

HUYẾT HỌC LÂM SÀNG

**CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY
GIAI ĐOẠN MẠN TÍNH****Trần Thu Thủy¹, Bạch Quốc Khánh¹****I. TỔNG QUAN VỀ BỆNH BCMDT.**

Bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT, Chronic myeloid leukemia-CML) là một bệnh ác tính hệ tạo máu, đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào dòng bạch cầu hạt biệt hóa, hậu quả là số lượng bạch cầu tăng cao ở máu ngoại vi với đủ các lứa tuổi dòng bạch cầu hạt. BCMDT chiếm khoảng 0,2% bệnh lý ung thư nói chung, khoảng 10% trong tổng số các bệnh lơ xê mi với tỷ lệ bệnh nhân mới phát hiện hàng năm khoảng 1,8/100.000 dân và tỷ lệ chết mỗi năm là 0,3/100.000 dân¹; tại Việt Nam, theo tác giả Nguyễn Hà Thanh, BCMDT chiếm khoảng từ 5-6% bệnh máu và cơ quan tạo máu, tuổi mắc bệnh nhiều nhất là 30-50 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1². Bệnh đặc trưng bởi sự xuất hiện của nhiễm sắc thể Philadenphia- Ph, là kết quả đột biến trao đổi chéo giữa nhiễm sắc thể (NST) số 9 và 22 tạo thành nhiễm sắc thể số 22 mới. Tổ hợp này tạo nên gen BCR-ABL mã hóa tổng hợp protein 210KDa (P210) có hoạt tính tyrosin kinase nội sinh mạnh tham gia vào điều hòa sự phát triển của tế bào, dẫn tới bất thường về phân bào, giảm hiện tượng chết

theo chương trình, giảm kết dính chất nền trong tủy xương và gây tăng sinh tế bào. Đây là cơ sở cho việc nghiên cứu và ứng dụng các thuốc điều trị đích ức chế hoạt tính tyrosin kinase (TKIs) của protein BCR-ABL.

Tiến trình tự nhiên của bệnh BCMDT trải qua 3 giai đoạn: giai đoạn mạn tính, giai đoạn tăng tốc, giai đoạn chuyển cấp. Quá trình diễn biến của bệnh có sự tích lũy các tế bào dòng tủy chưa trưởng thành và sự xuất hiện các biến đổi di truyền tế bào mới. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán trong giai đoạn mạn tính, hầu hết không có triệu chứng lâm sàng rõ rệt, hoặc có các biểu hiện như mệt mỏi, sụt cân, đau tức bụng, đổ mồ hôi về đêm. Nếu không được điều trị, khoảng 3-5 năm sau phát hiện bệnh, bệnh sẽ chuyển sang giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp. Giai đoạn tăng tốc có thể có biểu hiện lách to dần, kém đáp ứng với điều trị, xơ tủy. Trong giai đoạn chuyển cấp, bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng đặc trưng của bệnh bạch cầu cấp với các triệu chứng thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng, thâm nhiễm, tiên lượng của giai đoạn này rất xấu, thời gian sống thêm ngắn (3 tháng đến 1 năm kể cả khi điều trị đa hóa trị liệu tích cực)³.

Những tiến bộ trong điều trị bệnh BCMDT đã giúp cho hy vọng sống thêm từ lúc chẩn đoán của bệnh nhân ngày càng tiệm cận với quần thể người bình thường. Bệnh BCMDT hiện nay có kết quả điều trị tốt hơn rất nhiều so với thời gian trước đây, nhờ vào

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thu Thủy

SĐT: 0902282824

Email: bsthuthuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

sự áp dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase, cơ chế bệnh sinh của bệnh ngày càng được hiểu rõ, cách tiếp cận chẩn đoán nhanh chóng và dễ dàng hơn, phương tiện theo dõi tồn lưu tế bào ác tính hiện đại (FISH, RQ-PCR) và chiến lược chăm sóc toàn diện để kiểm soát độc tính liên quan đến điều trị.

Trong bài chuyên luận này, chúng tôi chia sẻ những cập nhật về điều trị bệnh BCMDT giai đoạn mạn tính.

II. MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ

Mục tiêu điều trị bệnh BCMDT nhằm đạt tới các mức độ đáp ứng ngày càng cao, bao gồm; đáp ứng huyết học, đáp ứng mức độ tế bào di truyền, đáp ứng mức độ phân tử, từ đó cải thiện thời gian sống còn và chất lượng cuộc sống, ngăn chặn tiến triển bệnh.

2.1. Thang điểm đánh giá rủi ro, tiên lượng

Các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân BCMDT được tính dựa trên những yếu tố: tuổi, kích thước lách khi khám lâm sàng, số lượng tế bào máu.

Ba hệ thống tiên lượng: Sokal, Euro và EUTOS Long Term Survival (ELTS) được thiết kế để đánh giá sự khác biệt về khả năng sống sót và đáp ứng điều trị. Thang điểm Sokal đánh dấu thời kì điều trị bệnh bằng hóa chất; thang điểm Euro được xây dựng trong thời kỳ điều trị bằng interferon alpha; hiện nay ELTS được xem là thang điểm tiên lượng mới vượt trội hơn so với điểm Sokal và Euro cả về khả năng tiên lượng và tính đơn giản. Theo khuyến cáo của NCCN 2024, dựa trên thang điểm đánh giá nguy cơ để đưa ra các khuyến cáo điều trị phù hợp, những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp thuộc được ưu tiên sử dụng là TKI thế hệ 1, nhóm nguy cơ trung bình/ cao thuộc TKI thế hệ 2 được đề xuất ưu tiên hơn⁴.

Bảng 1: Hệ thống bảng điểm tiên lượng, nguy cơ rủi ro

Chỉ số	Sokal	EURO	ELTS
Tuổi	0,116x(tuổi-43,4)	0,666x tuổi (nếu >60)	0,0025 x (tuổi/10) ³
Kích thước lách, cm dưới bờ sườn	0,34x(lách-7,51)	0,042x lách	0,0315x lách
Số lượng TC (G/L)	0,188x[(TC/700) ² -0,563]	1,0956 (nếu TC≥1500)	0,4104 x (TC/1000) ^{-0,5}
Blast máu (%)	0,887x (%-2,1)	0,0584x%	0,1052 x blasts
BC Baso máu (%)		0,20399 (nếu >3%)	
BC Eo máu (%)		0,0413x % blast	
Điểm	Tổng	Tổng x 1000	Tổng
Nguy cơ thấp	<0,8	≤780	≤ 1,5680
Nguy cơ TB	0,8-1,2	>780 - ≤1480	>1,5680 - ≤2,2185
Nguy cơ cao	≥1,2	>1480	>2,2185

Bên cạnh các hệ thống tính điểm tiên lượng, có nhiều yếu tố tiên lượng khác đã được đề xuất, trong đó bất thường di truyền tế bào bổ sung (additional chromosomal abnormalities- ACAs/Ph+: +8, iso(17q), +19, +22q-...) khi mới chẩn đoán được xem là chỉ

số hữu ích, có liên quan đến kết quả bất lợi khi điều trị imatinib và nguy cơ cao chuyển sang giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp. Một số khuyến cáo mới nhất đã khuyến nghị phân loại ACAs và bệnh nhân có ACA nguy cơ cao được xếp vào nhóm nguy cơ cao³, tuy

nhiệm vụ xác định vai trò của những yếu tố này trong việc đưa ra lựa chọn điều trị vẫn chưa thống nhất.

2.2. Điều trị bệnh BCMDT giai đoạn mạn tính

2.2.1. Điều trị nhắm đích

Liệu pháp nhắm đích bằng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase (tyrosin kinase inhibitor- TKI) là phương pháp điều trị chính cho bệnh BCMDT giai đoạn mạn tính. Năm 2001, Imatinib là thuốc thế hệ đầu tiên được đưa vào sử dụng và có hiệu quả vượt trội trong đáp ứng điều trị so với các thuốc trước

đó, tỷ lệ đáp ứng về phân tử sâu khá cao, thời gian sống thêm toàn bộ kéo dài, đồng thời tác dụng không mong muốn có khả năng khắc phục được. Imatinib ra đời mở đường cho sự bùng nổ thuốc nhắm đích ở thế kỷ 20. Đến nay, FDA đã công nhận nhiều loại thuốc nhắm đích thế hệ sau để điều trị bệnh BCMDT: thế hệ 2 có Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib; thế hệ ba có Ponatinib và gần đây có thêm Asciminib, có hiệu quả tốt đối với đột biến T315I - đột biến kháng lại tất cả các thuốc thế hệ 1 và 2.

Bảng 2: Các thuốc TKI được FDA công nhận⁵

	Thế hệ 1	Thế hệ 2		Thế hệ 3		
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
Liều dùng	400mg/ngày	300mg x 2lần/ngày (hàng 1) hoặc 400mg x 2lần/ngày (hàng 2)	100mg x 1lần/ngày	500 mg 1lần/ngày	45 mg 1 lần/ngày	40mg x 2 lần/ngày
Cách sử dụng	Khi no	Khi đói	Không liên quan bữa ăn	Khi no	Không liên quan bữa ăn	Khi đói
Chỉ định điều trị hàng 1 (FDA)	Có	Có	Có	Có	Không	Không
Chỉ định điều trị hàng 2 hoặc hàng 3 (FDA)	Không	Có	Có	Có	Có (đột biến T315I)	Có
Tác dụng phụ quan trọng	Hiếm, có thể phù ngoại biên, đau cơ	Kéo dài QTc, tăng đường huyết.	Tràn dịch màng phổi	Tiêu chảy	Tắc động tĩnh mạch. Suy gan	Viêm hô hấp trên, đau cơ, RL tiêu hóa

2.2.2. Lựa chọn điều trị hàng 1

❖ *Liệu pháp TKI (Tyrosine kinase inhibitor)*

Nghiên cứu IRIS đã chứng minh hiệu quả vượt trội của Imatinib⁶. Trong nghiên cứu có 1106 bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn tính được phân phối ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm Imatinib 400mg/ngày và nhóm IFN α

kết hợp cytarabine liều thấp. Mục tiêu chính: đánh giá thời gian đến thất bại điều trị ở mỗi nhóm; Mục tiêu phụ: đánh giá chất lượng cuộc sống và độc tính liên quan đến điều trị ở mỗi nhóm; tỷ lệ và thời gian đạt CHR, MCyR, OS. Kết quả: sau thời gian theo dõi trung bình 19 tháng, tỷ lệ đạt đáp ứng về di truyền của nhóm imatinib đạt 87,1% trong

khi nhóm kia chỉ đạt 34,7%; Theo dõi điều trị sau thời gian dài, nghiên cứu IRIS đã chứng minh hiệu quả của imatinib sau trung bình 10 năm theo dõi với tỷ lệ sống toàn bộ là 83,3%, EFS 10 năm 79,6%, chỉ có 6,9% bệnh nhân tiến triển sang giai đoạn tăng tốc/chuyển cấp. Tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị khá ít, thường chỉ ở độ 1 hoặc 2. Như vậy, imatinib cải thiện đáng kể về đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm của bệnh nhân BCMDT so với IFN α .

Các nghiên cứu so sánh TKI thế hệ thứ 2/ imatinib tăng liều/ imatinib kết hợp IFN α

hoặc cytarabine liều thấp với imatinib 400 mg dùng hàng ngày đều cho kết quả không cải thiện được thời gian sống thêm toàn bộ (OS) một cách vượt trội. Kết quả khi so sánh điều trị hàng 1 giữa imatinib và những TKI thế hệ 2 cho thấy⁴:

- Xét về thời gian sống còn: imatinib cho kết quả không khác biệt.
- Các thuốc TKI thế hệ 2 có khả năng đạt đáp ứng sâu hơn.
- Imatinib có dữ liệu tác dụng phụ tốt hơn.

Bảng 3: TKI điều trị hàng 1 cho bệnh BCMDT- Dữ liệu theo dõi dài hạn từ các nghiên cứu pha III

Thử nghiệm	Liệu pháp điều trị	CCyR (%)	MMR (%)	BCR-ABL <10% sau 3 tháng (%)	EFS/PFS (%)	OS (%)	Thời gian theo dõi (năm)
		10 năm			10 năm		
IRIS³	Imatinib (n = 304)	92	93	–	80	83	11
		2 năm	5 năm		5 năm		
DASISION	Dasatinib(n = 259)	86	76	84	85	91	5
	Imatinib (n =260)	82	64	64	86	90	
		2 năm	10 năm		10 năm		
ENESTnd	Nilotinib 300 mg (n = 282)	87	78	91	86	88	10
	Nilotinib 400 mg (n = 281)	85	80	89	90	90	
	Imatinib (n = 283)	77	63	67	87	88	
		2 năm	5 năm		5 năm		
BFORE	Bosutinib 400 mg (n = 268)	83	74	81	93	95	5
	Imatinib (n = 268)	77	65	61	91	95	

Imatinib 800 mg hiện không được khuyến cáo là trong điều trị hàng 1, do hiệu quả vượt trội của TKI thế hệ thứ hai ở bệnh BCMDT giai đoạn mạn tính mới được chẩn đoán và kết quả từ các nghiên cứu pha III ngẫu nhiên cho thấy imatinib 800 mg không giúp cải thiện tỷ lệ đạt MMR cũng như PFS và OS 1 cách khác biệt có ý nghĩa so với

imatinib 400mg. Imatinib 800 mg cũng liên quan đến tỷ lệ phải giảm liều hoặc ngừng thuốc cao hơn do các tác dụng phụ cấp độ 3 hoặc 4 trong tất cả các nghiên cứu.

TKI thế hệ thứ hai có thể được ưa chuộng hơn imatinib đối với bệnh nhân trẻ tuổi, đặc biệt là phụ nữ nhờ khả năng đạt được phản ứng phân tử sâu và nhanh chóng có thể cho

phép ngừng liệu pháp TKI một cách an toàn cho mục đích sinh sản. Imatinib có thể được ưa chuộng hơn đối với bệnh nhân lớn tuổi có bệnh đi kèm, đặc biệt là bệnh tim mạch.

Tóm lại, (1) các TKI thế hệ 1 và thế hệ 2 đều có hiệu quả cao đối với BCMDT giai đoạn mạn tính mới được chẩn đoán, với OS dài hạn gần bằng OS của nhóm đối chứng có độ tuổi phù hợp; (2) TKI thế hệ thứ hai, so với imatinib, thường có đáp ứng tế bào học và phân tử nhanh hơn, tỷ lệ chuyển sang giai đoạn tiến triển ít hơn; và (3) cho đến nay, trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, không có sự khác biệt đáng kể nào về OS ở những bệnh nhân bắt đầu dùng imatinib so với TKI thế hệ thứ hai. Việc lựa chọn liệu pháp TKI hàng đầu (bosutinib, dasatinib, imatinib hoặc nilotinib) phải dựa trên điểm rủi ro, hồ sơ độc tính, độ tuổi của bệnh nhân, khả năng dung nạp liệu pháp và tình trạng bệnh lý đi kèm. Ghép tế bào gốc đồng loại không còn được khuyến cáo là phương pháp điều trị hàng 1 cho bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn tính.

❖ *Tình trạng kháng imatinib*

Đa số bệnh nhân BCMDT đáp ứng tốt với điều trị imatinib nhưng có một tỷ lệ nhỏ không đạt đáp ứng tối ưu, hoặc không đạt bất kỳ đáp ứng nào, hoặc mất đáp ứng sau một thời gian sau điều trị, tất cả các trường hợp này được xếp vào nhóm kháng thuốc. Theo các nghiên cứu tại châu Âu, tỷ lệ này chiếm khoảng gần 30%⁷. Kháng imatinib có thể chia làm 2 nhóm:

- Kháng thuốc nguyên phát: là tình trạng không đáp ứng với điều trị ở mọi mức độ hoặc đáp ứng không hoàn toàn.

- Kháng thuốc thứ phát: bệnh nhân đáp ứng ban đầu với điều trị nhưng sau đó mất đáp ứng.

Cơ chế kháng imatinib bao gồm cơ chế phụ thuộc BCR-ABL và cơ chế độc lập BCR-ABL. Cơ chế phụ thuộc BCR-ABL đặc trưng là các đột biến điểm tại vùng mã hóa của kinase BCR-ABL, chịu trách nhiệm khoảng 35-70% trường hợp kháng imatinib, đặc biệt là kháng thứ phát. Các cơ chế kháng thuốc độc lập BCR-ABL gồm các tiến trình liên quan đến sự vận chuyển thuốc trong và ngoài tế bào hoặc sự hoạt hóa các đường truyền tín hiệu khác. Hiện có hơn 100 đột biến điểm khác nhau đã được xác nhận, trong đó quan trọng nhất là đột biến T315I, Y253H và F255K. Đột biến T315I thấy ở 4-15% bệnh nhân kháng lại imatinib, là kết quả của việc thay đổi nucleotid từ C đến T tại vị trí 944 trên ABL, kết quả là sự thay thế axit amin threonine bằng isoleusin ở vị trí 315. Đột biến này kháng lại không chỉ imatinib mà còn kháng lại cả nilotinib và dasatinib⁸. Theo tác giả Soverini S và cộng sự có 7 đột biến phổ biến nhất chiếm 85% đột biến kháng thuốc imatinib, bao gồm M244V, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, M351T, F359V⁹.

❖ *Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị*

Có 3 mức độ đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh BCMDT với các thuốc TKI: đáp ứng huyết học, đáp ứng tế bào di truyền, đáp ứng mức độ phân tử.

- Đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR): số lượng BC $10^9/L$; không còn bạch cầu hạt tuổi trung gian; TC $450 \times 10^9/L$; lách không to, lâm sàng ổn định.

- Đáp ứng tế bào di truyền: đo lượng NST Philadelphia còn tồn tại sau khi điều trị. Đáp ứng hoàn toàn (CCyR): Ph(+) 0%; Đáp ứng phần lớn (MCyR): Ph(+) 0%-35%; Đáp ứng ít (Minor CyR): Ph(+) >35-65%.

- Đáp ứng mức độ phân tử: ở mức độ phân tử, tỷ lệ bản sao mRNA của gen lai

BCR-ABL so với gen tham chiếu AB1 (%IS, hoặc MR) được sử dụng làm tiêu chuẩn quốc tế để đánh giá mức đáp ứng điều trị. Giá trị IS được thể hiện dưới dạng phần trăm và/hoặc mức độ phản ứng phân tử (MR) so với đường cơ sở chuẩn hóa IRIS. Các phòng xét nghiệm sử dụng RT-qPCR hoặc RT-dPCR để đo tỷ lệ mRNA BCR-ABL so với gen tham chiếu (ABL1, GUSB, BCR) và chuyển đổi sang IS bằng cách nhân kết quả thô với hệ số chuyển đổi (CF) cụ thể của phòng xét nghiệm hoặc bộ dụng cụ/hệ thống đã được xác thực và đưa ra kết quả trên IS:

+ Đáp ứng phân tử sớm (EMR): BCR-ABL $\leq 10\%$ tháng thứ 3 và thứ 6.

+ Đáp ứng phần lớn (MMR): BCR-ABL $\leq 0,1\%$ hoặc giảm ≥ 3 -log BCR-ABL mRNA so với ban đầu.

+ Đáp ứng sâu (DMR): BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (MR4.0), hoặc BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (MR4.5)

Các mốc đánh giá đáp ứng: mục tiêu điều trị bệnh BCMDT là đạt được các mốc đáp ứng nhất định ở thời điểm cụ thể. Có 2 mốc đáp ứng quan trọng là đáp ứng phân tử sớm (EMR) và đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (CCyR) (NST Philadelphia 0%, tương đương với mức BCR-ABL $\leq 1\%$) ở thời điểm 12 tháng.

Bảng 4: Các mốc đánh giá đáp ứng theo NCCN 2.2024⁴

BCR-ABL (IS)	3 tháng	6 tháng	12 tháng
>10%	Vàng	Đỏ	
>1%- 10%	Xanh lá		Vàng
>0,1%- 1%	Xanh lá		Xanh nhạt
$\leq 0,1\%$	Xanh lá		

Khuyến cáo xử trí theo các mức đáp ứng phân tử theo mốc thời gian:

Bảng 5: Khuyến cáo xử trí theo NCCN 2.2024⁴

Màu	Vấn đề	Xem xét lâm sàng	Khuyến cáo
Đỏ	Kháng TKI ^o	- Đánh giá tuân thủ điều trị và tương tác thuốc - Phân tích đột biến kháng thuốc - XN di truyền tế bào/ tủy để phát hiện các bất thường NST bổ sung (additional chromosomal abnormalities- ACAs)	- Chuyển sang TKI khác (khác Imatinib) và ghép tế bào gốc.
Vàng	Có khả năng kháng TKI ^o	- Đánh giá tuân thủ điều trị và tương tác thuốc - Phân tích đột biến kháng thuốc ^q - XN di truyền tế bào/ tủy để đánh giá MCyR tại 3 tháng hay CCyR tại 12 tháng	- Chuyển sang TKI khác hay - Có thể tiếp tục cùng TKI ^r và xem xét ghép tế bào gốc.
Xanh nhạt	Nhạy TKI	- Nếu mục tiêu điều trị là sống còn lâu dài: $\leq 1\%$ được xem là tối ưu - Nếu mục tiêu điều trị là ngưng thuốc (TFR): $\leq 0.1\%$ được xem là tối ưu	- Nếu tối ưu: Tiếp tục cùng loại TKI - Nếu không tối ưu: Thảo luận với người bệnh để quyết định ^{o,s}
Xanh	Nhạy TKI	- Theo dõi đáp ứng và tác dụng phụ	Tiếp tục cùng TKI ^t

Lưu ý: không còn khuyến cáo tăng liều imatinib lên 800mg/ng; ^r: việc đạt được các mốc đáp ứng phải được diễn giải trong bối cảnh lâm sàng. NB giảm BCR-ABL^{IS} > 50% so với ban đầu hoặc đạt >10% tối thiểu → có thể tiếp tục TKI cùng liều trong 3 tháng rồi đánh giá lại^s: việc chuyển đổi imatinib sang TKI thế hệ 2 giúp cải thiện đáp ứng, nhưng sẽ kèm tăng độc tính.

Theo dõi đáp ứng sinh học phân tử 3-4 lần/năm như được khuyến cáo bởi ELN và NCCN giúp giảm nguy cơ tiến triển bệnh và kéo dài PFS¹⁰. Theo nghiên cứu của tác giả Reina Haque và cộng sự phân tích mối liên quan giữa việc tuân thủ thuốc (MPR-medication possession ratio) và tần suất theo dõi xét nghiệm định lượng gen với kết quả lâm sàng trên nhóm bệnh nhân BCMDT điều trị TKI, theo dõi trong tối đa 13 năm (trung bình 4,6 năm) cho thấy: tỷ lệ tiến triển đến giai đoạn tăng tốc/chuyển cấp và tử vong thấp hơn ở những bệnh nhân tuân thủ thuốc tốt hơn (20,4/1000 người-năm) so với những bệnh nhân tuân thủ ít hơn (27,0/1000 người-năm); những bệnh nhân được theo dõi định lượng gen BCR-ABL định kỳ có nguy cơ tiến triển hoặc tử vong giảm đáng kể, ở cả 2 nhóm bệnh nhân có tình trạng tuân thủ thuốc cao và thấp (tỷ lệ nguy cơ [HR] 0,07 [95% CI 0,03-0,19 nếu MPR > 90%] và HR 0,70 [95% CI 0,02-0,21 nếu MPR < 90%])¹¹.

