

## BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LỌC MÁU HẤP PHỤ KHÁNG THỂ Ở BỆNH NHÂN GUILLAIN BARRÉ

Ngô Xuân Hiệu<sup>1</sup>, Nguyễn Công Tấn<sup>2</sup>, Bùi Thi Hương Giang<sup>1,2</sup>

### TOM TẮT

**Mục tiêu:** Hội chứng Guillain Barré (GBS) là bệnh lý miễn dịch-thần kinh hiếm gặp để lại nhiều di chứng nặng trong trường hợp điều trị không kịp thời, các liệu pháp miễn dịch đã được chứng minh góp phần đẩy nhanh tốc độ phục hồi, hạn chế di chứng, trong đó lọc máu hấp phụ kháng thể đã được áp dụng và chứng minh có hiệu quả theo khuyến cáo của ASFA năm 2021 mức độ 1B, nghiên cứu này nhằm nhận xét kết quả phương pháp lọc máu hấp phụ kháng thể trong điều trị, được đánh giá đáp ứng về lâm sàng bằng thang điểm Hughes sau đợt lọc máu. Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 09/2022 đến tháng 08/2023 tại trung tâm Hồi sức tích cực- Bệnh viện Bạch Mai. **Kết quả:** Có 23 bệnh nhân nghiên cứu với tỷ lệ nam/nữ: 3/2, độ tuổi trung bình là 55,4 ±13,9 tuổi, được lọc máu hấp phụ với số lần lọc 5(thấp nhất 3 lần, nhiều nhất 5 lần). Điểm Hughes khi bắt đầu can thiệp trong đó mức 4 điểm có 17 bệnh nhân (73,9%), mức 5 điểm có 6 bệnh nhân (26,1%), điểm Hughes sau liệu trình lọc máu có 9 bệnh nhân giảm 1 điểm(39.1%), 8 bệnh nhân giảm 2 điểm(34.8%) và 6 bệnh nhân không thay đổi(26.1%) **Kết luận:** Phương pháp lọc máu hấp phụ kháng thể có hiệu quả cải thiện mức độ mất khả năng vận động qua đánh giá thang điểm Hughes ở những bệnh nhân GBS nặng điều trị tại trung tâm hồi sức tích cực, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân tổn thương điện cơ đơn độc và chưa phải thở máy mức độ cải thiện nhiều hơn. **Từ khóa:** Hội chứng Guillain Barré, GBS, lọc máu hấp phụ kháng thể, Immunoabsorption

### SUMMARY

#### EFFICACY OF IMMUNOABSORPTION TREATMENT ON PATIENT WITH GUILLAIN BARRÉ SYNDROME

**Objective:** Guillain Barré syndrome is a common neuro-immune disease that can cause many sequelae. There are many treatments for this syndrome with the goal of speeding up recovery, minimizing sequelae, in which antibody-adsorbent hemofiltration has been widely applied and proven effective. This study aims to evaluate the results of antibody-adsorbent hemofiltration in the treatment on patients with Guillain Barré. **Method:** a prospective interventional study, data was collected on all patients diagnosed with Guillain Barré syndrome who were treated by immunoabsorption during the period from September

2022 to August 2023. Clinical indicator which use the Hughes grades were evaluated before and after immunoabsorption. **Result:** 23 patients were involved in this study, in which male/female ratio was 3:2, mean age: 55.4 ± 13.9 years old and received average 4.4. ±0.72 times for adsorption. Immunoabsorption was effective in improving the Hughes score (4.3±0.45 versus 2.8±1.25, p=0.000). **Conclusion:** The Immunoabsorption improves the level of loss of mobility as shown by the Hughes score in Guillain barré patients, especially in the group of patients with single electromyographic changes. **Keywords:** Guillain Barré syndrome, GBS, Immunoabsorption

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Guillain-Barré (GBS) là một bệnh lý cấp tính, đặc trưng bởi tình trạng yếu các chi, tiến triển nhanh chóng và đối xứng. GBS thường xảy ra sau một nhiễm trùng trong đó phản ứng miễn dịch tạo ra các kháng thể phản ứng chéo với ganglioside ở màng thần kinh dẫn đến tổn thương thần kinh hoặc ngăn chặn khả năng dẫn truyền thần kinh<sup>1</sup>. GBS xảy ra trên khắp thế giới với tỷ lệ mắc trung bình hàng năm là 1,3 trường hợp trên 100.000 dân, trong đó tỉ lệ nam giới mắc phải nhiều hơn nữ giới.

