD56+, tế bào u lympho dạng mô kẽ và dạng xoang. Tế bào u biểu hiện dấu ấn tế bào T gây độc TIA1 và không biểu hiện Granzyme B (Hình 1). Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy ghi nhận 62% quần thể lympho T có kiểu hình bất thường: TCRαβ+, CD4+, CD57+, CD56+, CD2+, CD5+, CD3+, CD7-, CD8-, CD16- (Hình 2).

Bệnh nhân được chẩn đoán CD4+/CD8- T-LGLL và không có chỉ định điều trị đặc hiệu tại thời điểm chẩn đoán. Bệnh nhân tái khám ngoại trú mỗi 3 tháng, đến thời điểm hiện tại số lượng lympho máu ngoại biên < 30 x 10^9/L, không ghi nhận thiếu máu, giảm bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu kèm theo.



Hình 1: Sinh thiết tủy xương

A: Mật độ tế bào tủy khoảng 30%, trong giới hạn bình thường so với tuổi; B: Tế bào LGL trên lam lăn, hình thái tương tự máu ngoại biên; C: Tế bào LGL trên lam máu ngoại biên với kích thước lớn, bào tương rộng, chứa các hạt azurophilic mịn đến thô, nhiễm sắc chất thô, không quan sát thấy hạt nhân; D: Tế bào LGL biểu hiện CD3 phân bố dạng xoang và mô kẽ chiếm khoảng 30% mật độ tế bào tủy; E: Tế bào LGL biểu hiện TIA1; E: Tế bào LGL không biểu hiện Granzyme B.



Hình 2: Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy

Ghi nhận mẫu tủy có 5 quần thể: P1 (khoảng 69%): quần thể Lympho trưởng thành; P2 (khoảng 0,5%): quần thể blast đa dòng; P3 (khoảng 2%): quần thể Mono trưởng thành; P4 (khoảng 25%): quần thể

Myelo trưởng thành; P5 (khoảng 3,5%): hồng cầu và mảnh vỡ.

Phân tích quần thể P1 ghi nhận quần thể lympho T có kiểu hình bất thường: TCRαβ+, CD4+, CD57+, CD56+, CD2+, CD5+, CD3+, CD7-, CD8-, CD16-.

III. BÀN LUẬN

T-LGLL chiếm 2% các trường hợp bệnh bạch cầu tế bào lympho B/T/NK trưởng thành ở các nước phương Tây. Tỷ lệ nam: nữ không có sự khác biệt và phần lớn các trường hợp ghi nhận ở nhóm tuổi 38-72 [2]. Ca lâm sàng chúng tôi mô tả là một bệnh nhân nữ, 66 tuổi.

Theo y văn, CD8+ T-LGLL thường biểu hiện tình trạng tăng lympho, giảm bạch cầu hạt, lách to, thiếu máu, hiếm khi ghi nhận hạch to và thường liên quan với các bệnh tự miễn. Trong khi đó CD4+ T-LGLL thường không kèm theo giảm 3 dòng tế bào máu ngoại biên, lách to và bệnh lý tự miễn như CD8+ T-LGLL. Có sự khác biệt rõ ràng về mặt lâm sàng giữa hai nhóm CD4+ T-LGLL và CD8+ T-LGLL [3,4]. Trong ca lâm sàng được báo cáo, chúng tôi không ghi nhận giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, viêm khớp dạng thấp và các bệnh lý tự miễn. Kết quả của chúng tôi ủng hộ quan điểm cho rằng CD4+ T-LGLL mang các đặc điểm lâm sàng khác biệt so với với CD8+ T-LGLL thông thường.

Trong điều kiện bình thường, tế bào lympho lớn có hạt chiếm 10-15% tế bào đơn nhân máu ngoại vi với số lượng tuyệt đối trong khoảng 0,1 – 0,3 × 10^9/L. Chúng được đặc trưng bởi kích thước lớn, bào tương rộng và chứa hạt azurophilic trong bào tương. Tế bào lympho lớn có hạt bao gồm tế bào lympho T (sCD3+) và tế bào diệt tự nhiên (NK) (sCD3−), cả hai đều đóng vai trò gây độc qua trung gian tế bào. Trong LGL, số lượng tế bào LGL máu ngoại vi tăng cao, thường từ 2 đến 20x10^9/L. Ca lâm sàng của chúng tôi ghi nhận tổng số lượng bạch cầu là 30,6 x 10^9/L (90% tế bào lympho và 10% bạch cầu hạt trung tính). Phết máu ngoại vi ghi nhận 90% tế bào lympho lớn có hạt, ước lượng khoảng 27x10^9/L. Đặc điểm này hoàn toàn phù hợp y văn.

Theo y văn, trên sinh thiết tủy xương, tế bào lympho lớn có hạt thường phân bố dạng xoang. Tuy nhiên hình thái mô học rất khó để xác định do tế bào u nằm xen lẫn với các tế bào tạo máu thông thường như tế bào đầu dòng hồng cầu và bạch cầu hạt. Do đó kỹ thuật hóa mô miễn dịch vô cùng hữu ích trong khảo sát tế bào lympho lớn có hạt. Cụm của tám tế bào biểu hiện TIA1 hoặc sáu tế bào biểu hiện Granzyme B được coi là những đặc điểm đặc trưng trong T/NK-LGLL [6]. Có ba biến thể đáng chú ý của T-LGLL, chủ yếu dựa trên sự khác biệt về kiểu hình miễn dịch gồm CD4−/CD8+, CD4−/CD8− hoặc CD4+/CD8−/+ [5]. Tăng sinh CD4+/CD8− T-LGLL rất hiếm và được báo cáo lẻ tẻ trong các báo cáo ca. Trong ca bệnh này, chúng tôi ghi nhận tế bào u chiếm khoảng 30% mật độ tế bào tủy, phân bố dạng xoang và mô kẽ, với kiểu hình miễn dịch CD3+, CD2+, CD5+, CD4+, CD7-, CD8−, CD56+. Tế bào u biểu hiện dấu ấn tế bào T gây độc TIA1 và không biểu hiện Granzyme B. Kết hợp với kết quả đếm tế bào dòng chảy ghi nhận quần thể T có kiểu hình bất thường: TCRαβ+, CD4+, CD57+, CD56+, CD2+, CD5+, CD3+, CD7-, CD8-, CD16-. Các dữ kiện giúp chúng tôi hướng đến chẩn đoán CD4+/CD8− T-LGLL.

Liệu pháp ức chế miễn dịch là xương sống của điều trị đối với LGLL. Khoảng 60% bệnh nhân cần điều trị ngay tại thời

điểm chẩn đoán. Các chỉ định để điều trị bao gồm giảm bạch cầu hạt nghiêm trọng (< 0,5 × 10^9/L), giảm bạch cầu hạt mức độ trung bình (0,5 – 1,0 × 10^9/L) liên quan nhiễm trùng tái phát, thiếu máu gây ra triệu chứng lâm sàng hoặc phụ thuộc vào truyền máu và các bệnh lý tự miễn kèm theo cần can thiệp điều trị [7, 8]. Bệnh nhân của chúng tôi không ghi nhận giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm tiểu cầu hoặc các tình trạng bệnh lý tự miễn đi kèm nên chưa có chỉ định điều trị tại thời điểm chẩn đoán và được theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng. Hiện tại bệnh nhân vẫn ổn và chưa có chỉ định can thiệp điều trị.

IV. KẾT LUẬN

Mục đích của bài báo cáo ca lâm sàng nhằm trình bày đặc điểm lâm sàng và đặc điểm kiểu hình miễn dịch của biến thể hiếm gặp CD4+/CD8− T-LGLL. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào sự tăng bạch cầu lympho, hình thái tế bào lympho lớn có hạt trên phết máu ngoại biên kết hợp bất thường kiểu hình miễn dịch trên hóa mô miễn dịch và đếm tế bào dòng chảy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mutreja D, Sharma RK, Kotru M, Saxena RJBH.** CD4 positive/CD8 negative/CD56 positive T cell large granular lymphocyte proliferations; clonal disorders of uncertain significance. 2014;14(1):1-4.
2. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al.** WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer Lyon; 2008.
3. **Li Y, Wu Z, Li J, Peng G, Song L, Yang W, et al.** $CD4^+/CD8^-$ T-cell large granular lymphocytic leukemia: one case report and literatures reviews. 2015;36(9):739-42.
4. **Lima M, Almeida J, dos Anjos Teixeira M, del Carmen Alguero M, Santos AH, Balanzategui A, et al.** TCRαβ+/CD4+ large granular lymphocytosis: a new clonal T-cell lymphoproliferative disorder. 2003; 163(2): 763-71.
5. **Zhang D, Loughran Jr TPJH,** the American Society of Hematology Education Program Book. Large granular lymphocytic leukemia: molecular pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. 2012; 2012(1):652-9.
6. **Morice WG, Kurtin PJ, Tefferi A, Hanson CAJB,** The Journal of the American Society of Hematology. Distinct bone marrow findings in T-cell granular lymphocytic leukemia revealed by paraffin section immunoperoxidase stains for CD8, TIA-1, and granzyme B. 2002;99(1):268-74.
7. **Zambello R, Teramo A, Gattazzo C, Semenzato GJTMU.** Are T-LGLL leukemia and NK-chronic lymphoproliferative disorder really two distinct diseases? 2014;8:4.
8. **Lamy T, Loughran Jr TPJB,** The Journal of the American Society of Hematology. How I treat LGL leukemia. 2011; 117(10):2764-74.

ỨNG DỤNG FLOW CYTOMETRY TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ BƯỚC ĐẦU THEO DÕI ĐIỀU TRỊ ĐA U TỦY XƯƠNG

Lê Thị Hồng Nhung[1], Lê Xuân Hải[1], Vũ Đức Bình[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát kiểu hình miễn dịch của bệnh nhân đã được chẩn đoán đa u tủy xương trên mẫu bệnh phẩm tủy. Bước đầu đánh giá giá trị theo dõi điều trị bệnh nhân đa u tủy xương trên kít thương mại PC tube của hãng Beckman Coulter. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 70 bệnh nhân đa u tủy xương được thực hiện xét nghiệm phân tích kiểu hình miễn dịch trước và sau điều trị. So sánh mức độ biểu hiện mức độ biểu hiện các dấu ấn miễn dịch CD38, CD138, CD45, CD19, CD200, CD56, CD27, CD81 trước và sau điều trị. **Kết quả**: Nhóm bệnh nhân đa u tủy xương biểu hiện dương tính các dấu ấn CD38, CD138, CD56, CD200, âm tính với CD45, CD19, CD81 và CD27 có biểu hiện đa dạng từ âm tính đến dương tính mạnh. Tỉ lệ thay đổi biểu hiện dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị của CD45 với 12,8%, CD200 với 15, 7%, CD56 với 10%, CD27 với 32, 8%, CD81 với 27,1%, CD19 với 0%. **Kết luận:** Kiểu hình miễn dịch chiếm tỉ lệ cao nhất của bệnh nhân đa u tủy xương là CD38+CD138+CD45-CD19-CD200 +CD56+CD81-CD27-. CD19 không có sự thay đổi biểu hiện trước và sau điều trị. Các dấu ấn khác biệt mức độ biểu hiện trước và sau điều trị, thứ tự tăng dần lần lượt là CD56, CD45, CD200, CD81 và CD27.

Từ khóa: đa u tủy xương, kiểu hình miễn dịch.

SUMMARY

APPLICATION OF FLOW CYTOMETRY IN DIAGNOSIS AND INITIAL FOLLOW-UP OF TREATMENT FOR MULTIPLE MYELOMA

Objective: To investigate the immunophenotype of patients diagnosed with multiple myeloma on marrow specimens. Initial evaluation of the value of follow-up treatment in patients with multiple myeloma on commercial PC tube by Beckman Coulter. **Methods:** Cross-sectional study of 70 patients with multiple myeloma who were subjected to immunophenotypic analysis before and after treatment. Comparison of expression levels of immune markers CD38, CD138, CD45, CD19, CD200, CD56, CD27, CD81 before and after treatment. **Results:** The group of patients with multiple myeloma who were positive for markers CD38, CD138, CD56, CD200, negative for CD45, CD19, CD81 and CD27 had diverse expressions from negative to strongly positive. The rate of change of expression of immune markers before and after treatment of CD45 with 12.8%, CD200 with 15.7%, CD56 with 10%, CD27 with 32.8%, CD81 with 27.1%, CD19 with 0%. **Conclusion:** The immunophenotype that accounts for the highest percentage of patients with multiple myeloma is

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hồng Nhung
ĐT: 0988281173
Email: lhnhung25@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 29/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

CD38+CD138+CD45-CD19-CD200+CD56 +CD81-CD27-. CD19 did not change expression before and after treatment. The markers of expression difference before and after treatment, in ascending order are CD56, CD45, CD200, CD81 and CD27, respectively.

Keywords: multiple myeloma, immunophenotypes.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý đa u tủy xương là bệnh lý được xếp thứ 2 trong số các bệnh lý huyết học ác tính với biểu hiện là tổn thương xương và các cơ quan tiến triển nặng dần, chưa có phương pháp chữa trị triệt để. Việc chẩn đoán xác định dựa trên kết quả có trên 10% tương bào đơn dòng trong tủy xương hoặc kết quả sinh thiết có u tương bào [1]. Hiện nay kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy được ứng dụng ngày càng nhiều trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh nhân đa u tủy xương do độ chính xác cao. Tuy nhiên trên Thế Giới không có sự thống nhất về số lượng dấu ấn miễn dịch sử dụng cho chẩn đoán và theo dõi sau điều trị. Tùy thuộc vào điều kiện về trang thiết bị, kinh tế mà mỗi phòng thí nghiệm lựa chọn phù hợp, sử dụng thực hiện trên nhiều ống xét nghiệm. Một số dấu ấn hay được lựa chọn cho chẩn đoán và theo dõi sau điều trị như: CD38, CD138, CD45, CD19, CD56, Kappa, Lambda, Beta2 globulin, CD27, CD81, CD28, CD33, CD117, CD20... [2].

Dấu ấn miễn dịch có biểu hiện khác nhau trước và sau quá trình điều trị là thách thức trong theo dõi tồn lưu tối thiểu bệnh bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy. Để đánh giá sự thay đổi dấu ấn miễn dịch thực hiện tốt nhất với nhiều kháng thể trong cùng 1 ống xét nghiệm. Kít thương mại PC tube của hang Beckman Coulter với 8 màu huỳnh quang tương ứng với 8 CD khác nhau trong 1 ống xét nghiệm có độ chính xác cao thích hợp cho chẩn đoán đa u tủy xương đồng thời dùng theo dõi tồn lưu tối thiểu bệnh.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Khảo sát kiểu hình miễn dịch của bệnh nhân đã được chẩn đoán đa u tủy xương trên mẫu bệnh phẩm tủy bằng bộ kít PC tube của Beckman Coulter.

2. Bước đầu đánh giá biểu hiện dấu ấn miễn dịch bệnh nhân đa u tủy xương sau điều trị trên kít thương mại của Beckman Coulter.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

70 bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán và điều trị lần đầu, có chỉ định làm phân loại miễn dịch chẩn đoán và theo dõi sau 3 đợt điều trị từ tháng 1/2021 - 12/2021 tại khoa điều trị bệnh máu tổng hợp H5, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.

2.2. Vật liệu

Tất cả các mẫu nghiên cứu đều là dịch hút tủy xương thể tích 0,5ml -1,5 ml được chống đông EDTA, bảo quản 4-8^{0}C không quá 24 giờ. Mẫu được xử lý để đạt số lượng bạch cầu 10G/l và đánh giá các dấu ấn miễn dịch bằng bộ kit PC tube 8 màu huỳnh quang của Beckman Coulter. Các dấu ấn có trong ống PC tube bao gồm CD45-KrO, CD56-APC-A750, CD81-FITC, CD19-PC5.5, CD27-PE, CD200-PC7, CD38-PB, CD138-APC. Mẫu được thu thập và phân tích trên hệ thống máy đếm tế bào dòng chảy Navios của Beckman Coulter.

2.3. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Bệnh nhân trong nghiên cứu đều có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán đa u tủy xương theo nhóm đa u tủy xương quốc tế (IMWG) cập nhật năm 2014.

Dòng tế bào tương bào được xác định dựa trên CD38 hoặc CD138. Phân biệt dòng

tế bào tương bào ác tính sau điều trị với tương bào lành tính hoặc tương bào hoạt hóa dựa trên sự khác nhau về kiểu hình miễn dịch. Tương bào lành tính hoặc tương bào hoạt hóa được xác định bằng kiểu hình miễn dịch đặc trưng: CD45+CD19+CD56±CD27 +CD81+CD200-. Tương bào ác tính được xác định khi 1 trong 5 dấu ấn CD45, CD19, CD27, CD81 và CD200 có biểu hiện kiểu hình miễn dịch khác tương bào bình thường.

Các CD được đánh giá theo 4 mức độ biểu hiện trước và sau 3 đợt điều trị [3,4]. Dấu ấn miễn dịch được chia làm 4 mức độ gồm: âm tính (-), dương yếu (+), dương (++) và dương mạnh (+++) dựa trên cường độ huỳnh quang biểu hiện trên flow cytometry. Tất cả 70 bệnh nhân đa u tủy xương chẩn đoán mới được chỉ định làm xét nghiệm phân loại miễn dịch trước khi điều trị để xác định kiểu hình miễn dịch. Đánh giá thay đổi mức độ biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch của bệnh nhân sau điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới của nhóm nghiên cứu (n=70)

	Nam	**Nữ**
Số bệnh nhân/tỉ lệ	38 (54,3%)	32 (45,7%)
Tuổi trung bình	62,9	63,9
Khoảng tuổi	44 – 81	47 - 81

Đặc điểm về tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu: số lượng bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ. Tuổi trung bình không có sự chênh lệch nhiều giữa nam và nữ lần lượt là 62,9 và 63,9.

3.2. Đặc điểm biểu hiện CD trên tương bào bệnh nhân đa u tủy xương trước điều trị

Bảng 2. Đặc điểm mức độ biểu hiện CD trên tương bào bệnh nhân trước điều trị (n=70)

	CD38	**CD138**	**CD45**	**CD19**	**CD200**	**CD56**	**CD27**	**CD81**
Âm	0	2/70 (2,9%)	56/70 (80%)	66/70 (94,2%)	7/70 (10%)	4/70 (5,7%)	29/70 (41,4%)	46/70 (65,7%)
Dương yếu	8/70 (11,4%)	2/70 (2,9%)	6/70 (8,6%)	2/70 (2,9%)	11/70 (15,7%)	7/70 (10%)	15/70 (21,4%)	15/70 (21,4%)
Dương	55/70 (78,6%)	36/70 (51,4%)	8/70 (11,4%)	2/70 (2,9%)	15/70 (21,4%)	20/70 (28,6%)	26/70 (37,2%)	9/70 (12,9%)
Dương mạnh	7/70 (10%)	30/70 (42,8%)	0	0	37/70 (52,9%)	39/70 (55,7%)	0	0

Đặc điểm biểu hiện các dấu ấn miễn dịch trên tương bào nhóm bệnh nhân chẩn đoán mới bảng trên cho thấy CD45, CD19, CD81 âm tính có tỉ lệ cao nhất. CD138, CD38, CD200, CD56 có tỉ lệ dương tính và dương tính mạnh chiếm tỉ lệ cao nhất. CD27 biểu hiện đa dạng từ âm tính đến dương tính.

Bảng 3. Đặc điểm kiểu hình miễn dịch thường gặp nhất bệnh nhân đa u tủy xương trong nghiên cứu (n=70)

STT	CD38	CD138	CD45	CD19	CD200	CD56	CD27	CD81	Tần suất
1	++	++	-	-	+++	+++	-	-	21,43%
2	++	++	-	-	+++	+++	++	-	11,43%
3	++	++	-	-	+++	+++	+	+	5,71%
4	++	+++	-	-	++	++	-	+	4,29%
5	++	+++	+	-	++	++	-	-	2,85%
6	++	++	+	-	++	++	-	-	2,85%

Kiểu hình phân loại miễn dịch của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu đa dạng, không có kiểu hình đặc trưng. Kiểu hình CD38++CD138++CD45-CD19-CD200+++CD56+++CD27-CD81- chiếm tỉ lệ cao nhất là 21,43%.

3.3. Đặc điểm biểu hiện các CD trước và sau điều trị

Bảng 4. Đặc điểm tỉ lệ biểu hiện dấu ấn nhận diện tương bào CD38, CD138 trước và sau điều trị (n=70)

	CD38					CD138				
	Trước		Sau		p	Trước		Sau		p
	%	n	%	n		%	n	%	n	
Âm	0	0	0	0	>0,05	2,9	2	0	0	< 0,05
Dương yếu	11,4	8	2,9	2	< 0,05	2,9	2	2,9	2	> 0,05
Dương	78,6	55	87,1	61	< 0,05	51,4	36	57,1	40	< 0,05
Dương mạnh	10	7	10	7	> 0,05	42,8	30	40	28	< 0,05
Tỉ lệ phát hiện tương bào	100	70	100	70	> 0,05	97,1	68	100	70	< 0,05

Không có trường hợp nào âm tính với CD38. Tỉ lệ mức độ biểu hiện CD38 sau điều trị: tăng tỉ lệ biểu hiện dương tính và giảm tỉ lệ biểu hiện dương tính yếu. 2,9% trường hợp có CD138 âm tính trước điều trị. Tỉ lệ mức độ biểu hiện CD138 sau điều trị: giảm tỉ lệ dương tính mạnh và tăng tỉ lệ biểu hiện dương tính.

Bảng 5. Đặc điểm tỉ lệ biểu hiện dấu ấn CD45, CD19 trước và sau điều trị (n=70)

	CD45					CD19				
	Trước		Sau		p	Trước		Sau		p
	%	n	%	n		%	n	%	n	
Âm	80	56	71,5	50	< 0,05	94,2	66	94,2	66	> 0,05
Dương yếu	8,6	6	5,7	4	< 0,05	2,9	2	2,9	2	> 0,05
Dương	11,4	8	22,8	16	< 0,05	2,9	2	2,9	2	> 0,05
Dương mạnh	0	0	0	0	> 0,05	0	0	0	0	> 0,05
Tỉ lệ dấu ấn thay đổi	12,8% (9/70)					0				

Không có trường hợp dương tính mạnh với CD45 và CD19. Tỉ lệ mức độ biểu hiện CD45 sau điều trị: tăng tỉ lệ biểu hiện dương tính, và giảm tỉ lệ biểu hiện âm tính, dương tính yếu. CD45 thay đổi tỉ lệ mức độ biểu hiện là 12,8% trước và sau điều trị. CD19 không thay đổi mức độ biểu hiện trước và sau điều trị.

Bảng 6. Đặc điểm tỉ lệ biểu hiện dấu ấn CD200, CD56 trước và sau điều trị (n=70)

	CD200					**CD56**				
	Trước		**Sau**		**p**	**Trước**		**Sau**		**p**
	%	**n**	**%**	**n**		**%**	**n**	**%**	**n**	
Âm	10	7	25,7	18	< 0,05	5,7	4	12,8	9	< 0,05
Dương yếu	15,7	11	7,2	5	< 0,05	10	7	8,6	6	< 0,05
Dương	21,4	15	21,4	15	< 0,05	28,6	20	25,7	18	< 0,05
Dương mạnh	52,9	37	45,7	32	< 0,05	55,7	39	52,9	37	< 0,05
Tỉ lệ dấu ấn thay đổi	15,7% (11/70)					10% (7/70)				

Mức độ biểu hiện CD200: tăng tỉ lệ biểu hiện âm tính và giảm tỉ lệ biểu hiện dương tính yếu, dương tính mạnh sau khi điều trị. Tỉ lệ dấu ấn thay đổi trước và sau điều trị với CD200 là 15,7%. Tỉ lệ mức độ biểu hiện CD56: tăng tỉ lệ biểu hiện âm tính và giảm tỉ lệ biểu hiện dương tính yếu, dương tính, dương tính mạnh sau khi điều trị. Tỉ lệ dấu ấn thay đổi trước và sau điều trị với CD56 là 10%.

Bảng 7. Đặc điểm tỉ lệ biểu hiện dấu ấn CD27, CD81 trước và sau điều trị (n=70)

	CD27					**CD81**				
	Trước		**Sau**		**p**	**Trước**		**Sau**		**p**
	%	**n**	**%**	**n**		**%**	**n**	**%**	**n**	
Âm	41,4	29	57,2	40	< 0,05	65,7	46	62,8	44	< 0,05
Dương yếu	21,4	15	11,4	9	< 0,05	21,4	15	12,9	9	< 0,05
Dương	37,2	26	31,4	22	< 0,05	12,9	9	24,3	17	< 0,05
Dương mạnh	0	0	0	0	> 0,05	0	0	0	0	> 0,05
Tỉ lệ dấu ấn thay đổi	32,8% (23/70)					27,1% (19/70)				

Tỉ lệ mức độ biểu hiện CD27: tăng tỉ lệ biểu hiện âm tính và giảm tỉ lệ biểu hiện dương tính yếu, dương tính sau khi điều trị. Tỉ lệ dấu ấn thay đổi trước và sau điều trị với CD27 là 32,8%. Tỉ lệ mức độ biểu hiện CD81: tăng tỉ lệ biểu hiện dương tính và giảm tỉ lệ biểu hiện dương tính yếu, âm tính sau khi điều trị. Tỉ lệ dấu ấn thay đổi trước và sau điều trị với CD81 là 27,1%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm về tuổi trung bình của nghiên cứu là 62,9 đối với nam và 63,9 đối với nữ. Tuổi cao nhất của cả nam và nữ là 81 tuổi, tuổi thấp nhất đối với nam là 44 và đối với nữ là 47. Với độ tuổi của những bệnh nhân đa u tủy xương trong nghiên cứu trùng hợp với tuổi trung bình của những bệnh nhân đa

u tủy xương của những nghiên cứu đã có trên Thế Giới.

Về tần suất và kiểu hình miễn dịch của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu trên các dấu ấn miễn dịch như sau: CD45- (82,8%), CD19- (95,7%), CD56+ (81,4%), CD38+ (98,6%), CD138+ (97,1%), CD200+ (71,5%). Tần suất và kiểu hình miễn dịch trong nghiên cứu tương tự như báo cáo nghiên cứu khảo sát kiểu hình miễn dịch của 75 bệnh nhân đa u tủy xương thực hiện tại bệnh viện Chợ Rẫy năm 2019 của nhóm tác giả Thái Minh Trung, Trần Thanh Tùng. Báo cáo nghiên cứu này chỉ ra kiểu hình miễn dịch thường gặp nhất của bệnh nhân đa u tủy xương là CD138+CD38+CD19-CD45-CD56+ [5].

Đặc điểm về mức độ biểu hiện CD khác nhau trước và sau điều trị. Sự thay đổi này khác nhau với các CD khác nhau. Theo kết quả bảng 4 cho thấy CD38 đều dương tính với 70 trường hợp nghiên cứu giai đoạn chẩn đoán với mức độ khác nhau. Sau điều trị mức độ biểu hiện có thay đổi nhưng không có trường hợp nào mất biểu hiện CD38. CD138 ở giai đoạn chẩn đoán có trường hợp âm tính nhưng sau điều trị không có trường hợp nào mất biểu hiện với CD này. Không có trường hợp nào âm tính đồng thời với CD38 và CD138. Điều này cho thấy việc sử dụng kết hợp 2 dấu ấn CD138 và CD38 xác định tương bào là hợp lý đặc biệt trong trường hợp quần thể tương bào mất biểu hiện với 1 trong 2 CD.

Đặc điểm biểu hiện cặp CD45 và CD19 nhận diện tương bào ác tính trình bày trong bảng 5 cho thấy 2 CD này có biểu hiện từ âm tính đến dương tính. Mức độ biểu hiện âm tính là chủ yếu. CD45 có sự thay đổi mức độ biểu hiện sau điều trị, một số trường hợp CD45 dương tính sau điều trị, tỉ lệ này là 12,8%. CD19 không có sự thay đổi về mức độ biểu hiện trước và sau điều trị. CD45, CD19 là những dấu ấn đáng tin cậy sử dụng theo dõi sau điều trị cho những bệnh nhân đa u tủy xương do chúng có sự ổn định về mặt mức độ biểu hiện trước và sau điều trị. Trong nghiên cứu này tỉ lệ CD45 không có sự thay đổi mức độ biểu hiện là 87,2% và CD19 là 100%.

Nhóm CD xác định tương bào bất thường gồm CD200, CD56, CD27 và CD81 có mức độ biểu hiện khá đa dạng với cả 4 mức độ biểu hiện trình bày trong bảng 6 và 7. CD200 và CD56 có mức độ biểu hiện dương tính mạnh chiếm ưu thế nhất ngược lại CD27 và CD81 mức độ biểu hiện âm tính chiếm tỉ lệ cao nhất. Bảng 6 cho thấy cả CD56 và CD200 đều có sự thay đổi về mức độ biểu hiện trước và sau điều trị. Tuy nhiên CD56 có mức độ biểu hiện ổn định hơn so với CD200, tỉ lệ thay đổi biểu hiện là 10%. Dấu ấn CD200 ngày càng được đánh giá cao trong các bệnh lý tăng sinh dòng B như CLL, đa u tủy xương [6, 7]. Trong nghiên cứu cho thấy mức độ biểu hiện CD200 ít thay đổi sau điều trị với tỉ lệ là 15,7% cao hơn CD45. Bảng 7 thể hiện mức độ thay đổi biểu hiện của CD27 và CD81 trước và sau điều trị. Từ kết quả trong bảng 7 cho thấy tỉ lệ thay đổi biểu hiện CD27 và CD81 là lớn nhất trong nhóm 8 CD của nghiên cứu. Tỉ lệ thay đổi

mức độ biểu hiện CD27 và CD81 lần lượt là 32,8% và 27,1%. Mặc dù tỉ lệ mức độ biểu hiện tương đối lớn nhưng CD27 và CD81 vẫn được đánh giá rất cao trong chẩn đoán và theo dõi sau điều trị bệnh đa u tủy xương. Tại thời điểm chẩn đoán hiếm có trường hợp tương bào ác tính có biểu hiện dương tính hoặc dương tính mạnh đồng thời với cả 2 CD này trong khi tương bào bình thường có biểu hiện dương tính đồng thời với CD27 và CD81. Các tương bào ác tính thường biểu hiện dương tính yếu, âm tính với CD27 và CD81 hoặc dương tính với 1 trong 2 CD. Thêm CD27 và CD81 khi theo dõi MRD sẽ góp phần nâng cao tính chính xác khi xác định tương bào ác tính vì có thêm đặc điểm kiểu hình miễn dịch để theo dõi tương bào ác tính còn lại sau điều trị. Hiệp hội IMWG phối hợp với tổ chức Euroflow đưa ra khuyến cáo dấu ấn miễn dịch cho chẩn đoán và theo dõi MRD sau điều trị gồm: CD38, CD138, CD45, CD19, CD56, CD81, CD27, CD117, Kappa, Lambda bằng 2 ống xét nghiệm 8 màu và có đến 6 CD trùng lặp gồm CD38, CD138, CD45, CD19, CD56, CD27 [8]. Sự khác biệt của 2 ống chỉ là 4 CD: CD81, CD117, Kappa, Lambda. Như vậy bộ panel 8 màu hiện tại của Beckmal Coulter đã có 7 CD tương đồng với nhóm Euroflow, là những CD đủ mạnh chẩn đoán đa u tủy xương. Sử dụng bộ panel với 8 kháng thể trong kít thương mại của Beckmal Coulter cho theo dõi sau điều trị cho thấy các CD có thay đổi mức độ biểu hiện khác nhau trước và sau điều trị. Các dấu ấn miễn dịch thay đổi biểu hiện giống với biểu hiện của tế bào bình thường là 1 thách thức trong theo dõi tế bào ác tính sau điều trị bằng kỹ thuật Flow cytometry. Lựa chọn và kết hợp nhiều kháng thể mà mức độ biểu hiện ít thay đổi sau điều trị giúp theo dõi chính xác nhất số lượng tế bào ác tính còn tồn tại.

V. KẾT LUẬN

5.1. Đặc điểm biểu hiện kháng nguyên tương bào bệnh nhân đa u tủy xương

CD45, CD19, CD81 biểu hiện chủ yếu âm tính, CD138, CD38, CD200, CD56 dương tính chiếm phần lớn, CD27 biểu hiện đa dạng từ âm tính đến dương tính.

Kiểu hình miễn dịch chiếm tỉ lệ cao nhất: CD38++CD138++CD45-CD19-CD200+++ CD56+++CD27-CD81-.

5.2. Đặc điểm dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị

Khảo sát sự thay đổi mức độ biểu hiện dấu ấn miễn dịch của bệnh nhân đa u tủy xương tại thời điểm chẩn đoán và sau 3 đợt điều trị, nghiên cứu thu được một số đặc điểm như sau:

- Kết hợp 2 dấu ấn CD138, CD38 để phát hiện 100% quần thể tương bào trong tủy xương.

- CD19 không có sự thay đổi biểu hiện trước và sau điều trị là dấu ấn tin cậy nhất để theo dõi sau điều trị.

- Các dấu ấn CD200, CD45, CD56 không thay đổi biểu hiện trước và sau điều trị khoảng từ 84% đến 90% trường hợp trong nghiên cứu cho thấy đây là những dấu ấn có độ tin cậy tiếp theo sử dụng theo dõi tế bào ác tính sau điều trị.

- CD27, CD81 là hai dấu ấn có mức độ thay đổi trước và sau điều trị lớn nhất nhưng vẫn cần thiết để tăng khả năng chẩn đoán cũng như theo dõi sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Michels TC, Petersen KE.** Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. American family physician. 2017;95(6):373-83.
2. **Kumar S, Kimlinger T, Morice W.** Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. Best practice & research Clinical haematology. 2010;23(3):433-51.
3. **D Campana, E Coustan-Smith.** Detection of minimal residual disease in acute leukemia by flow cytometry. Cytometry. 1999;38(4):139-52.
4. **Drach J, Drach D, Glassl H, Gattringer C, Huber H.** Flow cytometric determination of atypical antigen expression in acute leukemia for the study of minimal residual disease. Cytometry. 1992;13(8):893-901.
5. **Thái Minh Trung, Nguyễn Văn Thạo, Phạm Văn Lợi.** Khảo sát kiểu hình miễn dịch của quần thể tương bào trên bệnh nhân đa u tuỷ xương bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy tại bệnh viện Chợ Rẫy. Y học TP Hồ Chí Minh. 2019;56(6):5.
6. **Shah P, Stuehmer T, Bruennert D, Munawar U, Leich E, Kraus S, et al.** CD200 Expression on Multiple Myeloma Cells Induces Attenuation of T Cell-Mediated Cytotoxicity Via DOK2. Blood. 2021;138:1587.
7. **Moreaux J, Hose D, Reme T, Jourdan E, Hundemer M, Legouffe E, et al.** CD200 is a new prognostic factor in multiple myeloma. Blood. 2006;108(13):4194-7.
8. **Charalampous C, Kourelis T.** Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma Patients: Minimal Disease With Maximal Implications. Frontiers in oncology. 2021;11:801851.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ BỆNH TỒN LƯU TỐI THIỂU BẰNG PHƯƠNG PHÁP TẾ BÀO DÒNG CHẢY Ở NGƯỜI BỆNH ĐA U TUỶ XƯƠNG LỚN TUỔI ĐIỀU TRỊ VỚI PHÁC ĐỒ CÓ BORTEZOMIB TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phan Ngô Quang Thạch[1], Trịnh Thuỳ Dương[2], Nguyễn Ngọc Sang[2], Nguyễn Phương Liên[2], Phan Thị Xinh[1,2], Hoàng Thị Tuệ Ngọc[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đa u tuỷ xương (ĐUTX) là bệnh lí tăng sinh đơn dòng tương bào ác tính và gây tổn thương đa cơ quan. Bệnh tồn lưu tối thiểu (BTLTT) là chỉ số tiên lượng OS và PFS quan trọng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Bước đầu mô tả đặc điểm chung và kết quả BTLTT của người bệnh ĐUTX lớn tuổi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca. Đánh giá BTLTT ở 3 thời điểm: lúc chẩn đoán, sau 4 chu kì điều trị và trước duy trì. Mẫu dịch hút tuỷ xương được phân tích bằng phương pháp tế bào dòng chảy (TBDC) bộ 8 màu. **Kết quả nghiên cứu:** Từ tháng 04/2020 đến tháng 05/2023, 20 người bệnh ĐUTX mới chẩn đoán, từ 65 tuổi trở lên, không đủ điều kiện ghép tế bào gốc, được hoá trị liệu với phác đồ có Bortezomib được ghi nhận. Tất cả người bệnh đều ghi nhận kiểu hình tương bào ác tính lúc chẩn đoán. 47% trường hợp có BTLTT dương tính sau 4 chu kì điều trị, và 24% trường hợp có BTLTT dương tính trước duy trì. **Kết luận**: TBDC hứa hẹn là một phương pháp có tính ứng dụng cao, thời gian trả kết quả nhanh và cung cấp thông tin quan trọng trong chẩn đoán và đánh giá đáp ứng điều trị.

Từ khóa: Đa u tủy xương, bệnh tồn lưu tối thiểu, lớn tuổi.

[1]*Bộ môn Huyết học, Đại học Y Dược TP.HCM*
[2]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Ngô Quang Thạch
ĐT: 0942630852
Email: quangthach911@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 18/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

MINIMAL RESIDUAL DISEASE MONITORING USING FLOW CYTOMETRY IN ELDERLY MYELOMA PATIENTS TREATED WITH BORTEZOMIB-CONTAINING REGIMENS AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Multiple myeloma is a clonal plasma cell proliferative disorder, leading to multiple end-organ damage. Minimal residual disease (MRD) is of the utmost importance in OS and PFS prognostification. **Purpose:** Describe baseline characteristics and minimal residual disease in elderly myeloma patients. **Materials and method:** A case series. Bone marrow aspirations were collected at diagnosis, after 4 cycles of chemotherapy and before maintenance, then interpreted using 8-color flow cytometry. **Results:** From April 2020 to May 2023, there were 20 transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients, who were older than 65 and treated with Bortezomib-containing regimens. The percentage and immunophenotype of malignant plasma cells were detected in all patients at diagnosis. It was noted that 35% of cases were MRD positive after 4 cycles of the

regimens and 20% of cases were MRD positive before maintenance. **Conclusions:** Flow cytometry is a high applicable method, providing important information about diagnosis and monitoring multiple myeloma patients.

Keywords: Multiple myeloma, minimal residual disease, elderly.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý huyết học ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng tương bào ác tính trong tủy xương, tăng globulin miễn dịch (Ig), và tổn thương đa cơ quan. Hiện nay, ĐUTX được chẩn đoán và đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn của Hiệp hội nghiên cứu Đa u tủy xương quốc tế (International Myeloma Working Group – IMWG).[4]

Đặc trưng của ĐUTX là tỉ lệ tái phát cao, dù điều trị với các phác đồ hóa trị liệu tiêu chuẩn. Bệnh tồn lưu tối thiểu (BTLTT) sau điều trị được chứng minh là một chỉ dấu tiên lượng quan trọng cho thời gian sống không tiến triển bệnh (progression free survial – PFS) và thời gian sống toàn bộ (overall survival – OS). Người bệnh dù đã đạt đáp ứng hoàn toàn (complete response – CR) nhưng nếu có BTLTT âm tính sẽ có PFS và OS kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có BTLTT dương tính. BTLTT còn đang được nghiên cứu trong tái phân tầng nguy cơ sau điều trị và lựa chọn điều trị tiếp theo.[6] .

Tuy nhiên, các nghiên cứu về vai trò của BTLTT trên ĐUTX phần lớn được tiến hành nhóm người bệnh đủ điều kiện để ghép tế bào gốc, chỉ có một vài nghiên cứu trên nhóm người bệnh lớn tuổi. Đây là nhóm chiếm tỉ lệ cao trong ĐUTX, và sự cân bằng giữa hiệu quả điều trị và độc tính của các phương pháp điều trị trở thành mục tiêu quan trọng trong quản lí. Việc đánh giá BTLTT trên nhóm người bệnh lớn tuổi có thể giúp tránh được việc lựa chọn phác đồ điều trị quá tay hoặc không đủ hiệu quả.[7]

Để khảo sát BTLTT, các kĩ thuật được đề cập gồm phương pháp TBDC thế hệ mới (NGF) và giải trình tự gen thế hệ mới (NGS). Nghiên cứu đã chứng minh mối tương quan tốt giữa kết quả của phương pháp TBDC bộ 8 màu và TBDC thế hệ mới lúc chẩn đoán và sau điều trị.[3] Tuy nhiên, với điều kiện thực tế tại Việt Nam, phương pháp TBDC bộ 8 màu rất thông dụng trong chẩn đoán và theo dõi BTLTT của một số bệnh lí huyết học ác tính. Đây là phương pháp có tính ứng dụng cao, thời gian trả kết quả nhanh (trong vòng 48 – 72 giờ kể từ khi thu thập mẫu). Chúng tôi hiện chưa ghi nhận nghiên cứu về đánh giá BTLTT bằng phương pháp TBDC trên dân số người bệnh ĐUTX không ghép tế bào gốc tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích bước đầu xác định đặc điểm chung, đáp ứng sau điều trị, và đánh giá BTLTT bằng phương pháp TBDC trên người bệnh ĐUTX lớn tuổi, tạo tiền đề cho việc ứng dụng kĩ thuật này trong quản lí người bệnh ĐUTX lớn tuổi nói chung.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn nhận vào

Người bệnh từ 65 tuổi trở lên, mới chẩn đoán ĐUTX theo tiêu chuẩn của IMWG[4], không đủ điều kiện ghép tế bào gốc và điều trị đặc hiệu với phác đồ có Bortezomib. Người bệnh được đánh giá BTLTT bằng phương pháp TBDC tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 04/2020 đến tháng 05/2023.

Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh được chẩn đoán bệnh lí ung thư huyết học khác

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca

Quy trình thu thập số liệu và thực hiện xét nghiệm

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Các trường hợp ĐUTX thoả tiêu chuẩn nhận vào được hồi cứu từ hồ sơ các chỉ số liên quan đến chẩn đoán: tuổi, giới tính, nồng độ hemoglobin, creatinin, canxi ion hoá, Ig huyết thanh, albumin, beta2-microglobulin, chuỗi nhẹ tự do, X-quang khung xương toàn bộ, tỉ lệ tương bào ác tính trên tuỷ đồ, điện di protein, điện di miễn dịch cố định, kết quả lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH), phân loại giai đoạn bệnh theo Hệ thống phân loại quốc tế cải biên (RISS). Các chỉ số được thu thập sau điều trị: mức độ đáp ứng theo IMWG sau 4 chu kì và trước duy trì.

Thực hiện xét nghiệm

2ml mẫu dịch hút tuỷ xương được thu thập theo chỉ định của bác sĩ điều trị, ở các thời điểm: lúc chẩn đoán, và/hoặc sau 4 chu kì điều trị, và trước duy trì. Sau xử lí, mẫu dịch tuỷ được phân tích bằng phương pháp TBDC bộ 8 màu với các dấu ấn trong Bảng 1.

Bảng 1: Các dấu ấn trong phương pháp TBDC

	FITC	**PE**	**PERCP**	**PE CY7**	**APC**	**APC H7**	**V450**	**V500c**
P1	CD38	CD56	CD20	CD19	cyK	cyL	CD45	CD138
P2	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81	CD45	CD138

Kết quả phân tích TBDC nhằm xác định kiểu hình miễn dịch của quần thể tương bào ác tính lúc chẩn đoán. BTLTT âm tính được định nghĩa là < 50 cụm tương bào ác tính sau khi xác định ≥ 500,000 tế bào có nhân (< 0,01%), với độ nhạy khoảng 10^{-4}.

2.3. Xử lí số liệu

Số liệu được xử lí bằng R Project và Microsoft Excel. Biến định tính được trình bày bằng tần số và tỉ lệ. Biến định lượng không phân phối chuẩn được trình bày bằng trung vị và khoảng tứ phân vị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 04/2020 đến tháng 05/2023, tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, chúng tôi ghi nhận 20 trường hợp người bệnh ĐUTX mới chẩn đoán, và được đánh giá kết quả BTLTT sau điều trị.

Đặc điểm chung lúc chẩn đoán

Đặc điểm chung lúc chẩn đoán của nhóm nghiên cứu được ghi nhận trong Bảng 2. Nhóm nghiên cứu có tuổi trung vị là 69, trong đó nữ chiếm khoảng 2/3 trường hợp. 15 người bệnh (75%) có ít nhất 1 bệnh đồng mắc, có 1 trường hợp mang 4 bệnh đồng mắc. Tổn thương cơ quan đích như thiếu máu gặp trong 75% trường hợp và suy thận trong 20% trường hợp. Tất cả người bệnh đều ghi nhận tổn thương huỷ xương ít nhất hai vị trí dựa trên X-quang, và không ghi nhận trường hợp nào tăng canxi máu lúc chẩn đoán. 1 trường hợp (5%) có biểu hiện u tương bào ở xương đùi trái, xác định thông qua sinh thiết tại vị trí tổn thương. Người bệnh này thoả các tiêu chuẩn chẩn đoán khác của ĐUTX.

Về tăng tiết M-protein, 13 người bệnh (65%) tăng tiết IgG, 5 người bệnh (25%) tăng tiết IgA và 2 người bệnh (10%) chỉ tăng tiết chuỗi nhẹ đơn thuần. Tỉ lệ tăng tiết chuỗi nhẹ Kappa và Lambda tương đương nhau.

Dựa trên phân loại theo RISS, số người bệnh thuộc giai đoạn I, II và III lần lượt là 1 (5%), 16 (80%), và 3 (15%). Về kết quả FISH, 18 trường hợp (90%) thuộc nhóm nguy cơ chuẩn và 2 trường hợp (10%) thuộc nhóm nguy cơ cao, trong đó 1 người bệnh mang chuyển đoạn t(4;14) và 1 trường hợp mang double hit (vừa mang t(4;14), vừa mang del(17p).

Bảng 2: Đặc điểm chung lúc chẩn đoán của dân số nghiên cứu

Đặc điểm		**Số người bệnh (%)**
Tuổi (năm)		69 (65 – 79)
Giới tính	Nam	7 (35)
	Nữ	13 (65)
Bệnh đồng mắc	Không bệnh đồng mắc	5 (25)
	1 bệnh đồng mắc	4 (20)
	2 bệnh đồng mắc	7 (35)
	≥ 3 bệnh đồng mắc	4 (20)
Thiếu máu		15 (75)
Suy thận		4 (20)
Tăng canxi máu		0 (0)
Tổn thương huỷ xương		20 (100)
U tương bào		1 (5)
Tăng tiết chuỗi nặng	IgG	13 (65)
	IgA	5 (25)
	Chỉ tăng tiết chuỗi nhẹ	2 (10)
Tăng tiết chuỗi nhẹ	Kappa	10 (50)
	Lambda	10 (50)
Phân loại theo RISS	Giai đoạn I	1 (5)
	Giai đoạn II	16 (80)
	Giai đoạn III	3 (15)
Phân loại theo FISH (n, %)	Nguy cơ chuẩn	18 (90)
	Nguy cơ cao	2 (10)

Kết quả phân tích kiểu hình miễn dịch của tương bào ác tính lúc chẩn đoán bằng phương pháp TBDC được ghi nhận trong Bảng. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận giảm hoặc mất biểu hiện CD27 gặp trong 11 trường hợp (55%), giảm hoặc mất biểu hiện CD81 gặp trong 13 trường hợp (65%), giảm hoặc mất biểu hiện CD117 trong 12 trường hợp (60%).