2.3. Tác dụng không mong muốn của các thuốc TKI

Mỗi loại TKI đều có tác dụng phụ cần cân nhắc khi quyết định điều trị, tuy nhiên hầu hết các TKI đều được dung nạp tốt nếu được theo dõi và chăm sóc hỗ trợ đầy đủ. Cơ chế gây tác dụng phụ của các TKI là do bên cạnh các đích kinase điều trị, các TKI còn tác động vào các đích kinase không liên quan đến điều trị và các đích không phải kinase

không liên quan đến điều trị ở các mức độ khác nhau.

Imatinib gây ra các tác dụng phụ như tăng cân, mệt mỏi, phù ngoại biên và quanh ổ mắt, đau xương và cơ, chuột rút, buồn nôn và những triệu chứng khác, hầu hết đều ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Dasatinib: trong nghiên cứu DASISION, tỷ lệ độc tính huyết học độ 3/4 cao hơn so với imatinib. Các tác dụng phụ không liên quan đến huyết học như co thắt cơ, phù ngoại biên và hạ phosphat máu thường gặp hơn với imatinib. Việc ngừng điều trị do các tác dụng phụ liên quan đến thuốc xảy ra ở 16% và 7% bệnh nhân dùng dasatinib và imatinib tương ứng. Tràn dịch màng phổi cũng phổ biến hơn với dasatinib (28% so với <1% với imatinib), tăng áp động mạch phổi là một biến chứng hiếm gặp nhưng quan trọng của dasatinib. Nên tránh dùng dasatinib ở BN có nguy cơ bị tràn dịch màng phổi (tổn thương phổi hiện tại), lưu ý ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi, bệnh tim hoặc tăng huyết áp không kiểm soát được. Dasatinib cũng ức chế chức năng tiểu cầu, có thể tăng nguy cơ biến chứng xuất huyết những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc chống đông máu.

Nilotinib: trong nghiên cứu ENESTnd, tỷ lệ các tác dụng phụ không liên quan đến huyết học như buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, co thắt cơ và phù ngoại biên ở mọi mức độ đều cao hơn ở những bệnh nhân dùng imatinib. Nilotinib cũng liên quan đến tăng đường huyết, có khả năng kéo dài khoảng QT và nguy cơ đột tử do tim. Việc kéo dài khoảng QT có thể được kiểm soát bằng cách giảm liều. Nilotinib cũng có liên quan đến các biến cố tắc nghẽn động mạch (arterial occlusive events-AOEs) như bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, biến cố mạch máu não do thiếu máu cục bộ và tắc động mạch ngoại biên. Trong thời gian theo dõi 10 năm của

thử nghiệm ENEST-nd, 24,8% bệnh nhân gặp biến cố bất lợi khi sử dụng nilotinib 300 mg 2 lần/ngày. Nên hạn chế hoặc tránh sử dụng nilotinib ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như tiểu đường, bệnh mạch vành, mạch máu não hoặc động mạch ngoại biên. Cần tránh sử dụng đồng thời nilotinib cùng với các thuốc chống loạn nhịp (như amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine và sotalol...) và các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT (như chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin, bepridil và pimozide...).

Asciminib: độc tính đường tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn và nôn) và bất thường về sinh hóa máu (tăng nồng độ alanine aminotransferase và aspartate aminotransferase) cao hơn đáng kể với

bosutinib. Biến cố tắc nghẽn động mạch đã được báo cáo ở 3% và 1% bệnh nhân được điều trị bằng asciminib và bosutinib. Những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch hoặc có các dấu hiệu và triệu chứng tim mạch cần được theo dõi cẩn thận và nên bắt đầu điều trị thích hợp theo chỉ định lâm sàng.

Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện dấu hiệu hoặc triệu chứng cấp của các biến cố tim mạch, đề nghị bệnh nhân đi khám ngay lập tức. Cần đánh giá tình trạng tim mạch của bệnh nhân, theo dõi các yếu tố nguy cơ tim mạch và chủ động xử trí trong khi điều trị với TKIs, dựa trên các hướng dẫn điều trị chuẩn. Bosutinib và imatinib là những TKI an toàn nhất với các biến cố tắc nghẽn động mạch.

Bảng 6: Tóm tắt tác dụng phụ của các TKI

Độc tính độ 3/4	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Mệt	+	+	-	NR	++
Đỏ da	++	+	-	++	++
Đau đầu	-	-	-	++	++
Đau cơ	-	-	NR	-	++
Đau xương	++	NR	NR	-	NR
Tiêu chảy	++	+	+	++++	NR
Buồn nôn	-	-	+	++	+
Nôn	-	-	-	++	NR
Đau bụng	-	NR	NR	++	++++
Viêm tụy	+	NR	++	NR	++++
Phù ngoại vi	++	++	+	++	NR
Tràn dịch màng phổi	+	++	+	NR	NR
Tăng lipase máu	+++	-	+++	+++	++++
Độc gan	++	+	+++	++++	++
Thiếu máu	+++	++++	++	+++	++++
Giảm tiểu cầu	++++	++++	+++	++++	++++
Giảm bạch cầu hạt	++++	++++	+++	++++	++++

(+: 1% bệnh nhân, ++: 1-5%, +++: 5-10%, ++++: 10-50%, NR: not reported)

Độc tính trên hệ tim mạch của các TKI thế hệ 2,3 cao hơn so với thế hệ 1.

Bảng 7: Tóm tắt tác dụng phụ trên tim mạch của các TKI

Thuốc	Tràn dịch màng phổi	Tràn dịch màng ngoài tim	Tắc động mạch	Huyết khối tĩnh mạch	Tăng áp động mạch phổi	Tăng đường huyết
Imatinib (400-600mg QD)	-	-	-	-	-	#
Dasatinib (100-140mg QD)	++	+/-	+/-	-	+/-	-
Nilotinib (300-400mg BID)	-	-	++	-	-	++
Bosutinib (500mg QD)	-	-	+/-	-	-	-
Ponatinib (45mg QD)	-	-	++	+/-	-	-

(++: >20% BN trong ≥ 2 nghiên cứu; +: >5% BN trong ≥ 2 nghiên cứu; +/-: 1-5% BN trong ≥ 1 nghiên cứu. - : <1% BN; # : có thể có hiệu ứng có lợi.)

2.4. Lựa chọn điều trị hàng 2 cho BCMDT giai đoạn mạn tính

Điều trị hàng 2 và cứu vớt khi BCMDT kháng/ không dung nạp các TKI hàng 1. Phân tích đột biến miền kinase BCR-ABL, đánh giá tương tác thuốc và tuân thủ điều trị được khuyến nghị trước khi bắt đầu liệu pháp TKI hàng 2. Phân tích đột biến dòng tùy sử dụng kỹ thuật NGS để xác định các đột biến độc lập với BCR-ABL cũng có thể hữu ích cho những bệnh nhân mắc BCMDT giai đoạn mạn tính không đạt được các mốc đáp ứng tối ưu do tình trạng giảm tế bào máu khi dùng thuốc và những bệnh nhân kháng với TKI.

Ở những bệnh nhân có BCR-ABL^{IS} >10% sau 3 tháng dùng imatinib 400 mg, việc chuyển sang dùng nilotinib hoặc dasatinib đã được chứng minh là có tỷ lệ MMR ở thời điểm 12 tháng cao hơn so với việc tăng liều imatinib.

Nilotinib, thể hiện rõ khả năng vượt trội khi tác dụng lên nhóm bệnh nhân sau kháng thuốc hoặc không dung nạp với imatinib. Trong nghiên cứu của Kantarjian và cộng sự¹², nilotinib liều 400mg/lần dùng 2 lần/ngày được sử dụng phác đồ hàng 2 cho 321 bệnh nhân. Sau 24 tháng theo dõi, 28%

bệnh nhân đạt được đáp ứng phân tử phần lớn (MMR) và 46% đạt được đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (CCyR). Tỷ lệ đạt đáp ứng về di truyền tế bào phần lớn tương đương ở nhóm kháng imatinib và nhóm không dung nạp với imatinib, thời gian đạt được đáp ứng trung bình là 2,8 tháng; 77% và 84% bệnh nhân duy trì được đáp ứng di truyền tế bào phần lớn (MCyR) và đáp ứng di truyền hoàn toàn (CCyR) sau 24 tháng; tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh sau 24 tháng là 64%. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển ở nhóm đáp ứng về huyết học trước điều trị cao hơn nhóm không đáp ứng về huyết học trước điều trị sau 24 tháng lần lượt là 77% và 56%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 95% và 87%. Mặc dù 55% bệnh nhân kháng imatinib có xuất hiện đột biến được đưa vào nghiên cứu, nhưng hiệu quả điều trị hàng 2 bằng nilotinib vẫn cho kết quả khá tốt ở nhóm đối tượng này. Nilotinib được FDA chấp thuận từ năm 2007 cho bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn tính không đáp ứng hoặc tái phát sau dùng imatinib; thuốc được dùng đường uống 2 lần/ngày với liều 300mg/lần ở người bệnh mới phát hiện bệnh và 400mg/lần ở người bệnh kháng hoặc không dung nạp với imatinib.

Trường hợp kháng TKI thế hệ 2 có thể chuyển sang loại TKI thế hệ 2 khác. Tuy nhiên, không có bằng chứng rõ ràng nào cho

thấy việc chuyển sang thuốc TKI thế hệ 2 thay thế sẽ cải thiện kết quả lâm sàng lâu dài cho nhóm bệnh nhân này

Ponatinib, là TKI thế hệ thứ ba đầu tiên được chấp thuận trong điều trị BCMDT giai đoạn mạn tính thông qua thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II, PACE. Thử nghiệm PACE trên 449 bệnh nhân, bao gồm 267 bệnh nhân mắc BCMDT giai đoạn mạn tính (203 bệnh nhân có tiền sử kháng hoặc không dung nạp TKI; 64 bệnh nhân có đột biến T315I), 145 bệnh nhân mắc BCMDT giai đoạn tiến triển (83 bệnh nhân giai đoạn tăng tốc; 62 bệnh nhân giai đoạn chuyển cấp) và 32 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) có Ph dương tính; liều dùng ponatinib 45 mg mỗi ngày¹⁴; trong số những bệnh nhân mắc BCMDT, trên 90% đã dùng từ 2 TKI trở lên trước đó và 60% đã dùng từ 3 TKI trước đó. Kết quả: 46% đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn và 34% có đáp ứng phân tử phần lớn (MMR); ở những bệnh nhân có đột biến T315I, 68% đạt CCyR và 56% đạt MMR. FDA phê duyệt Ponatinib vào năm 2012 liều 45 mg hàng ngày cho những bệnh nhân BCMDT khi kháng hoặc không dung nạp các TKI khác và bạch cầu cấp dòng lympho có Ph+, gần đây phác đồ điều chỉnh liều theo

đáp ứng cũng được chấp thuận ở bệnh nhân BCMDT: liều khởi đầu 45 mg x 1 lần mỗi ngày, giảm xuống còn 15 mg khi đạt được BCR::ABL^{IS} ≤1%.

Asciminib, là thuốc mới được chấp thuận sử dụng vào năm 2021. Asciminib hoạt động theo cơ chế STAMP, khác với các TKIs hoạt động theo cơ chế cạnh tranh vị trí gắn ATP trước đó. ASCSEMBL¹³ là nghiên cứu pha III so sánh asciminib (400 mg hai lần mỗi ngày, n= 157) với bosutinib (500 mg mỗi ngày; n= 76) ở những bệnh nhân mắc BCMDT đã điều trị với ít nhất 2 TKI trước đó. Kết quả cho thấy nhóm dùng asciminib có tỷ lệ đạt MMR sau 6 tháng cao hơn đáng kể (25% so với 12%); theo dõi dài hạn cho thấy tỷ lệ MMR sau 2 năm ở nhóm asciminib cũng cao hơn (38% so với 16%) nhưng OS 2 năm thì không khác biệt giữa 2 nhóm (97% và 99%). Asciminib cũng được FDA phê duyệt điều trị những bệnh nhân có đột biến T315I với liều dùng 200 mg x 2 lần/ngày. Với những trường hợp bệnh nhân có đột biến kháng thuốc hay thất bại điều trị, ponatinib và asciminib được khuyến cáo ngang nhau, nhưng với các trường hợp chỉ không đạt được đáp ứng phân tử hoặc các bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao, asciminib được ưu tiên lựa chọn hơn.

Bảng 8: Liều pháp TKI hàng 2 và tiếp theo cho BCMDT giai đoạn mạn tính: Dữ liệu theo dõi dài hạn từ các nghiên cứu pha II/III

Thử nghiệm	Liều pháp điều trị	Thời gian nghiên cứu	CCyR (%)	MMR (%)	PFS (%)	OS (%)
Dasatinib	Imatinib-R (n = 124)	7 năm	-	43%	39	53
	Imatinib-I (n=43)		-	55	51	70
Nilotinib	Imatinib-R (n = 226)	4 năm	45	-	57	78
	Imatinib-I (n=95)					
Bosutinib	Imatinib-R (n = 38)	4 năm	22	-	-	67
	Imatinib-I (n=50)		40	-	-	80
	Imatinib and nilotinib – R (n=26)		31			87

Ponatinib (PACE)	Dasatinib hoặc nilotinib R (n=203)	57 tháng	49	35	52 ở 5 năm	76 ở 5 năm
	T315I (n=64)		70	58	50 ở 5 năm	66 ở 5 năm
Ponatinib (OPTIC)	45mg (n=93)	32 tháng	44	34	73 ở 3 năm	89 ở 3 năm
	30mg (n=93)		29	25	66 ở 3 năm	89 ở 3 năm
	15mg (n=91)		23	23	70 ở 3 năm	92 ở 3 năm
Asciminib (ASCEMBL) ¹²	Asiminib (n=157)	2 năm	40 ở 96 tuần	38 ở 96 tuần	94	97
	Bosutinib (n=76)		16 ở 96 tuần	16 ở 96 tuần	91	99

Đột biến kháng thuốc: đột biến vùng kinase của BCR-ABL là cơ chế thường gặp của kháng TKI và được phát hiện ở hơn 50% bệnh nhân thất bại với TKI và có bệnh tiến triển. Trong các đột biến kháng thuốc, T315I chiếm tỷ lệ cao: 3-15% bệnh nhân BCMDT nói chung và 10-27% các trường hợp có đột

biến. Theo khuyến cáo NCCN 2.2024⁴, khi lựa chọn TKI hàng 2 phải dựa vào sự có mặt của các đột biến kháng thuốc. Các đột biến kháng thuốc trên vùng kinase của BCR-ABL không nên điều trị bằng asciminib, bosutinib, dasatinib hoặc nilotinib được liệt kê trong bảng sau:

Bảng 9: Các đột biến không nên điều trị bằng TKI tương ứng

Đột biến	Loại TKI không nên sử dụng
A337T, P465S, M244V, F359V/I/C	Asciminib
T315I, V299L, G250E, F317L	Bosutinib
T315I/A, F317L/V/I/C, V299L	Dasatinib
T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Nilotinib

2.5. Ngừng điều trị ở bệnh nhân BCMDT đã đạt được đáp ứng phân tử sâu lâu dài (treatment-free remission-TFR)

Tính khả thi của việc ngừng liệu pháp TKI (với sự theo dõi chặt chẽ) ở những bệnh nhân đã đạt được và duy trì đáp ứng phân tử sâu (DMR, BCR-ABL^{IS} ≤0,01%) trong 2 năm trở lên đã được đánh giá trong một số

nguyên cứu lâm sàng. Khoảng 40%–60% bệnh nhân ngừng liệu pháp TKI sau khi đạt được DMR sẽ bị tái phát trong vòng 12 tháng sau khi ngừng điều trị. Một số yếu tố có thể giúp dự đoán nguy cơ tái phát sau khi ngừng liệu pháp TKI: điểm nguy cơ Sokal cao hơn, giới tính nữ, số lượng tế bào tiêu diệt tự nhiên thấp hơn, đáp ứng imatinib dưới mức

tối ưu, thời gian điều trị TKI, thời gian duy trì DMR trước khi ngừng thuốc. Trong đó, yếu tố thời gian điều trị TKI và thời gian duy trì DMR trước khi ngừng thuốc có liên quan đến TFR với mức độ nhất trí cao. Theo NCCN, cần theo dõi đáp ứng phân tử sau khi ngừng liệu pháp TKI thường xuyên hơn để xác định sớm tình trạng mất MMR, tuy nhiên tần suất theo dõi đáp ứng phân tử tối ưu ở những bệnh nhân mất MMR sau khi ngừng liệu pháp TKI vẫn chưa được thống nhất.

Theo NCCN 2024⁴, tiêu chuẩn để ngừng điều trị ở bệnh nhân BCMDT đã đạt được đáp ứng phân tử sâu lâu dài bắt buộc phải đủ các yếu tố sau:

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, BCMDT giai đoạn mạn tính, không có giai đoạn tiến triển trước đó.
- Kiểu sao mã BCR-ABL có thể định lượng
- Thời gian điều trị TKI ≥ 3 năm (imatinib, nilotinib, dasatinib), tiên lượng tốt nếu đã điều trị imatinib ≥ 6 năm)
 - Thời gian duy trì DMR ≥ 2 năm, được khẳng định bằng trên 4 lần xét nghiệm qPCR liên tiếp, cách nhau trên 3 tháng
 - Bệnh nhân có động lực ngưng thuốc
 - Bệnh nhân đồng ý theo dõi qPCR thường xuyên hơn sau khi ngừng thuốc
 - Phòng lab: yêu cầu kỹ thuật xét nghiệm qPCR đạt mức MR4.5 và trả kết quả trong vòng 2 tuần
 - Bệnh viện có sẵn TKI để có thể khởi động lại TKI trong vòng 4 tuần sau khi mất MMR, và theo dõi sát qPCR.

III. KẾT LUẬN

Điều trị BCMDT với các thuốc TKI đã mở ra nhiều cơ hội cho người bệnh. Trước khi điều trị, cần đánh giá đầy đủ về giai đoạn bệnh, yếu tố nguy cơ và các yếu tố tiên lượng đi kèm. Trong quá trình điều trị bằng TKIs, phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng thuốc tại các mốc thời gian khuyến cáo, cũng như cần kiểm soát tình trạng kháng thuốc để thay đổi hướng điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chronic Myeloid Leukemia - Cancer Stat Facts. SEER.** Accessed June 15, 2022.
2. **Nguyễn Hà Thanh** (2003). Nghiên cứu điều trị Lơ- xê- mi kinh dòng hạt giai đoạn mạn tính bằng Hydroxyurea đơn thuần và phối hợp với ly tách bạch cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW, Luận văn tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
3. **Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al.** European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4): 966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
4. **Neil P. Shah MD, Ravi Bhatia MD, Jessica K. Altman MD, et al.** Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Volume 22: Issue 1, Feb 2024. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0007>
5. **Hochhaus, A. et al.** *Leukemia* 34, 966–984 (2020)
6. **O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al.** Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia.

- N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004. doi:10.1056/NEJMoa022457
7. **Nguyễn Hà Thanh** (2008). Tình trạng kháng Imatinib trong điều trị Leukemia kinh dòng bạch cầu hạt. 344, 364
 8. **Bhamidipati PK, Kantarjian H, Cortes J, Cornelison AM, Jabbour E.** Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. Ther Adv Hematol. 2013;4(2): 103-117. doi:10.1177/2040620712468289
 9. **Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research.** June 22,2022.
 10. **Baccarani M, et al.** Blood. 2013;122(6):872-884; 2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. V1.2016; 3. Goldberg S, et al. Curr Med Res Opin. 2013;29(9):1075-1082
 11. **Reina Haque, Jiaxia Shi, et al.** Medication adherence, molecular monitoring, and clinical outcomes in patients with chronic myelogenous leukemia in a large HMO. JAm Pharm Assoc. 2017 May- Jun; 57(3): 303-310.e2.
 12. **Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al.** Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood. 2011; 117(4):1141-1145. doi:10.1182/blood-2010-03-277152
 13. **Hochhaus A et al.** Leukemia 2023;37:617-26
 14. **“Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học”, Bộ Y tế, Số: 1823/QĐ-BYT**

QUẢN LÝ SINH SẢN TRÊN BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT

Nguyễn Thu Chang¹, Bạch Quốc Khánh¹

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (CML) là bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào dòng bạch cầu hạt biệt hóa, hậu quả là số lượng bạch cầu tăng cao ở máu ngoại vi với đủ các tuổi dòng bạch cầu hạt [1]. Ước tính năm 2023 tại Mỹ có khoảng 8930 bệnh nhân mắc CML mới và 1310 bệnh nhân có khả năng tử vong do bệnh này [2].

Bệnh cũng thường được biết tới là căn bệnh của người cao tuổi, với tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 65 tuổi, nhưng có tới 37% số người mắc tại thời điểm chẩn đoán ở trong độ tuổi sinh sản. Trong quá trình điều trị bệnh CML, cả nam giới và nữ giới đều có nhu cầu sinh con. Tỷ lệ mang thai hàng năm liên quan đến bệnh nhân CML là 1/100.000 phụ nữ mang thai [3], [4], [5].

Bệnh CML có thể gây ra những bất lợi nghiêm trọng cho cả mẹ và thai nhi. Đối với sản phụ, có thể gây tình trạng bệnh tiến triển do phải ngừng thuốc để sinh con, kéo theo đó là nhiều hệ lụy khác như thiếu máu, huyết khối hoặc tăng nguy cơ nhiễm trùng. Song song với những rủi ro mà người mẹ phải đối mặt thì thai nhi có nguy cơ: chậm tăng

trưởng, thai lưu, sinh non hay tử vong sơ sinh. Bên cạnh đó, các thuốc ức chế Tyrosine kinase (TKIs) cũng gây ảnh hưởng tới mẹ và thai nhi. Vì thế việc đánh giá khả năng mang thai và nhu cầu quản lý thai kỳ ngày càng quan trọng. Vậy bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt liệu có thể mang thai, sinh con được không? Và với các bệnh nhân là nam giới, thì các thuốc TKIs có ảnh hưởng gì tới khả năng sinh sản?

Trên quan điểm phân tích các thông tin được công bố xung quanh vấn đề đầy thách thức này, chúng tôi sẽ trình bày về cơ chế và ảnh hưởng của các thuốc TKIs đến khả năng sinh sản của nam giới, quá trình mang thai ở phụ nữ mắc bệnh CML, cách quản lý, theo dõi và một số những khuyến cáo điều trị trên nhóm bệnh nhân này. Cùng với đó là một số những ghi nhận của các tác giả trên thế giới về kết quả điều trị CML ở phụ nữ mang thai cũng như những khuyến cáo về việc lên kế hoạch, tư vấn cho các bệnh nhân nam giới khi có nhu cầu sinh con.

II. ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC THUỐC ỨC CHẾ HOẠT TÍNH TYROSINE KINASE ĐẾN MẸ VÀ THAI NI

2.1. Ảnh hưởng của các thuốc TKIs đến quá trình mang thai của phụ nữ

Nghiên cứu của Abruzzese và cộng sự vào năm 2020, đã ghi nhận có 10 - 20 % người mẹ tiếp xúc với TKIs trong 3 tháng đầu sẽ dẫn đến sảy thai tự nhiên, sinh non hoặc gặp các vấn đề về thai nhi như dị tật xương, bất thường mô mềm (đặc biệt liên

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Chang
SĐT: 0946272683

Email: changnguyen230291@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

quan đến hình thành mạch máu và cơ quan) [3],[4],[5].