GBS tiên lượng nhìn chung thuận lợi, nhưng đây là một căn bệnh nghiêm trọng với tỷ lệ ~25% bệnh nhân cần thở máy, tử vong khoảng 10% và khoảng 20% bệnh nhân không thể đi lại sau 6 tháng<sup>2</sup>. Điều trị GBS bao gồm: chăm sóc đặc biệt, hỗ trợ thở máy; và các phương pháp điều trị miễn dịch giúp rút ngắn quá trình tiến triển của GBS, thúc đẩy quá trình phục hồi của bệnh nhân nhanh hơn bao gồm: globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch (IVIg) liều cao, trao đổi huyết tương, lọc hấp phụ kháng thể giúp cải thiện tình trạng bệnh nhanh hơn

Tuy nhiên tại Việt Nam, dùng IVIg chi phí điều trị tốn kém và không sẵn có. Thay huyết tương phải sử dụng dịch thay thế là huyết tương tươi đông lạnh thường hay gặp các phản ứng liên quan đến truyền máu như dị ứng hoặc sốc phản vệ, hoặc dung dịch albumin 5% gây ra tình trạng giảm các yếu tố đông máu. Theo hướng dẫn của hiệp hội lọc máu Hoa Kỳ (ASFA) năm 2021, lọc máu hấp phụ kháng thể trong điều trị hội chứng GBS được khuyến cáo 1B và có hiệu quả tương tự như truyền tĩnh mạch IVIg và thay

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Tấn

Email: Ngouxuanhieuhd@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.12.2023

Ngày phản biện khoa học: 16.01.2024

Ngày duyệt bài: 6.2.2024

huyết tương, đặc biệt là không cần sử dụng dịch thay thế. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Bước đầu nhận xét kết quả phương pháp lọc máu hấp phụ kháng thể trong điều trị bệnh nhân mắc hội chứng Guillain Barré.*

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

**Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:**

- Bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên.
- Được chẩn đoán chẩn đoán GBS theo tiêu chuẩn của của Ashbury và comblath năm 1990.
- Lọc máu hấp phụ kháng thể khi có một trong các chỉ định: tình trạng yếu cơ tiến triển không thể tự đi lại, hoặc thở máy

**Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân đột quỵ cũ hoặc mới, mắc bệnh lý mãn tính giai đoạn cuối.
- Gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Rối loạn đông máu nặng chưa kiểm soát được.

**Phương pháp nghiên cứu:** Tiến cứu can thiệp không đối chứng, cỡ mẫu: chọn toàn bộ.

**Thời gian nghiên cứu:** tháng 9 năm 2022 đến tháng 8 năm 2023

**Địa điểm nghiên cứu:** Trung tâm hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai.

**Các bước tiến hành nghiên cứu:**

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lấy vào nghiên cứu
- Đánh giá các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố nguy cơ
- Tiến hành lọc máu hấp phụ với thời điểm lọc máu 2 ngày/lần, thời gian lọc 6 giờ/lần, số lần lọc máu 3-5 lần theo đáp ứng lâm sàng. Quy trình kỹ thuật lọc máu tương tự quy trình kỹ thuật lọc hấp phụ máu qua cột resin trong điều trị ngộ độc cấp.
- Tốc độ máu: Khởi đầu 80-120 ml/phút tăng dần 20ml mỗi 5p, tốc độ tối đa 200-250ml/p. Heparrin: liều nạp 20UI/kg, duy trì 10UI/kg/h điều chỉnh tùy theo mức độ nguy cơ chảy máu
- Xử lý các biến chứng và ngừng lọc máu tại mọi thời điểm nếu có biến chứng
- Đánh giá theo thang điểm mức độ mất khả năng vận động của Hughes sau liệu trình lọc hấp phụ
- Kết thúc đợt lọc máu khi cơ lực các nhóm cơ đạt điểm tối đa hoặc không cần TKNT ở bệnh nhân MKQ, được rút NKQ, hoặc đã lọc đủ 5 lần.

**2.2. Phân tích số liệu**

- Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học
- Các thuật toán: Tính tỉ lệ %, giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, so sánh tỉ lệ %, các kiểm định T- test, Mann- Whitney test.

Khoảng tin cậy là 95%, các kết quả có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

- Tiêu chuẩn thành công: khi tình trạng mất khả năng vận động giảm đi  $\geq 1$  điểm
- Tiêu chuẩn thất bại: khi tình trạng mất khả năng vận động không giảm.