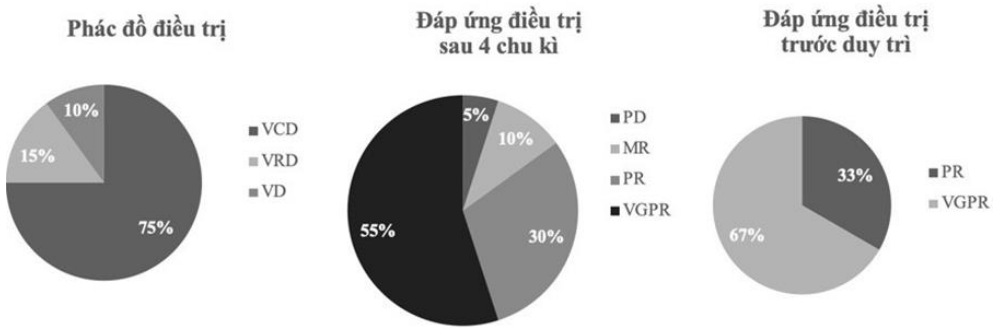
Bảng 3: Kiểu hình miễn dịch lúc chẩn đoán

Kiểu hình miễn dịch	**Số người bệnh (%)**
$CD45^{Neg\text{-}dim}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$	13 (65)
$CD45^{Neg\text{-}dim}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{-}$	5 (25)
$CD45^{Neg\text{-}dim}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{+}CD56^{+}$	2 (10)

Đáp ứng với điều trị

Các phác đồ điều trị và mức độ đáp ứng sau điều trị của 20 người bệnh được mô tả trong Hình 1 15 người bệnh (75%) được điều trị với phác đồ VCD (Bortezomib – Cyclophosphamide – Dexamethasone), trong khi đó 3 người bệnh (15%) được điều trị với phác đồ VRD (Bortezomib – Lenalidomide – Dexamethasone) và 2 người bệnh (10%) được điều trị với phác đồ VD (Bortezomib – Dexamethasone).

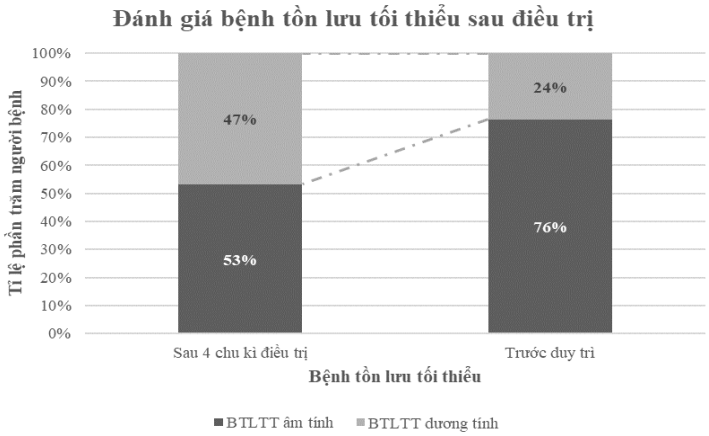
Sau hoàn tất 4 chu kì điều trị, người bệnh được đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn của IMWG. 11 người bệnh (55%) đạt đáp ứng một phần rất tốt (VGPR), 6 người bệnh (30%) đạt đáp ứng một phần (PR), 2 người bệnh (10%) đạt đáp ứng tối thiểu (MR) và 1 người bệnh (5%) đạt bệnh tiến triển (PD). Các trường hợp chỉ đạt MR và PD được thay đổi phác đồ điều trị, trong đó 1 trường hợp được chuyển từ phác đồ VD sang phác đồ VCD, và 2 trường hợp được chuyển sang phác đồ Ben-Len-Dex.



Hình 1: Phác đồ điều trị và đáp ứng sau điều trị

Trong 18 người bệnh được tiếp tục điều trị các phác đồ hoá trị liệu có Bortezomib (VCD, VRD, VD), chúng tôi đánh giá đáp ứng theo IMWG trước duy trì. 12 người bệnh (67%) đạt VGPR, trong đó có 1 người bệnh đã đạt đáp ứng sâu hơn (từ PR sang VGPR). 6 người bệnh (33%) đạt PR, trong đó 1 người bệnh đã chuyển mức độ đáp ứng từ MR sang PR sau khi được chuyển sang phác đồ VCD.

Bệnh tồn lưu tối thiểu



Hình 2: Đánh giá BTLTT sau 4 chu kì điều trị và trước duy trì

Sau 4 chu kì hoá trị liệu, 15/20 người bệnh được thu thập mẫu dịch hút tuỷ xương để đánh giá BTLTT. Tất cả các trường hợp không được thu thập mẫu ở thời điểm này vẫn được ghi nhận kết quả BTLTT trước duy trì. 7 người bệnh (47%) có BTLTT dương tính, trong đó có 2 người bệnh đạt VGPR, 3 người bệnh đạt PR, 1 người bệnh đạt MR và 1 người bệnh đạt PD.

Trước duy trì, chúng tôi xác định được kết quả BTLTT ở 17 người bệnh, trong đó BTLTT dương tính được xác định ở 4 người bệnh (24%), trong đó có 3 người bệnh đạt PR, và 1 người bệnh đạt VGPR. Trong 3 người bệnh đạt PR và có BTLTT dương tính, 1 người bệnh có BTLTT âm tính sau 4 chu kì hoá trị liệu và người bệnh này tái phát sớm trong vòng 2 năm kể từ lúc duy trì. Trong 7 trường hợp có BTLTT dương tính sau 4 chu kì hoá trị liệu, lúc trước duy trì, 5/7 người bệnh đã đạt BTLTT âm tính, 1 trường hợp được đổi phác đồ điều trị và 1 trường hợp không ghi nhận kết quả BTLTT. Tất cả trường hợp đạt BTLTT âm tính trước duy trì đều duy trì mức đáp ứng hoặc sâu hơn so với sau 4 chu kì.

Về các người bệnh được thay đổi phác đồ điều trị, 1 người bệnh đạt MR sau 4 chu kì VD và có tỉ lệ tương bào ác tính tồn lưu là 2,2%, sau đó đã được chuyển đổi sang điều trị phác đồ VCD. Sau hoàn tất 4 chu kì, người bệnh này đã đạt PR và giảm BTLTT xuống còn 0,3%.

Về kết cục sống còn, với thời gian theo dõi trung vị 18 tháng, xác suất OS ở 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 94,1% (95% CI 0,836 – 1) và 94,1% (95% CI 0,836 – 1). Xác suất PFS ở 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 100% và 83,3% (95% CI 0,583 – 1), với 1 người bệnh tái phát trong < 2 năm kể từ lúc duy trì. Hiện chúng tôi chưa ghi nhận mối tương quan giữa các đặc điểm chung và kết cục sống còn của người bệnh và kết quả BTLTT.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung lúc chẩn đoán

Độ tuổi trung vị của các người bệnh tham gia nghiên cứu là 69 tuổi, với độ tuổi dao động từ 65 đến 79 tuổi. Kết quả này tương đồng với dữ liệu của Viện Nghiên cứu Ung thư Hoa Kì (NCI) với độ tuổi trung vị là 70, và cao hơn so với các thử nghiệm lâm sàng trên các người bệnh không phù hợp cho ghép tế bào gốc như SWOG S0777, ENDURANCE, lần lượt là 63 tuổi và 65 tuổi. Đa số người bệnh có ít nhất 1 bệnh đồng mắc, tạo nhiều khó khăn cho việc quản lí toàn diện, đặc biệt khi điều trị với phương pháp ghép tế bào gốc. Tuy nhiên, không phải tất cả người bệnh đều không phù hợp cho ghép tế bào gốc, một số trường hợp từ chối ghép hoặc lựa chọn các hướng điều trị giảm cường độ[2]

Các đặc điểm sinh học trong tiêu chuẩn chẩn đoán ĐUTX được ghi nhận ở đa số trường hợp. Tỉ lệ thiếu máu tương đồng với nghiên cứu của tác giả Hàn Viết Trung[1] nhưng cao hơn so với tác giả Kyle[5]. Sự khác biệt này có thể do đa số người bệnh được chẩn đoán ở thời gian muộn hơn, khi các biểu hiện tổn thương các cơ quan đã rõ ràng. Về giai đoạn bệnh, tương tự với tác giả Hàn Viết Trung, 90% người bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn muộn hơn và xếp giai đoạn II hoặc III theo RISS. Về tình trạng tăng tiết đơn dòng M-protein, chúng tôi ghi nhận thể tiết đơn dòng IgG và Kappa là dạng thường gặp nhất, tương đồng với các tác giả Hàn Viết Trung và tác giả Kyle[1],[5].

Lúc chẩn đoán, kiểu hình miễn dịch của tương bào chủ yếu được ghi nhận là $CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$ với tỉ lệ

65%. Đây được xem là kiểu hình thường gặp của tương bào ác tính, và kiểu hình này cũng chiếm đa số trong nghiên cứu của tác giả Wang[8]. Mức độ biểu hiện của một số dấu ấn có ý nghĩa tiên lượng cũng được ghi nhận, với hơn 50% trường hợp giảm hoặc mất biểu hiện CD27, CD81 và CD117. Giảm mức độ biểu hiện CD27 trên tương bào ác tính gây rút ngắn OS có ý nghĩa thống kê. Mất biểu hiện CD117 trên tương bào có mối tương quan với tăng beta2-microglobulin[8].

Đáp ứng điều trị và bệnh tồn lưu tối thiểu

Bortezomib là thuốc ức chế proteasome thế hệ thứ nhất, và đã được chứng minh là một trong những thuốc đầu tay có thể cải thiện OS và PFS cho người bệnh ĐUTX mới chẩn đoán. Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 SWOG S0777, sử dụng phác đồ VRD sẽ cải thiện PFS và tỉ lệ đáp ứng so với sử dụng phác đồ không có Bortezomib (RD) trên những người bệnh không đủ điều kiện để ghép tế bào gốc [2]. Đối với người bệnh lớn tuổi, việc cân bằng giữa hiệu quả điều trị và độc tính là yếu tố quan trọng trong lựa chọn phác đồ hoá trị liệu. Phác đồ VRD đã chứng minh không có sự khác biệt về tác dụng phụ từ độ 3 trở lên so với phác đồ RD[2]. Với tính an toàn có thể chấp nhận được, phác đồ 3 thuốc có phối hợp với Bortezomib dần trở thành điều trị tiêu chuẩn cho người bệnh ĐUTX mới chẩn đoán, không đủ điều kiện để ghép tế bào gốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do tiêu chuẩn nhận vào, toàn bộ trường hợp đều được điều trị với phác đồ có Bortezomib. Về tỉ lệ đạt đáp ứng sau điều trị, chúng tôi ghi nhận 66% trường hợp đạt VGPR trước duy trì, cao hơn so với tỉ lệ 43,5% trường hợp trong thử nghiệm lâm sàng của SWOG S0777[2]. Sự khác biệt có thể do sự đa dạng trong phác đồ điều trị, và số mẫu nghiên cứu của chúng tôi hiện vẫn còn giới hạn, chưa đại diện cho dân số người Việt Nam.

BTLTT dần được xem là một chỉ số tiên lượng quan trọng trong quản lí người bệnh ĐUTX. Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy kết quả BTLTT dương tính trên một số trường hợp đã đạt VGPR. Khi chúng tôi tiếp tục phác đồ cho các người bệnh đạt đáp ứng từ PR trở lên, số trường hợp đạt BTLTT âm tính tăng lên trước khi người bệnh vào giai đoạn duy trì. Tất cả trường hợp đạt BTLTT âm tính trước duy trì đều duy trì mức đáp ứng hoặc sâu hơn so với sau 4 chu kì. Như vậy, kết quả BTLTT có thể tương đồng với mức độ đáp ứng điều trị, và trong một số trường hợp, đánh giá BTLTT phát hiện được tế bào ác tính khi các xét nghiệm thường quy không ghi nhận bất thường. Tác giả Lahuerta[6] và tác giả Paiva[7]ghi nhận BTLTT âm tính mới là chỉ số tiên lượng có ý nghĩa nhất liên quan đến cải thiện thời gian OS và PFS, ngay cả trên những người bệnh đạt CR. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi do số lượng trường hợp theo dõi còn ít nên chưa thể đưa ra mối tương quan giữa các đặc điểm chung của người bệnh và kết quả BTLTT, cần theo dõi trên số lượng người bệnh lớn hơn và thời gian dài hơn.

V. KẾT LUẬN

Phương pháp TBDC hứa hẹn là một kĩ thuật có tính ứng dụng cao, thời gian trả kết quả nhanh và cung cấp thông tin quan trọng trong chẩn đoán và đánh giá đáp ứng điều trị người bệnh ĐUTX.

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. **Hàn Viết Trung**. Nghiên cứu đặc điểm và giá trị của các yếu tố tiên lượng tới kết quả điều trị của một số phác đồ điều trị đa u tuỷ xương từ 2015 - 2018. Luận án Tiến sĩ y học. Đại học Y Hà Nội; 2021.
2. **B. G. M. Durie, et al**. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;519-527
3. **J. Flores-Montero, et al**. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia. 2017;2094-2103
4. **S. Kumar, et al**. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet. Oncology. 2016;e328-e346
5. **R. A. Kyle, et al**. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;21-33
6. **J. J. Lahuerta, et al**. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. J Clin Oncol. 2017;2900-2910
7. **B. Paiva, et al**. Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. Blood. 2016;3165-3174
8. **H.-W. Wang, et al**. Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis in the Diagnosis and Prognostication of Plasma Cell Neoplasms. Cytometry Part B: Clinical Cytometry. 2019;338-350

MỘT SỐ DẤU ẤN KHÁNG NGUYÊN BẤT THƯỜNG VÀ VAI TRÒ TRONG ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ BỆNH LƠ XÊ MI TỦY CẤP TẠI TRUNG TÂM HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Lê Lan Anh[1,2], Đỗ Thị Vinh An[2], Nguyễn Thị Kim Thu[2], Tôn Ái Thục[2], Phạm Thị Thu Hằng[2], Nguyễn Tuấn Tùng[2], Phạm Quang Vinh[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lơ xê mi (LXM) tủy cấp là một nhóm bệnh lí ác tính hệ tạo máu với diễn biến lâm sàng ồ ạt và nguy cơ tử vong cao. Ngoài vai trò đã biết của các yếu tố di truyền, phân tích dấu ấn miễn dịch cũng đóng vai trò thiết yếu trong tiên lượng bệnh. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá vai trò của một số dấu ấn kháng nguyên (DAKN) bất thường ở bệnh nhân LXM tủy cấp trong điều trị và tiên lượng bệnh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu gồm 89 bệnh nhân LXM tủy cấp được chẩn đoán mới tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2021 đến 10/2022. Bệnh nhân được phân tích dấu ấn miễn dịch tại thời điểm mới chẩn đoán, sau đó bệnh nhân được điều trị phác đồ tấn công và đánh giá kết quả điều trị 28 ngày sau đó. **Kết quả:** DAKN bất thường gặp chủ yếu ở bệnh nhân LXM tủy cấp là CD81 (78,7%), CD56 (21,3%), CD19 (15,7%); trong đó CD81 dương tính, CD56 dương tính là những dấu ấn tiên lượng xấu với tỷ lệ lui bệnh thấp và tử vong nhanh chóng, CD19 dương tính là yếu tố tiên lượng tốt với tỉ lệ lui bệnh sau điều trị tấn công là 92,9%. **Kết luận:** CD81, CD56, CD19 bất thường có giá trị trong với tiên lượng điều trị ở bệnh nhân LXM tủy cấp.

Từ khóa: Dấu ấn kháng nguyên bất thường, lơ xê mi tủy cấp, CD81, CD56, CD19.

SUMMARY

ABERRANT ANTIGEN EXPRESSIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND ITS IMPACT WITH TREATMENT RESPONSE: STUDY FROM HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION CENTER, BACH MAI HOSPITAL

Background: Acute myeloid leukemia (AML) is a group of hematopoietic malignancies with a massive clinical course and high mortality. In addition to the known role of genetic factors, immunomarker analysis also plays an essential role in prognosis. This research was made with the goal of evaluating the prognostic role of abnormal antigen markers in patients with AML. **Methods:** The study included 89 patients diagnosed with AML who were newly diagnosed at the Hematology - Blood Transfusion Center of Bach Mai Hospital from October 2021 to October 2022. Patients were analyzed for immunological markers at the time of diagnosis, they were given induction therapy and were evaluated the response of treatment at day 28. **Results:** The most frequent aberrant markers in

[1]*Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Lan Anh
ĐT: 0363253983
Email: lananhyc@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 22/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

patients with AML were CD81 (78,7%), CD56 (21,3%), CD19 (15,7%); abnormal expression of CD81, CD56 were associated with poor outcome, with higher rate of no remission and death. Positive CD19 in AML was a good prognostic factor with a remission rate of 92,9% after induction therapy. **Conclusion:** Abnormal expression of CD81, CD56 and CD19 have prognostic value in treatment in patients with AML.

Keywords: Abnormal antigen markers, aberrant expression, acute myeloid leukemia, CD81, CD56, CD19.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi (LXM) cấp là nhóm bệnh lí ác tính thường gặp của hệ tạo máu, diễn biến lâm sàng ồ ạt và nguy cơ tử vong cao. Điều trị bệnh còn gặp nhiều khó khăn do tỉ lệ đáp ứng điều trị thấp, và tái phát cao. Thực tế, mặc dù có các yếu tố tiên lượng tốt của bệnh về gen và nhiễm sắc thể, nhưng đáp ứng điều trị kém và tái phát nhanh đặt ra yêu cầu cần thiết phát triển các công cụ khác để theo dõi bệnh. Kỹ thuật flow cytometry hay phân loại miễn dịch tế bào dòng chảy đã được ứng dụng trong chẩn đoán, phân loại và theo dõi bệnh. Bên cạnh xác định các dưới nhóm LXM cấp, kỹ thuật này còn giúp phát hiện các dấu ấn kháng nguyên (DAKN) bất thường có vai trò trong tiên lượng và điều trị bệnh. DAKN bất thường được định nghĩa là sự biểu hiện các kháng nguyên trên tế bào blast khác với quá trình trưởng thành bình thường của tế bào máu, ví dụ sự xuất hiện của kháng nguyên dòng lympho ở LXM tủy cấp [1]. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ cao bệnh nhân LXM tủy cấp có dấu ấn miễn dịch bất thường (khoảng 30-40%), đặc biệt với CD81, một kháng nguyên đặc trưng của dòng lympho B, có mối liên quan với tỉ lệ tái phát cao, thời gian sống thêm thấp [2-5]. CD56 cũng có thể biểu hiện trong LXM tủy cấp, hay gặp nhất ở thể LXM cấp M4, M5 và được biết đến là một dấu ấn kháng nguyên mang yếu tố tiên lượng kém với điều trị cũng như rút ngắn thời gian sống khỏi của bệnh nhân LXM tủy cấp [6]. Ngoài ra, một số kháng nguyên đã được biết đến là dấu ấn mang giá trị tiên lượng xấu như CD7, CD10, CD20 [3][4]. Các tác giả tại Việt Nam cũng đã ghi nhận sự có mặt của các DAKN bất thường ở bệnh nhân LXM cấp, tuy nhiên chưa có nhiều báo cáo phân tích vai trò của nó trong tiên lượng bệnh LXM cấp [7-10]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá vai trò của dấu ấn CD81, CD56 và CD19 trong tiên lượng bệnh LXM tủy cấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 89 bệnh nhân chẩn đoán LXM tủy cấp mới được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2021 đến 10/2022.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Bệnh nhân được chẩn đoán LXM cấp theo tiêu chuẩn của WHO khi tỷ lệ tế bào non ác tính ≥ 20% các tế bào có nhân trong tủy xương hoặc máu ngoại vi. Nhuộm hóa học tế bào có sudan đen, peroxidase dương tính, PAS âm tính; phân loại miễn dịch có CD33, CD13 hoặc MPO dương tính (11).

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán mới và điều trị LXM tủy cấp, được thực hiện xét nghiệm Flow cytometry dịch tuỷ xương, đồng ý tham gia nghiên cứu. Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức mô tả tỷ lệ của Tổ chức Y tế thế giới WHO:

$$n = \frac{z^2_{1-\alpha/2}\, p(1-p)}{d^2}$$

n: cỡ mẫu; α: Hệ số tin cậy 95%, $Z_{1-\alpha/2}$= $Z_{\alpha/2}$ = 1,96

p: tỷ lệ bệnh nhân LXM có dấu ấn bất thường, p=0,7 (theo nghiên cứu của Boyer và cộng sự)(5); d: sai số tương đối (=0,1)

Kết quả tính cỡ mẫu là n= 81 bệnh nhân. Thực tế, cỡ mẫu trong nghiên cứu là 89 bệnh nhân LXM tủy cấp.

Quy trình kĩ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Xét nghiệm huyết tủy đồ và nhuộm hóa học tế bào phương pháp sudan đen, peroxidase, PAS theo quy trình đã được phê duyệt của Trung tâm huyết học truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

Xét nghiệm phân tích dấu ấn miễn dịch trên mẫu dịch tủy xương thực hiện trên máy Flow cytometry Navios EX, Beckman Coulter, theo quy trình đã được phê duyệt của Trung tâm huyết học truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai. Đánh giá kết quả CD âm tính khi giá trị phần trăm <20%, dương tính khi giá trị phần trăm ≥20%.

+ Đặc điểm biểu hiện các DAKN dòng tủy: MPO, CD11b, CD33, CD13, CD64, CD235, CD71, CD41, CD61.

+ Đặc điểm biểu hiện các DAKN bất thường: CD81, CD79a, CyCD3, CD2, CD56, CD22, CD19

Điều trị

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định LXM tủy cấp trừ thể M3 được điều trị bằng phác đồ tấn công 3+7, hoặc phác đồ 2+5 nếu bệnh nhân trên 60 tuổi; bệnh nhân chẩn đoán LXM cấp M3 sử dụng phác đồ ATRA 45mg/m2 kết hợp cùng phác đồ 3+7.

Theo dõi sau điều trị

Bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm tủy đồ vào ngày 28 sau khi nhận hóa trị tấn công để đánh giá tình trạng thuyên giảm. Tiêu chuẩn lui bệnh về huyết học theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (1990**):**

+ Lui bệnh hoàn toàn: Lâm sàng ổn định, số lượng bạch cầu trung tính > 1,5G/L, Hematocrit > 0,3 l/l, số lượng tiểu cầu > 100G/L, không còn tế bào blast ở máu ngoại vi, tỷ lệ tế bào blast trong tủy xương < 5% (trên nền tủy sinh máu bình thường);

+ Lui bệnh không hoàn toàn: Tỷ lệ tế bào blast ở tủy xương từ 5-20%;

+ Không lui bệnh: Tỷ lệ tế bào blast ở tủy xương > 20%.

2.3. Biến số, chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu: tuổi, giới, xếp loại nhóm LXM tủy cấp theo phân loại FAB kết hợp dấu ấn miễn dịch.
- Tỉ lệ bệnh nhân có biểu hiện các DAKN dòng tủy và DAKN bất thường
- Đánh giá kết quả điều trị sau điều trị tấn công: lui bệnh, không lui bệnh, tử vong.

2.4. Phương pháp xử lí số liệu

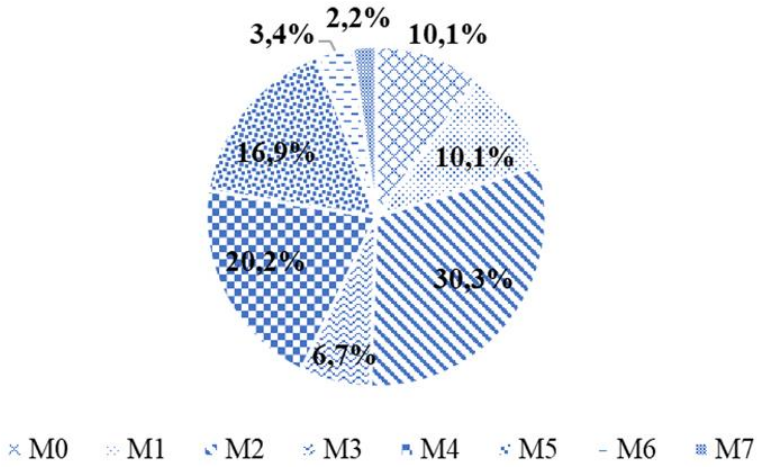
Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 23.0. Giá trị p<0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê. Sử dụng các test thống kê y học.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức của Bệnh viện Bạch Mai số 1669/QĐ-BVBM.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 89 bệnh nhân thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn, tuổi trung bình 49,3±17,1 (lớn nhất 79 tuổi, nhỏ nhất 17 tuổi); chủ yếu ở nhóm trên 40 (67,4%). Tỉ lệ nam/nữ xấp xỉ 1/1.



Biểu đồ 1. Phân loại các dưới nhóm LXM tủy cấp (n=89)

Bệnh nhân LXM tủy cấp chủ yếu gặp dưới nhóm M2 và M4 với tỉ lệ lần lượt là 30,3% và 20,2%.

Bảng 1. Các dấu ấn đặc trưng dòng ở bệnh nhân LXM tủy cấp (n=89)

Dấu ấn	n	%
CD33	88	98,9
CD13	74	83,1
MPO	69	77,5
CD64	49	55,1
CD4	48	53,9
CD11b	45	50,6
CD71	19	21,3
CD235a	3	3,4
CD61	2	2,2
CD41	2	2,2

Dấu ấn CD33 và CD13 có tỉ lệ dương tính cao nhất với tỉ lệ lần lượt là 98,9% và 83,1%.

Bảng 2. Các dấu ấn bất thường hay gặp ở bệnh nhân LXM tủy cấp (n=89)

Dấu ấn dương tính	n	%
CD81	70	78,7
CD56	19	21,3
CD19	14	15,7

Các dấu ấn bất thường thường gặp nhất ở nhóm LXM tủy cấp là CD81, CD56, CD19, với tỉ lệ lần lượt là 78,7%; 21,3%, và 15,7%.

Bảng 3. Liên quan giữa kết quả điều trị và biểu hiện dấu ấn bất thường (n=89)

Dấu ấn		Tử vong		Lui bệnh		Không lui bệnh		p
		n	%	n	%	n	%	
CD81	CD81-	0	0	17	89,5	2	10,5	0,001*
	CD81+	21	30,0	33	47,1	16	22,9	
CD56	CD56-	15	21,4	44	62,9	11	15,7	0,038**
	CD56+	6	31,6	6	31,6	7	36,8	
CD19	CD19-	21	28,0	37	49,3	17	22,7	0,005*
	CD19+	0	0	13	92,9	1	7,1	

(Fisher exact test, ** Kiểm định chi bình phương)*

Tỉ lệ lui bệnh ở nhóm bệnh nhân có dấu ấn CD81 âm tính, CD56 âm tính và CD19 dương tính cao hơn so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tỉ lệ tử vong trong 1 tháng từ khi bắt đầu điều trị tấn công ở nhóm bệnh nhân có dấu ấn CD81 dương tính, CD56 dương tính và CD19 âm tính cao hơn so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

IV. BÀN LUẬN

Lơ xê mi (LXM) cấp là nhóm bệnh lí ác tính thường gặp của hệ tạo máu, điều trị bệnh còn gặp nhiều khó khăn do tỉ lệ đáp ứng điều trị thấp, và tái phát cao. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, với tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 49,3±17,1 (lớn nhất 79 tuổi, nhỏ nhất 17 tuổi). Bệnh có thể gặp ở hai giới với tỷ lệ ngang nhau, xấp xỉ 1:1, kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu về LXM cấp ở người lớn trước đó ở Việt Nam [7-10]. Kỹ thuật flow cytometry hay phân loại miễn dịch dòng chảy đã được ứng dụng trong xác định kiểu hình miễn dịch, giúp xác định chính xác dòng tế bào bạch cầu và lựa chọn phác đồ thích hợp. Để xác định chính xác các dưới nhóm dòng tủy, chúng tôi sử dụng tất cả các dấu ấn đặc trưng của dòng tủy bao gồm MPO, CD11b, CD33, CD13, CD64, CD4, CD235, CD71, CD61 và CD41. Kết quả cho thấy, dấu ấn CD33 và CD13 có tỉ lệ dương tính cao nhất với tỉ lệ lần lượt là 98,9% và 83,1%. Dấu ấn CD64, CD11b là dấu ấn đặc trưng của dòng mono, tuy nhiên các dấu ấn này cũng có thể gặp ở các thể LXM cấp M1, M2; trong nghiên cứu của chúng tôi các dấu ấn này gặp tỷ lệ khá cao, lần lượt 55,1% và 50,6%. Về phân loại các dưới nhóm LXM tủy cấp, thể M2 và M4 là hai thể thường gặp nhất với tỉ lệ lần lượt là 30,3% và 20,2%. LXM cấp thể M6, M7 là hai dưới nhóm ít gặp, vậy nên tỷ lệ bắt gặp các dấu ấn của dòng hồng cầu CD235, dấu ấn của mẫu tiểu cầu CD41, CD61 trong nghiên cứu của chúng tôi cũng rất thấp (lần lượt là 3,4% và 2,2%).

DAKN bất thường được định nghĩa là sự biểu hiện các kháng nguyên trên tế bào blast khác với quá trình trưởng thành bình thường của tế bào máu, bao gồm hiện tượng các dấu ấn trưởng thành được biểu hiện ở tế bào blast, hoặc xuất hiện các DAKN dòng tủy được biểu hiện ở tế bào blast dòng lympho, hoặc ngược lại xuất hiện kháng nguyên dòng lympho ở blast dòng tủy [1]. Trong nghiên cứu này, các dấu ấn bất thường thường gặp nhất là CD81, CD56 và CD19. CD81 vốn được biết đến là một kháng nguyên đặc trưng của dòng lympho, tuy nhiên lại được ghi nhận với tỷ lệ cao ở bệnh nhân LXM tủy cấp (từ 60-80%), trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ gặp CD81 dương tính cũng tương tự với

78,7% [9]. CD56 là dấu ấn đặc trưng của tế bào NK, chúng tôi nhận thấy CD56 xuất hiện ở 21,3% trường hợp LXM tủy cấp; nghiên cứu của Chaudhri (2011) cho biết CD56 hay gặp nhất ở thể LXM cấp M4, M5 và tỷ lệ là cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi với 28% [12]. Tỷ lệ biểu hiện CD19 trong nhóm LXM tủy cấp được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đó dao động từ 7 đến 16%; trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này là 15,7% [13].

LXM tủy cấp là một bệnh lý huyết học diễn biến nhanh, tiên lượng kém. Tỉ lệ lui bệnh ở nhóm bệnh nhân có dấu ấn CD81 âm tính, CD56 âm tính và CD19 dương tính cao hơn so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Bên cạnh đó, tỉ lệ tử vong trong 1 tháng từ khi bắt đầu điều trị tấn công ở nhóm bệnh nhân có dấu ấn CD81 dương tính, CD56 dương tính và CD19 âm tính cao hơn so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p≤0,05.

Trước đó, trong nghiên cứu của Paiva đã nhận thấy trong đa u tủy xương, sự xuất hiện các tế bào plasmo dương tính với CD81 là một yếu tố tiên lượng xấu [14]. Một số nghiên cứu về CD81 trong bệnh LXM tủy cấp cũng cho thấy kết luận tương tự. Trong nghiên cứu của Ola Hussein (2021), có 8 bệnh nhân (26,6%) CD81 dương tính tử vong, và hai bệnh nhân (6,7%) với CD81 âm tính tử vong trong quá trình điều trị hóa chất [6]. Theo Gonzales F và cộng sự, các tế bào ác tính với CD81 dương tính có khả năng kháng thuốc cao hơn từ 30 đến 50% và sự biểu hiện quá mức của CD81 làm tăng độ bám dính của blast, tạo ra những lần tái phát [15]. Về đáp ứng với điều trị hóa chất, Hussein nhận thấy 50% (15/30) số bệnh nhân có biểu hiện CD81 dương tính trong nghiên cứu này đạt được lui bệnh hoàn toàn và 43% (13/30) không đáp ứng với điều trị [6]. CD56 được biết đến là một dấu ấn kháng nguyên mang yếu tố tiên lượng kém với điều trị cũng như giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân. Một nghiên cứu của Rai và cộng sự (2020) nhận thấy nhóm có CD56 dương tính có tỷ lệ tái phát, bệnh tồn dư tối thiểu MRD dương tính và tỷ lệ tử vong cao nhất, đặc biệt khi kèm theo CD7 dương tính; trong khi nhóm có CD56 và CD7 âm tính thì các tỷ lệ trên là thấp nhất [3][4]. Như vậy, CD81 và CD56 dương tính liên quan đến tiên lượng đáp ứng điều trị kém và tỷ lệ tử vong sớm trong 1 tháng cao, 2 kháng nguyên mang giá trị tiên lượng xấu cho bệnh nhân LXM tủy cấp.

Tuy nhiên không phải tất cả các dấu ấn bất thường đều có tiên lượng xấu. Biểu hiện CD19 trong nhóm LXM tủy cấp đã được nghiên cứu là có thường liên quan đến chuyển đoạn t(8;21) và được coi là một dấu ấn tiên lượng tốt khi đánh giá hiệu quả điều trị [13]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy bệnh nhân có CD19 dương tính có tỷ lệ lui bệnh sau điều trị tấn công cao, lên tới 92,9%; không có bệnh nhân nào trong nhóm này tử vong sớm trong 1 tháng; trong khi có 28,0% bệnh nhân không có dấu ấn CD19 lại tử vong sớm kể cả khi đã điều trị hoá chất. Nhóm tác giả cho rằng biểu hiện CD19 dương tính ở bệnh nhân LXM tủy cấp có thể được xem như là yếu tố tiên lượng điều trị tốt.

V. KẾT LUẬN

DAKN bất thường gặp chủ yếu ở bệnh nhân LXM tủy cấp là CD81 (78,7%), CD56 (21,3%), CD19 (15,7%). CD81 dương tính, CD56 dương tính là các yếu tố tiên lượng xấu, CD19 dương tính là yếu tố tiên lượng tốt ở bệnh nhân LXM tủy cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gupta M, Monga L, Mehrotra D, Chhabra S, Singhal S, Sen R.** -- Immunophenotypic Aberrancies in Acute Leukemia: A Tertiary Care Centre Experience. Oman Med J. 2021;36(1):e218.
2. **Koju S, Sachdeva MUS, Bose P, Varma N.** Spectrum of acute leukemias diagnosed on flow cytometry: Analysis from tertiary care centre from North India. Annals of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2015;1(1):12-5.
3. **Rai S, Singh S, Gupta R.** Prognostic significance of CD56 and CD7 in acute myeloid leukaemia and their outcome. Am J Blood Res. 2020;10(4):109-17.
4. **Rodríguez-Rodríguez S, Pomerantz A, Demichelis-Gómez R, Barrera-Lumbreras G, Barrales-Benítez OV, Lopez-Karpovitch X, et al.** Impact of Aberrant Antigens in the Outcome of Patients with Acute Leukemia at a Referral Institution in Mexico City. Rev Invest Clin. 2016;68(6):305-13.
5. **Boyer T, Guihard S, Roumier C, Peyrouze P, Gonzales F, Berthon C, et al.** Tetraspanin CD81 is an adverse prognostic marker in acute myeloid leukemia. Oncotarget. 2016;7(38):62377.
6. **Hussein O, Ahmed R, Fathy A, Salah H.** Prognostic Role of Tetraspanin CD81 in Patients with Acute Myeloid Leukemia. Zagazig University Medical Journal. 2021;27(3):384-9.
7. **Nguyễn Phương Liên, Nguyễn Tấn Bỉnh.** Phân loại bệnh bạch cầu cấp bằng dấu ấn miễn dịch tế bào. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2007;11(1):34-8.
8. **Nguyễn Hồng Điệp, Nguyễn Phương Liên.** Đánh giá vai trò của HLA-DR trong chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp dòng tủy phân nhóm M3. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2013;17(5):126-32.
9. **Trần Thị Phương Tuý, Nguyễn Duy Thăng, Nguyễn Văn Tránh, Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Phan Thị Thùy Hoa, Ngô Tứ Cương, et al.** Nghiên cứu bạch cầu cấp với những kiểu hình miễn dịch ít gặp ở Bệnh viện Trung ương Huế. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2013;17(3):138-43.
10. **Lâm Hoàng Xuyên, Phạm Văn Nghĩa, Nguyễn Anh Tữ, Nguyễn Xuân Việt.** Bước đầu đánh giá hiệu quả triển khai kỹ thuật tế bào dòng chảy (flow cytometry) tại Bệnh viện huyết học – truyền máu Thành phố Cần thơ. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2019;23(6):396-9.
11. **Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh.** Lơ xê mi cấp. In: Nguyễn Hà Thanh, editor. Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu, tập 1. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2019. p. 248-72.
12. **Chaudhri NA, Almhareb F, Walter CU, Nounou R, Khalil S, Bakshi N, et al.** Expression of CD56 in acute myeloid leukemia (AML) is associated with poor outcome when patients treated with stem cell transplant in second remission but not in the first remission. American Society of Hematology; 2011.
13. **Muhsin SY, Al-Mudallal SS.** Expression of Aberrant Antigens CD7 and CD19 in Adult Acute Myeloid Leukemia by Flow Cytometry. Iraq Joural of Hematology. 2014;3(1):1-13.
14. **Paiva B, Gutierrez N, Chen X, Vidriales M, Montalbán M-Á, Rosiñol L, et al.** Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients. Leukemia. 2012;26(8):1862-9.
15. **Gonzales F, Boyer T, Peyrouze P, Guihard S, Roumier C, Berthon C, et al.** Targeting Aberrant Expression of CD81 Impacts Cell Adhesion and Migration, Drug Resistance and Prognosis of Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2017;130:2675.

BƯỚC ĐẦU TÌM HIỂU DẤU ẤN CD38 Ở BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO T

Tạ Văn Tuấn[1], Vũ Minh Phương[1], Đỗ Thị Vinh An[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phân tích dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán, phân loại và theo dõi điều trị lơ xê mi cấp bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy ngày càng được áp dụng rộng rãi. Dấu ấn CD38 xuất hiện ở nhiều loại tế bào khác nhau của hệ tạo máu, nghiên cứu dấu ấn CD38 nhằm bước đầu mô tả CD38 ở bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả trên 16 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T và được làm dấu ấn CD38 ở thời điểm chẩn đoán. **Kết quả và kết luận:** CD38 biểu hiện ở 100% các trường hợp chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho T. Mức độ biểu hiện trung bình của CD38 ở trên quần thể tế bào blast là 85,85 ± 15,24%, trong đó thể bệnh cortical T-ALL có mức độ biểu hiện cao nhất là 98,35 ± 0,07%.

Từ khoá: lơ xê mi cấp, CD38, lympho T.

SUMMARY

INITIAL DESCRIPTION OF CD38 EXPRESSION IN ACUTE T-CELL LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Background: Immunophenotyping of acute T-cell lymphoblastic leukemia using flow cytometric analysis in the diagnosis, classification, and monitoring is increasingly being widely applied. CD38 marker is present in various types of cells in the hematopoietic system. Research on CD38 aims to initially describe CD38 marker in acute T-cell lymphoblastic leukemia. **Materials and methods:** A descriptive study was conducted on 16 patients diagnosed with acute T-cell lymphoblastic leukemia and tested for the CD38 marker at the time of diagnosis. **Results and conclusion:** CD38 was expressed in 100% of the diagnosed cases of acute T-cell lymphoblastic leukemia. The average expression level of CD38 on the blast cell population was 85.85 ± 15.24%, with the highest expression observed in cortical T-ALL at 98.35 ± 0.07%.

Keywords: acute leukemia, CD38 protein, T lymphocytes.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lơ xê mi cấp là một nhóm bệnh máu ác tính với đặc điểm của bệnh là diễn biến nhanh, triệu chứng rầm rộ, điều trị lâu dài, tái phát sớm và tiên lượng tử vong cao. Việc chẩn đoán, theo dõi điều trị ở bệnh nhân lơ xê mi cấp ngày càng được chú trọng. Chẩn đoán lơ xê mi cấp dựa vào xét nghiệm huyết tuỷ đồ và phân loại miễn dịch, phương pháp thường hay được sử dụng là đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) dựa vào đặc điểm sự xuất hiện của các dấu ấn (CD: cluster of differentiation) trên màng tế bào và bào tương để phân loại bản chất tế bào và giai đoạn biệt hoá. Đối với các tế bào dòng

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Tạ Văn Tuấn
ĐT: 0398290068
Email: tavantuan96@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 04/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

lympho T, CD38 là một dấu ấn thường không xuất hiện trên các tế bào bình thường hoặc với mức độ thấp trên các tế bào đã được hoạt hóa, tuy nhiên nó lại có biểu hiện cao ở các tế bào blast trong lơ xê mi cấp dòng này [(1)(2)]. Và theo một số nghiên cứu, CD38 khá bền vững sau điều trị hóa chất [(1)]. Do đó, nó có thể là một dấu ấn lý tưởng cả trong chẩn đoán và theo dõi điều trị. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **"Bước đầu tìm hiểu dấu ấn CD38 ở bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T"** với mục tiêu: Mô tả dấu ấn CD38 ở bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 16 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T và được làm dấu ấn CD38 ở thời điểm chẩn đoán tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch mai từ tháng 7/2020 đến tháng 11/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp chọn mẫu: Mẫu thuận tiện.

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có kết hợp hồi cứu và tiến cứu.

2.3. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- Mức độ biểu hiện của một dấu ấn: Số tế bào biểu hiện dấu ấn tương ứng trên tổng số tế bào được máy đếm khảo sát.

- Với mỗi một dấu ấn nếu mức độ biểu hiện ≥ 20% thì được gọi là dương tính với CD đó, mức độ biểu hiện < 20% thì được gọi là âm tính. Với các dấu ấn nội bào như MPO, CyCD3, TdT lấy giá trị 10% làm ngưỡng chẩn đoán dương tính [(3)].

- Chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho T dựa trên kỹ thuật flow cytometry:

+ Chẩn đoán xác định lơ xê mi cấp dòng lympho T khi có ≥ 20% tế bào non ác tính mang các đặc điểm: dương tính với CyCD3 và các dấu ấn miễn dịch của dòng lympho T như CD2, CD5 và CD7; có thể đồng biểu hiện dương tính hoặc âm tính với CD4/CD8 hoặc chỉ dương tính với CD4 hoặc CD8; thường dương tính với các dấu ấn non như CD34, TdT; âm tính với các dấu ấn dòng tủy và dòng lympho B hoặc không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán lơ xê mi cấp thể lai.

+ Panel kháng thể đơn dòng để chẩn đoán bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T tại Trung tâm và Huyết học, Bệnh viện Bạch Mai có tổng cộng 24 CD. Phác đồ nhuộm được chia thành 2 vòng.

Vòng 1 (sàng lọc): Các mẫu tủy được nhuộm cùng một bộ thuốc thử gồm 09 CD để chẩn đoán sơ bộ và gợi ý dòng của quần thể tế bào non.

Dấu ấn chung của tế bào tạo máu: CD45;

Dấu ấn non: CD34, HLA-DR;

Dấu ấn dòng tủy: CD15, CD33, MPO;

Dấu ấn dòng lympho B: CD20, CD79a;

Dấu ấn dòng lympho T: CyCD3

Vòng 2: (phân loại dưới nhóm) Dựa vào gợi ý của bước 1 hướng đến dòng tế bào nào, chúng tôi sẽ tiếp tục thiết kế thêm một số ống để xác định chính xác, trong trường hợp hướng đến dòng lympho T (các dấu ấn dòng tủy và dòng lympho B âm tính) các marker sau được sử dụng: TdT, CD117, CD38, CD1a, CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD16, CD56, CD10, CD19, CD13.

- Phân loại miễn dịch lơ xê mi cấp dòng lympho T (T-ALL: acute T-cell lymphoblastic leukemia)

Bảng 1: Phân loại lơ xê mi cấp dòng lympho T (3)

Dòng lympho T (CyCD3+ và/ hoặc CD3+)	Pro T-ALL	CD2-, **CD7+**, CD4-, CD8-
	Pre T-ALL	**CD2+ và/hoặc CD5+**, CD7+, CD4-, CD8-
	Cortical T-ALL	CD7+, CD2+, CD5+, CD4+, CD8+, **CD1a+**
	Mature T-ALL	**CD3+**, CD2+, CD7+, CD4+ hoặc CD8+, **TdT/CD34/CD1a-**

2.4 Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới tính

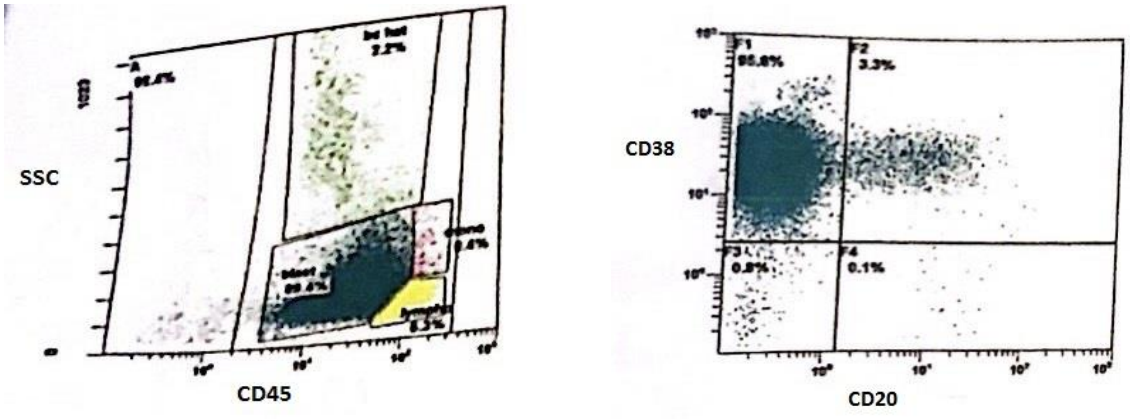
- Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân mắc T-ALL trong nghiên cứu này là 48,31 ± 20,03. Trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 16 tuổi, cao nhất là 75 tuổi.

- Số bệnh nhân nam là 10, số bệnh nhân nữ là 6.

3.1.2. Phân bố thể bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T

- Trong 16 bệnh nhân mắc T-ALL, thể mature T-ALL và pre T-ALL có 7 bệnh nhân (chiếm 43,8%). Thể cortical T-ALL có 2 bệnh nhân (12.4%).