Cũng trong một tổng kết khác theo cơ sở dữ liệu của Hội Lor xê mi Châu Âu (ELN) về việc điều trị TKIs ở 13 quốc gia với 305 ca mang thai ở 234 bệnh nhân nữ CML [7]: số bệnh nhân chuyển dạ bình thường là 234 (77%); đình chỉ thai có chủ ý là 42 (14%), sảy thai tự nhiên là 21 (7%), và không rõ kết quả 8 (2%). Số bệnh nhân chuyển dạ đủ tháng là 141(75%). Trong số 233 trường hợp trẻ sinh ra có 4 trẻ phát hiện bất thường bẩm sinh được ghi nhận (1,7%): đa ngón, dị tật tim bẩm sinh... nhưng không có dị tật nào nghiêm trọng hoặc gây nguy hiểm tính mạng.

2.2. Cơ chế khiến cho các thuốc TKIs có thể gây sảy thai và dị tật cho thai nhi.

Có ba nguyên nhân chính sau [8], [9]:

- Thuốc gây ảnh hưởng tới sự trao đổi mẹ con thông qua chức năng của nhau thai, gây ức chế tăng sinh mạch máu của bánh rau dẫn tới giảm lượng máu nuôi cũng như giảm lượng oxygen tới thai nhi, qua đó rối loạn hình thành cơ quan và chậm tăng trưởng.

- Thuốc ảnh hưởng trực tiếp đến sự tăng trưởng cũng như biệt hóa của thai nhi.

- Thuốc gây hiện tượng chết theo chương trình, dẫn đến tổn thương mô và rối loạn hình thành cơ quan.

Từ những cơ chế trên, tuy tỷ lệ gặp không cao nhưng vẫn có nguy cơ dị tật hoặc sảy thai tự nhiên ở phụ nữ CML mang thai khi dùng thuốc TKIs.

III. ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC THUỐC ỨC CHẾ HOẠT TÍNH TYROSINE KINASE ĐẾN NAM GIỚI

Chỉ có một số ít nghiên cứu về tác động của TKIs lên khả năng sinh tinh ở nam giới, những dữ liệu được đưa ra trên thế giới còn khá hạn chế. Hầu hết các thông tin được lấy

từ các thí nghiệm trên động vật và báo cáo trường hợp. Vì vậy quan sát lâm sàng là rất quan trọng.

Hai nghiên cứu [25], [26] xem xét quá trình sinh tinh ở những nam giới có sử dụng TKIs, cho thấy nồng độ testosterone (T), hormon tạo hoàng thể (LH) và hormone kích thích nang trứng (FSH) trong huyết thanh đều giảm đáng kể nhưng không làm mất hoàn toàn khả năng sinh tinh của bệnh nhân.

Một đánh giá có hệ thống được tác giả Abruzzese và cộng sự thực hiện năm 2020 trên 428 trường hợp mang thai từ 374 ông bố không ngừng điều trị TKIs trước khi thụ thai (các thuốc sử dụng điều trị là: imatinib, nilotinib, dasatinib). Kết quả đánh giá đã nhận thấy: tỷ lệ sảy thai hoặc dị tật thai không tăng ở những trường hợp phụ nữ mang thai với bệnh nhân nam đang điều trị TKIs. Trong đó, tỷ lệ dị tật ảnh hưởng trung bình là 2,5% số trẻ sinh sống, tương đương với tỷ lệ và các loại dị tật hay gặp trong cộng đồng dân số nói chung [6],[9], [10]. Các nghiên cứu cũng cho thấy không chứng minh được độc tính di truyền của thuốc hoặc suy giảm khả năng sinh sản của nam giới [6], [8].

Tương tự, một nghiên cứu của Mohammad Abu – Tineh và cộng sự công bố năm 2023 [24], được thực hiện dựa vào thu thập các dữ liệu hồi cứu và phỏng vấn qua điện thoại với 150 bệnh nhân nam giới nhằm đánh giá tác động của imatinib, nilotinib và dasatinib tới khả năng làm cha của họ. Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là 44.5 tuổi với thời gian điều trị TKIs trung bình là 7 năm. Người ta đã ghi nhận: không gặp tác động tiêu cực đáng kể nào đến khả năng làm cha của các bệnh nhân này. Có tổng cộng 49 trẻ được sinh ra, trong đó có 98% trẻ sinh đủ tháng và cân nặng khi sinh trong giới hạn bình thường, không có báo cáo nào về thai

chết lưu, tử vong sơ sinh hay dị tật bẩm sinh. Tất cả các em bé đều sinh trưởng và phát triển bình thường và không có bệnh ung thư liên quan CML nào được báo cáo ở bất kỳ trẻ sơ sinh nào.

Từ những dữ liệu lâm sàng trên, trong hướng dẫn điều trị CML của ASH (American Society Hematology - Hội Huyết học Mỹ) 2022 [12] đã đưa ra khuyến cáo với nam giới là không cần ngừng sử dụng thuốc TKIs thế hệ thứ nhất và thế hệ thứ hai khi có kế hoạch sinh con. Hiện nay vẫn có rất ít khuyến cáo về các loại thuốc mới như Ponatinib hay Asciminib [13].

IV. QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ CML Ở PHỤ NỮ TRONG ĐỘ TUỔI SINH SẢN

Theo hướng dẫn của Hội Lơ xê mi Châu Âu (ELN) và Mạng lưới ung thư thế giới (NCCN), những bệnh nhân CML điều trị bằng TKIs và đạt lui bệnh đáp ứng phân tử sâu (DMR) duy trì ít nhất từ 12 - 24 tháng, thì có thể tạm ngừng thuốc TKIs, để theo dõi và lên kế hoạch mang thai [10][11][12]. Với những trường hợp mới dùng thuốc hoặc chưa đạt được tình trạng lui bệnh lý tưởng như đã nói ở trên thì việc ngừng thuốc để mang thai sẽ kèm nguy cơ bệnh tiến triển. Những trường hợp này, bác sĩ sẽ tư vấn tạm trì hoãn việc mang thai để ưu tiên kiểm soát bệnh, có thể cân nhắc chuyển thuốc thế hệ sau để đạt được đáp ứng sâu hơn.

Cùng chung quan điểm như trên, năm 2022, ASH (Hội Huyết học Mỹ) đã chia những phụ nữ CML mang thai thành 3 nhóm [12]:

- Nhóm được chẩn đoán CML trong lúc mang thai.
- Nhóm đang điều trị CML và mang thai khi đã đạt được trạng thái lui bệnh không cần điều trị (TFR - Treatment Free Remission).

- Nhóm đang điều trị CML và mang thai nhưng chưa đạt được trạng thái lui bệnh không cần điều trị.

4.1. Quản lý phụ nữ CML được chẩn đoán trong thai kỳ

Bác sĩ điều trị cần xem xét 3 yếu tố chính sau: giai đoạn bệnh CML lúc phát hiện có thai (giai đoạn mạn tính hay giai đoạn tăng tốc), gánh nặng bệnh tật của bệnh nhân đó, tức là xem xét các bệnh lý mắc kèm khác như: bệnh lý về gan, thận, tim mạch, hô hấp... và thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc sinh còn bao lâu.

Bác sĩ lâm sàng nên đồng cảm, nhạy cảm, tìm hiểu hoàn cảnh cụ thể của từng bệnh nhân. Việc cá thể hóa điều trị ở đây rất quan trọng do liên quan đến vấn đề đạo đức, bác sĩ nên lắng nghe tâm tư nguyện vọng của bệnh nhân, giải thích với bệnh nhân và người nhà trên tinh thần chia sẻ. Nếu cần thiết phải kết hợp với nhiều chuyên khoa khác như sản khoa, tâm lý liệu pháp.

Nếu bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn mạn tính nhưng nhiều nguy cơ cao, thì nên cân nhắc việc chấm dứt thai kỳ để bắt đầu điều trị [13]. Rõ ràng đó là một quyết định hết sức khó khăn với bản thân người bệnh và gia đình họ. Bác sĩ cần tư vấn nguy cơ có thể xảy ra của việc trì hoãn dùng thuốc để sinh con.

Các thuốc TKIs có thể gây dị tật hoặc tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên nên không uống thuốc trong 3 tháng đầu. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy sự an toàn của TKIs trong những giai đoạn sau của thai kỳ. Nếu cần thiết thì imatinib và nilotinib cũng có thể được cân nhắc do ít đi qua nhau thai với tỷ lệ gặp dị tật thai hoặc sảy thai tương đương với tỷ lệ gặp trong dân số bình thường, tuy nhiên, không nên sử dụng dasatinib (một loại thuốc TKIs thế hệ

2) ở bất kỳ thời điểm nào của thai kỳ do có tỷ lệ mắc các bất thường ở thai nhi cao nhất (lên tới 11%) [14][15][16]. Hiện nay, vẫn có ít nghiên cứu về độ an toàn của các thuốc TKIs thế hệ sau như: bosutinib, ponatinib và asciminib.

Các sản phụ này cần được theo dõi bệnh CML bằng xét nghiệm máu và xét nghiệm di truyền phân tử RQ - PCR định lượng gen BCR - ABL định kỳ hàng tháng kết hợp với các mốc thăm khám của sản khoa và các chuyên khoa khác [14][15][16].

3 tháng đầu thai kỳ	3 tháng giữa thai kỳ	3 tháng cuối thai kỳ
<ul style="list-style-type: none"> - Gạn tách bạch cầu, tiểu cầu đảm bảo số lượng bạch cầu <100 G/l; số lượng tiểu cầu < 500 G/l. - Không dùng hydroxycarbamide và TKIs. - Có thể dùng IFNα. - Không dùng TKIs trong suốt quá trình hình thành cơ quan và cho đến khi hình thành nhau thai. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gạn tách bạch cầu, tiểu cầu. - Sử dụng aspirin và hoặc LMWH nếu số lượng tiểu cầu > 500 G/l. - Có thể dùng IFNα. - Cân nhắc sử dụng imatinib hoặc nilotinib từ tuần thai thứ 15 hoặc 16 trở đi nếu định lượng BCR-ABL tăng >1-10%. - Không dùng dasatinib. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gạn tách bạch cầu, tiểu cầu. - Sử dụng aspirin hoặc LMWH nếu số lượng tiểu cầu > 500 G/l. - Có thể dùng IFNα. - Cân nhắc sử dụng imatinib hoặc nilotinib từ tuần thai thứ 15 hoặc 16 trở đi nếu định lượng BCR-ABL tăng >1-10%. - Không dùng dasatinib.

Khuyến cáo điều trị CML ở phụ nữ mang thai theo ASH 2022[12]

Khi bệnh nhân CML có kết quả định lượng gen BCR - ABL tăng nhanh (tăng trên 1 log đường chuẩn), thì có thể dùng TKIs ở giai đoạn sau của thai kỳ (quý 2, 3 của thai kỳ). Không sử dụng hydroxyurea trong khi mang thai, đặc biệt là 3 tháng đầu. Nếu số lượng bạch cầu, tiểu cầu có thể kiểm soát được thì chiến lược là theo dõi và chờ đợi. Những bệnh nhân có tình trạng tăng tiểu cầu ≥ 500 G/l, nên bắt đầu bằng aspirin liều thấp

(75 -100mg) và hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp. Phương pháp gạn tách bạch cầu (> 150 G/l); tiểu cầu (> 1000 G/l) có hiệu quả trong việc kiểm soát số lượng bạch cầu, tiểu cầu tăng cao, được sử dụng an toàn trong thai kỳ. IFN - alpha (Interferon) là lựa chọn điều trị duy nhất thể hiện đặc tính chống ung thư và an toàn khi sử dụng. Việc sử dụng hóa chất trong thai kỳ còn nhiều bàn cãi [17],[18],[19].

Một số nghiên cứu ở bệnh nhân không sử dụng liên tục TKIs mà trước đó đã đạt được MMR hoặc DMR [12]

Nghiên cứu	N (số bệnh nhân, số ca mang thai)	Các TKIs trước đó (n, %)	Thời gian trung bình dùng TKIs (tháng)	Số bệnh nhân \geq MMR lúc dùng TKIs (n, %)	Số bệnh nhân mất đáp ứng MMR (n, %)	Số bệnh nhân đạt \geq MMR sau dùng lại TKIs (n, %)
Caldwell và cộng sự	28, 38	ND	ND	29 (76)	20 (69)	18 (90)
Chelysheva và cộng sự	87, 87	ND	ND	87 (100)	6 mo-57% 12 mo- 66%	6 mo- 50% 12 mo- 75%
Lee và cộng sự	39, 50	Imatinib 24 (48) Dasatinib 14 (28) Nilotinib 10 (20) Bosutinib 1 (2) Radotinib 1 (2)	77 (6-194)	44 (88)	20 (45,5)	ND
Lasica và cộng sự	16, 27	Imatinib 13 (81) Dasatinib 2 (13) Nilotinib 1 (6)	32 (3-84)	12 (75)	11 (92)	12 (100)
Dou và cộng sự	17, 17	Imatinib 13 (76) Nilotinib 4 (24)	49 (6-102)	17 (100)	10 (59)	10 (100)

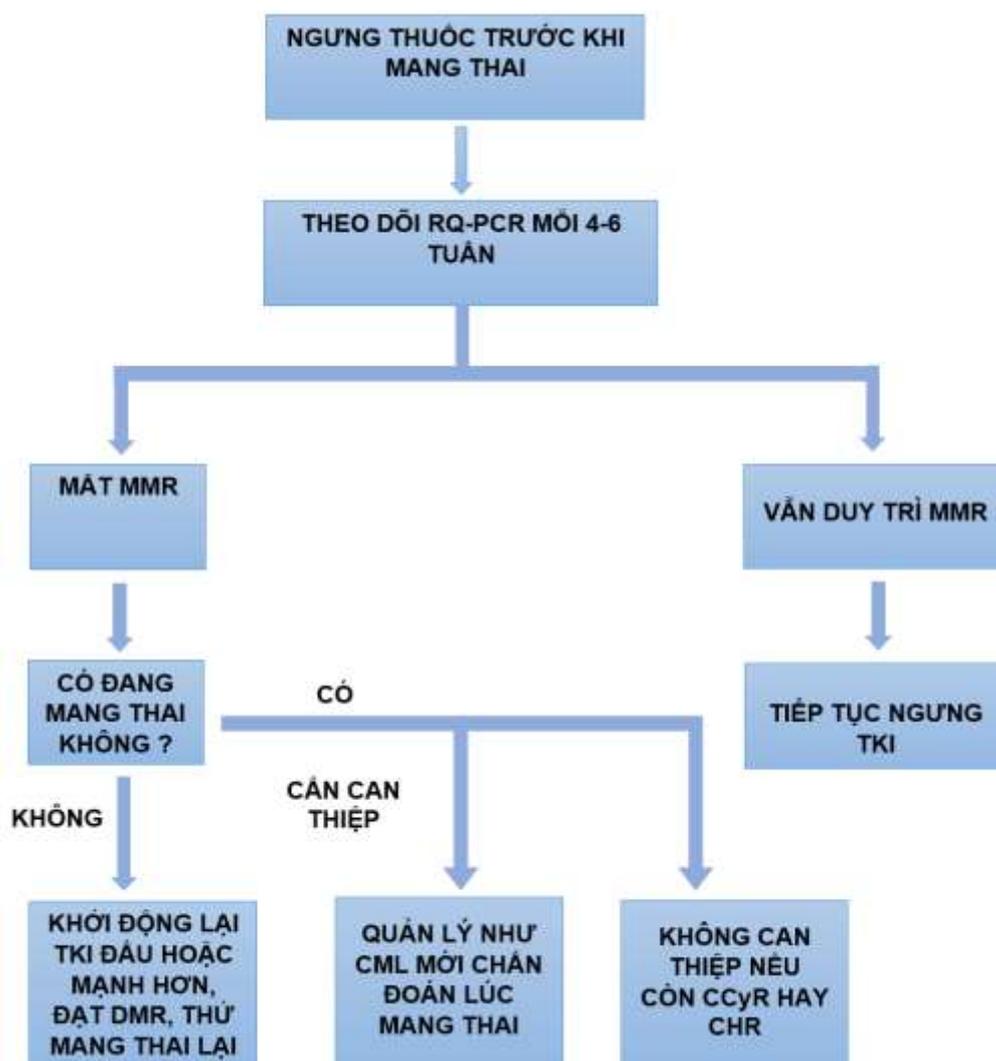
ND (No data): không thu thập được dữ liệu; Mo: tháng

Từ bảng trên có thể thấy, theo 2 nghiên cứu lần lượt của Caldwell và Chelysheva thì tỷ lệ bệnh nhân đạt được tình trạng lui bệnh đáp ứng phân tử MMR trước lúc dùng thuốc để sinh con là khá cao (76% và 100%), nhưng tỷ lệ mất đáp ứng MMR trong quá trình mang thai và sinh con cũng lên tới 69% và 66% sau khoảng 6 - 12 tháng dùng thuốc. May mắn rằng, khi các bệnh nhân này dùng lại TKIs sau khi sinh con thì vẫn đạt được MMR với tỷ lệ khá cao (90% và khoảng 75% sau 12 tháng). Kết quả này cũng được ghi nhận tương tự trong nghiên cứu của Lee, Lasica và Dou với thời gian sử dụng TKIs trung bình của các bệnh nhân trước khi dùng thuốc có thể lên tới 77 tháng (khoảng hơn 6 năm). Các thuốc mà các bệnh nhân được sử dụng trong các nghiên cứu trên chủ yếu là imatinib, nilotinib và dasatinib. Đặc biệt trong nghiên cứu của Lasica và Dou, tỷ lệ

bệnh nhân đạt lại được MMR sau khi dùng thuốc trở lại lên tới 100%. Điều này có thể cho thấy, với những bệnh nhân mà ít nhất là đạt được đáp ứng phân tử MMR trước khi quyết định dùng thuốc để mang thai, trong quá trình dùng thuốc có thể bị mất đáp ứng MMR nhưng vẫn có thể đạt được MMR sau khi dùng thuốc trở lại. Nguy cơ bị bệnh tiến triển hoặc chuyển cấp của những bệnh nhân là thấp và đương nhiên đi cùng nó là những nguy cơ xấu trong thai kỳ cho cả mẹ và con sẽ giảm đi.

4.2. Quản lý CML trong trường hợp mang thai mà bệnh nhân đã đạt tình trạng lui bệnh không cần điều trị (TFR).

Những phụ nữ muốn mang thai đủ điều kiện TFR là những trường hợp dễ dàng nhất vì họ có thể được quản lý tương tự như phụ nữ không mang thai[12]. Sau đây là sơ đồ hướng dẫn khi tiếp cận những bệnh nhân này:



QUẢN LÝ CML Ở PHỤ NỮ MANG THAI LÀ ỨNG VIÊN

RQ – PCR (Real time Quantitative Polymerase Chain Reaction): xét nghiệm di truyền phân tử định lượng gen BCR - ABL.

MMR (Major Molecular Response): đáp ứng phân tử với thuốc TKIs.

DMR (Deep Molecular Response): đáp ứng phân tử sâu với thuốc TKIs.

CCyR (Complete Cytogenetic Response): đáp ứng di truyền tế bào.

CHR (Complete Hematologic Response): đáp ứng huyết học.

4.3. Quản lý CML trong trường hợp mang thai mà bệnh nhân chưa đạt được tình trạng lui bệnh không cần điều trị (TFR).

Đây là trường hợp hay gặp, cần xác định thời gian điều trị TKIs và mức đáp ứng sinh học phân tử ở thời điểm này. Bệnh nhân điều trị TKIs < 3 năm chưa đạt MMR hay CCyR có nguy cơ mất đáp ứng CHR cao khi ngừng TKIs. Lúc này việc kiểm soát bệnh là ưu tiên, trì hoãn việc mang thai và bác sĩ cần tư vấn cho bệnh nhân nên chuyển sang TKIs thế

hệ sau để đạt đáp ứng sâu hơn. Nếu điều này không thực hiện được thì việc quản lý như trường hợp phụ nữ mang thai mắc CML.

Các biện pháp hỗ trợ ở phụ nữ lớn tuổi như: kích trứng, tạo phôi, cấy phôi để giảm thời gian nghỉ TKIs, có thể cân nhắc về vấn đề lưu trữ trứng hoặc phôi với những bệnh nhân mới chẩn đoán mà có ý định sinh con trong tương lai. Nhiều nghiên cứu cho thấy hơn 1 nửa số bệnh nhân mất MMR vẫn giữ được CCyR và có thể kiểm soát được tình trạng mang thai trong suốt thai kỳ mà không cần can thiệp gì [11].

4.4. Quản lý CML ở phụ nữ sau sinh và cho con bú.

Điều trị bằng TKIs nên được bắt đầu lại sớm sau sinh, thường là sau 2 - 5 ngày đầu sau sinh để cho bé bú sữa non và sau đó thì bệnh nhân được khuyên không cho con bú vì TKIs có thể đi qua sữa mẹ. Một nghiên cứu với Imatinib ước tính rằng một đứa trẻ được bú sữa mẹ hoàn toàn sẽ nhận từ 1.2 đến 2 mg thuốc và chất chuyển hóa hàng ngày với liều 400 mg hàng ngày của mẹ. Có thể cân nhắc việc tiếp tục dùng thuốc nếu như bệnh nhân vẫn đạt được đáp ứng phân tử sâu, và cần được tiếp tục theo dõi chặt chẽ bằng RQ - PCR, nếu bệnh nhân mất đáp ứng MMR, nên dừng cho con bú và bắt đầu dùng thuốc trở lại [20], [21], [22].