**2.3. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu được hội đồng đề cương trường Đại học Y Hà Nội, Hội đồng khoa học Bệnh viện Bạch Mai thông qua. Tất cả các đối tượng tham gia đều được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật và chỉ phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Từ 9/2022 đến 8/2023 có 23 bệnh nhân được chẩn đoán GBS tiến hành lọc máu hấp phụ kháng thể tại Trung tâm Hồi sức tích cực- Bệnh viện Bạch Mai

**Bảng 1: Một số đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu**

Biến số	Đặc điểm	Giá trị n(%)
Tuổi	Tuổi trung bình (X±SD)	55,4±13,9 (30 – 76)
Giới tính	Nam	14 (60,9%)
	Nữ	9 (39,1%)
$p > 0,05$		
Hỗ trợ thông khí	Thông khí nhân tạo	6 (30,5%)
	Không thông khí nhân tạo	17 (69,5)

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của trong nghiên cứu là 55,4 ±13.9, tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn tỷ lệ bệnh nhân nữ nhưng không có sự khác biệt. Bệnh nhân không phải thông khí chiếm ưu thế

**Bảng 2: Đặc điểm các tổn thương trên điện cơ và thời gian từ lúc khởi phát đến khi lọc máu**

Tổn thương trên điện cơ	Số bệnh nhân (n=23)	Tỷ lệ (%)
Myelin	4	17.4%
Sợi trục	5	21.7%
Myelin + sợi trục	10	43.5%
Chưa rõ	4	17.4%

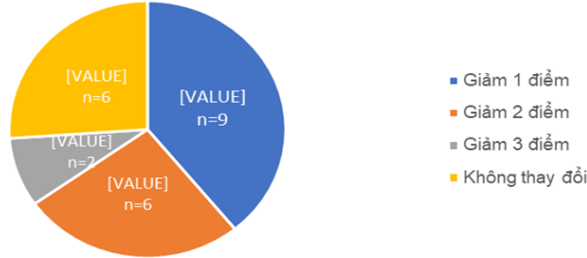
**Nhận xét:** Tổn thương trên điện cơ hay gặp nhất là tổn thương hỗn hợp myelin và sợi trục, có 4 bệnh nhân chưa có biểu hiện tổn thương trên điện cơ hoặc có tổn thương trên điện cơ nhưng chưa rõ ràng loại tổn thương.

**Bảng 3: Đặc điểm thông số lọc máu hấp phụ**

Thông số	Giá trị(thấp nhất - cao nhất)
Số lần lọc máu hấp phụ (Trung vị)	4.4±0.7 (3 - 5)
Tốc độ máu (ml/phút) (trung bình)	180.3±15.1 (160 - 200)

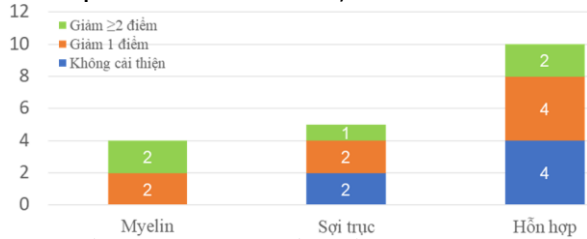
Heparin liều nạp (UI/kg) (trung bình)	16.1±3.0 (10 - 20)
Heparin duy trì (UI/kg/giờ) (trung bình)	8.0±3.2 (5 - 10)

**Nhận xét:** Bệnh nhân có số lần lọc máu thấp nhất 3 lần, chủ yếu là lọc 4 và 5 lần. Tốc độ lọc máu trung bình 180.3± 15.1 liều heparin nạp 16.1 ± 3.0 và duy trì 8.0 ± 3.2 UI/kg/h



**Biểu đồ 2: Thay đổi điểm Hughes sau đợt lọc máu**

**Nhận xét:** Sau đợt lọc máu tỉ lệ bệnh nhân cải thiện ≥ 1 điểm chiếm 73,9%



**Biểu đồ 3: Thay đổi điểm Hughes theo nhóm tổn thương trên điện cơ**

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân không giảm điểm Hughes sau đợt lọc máu hấp phụ đều có tổn thương sợi trục hoặc hỗn hợp hủy myelin và sợi trục.