3.2. Dấu ấn CD38 ở bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T



CD45 vs SSC **CD20 vs CD38**

Hình 1. Hình ảnh phân tích dấu ấn miễn dịch trên máy Navios Flow Cytometer Beckman Coulter của bệnh nhân Nguyễn Thị N. được chẩn đoán pre T-ALL (Ngày 23/08/2022)

3.2.1. Tỷ lệ dương tính của CD38 theo thể bệnh

- Trong 16 bệnh nhân nghiên cứu, dấu ấn CD38 dương tính ở tất cả các trường hợp chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho T (100%).

3.2.2. Mức độ biểu hiện của CD38

Bảng 2. Mức độ biểu hiện của CD38

Số bệnh nhân	**CD38 (%)**			
	Cao nhất	**Thấp nhất**	**Trung vị**	**Trung bình**
16	99,1	42,6	88,2	85,85 ± 15,24

- CD38 có mức độ biểu hiện cao trên các tế bào blast, giá trị trung bình là 85,85 ± 15,24%.

3.2.3. Biểu hiện của CD38 và một số dấu ấn dòng lympho T

Bảng 3. Biểu hiện của CD38 và một số dấu ấn dòng lympho T

Dấu ấn	Số bệnh nhân dương tính với dấu ấn	Tỷ lệ (%)	Mức độ biểu hiện (%)
CD38 (n =16)	16	100,0	85,85 ± 15,24
CyCD3 (n =16)	16	100,0	79,23 ± 20,83
CD3 (n = 16)	10	62,5	70,09 ± 27,59
CD2 (n =16)	15	93,8	76,57 ± 27,04
CD5 (n = 13)	10	76,9	75,18 ± 21,41
CD7 (n = 6)	4	66,7	88,20 ± 12,19
CD4 (n =16)	9	56,3	53,21 ± 32,42
CD8 (n = 16)	5	31,3	38,10 ± 33,92
CD1a (n = 16)	2	12,5	27,60 ± 2,69

(n: Số bệnh nhân được làm dấu ấn tương ứng)

- CD38 và CyCD3 xuất hiện trong cả 16 trường hợp (100%). Mức độ biểu hiện của dấu ấn CD7 cao nhất là 88,20 ± 12,19%, dấu ấn CD38 biểu hiện cũng khá cao là 85,85 ± 15,24%.

3.2.4. Đặc điểm về biểu hiện của CD38 theo thể bệnh

Bảng 4. Mức độ biểu hiện của CD38 theo các thể bệnh

Thể bệnh	Số bệnh nhân (n=16)	Mức độ biểu hiện		
		Thấp nhất	Cao nhất	Trung bình
Pre T-ALL	7	66,3	98,8	88,91 ± 11,80
Cortical T-ALL	2	98,3	98,4	98,35 ± 0,07
Mature T – ALL	7	42,6	99,1	79,21 ± 18,08

- CD38 có mức độ biểu hiện cao ở tất cả các thể. Trong đó, ở thể cortical T-ALL, mức độ biểu hiện là cao nhất với 98,35 ± 0,07%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 16 bệnh nhân ở cả nam và nữ, hầu hết các lứa tuổi và thể bệnh để có thể mô tả một cách tương đối đầy đủ về đặc điểm biểu hiện của CD38.

Ở dòng lympho T, CD38 không phải dấu ấn đặc trưng của dòng lympho T, có thể hiện diện ở nhiều dòng tế bào của hệ tạo máu. CD38 thường không biểu hiện ở tế bào lympho T bình thường, nhưng thường xuất hiện với biểu hiện cao ở T-lymphoblast. Chính vì sự biểu hiện không đồng nhất này nên khi phân tích dấu ấn CD38 trên các tế bào dòng lympho cần hết sức thận trọng và phải kết hợp với các dấu ấn đặc hiệu dòng T khác như CyCD3, CD3. Nghiên cứu của Jyoti Naik so sánh về sự biểu hiện của CD38 trên các tế bào lympho T bình thường và trong bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T cho thấy CD38 có biểu hiện thấp ở các tế bào bình thường nhưng lại cao ở các tế bào blast [(4)]. Nghiên cứu của các tác giả Liao và Tembhare cũng cho kết quả tương tự có 97,9% số bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho T dương tính với dấu ấn CD38 [(1)(5)].

Mức độ biểu hiện của CD38 là 85,85 ± 15,24%. Kết quả này cũng tương tự các tác giả Tembhare nghiên cứu trên 188 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho T mới chẩn đoán

có giá trị trung vị của mức độ biểu hiện CD38 là 85,9%, nghiên cứu của Liao và cộng sự trên đối tượng là trẻ em cho giá trị trung vị là 85,3% [1][5].

Dấu ấn đặc trưng nhất của dòng lympho T là CD3 (giai đoạn sớm ở bào tương và giai đoạn trưởng thành ở màng tế bào), do đó dễ thấy dấu ấn nội bào CyCD3 biểu hiện ở 100% các trường hợp. Tác giả Hoàng Chí Cương phân tích các dấu ấn miễn dịch ở bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho T ở trẻ em [6], tác giả Bachir F nghiên cứu trên cùng đối tượng đều cho kết quả tỷ lệ CyCD3 là 100% [7]. Việc kết hợp giữa CyCD3 với một dấu ấn "non" khác như CD38 thường có ít ý nghĩa. Hơn nữa, trong trường hợp CyCD3 không biểu hiện mà chỉ biểu hiện CD3 hoặc các dấu ấn khác như CD2, CD5, CD7, việc xuất hiện CD38 là chưa đủ chắc chắn để xác định những tế bào đó có phải tế bào "non" kém biệt hóa hay không do tính biểu hiện không đồng nhất của nó.

CD38 có mức độ biểu hiện cao ở tất cả các thể. Trong đó, ở thể cortical T-ALL, mức độ biểu hiện là cao nhất với 98,35 ± 0,07%, thể mature T-ALL có mức biểu hiện thấp nhất là 79,21 ± 18,08%. Chúng tôi chưa ghi nhận kết quả nào của các tác giả khác trên thế giới về mức độ biểu hiện của CD38 giữa các thể bệnh theo phân loại miễn dịch.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này của chúng tôi nhận thấy dấu ấn CD38 biểu hiện ở cả 16 trường hợp chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho T với mức độ biểu hiện cao là 85,85 ± 15,24%. Thể cortical T-ALL có biểu hiện cao nhất là 98,35 ± 0,07%. Việc nghiên cứu biểu hiện của CD38 trên cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để đưa ra những kết luận chính xác hơn về giá trị của dấu ấn này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tembhare PR, Sriram H, Khanka T, Chatterjee G, Panda D, Ghogale S, et al.** Flow cytometric evaluation of CD38 expression levels in the newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and the effect of chemotherapy on its expression in measurable residual disease, refractory disease and relapsed disease: an implication for anti-CD38 immunotherapy. J Immunother Cancer. 2020;8(1).
2. **Tenca C, Merlo A, Zarcone D, Saverino D, Bruno S, De Santanna A, et al.** Death of T cell precursors in the human thymus: a role for CD38. Int Immunol. 2003;15(9):1105-16.
3. **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al.** Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia. 1995;9(10):1783-6.
4. **Jyoti Naik, Maria Themeli, Regina de Jong-Korlaar, Ruud W.J. Ruiter, Pino J Poddighe, Huipin Yuan, et al.** CD38 as a therapeutic target for adult acute myeloid leukemia and T-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019;104(3):100-103
5. **Liao C, Shen DY, Xu XJ, Song H, Xu WQ, Zhao FY, et al.** High CD38 expression in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia is not associated with prognosis. Cancer Biomark. 2020;27(2):277-84.
6. **Hoàng Chí Cương.** Nghiên cứu biểu hiện dấu ấn miễn dịch trong lơ xê mi cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương [Luận văn Thạc sĩ Y học]. Đại học Y Hà Nội. 2014.
7. **Bachir F, Bennani S, Lahjouji A, Cherkaoui S, Harif M, Khattab M, et al.** Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in moroccan children. International journal of pediatrics. 2009;2009:674801.

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM DẤU ẤN MIỄN DỊCH CỦA QUẦN THỂ TƯƠNG BÀO TRÊN BỆNH NHÂN ĐA U TỦY SAU ĐIỀU TRỊ DARATUMUMAB TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng[1], Quách Châu Tài[1], Huỳnh Dương Bích Trâm[1], Bùi Lê Cường[1]

TÓM TẮT

Giới thiệu: Hiện nay, daratumumab là một kháng thể đơn dòng đặc hiệu cho CD38 giúp cải thiện đáp ứng điều trị và sống còn của bệnh nhân đa u tủy, đặc biệt là nhóm đa u tủy tái phát/kháng trị. Tuy nhiên, CD38 lại là dấu ấn tế bào quan trọng giúp phát hiện tương bào bằng kĩ thuật đếm tế bào dòng chảy (FC - flowcytometry), chính vì vậy việc sử dụng daratumumab sẽ ảnh hưởng đến đánh giá quần thể tương bào, cũng như khảo sát bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD – minimal residual desease) bằng kĩ thuật này. **Mục tiêu:** đánh giá khả năng khảo sát quần thể tương bào ở bệnh nhân sau điều trị daratumumab với kĩ thuật đếm tế bào dòng chảy đang áp dụng tại bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng:** Tất cả bệnh nhân đa u tủy được điều trị phác đồ có daratumumab tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 12 năm 2022, được thực hiện đếm tế bào dòng chảy sau điều trị. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả hàng loạt ca. **Kỹ thuật khảo sát dấu ấn miễn dịch:** thực hiện bằng đếm tế bào dòng trên máy Flowcytometry (FC) BD FACSCanto II với 2 ống 8 màu (PCST – plasmacell screening tube và PCD – plasmacell disorder tube) gồm 12 dấu ấn theo khuyến cáo của EuroFlow. Số lượng tế bào khảo sát là 250.000-500.000. **Kết quả**: Chúng tôi ghi nhận 16 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, trong đó 15 bệnh nhân phát hiện được quần thể tương bào sau điều trị daratumumab với bộ dấu ấn 8 màu 12 thông số theo tiêu chuẩn của Euroflow, với 12 trường hợp ghi nhận được tương bào ác tính, 3 trường hợp chỉ phát hiện tương bào bình thường, tỉ lệ mất và giảm biểu hiện CD38 lần lượt là 73,3% và 13,3%. Những trường hợp mất CD38 kèm với mất hoặc biểu hiện yếu CD138 gây nhiều khó khăn cho việc phát hiện tương bào ác tính, giải pháp tạm thời là sử dụng dấu ấn β2-Microglobulin kết hợp với CD45 và CD56. Những trường hợp được thực hiện FC sau 6 tháng ngưng điều trị daratumumab cho thấy quần thể tương bào trong mẫu tủy đã hồi phục biểu hiện CD38. **Kết luận:** Việc điều trị daratumumab ở bệnh nhân đa u tủy làm giảm biểu hiện CD38 trên cả quần thể tương bào ác tính lẫn bình thường trong tủy xương. Với kĩ thuật đếm tế bào dòng chảy 8 màu, 12 dấu ấn đang áp dụng tại bệnh viện Chợ Rẫy, vẫn có thể phát hiện được quần thể tương bào sau điều trị cũng như đánh giá được MRD trong phần lớn trường hợp, nhưng việc bổ sung một dấu ấn thay thế CD38 trong tương lai là rất cần thiết để giải quyết những tình huống khó.

Từ khóa: đa u tủy, dấu ấn miễn dịch, bệnh tồn lưu tối thiểu, daratumumab.

[1]*Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Quách Châu Tài
ĐT: 0846177881
Email: quachchautai0802@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 23/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF IMMUNOPHENOTYPIC MARKERS OF PLASMA CELL IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AFTER DARATUMUMAB TREATMENT AT CHO RAY HOSPITAL

Introduction: Currently, daratumumab is a CD38-specific monoclonal antibody that improves the treatment response and survival of patients with multiple myeloma, especially the relapsed/refractory multiple myeloma group. However, CD38 is an important marker for plasma cell detection by flowcytometry, the use of daratumumab will affect the assessment of plasma cell population, as well as the investigation of minimum residual disease (MRD) using this technique. **Objective:** To evaluate the ability to detect plasma cells in patients after daratumumab treatment with flow cytometry technique being applied at Cho Ray hospital. **Subjects:** All multiple myeloma patients treated with daratumumab regimen at Chợ rẫy hospital from January 2020 to December 2022, assessed by flow cytometry after treatment. **Research methods:** Descriptive case series. **Immunomarker investigation technique** performed by flow cytometry on BD FACSCanto II machine with 2 tubes 8-color (PCST - plasmacell screening tube and PCD - plasmacell disorder tube) including 12 markers according to EuroFlow. Collected cell number 250,000-500,000. **Results:** We recorded 16 patients who met the sampling criteria, of which 15 patients could detect plasma cell populations after daratumumab treatment with a set of 8-color markers with 12 parameters according to Euroflow's standards, with 12 cases recorded malignant plasmacell, in 3 cases, only normal plasma cells were detected, the rate of loss and decrease in CD38 expression was 73.3% and 13.3%, respectively. The cases of CD38 loss with loss or weak expression of CD138 make it difficult to detect malignant plasma cells, the temporary solution is to use the β2-Microglobulin marker in combination with CD45 and CD56. Cases in which FC was performed 6 months after discontinuation of daratumumab treatment showed that the plasma cell population in the marrow samples recovered CD38 expression. **Conclusion:** Treatment of daratumumab in patients with multiple myeloma reduces CD38 expression in both malignant and normal plasma cell populations in the bone marrow. With 8-color flowcytometry, 12 markers being applied at Cho Ray Hospital, it is still possible to detect plasma cell populations after treatment as well as evaluate MRD in most cases, but the addition of a replacement marker CD38 in the future is essential to solve difficult situations.

Keywords: Multiple myeloma, immuno-phenotyping, minimal residual disease, MRD daratumumab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy là một bệnh lý ác tính huyết học đặc trưng bởi sự tăng sinh tương bào ác tính, tăng globulin miễn dịch đơn dòng và gây tổn thương các cơ quan. Bệnh không thể điều trị khỏi hoàn toàn, đặc trưng bởi mô hình thuyên giảm và tái phát. Việc điều trị đa u tủy hiện nay đã được cải thiện đáng kể với sự ra đời của các thuốc điều trị mới, trong đó nổi bật là việc sử dụng các kháng thể đơn dòng đặc hiệu, giúp tăng hiệu quả điều trị, cải thiện sống còn cho bệnh nhân đa u tủy, nhất là nhóm bệnh nhân tái phát hoặc kháng trị.

Đếm tế bào dòng chảy hay flowcytometry (FC) là một phương pháp giúp phát hiện tương bào ác tính tại thời

điểm chẩn đoán và sau điều trị, nhờ vào việc các tương bào ác tính sẽ có biểu hiện kiểu hình miễn dịch khác biệt so với tương bào bình thường. Theo khuyến cáo của nhóm làm việc quốc tế về đa u tủy (IMWG – international myeloma working group), FC là một phương pháp giúp đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD) bên cạnh giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) và chụp cắt lớp phát xạ positron (PET), độ nhạy phát hiện của FC lên đến 10^{-5} [1].

Tại Việt Nam, trong những năm gần đây, daratumumab - kháng thể đơn dòng đặc hiệu cho CD38, được sử dụng ngày càng rộng rãi trong các phác đồ để điều trị đa u tủy. Tuy nhiên, CD38 lại là một dấu ấn quan trọng giúp phát hiện tương bào bằng kĩ thuật FC, nên việc điều trị daratumumab sẽ ảnh hưởng đến đánh giá quần thể tương bào. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu khảo sát đặc điểm dấu ấn miễn dịch của quần thể tương bào trên bệnh nhân đa u tủy sau điều trị daratumumab nhằm tìm ra câu trả lời cho câu hỏi: với kĩ thuật đếm tế bào dòng chảy 8 màu – 12 dấu ấn đang áp dụng tại bệnh viện Chợ Rẫy, có thể nhận diện được quần thể tương bào ác tính cũng như đánh giá MRD sau điều trị daratumumab hay không?

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán đa u tủy tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 12 năm 2022, thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân mới được chẩn đoán xác định đa u tủy theo tiêu chuẩn của nhóm làm việc quốc tế về đa u tủy (IMWG).
- Được điều trị bằng phác đồ có daratumumab.
- Có làm xét nghiệm đếm tế bào dòng chảy tại thời điểm chẩn đoán và sau điều trị daratumumab.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân đang điều trị một ung thư khác đi kèm.

2.3. Phương tiện và thu thập biến số nghiên cứu

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 (PCST – plasmacell screening tube và PCD – plasmacell disorder tube) gồm 12 dấu ấn theo khuyến cáo của EuroFlow.

Ống	V450	V500	FITC	PE	PerCPCy5.5	PE-Cy7	APC	APC-Cy7
PCST	CD45	CD138	CD38	CD56	β2micro	CD19	cyIgκ	cyIgλ
PCD	CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81

Kết quả được phân tích trên phần mềm Kaluza. Mỗi quần thể được định nghĩa là dương tính khi có ≥ 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).

Đánh giá MRD bằng phương pháp tế bào học dòng chảy

Đánh giá MRD bằng FC mẫu tủy xương được thực hiện sau 4 chu kì điều trị, với bộ dấu ấn giống lúc chẩn đoán.

Số lượng tế bào khảo sát là 250.000-500.000.

Ngưỡng MRD âm tính là nhỏ hơn 1 tương bào ác tính trên 100.000 tế bào (<0,01%).

2.4. 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 1/2020 đến tháng 12/2022, tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận 16 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Một số đặc điểm lâm sàng được ghi nhận trong **bảng 1.** Đặc điểm dấu ấn miễn dịch trước điều trị được ghi nhận trong **bảng 2.**

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, sinh học

Đặc điểm (n=16)		
Tuổi chẩn đoán	57,9 (41-75)	
Giới tính	Nam Nữ	5 (31,3%) 11 (68,7%)
Giai đoạn bệnh	I II III	4 (25%) 5 (31,3%) 7 (43,7%)
Nhóm nguy cơ theo di truyền tế bào	Thấp Cao	7 (43,7%) 9 (56,3%)
Phác đồ điều trị	DRd* DVd**	7 (43,7%) 9 (56,3%)

**DRd: Daratumumab, Lenalidomide, dexamethasone*

***DVd: Daratumumab, Bortezomib, dexamethasone*

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 16 bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị có độ tuổi trung bình là 57,9 tuổi, thấp nhất là 41 tuổi, cao nhất là 75 tuổi. Bệnh nhân nữ chiếm ưu thế với tỉ lệ nam: nữ là 1:2. Tỉ lệ các nhóm theo giai đoạn bệnh, nguy cơ di truyền tế bào và phác đồ điều trị khá tương đương nhau.

Bảng 2: Biểu hiện dấu ấn miễn dịch của tương bào ác tính trước điều trị daratumumab

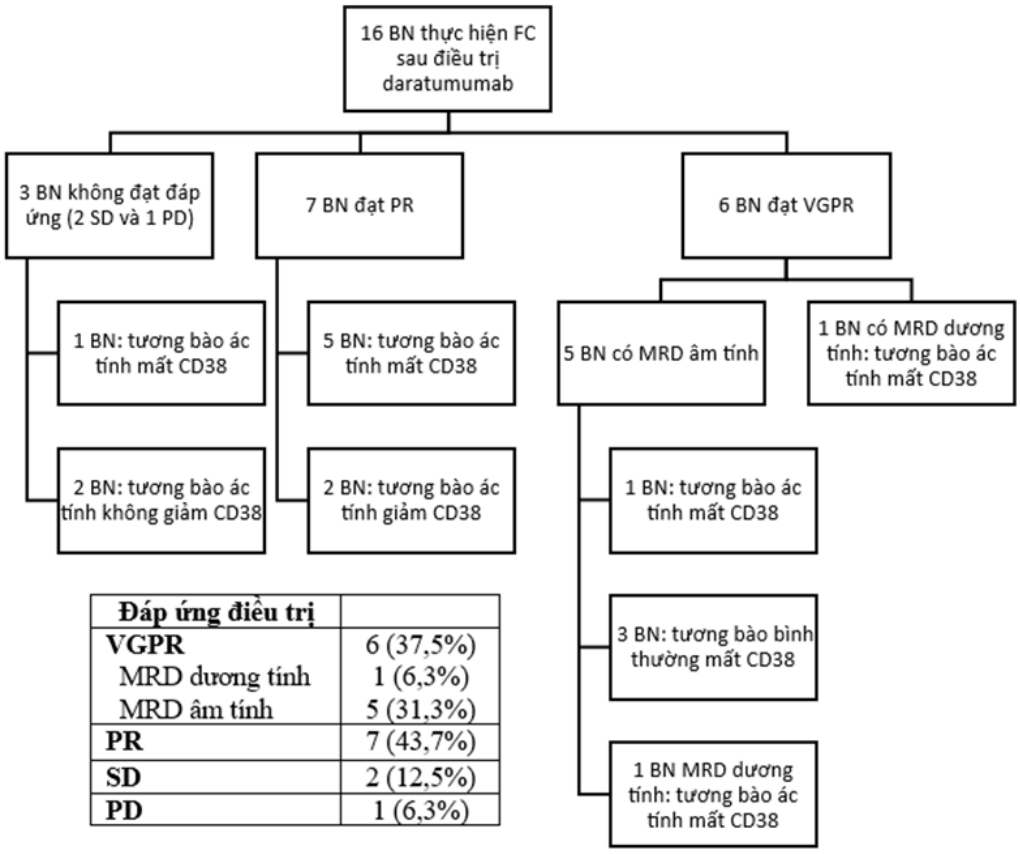
Đặc điểm (n=16)	**Âm tính**	**Dương tính**	**Dim**	**Inter**	**Bright**
CD45	13 (81,3%)	3 (17,7%)	2	1	0
CD38	0 (0%)	16 (100%)	0	0	16
CD138	1 (6,3%)	15 (93,7%)	1	2	12
CD19	16 (100%)	0 (0%)	0	0	0
CD56	1 6,3%)	15 (93,7%)	0	1	14
CD117	9 (56,3%)	7 (43,7%)	1	2	4

CD27	12 (75%)	4 (25%)	1	1	2
CD81	13 (81,3%)	3 (17,7%)	0	1	2
β_2-Microglobulin	0 (0)	16 (100%)	0	0	16
Đơn dòng kappa	11 (68,7%)				
Đơn dòng lambda	5 (31,3%)				

Trước điều trị daratumumab, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có quần thể tương bào ác tính biểu hiện mạnh CD38, β_2-Microglobulin và không biểu hiện CD19.

Các đặc điểm ghi nhận sau điều trị daratumumab

Sau 4 chu kì điều trị, các bệnh nhân được đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn của IMWG và thực hiện flowcytometry. Kết quả được trình bài trong **sơ đồ 1**.



Đáp ứng điều trị	
VGPR	6 (37,5%)
MRD dương tính	1 (6,3%)
MRD âm tính	5 (31,3%)
PR	7 (43,7%)
SD	2 (12,5%)
PD	1 (6,3%)

Sơ đồ 1: Sơ đồ kết quả nghiên cứu

Sau điều trị 4 chu kì phác đồ có daratumumab, chúng tôi ghi nhận 6 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần rất tốt (VGPR), 7 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần (PR) và 3 bệnh nhân không đạt đáp ứng. Phân tích kết quả dấu ấn miễn dịch trên những bệnh nhân này, chúng tôi ghi nhận được quần thể tương bào trên 15 bệnh nhân, với 12 trường hợp có tương bào ác tính. Đặc điểm dấu ấn miễn dịch trên 12 trường hợp có tương bào ác tính được trình bày trong **bảng 3**.

Bảng 3: Biểu hiện dấu ấn miễn dịch của tương bào ác tính sau điều trị daratumumab

Đặc điểm (n=12)	Âm tính	Dương tính	Dim	Inter	Bright
CD45	9 (75%)	3 (25%)	2	1	0
CD38	**8 (66,7%)**	**4 (33,3%)**	**2**	**0**	**2**
CD138	1 (8,3%)	11 (91,7%)	1	1	9
CD19	12 (100%)	0 (0%)	0	0	0
CD56	1 8,3%)	11 (91,7%)	0	1	10
CD117	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0	1	6
CD27	8 (66,7%)	4 (33,3%)	1	1	2
CD81	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0	1	1
β_2-Microglobulin	0 (0)	12 (100%)	0	0	12
Đơn dòng kappa	7 (58,3%)				
Đơn dòng lambda	5 (41,7%)				

Sau điều trị daratumumab, chúng tôi không ghi nhận sự thay đổi bất kì dấu ấn miễn dịch nào khác trên tương bào ác tính ngoại trừ CD38. Sự thay đổi CD38 được trình bày ở **bảng 4.**

Bảng 4: Đặc điểm biểu hiện CD38 của quần thể tương bào sau điều trị daratumumab

Đặc điểm (n=15)	Mất CD38	Giảm CD38	Không giảm CD38
Tương bào ác tính	8	2	2
Tương bào bình thường	3	0	0
Tổng	11 (73,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)

Chúng tôi ghi nhận sự thay đổi CD38 trên cả quần thể tương bào ác tính lẫn tương bào bình thường sau điều trị bao gồm 73,3% trường hợp mất CD38, 13,3% giảm biểu hiện CD38 và 13,3% không giảm biểu hiện CD38.

IV. BÀN LUẬN

Sự ra đời của các liệu pháp nhắm trúng đích được coi là một trong những tiến bộ lớn nhất trong điều trị ung thư. Tuy nhiên, song song với sự phát triển này chính là sự khó khăn của việc đánh giá MRD sau điều trị với flowcytometry. Việc bổ sung Daratumumab, một kháng thể đơn dòng chống lại CD38 dẫn đến việc che dấu đi kháng nguyên CD38 trên bề mặt tương bào cả ác tính và bình thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng cộng có 16 bệnh nhân đa u tuỷ tái phát/kháng trị được điều trị với phác đồ có daratumumab. Trước khi điều trị, ghi nhận tương bào ác tính phần lớn có kiểu hình $CD45^{-/+ \text{ yếu}}$ $CD38^{+}$ $CD138^{+}$ $CD19^{-}$ $CD56^{+}$ β_2-Microglobulin $^{+}$.

Sau 4 chu kì điều trị với phác đồ có daratumumab, 16 bệnh nhân đều được thực hiện flowcytometry để đánh giá tương bào. Theo hướng dẫn của ICCS (International Clinical Cytometry Society), có thể sử dụng CD38, CD138, CD45 và các đặc điểm tán xạ (FSC, SSC) để phát hiện quần thể tương bào và dựa trên các dấu ấn như CD19, CD56, CD117, CD27, CD81, cyKappa, cyLambda để phân biệt tương bào ác tính và tương bào bình thường [2]. Tuy nhiên, theo một số chuyên gia thuộc ICCS để đánh giá tương bào bằng FC sau điều trị daratumumab sẽ khó khăn hơn nhiều. CD138 có thể được sử dụng để phát hiện tương bào, nhưng đây là một dấu ấn thiếu ổn định, tương bào ác tính có thể biểu hiện không đồng nhất CD138.

Một số giải pháp giúp phát hiện tương bào sau điều trị daratumumab gồm: 1) sử dụng kháng thể kháng CD38 loại multi-epitope. 2) sử dụng các dấu ấn thay thế CD38 như CD54, CD229, CD319, VS38 nội bào. 3) sử dụng các dấu ấn biểu hiện bất thường khác như CD56 (so với kết quả trước điều trị) hoặc biểu hiện đơn dòng chuỗi nhẹ kappa/lambda [3],[4],[5],[6].

Với điều kiện hiện tại ở phòng xét nghiệm của chúng tôi, chưa thể áp dụng cách số 1 và 2 như trên. Để phát hiện tương bào khi phân tích kết quả FC, đầu tiên chúng tôi sử dụng CD138 cho những trường hợp tương bào trước điều trị có biểu hiện CD138 từ trung bình đến mạnh, sau đó kết hợp các dấu ấn khác để phân biệt tương bào ác tính và bình thường. Với những trường hợp tương bào ác tính trước điều trị âm tính hoặc dương tính yếu với CD138, chúng tôi phải kết hợp nhiều dấu ấn còn lại để phát hiện tương bào, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp như vậy. Với 2 trường hợp trên, chúng tôi nhận thấy rằng sử dụng dấu ấn β2-Microglobulin (B2M) có thể giúp ích, mặc dù B2M là một dấu ấn không đặc hiệu, có thể biểu hiện mạnh trên cả tương bào ác tính, tương bào bình thường, lẫn lympho B, nhưng khi kết hợp B2M với các biểu hiện bất thường như CD45 âm tính, CD56 dương tính có thể giúp phát hiện tương bào ác tính không biểu hiện cả CD38 và CD138 (**hình 1 và hình 2**). Tuy nhiên, việc này chỉ có thể thực hiện trên ống PCST, còn ở ống PCD chúng tôi không khoanh vùng được tương bào ác tính, nên đây chỉ là biện pháp giải quyết vấn đề tạm thời trong điều kiện không có nhiều dấu ấn để thay thế CD38.

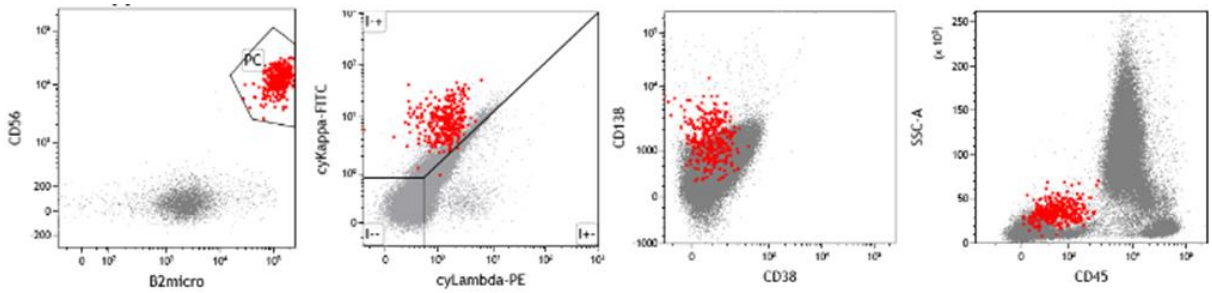
Sử dụng cách phân tích như trên, chúng tôi ghi nhận được quần thể tương bào trên kết quả FC ở 15 bệnh nhân, với 12 trường hợp có tương bào ác tính, 3 trường hợp chỉ ghi nhận tương bào bình thường. Điều này cho thấy với kĩ thuật đếm tế bào dòng chảy 8 màu – 12 dấu ấn đang áp dụng tại bệnh viện Chợ Rẫy, vẫn có thể nhận diện được quần thể tương bào ác tính và bình thường trong tủy xương ở phần lớn bệnh nhân đa u tuỷ sau khi sử dụng kháng thể đơn dòng chống CD38 (Daratumumab).

Trong một nghiên cứu của Nijhof và cộng sự [7] đã cho thấy nhiều mối liên quan giữa việc điều trị daratumumab và biểu hiện dấu ấn CD38 trên tương bào. Nghiên cứu cho thấy ở 102 bệnh nhân đa u tủy điều trị với daratumumab, những bệnh nhân đạt được đáp ứng ≥ PR có mức độ biểu hiện CD38 trước điều trị (tính bằng cường độ phát huỳnh quang trung bình MFI) trên tương bào ác tính cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân đạt được ít hơn PR (p = 0,005). Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa nhận thấy sự khác biệt về mức độ biểu hiện CD38 ở tương bào ác tính giữa các nhóm đạt đáp ứng khác nhau, tuy nhiên chưa thể đưa ra kết luận do cỡ mẫu của nghiên cứu còn hạn chế.

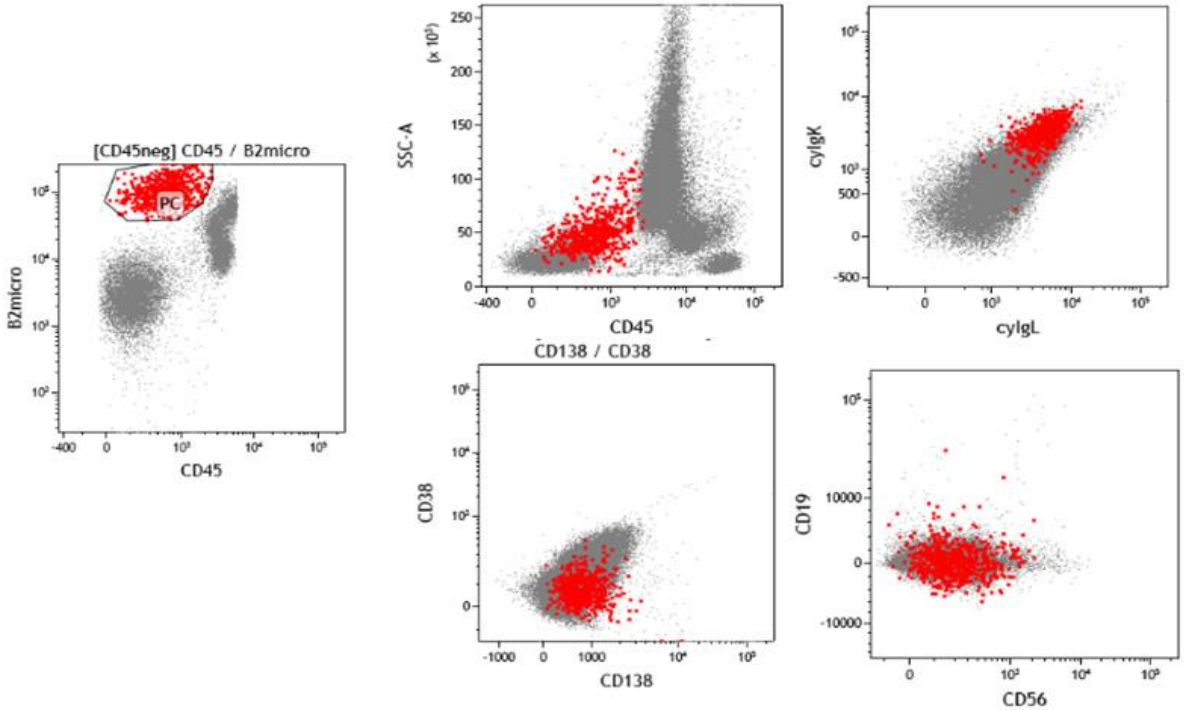
Cũng trong nghiên cứu trên, Nijhof và cộng sự đã theo dõi sự thay đổi CD38 sau điều trị trên 21 bệnh nhân, kết quả cho thấy ngay sau lần truyền daratumumab đầu tiên, tương bào ác tính đã giảm biểu hiện CD38 so với trước điều trị (p= 0,0006). Kết quả FC ghi nhận trong 14 tuần sau lần truyền daratumumab đầu tiên và tại thời điểm bệnh tiến triển, tương bào ác tính có mức biểu hiện CD38 thấp hơn đáng kể so với trước điều trị (p = 0,0001), không có sự khác biệt giữa những bệnh nhân đạt đáp ứng ≥ PR và không đạt đáp ứng. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có tương bào mất biểu hiện CD38 và giảm biểu hiện CD38 lần lượt là 73,3% và 13,3%. Mất biểu hiện CD38 xảy

ra trên cả bệnh nhân đạt đáp ứng ≥ PR và không đạt đáp ứng.

Nghiên cứu của Nijhof còn cho thấy biểu hiện giảm CD38 là một hiện tượng nhất thời vì khoảng 6 tháng sau lần truyền daratumumab cuối cùng, tương bào sẽ biểu hiện lại CD38 (p<0,001). Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 3 BN có thực hiện FC sau hơn 6 tháng tính từ liều daratumumab cuối cùng, kết quả cho thấy quần thể tương bào cả ác tính và bình thường đều hồi phục biểu hiện CD38. Chúng tôi ghi nhận 1 bệnh nhân tái phát sớm hơn 6 tháng sau dùng daratumumab, kết quả cho thấy 1 quần thể tương bào ác tính rất lớn có kiểu hình CD38 âm tính, chiếm đến 62% tế bào trong mẫu tủy. Có thể giải thích tình huống trên theo một báo cáo của tác giả Ilaria Saltarella về cơ chế đề kháng daratumumab, những quần thể tương bào ác tính biểu hiện mức độ thấp CD38 có thể không chịu tác động của daratumumab sau đó tăng sinh gây tái phát sớm [8].



Hình 1: Trường hợp tương bào ác tính mất CD38 và biểu hiện yếu CD138



Hình 2: Trường hợp tương bào ác tính mất biểu hiện cả CD38 và CD138

V. KẾT LUẬN

Việc điều trị daratumumab ở bệnh nhân đa u tủy làm giảm biểu hiện CD38 trên cả quần thể tương bào ác tính lẫn bình thường trong tủy xương. Với kĩ thuật đếm tế bào dòng chảy sử dụng 8 màu, 12 dấu ấn đang áp dụng tại bệnh viện Chợ Rẫy, vẫn có thể phát hiện được quần thể tương bào cũng như đánh giá MRD trong phần lớn trường hợp (93,8%), với 12 trường hợp ghi nhận được tương bào ác tính, 3 trường hợp chỉ phát hiện tương bào bình thường, tỉ lệ mất và giảm biểu hiện CD38 lần lượt là 73,3% và 13,3%. Những trường hợp được thực hiện FC sau 6 tháng ngưng điều trị daratumumab cho thấy quần thể tương bào trong mẫu tủy đã hồi phục biểu hiện CD38. Sử dụng dấu ấn β2-Microglobulin kết hợp với CD45 và CD56 là một giải pháp tạm thời giúp phát hiện tương bào trong những trường hợp mất CD38 kèm với mất hoặc biểu hiện yếu CD138, tuy nhiên việc bổ sung một dấu ấn thay thế CD38 trong tương lai là rất cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **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", Lancet Oncol, 17 (8), pp. 328-346
2. **Arroz, M, Came, N, Lin, P, Chen, W, Yuan, C, Lagoo, A, Monreal, M, de Tute, R, Vergilio, J.-A, Rawstron, A C. and Paiva, B.** Consensus Guidelines on Plasma Cell Myeloma Minimal Residual Disease Analysis and Reporting. Cytometry Part B 2016; 90B: 31– 39.
3. **Kim Le, Andrea Illingworth, George Deeb** (2020), "How to detect and assess plasma cells post anti-CD38 (daratumumab) therapy?", International Clinical Cytometry Society, https://www.cytometry.org.
4. **Takamatsu H, Yoroidaka T, Fujisawa M, Kobori K, Hanawa M, Yamashita T, Murata R, Ueda M, Nakao S, Matsue K:** Comparison of minimal residual disease detection in multiple myeloma by SRL 8-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube multiparameter flow cytometry. Int J Hematol 2019, 109:377-81.
5. **Mizuta S, Kawata T, Kawabata H, et al.** VS38 as a promising CD38 substitute antibody for flow cytometric detection of plasma cells in the daratumumab era. Int J Hematol. 2019;110(3):322-330.
6. **Pojero F, Flores-Montero J, Sanoja L, Perez JJ, Puig N, Paiva B, Bottcher S, van Dongen JJ, Orfao A, EuroFlow g:** Utility of CD54, CD229, and CD319 for the identification of plasma cells in patients with clonal plasma cell diseases. Cytometry B Clin Cytom 2016, 90:91-100.
7. **Inger S. Nijhof, Tineke Casneuf, Jeroen van Velzen, Berris van Kessel, Amy E. Axel, Khaja Syed, Richard W. J. Groen, Mark van Duin, Pieter Sonneveld, Monique C. Minnema, Sonja Zweegman, Christopher Chiu, Andries C. Bloem, Tuna Mutis, Henk M. Lokhorst, A. Kate Sasser, Niels W. C. J. van de Donk;** CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. Blood 2016; 128 (7): 959–970.
8. **Saltarella I, Desantis V, Melaccio A, Solimando AG, Lamanuzzi A, Ria R, Storlazzi CT, Mariggiò MA, Vacca A, Frassanito MA.** Mechanisms of Resistance to Anti-CD38 Daratumumab in Multiple Myeloma. Cells. 2020; 9(1):167.

KHẢO SÁT MỘT SỐ DẤU ẤN MIỄN DỊCH BẤT THƯỜNG TRÊN BỆNH B-ALL CÓ TỔ HỢP GEN BCR-ABL1

Trần Thanh Tùng[1], Mạc Hồng Phước[1], Võ Thị Hồng Hạnh[1], Lê Tú Anh[1], Nguyễn Ngọc Mai[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu cấp dòng lympho B (B-ALL) có tổ hợp gen BCR-ABL1 hay nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph) là một bệnh lý huyết học ác tính được xếp vào nhóm nguy cơ cao và tiên lượng xấu. Do đó, việc xác định bất thường di truyền này một cách nhanh chóng là hết sức cần thiết bởi vì có thể nhanh chóng đưa ra phác đồ điều trị và kéo dài sự sống cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát một số dấu ấn miễn dịch bất thường liên quan đến tổ hợp gen BCR-ABL1 đồng thời đưa ra mô hình chẩn đoán nhanh B-ALL có bất thường di truyền này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 40 bệnh nhân B-ALL chia làm 2 nhóm, 20 bệnh có tổ hợp gen BCR-ABL1 và 20 bệnh không có tổ hợp gen dựa trên các kết quả huyết tủy đồ, hình thái học tế bào, dấu ấn miễn dịch, di truyền và sinh học phân tử. Chuyển đoạn t(9;22) được xác định bằng kỹ thuật FISH và tổ hợp gen BCR-ABL1 được xác định bằng kỹ thuật RQ-PCR. So sánh kiểu hình miễn dịch trên 2 nhóm nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận một số dấu ấn miễn dịch bất thường liên quan đến tái sắp xếp BCR-ABL1. Bằng thống kê BMA, chúng tôi đề xuất một mô hình chẩn đoán nhanh B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1 dựa trên một số dấn ấn miễn dịch khảo sát được. **Kết quả:** So sánh kiểu hình miễn dịch, chúng tôi ghi nhận sự khác biệt về mức độ biểu hiện của CD25 (P=0,002), CD38 (P=0,003) và CD66c (P<0,001) giữa 2 nhóm nghiên cứu có liên quan đến tổ hợp gen BCR-ABL1 trên bệnh B-ALL và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi tiếp tục sử dụng thống kê BMA đề xuất mô hình kết hợp của CD25, CD38 và CD66c cho thấy khả năng chẩn đoán B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1 cao hơn so với từng dấu ấn riêng lẻ. Mô hình tối ưu có khả năng chẩn đoán 90,7% (79,9-100) với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 95% (81,4-100) và 85% (71,4-90,6). **Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi kết luận rằng sự hiện diện của CD25, CD38 và CD66c có liên quan đến tái sắp xếp BCR-ABL1 ở bệnh B-ALL. Chúng tôi đề xuất mô hình kết hợp CD25, CD38 và CD66c có khả năng chẩn đoán B-ALL có tái sắp xếp BCR-ABL1 một cách nhanh chóng và hiệu quả hơn khi sử dụng từng dấu ấn riêng lẻ và mô hình này có thể được áp dụng vào quy trình thực hiện chẩn đoán thường quy tại phòng xét nghiệm miễn dịch tế bào.

Từ khóa: B-ALL, CD, t(9;22), NST Philadelphia, tổ hợp gen BCR-ABL1.

[1]*Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Mạc Hồng Phước
Điện thoại: 0944115594
Email: hongphuocbvcr@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 21/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

SUMMARY

ABERRANT IMMUNOPHENOTYPES IN B-LINEAGE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH BCR-ABL1 FUSION TRANSCRIPT

Introduction: In cases of B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), the presence

of Philadelphia (Ph) chromosome-positive or BCR-ABL1 fusion transcript is considered a high-risk subtype of hematological malignancy. Identifying this cytogenetic abnormality is crucial for clinicians to quickly determine the most effective treatment regimen and improve overall patient survival rates. To achieve this, our study aimed to streamline the screening process for B-ALL with BCR-ABL1 fusion transcript during routine diagnosis. **Method:** We conducted a study on forty patients with B-ALL. We divided them into two groups based on their blood count, morphology, and immunophenotypes by flow cytometry. The two groups were BCR-ABL1 and non-BCR-ABL1. We confirmed the t(9;22) translocation and BCR-ABL1 fusion transcript using fluorescent in situ hybridization (FISH) and Real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). By comparing the expression levels of each antigen in both groups, we identified aberrant immunophenotypes related to BCR-ABL1 rearrangement. The Bayesian Model Averaging (BMA) statistics suggested the optimal model that can quickly detect BCR-ABL1 fusion transcript in B-ALL disease. **Result:** By analyzing the immunophenotypes of the two groups, we observed variations in the levels of CD25 (P=0.002), CD38 (P=0.003), and CD66c (P<0.001) linked to the BCR-ABL1 fusion transcript. This difference is statistically significant. We then utilized BMA statistics to suggest that the combined model of CD25, CD38, and CD66c has a higher probability of diagnosing B-ALL with the BCR-ABL1 rearrangement than any individual marker. The optimal model had a diagnostic ability of 90,7% (79,9-100) with a sensitivity of 95% (81,4-100) and a specificity of 85% (71,4-90,6). **Conclusion:** Our study has identified aberrant immunophenotype markers, including CD25, CD38, and CD66c, that are associated with BCR-ABL1 rearrangement in B-ALL. By BMA analysis, we have suggested a combined model that can accurately predict the presence of B-ALL with BCR-ABL1 fusion transcript based on the intensity of CD25, CD38, and CD66c expression. This model has demonstrated significant diagnostic value in quickly screening for B-ALL with BCR-ABL1 fusion transcript, making it a more cost-effective laboratory practice.