Khuyến cáo sử dụng TKIs điều trị CML ở phụ nữ mang thai và cho con bú theo ASH 2022 [12]

Kết quả BCR-ABL lúc phát hiện mang thai	Giai đoạn mang thai		Sau sinh
	3 tháng đầu tới tuần 15	Từ tuần 16 đến khi sinh	
DMR, TKIs > 3 năm	Không cần điều trị nếu đạt TFR		Bắt đầu lại bằng cùng loại TKIs trước đó nếu mất MMR
BCR-ABL ≤ 0,01%	Tiếp tục theo dõi BCR-ABL mỗi 4 tuần		
DMR, TKIs < 3 năm	Không dùng hoặc cân nhắc IFN		Chuyển TKIs nếu như không dung nạp hoặc không đạt MMR trong 6-12 tháng
BCR-ABL ≤ 0,01%	Theo dõi công thức máu, BCR-ABL mỗi 4 tuần		
MMR			
0,01% < BCR-ABL ≤ 0,1%,			
MMR2	Cân nhắc IFN	Dùng nếu mất MR2/ CHR	Bắt đầu hoặc tiếp tục với cùng loại TKIs trước đó
0,1% < BCR-ABL ≤ 1%,	Định lượng BCR-ABL ở tuần 15	Imatinib 400mg	Chuyển TKIs nếu như không dung nạp hoặc không đạt MMR trong 6-12 tháng
		Nilotinib 400mg nếu như kháng hoặc không dung nạp Imatinib	
		Dùng lại TKIs cần theo dõi công thức máu hàng tháng và BCR-ABL mỗi 1-3 tháng	
Không đạt MMR2, CHR	IFN hoặc không điều trị nếu đạt	Imatinib 400mg	Tiếp tục với TKIs trước đó và kiểm tra

	CHR		lại mức độ tuân thủ điều trị
BCR-ABL >1-10%	Định lượng BCR-ABL và công thức máu ở tuần 15	Nilotinib 400mg nếu như kháng hoặc không dung nạp Imatitib	Chuyển TKIs nếu như không dung nạp hoặc không đạt MMR trong 6-12 tháng
		Cân nhắc IFN nếu như không đạt hiệu quả với TKIs	
Không đạt CHR	IFN	Theo dõi công thức máu hàng tháng và BCR-ABL mỗi 1-3 tháng	
BCR-ABL >1-10%			

V. QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ CML Ở NAM GIỚI MONG MUỐN SINH CON

Tổng hợp những ghi nhận của nhiều tác giả trên thế giới [6],[9],[10],[24], chúng ta nhận thấy rằng không có thử nghiệm lâm sàng tiên cứu nào đánh giá liệu có an toàn khi mang thai với những bệnh nhân nam đang sử dụng TKIs. Quyết định về việc có nên tiếp tục điều trị TKIs trong quá trình cố gắng mang thai hay trì hoãn việc bắt đầu hoặc ngừng điều trị TKIs để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thụ thai với tình trạng không tiếp xúc với TKIs cần phải có một cuộc thảo luận giữa bác sĩ điều trị, bệnh nhân và bạn tình của họ [23]. Các vấn đề về khả năng sinh sản và thời điểm mang thai lý tưởng cần được thảo luận khi chẩn đoán.

Từ những dữ liệu lâm sàng, hội Lơ xê mi Châu Âu (ELN) và Mạng lưới ung thư thế giới (NCCN) [6],[8],[10] cùng chung khuyến cáo: liệu pháp TKIs có thể gây ảnh hưởng đến một số nội tiết tố nam nhưng không tác động xấu đến khả năng sinh sản của nam giới, tỉ lệ sảy thai hoặc dị tật thai nhi không tăng ở bạn tình nữ của bệnh nhân nam khi điều trị TKIs. Nếu bệnh nhân có kế hoạch sinh con, bệnh nhân nam được khuyến cáo

không cần ngưng điều trị imatinib hoặc TKIs thế hệ hai. Trong trường hợp, bệnh nhân vẫn lo ngại thì có những lựa chọn liên quan đến ngân hàng tinh trùng.

Qua đây, chúng ta cũng nhận thấy rằng, việc giáo dục sức khỏe cho những bệnh nhân bắt đầu điều trị TKIs cũng rất quan trọng. Nó sẽ giúp họ giải quyết được mối lo lắng tâm lý tiềm ẩn về tác động bất lợi của thuốc lên khả năng sinh sản hoặc con cái của họ, từ đó họ được giải tỏa tâm lý, sẵn sàng hợp tác điều trị với bác sĩ lâm sàng và làm tăng sự tuân thủ dùng thuốc [23].

VI. KẾT LUẬN

Trong quá trình sử dụng thuốc TKIs điều trị cho các bệnh nhân CML, việc hiểu rõ về ảnh hưởng của các thuốc TKIs lên các bệnh nhân nữ mang thai, thai nhi và bệnh nhân nam giới, giúp bác sĩ lâm sàng lường trước được những nguy cơ có thể xảy ra, đưa ra tư vấn phù hợp và lên kế hoạch sinh con cụ thể cho từng bệnh nhân. Các tổng kết có hệ thống đã ghi nhận việc quản lý và điều trị CML bằng các thuốc TKIs thế hệ 1,2 ở nam giới mong muốn sinh con là ít rủi ro trong khi quản lý tình trạng mang thai trên bệnh

nhân CML hiện vẫn là một thách thức lâm sàng lớn. Các thuốc, phương pháp có thể sử dụng để điều trị CML ở phụ nữ mang thai tương ứng với từng mốc thời gian của thai kỳ có thể kể đến: gạn tách bạch cầu, tiểu cầu, interferon anpha, aspirin hay heparin trọng lượng phân tử thấp... và có thể cân nhắc sử dụng thuốc TKIs thế hệ 1 (imatinib) hoặc thuốc TKIs thế hệ 2 (nilotinib) ở quý 2, quý 3 của thai kỳ. Những thuốc TKIs thế hệ sau hiện vẫn còn ít ghi nhận rõ ràng về tác động trên cả bệnh nhân nam và nữ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lơ xê mi tủy mạn.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học (2022). Bộ Y Tế. tr. 214-219.
2. **Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia.** Accessed June 13, 2023. <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>.
3. **CML, chronic myeloid leukemia, Hoglund M, et al.** Ann Hematol 2015, Supp2:S241 - 7.
4. **Abruzzese E, et al.** Eur J Haematol 2019;102:197 - 9.
5. **Hochhaus A.** Leukemia 2020;34;966 - 84.
6. **Abruzzese E, et al.** Ther Adv Hematol 2020;11:1 - 13.
7. **E, Turkina, A, Rea, D, et al.** Pregnancy outcome in female patients with chronic myeloid leukemia worldwide: analysis of 305 cases of the European Leukemia Net registry. HemiSphere 2019; 3(Suppl. 1): 395 - 396.
8. **TKI, tyrosine kinase inhibitor , Szakács Z, et al.** PLoS ONE 15:e0243045.
9. **Abruzzese E, et al.** Expert Rev Hematol 2016;9:781 - 91.
10. **Version 1.2023 - August 5, 2022** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®).
11. **Lee JO, Kim DW, Abruzzese E, Apperley J, Caldwell L, Mauro MJ.** Kinetics of BCR-ABL after TKI interruption during pregnancy in CML: a multinational retrospective analysis. Blood. 2018;132(suppl 1):4263.
12. **Robertson, H. F., & Apperley, J. F.** (2022). Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2022(1), 123 - 128.
13. **Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E.** Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. Ther Adv Hematol. 2020;11 (October): 2040620720966120.
14. **Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF.** The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. Am J Hematol. 2015;90(12):1111-1115.
15. **Barkoulas T, Hall PD.** Experience with dasatinib and nilotinib use in pregnancy. J Oncol Pharm Pract. 2018;24(2):121-128.
16. **Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger M, Abruzzese E, DeAnnunziL, Brümmendorf TH.** Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. Int J Hematol Oncol. 2020;9(2):IJH26.
17. **Galera P, Haynes S, Sulmasy P, et al.** Physiological measurements corroborate symptomatic improvement after therapeutic leukapheresis in a pregnant woman with

- chronic myelogenous leukemia. *J Clin Apher.* 2016;31(4):393 - 397.
- 18. Yellu M, Pinkard S, Ghose A, Medlin S.** CML in pregnancy: a case report using leukapheresis and literature review. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):289 - 292.
- 19. Balsat M, Etienne M, Elhamri M, Hayette S, Salles G, Thomas X.** Successful pregnancies in patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with interferon-alpha therapy during the tyrosine kinase inhibitors era. *Eur JHaematol.* 2018; 101(6):774 - 780.
- 20. Datta R & Sharma A.** *Can J Anesth* 2014;61:88 - 9.
- 21. Iqbal J et al.** *Leukemia & Lymphoma* 2014;55:2109 - 13.
- 22. Abruzzese E. et al.** *Medit J Hemato infec Dis* 2014; 6: e2014028.
- 23. Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, et al.** Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol* 2007;137:374 - 375.
- 24. Abu-Tineh M, Ali EA, Alshurafa A, Nashwan AJ, Albsheer K, Ahmed A, Hailan Y, Rozi W, Aljaloudi E, Yassin MA.** The Impact of Tyrosine Kinase Inhibitors on Fatherhood in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Mixed-Method Study. *Pubmed.* 2023; 1(January): doi: 10.7759/cureus.33407.
- 25. Yassin MA, Soliman AT, Sanctis VD:** Effects of tyrosine kinase inhibitors on spermatogenesis and pituitary gonadal axis in males with chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Ther.* 2014, 2:116-21. 10.14312/2052-4994.2014-18.
- 26. Seshadri T, Seymour JF, McArthur GA:** Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 2004, 351:2134-5. 10.1056/NEJM200411113512024.

QUẢN LÝ LƠ XÊ MI CẤP TRONG GIAI ĐOẠN THAI KỲ

Nguyễn Hồng Sơn¹, Trần Thu Thủy¹, Nguyễn Quốc Nhật¹,
Võ Thị Thanh Bình¹, Trần Thị Kiều My²,
Nguyễn Bá Khanh², Bạch Quốc Khánh¹

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi (LXM) cấp là một bệnh lý ác tính của hệ tạo máu và đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào non ác tính của hệ tạo máu trong tủy xương và máu ngoại vi. Tế bào non ác tính phát triển, lấn át và ức chế quá trình sinh sản và biệt hóa tất cả các dòng tế bào máu bình thường trong tủy xương [1]. Bệnh LXM cấp được chẩn đoán khi mang thai thường không phổ biến, xảy ra với tỷ lệ khoảng 1/75000 đến 1/100000 ca mang thai. Trong đó, LXM cấp dòng lympho chiếm khoảng một phần ba và LXM cấp dòng tủy chiếm hai phần ba các trường hợp [2].

Khi mang thai, một số đặc điểm ban đầu của LXM cấp, ví dụ như mệt mỏi và khó thở, hoặc thay đổi tế bào máu ngoại vi, như thiếu máu và giảm tiểu cầu, có thể nhầm lẫn với các triệu chứng liên quan đến thai kỳ, dẫn đến chẩn đoán chậm trễ và điều trị không phù hợp. Điều trị LXM cấp trong thai kỳ là một thách thức lớn đối với cả người bệnh, gia đình và đội ngũ y tế. Các thuốc sử dụng trong quá trình điều trị bệnh như thuốc giảm bạch cầu, hóa chất tích cực có thể liên quan

đến kết quả bất lợi cho thai nhi, bao gồm dị tật hoặc tử vong, đồng thời có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị của mẹ. Những khó khăn mà phụ nữ mang thai phải đối mặt khi không thể sinh con là thường xuyên và người bệnh cần có đủ thời gian cũng như sự hỗ trợ đáng kể để đưa ra quyết định của mình. Mặc dù hướng dẫn chẩn đoán và quản lý bệnh LXM cấp trong thai kỳ đã được xuất bản bởi Ủy ban Tiêu chuẩn Huyết học Anh (British Committee for Standards in Haematology) vào năm 2015 [3], nhưng quyết định điều trị thực tế bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, như thể LXM, mức độ nghiêm trọng của bệnh, tình hình tài chính, hoàn cảnh và niềm tin cá nhân của người bệnh. Trong bài này, chúng tôi tập trung vào tổng quan tài liệu về việc quản lý bệnh nhân LXM cấp trong giai đoạn thai kỳ.

II. CHẨN ĐOÁN LƠ XÊ MI CẤP TRONG THAI KỲ

Việc sản xuất quá mức tế bào bạch cầu chưa trưởng thành hoặc bất thường sẽ dẫn đến ngăn cản quá trình sản xuất các tế bào máu bình thường và hậu quả là gây các triệu chứng liên quan đến thiếu các tế bào máu như nhiễm trùng, xuất huyết, thiếu máu. Các tế bào ác tính có thể ra máu ngoại vi, xâm lấn vào các cơ quan như gan, lách, hạch, làm tăng thể tích các cơ quan đó [1]. LXM cấp được chia thành 2 nhóm chính: LXM cấp dòng tủy (Acute Myelogenous Leukemia - AML) và LXM cấp dòng lympho (Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL). Hiện nay,

¹Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Sơn

SĐT: 0981887871

Email: mysunshine2110@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

bảng phân loại LXM cấp dựa trên sự kết hợp của các đặc điểm về lâm sàng, hình thái, miễn dịch và di truyền theo WHO 2016 đang được sử dụng phổ biến nhất. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định LXM cấp khi có $\geq 20\%$ tế bào non ác tính trong tổng số các tế bào có nhân trong tủy xương hoặc máu ngoại vi [4].

Chẩn đoán bệnh LXM cấp trong thai kỳ có thể khó khăn hơn so với những người không mang thai vì triệu chứng thiếu máu, có thể do nhiều yếu tố, nhất là khi thiếu máu thiếu sắt tương đối phổ biến trong thai kỳ. Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi có bất thường hoặc trên lâm sàng có biểu hiện xuất huyết thường gợi ý một nguyên nhân thiếu máu nghiêm trọng hơn. Nếu như giảm tiểu cầu và thiếu máu là tương đối phổ biến trong thai kỳ, thì giảm bạch cầu trung tính lại hiếm gặp hơn và cần được tìm nguyên nhân hoặc theo dõi chặt chẽ. Sự xuất hiện của các tế bào non (blast) trong máu ngoại vi gợi ý một chẩn đoán bệnh ác tính về huyết học và chỉ định xét nghiệm tủy đồ và các xét nghiệm huyết học chuyên sâu như phân loại miễn dịch, phân tích nhiễm sắc thể ... để chẩn đoán.

III. ẢNH HƯỞNG CỦA LXM CẤP LÊN THAI KỲ

3.1. Ảnh hưởng lên thai nhi

3.1.1. Ảnh hưởng của bệnh LXM cấp của mẹ lên thai

Các nguyên nhân gây tử vong thai nhi do bệnh LXM cấp gây nên có thể bao gồm: Sự thiếu máu của mẹ, đông máu nội mạch rải rác và ứ trệ tế bào bạch cầu, sự hình thành các vi huyết khối, xuất huyết tổn thương tới hệ thống mạch máu ở nhau thai và ảnh hưởng đến lưu lượng máu, trao đổi chất dinh dưỡng và cung cấp oxy trong các khoảng gian bào của nhau thai. Thiếu hụt dinh dưỡng ở người mẹ, gây ra do bệnh LXM cấp hoặc

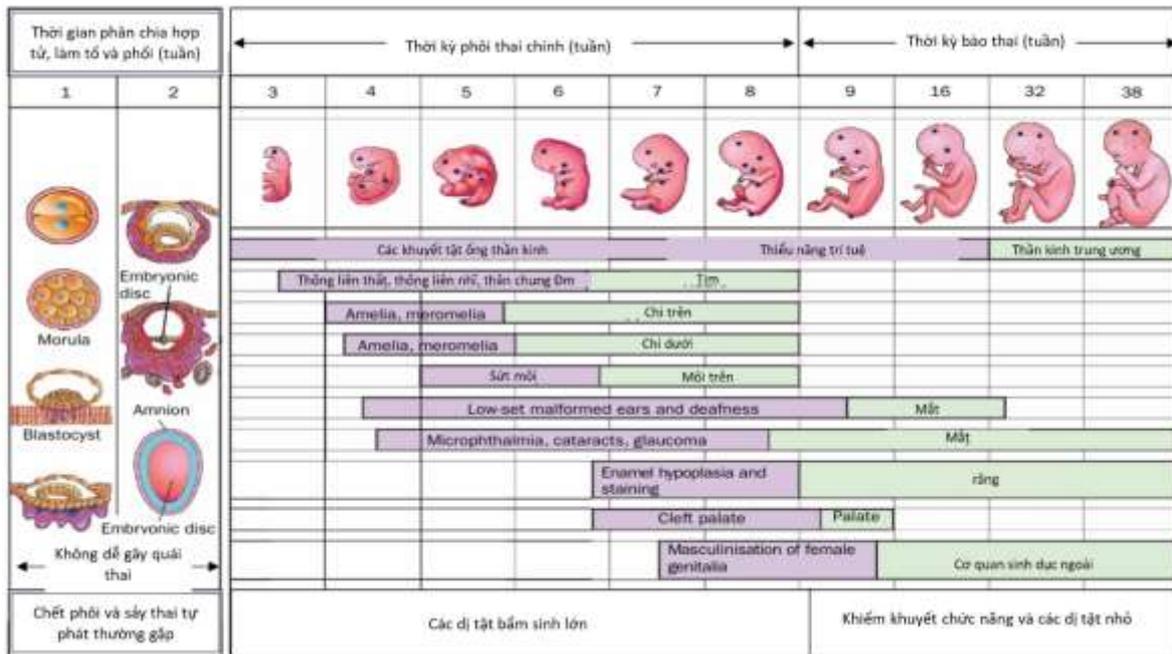
do chứng chán ăn sau hóa trị liệu, cũng có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi và cân nặng khi sinh. Do đó, việc không phát hiện kịp thời cũng như không kiểm soát bệnh LXM cấp của người mẹ có thể đem lại những bất lợi cho thai, dẫn đến tỷ lệ thai nhi chậm phát triển, sinh non và tử vong chu sinh cao hơn [5].

3.1.2. Ảnh hưởng của các thuốc điều trị lên thai nhi

Nhau thai đóng vai trò là giao diện giữa khoang của mẹ và thai nhi và có hệ thống máu tương ứng. Nhau thai điều chỉnh mức độ truyền thuốc đến thai nhi, dẫn đến nồng độ thuốc khác nhau trong khoang thai, tùy thuộc vào cấu trúc phân tử của thuốc (trọng lượng phân tử, sự ion hóa, gắn kết với protein và độ tan trong lipid...) và sự vận chuyển tích cực hay khuếch tán. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nồng độ thuốc gây độc tế bào như Anthracycline và Vinblastine trong huyết tương của thai nhi giảm so với nồng độ huyết tương của mẹ [6]. Do đó, tùy thuộc vào tác nhân gây độc tế bào được sử dụng, nhau thai hoạt động như một rào cản đối với khoang thai nhi. Bên cạnh đó, nhau thai sẽ là nơi tiếp xúc trực tiếp với các loại thuốc được dùng trong thời kỳ mang thai cho người mẹ và sau đó, chức năng của nhau thai có thể bị suy giảm. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy có liên quan đến tác động của thuốc đối với cấu trúc và sự phát triển bình thường của nhau thai [7]. Gần đây, Verheecke và cộng sự đã mô tả mức độ căng thẳng oxy hóa tăng lên ở nhau thai của con người sau khi tiếp xúc với thuốc điều trị ung thư với nhiều loại tác nhân hóa trị liệu khác nhau. Những thay đổi về hình thái của cấu trúc nhau thai ở cấp độ vĩ mô và vi mô, chẳng hạn như quá trưởng thành nhung mao, thiếu sản nhung mao và phù nhung mao đã được mô tả sau khi tiếp

xúc với thuốc gây độc tế bào trong tam cá nguyệt thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ [8], [9]. Như vậy, nhau thai là cơ quan mục tiêu của thuốc gây độc tế bào, mặt khác, nhau thai cũng giúp vận chuyển một số thuốc gây độc tế bào vào khoang thai nhi, khiến thai nhi tiếp xúc với các tác nhân này.

Tác động của thuốc gây độc tế bào lên thai nhi có thể được nghiên cứu theo hai góc độ: tác động tức thời, được biết rõ về sảy thai và quái thai; và tác động muộn, ít được biết đến hơn với các rối loạn nội tiết và tuyến sinh dục tiềm ẩn khác, các vấn đề về tăng trưởng và phát triển, các rối loạn di truyền và quái thai ảnh hưởng đến các thể hệ tương lai.



Hình 1. Các giai đoạn quan trọng trong quá trình phát triển trước khi sinh [10]

Các dấu chấm trên thai nhi đang phát triển cho thấy các vị trí tác động phổ biến của các chất gây quái thai. Thanh ngang biểu thị sự phát triển của thai nhi trong giai đoạn rất nhạy cảm (màu tím) và giai đoạn ít nhạy cảm hơn (màu xanh lá cây).

Khả năng gây quái thai của bất kỳ loại thuốc nào đều phụ thuộc vào thời gian tiếp xúc, liều lượng và các đặc điểm ảnh hưởng đến sự vận chuyển qua nhau thai. Các loại thuốc có độ hòa tan trong lipid cao, trọng lượng phân tử thấp và liên kết lỏng lẻo với protein huyết tương giúp chuyển thuốc từ mẹ sang thai dễ dàng hơn. Khuynh hướng di truyền gây quái thai có thể giải thích tại sao

những người dùng cùng một loại thuốc lại có độ nhạy cảm khác nhau. Sử dụng hóa chất trong ba tháng đầu làm tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên, thai chết và các dị tật lớn. Các dị tật phản ánh tuổi thai khi tiếp xúc: thai nhi đặc biệt dễ bị tổn thương khi tiếp xúc trong quá trình hình thành cơ quan khoảng tuần thứ 2–8 sau khi thụ thai. Tim, ống thần kinh và các chi bị ảnh hưởng sớm hơn vòm miệng và tai (hình 1). Sau khi hình thành cơ quan, mắt và cơ quan sinh dục, cùng với hệ tạo máu và hệ thần kinh trung ương, vẫn dễ bị tổn thương khi tiếp tục bị phơi nhiễm. Phơi nhiễm hóa chất trong quý II, quý III làm tăng nguy cơ thai chậm phát triển và nhẹ cân khi sinh.

Đối với tác động muộn, các báo cáo với thời gian theo dõi lâu dài ở trẻ có tiền sử tiếp xúc với hóa chất trong thai kỳ còn ít nhưng đáng tin cậy. Avilés và Neri không tìm thấy bất thường về nhận thức, thần kinh hoặc tâm lý ở 84 trẻ em tiếp xúc với hóa trị liệu của mẹ trước khi sinh trong 18,7 năm theo dõi. Khả năng sinh sản và nhận thức bình thường đã được ghi nhận ở 12 trẻ em ở thế hệ thứ hai [11]. Elyce H Cardonick cũng đã chứng minh không có sự khác biệt đáng kể nào được ghi nhận về kỹ năng nhận thức, thành tích học tập hoặc năng lực hành vi giữa nhóm tiếp xúc với hóa trị liệu và trẻ em không tiếp xúc [12]. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy sự kết quả tương tự về phát triển bình thường về thể chất, thần kinh và tâm lý cũng như các bất thường về huyết học hoặc miễn dịch. Có thể thấy nếu bệnh nhân mang thai mắc bệnh ác tính về huyết học thì có thể truyền hóa chất một cách an toàn [10], [11], [13], [14], [15].

3.2. Tiên lượng của người mẹ

Ở bệnh nhân ung thư, mục tiêu chính của việc điều trị là sự sống sót lâu dài của bệnh nhân. Do đó, một trong những mối quan tâm chính của các bác sĩ ung thư là việc mang thai có thể ảnh hưởng tiêu cực đến tiên lượng. Cho đến nay, đã có những dữ liệu đáng tin cậy về tiên lượng của người mẹ. Stensheim và cộng sự đã công bố một nghiên cứu theo dõi dựa trên dân số bao gồm 42511 phụ nữ với thời gian theo dõi trung bình là 9 năm cho thấy tỷ lệ nguy cơ tử vong do nguyên nhân cụ thể không có khác biệt đáng kể ở phụ nữ mang thai hoặc cho con bú so với nhóm không mang thai, điều này cũng được nhìn nhận ở bệnh nhân LXM cấp [16]. Nhiều nghiên cứu khác cũng đã cho thấy điều tương tự [17], [18]. Tuy nhiên, sự chậm trễ trong điều trị bệnh có thể ảnh hưởng đến

kết quả đáp ứng kém của mẹ đồng thời không giúp cải thiện kết quả cho thai nhi [19]. Nếu không điều trị, người mẹ có thể tử vong trong vòng vài tuần hoặc vài tháng [13]. Do đó, việc trì hoãn điều trị sẽ có thể đưa đến kết quả bất lợi cho cả mẹ và thai. Trừ khi thai đã lớn, những trường hợp còn lại, việc điều trị nên được bắt đầu càng sớm càng tốt và cần được thực hiện trong sự phối hợp chặt chẽ của các bác sĩ thuộc nhiều chuyên khoa, của gia đình và sản phụ [3], [20]. Cần cân nhắc đến sức khỏe của cả người mẹ và thai nhi cũng như mong muốn có hiểu biết của người mẹ. Sản phụ cần được cung cấp thông tin đầy đủ cả về chẩn đoán, phương pháp điều trị bệnh và các biến chứng có thể xảy ra cho bản thân và thai nhi trong và sau thai kỳ. Với từng giai đoạn của thai kỳ, các nguy cơ và rủi ro cho sản phụ và thai nhi sẽ khác nhau.