**Bảng 4: Thay đổi điểm Hughes ở nhóm thở máy và không thở máy**

Biến số	Không thay đổi (n)	Thay đổi 1 điểm (n)	Thay đổi >1 điểm (n)
Thở máy (n=6)	5	1	0
Không thở máy (n=17)	1	8	6

**Nhận xét:** bệnh nhân giảm điểm Hughes sau liệu trình lọc máu chủ yếu ở nhóm bệnh nhân không thở máy

#### IV. BÀN LUẬN

Trong 23 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi quan sát thấy tỷ lệ mắc bệnh chủ yếu ở nam giới (60.9%), độ tuổi trung bình 55.4 ±13.9 tuổi, các triệu chứng mức độ nghiêm trọng Hughes mức 5 điểm: 26.1%(n=6), mức 4 điểm: 73.9%(n=17). Kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của N.Galldiks<sup>3</sup> với tỷ lệ nam chiếm 56.7% trong tổng số 30 bệnh nhân và độ tuổi

trung bình 53 ± 16 tuổi, tuy nhiên có khác biệt với về các triệu chứng nghiêm trọng (Hughes mức 5 điểm: 30% [n = 9], mức 4 điểm: 57% [n = 17], độ 3: 13% [n = 4 khác biệt này có thể là do thời gian từ khi khởi phát triệu chứng đến khi được lọc máu hấp phụ của chúng tôi dài hơn 8.9±4.5 so với 4,7 ± 3,9 ngày.

Đặc điểm tổn thương trên điện cơ chủ yếu gặp nhiều ở nhóm tổn thương hỗn hợp cả myelin và sợi trục với tỉ lệ 43.5%, tổn thương myelin 17.4%, và. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu Trần Đình Trung<sup>4</sup> 44% bệnh nhân tổn thương hỗn hợp trên điện cơ, tổn thương myelin 14,7%, có sự khác biệt ở nhóm tổn thương sợi trục của chúng tôi 21.7% và của Trần Đình Trung 35.3%, sự khác biệt này chủ yếu là khác biệt về cơ mẫu

Có 17 bệnh nhân (73,9%) giảm ≥1đ theo thang điểm Hughes sau liệu trình lọc máu 5 lần. Trong đó 6 bệnh nhân tỉ lệ 26.1% không giảm điểm Hughes. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Takehiro Seta<sup>5</sup> trong đó có 80% bệnh nhân giảm ≥ 1điểm và 20% bệnh nhân không cải thiện sau liệu trình

Tất cả 6 bệnh nhân không cải thiện sau liệu trình lọc máu chủ yếu là bệnh nhân thở máy: 5 bệnh nhân thở máy và 1 bệnh nhân không thở máy, cùng với đó 6 bệnh nhân đều tổn thương nặng trên điện cơ dạng hỗn hợp mất myelin và tổn thương sợi trục, tổn thương sợi trục đơn độc cần thời gian phục hồi kéo dài. Nghiên cứu của Takehiro Seta<sup>5</sup> lọc huyết tương được thực hiện 7.2 ± 2.4 (3–14) lần tùy thuộc vào các triệu chứng lâm sàng. Thay huyết tương sử dụng thay thế albumin 5% được thực hiện 6.7 ± 4.2 lần (2–14 lần) với thời gian nằm viện 14,6 ± 15,5 ngày (thấp nhất 5 ngày, dài nhất 53 ngày). Vì vậy liệu trình 5 lần lọc máu hấp phụ có thể là chưa đủ để thay đổi triệu chứng lâm sàng chính Chúng tôi khuyến nghị tiếp tục lọc máu thêm cho bệnh nhân hoặc chuyển sang thay huyết tương.

#### V. KẾT LUẬN

Phương pháp lọc máu hấp phụ kháng thể có hiệu quả cải thiện mức độ mất khả năng vận động qua đánh giá thang điểm Hughes ở những bệnh nhân GBS nặng điều trị tại trung tâm hồi sức tích cực, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân tổn thương điện cơ đơn độc và chưa phải thở máy mức độ cải thiện nhiều hơn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bianca van den Berg, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. Nature Reviews Neurology volume

- 10, pages 469–482 (2014).
2. **Satoshi Kuwabara, Sonoko Misawa.** Future treatment for Guillain-Barré syndrome. doi.org/10.1111/cen3.12343
  3. **N. Galdiks, et al.** Selective Immune Adsorption Treatment of Severe Guillain Barre' Syndrome in the Intensive Care Unit. Neurocrit Care (2009) 11:317–321. DOI 10.1007/s12028-009-9252-6
  4. **Trần Đình Trung.** Đánh giá hiệu quả của phương pháp Thay huyết tương bằng dịch thay thế albumin 5% trong điều trị hội chứng guillain-barré. Luận văn thạc sĩ 2018
  5. **Takehiro Seta, et al.** Factors influencing outcome in Guillain-Barré Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. Clin Neurol Neurosurg. 2005 Oct;107(6):491-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.12.019.