Keywords: B-ALL, CD, t(9;22), Ph chromosome, BCR-ABL1 fusion transcript.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho B (B-ALL) là một bệnh lý huyết học ác tính đặc trưng bởi sự tăng sinh và phát triển quá mức của dòng tế bào lympho B chưa trưởng thành trong tủy xương và một số cơ quan (4). Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), B-ALL có bất thường di truyền tái diễn là mối quan tâm hàng đầu của các bác sĩ lâm sàng. Một trong những bất thường di truyền được xếp vào nhóm nguy cơ cao là chuyển đoạn giữa NST 9 và NST 22 tạo ra NST Ph (1). Đây là bất thường di truyền thường gặp nhất ở bệnh ALL người lớn với tỷ lệ 20-30% (3). Trước khi có thuốc điều trị ức chế hoạt tính enzyme tyrosine kinase (TKI), bệnh ALL người lớn có NST Ph được xem là khó chữa khỏi vì thời gian lui bệnh hoàn toàn (CR), thời gian sống không bệnh (DFS) cũng như thời gian sống toàn bộ (OS) của bệnh nhân thường có kết quả ảm đạm (9). Từ khi Imatinib được phê duyệt vào năm 2001, phác đồ hóa trị kết hợp với TKI trong điều trị B-ALL có NST Ph đã trở thành lựa chọn đầu tay của các bác sĩ lâm sàng vì giúp bệnh nhân sớm đạt CR đồng thời kéo dài DFS cũng như OS (6). Do đó, việc xác định sự hiện diện của tổ hợp gen

BCR-ABL1 khi chẩn đoán B-ALL là hết sức cần thiết. Điều này giúp cho các bác sĩ lâm sàng có thể đưa ra phác đồ điều trị kết hợp với TKI sớm mang lại hiệu quả tối ưu cho bệnh nhân (13). Một số nghiên cứu đề cập đến kiểu hình miễn dịch bất thường liên quan đến sự hiện diện của tổ hợp gen BCR-ABL1 trong B-ALL (7, 12). Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu khảo sát một số dấu ấn miễn dịch bất thường trên bệnh B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

40 bệnh nhân B-ALL mới được chẩn đoán dựa vào các kết quả xét nghiệm bao gồm: huyết, tủy đồ, dấu ấn miễn dịch, di truyền và sinh học phân tử. Trong đó, có 20 bệnh B-ALL dương tính với NST Ph và tổ hợp gen BCR-ABL1. 20 bệnh B-ALL còn lại âm tính với NST Ph và tổ hợp gen BCR-ABL1.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Kiểu hình dấu ấn miễn dịch khi chẩn đoán và phân loại bằng hệ thống máy phân tích tế bào dòng chảy Navios (Beckman Coulter). Chúng tôi sử dụng bộ ống đông khô ClearLLab 10C bao gồm ống B cell (Cat no B96805, Beckman Coulter) và ống M2 cell (Cat no B96808, Beckman Coulter). Bên cạnh đó, chúng tôi sử dụng thêm hai ống nhuộm với kháng nguyên lẻ bao gồm: cyTdT/cyMPO/cyCD79a/cyCD3/CD45 và CD66c/CD25/CD22/CD45. Quy trình nhuộm mẫu tuân theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất. Kết quả được thu thập bởi phần mềm Kaluza 2.0 và được phân tích bởi bác sĩ chuyên khoa huyết học.

Chuyển đoạn t(9;22) hay NST Ph được phát hiện bằng kỹ thuật FISH bằng bộ kit Vysis BCR/ABL1/ASS1 Tri-color DF FISH Probe (Cat no 05N5420, Abbott).

Tổ hợp gen BCR-ABL1 được xác định bằng kỹ thuật RQ-PCR sử dụng bộ kit ipsogen BCR-ABL1 Mbcr IS MMR DX (Cat no 670823, Qiagen) phát hiện biến thể p210 và bộ kit ipsogen BCR-ABL1 mbcr (Cat no 670023, Qiagen) phát hiện biến thể p190.

2.3. Phân tích thống kê

Tất cả dữ liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm thống kê R.

Phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher được sử dụng để so sánh tương quan giữa hai nhóm, trong khi phép kiểm Kruskal - Walis được dùng để so sánh mức độ biểu hiện của các dấu ấn giữa hai nhóm.

Hồi quy tuyến tính sử dụng xây dựng đường cong ROC và sử dụng điểm cắt xác định độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị AUC của mỗi dấu ấn miễn dịch bất thường.

Thống kê Bayesian Model Averaging (BMA) được sử dụng nhằm thiết lập mô hình tối ưu trong dự đoán tổ hợp gen BCR-ABL1 ở bệnh B-ALL thông qua mức độ biểu hiện của một số dấu ấn miễn dịch bất thường.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $P \leq 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tất cả bệnh nhận đều được kết luận là B-ALL dựa vào kết quả huyết tủy đồ và dấu ấn miễn dịch. Kết quả phân tích kiểu hình miễn dịch trên 2 nhóm nghiên cứu cho thấy rằng tất cả đều dương tính với CD19, cyCD79a và âm tính với cyCD3, cyMPO. Bên cạnh đó là sự hiện diện ở mức độ cao của CD20 và CD22 ở cả hai nhóm. Đây đều là những dấu ấn miễn dịch đặc trưng cho dòng lympho B. Chúng tôi cũng ghi nhận được rằng B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1 chia sẻ kiểu hình miễn dịch CD10, CD19, CD20, CD22,

CD34, cyCD79a, CD123, CD200 và HLA-DR với B-ALL không có tái sắp xếp BCR-ABL1.

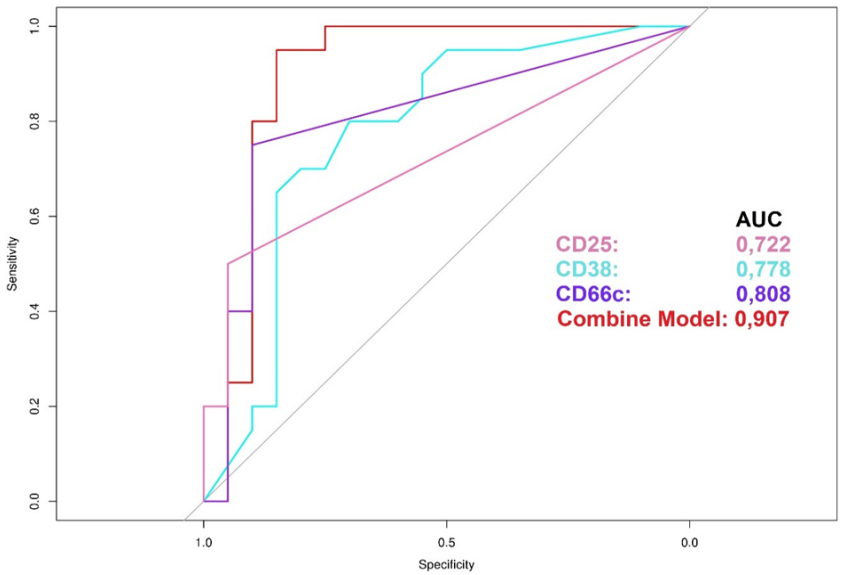
Bên cạnh đó, chúng tôi nhận thấy rằng mức độ biểu hiện của CD25 (P=0,002) và CD66c (P<0,001) ở nhóm B-ALL có NST Ph cao hơn so với nhóm B-ALL không có NST Ph. Ở chiều ngược lại, nồng độ CD38 (P=0,003) ở nhóm có tổ hợp gen BCR-ABL1 thấp hơn ở nhóm không có tổ hợp gen BCR-ABL1. Giá trị chẩn đoán B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1 của CD25, CD66c và CD38 được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 1: Giá trị ngưỡng tham chiếu, AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu của CD25, CD38 và CD66c khi chẩn đoán B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1

Biến số	Ngưỡng tham chiếu	AUC (95% CI)	Độ nhạy, % (95% CI)	Độ đặc hiệu, % (95% CI)
CD25	≥ 24%	0,722 (0,599-0,846)	50 (30-70)	95 (85-100)
CD38	≤ 84%	0,778 (0,623-0,932)	70 (50-90)	80 (60-95)
CD66c	≥ 20%	0,808 (0,674-0,941)	75 (55-90)	90 (75-100)

Tiến hành phân tích đơn biến, chúng tôi ghi nhận khả năng chẩn đoán phân biệt B-ALL có tái sắp xếp BCR-ABL1 của CD25 với ngưỡng tham chiếu trên 24% là 72,2% có độ nhạy 50% và độ đặc hiệu 95%, của CD38 với ngưỡng tham chiếu dưới 84% là 77,8% có độ nhạy 70% và độ đặc hiệu 80% và của CD66c với ngưỡng tham chiếu trên 20% là 80,8% có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 90%.

Tiến hành phân tích đa biến với mô hình hồi quy logistic bằng thống kê BMA, chúng tôi ghi nhận mô hình kết hợp cả ba yếu tố có khả năng phát hiện tổ hợp gen BCR-ABL1 ở bệnh B-ALL lên đến 90,7%. Độ nhạy và độ đặc hiệu của mô hình kết hợp lần lượt là 95% và 85%.



Hình 1: Giá trị chẩn đoán B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1 của mô hình kết hợp giữa CD25, CD38 và CD66

IV. BÀN LUẬN

Kỹ thuật tế bào dòng chảy (flow cytometry) không những là công cụ trong chẩn đoán và phân loại bệnh lý huyết học ác tính mà còn được sử dụng trong theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD) sau điều trị (14). Kỹ thuật này có ưu điểm là cho kết quả nhanh chóng, phù hợp trong việc chẩn đoán nhanh B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1 và từ đó các bác sĩ có thể tiến hành điều trị sớm giúp bệnh nhân kéo dài sự sống đồng thời giảm thiểu tối đa những biến chứng liên quan của căn bệnh này.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ cao của CD25 và CD66c liên quan đến sự hiện diện của tổ hợp gen BCR-ABL1 trên bệnh B-ALL. Nghiên cứu của Paietta và cộng sự cho thấy biểu hiện của CD25 (chuỗi alpha thụ thể interleukin-2) là dấu hiệu cho sự hiện diện của bản phiên mã tổ hợp gen BCR-ABL1 trên bệnh ALL (10). Bên cạnh đó, Sugita và cộng sự. kết luận CD66c (KOR-SA3544) biểu hiện trên bề mặt của các tế bào ALL dương tính với NST Ph (11). Ngược lại, nghiên cứu của Hrusak và Porwit-MacDonald đề cập đến nồng độ CD38 biểu hiện trung bình ở bệnh B-ALL có t(9;22) hoặc tái sắp xếp BCR-ABL1 (5). Bên cạnh đó, nghiên cứu của Jiang và cộng sự gợi ý nồng độ CD38 thấp trong bệnh ALL có NST Ph dương tính và kết luân nồng độ CD38 trung bình tại thời điểm chẩn đoán cho tiên lượng xấu (8).

Nhiều nghiên cứu tiến hành đã xác định một số dấu ấn miễn dịch bất thường trên bệnh B-ALL (2, 7, 12), tuy nhiên nghiên cứu kết hợp những dấu ấn miễn dịch bất thường có thể giúp chẩn đoán nhanh B-ALL có tái sắp xếp BCR-ABL1 vẫn còn hạn chế. Bằng thống kê BMA, chúng tôi đề xuất một mô hình tối ưu có khả năng phát hiện nhanh tổ hợp gen BCR-ABL1 trong B-ALL thông qua mức độ biểu hiện của CD25, CD38 và CD66c tại thời điểm chẩn đoán. Dựa trên giá trị AUC, độ nhạy và độ đặc hiệu, chúng tôi đề xuất áp dụng mô hình này vào thực tiễn nhằm chẩn đoán xác định, đưa ra phác đồ điều trị sớm cho bệnh B-ALL có tổ hợp gen BCR-ABL1 và giảm thiểu tối đa biến chứng của căn bệnh này đối với bệnh nhân. Bên cạnh đó, một thiết bị tế bào dòng chảy và một panel bao gồm các marker đã được thiết kế sẵn có thể trở thành công cụ chẩn đoán nhanh B-ALL có tái sắp xếp BCR-ABL1.Sau đó, cần hoàn thành việc xác định tổ hợp gen BCR-ABL1 bằng kỹ thuật RQ-PCR và NST Ph bằng kỹ thuật FISH theo đúng hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hiện hành (3, 4).

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát của 40 bệnh nhân B-ALL trong đó, có 20 bệnh có tổ hợp gen BCR-ABL1 và 20 bệnh không có tổ hợp gen, chúng tôi kết luận rằng sự hiện diện của CD25, CD38 và CD66c có liên quan đến tái sắp xếp BCR-ABL1 ở bệnh B-ALL. Chúng tôi đề xuất mô hình kết hợp CD25, CD38 và CD66c có khả năng chẩn đoán B-ALL có tái sắp xếp BCR-ABL1 một cách nhanh chóng và hiệu quả hơn khi sử dụng từng dấu ấn riêng lẻ và mô hình này có thể được áp dụng vào quy trình thực hiện chẩn đoán thường quy tại phòng xét nghiệm miễn dịch tế bào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arber DA, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.

2. **Blatt K, et al.** Phenotyping and target expression profiling of CD34+/CD38− and CD34+/CD38+ stem-and progenitor cells in acute lymphoblastic leukemia. Neoplasia. 2018;20(6):632-42.
3. **Brown PA, et al.** NCCN Guidelines Insights: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2019: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019;17(5):414-23.
4. **Hoelzer D, et al.** Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016;27:v69-v82.
5. **Hrušák O, Porwit-MacDonald A.** Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. Leukemia. 2002;16(7):1233-58.
6. **Jabbour E, et al.** Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2015;16(15):1547-55.
7. **Jaso J, et al.** Prognostic significance of immunophenotypic and karyotypic features of Philadelphia positive B-lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. Cancer. 2011;117(17):4009-17.
8. **Jiang Z, et al.** CD34 and CD38 are prognostic biomarkers for acute B lymphoblastic leukemia. Biomarker research. 2016;4:1-4.
9. **Larson RA, et al.** A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood. 1995.
10. **Paietta E, et al.** Expression of CD25 (interleukin-2 receptor α chain) in adult acute lymphoblastic leukemia predicts for the presence of BCR/ABL fusion transcripts: results of a preliminary laboratory analysis of ECOG/MRC intergroup study E2993. Leukemia. 1997;11(11):1887-90.
11. **Sugita K, et al.** The KOR-SA3544 antigen predominantly expressed on the surface of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cells is nonspecific cross-reacting antigen-50/90 (CD66c) and invariably expressed in cytoplasm of human leukemia cells. Leukemia. 1999;13(5):779-85.
12. **Tabernero M, et al.** Adult precursor B-ALL with BCR/ABL gene rearrangements displays a unique immunophenotype based on the pattern of CD10, CD34, CD13 and CD38 expression. Leukemia. 2001;15(3):406-14.
13. T**erwilliger T, Abdul-Hay M.** Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood cancer journal. 2017;7(6):e577-e.
14. **Van Lochem E, et al.** Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: Reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts. Cytometry Part B: Clinical Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology. 2004;60(1):1-13.

TẦN SUẤT PHÂN BỐ CÁC ALEN HLA-B*15 Ở NGƯỜI HIẾN TẠNG TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thị Mỹ Duyên[1], Thân Thị Thu Hằng[1], Võ Quốc Việt[1], Phan Thị Thu Hà[1], Đào Thị Thoan[1], Huỳnh Thị Thanh Hà[1], Nguyễn Thị Mỹ Tiên[1], Nguyễn Thị Cảm[1], Vũ Hoàng Ý[1], Phạm Lê Nhật Minh[1], Hoàng Thị Thuý Hà[1], Trần Thanh Tùng[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tần suất phân bố các alen HLA-B*15 ở người hiến tạng tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả, hồi cứu kết quả xét nghiệm định danh HLA locus B của 205 người hiến tạng có kết quả là B*15 tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 03/2022 đến 03/2023. Định danh HLA locus B được thực hiện bằng kỹ thuật PCR-SSO với hệ thống phân tích kết quả Luminex LabScan 3D. **Kết quả:** 205 người hiến tạng tại bệnh viện Chợ Rẫy được định danh HLA locus B thì kiểu gen HLA-B*15 có tần số phân bố nhiều nhất 90/205 ca tương ứng với tỷ lệ 43,9%. Trong đó, tần suất alen B*15:02 chiếm tỷ lệ cao nhất (27,8%), tiếp theo lần lượt là các alen B*15:25 (6,83%) và B*15:12 (5,37%). **Kết luận:** Các alen B*15 có tính đa hình cao. Trong quần thể người hiến tạng tại bệnh viện Chợ Rẫy thì alen B*15:02 chiếm tỷ lệ cao nhất phù hợp với đặc trưng của người Châu Á. Alen B*15:02 được cho là có liên quan đến nguy cơ mắc hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) khi sử dụng thuốc chống động kinh carbamazepine (CBZ). Dữ liệu về tần suất của alen B*15:02 ở người hiến tạng không chỉ hữu ích cho việc tìm kiếm người hiến tạng tiềm năng mà alen này còn là dấu ấn sinh học có liên quan đến hội chứng SJS/TEN giúp các nhà lâm sàng ứng dụng trong nghiên cứu dịch tễ.

Từ khóa: alen, HLA-B*15

SUMMARY

SURVEY OF THE FREQUENCY DISTRIBUTION OF HLA-B*15 ALLELES IN ORGAN DONORS IN CHO RAY HOSPITAL

Objective: To survey the frequency distribution of HLA-B*15 alleles in organ donors in Cho Ray hospital and determine prevalent alleles. **Methods:** A cross-sectional description queried HLA locus B typing test results of 205 blood samples from organ donors from March 2022 to March 2023 at Blood Transfusion Center – Cho Ray hospital. **Results:** Out of 205 organ donors in Cho Ray Hospital, that was idenfied HLA locus B, HLA-B*15 had the most frequency distribution (90/205 case) corresponds to 43,9%. In which, HLA-B*15:02 allele occurred at the highest frequency (27,8%), next by HLA-B*15:25 (6,83%), B*15:12 (5,37%). **Conclusion:** The HLA-B15 alleles have a very high polymorphism. In the donors' population at Cho Ray Hospital, allele HLA-B*15:02 was present with high frequency and this distribution was similar to its frequency in Asian people. The

[1]*Trung tâm Truyền máu, Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Mỹ Duyên
ĐT: 0918491313
Email: myduyen120876@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 24/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

presence of allele HLA-B*15:02 was associated with an increased risk of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) with the use of the antiepileptic drug carbamazepine (CBZ). Therefore, donor's HLA-B*15 data is not only useful for seletion of most compatible organ donor, but also as a biomaker asscociated with some human diseases. It is very useful for clinicians applying in epidemiological studies.

Keywords: allele, HLA-B*15

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng nguyên bạch cầu HLA có tính đa hình rất cao với hơn 21.000 alen khác nhau đã được công nhận. Trong đó, locus B có tính đa hình cao nhất với hơn 5000 alen khác nhau. Sự phân bố tần suất các alen HLA-B trong các quần thể người cũng khác nhau. Một số nghiên cứu trên quần thể người Kinh Việt Nam cũng cho thấy locus B có tính đa hình cao nhất với từ 41-93 alen khác nhau đã được định danh.

Nhiều alen đã được chứng minh là yếu tố tăng nguy cơ mắc một số bệnh lý như đái tháo đường, lupus ban đỏ, Basedow,… Một số nghiên cứu ở nhiều cộng đồng châu Á đã ghi nhận việc mang alen B*15:02 có thể gây tăng nguy cơ mắc hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) do tác dụng phụ của thuốc chống động kinh carbamazepine (CBZ) [2, 3]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trần Quang Tuyến và cộng sự (2021) tại Bệnh Viện Chuyên Khoa Ngoại Thần Kinh Quốc Tế cho thấy tỷ lệ người bệnh có phản ứng da do thuốc chống động kinh CBZ có mang alen HLA-B*15:02 chiếm tỷ lệ cao (25,9%) [1].

Hiện nay, kỹ thuật PCR-SSO là phương pháp phổ biến và hiệu quả trong việc xác định kiểu gen HLA tại nhiều locus, trong đó có locus B. Bằng việc ứng dụng kỹ thuật này, nhiều nghiên cứu trong nước đã khảo sát được tần suất các alen locus B ở quần thể người Kinh Việt Nam [5, 7]. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu khảo sát tần suất này trên nhóm đối tượng người hiến tạng. Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát tần suất phân bố của các alen HLA-B*15 ở nhóm đối tượng này. Kết quả nghiên cứu sẽ làm phong phú thêm dữ liệu dịch tễ về alen HLA-B*15.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 205 kết quả xét nghiệm định danh HLA locus B của người hiến tạng tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Thời gian nghiên cứu: Tháng 03/2022 đến tháng 03/2023.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu kết quả xét nghiệm định danh HLA locus B.

Cỡ mẫu:

Áp dụng công thức ước lượng một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \cdot \frac{p \cdot (1-p)}{d^2}$$

α: Xác suất sai lầm loại I (α = 0,05).

Z: Trị số từ phân phối chuẩn ($Z_{0,95}$= 1,96 với khoảng tin cậy 95%).

d: Sai số cho phép (d = 0,05).

p: Dựa vào nghiên cứu của Trần Ngọc Quế và cộng sự (2022) đã khảo sát tần số alen của các gen HLA-A, -B, -C và -DRB1 trên 3.750 đơn vị máu cuống rốn ở quần thể người Kinh Việt Nam, trong số các alen B*15 thì B15*:02 chiếm tỷ lệ cao nhất là 15,11% [7]. Do đó, chúng tôi chọn tỷ lệ

p = 0,1511 để tính cỡ mẫu. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu là 198 kết quả định danh HLA

locus B. Thực tế trong nghiên cứu này chúng tôi hồi cứu được 205 kết quả xét nghiệm phù hợp tiêu chuẩn chọn mẫu.

Thu thập dữ liệu: Tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy, mỗi tuần có khoảng 3-10 người người hiến tạng tiềm năng được chỉ định xét nghiệm định danh HLA locus B. Nghiên cứu hồi cứu tất cả các kết quả xét nghiệm định danh HLA locus B của các đối tượng trên. Loại trừ các kết quả không xác định được alen. Xét nghiệm định danh HLA locus B được thực hiện bằng kỹ thuật PCR-SSO (bộ kit PCR Qiagen) và phân tích kết quả SSO trên hệ thống Luminex LabScan 3D (bộ kit One Lambda).

Phân tích dữ liệu: Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel và Stata phiên bản 14.2.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm giới tính của đối tượng nghiên cứu (n=205)

Giới tính	n (%)
Nữ	101 (49,3)
Nam	104 (50,7)

Nhận xét: Tỷ lệ người hiến tạng là nam và nữ sấp xỉ nhau và lần lượt là 50,7% và 49,3%.

Bảng 2. Tần suất, tỷ lệ phần trăm các alen HLA locus B của người hiến tạng (n=205)

Alen locus B	Tần số	Tỷ lệ (%)
B*07	41	20,00
B*13	15	7,32
B*15	90	**43,90**
B*18	3	1,46
B*27	13	6,34
B*35	10	4,88
B*37	5	2,44
B*39	9	4,39
B*40	44	21,46
B*46	33	16,10
B*48	5	2,44
B*51	13	6,34
B*52	9	4,39
B*55	11	5,37
B*56	7	3,41
B*58	29	14,15

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy alen B*15 chiếm tỷ lệ cao nhất đối với locus B (43,9%). Tiếp theo là alen B*40, B*07, B*46 và B*58 với tỷ lệ lần lượt là 21,46%, 20%, 16,1% và 14,15%. Các alen còn lại chiếm tỷ lệ dưới 8%.

Bảng 3. Tần suất, tỷ lệ phần trăm các alen HLA-B*15 của người hiến tạng (n=205)

Alen HLA-B*15	Tần số	Tỷ lệ (%)
B*15:01	2	0,98
B*15:02	**57**	**27,80**
B*15:10	1	0,49
B*15:11	1	0,49
B*15:12	11	5,37
B*15:15	1	0,49
B*15:18	3	1,46
B*15:21	3	1,46
B*15:25	14	6,83
B*15:39	1	0,49

Nhận xét: Alen B*15:02 chiếm tỷ lệ cao nhất (27,8%), tiếp theo lần lượt là các alen B*15:25 và B*15:12 lần lượt là 6,83% và 5,37%. Các alen còn lại hầu hết chiếm tỷ lệ dưới 1%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã hồi cứu kết quả xét nghiệm định danh HLA locus B của 104 người hiến tạng là nam và 101 người hiến là nữ. Tỷ lệ nam và nữ trong nghiên cứu là sấp xỉ nhau và lần lượt là 50,7% và 49,3%. Tỷ lệ này cũng tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả Trần Ngọc Quế và cộng sự (2022) trên mẫu máu cuống rốn đại diện cho quần thể người Kinh Việt Nam [7].

Trong nghiên cứu có 85 alen khác nhau thuộc locus B được tìm thấy trong quần thể người hiến tạng tại bệnh viện Chợ Rẫy. Số lượng alen này ít hơn các nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế và cộng sự trên đối tượng người Kinh là 93 alen [7]. Mặc dù vậy, kết quả này vẫn cho thấy locus B có tính đa hình rất cao. Trong số 205 người hiến tạng thì có đến 90 người có mang alen B*15 chiếm tỷ lệ 43,9% và là cao nhất trong các alen thuộc locus B. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trên quần thể người Kinh Việt Nam (38,5 – 45,5%) [5, 7]. Các alen phổ biến tiếp theo tại locus B là B*40, B*07, B*46 và B*58 cũng tương đồng với các nghiên cứu trên. Như vậy, đối tượng người hiến tạng tại bệnh viện Chợ Rẫy có đặc điểm phân bố HLA-B tương đồng với quần thể người Kinh Việt Nam.

Trong số các alen B*15, alen B*15:02 có tần suất xuất hiện cao nhất với 27,8% người hiến tạng có mang alen này. Kết quả này cũng tương đồng với tần suất phân bố vượt trội của alen này ở các nhiều quần thể châu Á như Thái Lan và Trung Quốc [6, 8]. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu của Đỗ Minh Đức và cộng sự (11,88%), Trần Ngọc Quế và cộng sự (15,11%) [7] và Bạch Khánh Hoà và cộng sự (13,5%) [5]. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về cỡ mẫu và đặc điểm của quần thể nghiên cứu. Nghiên cứu này được thực hiện trên đối tượng người hiến tạng với đặc điểm là nhiều trường hợp người hiến tạng tiềm năng đều cùng có quan hệ huyết thống với người nhận. Do đó, tần suất xuất hiện một loại alen nhất định trong quần thể này có thể cao hơn so với cộng đồng. Như vậy, kết quả về tần suất mang alen B*15:02 này chỉ có giá trị trong quần thể người ghép tạng tại bệnh viện Chợ Rẫy trong một khoảng thời gian nhất định và không có tính đại diện cho các quần thể khác.

Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đã cho thấy việc mang alen HLA-B*15:02 là yếu tố làm tăng nguy cơ mắc hội chứng SJS/TEN do tác dụng phụ thuốc chống động kinh CBZ [2, 5]. Hội chứng SJS/TEN có nguy cơ tử vong cao. Tổ chức FDA Hoa Kỳ khuyến nghị nên xác định kiểu gen HLA-B*15:02 ở quần thể châu Á khi có nhu cầu sử dụng thuốc CBZ. Do đó, việc khảo sát tần suất xuất hiện alen B*15:02 trong nhiều quần thể khác nhau, trong đó có quần thể người hiến tạng sẽ làm phong phú thêm dữ liệu dịch tễ về alen này.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ người hiến tạng mang alen HLA-B*15 là 43,9% chiếm tỷ lệ cao nhất trong locus B. Trong đó, alen HLA-B*15:02 chiếm tỷ lệ cao nhất là 27,8%. Tần suất phân bố các alen HLA-B*15 phù hợp với các nghiên cứu khác ở quần thể người Kinh Việt Nam cũng như một số quần thể người châu Á.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tuyến Trần Quang, Phong Cao Phi, Công Nguyễn Hữu**, "Khảo sát mối liên quan giữa HLA-B*1502 và phản ứng da do thuốc chống động kinh", Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh, 2021, 25 (2), tr. 75- 81.
2. **Chang CC, et al**, "Association of HLA-B* 15:02 allelewith carbamazepine induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multiethnic Malaysian population", International Journal of Dermatology, 2011, 50 (2): p. 221-224.
3. **Chen P et al**, "Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*15:02 screening in Taiwan", New England Journal of Medicine, 2011, 364 (12): p.1126-1133.
4. **Do MD, Le LGH, Nguyen VT, Dang TN, Nguyen NH, Vu HA et al**, "High-Resolution HLA Typing of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 in Kinh Vietnamese by Using Next Generation Sequencing", Front Genet, 2020, 30 (11): p. 383.
5. **Hoa BK, Hang NT, Kashiwase K, Ohashi J, Lien LT, Horie T et al.,** "HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 Alleles and Haplotypes in the Kinh Population in Vietnam", Tissue Antigens, 2008, 71(2):127–34.
6. **Nakkam, N., Konyoung, P., Kanjanawart, S., Saksit, N., Kongpan, T., Khaeso, K., et al**, "HLA pharmacogenetic markers of drug hypersensitivity in a Thai population", Front. Genet. 2018, 9: 277.
7. **Que Tran Ngoc, Khanh Nguyen Ba, Khanh Bach Quoc, Son Chu Van, et al**, "Allele and Haplotype Frequencies of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 Genes in 3,750 Cord Blood Units From a Kinh Vietnamese Population", Frontiers in Immunology, 2022, 13:875283.
8. **Shen, Y., Cao, D., Li, Y., Kulski, J. K., Shi, L., Jiang, H., et al.** (2014), "Distribution of HLA-A, -B, and -C Alleles and HLA/KIR combinations in han population in China", J Immunol Res, 2014, 2014:565296.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG NGUYÊN HỆ HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) Ở NGƯỜI BỆNH SUY THẬN MẠN CHỜ GHÉP VÀ NGƯỜI DỰ KIẾN HIẾN THẬN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Đỗ Thanh Hòa[1], Vi Quỳnh Hoa[1], Quách Chính Nghĩa[1], Lê Xuân Hải[2]

TÓM TẮT

Số lượng người bệnh suy thận mạn ngày càng tăng gây ảnh hưởng lớn đến sức khỏe cộng đồng và là gánh nặng về kinh tế. Ghép thận là phương pháp điều trị tối ưu cho người bệnh suy thận mạn giai đoạn cuối. HLA đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch ghép mô tạng. Sự phù hợp HLA là một thách thức lớn đối với thải ghép trong ghép thận. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu mô tả đặc điểm HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) ở người bệnh suy thận mạn chờ ghép và người dự kiến hiến thận tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. 384 người bệnh được chẩn đoán suy thận mạn chờ ghép thận và 191 người dự kiến hiến thận tại Bệnh viện HN Việt Đức từ 01/01/2017 đến 31/12/2021, xét nghiệm định type HLA bằng phương pháp PCR-SSO sử dụng kit LABType^{TM} XR and CWD DNA của One Lambda. Nghiên cứu phân tích được 14 alen HLA-A, 23 alen HLA-B, 13 alen HLA-DRB1 ở nhóm suy thận mạn; và phân tích được 13 alen HLA-A, 21 alen HLA-B, 13 alen HLA-DRB1 ở nhóm dự kiến hiến thận. Các alen HLA có tần suất gặp cao là A*11, A*02, A*24, A*33, A*29, B*15, B*46, B*07, B*58, B*38, DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10. Các alen hiếm gặp là A*34, A*21, A*74, B*50, B*08, B*73, DRB1*01, DRB1*16, DRB1*08.

Từ khóa: Suy thận mạn, hiến thận, HLA, PCR-SSO.

SUMMARY

HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 ALLELE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AWAITING TRANSPLANTATION AND POTENTIAL KIDNEY DONORS AT VIETDUC UNIVERSITY HOSPITAL

The increasing prevalence of chronic renal failure disease has severe implications for public health and the economy. Kidney transplantation is an optimal treatment for end-stage renal disease. Human leukocyte antigens (HLA) matching is a major challenge for graft rejection in transplantation therapy. This retrospective and prospective cross-sectional descriptive study characterizes HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 alleles) in patients with chronic renal failure awaiting transplantation and potential kidney donors at VietDuc University Hospital. 384 chronic renal failure patients who were waitlisted to receive kidney transplants and 191 potential kidney donors from January 2017 to December 2021 were invited to participate in the study. HLA typing was performed using PCR-SSO One Lambda's LABType^{TM} XR and CWD DNA kit. The results of the study demonstrated that the most frequently occurring HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 alleles were A*11, A*02, A*24,

[1]*Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*
[2]*Viện Huyết học Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thanh Hòa
ĐT: 0349609006
Email: hoadt.vd@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 08/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

A*33, A*29, B*15, B*46, B*07, B*58, B*38, DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10. The rare alleles were A*34, A*21, A*74, B*50, B*08, B*73, DRB1*01, DRB1*16, DRB1*08.

Keywords: Chronic renal failure, kidney donor, HLA, PCR-SSO.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thận mạn (STM) là những bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận, kéo dài trên 3 tháng. Số lượng người bệnh STM ngày càng tăng gây ảnh hưởng lớn đến sức khỏe cộng đồng và là gánh nặng về kinh tế. STM giai đoạn cuối chờ ghép là bệnh STM giai đoạn V, đây là giai đoạn nặng nhất. Người bệnh STM giai đoạn cuối được chỉ định các phương pháp điều trị thay thế thận: thẩm phân phúc mạc, chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận. Trong đó, ghép thận đã chứng tỏ là phương pháp điều trị tối ưu.

Sự thành công của một ca ghép thận phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Trong đó, vai trò của miễn dịch là xuyên suốt quá trình trước và sau ghép. Kháng nguyên bạch cầu người (Human Leukocyte Antigen - HLA) đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bảo vệ miễn dịch của người. Sự không hòa hợp HLA có thể gây hoạt hóa tế bào T của người nhận; cùng lúc hoạt hóa tế bào B sản xuất kháng thể kháng HLA. Việc này dẫn đến thải ghép tế bào và qua trung gian kháng thể. Sự phù hợp HLA là một thách thức lớn đối với thải ghép trong ghép thận, tác động đến sự sống còn và chức năng của thận ghép. Phù hợp HLA liên quan đến số lượng HLA không hòa hợp (mismatchs) và sự hiện diện của kháng thể đặc hiệu kháng HLA người cho, và đó cũng là căn cứ để lựa chọn cặp cho – nhận thích hợp trước ghép và đưa ra phác đồ ức chế miễn dịch. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận 3 locus HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1 là 3 locus HLA có vai trò chính trong ghép thận[(1)].

Để tìm hiểu rõ hơn về đặc điểm kháng nguyên HLA ở người bệnh STM giai đoạn cuối chờ ghép và người dự kiến hiến thận, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Mô tả đặc điểm HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) ở người bệnh suy thận mạn chờ ghép và người dự kiến hiến thận tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

384 người bệnh được chẩn đoán STM chờ ghép thận và 191 người dự kiến hiến thận (DKHT) tại Bệnh viện HN Việt Đức từ 01/01/2017 đến 31/12/2021.

2.1.1. Nhóm suy thận mạn

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ BN có chẩn đoán STM chờ ghép thận

+ Có chỉ định làm xét nghệm định type HLA bằng kỹ thuật PCR-SSO

+ Dân tộc Kinh

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ BN có sử dụng heparin trong vòng 3 ngày trước khi lấy mẫu.

+ Không đủ hồ sơ bệnh án.

2.1.2. Nhóm dự kiến hiến thận

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Người hiến thận sống hoặc người hiến chết não có chẩn đoán dự kiến hiến thận

+ Có chỉ định làm XN định type HLA bằng kỹ thuật PCR-SSO

+ Dân tộc Kinh

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ BN có sử dụng heparin trong vòng 3 ngày trước khi lấy mẫu.

+ Không đủ hồ sơ bệnh án.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Truyền máu - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

2.3. Thời gian nghiên cứu: Từ 01/03/2021 đến 31/05/2022.

2.4. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu.

2.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu: Chọn mẫu không xác suất, mẫu thuận tiện. Tất cả BN được chẩn đoán STM chờ ghép và người DKHT tại Bệnh viện HN Việt Đức từ 01/01/2017 đến 31/12/2021, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

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

Mẫu bệnh phẩm DNA: được tách từ máu toàn phần chống đông EDTA, theo phương pháp cột spin sử dụng kit tách chiết DNA/RNA Isolation Kit của OMEGA.

Xét nghiệm định type HLA: bằng phương pháp PCR-SSO sử dụng kit LABType^{TM} XR and CWD DNA của One Lambda. Kết quả xét nghiệm được đọc bằng máy đọc Luminex LABScan 3D và phân tích kết quả bằng phần mềm HLA Fusion.

2.7. Quản lý và phân tích số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu và phân tích trên phần mềm IBM SPSS Statistics 20 và Excel.

Test kiểm định thống kê: Chi-square (χ^2), Fisher-exact. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

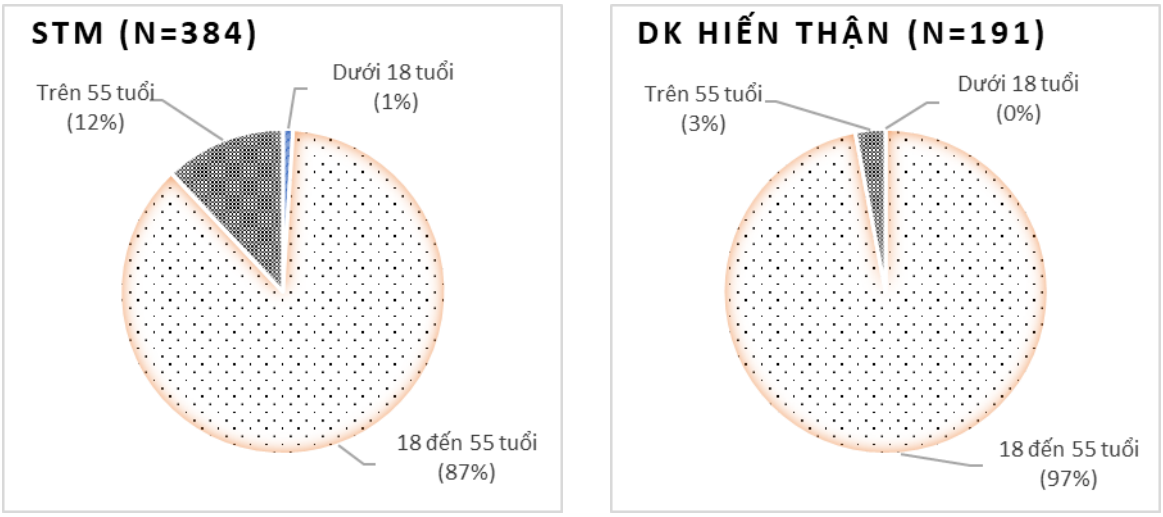
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm về tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm STM chờ ghép	Nhóm DKHT
Tuổi	Giá trị nhỏ nhất	13	18
	Giá trị lớn nhất	68	62
	Trung bình ± SD	40 ± 11	34 ± 9
	Trung vị	38	31
Giới	Tổng n (%)	384 (100,0)	191 (100,0)
	Nam n (%)	263 (68,5)	114 (59,7)
	Nữ n (%)	121 (31,5)	77 (40,3)
	p	p <0,001	0,007

Nhận xét: Nhóm STM chờ ghép có độ tuổi từ 13 đến 68 tuổi, độ tuổi trung bình là 40 tuổi. Nhóm DKHT có độ tuổi từ 18 đến 62 tuổi, độ tuổi trung bình là 34 tuổi. Ở cả 2 nhóm, tỷ lệ nam giới nhiều hơn nữ giới, có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



Biểu đồ 1: Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Độ tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất ở cả 2 nhóm STM chờ ghép và nhóm DKHT là từ 18-55 tuổi, với tỷ lệ lần lượt là 87% và 97%. Không có người DKHT dưới 18 tuổi.

Đặc điểm HLA ở người bệnh suy thận mạn chờ ghép thận và người dự kiến hiến thận

Bảng 2: Đặc điểm Alen HLA-A ở người bệnh STM chờ ghép và nhóm DKHT

Alen A	Tổng 2n (%)		Nhóm STM 2n (%)		Nhóm DKHT 2n (%)		p (χ^2)	p (Fisher-exact)
A*01	22	(1,9)	15	(2,0)	7	(1,8)	0,888	
A*02	304	(26,4)	195	(25,4)	109	(28,5)	0,255	
A*03	10	(0,9)	5	(0,7)	5	(1,3)		0,314
A*11	**351**	**(30,5)**	**252**	**(32,8)**	**99**	**(25,9)**	**0,017**	
A*21	1	(0,1)	1	(0,1)	0	(0,0)	-	-
A*24	191	(16,6)	130	(16,9)	61	(16,0)	0,681	
A*26	26	(2,3)	18	(2,3)	8	(2,1)	0,789	
A*29	94	(8,2)	67	(8,7)	27	(7,1)	0,334	
A*30	9	(0,8)	3	(0,4)	6	(1,6)		0,067
A*31	14	(1,2)	9	(1,2)	5	(1,3)		0,784
A*33	**116**	**(10,1)**	**67**	**(8,7)**	**49**	**(12,8)**	**0,030**	
A*34	3	(0,3)	1	(0,1)	2	(0,5)		0,258
A*68	5	(0,4)	3	(0,4)	2	(0,5)		0,669
A*74	4	(0,3)	2	(0,3)	2	(0,5)		0,604
Tổng	1150	(100,0)	768	(100,0)	382	(100,0)		

Nhận xét: Phân tích được 14 alen A ở nhóm STM chờ ghép và 13 alen A ở nhóm DKHT. Các alen có tỷ lệ gặp cao là A*11, A*02, A*24, A*33, A*29. Các alen ít gặp là A*34, A*21, A*74. Có sự khác biệt về tỷ lệ alen A*11, alen A*33 giữa 2 nhóm, p<0,05.

Bảng 3: Đặc điểm Alen HLA-B ở người bệnh STM chờ ghép và nhóm DKHT

Alen B	Tổng 2n(%)		Nhóm STM 2n (%)		Nhóm DKHT 2n (%)		p (χ^2)	p (Fisher-exact)
B*07	111	(9,7)	76	(9,9)	35	(9,2)	0,692	
B*08	2	(0,2)	2	(0,3)	0	(0,0)	-	-
B*13	55	(4,8)	32	(4,2)	23	(6,0)	0,165	
B*15	286	(24,9)	197	(25,7)	89	(23,3)	0,385	
B*18	19	(1,7)	11	(1,4)	8	(2,1)	0,407	
B*27	23	(2,0)	18	(2,3)	5	(1,3)	0,238	
B*35	50	(4,3)	34	(4,4)	16	(4,2)	0,852	
B*37	5	(0,4)	3	(0,4)	2	(0,5)		0,669
B*38	77	(6,7)	54	(7,0)	23	(6,0)	0,519	
B*39	**20**	**(1,7)**	**18**	**(2,3)**	**2**	**(0,5)**	**0,026**	
B*40	**75**	**(6,5)**	**58**	**(7,6)**	**17**	**(4,5)**	**0,045**	
B*44	**28**	**(2,4)**	**12**	**(1,6)**	**16**	**(4,2)**	**0,007**	
B*46	146	(12,7)	93	(12,1)	53	(13,9)	0,397	
B*48	11	(1,0)	7	(0,9)	4	(1,0)		0,760
B*50	1	(0,1)	0	(0,0)	1	(0,3)		0,332
B*51	53	(4,6)	36	(4,7)	17	(4,5)	0,857	
B*52	**18**	**(1,6)**	**8**	**(1,0)**	**10**	**(2,6)**	**0,043**	
B*54	26	(2,3)	20	(2,6)	6	(1,6)	0,267	
B*55	35	(3,0)	25	(3,3)	10	(2,6)	0,553	
B*56	20	(1,7)	15	(2,0)	5	(1,3)	0,431	
B*57	19	(1,7)	10	(1,3)	9	(2,4)	0,187	
B*58	**68**	**(5,9)**	**37**	**(4,8)**	**31**	**(8,1)**	**0,026**	
B*73	2	(0,2)	2	(0,3)	0	(0,0)	-	-
Tổng	1150	(100,0)	768	(100,0)	382	(100,0		

Nhận xét: Phân tích được 23 alen B ở nhóm STM, 21 alen B ở nhóm DKHT. Các alen có tỷ lệ gặp cao là B*15, B*46, B*07, B*40, B*58, B*38. Các alen ít gặp là B*50, B*08, B*73. Có sự khác biệt về tỷ lệ alen B*39, B*40, B*44, B*52, B*58 giữa 2 nhóm, p<0,05.

Bảng 4: Đặc điểm Alen HLA-DRB1 ở người bệnh STM chờ ghép và nhóm DKHT

Alen DRB1	Tổng 2n (%)		Nhóm STM 2n (%)		Nhóm DKHT 2n (%)		p (χ^2)	p (Fisher-exact)
DRB1*01	3	(0,3)	2	(0,3)	1	(0,3)		1,000
DRB1*03	45	(3,9)	25	(3,3)	20	(5,2)	0,103	
DRB1*04	103	(9,0)	74	(9,6)	29	(7,6)	0,253	
DRB1*07	**55**	**(4,8)**	**27**	**(3,5)**	**28**	**(7,3)**	**0,004**	

DRB1*08	35	(3,0)	25	(3,3)	10	(2,6)	0,553	
DRB1*09	134	(11,7)	84	(10,9)	50	(13,1)	0,284	
DRB1*10	93	(8,1)	60	(7,8)	33	(8,6)	0,628	
DRB1*11	48	(4,2)	31	(4,0)	17	(4,5)	0,741	
DRB1*12	**359**	**(31,2)**	**266**	**(34,6)**	**93**	**(24,3)**	**0,000**	
DRB1*13	52	(4,5)	32	(4,2)	20	(5,2)	0,411	
DRB1*14	74	(6,4)	51	(6,6)	23	(6,0)	0,687	
DRB1*15	116	(10,1)	71	(9,2)	45	(11,8)	0,179	
DRB1*16	33	(2,9)	20	(2,6)	13	(3,4)	0,445	
Tổng	1150	(100,0)	768	(100,0)	382	(100,0)		

Nhận xét: Phân tích được 13 alen DRB1 ở mỗi nhóm STM và nhóm DKHT. 5 alen có tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm là DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10. Các alen ít gặp là DRB1*01, DRB1*16, DRB1*08. Có sự khác nhau về tỷ lệ alen DRB1*12, DRB1*07 giữa 2 nhóm, với p<0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Nhóm STM chờ ghép: 384 BN được chẩn đoán là STM chờ ghép thận, có độ tuổi từ 13 đến 68 tuổi, trung bình là 40 tuổi. Trong đó, nhóm tuổi lao động từ 15 đến 55 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất 87%, nhóm trên 55 tuổi chiếm 12%, nhóm dưới 18 tuổi chiếm 1%. Điều đó cho thấy bệnh STM gây ảnh hưởng lớn đến cuộc sống BN và là gánh nặng kinh tế. Tỷ lệ nam giới mắc STM giai đoạn cuối chờ ghép (68,5%) nhiều hơn nữ giới (31,5%) có ý nghĩa thống kê với p<0,001 (Bảng 1). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của hầu hết các tác giả khác ở bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh viện 103, bệnh viện TW Huế [(2)(3)(4)].

Nhóm dự kiến hiến thận: 191 người tình nguyện đăng ký DKHT. Nhóm người DKHT có độ tuổi từ 18 đến 62 tuổi. Trong đó, nhóm từ 18 đến 55 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất 97%. Không có BN dưới 18 tuổi. Tỷ lệ nam giới đăng ký hiến thận (59,7%) nhiều hơn nữ giới (40,3%) có ý nghĩa thống kê với p<0,001 (Bảng 1). Kết quả này cũng tương đồng với những nghiên cứu khác [(2)(3)].

4.2. Đặc điểm HLA ở người bệnh suy thận mạn chờ ghép và người dự kiến hiến thận

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá đặc điểm HLA trên 384 BN STM chờ ghép và 191 người DKHT. Kết quả thể hiện ở Bảng 2, Bảng 3, Bảng 4.