3.3. Quản lý theo từng quý của thai kỳ

3.3.1. Các vấn đề trong quý I của thai kỳ

Sảy thai tự nhiên trước 12 tuần tuổi thai là khá thường gặp, xảy ra ở 20% trường hợp mang thai ở phụ nữ khỏe mạnh. Tỷ lệ thậm chí còn cao hơn ở phụ nữ mắc LXM cấp [10]. Hóa trị được thực hiện trong quý I có nguy cơ sảy thai, tử vong thai nhi và dị tật bẩm sinh cao nhất, dao động từ 10% - 20% [20]. Nguy cơ sảy thai tự nhiên cao, dị tật thai nhi nghiêm trọng và thai chết lưu do bệnh LXM cấp liên quan đến các biến chứng của bệnh và các phương pháp điều trị, vì vậy, việc cân nhắc chấm dứt thai kỳ khi chẩn đoán được thực hiện trong ba tháng đầu là hợp lý. Chấm dứt thai kỳ có chủ đích được coi là an toàn hơn cho người mẹ so với nguy cơ sảy thai tự nhiên do số lượng tiểu cầu và các thông số đông máu có thể được kiểm soát chặt chẽ hơn trong tình huống có chủ đích. Chấm dứt thai kỳ bằng thuốc tốt hơn là

can thiệp bằng phẫu thuật nhưng cả hai đều có thể thực hiện được nếu kiểm soát chặt chẽ quá trình đông cầm máu [3], [7].

3.3.2. Các vấn đề trong quý II và III của thai kỳ

Giai đoạn bào thai (tức là quý II và quý III) được đặc trưng bởi sự tăng trưởng và trưởng thành chức năng của các cơ quan và hệ thống đã hình thành. Trong giai đoạn này, tác động của hóa chất sẽ giảm đi và có thể dự đoán được [5]. Việc điều trị hóa chất trong quý II và III của thai kỳ trong nhiều bài báo cáo cho thấy hiếm khi gây dị tật bẩm sinh, nhưng làm tăng nguy cơ sảy thai muộn, sinh non, thai nhi chậm phát triển, giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng huyết ở trẻ sơ sinh [3], [20]. Tuy vậy, ngày càng có nhiều báo cáo ghi nhận về các phương pháp điều trị hóa chất thành công trong quý II và III đối với nhiều nhiều bệnh lý ung thư khác nhau, bao gồm cả LXM cấp. Chính vì vậy, việc sinh ra một em bé khỏe mạnh, không dị tật vẫn là kết quả có khả năng cao. Với thai nhi ở quý II và quý III, những ảnh hưởng của hóa trị liệu là tương đối thấp nhưng về lâu dài, những ảnh hưởng này đối với trẻ sơ sinh thì vẫn chưa chắc chắn. Thai phụ cũng nên được thông báo rằng việc trì hoãn điều trị bệnh sẽ gây rủi ro đáng kể cho sức khỏe của cả mẹ và thai nhi.

Điều trị hóa chất có thể giúp người mẹ kiểm soát quá trình diễn tiến của bệnh đặc biệt trong những tình huống, bối cảnh lâm sàng cấp tính do bệnh lý LXM cấp gây nên, và trong nhiều trường hợp các rối loạn này có thể đe dọa trực tiếp đến tính mạng của sản phụ. Hơn nữa, việc kiểm soát bệnh tật cũng có thể tạo thêm thời gian để thai nhi phát triển trong bụng tử cung. Do việc sinh con ở giai đoạn này là không thường xuyên và cũng không nên trì hoãn việc điều trị hóa

chất nên lời khuyên trong quý II và quý III thường là tiếp tục mang thai và bắt đầu hóa trị liệu. Tuy nhiên, với từng trường hợp, vẫn cần xem xét và theo dõi chặt chẽ do ảnh hưởng ít nhiều của các thuốc hóa chất đến thai nhi cũng như nguy cơ đẻ non, thai chết lưu có thể xảy ra trong giai đoạn giảm bạch cầu và tiểu cầu.

Ở tất cả các thai kỳ dưới 36 tuần, thai phụ nên được thảo luận về nguy cơ tử vong của thai liên quan đến sinh non với bác sĩ sơ sinh có kinh nghiệm. Trong khoảng thời gian từ 24 đến 28 tuần, nguy cơ sinh non là rất cao, cần phải cân nhắc cân bằng giữa nguy cơ phơi nhiễm hóa chất của thai với nguy cơ sinh non trong giai đoạn này, vào thảo luận kỹ với bác sĩ sơ sinh có kinh nghiệm. Tỷ lệ sống sót sau khi sinh của thai khỏe mạnh ngoài 28 tuần tuổi là > 90% ở hầu hết các trung tâm lớn, thậm chí còn cao hơn (trên 95%) nếu thai nhi được sinh ra sau khi được trên 32 tuần. Việc sinh em bé trước khi bắt đầu hóa trị liệu có thể được coi là hợp lý nếu người mẹ mang thai sau tuần thứ 30. Việc điều trị hóa chất ở những tuần thai cuối không được khuyến cáo do khả năng khởi phát chuyển dạ sẽ ngày càng tăng lên trước khi tủy xương có thể hồi phục sau hóa chất [3]. Hơn nữa, suy tủy ở trẻ sơ sinh thoáng qua là một biến chứng hiếm gặp, được thấy sau khi dùng hóa chất ở thai gần đủ tháng (tức là sau tuần thứ 34 của thai kỳ) [13]. Để tránh những kết quả như vậy, nên lên kế hoạch cách nhau ít nhất 3 tuần giữa thời điểm dùng thuốc và thời điểm dự kiến sinh để tránh tích tụ độc tố suy tủy ở trẻ sơ sinh. Nhiều khuyến cáo lấy mốc 36 tuần tuổi thai để đưa ra khuyến cáo không điều trị hóa chất [3].

3.3.3. Các vấn đề ở giai đoạn sau sinh

Đối với trẻ sơ sinh, nồng độ các tác nhân hóa chất khác nhau trong sữa mẹ và mặc dù độc tính ở trẻ sơ sinh trong thời kỳ cho con bú vẫn chưa được xác định chính xác, nhưng hầu hết người mẹ được khuyên nên ngừng cho con bú trong quá trình điều trị ung thư vì lo ngại tác dụng phụ nghiêm trọng có thể xảy ra đối với trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, việc cai sữa có thể gây tổn thương tâm lý cho cả mẹ và con và trong một số trường hợp có thể là không cần thiết. Theo giá trị sinh học và tâm lý của việc cho con bú, các bác sĩ ung thư, bác sĩ huyết học và bác sĩ sơ sinh nên nhận thức được sự an toàn của một số loại thuốc được sử dụng trong quản lý ung thư khi dùng trong thời gian cho con bú. Etoposide dường như không thể phát hiện được trong sữa mẹ sau 24 giờ kể từ khi dùng. Tương tự, có một số bằng chứng về tính an toàn của metoclopramide và các yếu tố tăng trưởng (granulocyte colonystimulating factor G-CSF). Ngược lại, nên tránh dùng Doxorubicin, Mitoxantrone và Methotrexate liều cao ở những bệnh nhân đang cho con bú do thuốc có thể bài tiết qua sữa [21]. Rất ít dữ liệu về sự bài tiết sữa của các tác nhân thuốc nhắm đích và không thể đưa ra kết luận chắc chắn. Như vậy, sự an toàn của việc cho con bú trong quá trình điều trị hóa chất nên được đánh giá dựa trên sức khỏe của bà mẹ và các loại thuốc được sử dụng. Nên tham khảo các chuyên gia về việc cho con bú với bác sĩ sơ sinh. Khi nghi ngờ, không nên cho con bú.

Đối với người mẹ, sau khi sinh nên lập kế hoạch điều trị hóa chất tiếp phù hợp để hoàn thành sớm nhất có thể, nhằm đạt tình trạng thuyên giảm, các yếu tố nguy cơ tiên lượng và số chu kỳ được áp dụng theo cách tương tự như ở bệnh nhân không mang thai. Điều quan trọng là nên cho mẹ và con tiếp

xúc càng sớm càng tốt, đặc biệt là trong vài ngày đầu sau sinh. Điều này có thể ảnh hưởng tới thời điểm tối ưu của việc điều trị hóa chất tiếp theo. Việc trì hoãn điều trị có thể đưa đến kết quả bất lợi cho người mẹ [3]. Sản phụ có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt là trong 10 ngày đầu sau khi sinh. Cần đánh giá nguy cơ khi sinh và heparin trọng lượng phân tử thấp được khuyến cáo nên dùng sau sinh 4h nếu số lượng tiểu cầu được duy trì trên 50 G/L, và nên làm xét nghiệm theo dõi sát tình trạng đông cầm máu sau sinh [3].

IV. QUẢN LÝ THEO TỪNG BỆNH LƠ XÊ MI CẤP

4.1. Với LXM cấp dòng tủy (AML) nói chung

Phác đồ điều trị AML ở người trẻ tuổi đã trở thành phác đồ tiêu chuẩn, kinh điển bao gồm sự kết hợp của cytarabine với anthracycline trong liệu trình điều trị tấn công để đạt được lui bệnh hoàn toàn. Điều trị củng cố được thực hiện để giảm thêm gánh nặng tế bào LXM và duy trì tình trạng thuyên giảm (ví dụ phác đồ cytarabine liều cao), điều trị hóa chất phải được thực hiện càng sớm càng tốt. Tuy nhiên, việc điều trị nên được lựa chọn cho những tình huống cụ thể tùy theo thời kỳ mang thai, tình trạng thai nhi, cũng như tình trạng lâm sàng của người mẹ. Tỷ lệ đạt lui bệnh khoảng 70–75% hiện được báo cáo ở phụ nữ mang thai trong nhiều nghiên cứu, trong khi thời gian sống sót trung bình phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm cả những bất thường về di truyền tế bào [13]. Tỷ lệ sống sót được thấy nhiều hơn đáng kể ở những bệnh nhân bắt đầu điều trị tấn công trước khi sinh so với những bệnh nhân trì hoãn và được điều trị sau khi sinh.

Cytarabine là một chất chống chuyển hóa có khả năng gây quái thai ở mô hình động vật, do vậy có nguy cơ đáng kể đối với thai nhi, hầu hết các dị tật thai nhi dường như xảy ra sau khi tiếp xúc với thuốc trong ba tháng đầu tiên, việc sử dụng cytarabine không được khuyến khích trong quý I. Anthracyclines là một phần không thể thiếu trong phác đồ điều trị AML; các dị tật thai nhi được quan sát thấy sau khi điều trị bằng anthracycline dường như xảy ra trong quý I, đặc biệt khi tiếp xúc với thuốc từ tuần thứ 2 đến tuần thứ 8 của thai kỳ. Trong các anthracycline, daunorubicin hoặc doxorubicin được ưu tiên sử dụng hơn idarubicin và doxorubicin liposome, vì chúng ít ưa lipid hơn nên ít vận chuyển qua nhau thai [3], [5], [20], [22]. Độc tính do chế độ điều trị gây ra trong ba tháng đầu được công nhận rộng rãi cũng như kết quả thai kỳ không thuận lợi đã dẫn đến các khuyến cáo đồng thuận nên đình chỉ thai nghén để điều trị bệnh. Nguy cơ dị tật thai nhi thường được chấp nhận là sẽ giảm khi thai kỳ tiến triển, việc tiếp xúc với hóa chất quý II và III có thể làm tăng tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung, sinh non và thai chết lưu, nhưng không làm tăng tỷ lệ mắc các dị tật bẩm sinh. Điều trị trong quý III thường ít gây ra biến chứng nhất, tuy nhiên, thời điểm chính xác của hóa trị phải được lên kế hoạch cẩn thận để không gây ra tình trạng suy tử ngay trước khi sinh và lập kế hoạch chăm sóc hỗ trợ sau khi sinh. [3], [20]

4.2. Với LXM cấp thể tiền tủy bào (APL)

Rối loạn đông máu là một trong những đặc trưng liên quan đến APL làm phức tạp thêm việc quản lý trong thai kỳ, chuyển dạ và sinh nở. Điều trị tiêu chuẩn bao gồm các thuốc ATRA, arsen trioxide và anthracycline, nhưng tất cả các loại thuốc này đều có thể gây ảnh hưởng trong thai kỳ. ATRA vẫn là yếu tố then chốt trong điều trị APL, nhưng

nếu được sử dụng trong khoảng thời gian thai từ 3 đến 5 tuần tuổi có liên quan đến tỷ lệ dị tật thai nhi cao, đặc biệt là các khuyết tật về xương và bất thường của ống thần kinh, tuyến ức, tim và thận. Mạng lưới Bệnh bạch cầu châu Âu (ELN) khuyến nghị tránh dùng ATRA trong ba tháng đầu và phụ nữ nên được tư vấn để xem xét việc chấm dứt thai kỳ [23], [24]. Nếu việc chấm dứt thai kỳ không được chấp nhận do mong muốn từ phía gia đình và sản phụ; nên bắt đầu điều trị bằng anthracycline và áp dụng ATRA trong quý II của thai kỳ [3], [20]. Daunorubicin và doxorubicin là anthracycline được lựa chọn, không chỉ bởi vì có nhiều kinh nghiệm hơn về việc sử dụng trong thai kỳ, mà còn bởi vì nó có thể gây ra ít độc tính cho thai nhi hơn so với idarubicin. Arsen trioxide (ATO) nay đã trở thành thuốc điều trị hàng một cho bệnh nhân APL nhưng không được khuyến nghị dùng ở bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ vì nó có độc tính cao đối với phôi thai.

Điều trị sau khi bắt đầu quý II của thai kỳ mang lại kết quả thành công hơn. Nhiều nghiên cứu cho rằng, ATRA có thể được dùng đơn độc và việc bổ sung anthracycline có thể tiến hành sau khi sinh. Điều này có thể dẫn đến tỷ lệ thuyên giảm tương đương với ATRA kết hợp và hóa trị. Tuy nhiên, sử dụng ATRA như một tác nhân đơn độc làm tăng nguy cơ mắc hội chứng biệt hóa và khả năng kháng ATRA [25]. Điều này cần được theo dõi cẩn thận và việc đánh giá bằng các đáp ứng phân tử có thể được sử dụng để chỉ ra sự cần thiết phải của hóa chất kết hợp. Ngoài ra, sự kết hợp ATRA và Anthracycline được khuyến nghị cho những người bệnh nhóm nguy cơ cao, bị tăng bạch cầu. Vì liệu pháp ATRA trong thai kỳ có liên quan đến độc tính trên tim của thai nhi bao gồm rối loạn nhịp tim có thể hồi phục, nên cần nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi tim thai [20].

Bảng 1: Một số báo cáo trường hợp điều trị APL trong thai kỳ trên thế giới.

Tác giả	Năm	N	Quý (n)	Kết quả thai kỳ	Phác đồ điều trị	Trẻ khỏe mạnh	Kết quả sản phụ
Miguek A Sanz và cs [23]	2015	14	Quý I (5)	5 ST	ATRA+IDA	-	11/12 đạt lui bệnh hoàn toàn (CR)
			Quý II, III(7) Sau sinh(2)	8 (6 đẻ mổ, 2 đẻ thường)	ATRA+IDA	8	
Youcef Chelghoum và cs [13]	2005	4	Quý I (3)	2 ST, 1 thai chết lưu	ATRA	-	100 % đạt CR
			Quý III (1)	1 đẻ đủ tháng	ATRA	1	
Troitskaia và cs [26]	2013	7	Quý I (1)	ST	AIDA	-	100 % đạt CR
			Quý II (3)	4/6 đẻ mổ	IDA+ATRA	5	
			Quý III (3)	2 đẻ thường	3+7+ATRA		
Zhang Xinhui và cs [27]	2021	8	Quý I (4) Quý II (2)	5 ST, 1 phá thai	Dauno+ATRA ATRA+ATO	-	CR
			Quý III (2)	2 đẻ mổ	ATRA	2	1 CR, 1 tử vong
A.J.M. Saleh [28]	2014	5	Quý I (1)	Phá thai	ATRA	-	CR
			Quý 2 (3) Quý 3 (1)	3 Sảy thai 1 Đẻ thường	ATRA (2) ATRA+3+7 (1)	1	1 CR, 3 trường hợp mất theo dõi

4.3. Với LXM cấp dòng lympho (ALL)

Tỷ lệ mắc bệnh ALL cao hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên và do đó có ít báo cáo hơn về kết quả trong thai kỳ. Dữ liệu hạn chế về điều trị ALL trong thai kỳ gây cản trở trong việc đưa ra các khuyến nghị tuyệt đối cho việc quản lý trên nhóm đối tượng này. Việc quản lý ALL trong thai kỳ cũng đưa ra những thách thức tương tự AML, tuy nhiên trong các phác đồ điều trị ALL đòi hỏi nhiều chế độ điều trị bao gồm: tấn công, củng cố, duy trì và dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương. Với nhiều thuốc đa dạng hơn với phác đồ điều trị AML. Methotrexate liều cao đóng vai trò quan trọng trong hầu hết các phác đồ, nhưng chất này được xác nhận là gây ra hội chứng Aminopterin (loạn sản xương sọ, dị tật tai và tật hàm nhỏ). Asparaginase gây ra sự gia tăng tỷ lệ dị

tật và tử vong thai nhi trên mô hình động vật. TKI, cần thiết cho bệnh nhân ALL có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính, lại có nguy cơ gây quái thai. Với những hạn chế này, tại một số tài liệu hướng dẫn đã chia thời gian mang thai thành 2 nhóm để xem xét: trước và sau 20 tuần tuổi thai. Trước tuần thứ 20 của thai kỳ, nên cân nhắc chấm dứt thai kỳ và sau đó tiến hành điều trị thông thường. Sau 20 tuần tuổi thai, có thể tiến hành hóa trị bậc cầu mà không dùng Methotrexate cho đến quý III của thai kỳ. [5], [20] Một thời gian ngắn điều trị bằng Prednisolone đơn thuần trong 1 đến 2 tuần có thể cho phép người bệnh bước vào thời kỳ mang thai qua 20 tuần để sau đó được hóa trị liệu chuyên sâu hơn. Prednisolone đơn thuần cũng có thể được khuyến nghị cho người bệnh mang thai gần 32 tuần.

Bảng 2: Khuyến cáo sử dụng một số hóa chất khác điều trị ALL trong thai kỳ [3], [14], [20], [29]

Hóa chất	Ảnh hưởng đến thai nhi/trẻ sơ sinh	Khuyến cáo
Asparaginase	Các nghiên cứu trên động vật cho thấy những bất thường về xương của thai nhi do E. coli asparaginase. Không có nghiên cứu trên người về asparaginase đơn trị. Cân nặng khi sinh thấp được ghi nhận sau asparaginase trong hóa trị liệu đa tác nhân.	Chỉ sử dụng thận trọng khi có chỉ định rõ ràng, sau khi cân nhắc cẩn thận giữa rủi ro và lợi ích.
Cyclophosphamide	Báo cáo có khả năng gây quái thai không đặc hiệu ở 6 trong số 11 (55%) phôi nhiễm với một tác nhân. Điều này trái ngược với một số báo cáo về việc sử dụng các phác đồ kết hợp mà không có kết quả bất lợi.	Quý I: Nên chấm dứt thai kỳ. Quý II/III: Bình thường
Cytarabin	Quý I: Các dị tật ở chi và tai, thai chết lưu, thai chậm phát triển được ghi nhận sau khi điều trị toàn thân.	Quý I: Nên chấm dứt thai kỳ. Quý II/III: Bình thường.
6-MP	Nguy cơ phôi nhiễm với một tác nhân đơn lẻ chưa được biết đến. Phôi nhiễm trong quý I kết hợp với hóa trị liệu khác cho thấy khoảng 30% nguy cơ gây quái thai nói chung.	Quý I: Sử dụng thận trọng. Quý II/III: có thể sử dụng bình thường.
Thuốc ức chế Tyrosine kinase (dasatinib, imatinib, nilotinib)	Các dị tật bẩm sinh, đặc biệt là thận, ruột, não, tim, xương. Rủi ro lớn nhất trong ba tháng đầu tiên.	Quý I: Chống chỉ định. Quý II/III: Tránh nếu có thể. Hãy hết sức thận trọng; sử dụng khi lợi ích cho người mẹ rõ ràng lớn hơn nguy cơ cho thai nhi.
Vincristin	Không có dị tật bẩm sinh hoặc độc tính thần kinh được ghi nhận. Do thuốc có ái lực cao với protein, không qua được hàng rào rau thai	Không có bằng chứng hạn chế sử dụng trong thời kỳ mang thai.

Rituximab, một kháng thể đơn dòng kháng CD20, thuốc này được sử dụng trong những trường hợp ALL tế bào B với CD20 dương tính, có khả năng đi qua nhau thai thông qua một cơ chế trung gian thụ thể đặc hiệu [5]. Các đánh giá về việc tiếp xúc với rituximab trong thời kỳ mang thai đã bị ảnh hưởng do sử dụng hóa trị liệu đồng thời và mặc dù ít có dị tật bẩm sinh hoặc nhiễm trùng sơ sinh xảy ra, phụ nữ nên tiếp tục tránh mang thai trong ≥ 12 tháng sau khi tiếp

xúc với rituximab cho đến khi có dữ liệu xác định hơn. [20] Với các thuốc nhắm đích mới hơn, các nghiên cứu trên phụ nữ có thai còn rất khiêm tốn.

Kết quả của ALL được phân tầng theo một số yếu tố rủi ro và những người bệnh có tiên lượng tốt có thể áp dụng các phương pháp hóa trị liệu ít chuyên sâu hơn, và những người bệnh có bệnh nguy cơ cao hơn sẽ cần can thiệp theo tốc độ tiến triển của bệnh. Các chế độ điều trị trong thời kỳ mang thai bao

gồm cytarabine, cyclophosphamide, L-asparaginase, anthracyclines, vincristine và steroid đã được xem xét trong các báo cáo (Bảng 2) [30], [31]. Cũng như AML, việc

sinh chủ động sau 32 tuần nên được lên kế hoạch nhằm mục đích tránh tình trạng suy tủy khi sinh [20].