## SỰ BỘC LỘ PROTEIN P16 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY

Hoàng Thị Duyên<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hưng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tình trạng bộc lộ dấu ấn P16 và đối chiếu với đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô tuyến dạ dày (UTBMTDD) theo TCYTGG 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 96 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTDD tại bệnh viện Bạch Mai. **Kết quả nghiên cứu:** P16 dương tính khi  $\geq 10\%$  các tế bào u bắt màu nhân và bào tương và  $<10\%$  các tế bào u bắt màu thì coi là âm tính. Trên 96 mẫu nghiên cứu, tỉ lệ p16 dương tính chiếm 54,2% và p16 âm tính là 45,8%. Tình trạng mất bộc lộ p16 tương quan có ý nghĩa thống kê với kích thước u ( $p=0,019$ ), độ nảy chồi u ( $p=0,023$ ), tình trạng xâm nhập mạch ( $p=0,006$ ), thần kinh ( $p=0,03$ ) và di căn hạch ( $p=0,018$ ). Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng bộc lộ p16 với vị trí u ( $p=0,458$ ), hình thái u ( $p=0,137$ ), phân loại MBH theo TCYTGG 2019 ( $p=0,468$ ), phân loại MBH theo Lauren ( $p=0,073$ ), độ sâu xâm nhập ( $p=0,122$ ), di căn xa ( $p=0,33$ ). **Kết luận:** P16 có thể sử dụng như một dấu ấn để tiên lượng, chẩn đoán trong nhiều loại ung thư khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, p16 có mối liên quan chặt chẽ với các yếu tố tiên lượng của UTBMT dạ dày như kích thước u, độ nảy chồi u, tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết, thần kinh và di căn hạch. Sự mất bộc lộ p16 của các tế bào u là yếu tố nguy cơ xấu hơn so với có bộc lộ p16 trong UTBMT dạ dày. **Từ khóa:** ung thư biểu mô tuyến dạ dày, p16, yếu tố tiên lượng

### SUMMARY

#### EXPRESSION OF P16 MARKER IN GASTRIC ADENOMACARCINOMA CORRELATED WITH PATHOLOGICAL FEATURES ACCORDING TO WHO 2019

**Purpose:** Determine the status of p16 marker expression and its relationship with pathological

features of gastric adenocarcinoma according to WHO 2019. **Methods:** A cross-sectional description on 96 patients diagnosed with gastric ADC at Bach Mai Hospital. **Results:** The brown-yellow staining of nucleus and cytoplasm is considered positive. P16 staining over 10% was considered positive (+) and staining under 10% as negative (-). Regarding p16 expression in 96 patients with gastric ADC, 54,2% showed positive and 45,8% showed negative. Loss of p16 expression is significantly associated with tumour size ( $p=0,019$ ), tumour budding grade ( $p=0,023$ ), lymphatic-vascular invasion ( $p=0,006$ ), neural invasion ( $p=0,03$ ) and lympho nodes metastasis ( $p=0,018$ ). There is no correlation between p16 expression and tumour location ( $p=0,458$ ), macroscopic type ( $p=0,137$ ), WHO histological type ( $p=0,468$ ), Lauren's type ( $p=0,073$ ), depth of invasion ( $p=0,122$ ) and metastasis ( $p=0,33$ ). **Conclusion:** P16 could be used as a prognostic marker and a diagnostic marker in many kinds of cancer. Loss of p16 expression is usually because of hypermethylation of p16INK4a promoter region. Loss of p16 were strongly correlated with development of gastric cancer. Our research indicate that p16 has a strong association with tumour size, tumour budding grade, lymphatic-vascular invasion, neural invasion and lympho node metastasis. Loss of expression of p16 is considered as a bad risk factor in gastric ADC. **Keywords:** gastric adenocarcinoma, p16, prognostic marker

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô dạ dày là u ác tính xuất phát từ biểu mô dạ dày, trong đó ung thư biểu mô tuyến chiếm khoảng 90%. Tại Việt Nam, theo số liệu của GLOBOCAN năm 2018, ung thư dạ dày đứng thứ 3 cả về số ca mắc mới và số ca tử vong với tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ 2,3.<sup>1</sup> Yếu tố tiên lượng đáng tin cậy nhất của ung thư dạ dày là giai đoạn bệnh và sự trọn vẹn của phẫu thuật cắt bỏ khối u.<sup>2</sup> Độ mô học và típ mô bệnh học cũng là những yếu tố hữu ích để tiên lượng.<sup>3</sup> Ngoài ra, hoá mô miễn dịch có thể là một yếu tố tiên lượng tiềm năng, không chỉ khả năng sống sót của bệnh nhân mà còn đánh giá đáp ứng điều trị

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Duyên

Email: dunhanlin@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.12.2023

Ngày phản biện khoa học: 15.01.2024

Ngày duyệt bài: 6.2.2024