Ở nhóm STM chờ ghép, phân tích được 14 alen HLA-A đó là A*01, A*02, A*03, A*11, A*21, A*24, A*26, A*29, A*30, A*31, A*33, A*34, A*68, A*74. Trong đó, 3 alen có tỷ lệ cao nhất lần lượt là A*11 (32,8%), A*02 (25,4%), A*24 (16,9%). Ở nhóm DKHT, phân tích được 13 alen HLA-A giống nhóm STM, không có alen A*21. 3 alen có tỷ lệ cao nhất (giống nhóm STM, tuy nhiên thứ tự khác nhau) lần lượt là A*02 (28,5%), A*11 (25,9%), A*24 (16,0%). Các alen ít gặp là A*34, A*21, A*74. Alen A*21 là alen hiếm gặp trong cộng đồng, số lượng người DKHT ít hơn so với nhóm STM chờ

ghép, nên khả năng bắt gặp A*21 ở nhóm STM cao hơn.

Ở nhóm STM chờ ghép, phân tích được 23 alen HLA-B đó là B*07, B*08, B*13, B*15, B*18, B*27, B*35, B*37, B*38, B*39, B*40, B*44, B*46, B*48, B*50, B*51, B*52, B*54, B*55, B*56, B*57, B*58, B*73. 5 alen có tỷ lệ cao nhất lần lượt là B*15 (25,7%), B*46 (12,1%), B*7 (9,9%), B*40 (7,6%), B*38 (7,0%). Ở nhóm DKHT, phân tích được 21 alen HLA-A giống nhóm STM, không có alen B*08, B*73. 6 alen có tỷ lệ cao nhất lần lượt là B*15 (23,3%), B*46 (13,9%), B*07 (9,2%), B*58 (8,1%), B*13 (6,0%), B*38 (6,0%). Các alen ít gặp là B*50, B*08, B*73. Số lượng người DKHT ít hơn so với nhóm STM chờ ghép, nên khả năng bắt gặp B*08, B*73 ở nhóm DKHT càng hiếm hơn so nhóm STM do số lượng người DKHT ít hơn nhiều so với số lượng người bệnh chờ ghép.

Ở cả 2 nhóm STM và DKHT phân tích được 13 alen HLA-DRB1 giống nhau là DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15, DRB1*16. 5 alen có tỷ lệ cao nhất ở nhóm STM lần lượt là DRB1*12 (34,6%), DRB1*09 (10,9%), DRB1*04 (9,6%), DRB1*15 (9,2%), DRB1*10 (7,8%). 5 alen có tỷ lệ cao nhất ở nhóm DKHT lần lượt là DRB1*12 (24,3%), DRB1*09 (13,1%), DRB1*15 (11,8%), DRB1*10 (8,6%), DRB1*04 (7,6%). Các alen ít gặp là DRB1*01, DRB1*16, DRB1*08.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của một số tác giả khác ở 3 miền Việt Nam: Phạm Lê Nhật Minh và cộng sự (2020, Bệnh viện Chợ Rẫy) [2], Nguyễn Thị Hảo và cộng sự (2018, Bệnh viện TW Huế) [4], Bùi Văn Mạnh và Lê Xuân Hải (2013, Bệnh viện 103) [3]. Các nghiên cứu đưa ra một số alen phổ biến hay gặp là A*11, A*02, A*24, B*15, B*46, B*07, B*40, DRB1*12, DRB1*09, DRB1*15. Các alen hiếm gặp như là A*34, A*21, A*74, B*50, B*08, B*73, DRB1*01, DRB1*16, DRB1*08. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là người Kinh đến từ nhiều tỉnh thành 3 miền trên cả nước. Số lượng alen phân tích được và tỷ lệ bắt gặp mỗi alen khác nhau giữa các nghiên cứu có thể là do cỡ mẫu đối tượng nghiên cứu khác nhau. Các alen A*11, A*02, B*15, B*46, DRB1*12, DRB1*09 cũng là những alen phổ biến ở Việt Nam và khu vực châu Á [5].

Chúng tôi có khảo sát về sự khác biệt tần suất bắt gặp các alen giữa 2 nhóm STM và DKHT. Kết quả nghiên cứu có sự khác biệt về tỷ lệ alen A*11, A*33, B*39, B*40, B*44, B*52, B*58, DRB1*12, DRB1*07 giữa 2 nhóm STM và DKHT, $p<0,05$. Cụ thể ở nhóm STM tỷ lệ các alen A*11, B*39, B*40, DRB1*12 nhiều hơn; tỷ lệ các alen A*33, B*44, B*52, B*58, DRB1*07 ít hơn so với nhóm DKHT. Một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới có báo cáo về mối liên quan giữa HLA và bệnh suy thận mạn. Nghiên cứu đưa ra dự đoán một số alen HLA có thể là yếu tố nguy cơ hoặc yếu tố bảo vệ đối với bệnh STM. Nghiên cứu của Hilmi Kodaz và cộng sự (2017, Thổ Nhĩ Kỳ) trên 156 người bệnh STM giai đoạn cuối và 216 người khỏe mạnh kết luận sự phân bố HLA ở bệnh nhân STM và người khỏe mạnh là khác nhau: HLA B*40, HLA C*04, DRBB1*12

nhiều hơn, HLA B*52 và HLA B*58 ít hơn so với nhóm người khỏe mạnh [6]. Nghiên cứu của Lin-Nan Shao và cộng sự (2017, Trung Quốc) kết luận kháng nguyên HLA-DRB1*12 có thể là yếu tố dự báo có giá trị tiềm năng để đánh giá nguy cơ mắc bệnh STM giai đoạn cuối trong quần thể người Hán ở Đại Liên [7]. Các nghiên cứu trên cho các kết quả rất khác nhau trên cỡ mẫu không lớn. Việc chọn nhóm chứng đối với nghiên cứu bệnh chứng này rất phức tạp, nó phụ thuộc vào nhiều yếu tố: kết quả HLA đặc trưng quần thể người; nguyên nhân dẫn đến bệnh STM đa dạng, phức tạp và phần lớn là bệnh thứ phát sau bệnh toàn thân (như: đái tháo đường, bệnh tự miễn, tăng huyết áp, bệnh thận do thuốc...), quá trình điều trị của người bệnh từ khi phát hiện bệnh. Do vậy, để đưa ra được kết luận mối liên quan giữa HLA và bệnh STM cần có một nghiên cứu với cỡ mẫu đủ lớn, đa dạng trên nhiều quần thể người, loại trừ được nguyên nhân bệnh thứ phát. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể là số liệu tham khảo cho các nghiên cứu mở rộng đánh giá mối liên quan giữa HLA và bệnh STM sau này.

Sự hòa hợp HLA là một trong những yêu cầu trong ghép thận, để đảm bảo chức năng tạng ghép được bảo tồn dài hạn. Trước đây, kháng nguyên HLA tương thích là điều kiện thực hiện cấy ghép. Tuy nhiên, với tình trạng khan hiếm tạng hiện nay, người ta đã thực hiện ghép thận cho những người không có tương thích HLA. Do tạng ghép được lấy từ nguồn cho không cùng huyết thống, mức độ hòa hợp HLA rất đa dạng, từ mức có một hay nhiều kháng nguyên hòa hợp cho đến không có kháng nguyên hòa hợp nào. Với sự ra đời của các thuốc ức chế miễn dịch mới, kết quả ghép thận ngày càng được cải thiện. Nghiên cứu của tác giả Hà Phan Hải An và cộng sự tiến hành phân tích kết quả 90 BN ghép thận từ người cho sống (70% không cùng huyết thống) và người cho chết não có mức độ hòa hợp HLA khác nhau từ không hòa hợp đến chỉ hòa hợp lớp I hoặc lớp II, dùng phác đồ ức chế miễn dịch 3 loại thuốc (prednisolon, ức chế calcineurin, mycophenolate mofetil). Nghiên cứu đưa ra kết luận chưa có khác biệt về tình trạng chức năng thận ghép ở người bệnh nhận thận có mức độ hòa hợp HLA khác nhau sau ghép 18 tháng [8]. Hòa hợp HLA không còn là điều kiện tiên quyết của ghép thận thành công nhưng kết quả ghép sẽ tốt hơn nếu hòa hợp cao và tốt nhất là không có sự khác biệt HLA giữa người cho và người nhận. Hòa hợp HLA giúp giảm tác dụng phụ đi kèm của việc dùng thuốc ức chế miễn dịch để điều trị các đợt thải ghép cấp hoặc mạn, đặc biệt là biến chứng nhiễm trùng; hòa hợp HLA giảm nguy cơ hình thành kháng thể đặc hiệu người cho (Donor-Specific Antibodies) và cho phép ghép lại ở những người bệnh mẫn cảm hoặc ở những người bệnh trẻ tuổi. Sau ghép thận kém hòa hợp, người bệnh có thể bị mẫn cảm cao và phải chờ đợi nhiều năm để tìm kiếm người cho phù hợp. Vì vậy, dự phòng hình thành kháng thể luôn là biện pháp tốt nhất.

V. KẾT LUẬN

Nhóm STM phân tích được 14 alen HLA-A, 23 alen HLA-B, 13 alen HLA-DRB1. Nhóm DKHT phân tích được 13 alen HLA-A, 21 alen HLA-B, 13 alen HLA-DRB1. Các alen HLA có tần suất gặp cao là

A*11, A*02, A*24, A*33, A*29, B*15, B*46, B*07, B*58, B*38, DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10. Các alen hiếm gặp là A*34, A*21, A*74, B*50, B*08, B*73, DRB1*01, DRB1*16, DRB1*08.

Bước đầu ghi nhận có sự khác biệt về tần suất gặp alen HLA A*11, A*33, B*40, B*58, DRB1*12 giữa 2 nhóm STM chờ ghép và DKHT (p<0,05).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Raja Rajalingam, Qiuheng Zhang, J. Michael Cecka, and Elaine F. Reed** (2016), Transplant Immunology. Chapter 5. Major histocompatibility complex, John Wiley & Sons, Ltd.
2. **Phạm Lê Nhật Minh và cs** (2020). Nghiên cứu tần suất kiểu hình kháng nguyên bạch cầu người (HLA) của người cho thận và nhận thận không cùng huyết thống. Tạp Chí Học Việt Nam, 489(Số 2/tháng 4), 219–225.
3. **Lê Xuân Hải, Bùi Văn Mạnh** (2013). **N**ghiên cứu tần suất kiểu hình Hla ở bệnh nhân dư tuyển ghép thận và người dự tuyển hiến thận tại bện viện 103. Tạp Chí Học Việt Nam, Tháng 8-Số đặc biệt(409), 453–457.
4. **Nguyễn Thị Hảo** (2018). Nghiên cứu đặc điểm HLA ở bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại Bệnh viện TW Huế. Học Việt Nam, 466(Số đặc biệt), 621–627.
5. **Que T.N., Khanh N.B., Khanh B.Q., et al.** (2022). Allele and Haplotype Frequencies of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 Genes in 3,750 Cord Blood Units From a Kinh Vietnamese Population. Front Immunol, 13, 875283.
6. **Kodaz H.** (2017). Association Between Human Leukocyte Antigen (HLA) With Chronic Renal Disease. Eurasian J Med Investig.
7. **Shao L.-N., Yang Y., Zhang S.-T., et al.** (2018). Association between the polymorphism of HLA and ESRD in Dalian Han population located in north of China. Immunol Invest, 47(2), 212–219.
8. **Hà Phan Hải An và cs** (2012). Ảnh hưởng của mức độ hòa hợp HLA lên chức năng thận ghép sau 18 tháng ghép thận. Tạp Chí Nghiên Cứu Học, Phụ trương 80(3B), 28–33.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THỂ KHÁNG HLA Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN CHỜ GHÉP TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Đỗ Thanh Hòa[1], Vi Quỳnh Hoa[1], Quách Chính Nghĩa[1], Lê Xuân Hải[2]

TÓM TẮT

Kháng thể kháng HLA có ảnh hưởng lớn đến vấn đề thải ghép trong ghép thận thông qua phản ứng miễn dịch. Bệnh nhân suy thận mạn chờ ghép có kháng thể kháng HLA đặc hiệu người hiến là chống chỉ định ghép trừ khi họ đã được giải mẫn cảm và tìm được người hiến phù hợp. Nghiên cứu mô tả đặc điểm kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân suy thận mạn chờ ghép tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. 361 bệnh nhân được chẩn đoán suy thận mạn chờ ghép tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ 01/01/2017 đến 31/12/2021. Xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng HLA (tiền mẫn cảm) bằng phương pháp LabScreen PRA Luminex One Lambda. Xét nghiệm định danh kháng thể đặc hiệu kháng HLA người cho (DSA) bằng phương pháp Single Antigen Beads (SAB) Luminex One Lambda. Tỷ lệ tiền mẫn cảm dương tính ở bệnh nhân suy thận mạn chờ ghép là 22,4%. Tỷ lệ dương tính ở nữ giới nhiều hơn ở nam giới, với p<0,05. Mức độ phản ứng %PRA từ 10% đến 50% chiếm tỷ lệ nhiều nhất ở cả 2 class I và class II. Mức độ %PRA >80% ở class I và class II lần lượt là 12,7% và 17,8%. Kháng thể kháng HLA hay gặp là A66, A2, A43, A68, A69, B57, B58, B39, B27, B44, B45, DR14, DR4, DR51, DR7, DQ7, DQ8, DP13, Cw17, Cw7.

Từ khóa: suy thận mạn, kháng thể kháng HLA, PRA, Single Antigen Beads.

SUMMARY

ANTI-HLA ANTIBODIES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AWAITING TRANSPLANTATION AT VIETDUC UNIVERISTY HOSPITAL

Anti-HLA antibodies is associated with rejection in kidney transplantation through immune response. The presence of donor-specific antibodies against HLA before kidney transplantation has been considered a contraindication to transplantation unless the patients have been desensitized. This retrospective and prospective cross-sectional descriptive study characterizes anti-HLA antibodies in patients with chronic renal failure awaiting transplantation at VietDuc University Hospital. 361 chronic renal failure patients who were waitlisted to receive kidney transplants from January 2017 to December 2021 were invited to participate in the study. The test detects anti-HLA antibodies using LabScreen PRA Luminex One Lambda method. Donor anti-HLA specific antibody (DSA) identification test using the Single Antigen Beads (SAB) Luminex One Lambda method. 22.4% were PRA positive. The PRA-positive was significantly higher in females than in males (p < 0.05). The %PRA level of 10% to 50% in both Class I and Class II

[1]*Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*
[2]*Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thanh Hòa
Điện thoại: 0349609006
Email: hoadt.vd@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 25/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

was the most. The %PRA level >80% in Class I and Class II was 12,7% and 17,8%, respectively. Common anti-HLA antibodies are A66, A2, A43, A68, A69, B57, B58, B39, B27, B44, B45, DR14, DR4, DR51, DR7, DQ7, DQ8, DP13, Cw17, Cw7.

Keywords: chronic kidney failure, anti-HLA antibodies, PRA, Single Antigen Beads.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vấn đề lớn liên quan đến thành bại của mỗi ca ghép tế bào gốc hay ghép mô tạng là vấn đề thải ghép. Hai cơ chế chính dẫn đến thải ghép là 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 kháng thể kháng HLA. Bệnh nhân STM chờ ghép có kháng thể kháng HLA (tiền mẫn cảm dương tính) phải chờ đợi thời gian dài hơn mới được ghép so với bệnh nhân không mẫn cảm, vì phải chờ người hiến phù hợp HLA [1].

Phù hợp HLA trong ghép thận liên quan đến số lượng HLA không hòa hợp (mismatchs) và sự hiện diện của kháng thể đặc hiệu kháng HLA người cho, là căn cứ để lựa chọn cặp cho – nhận thích hợp trước ghép và đưa ra phác đồ ức chế miễn dịch. Người nhận có kháng thể đặc hiệu kháng HLA người cho (DSA) trước ghép là một yếu tố nguy cơ gây thải ghép tối cấp hoặc cấp. Xuất hiện kháng thể kháng HLA đặc hiệu người hiến ở bệnh nhân bị mẫn cảm là chống chỉ định ghép trừ khi họ đã được giải mẫn cảm. Đối với bệnh nhân bị mẫn cảm, cần người hiến tương hợp tốt về mặt kháng nguyên. Do đó, bắt buộc tầm soát những kháng thể này trước ghép. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: "Mô tả đặc điểm kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân suy thận mạn chờ ghép tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

361 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán suy thận mạn (STM) chờ ghép tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ 01/01/2017 đến 31/12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ BN có chẩn đoán STM chờ ghép.

+ Có chỉ định làm xét nghiệm (XN) tiền mẫn cảm (Panel Reactive Antibody - PRA hoặc Single Antigen Beads - SAB) trên hệ thống Luminex.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đủ hồ sơ bệnh án.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Truyền máu - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

Thời gian nghiên cứu: Từ 01/03/2021 đến 31/05/2022.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu: Sử dụng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện. BN được chẩn đoán STM chờ ghép tại Bệnh viện HN Việt Đức từ 01/01/2017 đến 31/12/2021, đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và không thuộc các tiêu chuẩn loại trừ thì được chọn vào nghiên cứu.

***Công thức tính cỡ mẫu*:** ước lượng một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu;

p: tỷ lệ kháng nguyên HLA tại một cộng đồng (ước tính từ một nghiên cứu trước đó),

Δ: Khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu (p) và tỷ lệ của quần thể (P),

α: Mức ý nghĩa thống kê (được quy ước bởi người nghiên cứu),

Z1-α/2 : Giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị α được chọn.

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

Mẫu bệnh phẩm: Huyết thanh.

Xét nghiệm kháng thể (KT) kháng HLA (XN tiền mẫn cảm): phát hiện KT kháng HLA bằng phương pháp LabScreen PRA Luminex One Lambda, định danh KT đặc hiệu kháng HLA người cho (Donor Specific Antibodies - DSA) bằng phương pháp Single Antigen Beads (SAB) Luminex One Lambda. Kết quả XN được đọc bằng máy đọc Luminex LABScan 3D và phân tích kết quả bằng phần mềm HLA Fusion. Kết quả PRA: Âm tính hoặc Dương tính (thể hiện bằng %PRA). Kết quả DSA: Âm tính hoặc Dương tính (được thể hiện bằng định danh KT kháng HLA và MFI (cường độ huỳnh quyang trung bình) tương ứng mỗi KT. Chúng tôi chọn giá trị cut-off MFI ghi nhận sự xuất hiện KT kháng HLA có ý nghĩa trong ghép thận là 1000).

2.4. Quản lý và phân tích số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu và phân tích trên phần mềm IBM SPSS Statistics 20 và Excel.

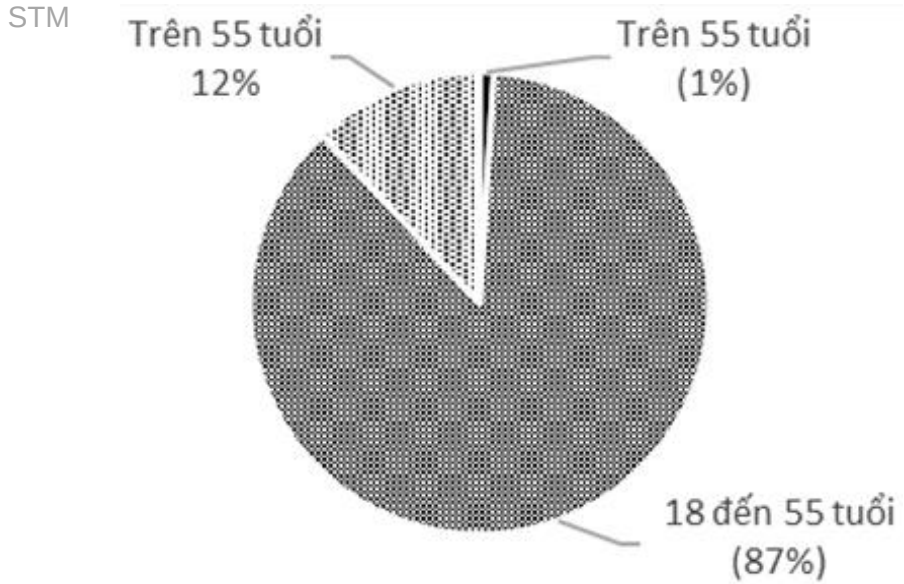
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm về tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm STM chờ ghép
Tuổi	Giá trị nhỏ nhất	13
	Giá trị lớn nhất	68
	Trung bình ± SD	40 ± 11
Giới	Tổng n (%)	361 (100,0)
	Nam n (%)	248 (68,7)
	Nữ n (%)	113 (31,3)
	p	**p <0,001**

Nhận xét: Nhóm STM chờ ghép có độ tuổi từ 13 đến 68 tuổi, độ tuổi trung bình là 40 tuổi. Tỷ lệ nam giới nhiều hơn nữ giới, có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



Biểu đồ 1: Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu (n=361)

Nhận xét: Độ tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất là từ 18-55 tuổi, với tỷ lệ lần lượt là 87%.

3.2. Đặc điểm kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân suy thận mạn chờ ghép thận

Bảng 2: Đặc điểm tiền mẫn cảm ở bệnh nhân STM chờ ghép (n= 361)

Tiền mẫn cảm	n	Tỷ lệ (%)
Tổng	361	100,0
Âm tính	280	77,6
Dương tính	81	22,4

Nhận xét: Tỷ lệ tiền mẫn cảm dương tính ở BN STM chờ ghép là 22,4%.

Bảng 3: Đặc điểm tiền mẫn cảm theo giới (n=361)

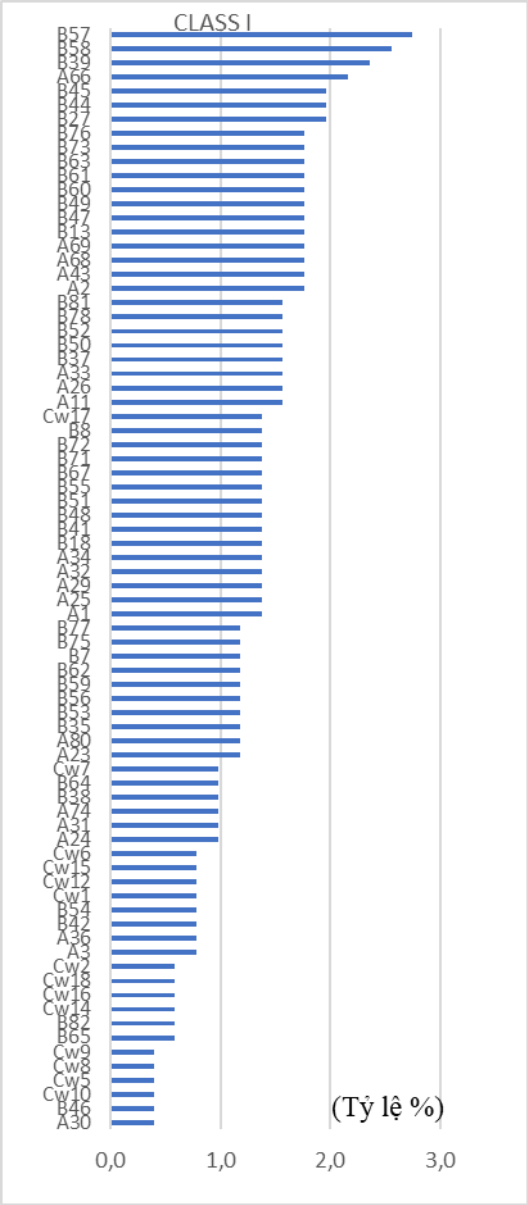
Giới	Tổng	Tiền mẫn cảm Âm tính	Tiền mẫn cảm Dương tính	p
Nữ n (%)	113 (100%)	77 (68%)	36 (32%)	**0,004**
Nam n (%)	248 (100%)	203 (82%)	45 (18%)	

Nhận xét: Tỷ lệ tiền mẫn cảm dương tính ở BN nữ là 32%, nhiều hơn tỷ lệ tiền mẫn cảm dương tính ở BN nam, p<0,05.

Bảng 4: Mức độ phản ứng với bộ panel (PRA) của Class I và Class II ở nhóm tiền mẫn cảm dương tính (n=81)

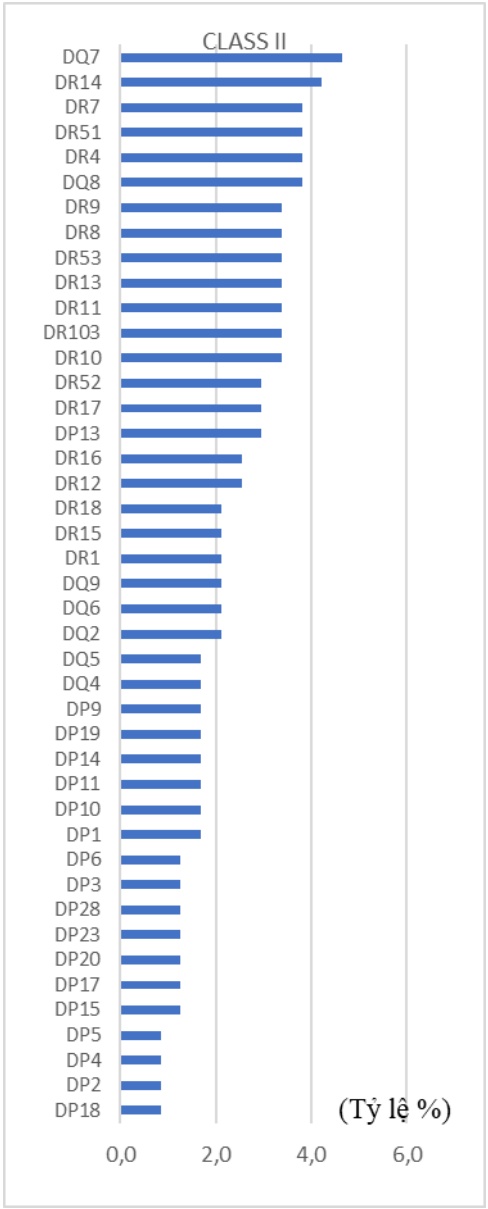
%PRA	Class I (n=81)	Class II (n=81)
0 < %PRA ≤ 10	12 (19,0)	4 (8,9)
10 < %PRA ≤ 50	35 (55,6)	21 (46,7)
50 < %PRA ≤ 80	8 (12,7)	12 (26,7)
%PRA > 80	8 (12,7)	8 (17,8)
Tổng n (%)	63 (100,0)	45 (100,0)

Nhận xét: Mức độ phản ứng %PRA từ 10% đến 50% chiếm tỷ lệ nhiều nhất đối với cả 2 class I và class II.



Biểu đồ 2: Tỷ lệ KT kháng HLA lớp I ở BN STM chờ ghép, phân tích được bằng phương pháp Single Antigen Beads (n=28)

Nhận xét biểu đồ 2: Kháng thể kháng HLA-A có tỷ lệ cao (hay gặp) là A66, A2, A43, A68, A69. Kháng thể kháng HLA-B có tỷ lệ cao (hay gặp) là B57, B58, B39, B27, B44, B45. Kháng thể kháng HLA-C có tỷ lệ cao (hay gặp) là Cw17, Cw7.



Biểu đồ 3: Tỷ lệ KT kháng HLA lớp II ở BN STM chờ ghép, phân tích được bằng phương pháp Single Antigen Beads (n=28)

Nhận xét biểu đồ 3: Kháng thể kháng HLA-DR có tỷ lệ cao (hay gặp) là DR14, DR4, DR51, DR7. Kháng thể kháng HLA-DQ có tỷ lệ cao (hay gặp) là DQ7, DQ8. Kháng thể kháng HLA-DP có tỷ lệ cao (hay gặp) là DP13.

Bảng 5: Đối chiếu kết quả PRA với kết quả SAB (n=28)

Kết quả PRA class I	**Kết quả SAB class I**		**Kết quả PRA class II**	**Kết quả SAB class II**	
Âm tính (n=5)	Âm tính	2	Âm tính (n=12)	Âm tính	7
	Dương tính	3		Dương tính	5
Dương tính (n=23)	Âm tính	0	Dương tính (n=16)	Âm tính	0
	Dương tính	23		Dương tính	16

Nhận xét:

Class I: Trong 5 mẫu PRA class I âm tính, có 3/5 mẫu làm SAB class I có kết quả dương tính. Trong 23 mẫu PRA class I dương tính, có 23/23 mẫu làm SAB class I có kết quả dương tính.

Class II: Trong 12 mẫu PRA class II âm tính, có 5/12 mẫu làm SAB class II có kết quả dương tính. Trong 16 mẫu PRA class II dương tính, có 16/16 mẫu làm SAB class II có kết quả dương tính.

Bảng 6: Phân tích một số trường hợp tiền mẫn cảm cụ thể

Trường hợp	**%PRA**	**Số lượng kháng thể phát hiện được bằng SAB**	**MFI kháng thể phát hiện được**		**Tỷ lệ dương tính giả của kháng thể định hướng theo PRA**
			MFI min	**MFI max**	
Case 1	0	27	1960	7021	0
Case 2	95	28	1030	2604	59
Case 3	9	11	1179	11851	0
Case 4	6	17	1010	2222	100

Nhận xét:

Case 1: có kết quả PRA âm tính (%PRA: 0), SAB dương tính (phát hiện 27 kháng thể). MFI của các kháng thể từ 1960 đến 7021.

Case 2: có %PRA rất cao (95 %), tỷ lệ dương tính giả của kháng thể phát hiện bằng pp PRA là 59%. MFI của các kháng thể (định danh bằng phương pháp SAB) từ 1030 đến 2604.

Case 3: có %PRA rất thấp (9 %), giá trị MFI lớn nhất của kháng thể đo được rất cao, lên đến 11851.

Case 4: có %PRA là 6%, tất cả các kháng thể định hướng theo phương pháp PRA đều dương tính giả (tỷ lệ dương tính giả 100%). Kháng thể dương tính đúng (phát hiện bằng phương pháp SAB) có MFI từ 1010 đến 2222.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

361 BN được chẩn đoán là STM giai đoạn cuối chờ ghép thận, có độ tuổi từ 13 đến 68 tuổi, trung bình là 40 tuổi. Trong đó, nhóm tuổi lao động từ 15 đến 55 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất 87%, cho thấy bệnh STM gây ảnh hưởng lớn đến cuộc sống bệnh nhân và vấn đề kinh tế. Tỷ lệ nam giới mắc STM giai đoạn cuối chờ ghép (68,7%) nhiều hơn nữ giới (31,3%) có ý nghĩa thống kê với p<0,001 (Bảng 1). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của các tác giả khác ở bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh viện Trung Ương Huế [2], [3].

Đặc điểm kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân suy thận mạn chờ ghép thận

Xét nghiệm PRA (The Panel-Reactive Antibody) là một xét nghiệm sàng lọc phát hiện KT kháng HLA hiện diện trong huyết thanh bệnh nhân, bằng cách tính tỷ lệ phản ứng với một danh sách (panel) kháng nguyên bạch cầu người (HLA) biết trước. PRA cao thường gặp ở những BN có tiền sử tiếp xúc với kháng nguyên không phải tự nhân thông qua truyền máu, nhiễm trùng, ghép tạng trước đó, phụ nữ mang thai sinh đẻ. Tỷ lệ tiền mẫn cảm dương tính ở bệnh nhân STM chờ ghép trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,4% (Bảng 2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ tiền mẫn cảm dương tính ở BN nữ (32%) nhiều hơn tỷ lệ tiền mẫn cảm dương tính ở BN nam giới (18%), p<0,05 (Bảng 3), phù hợp với hầu hết các nghiên cứu khác trên cả BN chờ ghép thận, ghép tạng khác hay ghép tế bào gốc tạo máu [2], [4].

Mức độ %PRA đã được sử dụng rộng rãi để xác định tình trạng mẫn cảm của BN chờ ghép. %PRA được đánh giá từ 0% đến 100%. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, %PRA từ 10% đến 50% đối với class I và class II là nhóm chiếm tỷ lệ nhiều nhất. %PRA từ 50% đến 80% đối với class I và class II lần lượt là 12,7% và 26,7%. %PRA > 80% đối với class I và class II lần lượt là 12,7% và 17,8% (Bảng 4). %PRA lớn nhất phân tích được lên đến 100% và BN dương tính cả 2 class I và II, có nghĩa BN phản ứng với toàn bộ kháng thể của bộ panel. Có nhiều cuộc tranh luận về ngưỡng %PRA nào nên được coi là "rủi ro cao". Nghiên cứu của H.Nguyen và cộng sự (2014) chỉ ra rằng BN nhận thận có %PRA>50% có nhiều nguy cơ thải ghép cấp tính cao hơn đáng kể nhóm BN có %PRA lần lượt là <10% và 10-50% [5]. BN có %PRA>80% được coi là rất cao và rất khó tìm được người hiến có đọ chéo âm tính [6]. Cho dù có những rủi ro này thì các BN chờ có PRA cao không nên bị loại trừ khỏi danh sách chờ đợi, vì BN được kéo dài thời gian sống sau ghép thận và chất lượng cuộc sống được cải thiện nhiều. Nghiên cứu của KW Jun và cộng sự (2015) khảo sát tác động của mức độ PRA (PRA=0, PRA<50%, PRA>50%) trước khi ghép thận đối với việc thải ghép và thời gian sống của thận sau ghép ở những BN có kết quả đọ chéo âm tính (CXM) và không có KT đặc hiệu người hiến (DSA), BN có PRA dương tính được giải mẫn cảm rituximab trước ghép, đưa ra kết quả: mức PRA trước ghép không ảnh hưởng đến khả năng sống sót của thận ghép [7]. Hiện nay, các đặc hiệu của KT kháng HLA có thể được xác định chính xác hơn, nên rõ ràng tính đặc hiệu chứ không phải %PRA sẽ xác định nguy cơ lâm sàng. Đặc hiệu KT góp phần đánh giá rủi ro. Lượng KT đặc hiệu cao hơn có thể gây ra các bất lợi lâm sàng ngắn hạn (như thải ghép cấp liên quan kháng thể), trong khi lượng KT đặc hiệu thấp hơn có thể liên quan đến phản ứng muộn hoặc phản ứng tăng dần gây ra các biểu hiện cấp tính về sau nếu bị kích thích bởi kháng nguyên từ người hiến. Ngay cả %PRA 5% cũng gây ra nguy cơ đáng kể nếu có KT đặc hiệu người cho. Ngược lại, bằng cách loại bỏ các KT đặc hiệu chính xác, có thể tránh được người hiến không phù hợp ở những BN PRA cao, và mong đợi kết quả ghép lâu dài như những BN tiền mẫn cảm âm tính. %PRA có liên quan nhưng nên được hiểu là ước tính phần trăm người hiến mà BN có KT đặc hiệu. Do đó, nó đại diện cho khả năng đọ chéo dương tính, chứ không phải là nguy cơ xảy ra phản ứng miễn dịch. Do vậy, các BN trong danh sách chờ có kết quả TMC dương tính nên được khuyến nghị làm XN DSA.

Xét nghiệm tiền mẫn cảm PRA bằng phương pháp LabScreen PRA Luminex One Lambda ngoài việc cho biết %PRA còn định hướng dự đoán được các kháng thể HLA xuất hiện trong huyết thanh. Tuy nhiên, vì mỗi hạt Beads có gắn nhiều kháng nguyên nên độ đặc hiệu không cao, có thể đọc những KT dương tính giả (bắt nhầm hơn bỏ sót) hoặc không phát hiện được nếu KT phản ứng yếu. Ngày nay, với sự phát triển của kỹ thuật XN, Bệnh viện HN Việt Đức đang áp dụng xét nghiệm DSA bằng phương pháp Single Antigen Beads (SAB) Luminex One Lambda với mỗi hạt Beads chỉ gắn 1 kháng nguyên nên có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Ngoài ra, còn xác định được MFI của mỗi kháng thể. Với nhiều ưu điểm vượt trội, tuy nhiên xét nghiệm Single Antigen Beads với giá thành cao, nên chỉ định vẫn còn hạn chế cho bệnh nhân STM ở Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi phân tích kết quả định danh kháng thể kháng HLA bằng phương pháp Single Antigen Beads (SAB) Luminex One Lambda trên 28 bệnh nhân đã có kết quả LabScreen PRA Luminex One Lambda dương tính. Kháng thể phổ biến (tỷ lệ xuất hiện cao) kháng HLA lớp I là A2, A43, A68, A69, B57, B58, B39, B27, B44, B45, A66. Kháng thể phổ biến (hay gặp) kháng HLA lớp II là DQ7, DQ8, DR14, DR4, DR51, DR7, DP13 (Biểu đồ 2, Biểu đồ 3).

Chúng tôi so sánh kết quả %PRA và SAB của các BN để làm rõ hơn những ưu điểm của phương pháp Single Antigen Beads (Bảng 5). Có 3/5 mẫu PRA class I âm tính nhưng kết quả SAB dương tính. Có 5/12 mẫu PRA class II âm tính nhưng kết quả SAB dương tính. Các mẫu PRA dương tính thì đều có kết quả SAB dương tính. Chúng tôi cũng phân tích sự khác biệt rõ hơn thông qua một số case cụ thể (Bảng 6). Có sự khác biệt này là sự khác nhau về cấu tạo hạt Beads của 2 phương pháp: Phương pháp PRA gắn nhiều kháng nguyên trên 1 hạt Beads, phương pháp SAB chỉ 1 kháng nguyên gắn trên 1 hạt Beads. Điều này làm tăng khả năng phát hiện KT, và tăng tính đặc hiệu của xét nghiệm. Sự thay đổi KT trong huyết thanh của BN khác nhau tại các thời điểm khác nhau, hoặc phụ thuộc vào điều trị giải mẫn cảm. Để nhận xét các case BN trên, chúng tôi đã loại trừ được yếu tố thời gian. Phương pháp SAB được chỉ định ngay sau PRA dương tính một vài ngày. Để đánh giá chính xác độ đặc hiệu, độ nhạy của mỗi phương pháp cần có nghiên cứu cụ thể trên cỡ mẫu lớn. Tuy nhiên, qua đây, chúng tôi nhận thấy rằng phương pháp PRA có thể không phát hiện được một số trường hợp có kháng thể kháng HLA trong huyết thanh, thường là trường hợp BN có MFI thấp. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo đưa ra giá trị cut-off MFI của kháng thể kháng HLA trong ghép thận. Hầu hết nghiên cứu chọn giá trị cut-off MFI>1000 thì ghi nhận sự xuất hiện kháng thể kháng HLA có liên quan đến thải ghép. Bệnh nhân DSA MFI>1000 nên được giải mẫn cảm trước ghép. Mức độ MFI càng lớn thì nguy cơ thải ghép cấp tính càng cao [8]. Kháng thể định hướng theo PRA có thể sai khác so với SAB (case 2 và case 4). Case 3 có %PRA rất thấp (9 %), theo quan điểm cũ mức phản ứng này thấp an toàn cho ghép, tuy nhiên giá trị MFI lớn nhất của kháng thể đo được rất cao, lên đến 11851. Nếu không xem xét định danh KT và người hiến có kháng nguyên trùng với KT người nhận thì có thể dẫn đến tình trạng thải ghép. Điều đó, càng củng cố quan điểm %PRA chỉ là giá trị ước đoán phản ứng chéo dương tính với người hiến, không phản ánh hoàn toàn

tính sinh miễn dịch và khẳng định ưu điểm của xét nghiệm DSA.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tiền mẫn cảm dương tính ở bệnh nhân STM chờ ghép là 22,4%. Trong đó, tỷ lệ dương tính ở nữ giới nhiều hơn ở nam giới, với p<0,05. Mức độ phản ứng %PRA từ 10% đến 50% chiếm tỷ lệ nhiều nhất ở cả 2 class I và class II. Mức độ %PRA >80% ở class I và class II lần lượt là 12,7% và 17,8%.

Kháng thể kháng HLA hay gặp là A66, A2, A43, A68, A69, B57, B58, B39, B27, B44, B45, DR14, DR4, DR51, DR7, DQ7, DQ8, DP13, Cw17, Cw7. Bước đầu ghi nhận một số trường hợp tiền mẫn cảm LabScreen PRA âm tính, nhưng kết quả Single Antigen Beads dương tính.

VI. KIẾN NGHỊ

Mở rộng nghiên cứu: Xác định giá trị MFI của kháng thể kháng HLA có liên quan đến thải ghép trong ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Raja Rajalingam, Qiuheng Zhang, J. Michael Cecka, and Elaine F. Reed** (2016), Transplant Immunology. Chapter 5. Major histocompatibility complex, John Wiley & Sons, Ltd.
2. **Phạm Lê Nhật Minh và cộng sự** (2018). Khảo sát định danh kháng thể kháng HLA của người đăng ký nhận tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y học Việt Nam, 466(Số đặc biệt), 572–580.
3. **Nguyễn Thị Hảo và cộng sự** (2017). Nghiên cứu đặc điểm HLA và kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại bệnh viện Trung ương Huế. Tạp Chí Y Học TPHCM, Phụ bản tập 21(6), 368–372.
4. **Peña J.R.A. and Saidman S.L.** (2015). Anti-HLA antibody testing in hematology patients. Am J Hematol, 90(4), 361–364.
5. **Lim, W.; Nguyen, H.; Wong, G** (2014). High Panel Reactive Antibodies and Graft and Patient Survival and Incident Cancer Risk After Kidney Transplantation. Am Soc Transpl Surg Transplant Soc Am Soc Transplant, July 15, 2014-Volume 98-Supplement 1.
6. **Zeevi A., Girnita A., and Duquesnoy R.** (2006). HLA antibody analysis: sensitivity, specificity, and clinical significance in solid organ transplantation. Immunol Res, 36(1–3), 255–264.
7. **Jun K.W., Kim M.H., Hwang J.K., et al.** (2016). Impact of Pretransplant Panel-Reactive Antibody Level on Renal Graft Survival in Patients With a Negative Crossmatch and No Donor-Specific Antibody. Transplant Proc, 48(3), 770–772.
8. **Tambur A.R., Campbell P., Claas F.H., et al.** (2018). Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg, 18(7), 1604–1614.

ỨNG DỤNG CÁC KỸ THUẬT SINH HỌC PHÂN TỬ HIỆN ĐẠI TRONG CHẨN ĐOÁN CÁC TRƯỜNG HỢP ĐỘT BIẾN HIẾM GẶP Ở BỆNH NHÂN VÀ NGƯỜI MANG GEN THALASSEMIA

Dương Quốc Chính[1], Nguyễn Minh Thu[1], Trần Tuấn Anh[1], Nguyễn Thanh Ngọc Bình[1], Ngô Thu Hằng[1], Nguyễn Thùy Trang[1], Lê Quốc Anh[1]

TÓM TẮT

Bệnh tan máu di truyền, thalassemia, gây ra bởi các đột biến trên cụm gen alpha và beta globin, là bệnh lý di truyền phổ biến trên thế giới và Việt Nam. Hiện tại, phần lớn các đột biến gen này có thể được phát hiện bằng phương pháp PCR thường quy. Tuy nhiên, ở những trường hợp có đột biến phức tạp hoặc đột biến hiếm gặp, việc chẩn đoán trở nên khó khăn và có thể bị bỏ sót. Do đó, nghiên cứu này phối hợp các kỹ thuật sinh học phân tử hiện đại với mục tiêu chẩn đoán các trường hợp đột biến hiếm gặp ở bệnh nhân và người mang gen thalassemia. Nghiên cứu phối hợp sử dụng các kỹ thuật PCR, MLPA, giải trình tự gen Sanger, NGS để phân tích các gen globin. Nghiên cứu đã phát hiện được đầy đủ và chính xác các đột biến hiếm gặp và khó phân tích ở các trường hợp, bao gồm mất đoạn ADN, chèn xóa, đột biến vùng gen điều khiển HS40 và LCR. Nghiên cứu cũng phác thảo phác đồ chẩn đoán cho các trường hợp có đột biến hiếm, có tính ứng dụng cao trong thực hành.

Từ khoá: Thalassemia, Tan máu di truyền, Sanger sequencing, NGS.

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF ADVANCED MOLECULAR METHODS TO DETECT RARE MUTATIONS IN THALASSEMIA PATIENTS AND CARRIERS

Thalassemia, an inherited blood disease, is caused by recessive mutation occurring in alpha and beta globin gene clusters. This disease is dominant not only world-wide but also in Vietnam. Currently, the conventional PCR method can detect most of frequent mutations. However, it is difficult to detect complex and rare mutations by this method and, therefore, may lead to undiagnosed thalassemia cases. Therefore, this study implemented more advanced molecular methods aiming to detect rare mutations in patients and carrier of thalassemia families. The methods include PCR, MLPA, Sanger sequencing, next-generation sequencing. As the results, the study successfully detected all mutations of the thalassemia cases, including indels, large deletion and mutation in control regions HS40, LCR of globin gene. The study also presented an effective diagnostic scheme for these circumstances.

Keywords: thalassemia, inherited disease, Sanger sequencing, NGS.

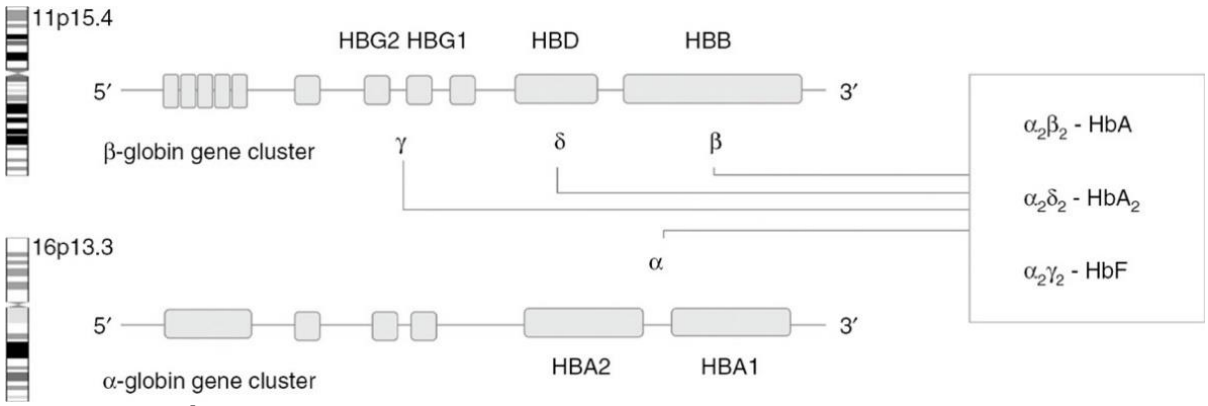
[1]*Viện Huyết học Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính
ĐT: 0962168505
Email: chinh.duong@nihbt.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 12/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

I. TỔNG QUAN

Bệnh thalassemia là một trong những bệnh di truyền phổ biến nhất trên thế giới, đã và đang gây ra hậu quả nghiêm trọng đến giống nòi, gây ra hệ lụy cho đời sống của người bệnh và cộng đồng (1), (2). Đây là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Cơ chế bệnh sinh thalassemia liên quan phần lớn đến đột biến điểm hoặc mất đoạn trên các gen quy định tổng hợp chuỗi globin, dẫn đến giảm sản xuất huyết sắc tố (Hb), từ đó gây ra triệu chứng thiếu máu cho bệnh nhân (3). Bệnh nhân thalassemia cần được chăm sóc y tế liên tục trong suốt quãng đời còn lại, bao gồm truyền máu định kỳ và dùng thêm thuốc. Do đó, việc phát hiện và phòng ngừa sớm là rất quan trọng, đặc biệt là ở những khu vực có tỷ lệ người mang gen bệnh thalassemia cao (3).