Bảng 3: Một số báo cáo điều trị AML và ALL trong thai kỳ trên thế giới

Tác giả	Năm	N	Chẩn đoán (n)	Quý thai (n)	Điều trị hóa chất trong thai kỳ (n)	Kết quả thai kỳ
Cheghoum [13]	2005	37	AML (31), ALL (6)	Quý I (9) Quý II (10) Quý III (18)	15	15 sảy thai (ST) 23 trẻ đc sinh ra (trong đó có 15 trẻ đã tiếp xúc với hóa chất trước sinh)
A.J.M. Saleh [28]	2014	21	AML (15), ALL (6)	Quý I (7) Quý II (7) Quý III (7)	10 (7 AML, 3 ALL)	12 ST 9 trẻ được sinh ra (6 trẻ đã tiếp xúc với hóa chất trước sinh)
Fracchiolla [32]	2017	5	AML (5)	Quý I (1) Quý II, III (4)	4	1 phá thai 1 thai chết lưu 3 trẻ sinh ra
Peng Wang [18]	2021	52	AML (28) ALL (16) APL (6) MPAL (2)	Quý I (12) Quý II, III (40)	17	10 sảy thai hoặc phá thai 7 trẻ sinh ra có tiếp xúc với hóa chất

V. ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ KHÁC TRONG THAI KỲ

5.1. Kiểm soát tình trạng ứ trệ bạch cầu

Hydroxyurea là thuốc gây độc tế bào có tác dụng ức chế tổng hợp DNA. Phương pháp điều trị này không có tác dụng chữa bệnh. Thuốc thường được sử dụng trong điều trị AML tại thời điểm chẩn đoán trong trường hợp tăng bạch cầu quá cao trong lúc chờ bắt đầu chế độ hóa trị. Thuốc lại có khả năng gây quái thai nghiêm trọng ở động vật, nhưng không có báo cáo nào cho thấy bất thường về nhiễm sắc thể ở trẻ sơ sinh hoặc dị tật nặng. Tuy nhiên, hydroxyurea không nên là lựa chọn điều trị trong thời kỳ mang thai [29]. Gạn bạch cầu là phương pháp hiệu quả để giảm nhanh tình trạng tăng cao bạch cầu ở

những bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến ứ trệ bạch cầu, hoặc dự phòng tiêu khối u ở trường hợp bạch cầu cao, đây như một biện pháp tạm thời. Liệu pháp này được bà mẹ và thai nhi dung nạp tốt và có thể được sử dụng tạm thời. Tuy nhiên phương pháp này không khuyến cáo cho APL khi bạch cầu tăng cao [24].

5.2. Thuốc chống đông

Bản thân quá trình mang thai thường kèm theo trạng thái tăng đông, điều này có thể trầm trọng hơn trên bối cảnh bệnh lý LXM cấp kèm theo, do vậy phụ nữ mang thai mắc LXM cấp sẽ tăng nguy cơ huyết khối nhau thai và huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt là trong 10 ngày đầu sau khi sinh. Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), không

qua nhau thai, có thể được sử dụng cả trong dự phòng và điều trị huyết khối [5]. Warfarin là thuốc chống đông đường uống có tác dụng ức chế tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K, nhưng chống chỉ định sử dụng trong thai kỳ [29].

5.3. Thuốc chống nôn

Buồn nôn và nôn sau hóa trị liệu là điều có thể xảy ra và có thể cần điều trị, thuốc chống nôn được lựa chọn đầu tiên là thuốc kháng histamine, cyclizine và promethazine. Prochlorperazine và metoclopramide được coi là thuốc thứ hai vì chúng có thể liên quan đến phản ứng loạn trương lực cơ ở mẹ. Ondansetron có thể được sử dụng trong trường hợp các liệu pháp chống nôn bậc một và bậc hai không thành công [3], [5].

5.4. Thuốc kháng sinh

Người bệnh thường bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng khi điều trị hóa chất. Nguy cơ nhiễm trùng cao, đặc biệt là khi bắt đầu sinh và sau khi màng ối vỡ. Thuốc kháng sinh có thể được xem xét cho mục đích dự phòng hoặc điều trị. Penicillin, erythromycin, metronidazole và cephalosporin có thể được sử dụng một cách an toàn. Nên tránh sử dụng augmentin (amoxicillin và acid clavulanic) nếu có thể vì làm tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Clindamycin, piperacillin-tazobactam (tazocin), carbapenem và gentamicin có thể cân nhắc sử dụng nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết. Dữ liệu tương đối hạn chế tồn tại về khả năng dung nạp của aminoglycoside. Nên tránh quinolone, tetracycline và sulphonamides [3].

5.5. Thuốc chống nấm

Amphotericin B đại diện cho phương pháp điều trị bằng thuốc kháng nấm toàn thân đã có nhiều kinh nghiệm nhất trong thời kỳ mang thai, không có báo cáo nào về việc

gây quái thai. Không có sẵn dữ liệu về con người liên quan đến các chế phẩm chứa liposom hoặc phức hợp lipid, mặc dù bản chất ưa mỡ của chúng có khả năng làm tăng quá trình vận chuyển qua nhau thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật không tiết lộ bằng chứng về khả năng gây quái thai. Ambisome, abelcet và amphotericin B được xếp hạng nhóm B về các thuốc dành cho thai kỳ của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA). Do giảm tác dụng gây độc thận của thuốc Amphotericin B tiêu chuẩn và giảm tỷ lệ độc tính liên quan đến truyền dịch, Amphotericin phức hợp liposome hoặc lipid là thuốc chống nấm được ưu tiên trong điều trị dự phòng và điều trị trong thai kỳ. Các azoles đã được chứng minh là có tác dụng gây quái thai trong các nghiên cứu trên động vật. Posaconazole, caspofungin và itraconazole được xếp loại C và fluconazole thuộc loại D [20].

5.6. Vấn đề truyền máu

Máu và các sản phẩm máu âm tính với Cytomegalovirus (CMV) nên được sử dụng trong thai kỳ bất kể tình trạng CMV huyết thanh (để ngăn ngừa CMV bẩm sinh) nhưng không cần thiết trong quá trình chuyển dạ. Trong trường hợp khẩn cấp, nếu không có sản phẩm âm tính với CMV thì nên ưu tiên sử dụng sản phẩm đã lọc bạch cầu.

VI. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Cách tiếp cận để quản lý LXM cấp trong thai kỳ vẫn luôn là một thách thức đáng kể, liên quan đến việc xem xét loại LXM cấp, sự cần thiết phải can thiệp và đánh giá cẩn thận rủi ro cho mẹ và thai nhi. Đối với LXM cấp diễn biến phức tạp xuất hiện trong quý I, việc chấm dứt thai kỳ thường được khuyến khích. Đối với LXM cấp được chẩn đoán muộn hơn, vào quý II, III trong thai kỳ, có thể lựa

chọn phương pháp điều trị mang lại kết quả thuận lợi nhất tùy theo thực tế. Luôn cần phối hợp giữa các chuyên ngành Huyết học, Sản khoa và Nhi khoa để bảo đảm chăm sóc toàn diện kịp thời cho cả mẹ và con.

Tại viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, chúng tôi đã hoàn thành báo cáo nghiên cứu trên nhóm đối tượng này trong 5 năm với 22 sản phụ, cho thấy tiên lượng vẫn hết sức dè dặt ở cả sản phụ và thai nhi. Chúng tôi vẫn cần tích lũy thêm kinh nghiệm về kết quả và việc quản lý tình trạng tương đối hiếm gặp này để có thể tăng cường chuyên môn và độ chính xác của các khuyến nghị hiện có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quang Vinh** (2019), *Lơ xê mi cấp*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
2. **Hurley, Timothy J., James V. McKinnell, and Mehraboon S. Irani.** “Hematologic malignancies in pregnancy.” *Obstetrics and Gynecology Clinics* 32.4 (2005): 595-614., .
3. **Ali S., Jones G.L., Culligan D.J. và cộng sự.** (2015). Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *British Journal of Haematology*, 170(4), 487–495.
4. **Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. và cộng sự.** (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405.
5. **Lishner M., Avivi I., Apperley J.F. và cộng sự.** (2016). Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting. *JCO*, 34(5), 501–508.
6. **Van Calsteren K., Verbesselt R., Van Bree R. và cộng sự.** (2011). Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci*, 18(1), 57–63.
7. **Maggen C., Wolters V.E.R.A., Cardonick E. và cộng sự.** (2020). Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. *Curr Oncol Rep*, 22(2), 17.
8. **Verheecke M., Cortès Calabuig A., Finalet Ferreiro J. và cộng sự.** (2018). Genetic and microscopic assessment of the human chemotherapy-exposed placenta reveals possible pathways contributive to fetal growth restriction. *Placenta*, 64, 61–70.
9. **Abellar R.G., Pepperell J.R., Greco D. và cộng sự.** (2009). Effects of chemotherapy during pregnancy on the placenta. *Pediatr Dev Pathol*, 12(1), 35–41.
10. **Cardonick E. và Iacobucci A.** (2004). Use of chemotherapy during human pregnancy. *The Lancet Oncology*, 5(5), 283–291.
11. **Avilés A. và Neri N.** (2001). Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*, 2(3), 173–177.
12. **Cardonick E.H., Gringlas M.B., Hunter K. và cộng sự.** (2015). Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol*, 212(5), 658.e1–8.
13. **Chelghoum Y., Vey N., Raffoux E. và cộng sự.** (2005). Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*, 104(1), 110–117.
14. **Van Calsteren K.** (2010). Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. *Facts Views Vis Obgyn*, 2(4), 278–286.
15. **Nulman I., Laslo D., Fried S. và cộng sự.** (2001). Neurodevelopment of children

- exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer*, 85(11), 1611–1618.
16. **Stensheim H., Møller B., van Dijk T. và cộng sự.** (2009). Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol*, 27(1), 45–51.
 17. **Maggen C., Dierickx D., Lugtenburg P. và cộng sự.** (2019). Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol*, 6(11), e551–e561.
 18. **Wang P., Yang Z., Shan M. và cộng sự.** (2021). Maternal and Fetal Outcomes of Acute Leukemia in Pregnancy: A Retrospective Study of 52 Patients. *Frontiers in Oncology*, 11.
 19. **Greenlund L.J., Letendre L., và Tefferi A.** (2001). Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma*, 41(5–6), 571–577.
 20. **Milojkovic D. và Apperley J.F.** (2014). How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*, 123(7), 974–984.
 21. **Pistilli B., Bellettini G., Giovannetti E. và cộng sự.** (2013). Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: How should we counsel cancer patients about breastfeeding?. *Cancer Treatment Reviews*, 39(3), 207–211.
 22. **Thomas X.** (2015). Acute myeloid leukemia in the pregnant patient. *European Journal of Haematology*, 95(2), 124–136.
 23. **Sanz M.A., Montesinos P., Casale M.F. và cộng sự.** (2015). Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*, 94(8), 1357–1361.
 24. **Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S. và cộng sự.** (2019). Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*, 133(15), 1630–1643.
 25. **Fenaux P., Chastang C., Chevret S. và cộng sự.** (1999). A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*, 94(4), 1192–1200.
 26. **Troitskaia V.V., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N. và cộng sự.** (2013). [Treatment for acute promyelocytic leukemia during pregnancy]. *Ter Arkh*, 85(10), 56–63.
 27. **Xinhui Z., Shanglong F., Li Z. và cộng sự.** (2021). Treatment and prognosis analysis of acute leukemia patients during pregnancy. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 30(04), 212–215.
 28. **Saleh A.J.M., Alhejazi A., Ahmed S.O. và cộng sự.** (2014). Leukemia during pregnancy: Long term follow up of 32 cases from a single institution. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 7(2), 63–68.
 29. **Koren G. và Lishner M.** (2010). Pregnancy and Commonly Used Drugs in Hematology Practice. *Hematology*, 2010(1), 160–165.
 30. **Nadeem S., Elahi E., Iftikhar I. và cộng sự.** Management of Acute Lymphoblastic Leukemia During Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*, 16(1), e52489.
 31. **Aldarweesh M., Khadadah F., Alazmi E. và cộng sự.** (2023). Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in Pregnancy, Case Report and Literature Review. *Blood*, 142(Supplement 1), 5814.
 32. **Fracchiolla N.S., Sciumè M., Dambrosi F. và cộng sự.** (2017). Acute myeloid leukemia and pregnancy: clinical experience from a single center and a review of the literature. *BMC Cancer*, 17(1), 442.

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU Ở TRẺ EM

Huỳnh Nghĩa¹

TÓM TẮT

Hội chứng thực bào máu (HLH) là một tình trạng hiếm gặp, đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi tình trạng viêm quá mức trong phản ứng miễn dịch không kiểm soát và không hiệu quả. Mặc dù đã có sự cải thiện lớn trong chẩn đoán và điều trị, nhưng tình trạng này vẫn là một thách thức trong quản lý lâm sàng, với tiên lượng kém khi không có phương pháp điều trị tích cực. Bài tổng quan tài liệu hiện tại tập trung vào HLH thứ phát ở trẻ em, đây là một nhóm không đồng nhất về nguyên nhân và phương pháp điều trị. Bài tổng quan tóm tắt các bằng chứng mới nhất về dịch tễ học, bệnh sinh lý, chẩn đoán, điều trị và tiên lượng, đồng thời cung cấp mô tả và so sánh chi tiết các phân nhóm chính của HLH thứ phát. Cuối cùng, bài tổng quan giải quyết các câu hỏi mở với trọng tâm là chẩn đoán và hiểu biết mới về điều trị.

Từ khóa: HLH, HLH thứ phát, trẻ em, HLH nguyên phát (PHLH), HLH gia đình (FHLH)

SUMMARY

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare, life-threatening condition characterized by hyperinflammation in an uncontrolled and ineffective immune response. Despite great improvement in diagnosis and treatment, it still

represents a challenge in clinical management, with poor prognosis in the absence of an aggressive therapeutic approach. The present literature review focuses on secondary HLH at pediatric age, which represents a heterogeneous group in terms of etiology and therapeutic approach. It summarizes the most recent evidence on epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment and prognosis, and provides a detailed description and comparison of the major subtypes of secondary HLH. Finally, it addresses the open questions with a focus on diagnosis and new treatment insights.

Keywords: HLH, secondary HLH (sHLH), children, primary HLH (pHLH), Family HLH (FHLH)

I. MỞ ĐẦU

Hội chứng thực bào máu (HLH) là một tình trạng hiếm gặp, đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi tình trạng viêm quá mức trong phản ứng miễn dịch không kiểm soát và không hiệu quả (1). Ban đầu, bệnh được mô tả ở giai đoạn đầu thời kỳ trẻ sơ sinh, nhưng có thể phát triển ở mọi lứa tuổi, từ trẻ em đến người lớn. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh rất đa dạng từ sốt, giảm tế bào máu và lách to đến sốc, đông máu nội mạch lan tỏa và suy đa cơ quan. Mặc dù chẩn đoán và điều trị đã được cải thiện, HLH vẫn là một thách thức trong quản lý lâm sàng vì bệnh vẫn dẫn đến tiên lượng xấu nếu không có phương pháp điều trị tích cực. Mô tả cổ điển về bệnh phân biệt giữa các dạng chính do đột biến gen đã biết [HLH gia đình (FHL) và HLH

¹Trường Đại học Y Dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Nghĩa

SĐT: 0918449.19

Email: nghiahoathuphuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

trong bối cảnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh] và các dạng thứ phát do kích thích bên ngoài (sHLH)]. Phân loại này, mặc dù được chấp nhận và sử dụng rộng rãi, nhưng không hoàn toàn hiệu quả trong thực hành lâm sàng. Thông thường, do mức độ nghiêm trọng của hình ảnh lâm sàng, cần phải bắt đầu điều trị tích cực trước khi làm rõ bản chất chính hoặc thứ phát của hội chứng. Những tiến bộ đang diễn ra trong chẩn đoán di truyền và hiểu biết sâu sắc hơn về bệnh sinh lý phân tử gợi ý các chiến lược mới trong quản lý lâm sàng của sHLH ở độ tuổi nhi khoa.

II. DỊCH TỄ HỌC

HLH rất hiếm và có khả năng bị đánh giá thấp do chẩn đoán khó khăn. Từ khi thành lập sổ đăng ký HLH quốc tế đầu tiên vào năm 1989 đến nghiên cứu điều trị HLH-2004, có trên 700 bệnh nhân trẻ em đã được đánh giá chính thức trên toàn thế giới (6). Ở Châu Âu và Nhật Bản, tỷ lệ mắc HLH là 1-2 trên một triệu đã được báo cáo vào năm 2005 (3), tuy nhiên, có khả năng chẩn đoán này chưa được báo cáo đầy đủ, đặc biệt là ở các nước đang phát triển (4).

Hiện nay, việc chẩn đoán chưa đầy đủ khiến việc ước tính tỷ lệ mắc HLH thực sự trở nên khó khăn. Một số báo cáo ước tính 1,2 trường hợp trên một triệu trẻ em mỗi năm. Các thực thể này xảy ra ở trẻ em dưới 1 tuổi trong 70-80% các trường hợp và tỷ lệ mắc là 1 trên 1 triệu trẻ sơ sinh mỗi năm. Một số báo cáo mô tả tình trạng nam giới chiếm ưu thế nhưng không có mối liên quan rõ ràng.

III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Nên nghi ngờ HLH ở tất cả các bệnh nhân sốt cao kéo dài liên quan đến lách to và tổn thương nhiều cơ quan (7). Phổ lâm sàng

của bệnh rất rộng, từ rối loạn chức năng cơ quan nhẹ đến suy đa cơ quan cần chăm sóc đặc biệt. Tổn thương hệ thần kinh trung ương (CNS) thường xuyên và thường nghiêm trọng, mặc dù nó không được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán chính thức (7). HLH rất hiếm và mức độ nghi ngờ cao là điều cần thiết để chẩn đoán. Việc phân biệt giữa dạng nguyên phát và thứ phát là bắt buộc vì chúng có cùng một hình ảnh lâm sàng nhưng thường đòi hỏi các phương pháp điều trị khác nhau (9).

Đối với trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi, có biểu hiện ốm yếu (mặt nhiễm độc), đôi khi có biểu hiện giống nhiễm trùng huyết nghiêm trọng (6). Độ tuổi khởi phát bệnh sớm hơn cho thấy cơ sở di truyền tiềm ẩn, như thấy ở FHL hoặc ở dạng HLH phát sinh từ tình trạng suy giảm miễn dịch nguyên phát do di truyền; tuy nhiên, HLH gia đình có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, bao gồm cả tuổi trưởng thành (2).

Lách to tiến triển thường được quan sát thấy ở bệnh nhân và có thể liên quan đến tình trạng gan, các dấu hiệu thần kinh, suy hô hấp và suy thận. Phát ban da, ban đỏ toàn thân, phù nề hoặc xuất huyết dưới da đã được báo cáo. Bệnh hạch bạch huyết không phổ biến ở bệnh nhân và chỉ ra bệnh u lympho tiềm ẩn.

Các phát hiện điển hình trong phòng thí nghiệm bao gồm giảm tế bào máu (ít nhất là giảm 2 dòng tế bào), tăng triglyceride máu, giảm fibrinogen máu (gợi ý HLH trong bối cảnh viêm nói chung) và tăng ferritin máu. Các xét nghiệm chức năng gan thường bị thay đổi. Tăng bạch cầu không phải là điển hình của HLH [trừ HLH liên quan đến các tình trạng thấp khớp đã xác định/hội chứng hoạt hóa đại thực bào-HLH (MAS-HLH)].

Các dạng không điển hình, thường thấy ở trẻ em trên 1 tuổi, bao gồm sốt đơn độc

không rõ nguyên nhân (FUO), liên quan đến CNS đơn độc (4) hoặc suy gan cấp tính đơn độc.

IV. SINH LÝ BỆNH

Cơ chế sinh bệnh của HLH chủ yếu được nghiên cứu trong HLH gia đình. Một khiếm khuyết di truyền trong con đường perforin/granzyme hoặc trong sự hợp nhất của các hạt ly giải độc tế bào với bề mặt của tế bào giết tự nhiên (NK) gây ra, khi có tác nhân kích hoạt bên ngoài, phản ứng quá mức của tế bào lympho T CD8⁺ độc tế bào. Nhiễm trùng do virus là tác nhân kích hoạt phổ biến nhất (8).

Tế bào T CD8⁺ độc tế bào sản xuất ra một lượng lớn INF γ , từ đó kích hoạt các đại thực bào. Các đại thực bào bị kích thích quá mức giải phóng một lượng lớn các cytokine gây viêm, chẳng hạn như IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 và TNF α . Ngoài ra còn có sự gia tăng sản xuất IL-10, có hoạt tính ức chế, nhưng không đủ để hạn chế hiện tượng này. IL-12 và IL-18 do các đại thực bào sản xuất ra lần lượt kích thích các tế bào T CD8⁺, khuếch đại phản ứng viêm (2). Tổn thương mô do đó gây ra giải phóng IL-33 và IL-1 β , tiếp tục kích hoạt các đại thực bào. Các đại thực bào được kích hoạt sẽ thực bào các tế bào máu và sản xuất ra một lượng lớn ferritin. “Cơn bão cytokine” sẽ gây ra tất cả các biểu hiện lâm sàng của HLH, từ tổn thương nội mô đến bệnh lý đông máu và suy đa cơ quan (1,3). Vai trò trung tâm của INF γ trong quá trình sinh bệnh của FHL đã được chứng minh trên mô hình chuột thiếu perforin (4).

Một cơ chế sinh bệnh tương tự của HLH cũng có thể được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nguyên phát liên quan đến vận chuyển hạt hoặc xuất bào, chẳng hạn như hội chứng Hermansky-Pudlak

loại 2, hội chứng Griscelli loại 2 và hội chứng Chediak-Higashi II, tất cả đều có độc tính tế bào lympho T gây độc tế bào (CTL) giảm (3,4). Những tiến bộ trong chẩn đoán di truyền cho thấy việc tiêu diệt tế bào bởi CTL và tế bào NK có thể bị ảnh hưởng từ nhẹ đến nghiêm trọng, do đó giải thích các kiểu hình HLH khác nhau như một chuỗi các triệu chứng lâm sàng (2). Những thay đổi nhỏ của hoạt động CTL và NK, cùng với một tác nhân kích hoạt bên ngoài, giải thích cho sinh lý bệnh của HLH thứ phát, nhiễm trùng huyết nặng, suy đa cơ quan và HLH trong bối cảnh các bệnh thấp khớp (5).

Trong mọi trường hợp, cơn bão cytokine gây ra tình trạng viêm tàn phá là tác nhân chính gây suy đa cơ quan, bất kể khiếm khuyết cơ bản (4) và HLH nên được coi là hội chứng lâm sàng của tình trạng viêm quá mức với các kiểu hình khác nhau (10). Hơn nữa, phát hiện này có thể giải thích nhiều điểm tương đồng và chông chéo giữa HLH và các hội chứng viêm hệ thống khác, chẳng hạn như sốc nhiễm trùng, hội chứng giải phóng cytokine (CRS) sau nhiễm trùng do vi-rút (9) và suy gan cấp tính (3).

Năm 1994, Histiocyte Society đã giới thiệu một phác đồ điều trị dựa trên etoposide cho HLH, vẫn là tiêu chuẩn vàng trong liệu pháp điều trị bệnh. Etoposide, dexamethasone và cyclosporine tác động lên các cơ chế sinh bệnh của HLH, ức chế tế bào T và giải phóng các cytokine gây viêm. Về mặt này, etoposide có hoạt tính ức chế miễn dịch rất cao.

Một phương pháp điều trị khác có khả năng tác động lên cơ chế sinh bệnh của HLH là liệu pháp miễn dịch dựa trên ATG đã cho thấy hiệu quả như một liệu pháp điều trị đầu tay cho HLH gia đình (3). HLH liên quan đến virus Epstein-Barr (EBV) có thể xảy ra ở

loại tăng sinh lympho bào liên kết X (XLP)1 và XLP2, trong đó bệnh do thiếu hụt protein liên kết với phân tử hoạt hóa lymphocytic (SAP) hoặc protein ức chế apoptosis liên kết X (XIAP) và do nhiễm EBV không kiểm soát sau đó (4), hoặc ở những cá nhân không có khiếm khuyết miễn dịch rõ ràng. Trong trường hợp sau, người ta đưa ra giả thuyết về sự hoạt hóa các tế bào CD8⁺ gây độc tế bào bởi các tế bào B bị nhiễm EBV hoặc sự hoạt hóa trực tiếp các tế bào CD8⁺ hoặc tế bào NK bởi virus. Việc bổ sung rituximab vào liệu pháp dựa trên etoposide có hiệu quả trong điều trị EBV-HLH, làm giảm quần thể tế bào lympho B bị nhiễm và tải lượng EBV.

Trường hợp HLH liên quan đến ác tính bao gồm hai cơ chế hoàn toàn không đồng nhất. Thứ nhất, khi HLH là biểu hiện của ác tính tiềm ẩn, đặc biệt trong trường hợp u lympho, tình trạng sản xuất quá mức các cytokine gây viêm như INF- γ và TNF- α có thể là do các tế bào tân sinh gây ra (1). Thứ hai, khi HLH phát triển do hậu quả của hóa trị liệu, quá trình này có nhiều khả năng là do sự kết hợp giữa ức chế CTL do thuốc gây ra và nhiễm trùng (3).

V. CHẨN ĐOÁN

HLH lần đầu tiên được mô tả vào những năm 1950 (2), và năm 199, tiêu chuẩn chẩn đoán được công bố Hiệp hội Histiocyte quốc tế (4). Thử nghiệm quốc tế HLH 2004 đã thiết lập một bộ tiêu chuẩn chẩn đoán hiện đang được sử dụng nhiều nhất (8). Tuy nhiên, tiêu chuẩn chẩn đoán đó không bao gồm các đặc điểm thường gặp của bệnh như liên quan đến CNS và tính đặc hiệu của chúng vẫn chưa được biết. Hơn nữa, chúng thường không có kết luận trong việc phân biệt các dạng HLH nguyên phát và thứ phát trong các cơ sở chăm sóc đặc biệt (5).

Đề dấy nhanh quá trình chẩn đoán, sàng lọc nhanh bằng phương pháp tế bào dòng chảy đã được sử dụng thông qua việc đánh giá biểu hiện của perforin nội bào, SAP và protein XIAP trong tế bào máu ngoại vi (5) và một số thuật toán lâm sàng như hệ thống tính điểm 'điểm H' (và 'Bộ tham số tối thiểu' (7), nhưng vẫn không giúp việc phân biệt các dạng HLH thứ phát có thể được hưởng lợi từ một phương pháp điều trị khác.

Một đề xuất đáng chú ý khác đến từ Liên đoàn Bác Mỹ về Bệnh mô bào (NACHO) vào năm 2019 (8): Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí của HLH 2004 nên được chẩn đoán là mắc 'hội chứng HLH', trong khi chẩn đoán tiếp theo là 'bệnh HLH' nên được giới hạn ở những bệnh nhân có biểu hiện rối loạn miễn dịch đặc biệt (FLH, HLH liên quan đến suy giảm miễn dịch, HLH/MAS thấp khớp) và có khả năng được hưởng lợi từ việc ức chế miễn dịch mạnh. Các rối loạn dẫn đến các triệu chứng lâm sàng của HLH, nhưng không có khả năng được hưởng lợi từ việc ức chế miễn dịch, nên được chẩn đoán là 'bệnh giống HLH' (chẳng hạn như HLH liên quan đến nhiễm trùng và HLH do thuốc). Đề xuất này làm rõ các ưu tiên về chẩn đoán và điều trị, nhưng một số danh mục được đề xuất vẫn còn chông chéo (chẳng hạn như HLH liên quan đến nhiễm trùng, HLH liên quan đến ác tính và các rối loạn lưu trữ).

Các hướng dẫn đồng thuận gần đây nhất về nhận dạng, chẩn đoán và quản lý HLH ở trẻ em bệnh nặng nhấn mạnh tầm quan trọng của tỷ lệ nghi ngờ cao đối với HLH ở tất cả các bệnh nhân được đưa vào khoa chăm sóc đặc biệt có phản ứng viêm không cân xứng và/hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi nhanh chóng. Những bệnh nhân đó nên được điều tra kỹ lưỡng về các tác nhân có thể gây ra HLH thứ phát và nên được điều trị tích cực.

Các thông số chẩn đoán mới

Các kỹ thuật hình ảnh, chẳng hạn như CT và chụp cắt lớp phát xạ positron 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) (PET-CT) theo truyền thống đã được sử dụng trong chẩn đoán để loại trừ bệnh ác tính tiềm ẩn. Các kỹ thuật hình ảnh này cũng có thể hữu ích trong việc nâng cao nghi ngờ HLH trong bối cảnh FUO bằng cách cho thấy bệnh viêm liên quan đến tủy xương, hạch bạch huyết và lách. Hơn nữa, một số thông số chuyển hóa 18F-FDG PET/CT có thể giúp xác định nguyên nhân của HLH thứ phát ở trẻ em (ví dụ, bệnh ác tính và EBV-HLH), và cung cấp hướng dẫn để kiểm tra thêm và thông tin về tiên lượng.

Tỷ lệ soluble CD25/ferritin cao đã được quan sát thấy ở HLH liên quan đến bệnh ác tính (M-HLH) thứ phát do u lympho và ở HLH thứ phát do bệnh tăng sinh tế bào Langerhans đa hệ thống (5) và có thể là một dấu hiệu hữu ích mới cho phân nhóm sHLH liên quan đến bệnh ác tính (7).

Một nhóm nghiên cứu ở Trung Quốc đề xuất chỉ số cytokine T helper (Th)1/Th2 (sCD25/IFN- γ , TNF, IL-10, IL-6, IL-4 và IL-2 trên kỹ thuật đo hạt tế bào) để chẩn đoán nhanh sớm HLH. Điều này đã chứng minh rằng sự gia tăng đáng kể IFN- γ và IL-10 và sự gia tăng nhẹ IL-6 là một kiểu cytokine sớm, đặc hiệu và có tính tiên lượng đối với HLH ở trẻ em (5). Gần đây hơn, để phân biệt FHL với sHLH, nồng độ IL-4 và IFN- γ thấp hơn đã được chứng minh là có nhiều khả năng chỉ ra HLH nguyên phát (6). Các chỉ số cytokine này có vẻ cũng hữu ích trong việc phân biệt HLH với nhiễm trùng huyết và để xác định EBV-HLH (8), do đó, phương pháp tiếp cận kết hợp HLH2004 và chỉ số Th1/Th2 hiện đang khả dụng.

Các công cụ chẩn đoán mới khác đang được phát triển, mặc dù chúng hiện đang được sử dụng trong các thiết lập tiền lâm sàng hoặc nghiên cứu. Các nghiên cứu về IFN γ và ý nghĩa của nó (CXCL9 và CXCL10) như các dấu ấn sinh học hoạt động bệnh ở cả HLH nguyên phát (pHLH) và sHLH thứ phát, hoặc như các yếu tố dự báo tình trạng gan bị ảnh hưởng chủ yếu ở sHLH, hoặc các nghiên cứu về sự gia tăng chọn lọc apoptosis yếu giống TNF hòa tan ở bệnh nhân HLH và các nghiên cứu về sự điều hòa tăng sphingomyelinase tiết trong HLH, với tỷ lệ ceramide C16: sphingosine xác định tiên lượng kém hơn.

Phân tích di truyền các đa hình của cơ chế thúc đẩy TNF- α oặc gen yếu tố điều hòa interferon 5 đã xác định các biến thể làm tăng khả năng mắc sHLH/MAS-HLH.

Việc xác định loại rối loạn chức năng tế bào NK (loại 1-4) và khiếm khuyết di truyền cơ bản đã được sử dụng để hướng dẫn chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài (HSCT) và ước tính nguy cơ tiến triển thành bệnh bạch cầu cấp tính.

Cuối cùng, giải trình tự mục tiêu của các gen HLH gia đình dường như không đủ để xác định cơ chế gây bệnh ở phần lớn bệnh nhân mắc HLH và giải trình tự toàn bộ exome (WES) ngày càng được sử dụng nhiều hơn. WES đang nhanh chóng mở rộng phạm vi các đột biến nhân quả, với tác dụng hai mặt: Nó đẩy nhanh chẩn đoán ở một nhóm bệnh nhân, nhưng đã định nghĩa lại nhiều trường hợp HLH thứ phát khác là HLH nguyên phát. Hơn nữa, một đột biến đã được chứng minh trong gen liên quan đến HLH không thể loại trừ sự đồng tồn tại của một bệnh ác tính tiềm ẩn.

VI. PHÂN LOẠI

Phân loại quốc tế gần đây nhất của HLH là phân loại được cung cấp vào năm 2016 bởi Histiocyte Society trong “revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages”. Vào năm 2019, NACHO (8) đã giới thiệu khái niệm 'hội chứng HLH' và đề xuất phân loại các phân nhóm HLH theo các mối liên hệ nguyên nhân cụ thể thay vì phân loại HLH là 'nguyên phát' hoặc 'thứ phát'. Hai phân loại này chồng chéo đáng kể, vì vậy nghiên cứu hiện tại đã tham khảo phân loại của Histiocyte Society năm 2016 vì đây là phân loại được chấp nhận và sử dụng rộng rãi nhất cho đến nay.

HLH liên quan đến nhiễm trùng

HLH liên quan đến nhiễm trùng là một thách thức trong phân loại. Điều này là do các bệnh truyền nhiễm có thể kích hoạt HLH ở cả dạng nguyên phát và thứ phát, và do sốc nhiễm trùng có thể là biểu hiện của hội chứng HLH hoặc có thể bắt chước hội chứng này, với ý nghĩa to lớn trong phương pháp điều trị. Do đó, sàng lọc nhiễm trùng kỹ lưỡng được khuyến nghị cao khi đối mặt với hội chứng HLH (7,8).

Trong số các báo cáo ca bệnh mà nghiên cứu hiện tại đã xem xét, các tác nhân gây nhiễm trùng thường gặp nhất là virus, chẳng hạn như virus herpes, virus Deugue, virus sốt xuất huyết Crimean Congo, virus viêm não ngựa miền Đông, virus viêm gan A (HAV), virus viêm gan B (HBV), virus HIV, adeno virus, parvovirus B19, bệnh sởi, virus cúm và virus corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2 (Sars-Cov2).

EBV thường xuyên được báo cáo từ khắp nơi trên thế giới, và đặc biệt là từ các quốc gia châu Á (37, 65-73). Lý do cho sự không đồng nhất về mặt địa lý này có thể liên quan

đến độc lực cao hơn ở các chủng virus EBV lưu hành ở châu Á (74) hoặc khuynh hướng miễn dịch khác ở những bệnh nhân châu Á, nhưng vấn đề này vẫn chưa được làm rõ. EBV thường nhắm vào các tế bào B, nhưng ở một nhóm bệnh nhân mắc EBV-HLH, lại có nguồn gốc châu Á phổ biến, nó lây nhiễm vào các tế bào T hoặc NK dẫn đến tăng sinh đơn dòng hoặc oligoclonal và sản xuất cytokine ồ ạt. Một số trường hợp phức tạp, bệnh cảnh lâm sàng của EBV-HLH có thể khó phân biệt với rối loạn tăng sinh lympho bào T. EBV-HLH thường liên quan đến CNS. Khi EBV được chứng minh bằng các xét nghiệm huyết thanh học hoặc phương pháp sinh học phân tử, thì nên áp dụng phương pháp tiếp cận có mục tiêu và điều trị có mục tiêu.

Cytomegalovirus (CMV) là loại virus điển hình ở trẻ sơ sinh và bệnh nhân suy giảm miễn dịch cũng vậy. Nhiễm trùng Sars-Cov2, nguyên nhân gây ra đại dịch COVID19 gần đây, cũng được báo cáo là tác nhân kích hoạt HLH, chủ yếu ở người lớn. Năm 2021, một nhóm người Mexico đã báo cáo trường hợp bất thường về một bé trai 7 tuổi bị hội chứng viêm nặng do đồng nhiễm Sars-Cov-2 và virus sốt xuất huyết. Các tác giả chẩn đoán cả hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em (MIS-C) khi có sự tham gia của động mạch vành và HLH vì đáp ứng các tiêu chí của HLH 2004. Bệnh nhân cần thở máy và điều trị hỗ trợ tối đa trong 2 tuần, nhưng đã hồi phục hoàn toàn. Các tác giả đồng ý rằng đây là một biểu hiện rất bất thường của HLH. Năm 2022, một nhóm người Iran đã mô tả trường hợp một bé trai 8 tuổi bị MIS-C với suy tim cần ghép tim. Sinh thiết gan và tủy xương, cùng với các phát hiện điển hình trong phòng thí nghiệm, đáp ứng các tiêu chí chẩn đoán HLH04. Ban đầu, bệnh nhân được

điều trị bằng immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IVIG) và steroid, sau đó là ghép tim và ức chế miễn dịch nặng sau đó. Thật không may, bệnh nhân đã tử vong 20 ngày sau ca phẫu thuật. Một trường hợp thứ ba, liên quan đến một bé gái sơ sinh được sinh ra từ một bà mẹ dương tính với SARS-CoV-2 qua phương pháp mổ lấy thai ở tuần thứ 35 của thai kỳ, đã được báo cáo từ Jordan vào năm 2022. Trẻ sơ sinh có kết quả xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 vào ngày đầu tiên sau khi sinh và dần phát triển hội chứng HLH điển hình từ ngày thứ 6 của cuộc đời. Bệnh nhân tử vong vào ngày thứ 51 do suy hô hấp nặng.

Nhiễm trùng do vi khuẩn liên quan đến HLH thường được báo cáo ở các nước nhiệt đới và bao gồm *Brucella*, *Salmonella enteritidis*, Bệnh lao nhiễm trùng huyết do nhiễm liên cầu khuẩn [liên cầu khuẩn nhóm B và *Streptococcus suis* do *Listeria* hoặc không xác định được tác nhân gây bệnh. *Orientia tsutsugamushi*, tác nhân gây bệnh ehrlichiosis đơn nhân ở người, đã được báo cáo từ Hoa Kỳ. Một trường hợp nhiễm *S. pneumoniae* 23A, huyết thanh nhóm không có trong vắc-xin liên hợp phế cầu khuẩn 13 giá (PCV-13) đã được báo cáo từ Nhật Bản.

HLH ở những người nhận ghép thận có liên quan đến bệnh Ehrlichiosis trong một trường hợp và với *Bartonella henselae* trong một trường hợp khác. Một trường hợp liên quan đến *Serratia marcescens* đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh non tháng.

Nhiễm trùng nấm liên quan đến HLH đã được báo cáo ở những vật chủ bị suy giảm miễn dịch (đang được điều trị bệnh thiếu máu bất sản và bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính tiền B), do *Trichosporon asahii* gây

ra. *Leishmania* và *Plasmodium falciparum* và *vivax* đã được báo cáo là tác nhân ký sinh gây ra HLH.

M-HLH (HLH- bệnh lý ác tính)

M-HLH đại diện cho một loại bệnh đầy thách thức khác, vì nó có thể là biểu hiện ban đầu của một bệnh ác tính tiềm ẩn, nó có thể phát triển trong quá trình điều trị do hậu quả của hóa trị liệu hoặc các đột biến do điều trị gây ra [HLH do điều trị gây ra (Ch-HLH)], hoặc nó có thể phát triển do hậu quả của một bệnh nhiễm trùng tái phát.

HLH như một biểu hiện của bệnh ác tính tiềm ẩn. Sự dư thừa các cytokine tiền viêm do tế bào T hoạt hóa xâm nhập hoặc bao quanh khối u hoặc do tế bào T tân sinh trong u lympho tế bào T/NK tạo ra có khả năng gây ra M-HLH (1). Trong những trường hợp hiếm hoi, chẩn đoán HLH dự đoán bệnh ác tính trong vài tuần.

M-HLH phổ biến ở người lớn, chiếm khoảng 50% các trường hợp HLH, trong khi nó hiếm gặp hơn đáng kể ở trẻ em, với tỷ lệ lưu hành là 8-11%.

U lympho, mặc dù tương đối hiếm gặp ở độ tuổi nhi khoa, thường được báo cáo có liên quan đến HLH. Trong số các trường hợp chúng tôi đã xem xét trong nghiên cứu hiện tại, HLH có liên quan đến u lympho Hodgkin, u lympho tế bào lớn anaplastic, u lympho tế bào T ngoại biên, u lympho rối loạn tăng sinh lympho sau ghép, u lympho tế bào T giống viêm mô dưới da, u lympho tế bào NK/T ngoài hạch, u lympho tế bào T gan lách, u lympho tế bào T dương tính với EBV toàn thân ở trẻ em. Ngoài ra, HLH và u lympho cũng có thể là chẩn đoán thay thế và cần hết sức thận trọng khi phân biệt hai tình trạng này trước khi bắt đầu điều trị bằng steroid. Bệnh bạch cầu cấp tính (cả bệnh bạch cầu tủy và bệnh bạch cầu lympho) biểu

hiện dưới dạng hội chứng HLH cũng đã được báo cáo.

Ch-HLH (HLH sau hóa trị)

HLH phát triển trong quá trình điều trị hoặc sau khi điều trị bệnh bạch cầu tủy đơn nhân ở trẻ em, bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính, bệnh mô bào Langerhans và khối u rắn [u Wilms, u nguyên bào thần kinh, u cơ vân. Bệnh mô bào Langerhans có liên quan đến HLH khi biểu hiện, trong quá trình điều trị hoặc là hậu quả của nhiễm vi-rút. Sự ức chế miễn dịch do điều trị gây ra thường gây ra nhiễm trùng hoặc tái hoạt động của virus, từ đó có thể kích hoạt HLH. Trong số các trường hợp được xem xét, tái hoạt động của vi-rút bao gồm EBV, CMV, virus hợp bào hô hấp, virus BK, virus herpes ở người 6, adenovirus và parvovirus B19.

MAS-HLH

Hội chứng HLH xảy ra trong bối cảnh các rối loạn thấp khớp thường được gọi là MAS. Mặc dù theo truyền thống được coi là các thực thể riêng biệt có chung các đặc điểm, nhưng hiện nay rõ ràng là chúng nên được coi là cùng một bệnh, bất kể sự khác biệt về biểu hiện và điều trị.

HLH liên quan đến hoạt hóa miễn dịch do nguyên nhân y khoa

Nhiều liệu pháp mới nổi, chẳng hạn như tế bào T thụ thể kháng nguyên khảm (tế bào CAR-T) và Blinatumomab, đã được liên kết với CRS (9). CRS cho thấy sự chồng chéo lớn với HLH, vì vậy nhiều tác giả phân loại nó là một dạng sHLH; ngược lại, một số tác giả khác hạn chế chẩn đoán HLH sau khi truyền CAR-T (carHLH) đối với các trường hợp CRS nghiêm trọng có liên quan đến các phát hiện xét nghiệm HLH điển hình, thường bao gồm thực bào máu. Phản ứng này có thể là kết quả của lượng lớn IFN- γ và IL-6 do các tế bào CAR T được kích hoạt theo thể

chất tạo ra hoặc do các đại thực bào được kích hoạt sau đó và do quá trình ly giải tế bào khối u mục tiêu. Sự phát triển của carHLH có vẻ liên quan đến tình trạng giảm lympho NK trước khi truyền (mặc dù không liên quan đến chức năng NK bị suy giảm) và tình trạng này càng trầm trọng hơn do điều trị.

Nhóm Bệnh viện nghiên cứu nhi khoa St. Jude gần đây đã mô tả một nhóm gồm 27 bệnh nhân nhi được điều trị bằng tế bào CAR-T CD-19: 12/27 bệnh nhân chỉ phát triển CRS, trong khi bốn bệnh nhân tiến triển thành carHLH mặc dù đã được điều trị thích hợp. Nhóm phụ carHLH cho thấy các thông số viêm cao hơn và kéo dài hơn và phản ứng chống bệnh bạch cầu và khả năng sống sót kém hơn. Blinatumomab cũng có liên quan đến CRS và/hoặc HLH ở người lớn và trẻ em (9). Bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp kích hoạt T nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng HLH để tối ưu hóa chẩn đoán và phương pháp điều trị.

HLH liên quan đến cấy ghép

HLH đã được mô tả trong bối cảnh HSCT và hiếm hơn, ở những người được ghép thận và gan HLH sau ghép (PT-HLH) có thể được kích hoạt bởi sự kết hợp của tổn thương mô, liệu pháp ức chế miễn dịch, phản ứng miễn dịch dị ứng, khối u ác tính còn sót lại hoặc do nhiễm trùng. Nhiễm trùng hoặc tái hoạt do virus, chẳng hạn như EBV và CMV nhưng cũng có cả virus đường tiêu hóa, là tác nhân thường gặp nhất, nhưng nhiễm trùng do vi khuẩn và nấm đôi khi cũng được mô tả.

HLH sau HSCT (post-HSCT HLH) có thể xảy ra trong vòng 30 ngày đầu sau khi ghép (khởi phát sớm) hoặc muộn hơn. Khởi phát muộn thường liên quan đến các sự kiện nhiễm trùng, trong khi đối với khởi phát sớm, nguyên nhân vẫn chưa được hiểu đầy

đủ. Trong một số trường hợp, yếu tố kích hoạt có thể là bệnh còn sót lại. Chẩn đoán PT-HLH cực kỳ khó khăn do hình ảnh lâm sàng và xét nghiệm phức tạp của những bệnh nhân bị ảnh hưởng, đối với những bệnh nhân này vẫn chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán cụ thể và tỷ lệ nghi ngờ cao là điều cần thiết.

Trong HLH khởi phát sớm sau HSCT, các khía cạnh chẩn đoán phân biệt có thể xảy ra với hội chứng mọc mẩn ghép và bệnh ghép chống vật chủ cấp tính. Việc điều trị PT-HLH cũng đặc biệt phức tạp, vì chúng ta đang xử lý những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, thường có độc tính liên quan đến ghép. Trong các dạng liên quan đến EBV, việc sử dụng rituximab đóng vai trò quan trọng.