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, khoảng 5% dân số thế giới mang gen bệnh và 2,9% dân số mắc bệnh thalassemia. Nếu hai vợ chồng đều mang gen bệnh thalassemia thì sẽ có nguy cơ sinh ra con bị bệnh. Trên toàn cầu, có khoảng 300.000–400.000 trẻ sinh ra mỗi năm bị bệnh rối loạn huyết sắc tố (1), (2), (3). Bệnh thalassemia phổ biến hơn ở các nước đang phát triển, với tỷ lệ mắc cao ở khu vực Địa Trung Hải, Trung Đông, Nam Kavkaz, Ấn Độ và Đông Nam Á (1), (2). Ở Việt Nam, với dân số là 96,2 triệu người, trong đó có 13,8% mang gen thalassemia. Người mang bệnh thalassemia/hemoglobin tồn tại với tần suất khác nhau ở tất cả 54 dân tộc trên cả nước. Tỷ lệ mang gen thalassemia và tỷ lệ các đột biến thay đổi theo chủng tộc và địa hình. Gánh nặng của bệnh thalassemia đòi hỏi phải thực hiện các biện pháp can thiệp y tế cộng đồng, chẳng hạn như các chương trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia (1), (4).

Các gen mã hóa protein globin lần lượt nằm trên cụm gen α - và β -globin trên nhiễm sắc thể 16 và 11 (5) (Hình 1). Sự biểu hiện của mỗi gen globin là khác nhau trong suốt quá trình phát triển của phôi và bào thai, dẫn đến kiểu Hb ở trẻ sơ sinh và người trưởng thành khác nhau (6). Đột biến trên các gen ở cụm gen α - và β -globin ở bệnh nhân thalassemia là nguyên nhân tạo ra các Hb bất thường (7).



Hình 1: Sơ đồ các cụm gen α- và β-globin và các globin được mã hoá tương ứng. Các gen mã hóa β- (HBB), δ- (HBD) và γ-globin (HBG1 và HBG2) nằm trong nhiễm sắc thể 11 (cụm gen β-globin), trong khi các gen α-globin (HBA1 và HBA2) nằm ở nhiễm sắc thể 16 (cụm gen α-globin) (5)

Thalassemia là bệnh rối loạn có cơ sở di truyền phân tử rõ ràng, đóng vai trò nền tảng cho việc sử dụng các phương pháp sinh học phân tử để xác định đột biến. Phản ứng chuỗi polymerase (PCR) là một kỹ thuật sinh học phân tử cơ bản có thể được sử dụng để khuếch đại trình tự DNA. Điều này làm cho nó trở thành một kỹ thuật mạnh mẽ để sử dụng trong chẩn đoán bệnh thalassemia vì nó có khả năng phát hiện các đột biến cụ thể gây ra rối loạn của bệnh nhân. Hiện nay có nhiều kỹ thuật dựa trên PCR khác nhau có thể được sử dụng để phát hiện đột biến gen globin, bao gồm: phản ứng chuỗi polymerase allen đặc hiệu (AS-PCR), phản ứng chuỗi polymerase khoảng cách (Gap-PCR), phản ứng chuỗi polymerase theo thời gian thực (Realtime-PCR)... Các phương pháp dựa trên PCR là phương pháp chẩn đoán có độ nhạy, độ chính xác cao, tương đối rẻ tiền và dễ thực hiện. Tuy nhiên, trong một số trường hợp có đột biến hiếm gặp hoặc phức tạp, phương pháp PCR bộc lộ nhiều nhược điểm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo một số trường hợp bệnh nhân cần kết hợp các phương pháp sinh học phân tử khác nhau, chẳng hạn như PCR, lai ngược, giải trình tự Sanger, khuếch đại đa đầu dò phụ thuộc phản ứng ghép nối (MLPA) và giải trình tự thế hệ mới (NGS), để phát hiện đến cùng các đột biến gây bệnh thalassemia. Những phương pháp này đắt tiền và tốn thời gian hơn so với các phương pháp dựa trên PCR, nhưng chúng có thể cung cấp thông tin chi tiết hơn về các đột biến gây ra bệnh thalassemia.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Ca bệnh 1:

Thai phụ 28 tuổi đến khám bệnh do có tiền sử phù thai trước đây. Thai phụ được thực hiện xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu và điện di hemoglobin (Hb) theo phác đồ sàng lọc trước sinh bệnh thalassemia. Mẫu bệnh phẩm máu ngoại vi của thai phụ và chồng được bảo quản trong ống chống đông EDTA. Kết quả xét nghiệm của hai vợ chồng thai phụ được thể hiện trong bảng sau (Bảng 1):

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm của bệnh nhân trong ca bệnh 1

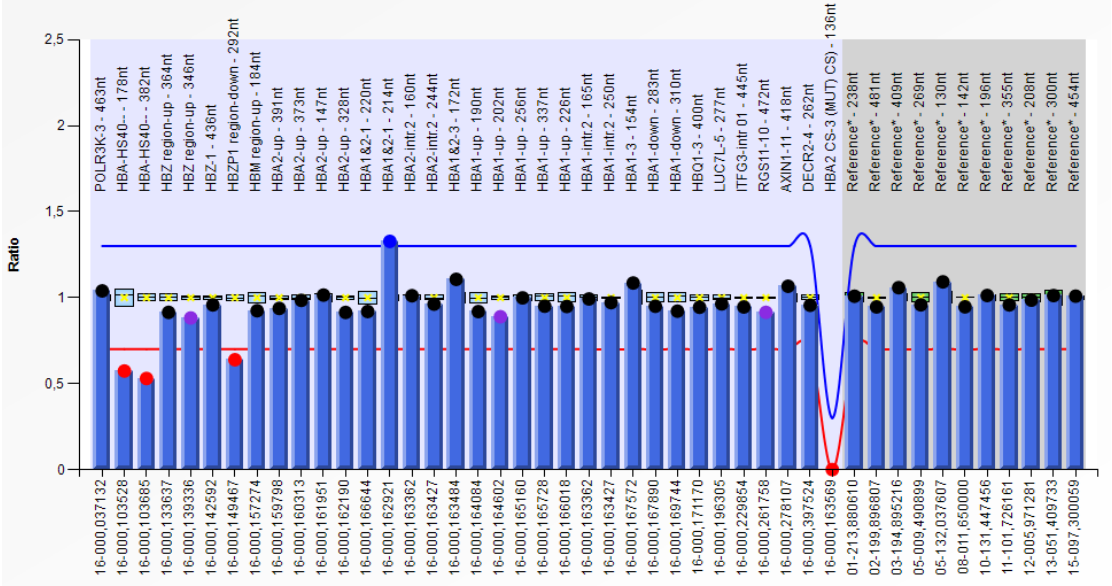
Xét nghiệm		Chồng Nguyễn Q. T.(1985)	Vợ Lại T. A. (1995)
Tổng phân tích tế bào máu	Hb (g/l)	155	112
	MCV (fl)	72,9	70
	MCH (pg)	22,1	21,2
Điện di Hb	HbA1 (%)	97,8	97,8
	HbA2 (%)	2,2	2,2

Kết quả xét nghiệm cho thấy thai phụ có thiếu máu mức độ trung bình và hồng cầu nhỏ nhược sắc với các chỉ số thể tích trung bình hồng cầu (MCV) và lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) giảm. Kết quả điện di Hb cho thấy tỉ lệ HbA1 và HbA2 của 2 vợ chồng đều bình thường. Trong trường hợp này, dựa trên triệu chứng lâm sàng, các chỉ số MCV và MCH thấp, kết quả điện di trong ngưỡng bình thường, có thể nghi ngờ vợ chồng thai phụ là người mang gen bệnh α-thalassemia. Xét nghiệm PCR với các đột biến hay gặp (SEA, THAI, 3.7, HbCs) được thực hiện cho cả hai vợ chồng. Thai phụ được xác định là người mang đột biến mất đoạn -SEA dị hợp tử, nhưng người chồng thì

âm tính với các đột biến mất đoạn phổ biến của α-thalassemia (Bảng 2). Dựa trên triệu chứng lâm sàng và đặc điểm tế bào huyết học của người chồng, xét nghiệm MLPA đã được tiến hành, cho thấy người chồng mang đột biến dị hợp tử mất đoạn gen vùng HS-40 (Hình 2).

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm kiểu gen của cặp vợ chồng trong ca bệnh 1

Xét nghiệm	Chồng	Vợ
PCR (SEA, THAI, 3.7, HbCs)	Không phát hiện đột biến	--SEA/ αα
MLPA	Dị hợp tử mất đoạn vùng HS-40	-



Hình 2: Kết quả MLPA của chồng bệnh nhân trong ca bệnh 1

Dựa trên kết quả phân tích gen, cặp vợ chồng này có nguy cơ sinh con mắc bệnh α-thalassemia. Xét nghiệm chẩn đoán trước sinh được tiến hành tại tuần thai thứ 16 của thai phụ. Mẫu dịch ối của thai phụ sau khi thu thập dưới hướng dẫn của siêu âm được tách DNA để thực hiện cả 2 xét nghiệm PCR và MLPA. Kết quả xét nghiệm sau 2 tuần xác nhận rằng thai nhi không mang đột biến gây bệnh α-thalassemia, bao gồm cả đột biến mất đoạn SEA và mất đoạn gen vùng HS-40. Thai kì của thai phụ được tiếp tục theo dõi định kì cho đến khi sinh. Cặp vợ chồng thai phụ này cũng được khuyến cáo về nguy cơ sinh con mắc bệnh α-thalassemia và yêu cầu phải thực hiện chẩn đoán trước sinh bệnh α-thalassemia trong những lần mang thai sau.

Ca bệnh 2:

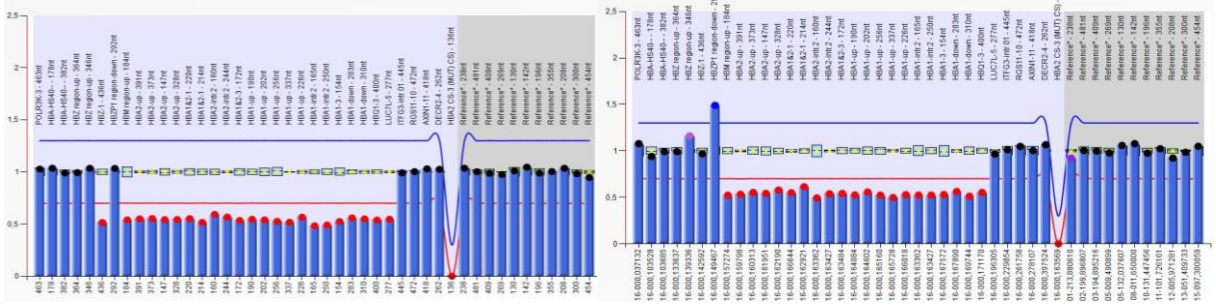
Một cặp vợ chồng đi khám thai định kì trong 3 tháng đầu tại tuần thai thứ 12. Dựa trên chương trình sàng lọc trước sinh bệnh thalassemia, hai vợ chồng được thực hiện xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu và điện di Hb. Kết quả xét nghiệm cho thấy người vợ có thiếu máu, hồng cầu nhỏ nhược sắc. Người chồng không có biểu hiện thiếu máu trên xét nghiệm nhưng cũng có các chỉ số MCV và MCH thấp hơn bình thường (Bảng 3).

Điện di huyết sắc tố của cả hai vợ chồng cho thấy tỉ lệ HbA1 và HbA2 bình thường.

Cặp vợ chồng cho thấy nguy cơ là người mang gen bệnh α-thalassemia. Xét nghiệm PCR kiểm tra 4 đột biến α-thalassemia hay gặp nhất (SEA, THAI, 3.7, HbCs) cho cả 2 vợ chồng chỉ phát hiện đột biến mất đoạn lớn -SEA trên người vợ, còn người chồng không phát hiện đột biến trong nhóm khảo sát. Sau đó, xét nghiệm MLPA trên cụm gen HBA của người chồng được thực hiện, cho thấy người chồng mang dị hợp tử đột biến mất đoạn gen vùng HBZ.1, HBA2, HBA1, HbQ1 và LUC7L (Bảng 3, Hình 3)

Bảng 3: Kết quả xét nghiệm của các bệnh nhân trong ca bệnh 2

Xét nghiệm	Chồng Đinh G. Đ. (1993)	Vợ Nguyễn T. H. (1994)
Hb (g/l)	138	96
MCV (fl)	64,4	70,7
MCH (pg)	20,4	22,8
HbA1 (%)	98,2	97,7
HbA2 (%)	1,8	2,3
PCR (SEA, THAI, 3.7, HbCs)	Không phát hiện đột biến	--SEA/ αα
MLPA	Dị hợp tử xoá vùng HBZ.1, HBA2, HBA1, HbQ1, LUC7L	-



a) Kết quả của người chồng b) Kết quả của thai nhi

Hình 3: Kết quả MLPA gen HBA của các bệnh nhân trong ca bệnh 2

Thai phụ và gia đình được tư vấn về nguy cơ 25% thai nhi bị mắc bệnh α-thalassemia và khuyến cáo nên thực hiện chẩn đoán trước sinh để xác định chính xác kiểu gen của thai nhi. Gia đình thai phụ được giải thích kỹ về lợi ích cũng như các nguy cơ khi thực hiện thủ thuật xâm lấn lấy dịch ối dưới hướng dẫn của siêu âm. Cặp vợ chồng quyết định thực hiện thủ thuật chọc ối khi thai 17 tuần tuổi, mẫu dịch ối sau đó được nuôi cấy, tách chiết DNA và xét nghiệm các đột biến gen liên quan đến α-thalassemia bằng cả 2 phương pháp PCR và MLPA. Sau 2 tuần, kết quả xét nghiệm xác nhận rằng thai nhi là người mang gen bệnh α-thalassemia với kiểu gen --SEA/αα. Các nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi và phương án quản lý thai kỳ đã được thảo luận kỹ giữa bác sĩ di truyền và gia đình thai phụ, bên cạnh đó, gia đình cũng được hướng dẫn về cách theo dõi và chẩn đoán trước sinh cho các lần mang thai sau này.

Ca bệnh 3:

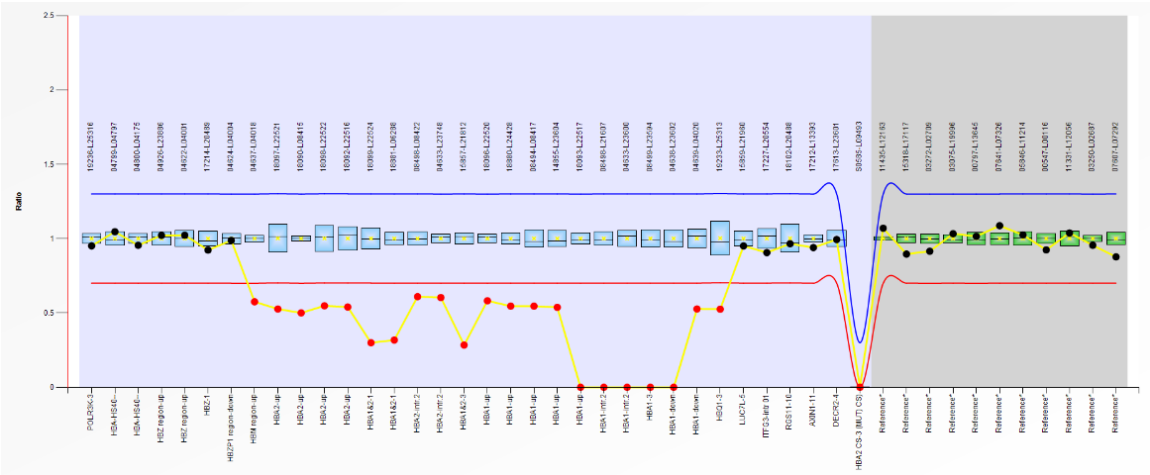
Một nữ bệnh nhân 31 tuổi từ Tân Yên, Bắc Giang được xác định là bệnh nhân HbH cách nhiều năm. Bệnh nhân được truyền máu

định kì tại bệnh viện và được quản lí như một bệnh nhân α-thalassemia ngoại trú. Các chỉ số xét nghiệm cho thấy bệnh nhân thường xuyên thiếu máu với đặc điểm hồng cầu nhỏ nhược sắc, điện di Hb cho thấy tỉ lệ HbH 2,1%, và xét nghiệm 21 đột biến α-thalassemia bằng phương pháp α-Globin StripAssay phát hiện đột biến mất đoạn lớn -SEA trên gen HBA, tuy nhiên phần mềm phân tích lại báo lỗi không có tín hiệu lai tại vị trí gen α1-globin (Bảng 4)

Bảng 4: Kết quả xét nghiệm của bệnh nhân ca bệnh 3

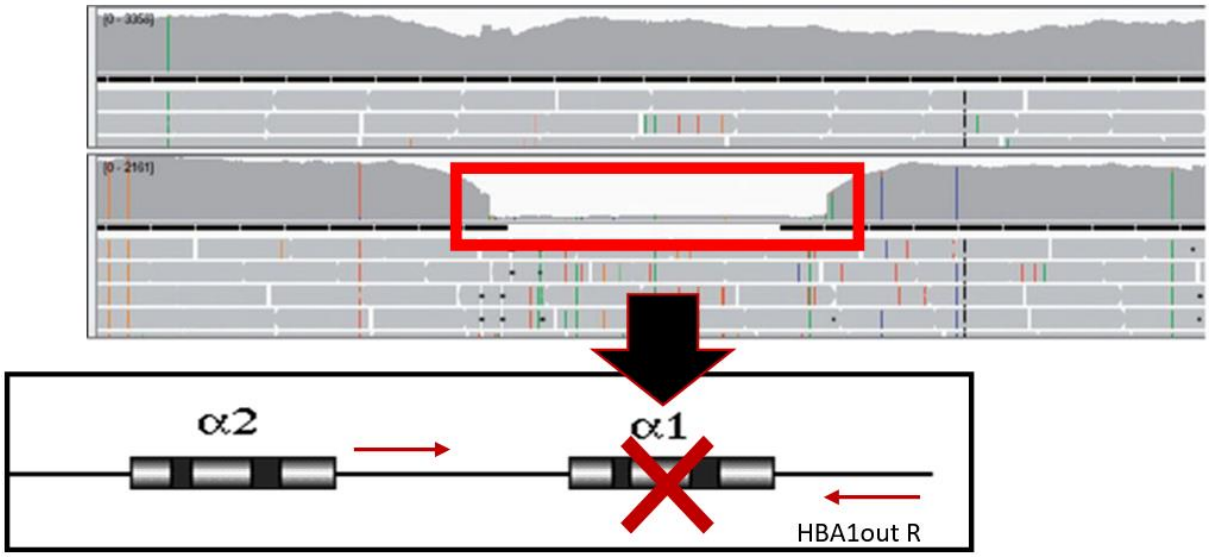
Xét nghiệm		**Bệnh nhân Phạm T. H. (1987)**
Hb (g/l)		86
MCV (fl)		62,7
MCH (pg)		18,8
HbA1 (%)		97,2
HbA2 (%)		0,7
HbH (%)		2,1
α-Globin StripAssay	Đột biến	-SEA
	Kiểu dại	Lỗi không tín hiệu tại vị trí gen α1-globin

Dựa trên đặc điểm lâm sàng, đặc điểm tế bào huyết học của bệnh nhân, cũng như sau khi loại trừ các sai số do kĩ thuật xét nghiệm, chúng tôi giả thuyết rằng bệnh nhân này mang đột biến mất gen α-globin khác đi kèm với đột biến -SEA, vùng đột biến sẽ có thể bao gồm đột biến -SEA và những vùng khác trên gen α1-globin. Xét nghiệm MLPA trên gen HBA được thực hiện trên bệnh nhân này, kết quả cho thấy bệnh nhân mang cả đột biến mất đoạn -SEA và đột biến mất gen α1-globin, đó là lý do tại sao kết quả xét nghiệm α-Globin StripAssay của bệnh nhân lại không có tín hiệu ở vị trí gen α1-globin. Khi đối chiếu lại với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân cho thấy sự phù hợp với kết quả xét nghiệm chúng tôi thu được (Hình 4).



Hình 4: Kết quả xét nghiệm MLPA của bệnh nhân trong ca bệnh 3

Sau đó chúng tôi đã kiểm chứng lại đột biến trên một lần nữa và nhằm xác định chính xác vị trí đứt gãy của DNA bằng phương pháp NGS có so sánh với trình tự gen α-globin trên nhiễm sắc thể 16, kết quả cho thấy bệnh nhân mang một đột biến xoá đoạn lớn có kích thước 2393 bp (~2,4kb) (Hình 5). Điểm đứt gãy bắt đầu từ nucleotid 36859 đến 39252 (NG_000006.1, GenBank). Do đó, chúng tôi lúc này đã có thể đi đến kết luận kiểu gen của bệnh nhân này là –SEA/-$\alpha^{2.4}$.



Hình 5: Kết quả NGS của bệnh nhân trong ca bệnh 3

III. THẢO LUẬN

Việc xem xét một cách tổng quát các chỉ số hồng cầu trong tổng phân tích tế bào máu ngoại vi sau đó kiểm tra điện di huyết sắc tố là quy trình sàng lọc bệnh thalassemia phù hợp vì những người mang gen thalassemia dị hợp tử thường được xác định là có thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ. Đối với MCV và MCH, giá trị ngưỡng được đề xuất lần lượt là 78–85 fl và 27–28 pg thay đổi tuỳ theo quốc gia và vùng địa lý và giới tính (10), (11). Tỉ lệ HbA2 được sử dụng để kiểm tra sâu hơn trong trường hợp bệnh nhân có các chỉ số MCV và MCH nằm dưới các giới hạn này để tìm ra người mang gen bệnh thalassemia. Những người có mức HbA2 trên 3,4-3,6% được phân loại là người mang gen bệnh β-thalassemia. Ngược lại, sau khi loại trừ tình trạng thiếu máu thiếu sắt, những người có chỉ số hồng cầu giảm và chỉ số HbA2 bình thường sẽ bị nghi ngờ mắc bệnh α-thalassemia dị hợp tử. Mỗi người khi nghi ngờ có nguy cơ mang gen bệnh thalassemia sau các xét nghiệm sàng lọc cần phải được chẩn đoán phân tích DNA để kết luận (11).

Chẩn đoán phân tử bệnh thalassemia được sử dụng để xác nhận kết quả sau xét nghiệm sàng lọc, làm rõ các trường hợp phức tạp và trong chẩn đoán trước sinh. Khuyến cáo được đưa ra rằng mọi kết quả sàng lọc nguy cơ cao đều phải được xác minh bằng xét nghiệm sinh học phân tử và kết quả đó phải được đánh giá một cách toàn diện, liên quan đến đặc điểm tế bào huyết học của bệnh nhân và tiền sử gia đình nếu cần thiết. Hiện tại, có hơn 650 đột biến bệnh thalassemia

được đưa vào cơ sở dữ liệu IthaGenes, trong đó có khoảng 390 đột biến thuộc về β-thalassemia và phần còn lại là đột biến của α-thalassemia (12), (13). Đột biến điểm, mất đoạn và lặp đoạn là ba dạng đột biến chính (5). Mặc dù có phạm vi rộng và không đồng nhất nhưng nhìn chung các đột biến thalassemia thường đặc trưng cho từng quần thể, với mỗi quần thể có một phổ đột biến cụ thể (2), (10). Tùy thuộc vào loại đột biến và vị trí xảy ra trên gen, biểu hiện kiểu hình và biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân mang đột biến khác nhau sẽ khác nhau. Đột biến β-thalassemia được phân loại thành đột biến β°, β+ và β++ (im lặng), tùy theo mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng lâm sàng. Mặt khác, đột biến điểm xảy ra trên gen α-globin có ảnh hưởng đến kiểu hình α-thalassemia nghiêm trọng hơn so với đột biến mất đoạn. Vì vậy, việc xác định kiểu gen là cần thiết để dự đoán mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng cũng như trong chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia (14).

Nhiều phương pháp sinh học phân tử đã được phát triển để tìm ra các biến thể trên gen globin. Mỗi loại biến thể, có thể được tách thành hai nhóm, có đặc điểm khác nhau và cũng có cách tiếp cận khác nhau.

1) Các biến thể ngoài biến thể mất đoạn lớn, bao gồm các thay thế nucleotit đơn và các đoạn chèn/xóa ngắn.

2) Mất đoạn lớn và lặp đoạn lớn.

Mỗi quần thể thường có các thể bệnh thalassemia đặc trưng tương đương với các biến thể khác nhau trên gen globin. Đôi khi, loại đột biến và vị trí của nó trong gen lại có ảnh hưởng khác nhau đến các triệu chứng lâm sàng của bệnh thalassemia (15). Do đó, tại phòng thí nghiệm với mục tiêu chẩn đoán bệnh thalassemia, việc lựa chọn hướng tiếp cận xác định đột biến của bệnh nhân phải được căn cứ trên thống kê các loại biến thể trong hồ sơ nhân khẩu học và các triệu chứng lâm sàng cụ thể.

Đột biến mất đoạn

Bằng cách sử dụng các mồi bên cạnh các điểm đứt gãy đã biết, phản ứng Gap-PCR có thể được sử dụng để phát hiện các đột biến mất đoạn phổ biến trong một quần thể cụ thể. Vì hầu hết bệnh α-thalassemia là do mất một hoặc hai gen α-globin nên các kỹ thuật chẩn đoán phân tử sẽ tập trung vào việc xác định những trường hợp mất đoạn phổ biến này. Đột biến mất một gen α-globin phổ biến bao gồm mất đoạn 3,7 kb (-α3.7) và mất 4,2 kb (-α4.2). Còn đột biến mất hai gen α-globin thì lại có tính chất địa lý rõ ràng hơn và liên quan đến các quần thể cụ thể, chẳng hạn như --SEA, --THAI, --FIL và –MED (16).

Trong trường hợp không thể phát hiện được đột biến bằng PCR, một kỹ thuật thay thế để xác định đột biến mất đoạn là MLPA. Bằng cách tính toán tỷ lệ số lượng bản sao giữa các gen, phương pháp này có thể xác định đột biến dựa trên việc thay đổi tỷ lệ trên. Không giống như PCR cần có điểm đứt gãy chính xác để thiết kế các đoạn mồi PCR, MLPA có khả năng phát hiện các mất đoạn bất thường chưa được mô tả trước đây. Kỹ thuật này đã được sử dụng thành công để xác định các trường hợp mất đoạn và lặp đoạn lớn gen HBA đã biết và cả chưa biết gây bệnh α-thalassemia (9), (17).

Đột biến không mất đoạn

Một số phương pháp hiệu quả về mặt chi phí, chẳng hạn như AS-PCR, lai ngược là lựa chọn đầu tay có thể được áp dụng để phát hiện các đột biến điểm phổ biến (ví dụ: Hb Cs). Sau đó, trong trường hợp không phát hiện đột biến bằng PCR, giải trình tự Sanger hiện là phương pháp thiết thực nhất để phát hiện toàn diện tất cả các biến thể, kể cả các

biến thể ít gặp. Tuy nhiên, việc giải trình tự các gen α-globin phức tạp hơn, vì hai gen α-globin (HBA1 và HBA2) có độ tương đồng cao, có chiều dài >1 kb. Bên cạnh đó, trình tự gen α-globin giàu guanine-cytosine hơn trình tự gen β-globin, và hầu hết các đột biến ở bệnh nhân α-thalassemia là đột biến mất đoạn, nên kỹ thuật giải trình tự gen Sanger được sử dụng để phát hiện các đột biến điểm ít gặp trong α-thalassemia (16). Ngược lại, hầu hết bệnh β-thalassemia là do đột biến điểm nên giải trình tự Sanger là phương pháp thiết thực nhất hiện nay để phát hiện tất cả các đột biến có thể có ở một bệnh nhân mắc β-thalassemia.

Dựa trên các cơ sở này, chúng tôi đã phát hiện thành công tất cả các đột biến của các trường hợp thalassemia, bao gồm các đột biến điểm, mất đoạn lớn và các đột biến hiếm gặp trên các gen globin. Việc lựa chọn phương pháp phân tử để chẩn đoán bệnh thalassemia sẽ phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của từng bệnh nhân cũng như các đột biến phổ đột biến trong từng quần thể cụ thể. Nhìn chung, các phương pháp dựa trên PCR là phương pháp tiếp cận hàng đầu để chẩn đoán bệnh thalassemia. Nếu các phương pháp dựa trên PCR cho kết quả âm tính thì có thể sử dụng các phương pháp toàn diện hơn như giải trình tự Sanger, MLPA hoặc NGS để phát hiện các đột biến chưa xác định.

IV. KẾT LUẬN

Chẩn đoán phân tử bệnh thalassemia là một lĩnh vực phức tạp và vẫn đang phát triển và có vai trò rất quan trọng. Có nhiều đột biến khác nhau có thể gây ra những rối loạn ở bệnh nhân thalassemia và việc lựa chọn phương pháp phân tử phụ thuộc vào phổ đột biến của quần thể cụ thể cũng như triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của từng bệnh nhân. Các phương pháp dựa trên PCR ít tốn kém hơn thường được sử dụng làm phương pháp sàng lọc đột biến đầu tiên, chẳng hạn như AS-PCR, Gap-PCR và lai phân tử ngược, có thể phát hiện một số đột biến thường gặp. Nếu các phương pháp dựa trên PCR cho kết quả âm tính, thì có thể sử dụng các phương pháp khác như giải trình tự Sanger và MLPA để phát hiện đến cùng các đột biến, bao gồm cả các đột biến chưa xác định hoặc nằm ngoài vùng khảo sát của phương pháp PCR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Modell B, Darlison M.** Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ 2008;86:480–7.
2. **Williams TN, Weatherall DJ.** World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a011692.
3. **Bain BJ.** Haemoglobinopathy diagnosis. Oxford, UK: Blackwell Pub, 2006.
4. **Khanh Q Bach, Ha TT Nguyen, Thanh H Nguyen, Minh B Nguyen & Tri A Nguyen.** Thalassemia in Viet Nam, Hemoglobin 2018;46:1, 62-65.
5. **Thein SL.** The molecular basis of β-thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a011700.
6. **Sankaran VG, Orkin SH.** The switch from fetal to adult hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a01164.
7. **Singer K, Chernoff AI, Singer L.** Studies on abnormal hemoglobins. Blood 1951;6:413–28.
8. **Aliyeva G, Asadov C, Mammadova T, Gafarova S & Abdulalimov E.** Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and

promises. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 2019; 57(2), 165-174.

9. **Old J, Harteveld CL, Traeger-Synodinos J, et al**. Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 2: Laboratory Protocols (Internet). 2nd edition. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2012. Chapter 5, MOLECULAR DIAGNOSIS. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190571/.
10. **Old J, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello R, Harteveld CL, Petrou M, et al.** Prevention of thalassaemias and other haemoglobin disorders, vol. 1: Principles. Thalassaemia International Federation 2013.
11. **Stephens AD, Angastiniotis MA, Baysal E, Chan V, Fucharoen S, Giordano PC, et al.** ICSH recommendations for the measurement of Haemoglobin A2. Int J Lab Hematol 2012;34:1–13.
12. **Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, et al.** Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. Br J Haematol 2010;149:35–49.
13. **Kountouris P, Lederer CW, Fanis P, Feleki X, Old J, Kleanthous M.** IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. PLoS One 2014;9:e103020.
14. **Danjou F, Anni F, Galanello R.** Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. Haematologica 2011;96:1573–5.
15. **Jee-Soo Lee et al.** Molecular basis and diagnosis of thalassemia. Blood Res 2021;56(S1):39-43.
16. **Sabath DE.** Molecular diagnosis of thalassemias and hemoglo-binopathies: an ACLPS critical review. Am J Clin Pathol 2017;148:6–15.
17. **Kipp BR, Roellinger SE, Lundquist PA et al.** Development and clinical implementation of a combination deletion PCR and multiplex ligation-dependent probe amplification assay for detecting deletions involving the human α-globin gene cluster. J Mol Diagn. 2011;13:549-557.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM BẤT THƯỜNG CÁC CHỈ THỊ DI TRUYỀN TẾ BÀO TRONG BỆNH LÝ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW TỪ NĂM 2020 ĐẾN 2022

Dương Quốc Chính[1], Trần Công Hoàng[1], Nguyễn Lan Phương[1], Vũ Đức Bình[1], Nguyễn Hà Thanh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ và đặc điểm các chuyển đoạn liên quan đến gen MYC, BCL2, BCL6 bằng kỹ thuật FISH trên tiêu bản paraffin của bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. **Đối tượng**: 103 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa tại Viện Huyết học – Truyền máu TW từ năm 2020 đến 2022. **Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả**: Phát hiện được 33% bệnh nhân có bất thường tái sắp xếp gen MYC. Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường tái sắp xếp gen BCL2 là 19,4% và gen BCL6 là 33,9%. Bước đầu xếp loại được nhóm bệnh nhân có tỷ lệ bất thường tái sắp xếp cả hai gen MYC và BCL2/BCL6 tương ứng với 16,5%. Nhóm bệnh nhân có bất thường tái sắp xếp cả ba gen MYC/BCL2/BCL6 có tỷ lệ 5,8%.

Từ khóa: u lympho, DLBCL, MYC, BCL2, BCL6.

SUMMARY

STUDY OF CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2020 TO 2022

Objective: Utilize FISH for formalin-fixed paraffin embedded biopsy to assess the incidence of specific cytogenetic abnormalities for diffuse large B-cell lymphoma patients at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Subjects and Methods**: Cross-sectional descriptive, 103 diffuse large B-cell lymphoma patients at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2020 to 2022. **Results:** The incidence of MYC, BCL2 and BCL6 rearrangements were 33%, 19.4% and 33.9%, respectively. Initial results showed that 17 out of 103 diffuse large B-cell lymphoma patients (16.5%) were double-hit lymphoma and 5,8% were triple-hit lymphoma.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, FISH, MYC, BCL2, BCL6.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính là nhóm bệnh của tổ chức lympho, có thể biểu hiện tại hạch hoặc ngoài hạch, bao gồm hai nhóm: U lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin (chiếm khoảng 70%-80%). U lympho không Hodgkin gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến từ 50-

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính
ĐT: 0962168505
Email: chinh.duong@nihbt.org.vn
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 10/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

55 tuổi ở một số nước châu Á, trong đó U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là thực thể thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 35% toàn bộ bệnh lý này. Bệnh hiếm gặp ở trẻ em, nam giới có xu hướng mắc bệnh nhiều hơn nữ giới (1), (2).

Trong thời gian gần đây, những nghiên cứu sâu về tổn thương di truyền đã góp phần xếp loại bệnh trên cơ sở phân loại nhóm nguy cơ, mở ra những hướng mới trong tiên lượng và điều trị bệnh. Trong bệnh lý DLBCL, kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescence in situ hybridization – FISH) trên tiêu bản mô cố định bằng formalin trong thể vùi paraffin được sử dụng để phát hiện các bất thường di truyền đặc hiệu (2). Các bất thường chính trong bệnh DLBCL có tỷ lệ gặp cao và liên quan đến tiên lượng bệnh là các chuyển đoạn liên quan đến các gen MYC, BCL2, BCL6. Hướng dẫn phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) 2016 đã xếp riêng nhóm bệnh nhân có tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2 hoặc BCL6 (High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements), nhóm bệnh nhân này có tiên lượng xấu và đáp ứng điều trị kém hơn với phác đồ điều trị R-CHOP so với nhóm không có tái sắp xếp gen (3),(4). Tuy nhiên, hiện chưa có thống kê, đánh giá về tỷ lệ của các bất thường này tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu tổng kết và khảo sát tỷ lệ bất thường tái sắp xếp liên quan đến gen MYC, BCL2, BCL6 ở bệnh nhân DLBCL điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu TW từ năm 2020 đến 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 103 bệnh nhân được chẩn đoán U lympho tế bào B lớn lan tỏa có thực hiện xét nghiệm xác định gen bằng kỹ thuật FISH tại khoa Di truyền và Sinh học phân tử, Viện Huyết học – Truyền máu TW từ năm 2020 đến 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Bệnh phẩm nghiên cứu: Tiêu bản mô cố định bằng formalin trong thể vùi paraffin.

2.2.2. Kỹ thuật thực hiện

- Xử lý tiêu bản mô cố định bằng formalin trong thể vùi paraffin;
- Thực hiện kỹ thuật FISH với các loại probe sau: Vysis LSI MYC Dual Color Break Apart Rearrangement Probe, ;
- Kết quả được phân tích bằng phần mềm ISIS của MetaSystem.

Phân tích, xử lý số liệu trên phần mềm Microsoft Office Excel 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ giữa bệnh nhân nam và nữ

Bảng 1. Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ

Giới tính	Số bệnh nhân (n=103)	Tỷ lệ (%)
Nam	59	57,3%
Nữ	44	42,7%

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 57,3% còn bệnh nhân nữ chiếm 42,7%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,34/1.

3.2. Tỷ lệ về độ tuổi của bệnh nhân

Tuổi trung vị: 56,4, tuổi nhỏ nhất là 20 và lớn nhất là 88.

Bảng 2. Tỷ lệ độ tuổi của bệnh nhân

Độ tuổi	Số bệnh nhân (n=103)	Tỷ lệ (%)
≥ 50 tuổi	76	73,8%
< 50 tuổi	27	26,2%

Nhận xét: Tuổi trung vị của bệnh nhân là 56,4, trong đó 73,8% bệnh nhân trên 50 tuổi.

3.3. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện có bất thường di truyền

Bảng 3. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện có bất thường di truyền MYC, BCL2 và BCL6

Bất thường di truyền	Số bệnh nhân (n=103)	Tỷ lệ
Có bất thường di truyền	64	62,1%
Không có bất thường di truyền	39	37,9%

Nhận xét: Sử dụng kỹ thuật FISH với 3 marker đặc hiệu đã phát hiện được 62,1% bệnh nhân U lympho tế bào B lớn lan tỏa có bất thường di truyền và 37,9% bệnh nhân không có bất thường di truyền.

3.4. Đặc điểm các bất thường phát hiện bằng kỹ thuật FISH

3.4.1. Tỷ lệ các bất thường phát hiện bằng kỹ thuật FISH

Bảng 4. Tỷ lệ các bất thường cụ thể

Bất thường di truyền	Số bệnh nhân (n=103)	Tỷ lệ (%)
MYC	34	33,0%
BCL2	20	19,4%
BCL6	35	33,9%

Nhận xét: Tỷ lệ tái sắp xếp gen BCL6 là cao nhất, chiếm 33,9%. Tỷ lệ tái sắp xếp gen của MYC và BCL2 lần lượt chiếm 33% và 19,4%.

3.4.2. Đặc điểm các bất thường phát hiện bằng kỹ thuật FISH

Bảng 5. Đặc điểm bất thường di truyền phối hợp

Tái sắp xếp gen	Số bệnh nhân (n=103)	Tỷ lệ (%)
MYC/BCL2	10	9,7%
MYC/BCL6	7	6,8%
MYC/BCL2/BCL6	6	5,8%

Nhận xét: Số bệnh nhân có đồng tái sắp xếp gen MYC/BCL2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 9,7%. Tỷ lệ đồng tái sắp xếp gen MYC/BCL6 và MYC/BCL2/BCL6 lần lượt là 6,8% và 5,8%.

3.5. Tỷ lệ bệnh nhân tái sắp xếp hai gen và ba gen tại Viện Huyết học Truyền máu TW

Bảng 6. Tỷ lệ bệnh nhân có tái sắp xếp hai gen và tái sắp xếp ba gen

Nhóm nguy cơ cao	Số bệnh nhân (n=103)	Tỷ lệ (%)
Double-hit	17	16,5%
Triple-hit	6	5,8%

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa có tái sắp xếp hai gen là 16,5% và nhóm có tái sắp xếp ba gen là 5,8%.

IV. BÀN LUẬN

Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh DLBCL ở châu Âu là 3,5/100.000 dân/năm, ở Mỹ là 7/100.000 dân/năm (5). Tuổi thường gặp là trên 50 tuổi, ở nam cao hơn ở nữ và người da trắng cao hơn các nhóm chủng tộc khác. Tuổi trung vị của bệnh nhân châu Á như Iran, Hàn Quốc và Đài Loan là 50 đến 55 tuổi (2),(5). Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ nam cao hơn nữ (1,34/1), tuổi trung bình là 56,4, trong đó có 73,8% bệnh nhân trên 50 tuổi.

Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) có thể phát hiện những bất thường đặc hiệu về nhiễm sắc thể trong các nhân tế bào không phân chia một cách dễ dàng. Sử dụng kỹ thuật FISH để phát hiện các bất thường tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 đóng vai trò rất quan trọng trong việc xếp loại nhóm nguy cơ cao tái sắp xếp hai gen/ba gen (Double-hit/Triple-hit). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy với kỹ thuật FISH để phát hiện chỉ riêng 3 loại tổn thương này đã phát hiện được 62,1% bệnh nhân DLBCL có bất thường di truyền. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới (2),(6),(7),(8).

Chuyển đoạn liên quan đến gen BCL6 là là đột biến thường xảy ra nhất ở DLBCL, xảy ra ở khoảng 35% trường hợp (9). Tổn thương di truyền này thường dẫn đến sự biểu hiện quá mức protein BCL6 gây hậu quả các tế bào B không thể biệt hóa thành tương bào, tiếp tục phân chia và tăng sinh (4). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tái sắp xếp gen BCL6 là cao nhất, chiếm 33,9% trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu và tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới, góp phần khẳng định quan điểm tỷ lệ tái sắp xếp gen BCL6 là hay gặp nhất ở DLBCL (4),(9).

Chuyển đoạn liên quan đến gen BCL2 gặp ở 15 - 20% bệnh nhân DLBCL, có vai trò quan trọng trong ức chế tế bào chết theo chương trình (apoptosis) và ảnh hưởng đến đường truyền tín hiệu NF-κβ (nuclear factor-κβ) (4). Tỷ lệ tái sắp xếp gen BCL2 trong nghiên cứu của chúng tôi là 19,4%, tương đương với các báo cáo trên thế giới (6),(7),(8).

Gen MYC là yếu tố phiên mã, đóng vai trò quan trọng trong diễn tiến chu trình tế bào và liên quan đến quá trình nhân bản và sửa chữa ADN, áp lực trao đổi chất và dịch mã (4). Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC thường gặp ở 10 – 15% trường hợp DLBCL ở các nước châu Âu và Mỹ (10). Tỷ lệ này của chúng tôi là 33,0%, tương đồng với nghiên cứu ở Trung Quốc (29,6%) và cao hơn các nghiên cứu ở Malaysia, Mỹ và Tây Ban Nha và được thể hiện ở bảng 7. Điều này có thể giải thích là do sự khác biệt giữa các chủng tộc và vị trí địa lý trên thế giới (6).

Bảng 7. So sánh tỷ lệ bất thường với một số nghiên cứu trên thế giới

Tái sắp xếp gen	**Nghiên cứu này (n=103)**	**Dayang S. 2020 (n=57)**	**Ting L. 2010 (n=63)**	**Tzankov A. 2014 (n=563)**	**Valera A. 2013 (n=219)**
	Việt Nam	Malaysia	Trung Quốc	Mỹ	Tây Ban Nha
MYC	33,0%	15,8%	29,6%	9,0%	6,8%
BCL2	19,4%	28,1%	22,0%	18,2%	15,1%
BCL6	33,9%	33,3%	34,4%	32,2%	27,9%

Trong số 103 bệnh nhân nghiên cứu có 23 bệnh nhân có tái sắp xếp hai gen hoặc ba gen (22,3%), trong đó 10 bệnh nhân có tái sắp xếp hai gen MYC/BCL2 chiếm tỷ lệ 9,7%, 7 bệnh nhân có tái sắp xếp gen MYC/BCL6 và 6 bệnh nhân có tái sắp xếp ba gen MYC/BCL2/BCL6 chiếm tỷ lệ tương ứng lần lượt là 6,8% và 5,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Dayang S. và cộng sự (2020) cho thấy có 22,8% số bệnh nhân DLBCL có tái sắp xếp hai gen hoặc ba gen (2).

Việc phát hiện bệnh nhân DLBCL có tái sắp xếp hai gen (double-hit) và ba gen (triple-hit) có ý nghĩa quan trọng vì nhóm bệnh nhân này có đáp ứng điều trị kém hơn phân nhóm không có tái sắp xếp gen và bệnh tiến triển nhanh trong 12 tháng (11). Năm 2017, bảng xếp loại cập nhật của WHO đề nghị xác định các bất thường này ngay từ khi chẩn đoán để xếp riêng vào nhóm nguy cơ cao (12). Từ kết quả thu được, chúng tôi đã phát hiện 23 bệnh nhân thuộc nhóm này với 17 bệnh nhân có tái sắp xếp hai gen và 6 bệnh nhân có tái sắp xếp ba gen tương ứng với tỷ lệ lần lượt là 16,5% và 5,8%. Đây là cơ sở để hỗ trợ các bác sỹ lâm sàng tiên lượng, lựa chọn phác đồ và theo dõi điều trị cho bệnh nhân tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng kỹ thuật FISH phát hiện được có 62,1% bệnh nhân DLBCL tại Viện Huyết học – Truyền máu TW có bất thường tái sắp xếp các gen MYC, BCL2, BCL6. Tỷ lệ tái sắp xếp gen BCL6 là cao nhất, chiếm 33,9%. Tỷ lệ tái sắp xếp gen của MYC và BCL2 lần lượt chiếm 33% và 19,4%. Bước đầu xếp loại nhóm nguy cơ cho bệnh nhân DLBCL tại Viện Huyết học – Truyền máu TW cho thấy nhóm có tái sắp xếp hai gen là 16,5% và nhóm có tái sắp xếp ba gen là 5,8%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jaffe E.S, Harris N.L, Stein H**. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool foe disease discovery. Blood 2008, 112: 4384-4399.
2. **Dayang S., Ei E., Siew H**. C-MYC, BCL2 and BCL6 Translocation in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Cases, Journal of Cancer 2020, 11(4): 190-198.
3. **Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A**. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm. Blood 2016, 127(20): 2375-2390.
4. **Cristiano C.O, Maria A.C.D**. Double-hit and Triple-hit Lymphomas: New perspectives for their classification, EMJ Hematol. 2017, 5(1): 95-103.
5. **Tilly H, Gomes S.M, Vitolo U**. DLBCL: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015;26(5): 116-125.
6. **Ting L., Medeiros L.J, Lin P**. Inmmunohistochemical profile and fluorescence in situ hybridization analysis of diffuse large B-cell lymphoma in northern China. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2010 May, 134: 759-765.
7. **Tzankov A, Xu-Monnette Z.Y, Gerhard M**. Rearrangements of MYC gene facilitate

risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. Modern Pathology 2014, 27: 958-971.

8. **Valera A, Lopez G.A, Cardesa S.T**. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Haematologica 2013, 98: 1554-1562.
9. **Winter J.N, Weller E.A, Horning S.J**. Prognostic significance of BCL-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or RCHOP: aprospective correlative study. Blood 2006, 107(11): 4207-4213.
10. **Andreas Rosenwald, Susanne Bens, Ranjana Advani, et al**. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-cell Lymphoma: A study by the Lunenburg lymphoma Biomarker Consortium. Journal of Clinical Oncology 2019, 37(35): 3359-3368.
11. **Shaoying L, Ken H.Y, Medeiros J.L**. Diffuse Large B-cell Lymphoma. Pathology 2018, 50(1): 74-87.
12. **Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L**. World Health Organization classification of Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017: 291-297.

KHẢO SÁT CÁC KIỂU TÁI SẮP XẾP GEN *IGK* TRONG BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Thị Bích Cẩm[3], Cao Sỹ Luân[1], Nguyễn Quốc Dũng[1], Nguyễn Tấn Bỉnh[1], Phan Thị Xinh[1,2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát kiểu tái sắp xếp (TSX) gen IGK trên người bệnh (NB) đa u tủy xương (ĐUTX) nhằm xác định tỷ lệ NB biểu hiện đơn dòng và đặc điểm các kiểu TSX gen IGK ở NB. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Khảo sát TSX gen IGK trên 60 NB ĐUTX mới chẩn đoán. Mô tả hàng loạt ca. Chúng tôi khảo sát TSX gen IGK với các kĩ thuật gồm multiplex PCR, điện di mao quản giải trình tự và phân tích bằng phần mềm Immunogenetics (IMGT)/V-QUEST. **Kết quả:** Từ tháng 06/2021 đến tháng 04/2023, chúng tôi đã thu thập mẫu dịch hút tủy xương tại thời điểm chẩn đoán của 60 trường hợp ĐUTX. Kết quả xác định có 50 trường hợp (83,33%) biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGK. Trong đó, 41/60 NB biểu hiện mạnh đơn dòng TSX Vk-Jk (68,33%), 25/60 NB biểu hiện mạnh đơn dòng TSX Kde (41,67%). Phân tích theo từng kiểu TSX Vk thì nhóm Vk1, Vk2, Vk3 chiếm tỷ lệ cao nhất (27,27%, 16,67% và 15,15%) ở cả kiểu TSX Vk-Jk và kiểu TSX Kde. Nghiên cứu ghi nhận được đầy đủ 5 đoạn Jk, trong đó đoạn Jk1 là kiểu TSX Jk thường gặp nhất chiếm 21,21%, kiểu Jk3 ít gặp nhất chiếm tỉ lệ 3,03%. Trong 25 ca biểu hiện mạnh kiểu TSX Kde, 7 ca có biểu hiện mạnh Vk-Kde trong đó tỷ lệ các nhóm Vk1, Vk2, Vk3 cùng chiếm 8%. **Kết luận:** Việc khảo sát TSX gen IGK giúp xác định dòng tương bào ác tính trên hầu hết người bệnh ĐUTX (83,33%). Chúng tôi đã mô tả được 66 kiểu TSX gen IGK, gồm 41 kiểu TSX Vk-Jk và 25 kiểu TSX Kde. Kết quả nghiên cứu cung cấp thêm thông tin về đặc điểm và trình tự đoạn nối các kiểu TSX gen IGK, bổ sung thêm các thông tin quan trọng góp phần hiểu rõ hơn về sinh bệnh học phân tử bệnh ĐUTX. Bên cạnh việc tăng tỷ lệ xác định các dòng tương bào ác tính còn cung cấp dữ liệu để thiết kế mồi và đoạn dò để theo dõi điều trị cho người bệnh ĐUTX.

Từ khóa: Đa u tủy xương, tái sắp xếp gen IGK, giải trình tự.

SUMMARY

DETECTION OF IMMUNOGLOBULIN KAPPA LIGHT CHAIN GENE REARRANGEMENTS IN MUTIPLE MYELOMA AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Detection of IGK rearrangement in MM patients to identify ratio of the rearrangement monoclonal and characteristic of splicing regions of IGK gene. **Materials and Method:** Detecting IGK rearragements of 60 newly diagnosis multiple myeloma patients. A case series. We detect IGK rearrangements using

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2]*Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[3]*Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Thành phố - Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Cao Sỹ Luân
ĐT: 0917862262
Email: caosyluan@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 23/8/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

multiplex PCR, capillary electrophoresis, and sequencing technique, then analye by IMGT/V-QUEST Software. **Results:** From June 2021 to April 2023, there were 60 Vietnamese newly diagnosed multiple myeloma patients who were collected bonemarow. The monoclonal overexpression IGK gene was noted in 50 cases (83.33%) on capillary electrophoresis. Among them, 41/60 patients expressed strongly Vk-Jk rearrangements (68.33%), 25/60 patients expressed strongly Kde rearrangements (41.67%). Vk1, Vk2, Vk3 segments accounted for the highest proportion in both Vk-Jk (27.27%, 16.67% and 15.15%) and Kde rearrangements. Detecting fully 5 Jk segments, in which Jk1 segment is the most common accounting for 21.21% and the least common is Jk3 (3.03%). Of the 25 cases with monoclonal overexpression Kde rearrangement, 7 cases had strong expression Kde rearrangement, in which the percentage of Vk1, Vk2, and Vk3 segments accounted together for 8%. **Conclusions**: Detection of IGK gene rearrangements can identify the monoclonal strongly expression of IGK gene rearrangements in most of patients (83.33%). We have described 66 IGK rearrangements types, including 41 Vk-Jk rearrangements and 25 Kde rearrangements. The research results provide more information about IGK rearrangement characteristics, adding important information that contributes to a better understanding of the molecular pathogenesis of MM. In addition, increasing the rate of determination malignant plasma cell lines and providing data to design primers and probes to monitor treatment for MM patients.

Keywords: Multiple myeloma, IGK rearrangement, sequencing technique.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý ác tính hệ tạo máu phổ biến thứ hai (chiếm 13%) [1]. ĐUTX là bệnh lý do sự tăng sinh quá mức của tương bào ở tủy xương và những mô ngoài tủy làm ảnh hưởng đến quá trình phát triển bình thường của các dòng tế bào máu như hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Dẫn đến ảnh hưởng đến cấu trúc xương, gây ra các tổn thương xương, tăng canxi máu và suy thận [2].

Hiện nay, các biến đổi di truyền trong bệnh ĐUTX là những dấu ấn phân tử tiềm năng trong chẩn đoán và đánh giá sự đáp ứng điều trị ở NB ĐUTX giúp chẩn đoán sớm, tiên lượng và điều trị hiệu quả hơn [1], [3]. Trong quá trình phát triển tế bào lympho B sẽ tạo ra các globulin miễn dịch khác nhau thông qua cơ chế tái tổ hợp vùng V(D)J của gen IG chuỗi nặng và chuỗi nhẹ cùng các cơ chế khác. Trong đó, vùng nối V(D)J của sự TSX gen IG được coi như là một trình tự dấu ấn chuyên biệt cho mỗi dòng tế bào lympho B, được đặc trưng bởi chiều dài và thành phần nucleotide [4]. Về mặt nguyên tắc, các tế bào ác tính đều xuất phát từ một tế bào lympho B ban đầu nên mọi tế bào lympho B ác tính đều sẽ có cùng một kiểu TSX gen IG và đặc trưng bởi một vùng nối V(D)J duy nhất. Vì vậy, có thể dựa trên sự đa dạng và chuyên biệt của các vùng nối V(D)J mà có thể sử dụng như dấu ấn phân tử để phân biệt các dòng tương bào khác nhau, kể cả tương bào ác tính và tương bào bình thường [4].

Có nhiều kỹ thuật sinh học phân tử khác nhau để khảo sát vùng nối V(D)J như PCR

(Polymerase Chain Reaction), Southern blot, định lương chuyên biệt trình tự (Allele-specific oligonucleotide-quantitative PCR - ASO-PCR), GTT...[4]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc sử dụng trình tự các vùng nối V(D)J của các gen IG làm dấu ấn phân tử có thể phát hiện dòng tương bào ác tính trong bệnh ĐUTX với tỷ lệ từ 42-75% [5], [6]. Ở Việt Nam, tác giả Phan Ngô Quang Thạch và cộng sự đã báo cáo tỷ lệ các kiểu TSX gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng trên bệnh nhân ĐUTX mới chẩn đoán và có điều trị đặc hiệu ở Việt Nam [7]. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu mô tả đầy đủ về các kiểu TSX gen IG, vì vậy chúng tôi thực hiện khảo sát các kiểu TXS gen IGK để xác định tỷ lệ biểu hiện mạnh đơn dòng và đặc điểm các kiểu TSX gen IGK.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh.

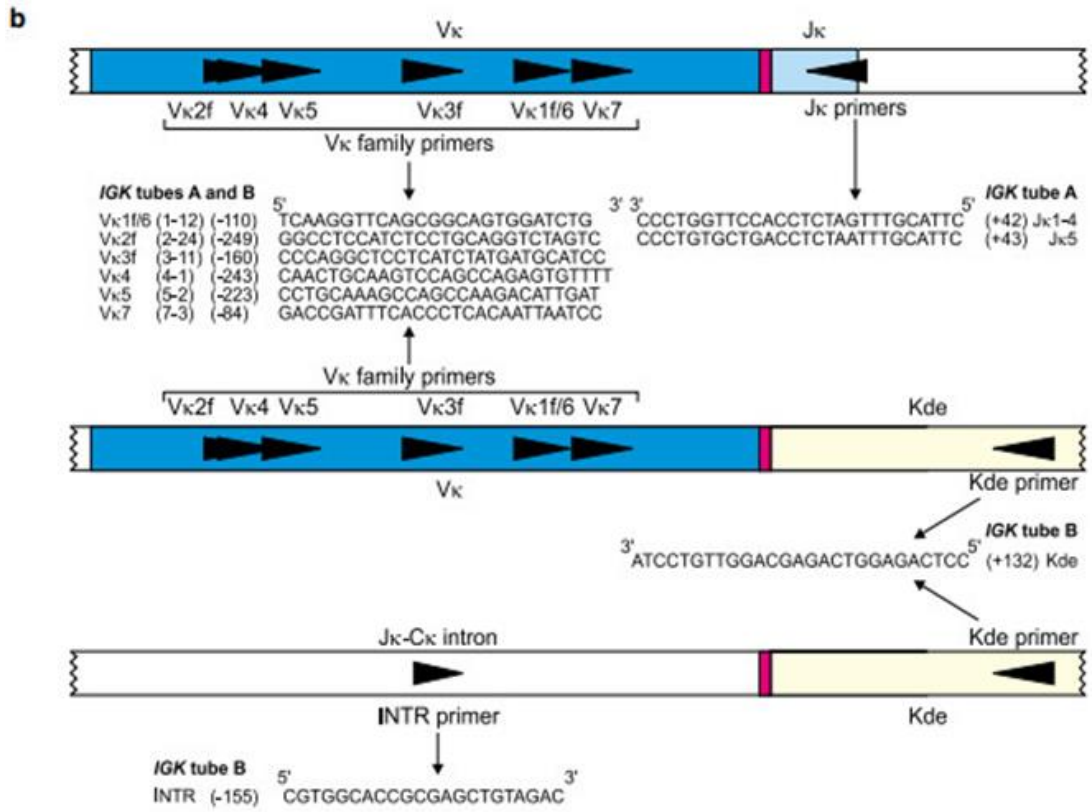
Đối tượng nghiên cứu: 60 NB được chẩn đoán ĐUTX theo tiêu chuẩn chẩn đoán của IMWG 2014 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) thời gian từ tháng 09/2022 - 03/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: NB là bệnh mới, được chẩn đoán xác định ĐUTX và NB đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: NB không lấy đủ mẫu để khảo sát các kiểu TSX gen IG lúc chẩn đoán. NB đã được chẩn đoán một bệnh ung thư khác trước đó.

Quy trình thực hiện

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, BV.TMHH. 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, tiến hành khảo sát đồng thời 2 kiểu TSX Vk – Jk và Kde. Với kiểu TSX Vk – Jk, sử dụng các tổ hợp mồi Vk – Jk1-4 và Vk – Jk5, còn đối với TSX Kde thì thực hiện phản ứng với các cặp mồi INTR – Kde và tổ hợp mồi Vk – Kde. Ngoại trừ mồi Vk là tổ hợp các mồi xuôi từ Vk1 đến Vk7, còn lại các mồi INTR, Kde, Jk1-4 và Jk5 là các mồi đơn. Xác định kiểu TSX gen IGK có mức độ biểu hiện mạnh trên NB được chẩn đoán ĐUTX dựa trên kết quả điện di trên thạch agarose 2%. Nếu kết quả điện di trên thạch agarose cho thấy có biểu hiện mạnh TSX gene IGK thì sản phẩm PCR sẽ được kiểm tra tính chất dòng (đơn dòng hay đa dòng) bằng phương pháp điện di mao quản và phân tích bằng phần mềm GeneMapper®.



Hình 1: Vị trí thiết kế đoạn mồi khảo sát TSX gen IGK [8]

Result summary: MM239-Vk2_(Vk-Jk1-4):	**Unproductive IGK rearranged sequence** (stop codons)		
V-GENE and allele	Homsap IGKV2-30*02 [F]	score = 805	identity = **87.86%** (181/206 nt)
J-GENE and allele	Homsap IGKJ4*01 F	score = 190	identity = 100.00% (38/38 nt)
FR-IMGT lengths, CDR-IMGT lengths and AA JUNCTION	[X.17.36.10]	[7.3.9]	CMQGTHWPLTF
JUNCTION length (in nt) and decryption	33 nt = (23)-3{0}0(10)	(3'V)3'{N}5'(5'J)	

V-REGION partial 5' missing nt nb: **88**

V-REGION uncertain nt nb: **10**

Hình 2: Kết quả phân tích kiểu TSX của gen IGK của NB với kiểu TSX Vk2-30, Jk4

Các sản phẩm PCR thể hiện tính chất đơn dòng sẽ được GTT bằng kĩ thuật Sanger sử dụng mồi ngược Jk1_4, Jk5 hoặc Kde, sau đó kết quả giải trình tự sẽ được phân tích bằng phần mềm CLC Genomics Workbench và IMGT để xác định kiểu TSX gen IGK. Tiếp tục tiến hành thực hiện phản ứng GTT với mồi xuôi Vk đã được xác định ở bước trên. Kết hợp cả 2 lần GTT sẽ giúp thu thập được đầy đủ kiểu TSX của gen và kết quả trình tự của các vùng nối.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm Excel 2016 để nhập và thống kê các số liệu nghiên cứu.

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để khảo sát mối liên quan, phép thống kê Fisher để kiểm định sự khác biệt thông qua giá trị p, p < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng

Độ tuổi trung bình của NB trong nghiên cứu là 60,1 tuổi, trong đó nam giới chiếm tỷ lệ 41,67%, nữ giới chiếm tỷ lệ 58,33%. Triệu chứng có tổn thương xương là biểu hiện của tổn thương cơ quan đích thường gặp nhất, tất cả 60 NB được khảo sát đều có tổn thương ít nhất một vị trí trở lên. Triệu chứng thiếu máu cũng là một biểu hiện thường gặp chiếm 73,33% số NB được khảo sát. Đối với triệu chứng suy thận, có 21 NB chiếm tỷ lệ 35%. Trong khi đó, tăng canxi máu là triệu chứng ít gặp nhất với tỉ lệ chỉ chiếm 15% trường hợp. Phần lớn các NB được chẩn đoán là ĐUTX thể toàn tiết (85%), trong đó thể IgG kappa chiếm tỷ lệ lớn nhất là 28/60 NB (46,66%), 9/60 NB chiếm tỷ lệ 15% thuộc nhóm bệnh ĐUTX chỉ tiết chuỗi nhẹ đơn thuần. Đa phần NB lúc chẩn đoán ở giai đoạn II (81,67%) theo R-ISS, chỉ một số ít NB ở giai đoạn I và III, chiếm tỉ lệ lần lượt 8,33% và 10%.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		**Người bệnh (n = 60)**
Tuổi lúc chẩn đoán (tuổi)		60,1
Giới tính (n, %)	Nam	25 (41,67%)
	Nữ	35 (58,33%)
Thiếu máu (n, %)		44 (73,33%)
Suy thận (n, %)		21 (35%)
Tăng calci máu (n, %)		9 (15%)
Tổn thương xương (n, %)		60 (100%)
Thể bệnh (n, %)	Toàn tiết	51 (85%)
	Chỉ tiết chuỗi nhẹ	9 (15%)
Giai đoạn theo R-ISS (n, %)	I	5 (8,33%)
	II	49 (81,67%)
	III	6 (10%)

Các kiểu TSX IGK

Bảng 2: Tỷ lệ biểu hiện đơn dòng các kiểu TSX gen IGK

Kiểu TSX biểu hiện đơn dòng	**TSX gen IGK**	**TSX Vk – Jk**	**TSX Kde**	**Biểu hiện đồng thời 2 kiểu TSX**
Số ca (n = 60)	50	41	25	18
Tỉ lệ (%)	83,33	68,33	41,67	30

Theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi xác định được 50 NB (83,33%) biểu hiện đơn dòng các kiểu TSX gen IGK. Trong đó, 41 NB (68,33%) là kiểu TSX Vk-Jk và 25 NB (41,67%) là kiểu TSX Kde. Đồng thời, ghi nhận được 18 ca (30%) biểu hiện đơn dòng cả hai kiểu TSX Vk-Jk và TSX Kde. Kết quả ghi nhận 10 NB (16,67%) không phát hiện biểu hiện đơn dòng kiểu TSX gen IGK, trong đó có 8 ca không phát hiện kiểu TSX gen IGK và 2 ca có biểu hiện đa dòng kiểu TSX gen IGK.

Bảng 3: Tỉ lệ các đoạn Vk, Jk của TSX gen IGK

TSX đoạn Vk				**TSX đoạn Jk**	
Kiểu Vk	**TSX IGK (n=66) (n, %)**	**TSX Vk-Jk (n=41) (n, %)**	**TSX Kde (n=25)* (n, %)**	**Kiểu Jk**	**TSX Vk-Jk (n=41) (n, %)**
Vk1	18 (27,27%)	16 (39,02%)	2 (8,00%)	Jk1	14 (34,15%)
Vk2	11 (16,67%)	9 (21,95%)	2 (8,00%)	Jk2	11 (26,83%)
Vk3	10 (15,15%)	8 (19,51%)	2 (8,00%)	Jk3	2 (4,88%)
Vk4	6 (9,09%)	5 (12,20%)	1 (4,00%)	Jk4	7 (17,07%)
Vk5	3 (4,55%)	3 (7,32%)	0	Jk5	7 (17,07%)
INTR-Kde	18 (27,27%)		18 (72%)		

**Có 7 ca (28%) biểu hiện đơn dòng kiểu TSX Vk-Kde*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận có 66 trường hợp xảy ra TSX đoạn Vk, trong đó kiểu Vk thường xảy ra nhất là các kiểu Vk1, Vk2, Vk3 chiếm tỷ lệ lần lượt là 27,27%, 16,67%, 15,15%. Đối với kiểu TSX Vk-Jk thì kiểu Vk1, Vk2, Vk3 cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (39,02%, 21,95% và 19,51%). Tương tự, trong 25 ca biểu hiện đơn dòng kiểu TSX Kde, có 7 ca biểu hiện đơn dòng kiểu TSX Vk-Kde chiếm 28% trong đó tỷ lệ các kiểu Vk1, Vk2, Vk3 cùng chiếm 8%. Tỷ lệ NB biểu hiện đơn dòng kiểu TSX INTR-Kde là 72%. Ngoài ra, chúng tôi chưa ghi nhận NB nào có TSX kiểu Vk ở 2 nhóm Vk6 và Vk7 ở cả hai kiểu TSX Vk-Jk và TSX Kde. Còn đối với đoạn Jk, kết quả ghi nhận được cả 5 đoạn Jk ở 41 NB biểu hiện đơn dòng kiểu TSX Vk-Jk. Cụ thể, tỷ lệ kiểu Jk1 (34,15%) và Jk2 (26,83%) là thường gặp nhất. Tiếp theo sau đó lần lượt là Jk4 và Jk5 (17,07%) và cuối cùng là Jk3 (4,88%).

Bên cạnh đó, trong nghiên cứu cũng ghi nhận được 66,67% NB là thể tiết lambda được khảo sát trong nghiên cứu biểu hiện đơn dòng kiểu TSX Kde, tỉ lệ này chiếm 30,95% ở nhóm NB là thể tiết kappa, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong khi đó, không có sự khác biệt về tỷ lệ NB biểu hiện đơn dòng kiểu TSX Vk-Jk giữa thể tiết lambda (72,22%) và kappa (66,67%).

IV. BÀN LUẬN

So sánh với kết quả của tác giả Nguyễn Vũ Hải Sơn cũng thực hiện nghiên cứu tại BV.TMHH trên 33 NB được theo dõi và đánh giá đáp ứng sau điều trị vào năm 2021,

tỷ lệ NB đồng thời biểu hiện cả 2 kiểu TSX IGK là 18,2%, thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [4]. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi lớn hơn và khác nhau ở quần thể nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Miyoung Kim và cộng sự (cs) năm 2021 đã phân tích được 40 mẫu biểu hiện đơn dòng kiểu TSX IGK chiếm tỉ lệ 70,18% với 85 kiểu TSX gen IGK, trong đó, 65,35 % NB biểu hiện đơn dòng kiểu TSX Vk-Jk [9]. Còn tỷ lệ NB biểu hiện đơn dòng kiểu TSX Vk-Jk trong nghiên cứu của chúng tôi là 68,33 % và 41,67% có kiểu TSX Kde. Tỷ lệ kiểu TSX Kde cũng tương đồng với kết quả của tác giả Puig và cs (2012), nhóm tác giả thống kê được tỷ lệ NB có mang TSX Kde là 45% khi tiến hành nghiên cứu trên 96 trường hợp [10]. Mặc dù hiện tại chúng tôi chưa tìm được các nghiên cứu tương tự tại Việt Nam, có thể thấy khi so sánh kết quả với các nghiên cứu ngoài nước cho thấy kết quả của chúng tôi có sự tương đồng về tỷ lệ các kiểu TSX gen IGK.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm Vk1 của gen IGK là đoạn Vk có tỷ lệ TSX lớn nhất và kết quả cũng tương tự trong nghiên cứu của Miyoung Kim và cs (27,27% và 32,94%) [9]. Tiếp theo sau đó lần lượt là nhóm Vk2, Vk3, Vk4 và Vk5. Đối với nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận được nhóm Vk7 nhưng kết quả Miyoung Kim ghi nhận được 1 trường hợp có TSX Vk7, đồng thời cả 2 nghiên cứu đều không ghi nhận được TSX Vk6 [8]. Phân tích sâu hơn vào kết quả TSX vùng gen Vk của gen IGK bằng kĩ thuật GTT Sanger, những kiểu Vk thường xảy ra TSX gen IGK trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là kiểu Vk4-1, Vk3-20 và Vk2-30 với tỷ lệ lần lượt là 9,09%, 9,09% và 7,58%. Một số đoạn ít gặp hơn là Vk1-16, Vk1-39, Vk1-8, Vk3-11 và Vk5-2, còn lại các kiểu khác chỉ xuất hiện từ 1 đến 2 trường hợp. Trong tất cả đoạn Vk chúng tôi khảo sát được, đoạn Vk4-1 và Vk3-20 chiếm tỷ lệ cao nhất, so sánh với nghiên cứu của Miyoung Kim và cs, tỷ lệ của 2 đoạn lần lượt là 3,53% (Vk4-1) và 11,76% (Vk3-20) [9]. Có thể thấy, tỷ lệ đoạn Vk4-1 của tác giả thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu chúng tôi, Miyoung Kim cũng đã có đề cập tỷ lệ Vk4-1 trong nghiên cứu của mình với một nghiên cứu ở phương Tây và ghi nhận sự khác biệt đáng kể (3,53% so với 21,05%) [9]. Theo A Hadzidimitriou và cộng sự (2006), ghi nhận các kiểu Vk được TSX nhiều trong các tế bào ở bệnh ĐUTX so với tế bào bình thường là Vk4-1, Vk1-33/1D-33 và Vk3-1 [11].

Đối với TSX các đoạn Jk, Jk1 là đoạn có tỷ lệ TSX lớn nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (34,15%), còn đối với nghiên cứu của Miyoung Kim là đoạn Jk4 chiếm 20% [8]. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận được đoạn chiếm tỷ lệ thấp nhất là Jk3 (4,88%), còn Miyoung Kim ghi nhận được là đoạn Jk5 (3,3%). Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi có 37,88% trường hợp không phân tích đoạn Jk vì thuộc kiểu TSX Kde, còn của nghiên cứu Miyoung Kim là 52,94% [9]. Lý giải cho sự khác biệt giữa hai nghiên cứu, có thể do khác nhau về cỡ mẫu, ảnh hưởng của yếu tố chủng tộc. Mặc dù vậy, cả hai nghiên

cứu đều ghi nhận được đầy đủ các đoạn Jk trong nghiên cứu.

Chúng tôi cũng cũng ghi nhận sự khác nhau về kiểu TSX ở NB ĐUTX thể tiết Kappa và thể tiết Lambda. Đối với kiểu TSX Kde ghi nhận 30,95% ở nhóm NB thể tiết kappa, 66,67% NB thể tiết lambda biểu hiện đơn dòng TSX Kde và sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự khác nhau về tỷ lệ biểu hiện đơn dòng TSX gen IGK ở NB ĐUTX giữa thể tiết kappa và thể tiết lambda cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Rustad và cs vào năm 2019. Tác giả ghi nhận tỷ lệ biểu hiện đơn dòng TSX gen IGK ở những NB ĐUTX thể tiết lambda (72%) cao hơn đáng kể so với những NB ĐUTX thể tiết kappa (45%) [12]. Tác giả giải thích có sự khác biệt giữa hai thể tiết là do sự biểu hiện chuỗi nhẹ lambda cần một gen chuỗi nhẹ lambda có chức năng, chỉ xảy ra sau khi cả hai allen IGK đã bị bất hoạt thông qua TSX Vk – Kde hoặc INTR– Kde [12]. Tương tự, Miyoung Kim và cs cũng ghi nhận được có sự khác nhau về tỷ lệ biểu hiện đơn dòng TSX Kde ở NB ĐUTX thể tiết Kappa và thể tiết Lambda. Cụ thể, NB có kiểu TSX Kde thì 63,15% là thể tiết kappa và 85,71% là thể tiết lambda [9]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Vũ Hải Sơn (2021), tác giả đưa ra luận điểm những tương bào tiết lambda đa số sẽ có mang kiểu TSX Vk – Kde hoặc TSX INTR – Kde, kiểu TSX đã làm mất chức năng gen IGK [4].

IV. KẾT LUẬN

Sau khi khảo sát kiểu TSX gen IGK trên 60 trường hợp, ghi nhận có 50 ca chiếm 83,33% biểu hiện đơn dòng kiểu TSX gen IGK. Thông qua nghiên cứu, chúng tôi ban đầu đã mô tả được 41 kiểu TSX gen Vk-Jk và 25 kiểu TSX Kde. Kết quả nghiên cứu cung cấp thêm thông tin về đặc điểm và trình tự đoạn nối của các kiểu TSX gen IGK, bổ sung thêm các thông tin quan trọng góp phần hiểu rõ hơn về sinh bệnh học phân tử của ĐUTX. Bên cạnh đó, tăng tỷ lệ xác định các dòng tương bào ác tính và cung cấp dữ liệu cho việc thiết kế mồi và đoạn dò để theo dõi điều trị cho người bệnh ĐUTX.

V. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Soliman, Amro M, Srijit Das, Seong Lin Teoh.** Next-Generation Biomarkers in Multiple Myeloma: Understanding the Molecular Basis for Potential Use in Diagnosis and Prognosis. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(14):7470.
2. **Huỳnh Văn Mẫn.** Bài giảng huyết học lâm sàng. Hà Nội. Nhà xuất bản Y học. 2015.
3. **Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH.** Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. Front Immunol. 2019 May 21;10:1121.
4. **Nguyễn Vũ Hải Sơn.** Khảo sát đặc điểm các kiểu TSX gen IG đặc trưng trên NB mới chẩn đoán ĐUT tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ tháng 06/2019

đến 06/2021, Luận văn Bác sĩ nội trú, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh. 2021.

5. **Furukawa Y, Kikuchi J.** Molecular basis of clonal evolution in multiple myeloma. Int J Hematol. 2020 Apr;111(4):496-511
6. **González D, van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, et al.** Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. Blood. 2007 Nov 1;110(9):3112-21.
7. **Phan Ngô Quang Thạch, Nguyễn Vũ Hải Sơn, Nguyễn Tấn Bỉnh, Phan Thị Xinh**, **Cao Sỹ Luân**. Xác định các kiểu tái sắp xếp gen IGH và trình tự vùng nối đặc trưng cho bệnh nhân đa u tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Tạp chí Y học Việt Nam, 2022; 520 (2): 416-422.
8. **van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL et al.** Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. Leukemia. 2003 Dec;17(12):2257-2317.
9. **Kim M, Jeon K, Hutt K, Zlotnicki AM, Kim HJ, Lee J,et al.** Immunoglobulin gene rearrangement in Koreans with multiple myeloma: Clonality assessment and repertoire analysis using next-generation sequencing. PLoS One. 2021 Jun 24;16(6):e0253541
10. **Puig N, Sarasquete ME, Alcoceba M, Balanzategui A, Chillón MC, Sebastián E, et al.** Kappa deleting element as an alternative molecular target for minimal residual disease assessment by real-time quantitative PCR in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol. 2012 Oct;89(4):328-35.
11. **Hadzidimitriou, A., Stamatopoulos, K., Belessi, C., et al.** Immunoglobulin genes in multiple myeloma: expressed and non-expressed repertoires, heavy and light chain pairings and somatic mutation patterns in a series of 101 cases, Haematologica. 2006. 91(6): 781–787.
12. **Rustad EH, Hultcrantz M, Yellapantula VD, Akhlaghi T, Ho C, Arcila ME, et al.** Baseline identification of clonal V(D)J sequences for DNA-based minimal residual disease detection in multiple myeloma. PLoS One. 2019 Mar 22;14(3):e0211600.

XÁC ĐỊNH DÒNG TƯƠNG BÀO ÁC TÍNH DỰA TRÊN ĐIỆN DI MAO QUẢN CÁC KIỂU TÁI SẮP XẾP GEN IG TRONG BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Lê Ngọc Bảo Tâm[3], Cao Sỹ Luân[1], Phan Ngô Quang Thạch[2], Phù Chí Dũng[1], Phan Thị Xinh[1,2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định dòng tương bào ác tính dựa trên phương pháp điện di mao quản các kiểu tái sắp xếp (TSX) gen IG ở các người bệnh (NB) được chẩn đoán đa u tủy xương (ĐUTX) tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Đối tượng và phương pháp**: Nghiên cứu mô tả loạt ca được thực hiện trên 63 người bệnh được chẩn đoán mắc ĐUTX tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022. Chúng tôi tiến hành xác định dòng tương bào ác tính bằng phản ứng Multiplex F-PCR kết hợp với phương pháp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG ở các người bệnh ĐUTX. **Kết quả**: Khi thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR khảo sát kiểu TSX của các gen IG, chúng tôi xác định được 42 trường hợp (66,67%) có dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGH. Còn đối với gen chuỗi nhẹ Kappa thì xác định được 55 trường hợp (87,3%) có biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGK. Trong đó, kiểu TSX Vk-Jk là 48 ca (76,19%) và kiểu TSX Kde là 39 ca (61,9%). Cuối cùng, đối với gen chuỗi nhẹ Lambda, ghi nhận được 21 trường hợp (33,33%) có biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGL. Kết hợp khảo sát kiểu TSX cả 3 gen IG thì xác định được 95% người bệnh ĐUTX mang dòng tương bào ác tính. **Kết luận**: Tỷ lệ người bệnh mang dòng tương bào ác tính được xác định bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản dựa trên kiểu TSX gen IG, gồm gen IGH là 66,67%, gen IGK là 87,3% và gen IGL là 33,33%. Khi kết hợp khảo sát các kiểu TSX trên cả 3 gen IG giúp tăng tỉ lệ xác định dòng tương bào ác tính ở người bệnh ĐUTX lên tới 95%.

Từ khoá: ĐUTX, tái sắp xếp gen IG, điện di mao quản.

SUMMARY

DETECTION OF THE MALIGNANT PLASMA CELLS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS OF IG GENE REARRANGEMENT IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Detection of the malignant plasma cells based on capillary electrophoresis of IG gene rearrangement in multiple myeloma patients at the Blood Transfusion Hematology hospital. **Subjects and methods:** A cases series with 63 multiple myeloma patients from 01/2022 to 12/2022 at Blood Transfusion Hematology hospital. The clonal IG rearrangements of the

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2]*Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[3]*Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Cao Sỹ Luân
ĐT: 0917862262
Email: caosyluan@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/8/2023
Ngày phản biện khoa học: 17/9/2023
Ngày duyệt bài: 29/9/2023

malignant plasma cells were detected by Multiplex F-PCR combining capillary electrophoresis. **Results:** Identifying 42 patients (66.67%) with malignant plasma cells exhibiting clonal IGH rearrangement. The proportion of patients who used IGK gene rearrangement to detect malignant plasma cells was 87.3% (55 cases). Specifically, the ratio of Vk-Jk rearrangements and Kde rearrangements were 76.19% and 61.9%, respectively. Finally, 21 cases (33.33%) showed monoclonal IGL rearrangements. Overall, when combining detection of three IG genes to identify the malignant plasma cells, 95% of patients had monoclonal rearrangement. **Conclusions:** The proportion of patients with malignant plasma cells determined by the multiplex F-PCR combined with capillary electrophoresis based on IG genes rearrangement, including IGH gene was 66.67 %, IGK gene was 87.30% and IGL gene was 33.33%. When combining the detection of three IG genes rearrangement, it increased the detection rate of malignant plasma cells of patients with multiple myeloma up to 95%.

Keywords: Multiple myeloma, IG gene rearrangement, capillary electrophoresis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đa u tủy xương (ĐUTX) là một bệnh lý ác tính liên quan đến sự tăng sinh đơn dòng của các tương bào ác tính. Các tương bào ác tính chủ yếu nằm trong tuỷ xương, nhưng chúng cũng có thể được tìm thấy trong máu ngoại vi và các vị trí khác ngoài tuỷ xương. Những thay đổi về di truyền và vi môi trường tuỷ xương đã làm biến đổi về di truyền và biểu hiện gen làm dòng tương bào ác tính tăng sinh một cách nhanh chóng, gây phá vỡ hệ thống miễn dịch và thay thế các tế bào bình thường khác trong tủy xương [(1)]. Trong bệnh ĐUTX có sự sản xuất một lượng lớn các kháng thể đơn dòng từ quần thể tương bào ác tính. Mỗi kháng thể được mã hoá bởi một kiểu TSX gen IG chuyên biệt. Một kháng thể có cấu tạo gồm 2 chuỗi nặng và 2 chuỗi nhẹ là Kappa hoặc Lambda.

Cho đến hiện nay, đã nhiều nghiên cứu trong việc phát hiện ra các phương pháp điều trị, các loại thuốc mới đã mang lại lợi ích rõ ràng cho người bệnh. Hiệu quả điều trị được phản ánh bằng sự gia tăng tỷ lệ người bệnh đạt lui bệnh hoàn toàn (Complete response - CR). Tuy nhiên bệnh ĐUTX vẫn chưa có phương pháp điều trị hiệu quả, người bệnh vẫn có thể tái phát bệnh ngay cả sau khi đạt được CR [(2)]. Do đó, việc theo dõi đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu (Minimal residue disease - MRD) là rất cần thiết, với mục đích đánh giá số lượng rất nhỏ các tế bào ác tính còn sót lại sau điều trị và suốt thời kỳ lui bệnh. Số lượng nhỏ các tế bào ác tính này được chứng minh là nguyên nhân chính gây tái phát bệnh [(3)].

Nhiều kỹ thuật đang được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị. Kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (FCM) xác định các tương bào ác tính dựa trên các kiểu hình miễn dịch, có độ nhạy lên đến 10^{-4} đến 10^{-5}. Các kỹ thuật đánh giá MRD dựa trên kiểu TSX gen IG gồm có PCR định lượng chuyên biệt trình tự (ASO-qPCR), giải trình tự thế hệ mới (NGS) và F-PCR kết hợp điện di mao quản. Trong đó, ASO-qPCR và NGS có độ nhạy cao, khoảng 10^{-5} đến 10^{-6}, tuy nhiên, chi phí cao và cần nhiều thời gian để thực hiện [(4)]. Do đó, ở những trường hợp người bệnh đã đạt đáp ứng sâu thì nên áp dụng hai kỹ thuật

này và FCM để đánh giá mức độ lui bệnh. Trong khi đó, kỹ thuật F-PCR kết hợp điện di mao quản giúp xác định và định lượng dòng tương bào ác tính dựa trên chiều cao của đỉnh sóng ứng với kiểu TSX gen IG đặc trưng được ghi nhận trước và sau điều trị để đánh giá mức độ lui bệnh. Do không phải thiết kế mồi và đoạn dò chuyên biệt cho từng người bệnh nên phương pháp này giúp tiết kiệm thời gian và chi phí. Tuy nhiên, với độ nhạy ở mức 10^{-3} thì chỉ phù hợp để đánh giá lui bệnh ở giai đoạn đầu sau điều trị, khi phần lớn người bệnh chưa đạt đáp ứng sâu [5].

Để có thể đánh giá MRD dựa trên TSX các gen IG thì trước hết cần phải xác định được kiểu TSX của các gen IG đặc trưng cho dòng tương bào ác tính có trong cơ thể người bệnh lúc chẩn đoán để có thể sử dụng các kiểu TSX gen IG này như một dấu ấn phân tử giúp theo dõi mức độ giảm biểu hiện của các dòng tương bào ác tính sau điều trị. Tuy nhiên hiện tại vẫn chưa có báo cáo nào xác định các dòng tương bào ác tính ở người bệnh ĐUTX bằng phương pháp điện di mao quản. Vì vậy, nghiên cứu này sẽ là tiền đề để xác định dòng tương bào ác tính dựa trên kiểu TSX gen IG đặc trưng cho dòng tương bào ác tính ở thời điểm chẩn đoán bằng phương pháp điện di mao quản, làm dấu ấn phân tử để đánh giá MRD cho người bệnh ĐUTX.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh được chẩn đoán ĐUTX tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022.

Phương pháp nghiên cứu:

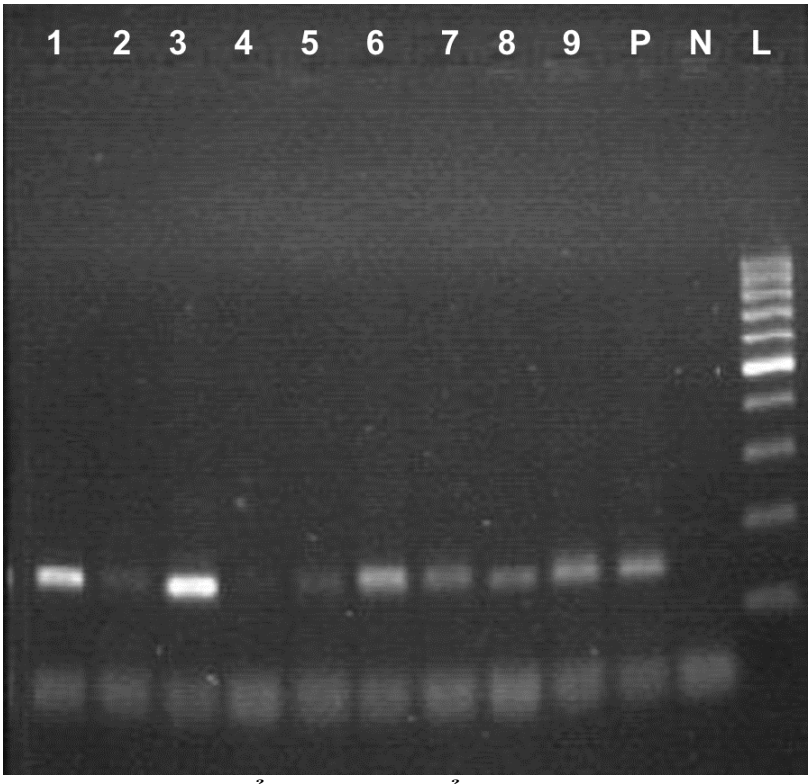
Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca.

Phương pháp tiến hành: Thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR kết hợp điện di mao quản khảo sát TSX các gen IGH, IGK và IGL để xác định dòng tương bào ác tính mang kiểu TSX gen IG đặc trưng.

Thu thập mẫu dịch hút tuỷ xương: Thu thập khoảng 2ml thể tích mẫu dịch hút tuỷ xương của người bệnh, bảo quản mẫu trong chất chống đông EDTA và chuyển đến phòng thí nghiệm của khoa Di truyền học phân tử, bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Ly trích DNA: Tách chiết DNA từ mẫu dịch hút tuỷ xương bằng bộ kit ReliaPrepTM Blood gDNA Miniprep System (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sản phẩm DNA sau ly trích được kiểm tra nồng độ, độ tinh sạch và và pha loãng để thu được nồng độ 50 ng/ul.

Thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR: Đối với gen chuỗi nặng IGH, khảo sát lần lượt các vùng gen Vh (FR1/FR2/FR3)-Jh. Với gen chuỗi nhẹ IGK, tiến hành khảo sát 2 kiểu là TSX Vk-Jk và TSX Kde (gồm Vk-Kde và INTR-Kde). Còn gen chuỗi nhẹ IGL, sử dụng các tổ hợp mồi để khảo sát vùng gen VL-JL. Thực hiện phản ứng PCR trong máy luân nhiệt theo chu kỳ nhiệt đã được tối ưu hóa. Sản phẩm PCR sau đó được điện di trên thạch agarose 2% để đánh giá mức độ biểu hiện của kiểu TSX gen IG khảo sát, nếu mẫu nào có băng điện di đậm hơn so với chứng dương thì được xác định là biểu hiện mạnh và tiến hành phân tích điện di mao quản để xác định tính chất dòng (Hình 1).



Hình 1: Kết quả điện di sản phẩm PCR các kiểu TSX gen IGH trên thạch agarose 2%

(1, 2, … ,9: mẫu người bệnh, P: chứng dương, N: chứng âm, L: thang đo 100bp)

Điện di mao quản sản phẩm F-PCR: Sản phẩm PCR được xác định là biểu hiện mạnh từ kết quả điện di trên thạch agarose 2% được pha loãng với Nanopure water theo tỉ lệ dựa trên độ đậm của băng điện di trên thạch agarose, sau đó hòa tan với 10µl Hi-di formamide, 1µl ILS500 (thang chuẩn). Hỗn hợp điện di được biến tính ở 96ºC trong 3 phút và sốc nhiệt ở 0ºC trong 3 phút trước khi tiến hành đọc bằng máy ABI 3500. Kết quả sẽ được phân tích bằng phần mềm GeneMapper. Kiểu TSX gen IG đặc trưng cho dòng tương bào ác tính được xác định khi kết quả điện di mao quản xuất hiện đỉnh sóng có vị trí tương ứng với kích thước sản phẩm PCR của các kiểu TSX gen IG được khảo sát và có chiều cao hơn 2,5 lần so với đỉnh sóng của mẫu chứng dương.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng

Chúng tôi đã tiến hành xác định dòng tương bào ác tính dựa trên kiểu TSX gen IG của 63 người bệnh ĐUTX lúc chẩn đoán. Tuổi trung bình của người bệnh lúc chẩn đoán là 59,38 tuổi. Tỉ lệ mắc bệnh ở nữ giới cao hơn nam giới, gấp 1,25 lần. Tất cả người bệnh ĐUTX đều bị tổn thương xương và đa phần bị thiếu máu (76,20%). Một số ít người bệnh bị suy thận hay tăng calci máu, chiếm tỉ lệ lần lượt là 11,10% và 12,70%. Về thể bệnh, hầu hết người bệnh ĐUTX trong nghiên cứu của chúng tôi là thể toàn tiết, cụ thể có 38 ca là thể tiết IgG (60,31%) và 14 ca là thể tiết IgA (chiếm 22,22%). Ngoài ra, có 11 người bệnh (17,47%) trong nghiên cứu thuộc thể tiết chuỗi nhẹ đơn thuần. Đa phần người bệnh lúc chẩn đoán ở giai đoạn II và III theo R-ISS, một số ít người bệnh ở giai đoạn I (chiếm 6,34%).

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của người bệnh đa u tủy xương

Đặc điểm		Số người bệnh (n=63)
Tuổi trung bình lúc chẩn đoán		59,38
Giới tính	Nam	28 (44,4%)
	Nữ	35 (55,6%)
Thiếu máu		48 (76,20%)
Suy thận		7 (11,10%)
Tăng Calci máu		8 (12,70%)
Tổn thương xương		63 (100%)
Thể bệnh	IgG	38 (60,31%)
	IgA	14 (22,22%)
	Tiết chuỗi nhẹ đơn thuần	11 (17,47%)
Giai đoạn bệnh theo R-ISS	Giai đoạn I	4 (6,34%)
	Giai đoạn II	48 (76,20%)
	Giai đoạn III	11 (17,46%)

Đặc điểm kiểu TSX của các gen IG

Chúng tôi ghi nhận được 39 trường hợp (61,90%) có mang dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGH dựa trên kết quả khảo sát vùng gen Vh (FR1). Khi khảo sát thêm vùng gen Vh (FR2), chúng tôi đã xác định được thêm 3 ca biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGH. Tiếp tục khảo sát thêm trên vùng gen Vh (FR3) thì không ghi nhận được thêm trường hợp nào. Như vậy, với việc khảo sát cả 3 vùng gen Vh (FR1/FR2/FR3) của gen IGH, chúng tôi đã xác định được có 42 người bệnh ĐUTX (66,67%) mang dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGH.

Bảng 2: Tỷ lệ biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGH

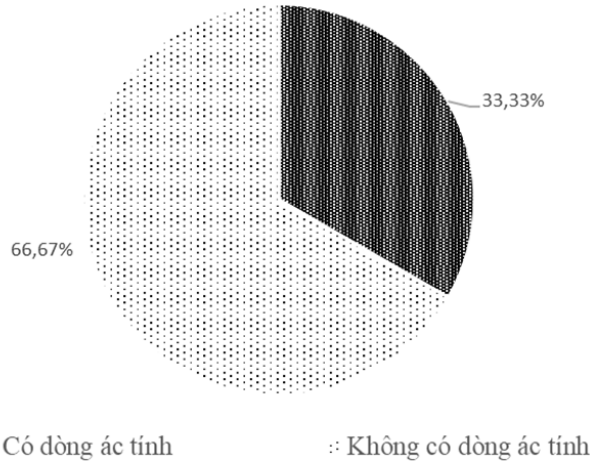
Vùng gen Vh khảo sát	Số ca xác định được dòng tương bào ác tính	Tỉ lệ
Vh (FR1)	39	61,90%
Vh (FR1/2)	42	66,67%
Vh (FR1/2/3)	42	66,67%

Đối với gen chuỗi nhẹ IGK, chúng tôi khảo sát 2 kiểu TSX Vk-Jk và TSX Kde. Với TSX Vk-Jk, chúng tôi xác định 48 trường hợp (76,19%) biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGK. Còn đối với TSX Kde, chúng tôi xác định có 39 ca (61,90%) có biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGK. Trong đó, kiểu TSX Vk-Kde là 24 ca (38,09%) và INTR-Kde là 15 ca (23,80%). Tóm lại, kết quả khảo sát TSX gen IGK xác định có 55 trường hợp (87,30%) mang dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGK.

Bảng 3: Tỷ lệ biểu hiện mạnh đơn dòng các kiểu TSX gen IGK

IGK (87,30%)		
Vk-Jk	**Kde** (61,90%)	
	Vk-Kde	**INTR-Kde**
48 (76,19%)	24 (38,09%)	15 (23,80%)

Cuối cùng, sau khi khảo sát TSX gen chuỗi nhẹ IGL, chúng tôi xác định có 21 trường hợp (33,33%) mang dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGL.



Hình 2: Tỷ lệ biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGL

Như vậy, với việc khảo sát các kiểu TSX của cả 3 gen IGH, IGK và IGL, chúng tôi đã xác định được 95% trường hợp ĐUTX có dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX của các gen IG.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh có độ tuổi trung bình là 59,38 tuổi. Độ tuổi trung bình của người bệnh trong các nghiên cứu khác, như của tác giả Nguyễn Tiến Quang là 59,05 tuổi [6]. Khi so sánh với nghiên cứu trên thế giới thì độ tuổi trung bình mắc ĐUTX trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ tuổi hơn (theo tác giả Antonio Palumbo thì độ tuổi trung bình của người bệnh ĐUTX là 70 tuổi) [7], sự khác nhau này có thể do khác nhau về chủng tộc. Về giới tính, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ nữ giới mắc bệnh cao hơn 1,25 lần so với nam giới. Kết quả này khá tương đồng với ghi nhận của tác giả Nguyễn Vũ Hải Sơn [8]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu khác lại cho thấy tỉ lệ mắc bệnh ở nam giới cao hơn, hoặc sấp xỉ với nữ giới. Tác giả Nguyễn Tiến Quang đều ghi nhận tỉ lệ nam/nữ là 1,1 [6].

Tổn thương xương được ghi nhận ở tất cả người bệnh trong nghiên cứu này. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Quang cũng ghi nhận 100% người bệnh ĐUTX có xuất hiện các tổn thương xương [6]. Nghiên cứu của tác giả Abdul Hameed ghi nhận tỉ lệ người bệnh có tổn thương xương là 80% [9], thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Nguyễn Tiến Quang. Điều này có thể do thời điểm phát hiện xác định bệnh của các nghiên cứu trong nước trễ hơn so với các nghiên cứu của nước ngoài. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thiếu máu là triệu chứng mà nhiều người bệnh mắc phải với tỉ lệ 76,20%. So sánh với một số nghiên cứu khác, như theo tác giả Hàn Viết Trung ghi

nhận thì có 73,3% người bệnh ĐUTX bị thiếu máu [10]. Như vậy, tỷ lệ người bệnh bị thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu khác trong nước. Tỉ lệ người bệnh suy thận trong nghiên cứu của chúng tôi là 11,10%, thấp hơn so với tỉ lệ của tác giả Phan Nguyễn Thanh Vân (23,81%) [11]. Số ca có ghi nhận tăng calci máu trong kết quả của chúng tôi chiếm tỉ lệ là 12,70%, tương tự với kết quả của tác giả Nguyễn Vũ Hải Sơn là 9,9% [8].

Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận phần lớn người bệnh thuộc thể toàn tiết, trong đó tỉ lệ người bệnh thuộc thể tiết IgG là 60,31%, tiết IgA là 22,22% và chỉ 17,47% người bệnh thuộc thể tiết chuỗi nhẹ đơn thuần. Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của tác giả Hàn Viết Trung, báo cáo tỷ lệ người bệnh thuộc thể tiết IgG là 56,75%, IgA là 23,53% và tiết chuỗi nhẹ là 19,72% [10]. Một nghiên cứu khác ở nước ngoài của tác giả Miguel JFS và cs cũng cho thấy tỷ lệ tương tự với kết quả của chúng tôi, người bệnh thuộc thể tiết IgG chiếm 63%, IgA là 25% và tiết chuỗi nhẹ là 8% [12].

Khi phân loại giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán theo R-ISS, người bệnh được chẩn đoán phần nhiều đang ở giai đoạn II và giai đoạn III (chiếm 93,66%), chỉ một số ít người bệnh ở giai đoạn I (6,34%). Các nghiên cứu khác trong nước cũng cho thấy đa số người bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, theo công bố của tác giả Phan Nguyễn Thanh Vân thì tỉ lệ người bệnh ở giai đoạn II và III là 91,5%, [11]. So sánh với một số nghiên cứu trên thế giới như của tác giả Juhyung Kim ghi nhận người bệnh ở giai đoạn I (20,5%), giai đoạn II (60,5%) và giai đoạn III (18,9%) [13]. Như vậy, có thể thấy khi so sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới, người bệnh ĐUTX ở Việt Nam được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn muộn hơn.

Với kiểu TSX gen IGH, khi khảo sát trên 3 vùng gen Vh (FR1/2/3) chúng tôi đã phát hiện được 66,67% các trường hợp mang dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGH. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của nhóm tác giả Joaquin Martinez-Lopez, ghi nhận được 69% trường hợp mang kiểu TSX IGH [14]. Một nghiên cứu khác của nhóm tác giả Alejandro Medina thì ghi nhận tỷ lệ người bệnh ĐUTX có tương bào ác tính mang kiểu TSX gen IGH lên tới 92,5% [15]. Lý giải cho việc tỉ lệ của chúng tôi thấp hơn có thể do yếu tố chủng tộc hoặc khi tiến hành khảo sát TSX gen IGH, chúng tôi chưa khảo sát TSX vùng Dh-Jh, là vùng ít bị biến đổi bởi siêu đột biến sinh dưỡng so với vùng Vh. Điều này dẫn đến việc có thể chúng tôi đã bỏ sót những trường hợp biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGH nhưng vùng Vh bị biến đổi nhiều bởi siêu đột biến sinh dưỡng.

Đối với kiểu TSX gen IGK, chúng tôi đã tiến hành khảo sát 2 kiểu là TSX Vk-Jk và TSX Kde. Với kiểu TSX Vk-Jk, chúng tôi xác định được 76,19% người bệnh có dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng TSX gen IGK. Tỉ lệ TSX Vk-Jk trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với của tác giả Miyoung Kim, ghi nhận tỉ lệ người bệnh mang kiểu TSX Vk-Jk là 70,18% [16]. Với kiểu TSX Kde, gồm TSX Vk-Kde và INTR-Kde, cả hai kiểu TSX này đều dẫn đến kết quả là làm mất chức năng của gen IGK do sự TSX đã mất đi vùng chức năng Ck với kiểu TSX Vk-Kde hoặc mất vùng Jk-Ck với kiểu TSX INTR-Kde. Chúng tôi ghi nhận được tỉ lệ TSX Kde là 61,90%, trong đó lần lượt là 38,09% (Vk-Kde) và 23,80% (INTR-Kde). Kết quả của chúng tôi tương tự với của tác

giả David González, cũng ghi nhận trong nghiên cứu của mình có 57% trường hợp biểu hiện kiểu TSX Kde [17]. Tuy nhiên, khi so sánh với kết quả của nhóm tác giả Noemí Puig, chỉ ghi nhận được 45% người bệnh mang kiểu TSX Kde [18]. Tỉ lệ TSX Kde có sự chênh lệch giữa các nghiên cứu có thể là do sự khác biệt về chủng tộc của quần thể người bệnh được khảo sát.

Khi quá trình TSX ở gen IGK không tạo ra được vùng gen Vk-Jk có chức năng, chúng sẽ thực hiện lại quá trình TSX, tạo ra một kiểu TSX Vk-Jk thứ phát khác với kiểu TSX ban đầu. Tuy nhiên, nếu việc TSX thứ phát rơi vào trường hợp xuất hiện kiểu TSX với vùng Kde sẽ tạo ra kiểu TSX không có chức năng, lúc này tế bào sẽ khởi phát kiểu TSX gen IGL, tạo ra các dòng tương bào mang kiểu TSX gen IGL với vùng VL-JL có chức năng. Chúng tôi đã tiến hành khảo sát kiểu TSX gen IGL và ghi nhận 33,33% trường hợp mang dòng ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng kiểu TSX gen IGL. Khi so sánh với kết quả của nhóm tác giả David González, cũng ghi nhận được tỉ lệ TSX gen IGL là 36% [17], khá tương đồng với kết quả của nghiên cứu chúng tôi. Một nghiên cứu khác của tác giả A. Hadzidimitriou và cs ghi nhận được 43 trường hợp có TSX gen IGL, chiếm tỷ lệ 42,57%, tỉ lệ này cao hơn so với tỉ lệ phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi [19].

Khi kết hợp khảo sát các kiểu TSX cả 3 gen IGH, IGK, và IGL, chúng tôi có thể xác định được tới 60/63 người bệnh (95%) có dòng tương bào ác tính biểu hiện mạnh đơn dòng ít nhất 1 trong các kiểu TSX gen IG. Xác định được dòng tương bào ác tính ở người bệnh ở giai đoạn chẩn đoán có ý nghĩa quan trọng trong việc đánh giá MRD cho người bệnh sau thời gian điều trị.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã xác định được tỷ lệ người bệnh ĐUTX mang dòng tương bào ác tính sử dụng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản dựa trên kiểu TSX gen IG, gồm gen IGH là 66,67%, gen IGK là 87,3% và gen IGL là 33,33%. Khi kết hợp khảo sát các kiểu TSX trên cả 3 gen IG giúp tăng tỉ lệ xác định dòng tương bào ác tính ở người bệnh ĐUTX lên tới 95%. Điều này có ý nghĩa trong việc có sử dụng các kiểu TSX gen IG đặc trưng cho dòng tương bào ác tính như một dấu ấn phân tử theo dõi để đánh giá MRD bằng phương pháp điện di mao quản.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shaji K. Kumar, Vincent Rajkumar, et al**. Multiple myeloma. Nature Reviews 2017.
2. **Alessandro Gozzetti, et al**. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Applications in Clinical Practice 2020.
3. **Ioannis V. Kostopoulos, et al**. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Current Landscape and Future Applications with Immunotherapeutic Approaches 2020.
4. **Van Dongen JJM, Langerak AW, Brüggemann Monika, et al.** Design standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Acion BMH4-CT98-

3936. Leukemia 2003; 17 (12), pp. 2257-2317.

5. **Martínez-Sánchez P, et al.** Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent polymerase chain reaction: the prognostic impact of achieving molecular response. Br J Haematol 2008; 142 (5), pp. 766-74.
6. **Nguyễn Tiến Quang, Đỗ Huyền Nga, Nguyễn Thanh Tùng**. Đánh giá hiệu quả của phác đồ có Bortezomibtrong điều trị bước đầu Đa u tủy xương tại Bệnh viện K. Tạp chí Y học Việt Nam 2022; 185-189.
7. **Antonio Palumbo, Kenneth Anderson.** Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine 2011.
8. **Nguyễn Vũ Hải Sơn**. Khảo sát tái sắp xếp gen Immunoglobulin (IG) trên bệnh nhân Đa u tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh. Luận văn Bác sĩ nội trú, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh 2021.
9. **Abdul Hameed, Jennifer J Brady, et al**. Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management 2014; Cancer Growth Metastasis, p. 7: 33–42.
10. **Hàn Viết Trung.** Nghiên cứu đặc điểm và giá trị của các yếu tố tiên lượng tới kết quả của một số phác đồ điều trị Đa u tủy xương từ 2015 - 2018. Luận văn Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội 2021.
11. **Phan Nguyễn Thanh Vân, Cao Thị Lộc, Nguyễn Hữu Bền.** Đặc điểm các yếu tố tiên lượng bệnh nhân Đa u tủy xương. Tạp chí Y học Việt Nam 2023; 98-102.
12. **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. The New England journal of medicine 2008; 359(9):906-917.
13. **Juhyung Kim, Jung Min Lee, Hee Jeong Cho, et al.** Development of a new risk stratification system for patients with newly diagnosed multiple myeloma using R-ISS and 18F-FDG PET/CT. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2021.
14. **Martinez-Lopez J., Lahuerta J. J., Pepin F., et al.** Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. Blood 2014; 123 (20), pp. 3073-9.
15. **Alejandro Medina, Cristina Jiménez, et al.** Molecular profiling of immunoglobulin heavy-chain gene rearrangements unveils new potential prognostic markers for multiple myeloma patients. Blood Cancer Journal 2020.
16. **Miyoung Kim, Kibum Jeon, et al.** Immunoglobulin gene rearrangement in Koreans with multiple myeloma: Clonality assessment and repertoire analysis using next-generation sequencing. PloS one 2021; 16(6).
17. **David González, Mirjam van der Burg, et al.** Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. Hematology 2007.
18. **Noemı´ Puig, Marı´a E. Sarasquete, Miguel Alcoceba, Ana Balanzategui, et al.** Kappa deleting element as an alternative molecular target for minimal residual disease assessment by real-time quantitative PCR in patients with multiple myeloma. European Journal of Haematology 2012.
19. **Hadzidimitriou, A., Stamatopoulos, K., Belessi, C., et al.** Immunoglobulin genes in multiple myeloma: expressed and non-expressed repertoires, heavy and light chain pairings and somatic mutation patterns in a series of 101 cases, Haematologica 2006; 91(6), 781–787.

TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ MỚI CHO BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 1

Nguyễn Đắc Duy Nghiêm[1], Lê Phan Minh Triết[1]

TÓM TẮT

Tế bào gốc trung mô (Mesenchymal stem cells, MSCs) là các tế bào đa năng có thể tự làm mới và tiết ra nhiều yếu tố sinh học để hồi phục và sửa chữa các mô bị tổn thương. Nhiều bằng chứng lâm sàng và tiền lâm sàng đã chứng minh vai trò của MSCs trong điều trị trên các bệnh lý khác nhau như bại não, loạn sản phế quản phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh lý tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống, đái tháo đường típ 1, xơ cứng rải rác,…). Đái tháo đường típ 1 (type 1 diabetes, T1D) là bệnh lý tự miễn được đặc trưng bởi việc sản xuất insulin không đủ hoặc không có do sự phát hủy các tế bào beta (β) trong tuyến tụy nội tiết. Cho đến nay, insulin ngoại sinh là phương pháp điều trị phổ biến nhất cho T1D; ghép tế bào đảo tụy và ghép tụy là hai phương pháp điều trị bổ sung phổ biến trong những năm gần đây, tuy nhiên ứng dụng lâm sàng vẫn còn hạn chế do nhu cầu sử dụng thuốc ức chế miễn dịch liều cao, khó khăn trong việc tìm mô tụy ghép và quy trình phẫu thuật. Ghép tế bào gốc trung mô là một phương pháp điều trị mới rất hứa hẹn cho T1D bằng cách sửa đổi tế bào và phát triển cấu trúc tế bào hoàn thiện hơn giúp giảm lượng đường máu lúc đói, HbA1c, tăng peptide C và cải thiện các biến chứng vi mạch máu và thần kinh. Tuy nhiên một số nhược điểm của ghép tế bào gốc trung mô trong thực hành lâm sàng cần quan tâm là phương pháp thu thập tế bào gốc trung mô, tốc độ tăng sinh và hoạt động tế bào theo tuổi và nguy cơ hình thành khối u trong quá trình điều trị. Bài viết này tập trung chủ yếu vào vai trò của MSCs trong điều trị T1D.

Từ khóa: Đái tháo đường típ 1, tế bào gốc trung mô.

SUMMARY

MESENCHYMAL STEM CELLS – A NEW TREATMENT FOR TYPE 1 DIABETES

Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent, self-renewing cells with the ability to release a variety of biological substances that can help heal and rebuild damaged tissues. Evidence from both preclinical and clinical studies supports the therapeutic value of MSCs in a number of medical diseases such as cerebral palsy, bronchopulmonary dysplasia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, type 1 diabetes, mutiple sclerosis,…). The autoimmune death of beta (β) cells in the pancreas causes type 1 diabetes (T1D), a chronic condition that is defined by insufficient or nonexistent insulin production. Pancreatic transplantation and islet cell transplantation are two additional treatments that have grown in popularity recently, but their clinical utility may be constrained by the requirement for high doses of

[1]*Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đắc Duy Nghiêm

Điện thoại: 0968336407

Email: nddnghiem@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 01/8/2023

Ngày phản biện khoa học: 17/9/2023

Ngày duyệt bài: 29/9/2023

immunosuppressants, the scarcity of human cadaveric islets, and the necessity for extensive surgery in the case of pancreatic transplantation. The discovery of mesenchymal stem cells (MSCs), which enable the change of cell destiny and the formation of higher-order cellular structures, has improved biological sciences and is a very potential therapeutic therapy for T1D. They are crucial in the management of T1D microvascular and microneural problems as well as the reduction of fasting blood sugar, hemoglobin A1c, and increase C-peptide levels. However, some of the drawbacks of its usage in clinical practice are restricted to the way it is collected, the pace of cell proliferation, the aging of the cells, and the potential for tumor development that has been shown in certain research. This article primarily focuses on the function of MSCs in the management of T1D.

Keywords: Type 1 diabetes, mesenchymal stem cells.

I. GIỚI THIỆU

1.1. Đái tháo đường típ 1

Đái tháo đường típ 1 (type 1 diabetes, T1D) là một bệnh lý mạn tính có cơ chế quá mẫn típ IV, chính đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào kích thích tế bào lympho T bất thường nhận ra các tiểu đảo Langerhans và phá hủy tế bào β tuyến tụy nội tiết dẫn đến thiếu hụt hormon insulin tuyệt đối và hậu quả làm tăng đường máu. Bệnh chủ yếu gặp ở người trẻ và khoảng 85% người phát hiện bệnh khi dưới 20 tuổi; và T1D chiếm 5-10% các trưởng hợp được chẩn đoán đái tháo đường (ĐTĐ) [1,2]. Các marker sinh học bao gồm kháng thể kháng acid glutamic decarboxylase (GAD) và kháng thể kháng insulin (IAA) giúp phát hiện sớm bệnh T1D ở trẻ em, tuy nhiên có sự khác biệt giữa các độ tuổi. Theo các phân tích của DAISY, BABYDIAB, DIPP và BABYDIET trên 585 bệnh nhi mắc T1D ở độ tuổi 5, 10 và 15 thì tỷ lệ các tự kháng thể nhắm vào các đảo nhỏ lần lượt là 44%, 70% và 84% [3]. Hiện nay có nhiều tự kháng thể kháng các kháng nguyên ở các hạt tiết trong tế bào β được xem là marker chẩn đoán T1D bao gồm ZnT8 (Zinc transporter), IAA, GAD65, IA-2A, IA-2β và GAD67. Cùng với tế bào lympho T, đại thực bào (ĐTB) và các chất trung gian (gốc oxi hóa tự do, cytokin và oxit nitric (NO)) đều có tác động đến quá trình tổn thương viêm và thâm nhiễm tế bào miễn dịch xung quanh mô tụy, các cytokin TNF-α, IL-1β và IFN-γ cũng biết đến là các yếu tố gây chết tế bào β trong bệnh T1D [1].

Bệnh nhân T1D có nguy cơ mắc một số bệnh lý khác như béo phì, bệnh thận mạn, hội chứng chuyển hóa, bệnh mạch vành và tăng huyết áp. Trên thực tế bệnh thận đái tháo đường được cho là chiếm tới 40% các trường hợp mắc bệnh thận giai đoạn cuối trên toàn thế giới. Các biến cố tim mạch chiếm tới 70% số ca tử vong do T1D và phổ biến ở bệnh nhân ĐTĐ gấp 10 lần so với người không mắc bệnh ĐTĐ; vì vậy phát hiện sớm và điều trị T1D sẽ giúp ngăn ngừa được các biến chứng xuất hiện trên bệnh nhân [4].

Hiện nay, bổ sung insulin ngoại sinh là phương pháp điều trị phổ biến nhất cho bệnh nhân T1D. Insulin giúp kiểm soát đường huyết tốt hơn tuy nhiên điều trị này không chữa khỏi hoàn toàn vì mô tụy tạo insulin không còn hoạt động chức năng bình thường. Tác dụng phụ nguy hiểm nhất của insulin ngoại sinh là hạ glucose máu, chính là

nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất ở bệnh nhân đái tháo đường.

1.2. Tế bào gốc trung mô

Năm 2012, hai nhà khoa học Shinya Yamanaka (Nhật Bản) và John Gurdan (Anh) đã được trao giải thưởng Nobel Y học khi đã khám phá ra rằng các tế bào trưởng thành có thể tự lập trình lại thành các các tế bào gốc thời kỳ đầu. Tế bào gốc này có thể được dùng để hình thành bất cứ loại mô nào trong cơ thể, ủy ban Nobel cho biết rằng với việc hiểu rõ cách tái lập trình tế bào của con người đã tạo ra cơ hội mới để nghiên cứu bệnh tật và phát triển các phương pháp chẩn đoán và điều trị [5].

Trong những năm gần đây những tiến bộ của y học tế bào đã kích thích sự phát triển một lĩnh vực mới được ứng dụng đa dạng gọi là y học tái tạo – ngành chuyên nghiên cứu về sửa chữa các mô, cơ quan bị tổn thương dựa trên phục hồi chức năng các tế bào bình thường. Cho đến nay quần thể tế bào được nghiên cứu nhiều nhất trong các thử nghiệm lâm sàng chính là tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem cells, MSCs); tiềm năng của MSCs dựa trên khả năng dễ phân lập và biệt hóa thành nhiều loại tế bào; đồng thời tính sinh miễn dịch thấp; đặc biệt quan trọng nhất chính là việc MSCs có thể giải phóng nhiều yếu tố sinh học giúp hồi phục các mô bị suy yếu [2]. MSCs được phân bố rộng rãi trong cơ thể người lớn và thậm chí là ở trẻ sơ sinh, bao gồm tủy xương (bone marrow, BM), máu ngoại vi, tim, dịch cơ thể, mô mỡ (adipose tissue, AD) và các mô chu sinh (dây rốn (umbilcal cord, UC), dịch ối, nhau thai,…) (2). Thu thập MSCs từ tủy xương và mô mỡ cần phải có dụng cụ để thực hiện thủ thuật, vì thế một cách tiếp cận mới để lấy MSCs không xâm lấn và phù hợp với đạo đức y học đó chính là từ nhau thai và/hoặc dây rốn; hơn nữa các tế bào MSCs từ mô sơ sinh này được cho là có khả năng tăng sinh và biệt hóa cũng như biểu hiện các yếu tố cận tiết cao hơn khi so sánh với các nguồn mô MSCs khác [2,6].

Bảng 1. So sánh tính chất tế bào MSCs ở dây rốn, tủy xương và mô mỡ [7]

Đặc điểm	UC-MSCs	BM-MSCs	AD-MSCs
Tỷ lệ tế bào tăng sinh và biệt hóa	Trung bình	Cao hơn AD-MSCs	Thấp hơn BM-MSCs
Xử lý mô và nuôi cấy tế bào	Dễ	Dễ	Dễ
Phương pháp thu thập	Không xâm lấn	Xâm lấn	Xâm lấn
Ảnh hưởng của tuổi đến chất lượng MSCs	Không ảnh hưởng	Giảm theo tuổi	Giảm theo tuổi
Nguy cơ hình thành khối u	Thấp	Thấp	Thấp
Tác dụng chống viêm	Tốt	Tốt	Tốt
Biểu hiện các marker phôi thai	Cao	Thấp	Thấp

Theo Hiệp hội Quốc tế về Liệu pháp Tế bào (International Society of Cellular Therapy – ISCT) năm 2006 đưa ra các tiêu chuẩn để xác định tế bào gốc trung mô theo bảng 2.

***Bảng 2. Tiêu chí tối thiểu của ISCT xác định MSCs ở người** [8]*

1. Thể hiện đặc tính kết dính với nhựa trên bề mặt đĩa nuôi cấy và có hình thái nguyên bào sợi (tế bào dài và mỏng, thuôn nhọn 2 đầu, có nhân tròn lớn,…).	
2. Phenotype	
+ Dương tính (≥ 95%)	- Âm tính (≤ 2%)
CD105	CD45
CD90	CD34
CD73	CD14 hoặc CD11b
	CD79α hoặc CD19
	HLA-DR
3. Có khả năng biệt hóa thành các tế bào thuộc mô liên kết như nguyên bào xương, nguyên bào sụn, tế bào mỡ (chứng minh bằng nhuộm tế bào nuôi cấy in vitro).	

Ngày nay y học đã xác định những lợi ích của MSCs thông qua việc giải phóng các yếu tố sinh học bằng cách cận tiết (paracrine) hơn là việc cấy tế bào MSCs vào mô nhận thông qua cơ chế phát triển mạch máu, chống viêm-điều hòa miễn dịch và chống xơ hóa [2].

Sự hình thành các mạch máu mới là một quá trình quan trọng giúp phục hồi vết thương ở mô đặc biệt ở các bệnh lý có biểu hiện thương tổn mạch máu như thiếu máu cơ tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ (nhồi máu não) hoặc bệnh lý võng mạc đái tháo đường [9]. Tế bào MSCs có đặc tính là giải phóng các yếu tố cảm ứng khi thiếu oxy (hypoxia inducible factor, HIF), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor, VEGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor, FGF), yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factors, EGF), yếu tố tạo mạch (angiopoietin) và erythropoietin; chính vì vậy trên thế giới nghiên cứu dùng MSCs để điều trị một số bệnh lý mạch máu ngoại vi do đái tháo đường, các thương tổn ở da và hoại tử xương [2].

Phản ứng viêm là đáp ứng của cơ thể với các kích thích có hại, tuy nhiên nếu phản ứng viêm kéo dài và mạnh có thể gây tổn thương tế bào và mô mà nguy hiểm nhất được biết đến là bão cytokin. MSCs và quá trình viêm có sự tương tác qua lại lẫn nhau bằng cách MSC điều hòa các tế bào tham gia vào quá trình viêm bao gồm tế bào lympho T, tế bào diệt tự nhiên NK, lympho B và các tế bào đuôi gai; sự tương tác này giúp làm giảm các marker gây viêm IL-1β, TNF-α, IL6 cũng như làm tăng cytokin giúp chống viêm IL10, prostaglandin E2, indoleamine 2, 3-dioxygenase. Vai trò điều hòa miễn dịch của MSCs thông qua cơ chế biệt hóa tế bào lympho B và kích thích sản xuất kháng thể, thúc đẩy tế bào T-reg (tế bào T điều hòa) và giảm chức năng tế bào đuôi gai. Ngoài ra MSCs ức chế quá trình xơ hóa bằng cách tiết ra các yếu tố tăng trưởng và prostagladin, bên cạnh đó còn làm giảm yếu tố TNF-α giúp hạn chế quá trình xơ hóa. Nghiên cứu của Gupta và cộng sự đã chứng minh được rằng ở các loài gặm nhấm có tổn thương phổi cấp tính thì MSCs làm tăng biểu hiện của cytokin chống viêm là IL10 [2,10].

II. ỨNG DỤNG CỦA TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP I

Với sự tiến bộ của khoa học và công nghệ, ngày càng có nhiều chiến lược được sử dụng với mục đích tạo ra số lượng lớn các tế

bào β hoặc đảo tụy có chức năng trong phòng thí nghiệm và hướng đến ứng dụng lâm sàng trên thế giới. Ghép đảo tụy từng là một phương pháp ngoại khoa điều trị T1D, tuy nhiên tai biến trong phẫu thuật, nguy cơ thải ghép và đặc biệt là sự khó khăn trong việc lựa chọn nguồn tạng hiến khó khăn trong khi số ca mắc T1D được phát hiện ngày càng nhiều đặt ra thách thức lớn.

Để khắc phục những nhược điểm của phương pháp phẫu thuật, dựa trên vai trò của liệu pháp miễn dịch sớm trong bệnh T1D có thể giúp bảo toàn lượng tế bào β còn lại, tuy nhiên bệnh ở giai đoạn muộn sẽ cần có cách để bổ sung chức năng đảo nhỏ đã bị mất. Một số phương pháp được đưa ra như sau [11]:

- Biệt hóa tế bào gốc (tế bào gốc tạo máu (hematopoietic stem cells, HSCs) hoặc MSCs) thành tế bào tụy nội tiết bằng ghép tự thân hoặc đồng loại.

- Tái tạo và điều chỉnh tế bào gốc (HSCs và/hoặc MSCs) của các tiểu đảo nội sinh.

- Điều hòa in vitro MSCs thành tế bào sản xuất insulin rồi tiến hành ghép/cấy ghép (tự thân hoặc đồng loại).

- Đồng ghép MSCs với các tiểu đảo còn nguyên vẹn để cải thiện chức năng tiểu đảo ghép.

- Biệt hóa tế bào gốc phôi thai in vitro thành các tế bào β được bọc trong các polyme (giúp ngăn ngừa đào thải miễn dịch), sau đó cấy vào phúc mạc.

2.1. Đường dùng MSCs

Hiệu quả của liệu pháp MSCs phụ thuộc vào khả năng tiếp cận vị trí bị tổn thương thông qua khả năng di chuyển, bám dính và cấy vào mô đích của tế bào MSCs. Một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của MSCs bao gồm tuổi bệnh nhân, số con đường vận chuyển tế bào, bệnh nền và khả năng tiếp cận của vật chủ [12]. Một số nghiên cứu cũng chứng minh được rằng các tế bào mới phân lập có hiệu quả cấy ghép cao hơn so với các tế bào nuôi cấy in vitro, có thể là các tế bào MSCs bị lão hóa một phần nào đó trong khi nuôi cấy in vitro [13]. Phương pháp được sử dụng phổ biến nhất hiện nay là truyền tĩnh mạch; tuy nhiên, trước khi đạt được đủ lượng tế bào MSCs thì MSCs có thể bị mắc kẹt trong các mao mạch của nhiều cơ quan khác nhau đặc biệt là ở phổi, nguyên nhân được giải thích là do MSCs có kích thước lớn và biểu hiện nhiều phân tử bám dính khác nhau. Tuy nhiên, nhiều bằng chứng cho thấy mặc dù MSCs có liên quan đến truyền tĩnh mạch nhưng tuyến đường này lại mang hiệu quả tương tự như các phương thức vận chuyển khác, lượng MSCs truyền tĩnh mạch vẫn đến được mô-cơ quan bị tổn thương với hàm lượng phù hợp [14].

Nghiên cứu in vivo đã chỉ ra rằng MSCs thể hiện được các đặc tính hóa học và sau khi được tiêm tĩnh mạch, có thể bám vào nội mô và di chuyển giữa các tế bào nội mô tới mô tổn thương để thực hiện chức năng điều hòa quá trình viêm, cơ chế chi tiết của quá trình di chuyển xuyên nội mô của MSCs, cách thức xuyên màng (diapedesis) vẫn chưa biết được chính xác, người ta cho rằng cơ chế này tương tự như của bạch cầu nhưng với sự tham gia của các phân tử bám dính khác nhau [15]. Nhiều chemokine và yếu tố tăng trưởng đã được xác định bao gồm EGF, VEGF-A, FGF, PDGF-AB, HGF, TGF-β1, TNF-α, SDF-1α, IL6, IL8, IGF-1; các thụ thể, phân tử bám dính và metalloproteinases có liên quan đến quá trình di chuyển của MSCs như CXCL-12, CCL-2, CCL-3, CCR4, CXCR4, VCAM, ICAM [16].

MSCs đã trở nên phổ biến trong điều trị T1D vì khả năng điều chỉnh quá trình xơ hóa

và tái tạo mô, cũng như chức năng điều hòa miễn dịch hoàn chỉnh. Ngoài ra, MSCs còn tạo ra nhiều loại phân tử bài tiết, đáng chú ý trong các phân tử này là các cytokin và exosome; hai loại phân tử cực kỳ quan trọng trong giao tiếp giữa các tế bào, đặc biệt exosome chính là phương tiện chuyển yếu tố tăng trưởng, protein, lipid, mRNA, microRNA (miRNA), mitochondrial RNAs và DNA đến tế bào nhận giúp tăng phân chia tế bào, tổng hợp chất đệm, chống apoptosis, điều hòa miễn dịch; đồng thời giúp giảm viêm và giảm lắng đọng lipid [17]. Nghiên cứu trên các động vật được điều trị bằng MSCs cho thấy giảm đáng kể tình trạng tăng glucose máu thể hiện qua giảm nồng độ glucose máu, tăng nồng độ insulin và peptide – C; bảo vệ chức năng gan và thận. MSCs cũng đã được phát hiện giúp cải thiện chức năng, khả năng sống sót và kết quả ghép ở các tiểu đảo lợn sơ sinh bằng cách biểu hiện gene liên quan đến sự hình thành tế bào nội tiết, insulin và yếu tố tăng trưởng α có nguồn gốc từ tiểu cầu (platelet-derived growth factor alpha, PDGFR-α); PDGFR-α ức chế tín hiện North 1 (North 1 làm giảm các yếu tố phiên mã liên quan đến sự hình thành các tế bào nội tiết và insulin) dẫn đến sự trưởng thành và phát triển các tế bào đảo tụy [7].

2.2. Hồi phục các tổn thương do đái tháo đường

MSCs còn được sử dụng trong điều trị các biến chứng về lâu về dài ở bệnh nhân T1D, biến chứng thường gặp nhất là các vết loét (diabetic ulcers) thường xuất hiện ở chân bệnh nhân; vì vậy hay còn được gọi là bàn chân đái tháo đường (diabetic foot) chiếm tỷ lệ khoảng 20% bệnh nhân T1D [18]. Ngoài ra các vết loét thường là nguyên nhân quan trọng gây ra khuyết tật khi có đến 15% bệnh nhân T1D bị cắt cụt chi [19]. MSCs thúc đẩy chữa lành các vết loét bằng cách điều hòa vi môi trường gây viêm của vết thương, thúc đẩy tái tạo mạch máu và chống oxi hóa. Các nghiên cứu trước đây trong cơ thể thì ĐTB M1 (M1 macrophages) tạo ra các cytokin tiền viêm như IL-1β và TNF-α, trong khi đó ĐTB M2 sản xuất các cytokin chống viêm như TGF-β (Transforming growth factor, TGF) và VEGF [20]. Bệnh nhân ĐTĐ trong giai đoạn viêm mạn tính thì số lượng ĐTB M1 trong vết thương cao hơn nhiều so với ĐTB M2 làm kéo dài quá trình viêm, tái tạo collagen và hình thành sẹo. Tuy nhiên MSCs-exosome làm tăng tỷ lệ M2/M1 giúp giảm viêm và thúc đẩy quá trình liền vết thương bằng cách ức chế hoạt hóa con đường phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) và làm suy yếu phosphoryl hóa AKT thông qua thúc đẩy sự biểu hiện của pentaerythritol tetranitrate (PETN) [21]. Bên cạnh đó, MSCs-exosome giàu RNA vòng, RNA không mã hóa và microRNA có thể điều chỉnh sự biểu hiện của các gene sửa chữa có liên quan đến thúc đẩy quá trình hình thành mạch máu và chữa lành vết thương. Theo Wei Lui và cộng sự phát hiện ra MSCs-exosome có thể thúc đẩy khả năng hình thành mạch máu của tế bào nội mô; bộc lộ VEGF làm tăng biểu hiện của miR-221-3p và kích hoạt con đường tổng hợp nitric oxide nội mô/AKT (eNOS) giúp đẩy mạnh quá trình liền vết thương; một số nghiên cứu cho thấy miR-126-3p hoặc miR-21-5p từ MSCs-exosome có thể kích hoạt các con đường PI3K/AKT, MAPK (mitogen-activated protein kinase), ERK (extracellular signal-regulated kinase) và Wnt/b-catenin có liên quan đến sự hình thành, phát triển mạch máu và tái tạo biểu mô tại vết thương [21,22]. Vì vậy, MSCs-exosome được kỳ vọng sẽ trở

thành tác nhân sinh học cho điều trị các vết loét ở bệnh nhân ĐTĐ.

Các yếu tố tăng trưởng khác nhau và RNA không mã hóa có trong MSCs còn giúp cải thiện chức năng thận, làm giảm xơ hóa và phục hồi chức năng tế bào có chân (podocytes) ở cầu thận do nồng độ glucose cao máu gây ra bằng cách cung cấp các miRNA như miR-215-5p, miR-486, miR-150, miR-134 và miR-16-5p cho các podocytes. Ngoài ra, các exosome từ các tế bào gốc có nguồn từ nước tiểu làm ức chế sự biểu hiện quá mức của caspase-3, làm giảm quá trình chết theo chương trình của podocytes; thúc đẩy sự tăng sinh tế bào nội mô ống thận, giảm protein trong nước tiểu [21,23].

Bệnh mạch vành và thiếu máu cơ tim cục bộ là nguyên nhân chính gây tử vong do bệnh tim ở bệnh nhân ĐTĐ. MSCs-exosome làm tăng biểu hiện trục miR-19a/AKT/ERK bằng cách ức chế PTEN qua đó giảm apoptosis của tế bào cơ tim, giảm diện tích vùng thiếu máu và phục hồi đáng kể chức năng co bóp cơ tim, vì vậy liệu pháp MSCs có thể là cách tiếp cận mới giúp điều trị biến chứng ở cơ tim bệnh nhân T1D [21,24]. Như vậy với lợi thế là các tế bào MSCs rất giàu các exosome, cytokin tăng trưởng, protein sửa chữa và RNA không mã hóa giúp thúc đẩy quá trình hồi phục các cơ quan bị tổn thương do ĐTĐ và các biến chứng của bệnh bằng cách điều hòa quá trình viêm, tạo mạch máu và chống apoptosis, vì vậy dùng MSCs trong điều trị T1D là phương pháp ưu việt được sử dụng rộng rãi hơn trong tương lai.

III. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VỀ MSCS TRONG ĐIỀU TRỊ T1D

Với những đặc tính linh hoạt của MSCs đã thu hút sự quan tâm của các nhà lâm sàng trong điều trị bệnh lý ĐTĐ đặc biệt là những trường hợp khi điều trị nội khoa không đáp ứng. Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới ứng dụng MSCs điều trị từ những tổn thương mạch máu đến chữa lành những vết thương do ĐTĐ gây ra, thậm chí ứng dụng MSCs trong điều trị ĐTĐ mới chẩn đoán nhằm hạn chế các biến chứng về lâu dài.

Bảng 3. Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng MSCs trong điều trị T1D

Tác giả	Loại nghiên cứu	Cỡ mẫu	Kết quả nghiên cứu	Tác dụng không mong muốn
Izadi M. và cộng sự [25]	Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên	21	- Giảm số lần hạ đường máu - Giảm HbA1c - Tăng IL4, IL10, TGF-β1 - Giảm TNF-α và IL6	- Phản ứng nhẹ tại chỗ tiêm - Nổi mày đay - Tăng nhẹ số lượng lymphocyte
Cai J. và cộng sự [26]	Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên	42	- Tăng nồng độ peptide C và insulin - Giảm HbA1c và glucose máu đói - Giảm nhu cầu tiêm insulin	- Đợt hạ glucose máu nặng. - Đau bụng thoáng qua - Nhiễm trùng đường hô hấp

Lu J. và cộng sự [27]	Nghiên cứu tiến cứu	52	- Tăng nồng độ peptide C đói và sau ăn - Có 5,8% đạt được sự độc lập insulin từ 3-12 tháng	- Sốt nhẹ
Thakkar U. và công sự [28]	Thử nghiệm lâm sàng tiến cứu	20	- Giảm HbA1c, glucose máu sau ăn. - Giảm kháng thể GAD và nhu cầu insulin	- Chưa báo cáo
Araujo D. và cộng sự [29]	Thử nghiệm tiến cứu	13	- Cải thiện glucose máu và giảm nhu cầu insulin - Giảm HbA1c và gia tăng tế bào T CD8+FoxP3+	- Đau đầu thoáng qua - Tăng nhịp tim - Viêm tĩnh mạch huyết khối
Dave S. và cộng sự [30]	Thử nghiệm lâm sàng tiến cứu	10	- Tăng nồng độ peptide C huyết thanh. - Giảm lượng kháng thể GAD	- Chưa báo cáo

Qua bảng 3, phần lớn kết quả nghiên cứu cho thấy MSCs giúp làm giảm nồng độ glucose, cải thiện HbA1c, tăng nồng độ insulin nội sinh, giảm nồng độ tự kháng thể, tác dụng phụ không mong muốn chủ yếu là tại chỗ, một số có triệu chứng hạ glucose máu.

IV. KẾT LUẬN

Với đặc điểm giúp phát triển mạch máu, điều hòa miễn dịch – phản ứng viêm và chống quá trình xơ hóa thì MSCs được xem là phương pháp điều trị mới cho nhiều bệnh lý có tổn thương mô – tế bào; trong đó T1D đang được chú ý và được áp dụng trên thế giới. Ghép MSCs giúp tăng nồng độ insulin và peptide-C, giảm glucose máu, HbA1c, giảm nhu cầu sử dụng insulin. Tuy nhiên vì cơ chế bệnh sinh của T1D chưa được biết rõ, vì vậy để đạt hiệu quả cao trong điều trị T1D cần phải xem xét các yếu tố bên ngoài đến MSCs bao gồm độ tuổi, chỉ số khối cơ thể, lối sống, tình trạng kinh tế xã hội, chế độ hoạt động sinh hoạt. Y học tái tạo đang là một lĩnh vực mới và nghiên cứu thú vị, hứa hẹn điều trị cho nhiều bệnh nhân mắc các bệnh lý nội tiết nói chung và T1D nói riêng ở mọi lứa tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dariya B, Chalikonda G, Srivani G, Alam A, Nagaraju GP.** Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. Crit Rev Immunol. 2019;39(4):239–65.
2. **Moreira A, Kahlenberg S, Hornsby P.** Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for diabetes. J Mol Endocrinol. 2017 Oct 1;59(3):R109–20.
3. **Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al.** Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA. 2013 Jun 19;309(23):2473–9.
4. **Daneman D.** Type 1 diabetes. Lancet (London, England). 2006 Mar 11;367(9513):847–58.
5. **Holmes D.** Stem cell scientists share 2012 Nobel Prize for medicine. Lancet. 2012 Oct 13;380(9850):1295.
6. **Nagamura-Inoue T, Mukai T.** Umbilical

Cord is a Rich Source of Mesenchymal Stromal Cells for Cell Therapy. Curr Stem Cell Res Ther. 2016 Oct 26;11(8):634–42.

7. **Jayasinghe M, Prathiraja O, Perera PB, Jena R, Silva MS, Weerawarna PSH, et al.** The Role of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Type 1 Diabetes. Cureus. 2022 Jul 27;14(7):e27337.
8. **Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al.** Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006 Aug;8(4):315–7.
9. **Johnson KE, Wilgus TA.** Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. Adv wound care. 2014 Oct;3(10):647–61.
10. **Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA, Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW et al.** Acute Lung Injury in Mice 1. 2015.
11. **Pixley JS.** Mesenchymal stem cells to treat type 1 diabetes. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis. 2020 Apr 1;1866(4).
12. **Yukawa H, Watanabe M, Kaji N, Okamoto Y, Tokeshi M, Miyamoto Y, et al.** Monitoring transplanted adipose tissue-derived stem cells combined with heparin in the liver by fluorescence imaging using quantum dots. Biomaterials. 2012 Mar;33(7):2177–86.
13. **Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringdén O.** Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. Scand J Immunol. 2003 Jan;57(1):11–20.
14. **Wysoczynski M, Khan A, Bolli R.** New Paradigms in Cell Therapy: Repeated Dosing, Intravenous Delivery, Immunomodulatory Actions, and New Cell Types. Circ Res. 2018;123(2):138–58.
15. **Musiał-Wysocka A, Kot M, Majka M.** The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies. Cell Transplant. 2019 Jul 1;28(7):801–12.
16. **Zhang D, Fan GC, Zhou X, Zhao T, Pasha Z, Xu M, et al.** Over-expression of CXCR4 on mesenchymal stem cells augments myoangiogenesis in the infarcted myocardium. J Mol Cell Cardiol. 2008 Feb;44(2):281–92.
17. **Lee BC, Kang I, Yu KR.** Therapeutic Features and Updated Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes. J Clin Med. 2021 Feb 2;10(4):1–18.
18. **Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.** Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005 Jan 12;293(2):217–28.
19. **Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al.** Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care. 1999;22(3):382–7.
20. **Verreck FAW, De Boer T, Langenberg DML, Hoeve MA, Kramer M, Vaisberg E, et al.** Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 30;101(13):4560–5.
21. **Xiong J, Hu H, Guo R, Wang H, Jiang H.** Mesenchymal Stem Cell Exosomes as a New Strategy for the Treatment of Diabetes Complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Apr 29;12:646233.

22. **Liu W, Yu M, Xie D, Wang L, Ye C, Zhu Q, et al.** Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway. Stem Cell Res Ther. 2020 Jun 29;11(1).
23. **Duan YR, Chen BP, Chen F, Yang SX, Zhu CY, Ma YL, et al.** Exosomal microRNA-16-5p from human urine-derived stem cells ameliorates diabetic nephropathy through protection of podocyte. J Cell Mol Med. 2021 Dec 1;25(23):10798–813.
24. **Yu B, Kim HW, Gong M, Wang J, Millard RW, Wang Y, et al.** Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. Int J Cardiol. 2015;182(C):349–60.
25. **Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, Masoumi S, Rabbani A, Kompani F, et al.** Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. Stem Cell Res Ther. 2022 Dec 1;13(1).
26. **Cai J, Wu Z, Xu X, Liao L, Chen J, Huang L, et al.** Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. Diabetes Care. 2016 Jan 1;39(1):149–57.
27. **Lu J, Shen S mei, Ling Q, Wang B, Li L rong, Zhang W, et al.** One repeated transplantation of allogeneic umbilical cord mesenchymal stromal cells in type 1 diabetes: an open parallel controlled clinical study. Stem Cell Res Ther. 2021 Dec 1;12(1).
28. **Thakkar UG, Trivedi HL, Vanikar A V., Dave SD.** Insulin-secreting adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow-derived hematopoietic stem cells from autologous and allogenic sources for type 1 diabetes mellitus. Cytotherapy. 2015;17(7):940–7.
29. **Araujo DB, Dantas JR, Silva KR, Souto DL, Pereira M de FC, Moreira JP, et al.** Allogenic Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. Front Immunol. 2020 Jun 2;11.
30. **Dave SD, Vanikar A V., Trivedi HL, Thakkar UG, Gopal SC, Chandra T.** Novel therapy for insulin-dependent diabetes mellitus: infusion of in vitro-generated insulin-secreting cells. Clin Exp Med. 2015 Feb 1;15(1):41–5.