HLH không rõ nguồn gốc/không chắc chắn

HLH gần đây đã được mô tả trong bối cảnh hội chứng động kinh liên quan đến nhiễm trùng sốt (FIRES), một bệnh não động kinh đặc trưng bởi trạng thái động kinh kháng trị sau các bệnh sốt không đặc hiệu. Sinh lý bệnh của FIRES vẫn chưa được hiểu đầy đủ, nhưng có khả năng nó phụ thuộc, một lần nữa, vào sự hoạt hóa bất thường của hệ thống miễn dịch bẩm sinh

Phản ứng thuốc với chứng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân do vancomycin, carbamazepine và levetiracetam gây ra đã được mô tả là tác nhân kích hoạt HLH

HLH và rối loạn chuyển hóa

Hội chứng sHLH/HLH trong bối cảnh tình trạng di truyền liên quan đến các bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như bệnh Wolman, bệnh galactosemia, bệnh Gaucher, bệnh Niemann-Pick, bệnh toan methylmalonic và bệnh toan propionic. Thiếu hụt 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase chuỗi dài

bệnh dự trữ glycogen loại 1, thiếu hụt lipase axit lysosome, hội chứng mucopolysaccharidosis

Những bệnh nhân này đáp ứng các tiêu chuẩn của HLH 2004, nhưng có thể một số đặc điểm của HLH, chẳng hạn như lách to và giảm tế bào máu, là do chính bệnh chuyển hóa gây ra chứ không phải do tăng hoạt hóa miễn dịch Mặt khác, có thể sự tích tụ chất chuyển hóa đã kích hoạt đại thực bào và gây ra sHLH thích hợp.

VII. ĐIỀU TRỊ

Mục đích của điều trị HLH là ngăn chặn tình trạng viêm đe dọa tính mạng dẫn đến tổn thương cơ quan. Mục tiêu đầu tiên luôn là gây thuyên giảm bệnh bằng cách kiểm soát các tế bào T hoạt hóa quá mức và cơn bão cytokine mà chúng tạo ra. Thay vào đó, bước thứ hai có thể khác nhau tùy theo tình trạng cơ bản: trong các trường hợp FHL và HLH, do suy giảm miễn dịch nguyên phát, HSCT đồng loại là phương pháp điều trị chữa khỏi duy nhất hiện được biết đến, trong khi không có sự đồng thuận nào về phương pháp điều trị sHLH tốt nhất. Nghiên cứu hiện tại đồng ý rằng, bất cứ khi nào có thể, sHLH nên được giải quyết theo nguyên nhân cụ thể, trong khi cuộc tranh luận về việc liệu điều trị bệnh khởi phát có thể kiểm soát được sHLH hay không vẫn còn bỏ ngõ

'Cũ nhưng vàng'-HLH 94/04

Vì sự phân biệt rõ ràng giữa FHL và sHLH thường không thể thực hiện được trong bối cảnh lâm sàng, nên giao thức HLH 94/04 gợi ý một cách tiếp cận thực tế đối với chỉ định HSCT, đây vẫn là trụ cột của liệu pháp.

Hóa trị liệu khởi đầu HLH 94 dựa trên việc dùng steroid và etoposide trong 8 tuần có hoặc không có methotrexate nội tủy, sau

đó duy trì bằng cyclosporine A (CSA), etoposide và dexamethasone trong khi chờ HSCT. Hóa trị có thể bị đình chỉ sau 8 tuần điều trị khi đã đạt được thuyên giảm lâm sàng và loại trừ được căn cứ di truyền rõ ràng. Mặt khác, nếu chứng minh được căn cứ di truyền rõ ràng hoặc trong trường hợp tái hoạt, HSCT được chỉ định.

Việc tăng cường điều trị đã được đề xuất vào năm 2004, nhưng không cải thiện được kết quả. Do đó, Hiệp hội Histiocyte khuyến nghị HLH-94 là phác đồ lựa chọn chuẩn ban đầu.

Triển vọng điều trị mới

Tỷ lệ tử vong cao trước HSCT (7) và độc tính đáng kể của hóa trị liệu thúc đẩy các bác sĩ lâm sàng tìm phương pháp điều trị mới. Điều này đặc biệt đúng ở những bệnh nhân mắc sHLH, những người có tiên lượng thay đổi rất nhiều từ tỷ lệ sống sót 55% sau 3 năm với các phác đồ chuẩn đến tỷ lệ sống sót 100% trong các tình trạng cụ thể (chẳng hạn như HLH do Leishmania gây ra khi được điều trị thích hợp).

Việc tiếp tục công nhận vai trò trung tâm của cytokine cho thấy sự chuyển dịch điều trị sang các liệu pháp nhắm mục tiêu. Liệu pháp những loại thuốc này có thể loại bỏ HLH một mình hay cần thêm etoposide vẫn chưa được làm rõ, cũng như cách sử dụng tốt nhất [bao gồm liều lượng, kết hợp thuốc và sử dụng ở người lớn/trẻ em].

Emapalumab (NI-0501; Novimmune SA), một kháng thể đơn dòng kháng IFN- γ đã được sử dụng thành công ở bệnh nhi mắc bệnh p-HLH kháng trị hoặc chưa được điều trị trước đó.

Các thử nghiệm lâm sàng gần đây nhất tập trung vào liệu pháp miễn dịch lai (ATG + etoposide + dexamethasone; NCT01104025), kháng thể đơn dòng như Alemtuzumab

(NCT02472054) và chất ức chế tyrosine-kinase như ruxolitinib (NCT04999878; NCT04120090; NCT04551131; NCT03795909; ChiCTR2000029977) và zanubrutinib (NCT05320575). Các nghiên cứu về các phân tử nhắm mục tiêu cytokine có chọn lọc bao gồm Tocilizumab (NCT02007239), Anakinra (NCT02780583) và Emapalumab/NI-0501 (NCT05001737; NCT03311854; NCT03312751; NCT01818492). Trong phân nhóm bệnh nhân EBV-HLH, các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra tập trung vào Rituximab (NCT05384743), kháng thể đơn dòng anti CD20 Sintilimab và Lenalidomide (NCT05258136), Tabelecleucel (NCT04554914), kháng thể protein chết tế bào theo chương trình 1 đơn độc (NCT05039580) hoặc kết hợp với Lenalidomide (NCT04084626).

Trong các bối cảnh chăm sóc đặc biệt, các liệu pháp vật lý không đặc hiệu đã cho thấy những kết quả thú vị, ít nhất là trong giai đoạn cấp tính. Nếu việc giải phóng ở ạt cytokine/cơ bão cytokine gây ra tổn thương cơ quan, các kỹ thuật thanh lọc máu có thể làm chậm quá trình này với tác dụng nhanh chóng không chọn lọc, có khả năng chuyển thành lợi ích về khả năng sống sót. Các kỹ thuật này bao gồm trao đổi huyết tương, đã được áp dụng thành công trong bối cảnh nguồn lực trung bình (như Thổ Nhĩ Kỳ và Ấn Độ) và lọc máu kết hợp với hấp phụ miễn dịch cao. Các khuyến nghị của HLH đã công nhận thanh lọc máu là một phương pháp điều trị cứu cánh tiềm năng ở người lớn. Hơn nữa, các liệu pháp không đặc hiệu này có thể được kết hợp với các liệu pháp nhắm mục tiêu, nhưng không thay thế được phương pháp điều trị thích hợp đối với

tác nhân gây ra HLH tiềm ẩn, đặc biệt là ở những bệnh nhân mắc bệnh khó chữa.

Các hướng dẫn đồng thuận gần đây nhất về nhận dạng, chẩn đoán và quản lý HLH ở trẻ em bệnh nặng nhấn mạnh tầm quan trọng của điều trị tích cực. Đặc biệt, không nên trì hoãn việc sử dụng steroid như một phần của phương pháp điều trị tuyến đầu trong các phác đồ khác nhau (các phác đồ dựa trên HLH-94 và ATG) và có hiệu quả trong cả HLH nguyên phát và thứ phát.

Những cân nhắc điều trị cụ thể cho HLH liên quan đến nhiễm trùng

Việc điều trị HLH liên quan đến nhiễm trùng cần được cân nhắc cụ thể tùy theo tác nhân gây bệnh, vì một số dạng bệnh đáp ứng với phương pháp điều trị chống nhiễm trùng. Một số nghiên cứu đã báo cáo về đáp ứng hoàn toàn của HLH liên quan đến Leishmania với liệu pháp amphotericin B +/- steroid, với tiên lượng tuyệt vời [tỷ lệ sống sót chung sau 3 năm là 24% ở PHLH so với 100% ở HLH liên quan đến leishmaniasis nội tạng; P <0,001; nhóm nghiên cứu 60 trẻ em người Iran năm 2021. Một nghiên cứu hồi cứu của Trung Quốc đã báo cáo kết quả tốt với liệu pháp chống ký sinh trùng kết hợp với hóa trị liệu theo giao thức HLH94 ở những bệnh nhân bị leishmaniasis nội tạng-HLH; tuy nhiên, nhóm nghiên cứu bao gồm trẻ em và người lớn và không thể phân biệt được liệu việc tăng cường điều trị có phụ thuộc vào độ tuổi hay không.

Sốt phát ban bụi rậm, sốt xuất huyết và các bệnh nhiễm trùng nhiệt đới nói chung chỉ đáp ứng với steroid hoặc với các phác đồ không có thuốc gây độc tế bào trong các trường hợp bệnh có hoạt động nhẹ đến trung bình.

Các trường hợp HLH liên quan đến viêm gan được xem xét trong nghiên cứu hiện tại

đã phục hồi hoàn toàn sau liệu pháp kháng virus và ruxolitinib ở trường hợp bệnh nhân mắc HBV và sau khi truyền IVIG ở trường hợp bệnh nhân mắc HAV.

Trường hợp EBV-HLH phức tạp hơn. Điều trị chuẩn EBV-HLH là theo giao thức HLH94 và bắt đầu sớm các phác đồ dựa trên etoposide giúp cải thiện khả năng sống sót ở bệnh nhân EBV-HLH nặng. Hóa trị có thể được kết hợp với các liệu pháp nhắm mục tiêu như Rituximab hoặc Ruxolitinib Tăng cường điều trị bằng phác đồ L-DEP (PEG-asparaginase kết hợp với doxorubicin liposome, etoposide và methylprednisolone liều cao) đã được báo cáo là liệu pháp cứu cánh và là cầu nối đến alloHSCT cho trẻ em mắc bệnh kháng trị. Các kỹ thuật thanh lọc máu (trao đổi huyết tương và liệu pháp thay thế thận liên tục) đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả ngoài hóa trị chuẩn ở những trường hợp nặng. Mặt khác, những bệnh nhân có hoạt động bệnh từ nhẹ đến trung bình chỉ có thể cần liệu pháp điều hòa miễn dịch, chẳng hạn như IVIG, CSA và steroid. Một nhóm người Nhật Bản đã mô tả một nhóm gồm 22 bệnh nhân từ 6 tháng đến 41 tuổi trong đó >60% đã hồi phục sau liệu pháp miễn dịch (IVIG, CSA 6 mg/kg/ngày, prednisone); họ cho rằng liệu pháp miễn dịch sớm có thể điều chỉnh hoạt hóa tế bào T và giảm nguy cơ phải hóa trị liệu không cần thiết. Các trường hợp lẻ tẻ tự khỏi đã được báo cáo: Một nhóm người Mỹ đã báo cáo trường hợp hai thanh thiếu niên đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán HLH2004 trong bối cảnh nhiễm EBV cấp tính. Trong cả hai trường hợp, việc điều trị được lên kế hoạch theo giao thức HLH94, nhưng bệnh nhân đã tự cải thiện trước khi bắt đầu điều trị. Các tác giả khuyến cáo thận trọng khi bắt đầu điều trị tích cực, đặc biệt là khi bệnh nhân gặp các

triệu chứng từ nhẹ đến trung bình. Những khác biệt trong phương pháp tiếp cận và kết quả điều trị này nhấn mạnh sự cần thiết của các tiêu chuẩn phân tầng nguy cơ dựa trên bằng chứng ở những bệnh nhân mắc EBV-HLH.

Những cân nhắc điều trị cụ thể cho M-HLH

Các dạng do ác tính gây ra nên được phân biệt với các dạng xảy ra sau khi hóa trị liệu (Ch-HLH) để tối ưu hóa phương pháp điều trị.

Ch-HLH thường do nhiễm trùng liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch và lợi ích của liệu pháp chống nhiễm trùng, steroid và IVIG.

HLH như một biểu hiện của bệnh ác tính tiềm ẩn. M-HLH có liên quan đến tỷ lệ tử vong tăng và việc phát hiện sớm bệnh ác tính có thể ảnh hưởng thuận lợi đến tiên lượng. Điều trị không đồng nhất và có thể giải quyết bệnh ác tính tiềm ẩn trước, tập trung vào HLH hoặc kết hợp cả hai. Các loạt bài đã công bố đề cập đến số lượng nhỏ và gợi ý một phương pháp điều trị cá nhân hóa. Liệu pháp hướng đến HLH tích cực khi bắt đầu HLH liên quan đến bệnh ác tính có thể trì hoãn hoặc làm phức tạp quá trình điều trị ung thư.

Những cân nhắc điều trị cụ thể cho bệnh thấp khớp cấp (MAS-HLH)

MAS-HLH thường đáp ứng với liệu pháp steroid hoặc anakinra (chất đối kháng thụ thể IL-1 của con người tái tổ hợp), đặc biệt là khi được dùng trong giai đoạn đầu của liệu pháp. Nghiên cứu hiện tại tham khảo các hướng dẫn quốc tế cụ thể để cân nhắc chi tiết hơn về MAS-HLH

Những cân nhắc điều trị cụ thể cho HLH liên quan đến hoạt hóa miễn dịch do thầy thuốc

Hội chứng giải phóng cytokine sau khi dùng CAR-T hoặc Blinatumomab thường đáp ứng với Tocilizumab, steroid, Anakinra hoặc kết hợp các phân tử như vậy. Liệu pháp HLH có nên được phân biệt với dạng CRS nghiêm trọng hay không vẫn là một câu hỏi chưa có lời giải đáp và một định nghĩa chính xác hơn về cả hai tình trạng này là điều cần thiết để hướng dẫn các lựa chọn điều trị trong những trường hợp phức tạp nhất

Những cân nhắc điều trị cụ thể cho HLH liên quan đến ghép tạng

HLH sau ghép đòi hỏi phải điều trị nhanh chóng và tích cực vì nguy cơ thất bại ghép cao, nhưng không có sự đồng thuận quốc tế nào về phác đồ điều trị. Các phương pháp điều trị được báo cáo bao gồm từ corticosteroid, IVIG và etoposide liều thấp đến phác đồ HLH94 tiêu chuẩn với HSCT cứu hộ cuối cùng. Ruxolitinib gần đây đã được báo cáo là liệu pháp cứu cánh ở 2 trẻ em, với kết quả xen kẽ. Kết quả không rõ ràng, thường bị ảnh hưởng bởi thất bại ghép.

VIII. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng liên quan đến nguyên nhân gây ra sHLH, với kết quả tệ nhất ở M-HLH. Vào những năm 1980, tỷ lệ sống sót lâu dài ở HLH là <5%. Giao thức HLH-94 đã cải thiện tuổi thọ lên đến 54% tỷ lệ sống sót sau 5 năm, với kết quả tương tự ở bệnh nhân FHL và sHLH. Thật không may, bản sửa đổi năm 2004 tiếp theo đã không cải thiện thêm kết quả.

Một phương pháp điều trị thay thế bao gồm steroid, ATG và cyclosporin đã thu được kết quả khả quan, với tỷ lệ thuyên giảm 70%. Nhìn chung, ở HLH, tỷ lệ tử vong cao nhất là trong những tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân bị PHLH đã trải qua ghép tế bào gốc tạo máu, xác suất sống sót chung trong 5

năm là ~70% đã được quan sát thấy. Nhìn chung, HLH vẫn mang gánh nặng tử vong cho đến ngày nay.

IX. KẾT LUẬN

HLH là một căn bệnh hiếm gặp có thể phát triển từ thời thơ ấu đến tuổi trưởng thành, nhưng các phân nhóm HLH lây lan với tần suất khác nhau tùy theo độ tuổi của bệnh nhân. Ở giai đoạn đầu của trẻ sơ sinh, các dạng FLH là điển hình nhất. Chúng liên quan đến các khiếm khuyết di truyền ảnh hưởng đến hoạt động gây độc tế bào của tế bào lympho T và tế bào NK, và luôn cần HSCT đồng loại.

Các dạng thứ phát trở nên thường xuyên hơn khi tuổi tác tăng lên. Chúng đại diện cho một nhóm không đồng nhất về mặt nguyên nhân và phương pháp điều trị. Mức độ nghiêm trọng của bệnh cảnh lâm sàng thường đòi hỏi phải ức chế miễn dịch mạnh và sử dụng etoposide trong khi cố gắng xác định nguyên nhân. Một số trường hợp ngoại lệ đáng kể tồn tại: i) Các phương pháp điều trị ít gây ức chế miễn dịch hơn đã được chứng minh là có hiệu quả trong MAS-HLH và trong phần lớn các dạng HLH do nhiễm trùng gây ra; và ii) liệu pháp chống khối u, đơn lẻ hoặc kết hợp với corticosteroid, thường có thể kiểm soát M-HLH khi tình trạng viêm quá mức được kích hoạt bởi chính khối u.

Nhiều loại virus và EBV có thể kích hoạt FHL hoặc gây ra hội chứng HLH khi không có những thay đổi di truyền đã biết. Việc cải thiện các cuộc điều tra di truyền có thể sẽ làm sáng tỏ bối cảnh di truyền của một số bệnh nhân mắc các dạng HLH 'thứ cấp'.

Mục tiêu trong tương lai để giải quyết tình trạng hiếm gặp và có khả năng gây tử vong này là cung cấp liệu pháp phù hợp cho

từng bệnh nhân, dựa trên đặc điểm di truyền và sinh học của họ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Griffin G, Shenoi S, Hughes GC.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(101515) doi: 10.1016/j.berh.2020.101515. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. **Cleves D, Lotero V, Medina D, Perez PM, Patiño JA, Torres-Canchala L, Olaya M.** Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country. *BMC Pediatr.* 2021;21(411) doi: 10.1186/s12887-021-02879-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. **Benson LA, Li H, Henderson LA, Solomon IH, Soldatos A, Murphy J, Bielekova B, Kennedy AL, Rivkin MJ, Davies KJ, et al.** Pediatric CNS-isolated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6 (e560) doi: 10.1212/NXI.0000000000000560. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. **Latour S, Fischer A.** Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev.* 2019;291: 174–189. doi: 10.1111/imr.12791. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. **Nakashima Y, Koga H.** Using a Minimal Parameter Set for Early Diagnosis of Hemophagocytic lymphohistiocytosis in non-European children. *Am J Case Rep.* 2022;23 (e934037) doi: 10.12659/ AJCR.934037. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. **Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, Janka G, Jordan MB, van Laar JAM, Lachmann G, et al.** Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults. *Crit Care Med.* 2022;50: 860–872. doi: 10.1097/CCM.0000000000005361. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. **Hasan MR, Sundaram MS, Sundararaju S, Tsui KM, Karim MY, Roscoe D, Imam O, Janahi MA, Thomas E, Dobson S, et al.** Unusual accumulation of a wide array of antimicrobial resistance mechanisms in a patient with cytomegalovirus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report. *BMC Infect Dis.* 2020;20(237) doi: 10.1186/s12879-020-04966-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. **El-Isa HZ, Khader OA, Khader M, Ashour BA, Azzam MI, Badran EF.** Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a neonate with SARS-CoV-2 infection. *Am J Case Rep.* 2022;23(e934839) doi: 10.12659/AJCR.934839. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. **Srivatsav S, Mahalingam S, Ramineni P, Manya S.** Dengue and Plasmodium falciparum coinfection with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a 3-year-old boy: A clinical conundrum. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44:e253–e254. doi: 10.1097/MPH.0000000000002018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. **Hines MR, Keenan C, Maron Alfaro G, Cheng C, Zhou Y, Sharma A, Hurley C, Nichols KE, Gottschalk S, Triplett BM, Talleur AC.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy. *Br J Haematol.* 2021;194:701–707. doi: 10.1111/bjh.17662. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

BIẾN CHỨNG TIM MẠCH CỦA CÁC LIỆU PHÁP HOÁ TRỊ ĐIỀU TRỊ BỆNH MÁU ẮC TÍNH

Huỳnh Quang Đạt¹

TÓM TẮT

Bệnh lý tim mạch và ung thư là hai vấn đề lớn ảnh hưởng đến một bộ phận không nhỏ những người bệnh lớn tuổi tại Việt Nam. Các liệu pháp điều trị ung thư hiện tại đã chữa khỏi thành công nhiều loại ung thư nói chung và bệnh máu ác tính nói riêng, chuyển nhóm bệnh này từ bệnh nan y thành bệnh mạn tính. Tuy nhiên, liệu pháp điều trị bệnh máu ác tính, dù xạ trị hay hoá trị, đều có thể gây ra các biến chứng về tim mạch. Do đó, các bác sĩ lâm sàng cần làm quen với việc phòng ngừa, chẩn đoán, quản lý các biến chứng tim mạch của các liệu pháp điều trị bệnh lý ác tính. Trong khuôn khổ bài viết này, chúng tôi sẽ khái quát về các biến chứng của các liệu pháp điều trị bệnh máu ác tính như suy tim, thiếu máu cơ tim cục bộ, tăng huyết áp, tăng áp động mạch phổi, hội chứng QT dài, rối loạn nhịp tim, huyết khối.

SUMMARY

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF THE CHEMOTHERAPY FOR MALIGNANT HEMOTHERAPY

Cardiovascular disease and cancer are two major problems affecting a large number of

elderly patients in Vietnam. Current cancer therapies have successfully cured many types of cancer in general and malignant blood diseases in particular, transforming this group of diseases from incurable to chronic diseases. However, therapy for hematologic malignancies, whether radiation or chemotherapy, can cause cardiovascular complications. Therefore, clinicians need to be familiar with the prevention, diagnosis, and management of cardiovascular complications of malignant disease therapies. In the framework of this article, we will overview the complications of therapies to treat malignant blood diseases such as heart failure, ischemic heart disease, hypertension, pulmonary hypertension, long QT syndrome, arrhythmia, thrombosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các liệu pháp điều trị ung thư hiện đại đã chữa khỏi thành công nhiều loại ung thư nói chung và bệnh máu ác tính nói riêng, chuyển nhóm bệnh này từ bệnh nan y thành bệnh mạn tính, người bệnh lúc này đối mặt với các biến chứng lâu dài của việc điều trị. Các biến chứng về tim mạch là một trong những biến chứng lâu dài của các liệu pháp điều trị bệnh máu ác tính. Bên cạnh đó, bệnh lý tim mạch là vấn đề lớn gây tử vong hàng đầu tại Việt Nam. Tại Việt Nam, theo thống kê của WHO năm 2016, mỗi năm có khoảng 170.000 người tử vong vì bệnh tim mạch, chiếm 31% ca tử vong [16]. Do đó, nhằm giảm thiểu gánh nặng về bệnh lý tim mạch của các liệu pháp hoá trị điều trị bệnh máu ác tính, các

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Quang Đạt

SĐT: 0775597684

Email: hqdat95@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 24/9/2024

bác sĩ lâm sàng cần làm quen với việc phòng ngừa, chẩn đoán, quản lý các biến chứng tim mạch của các liệu pháp điều trị bệnh lý ác tính. Trong khuôn khổ bài viết này, chúng tôi sẽ khái quát về các biến chứng của các liệu pháp điều trị bệnh máu ác tính như suy tim,

thiếu máu cơ tim cục bộ, tăng huyết áp (THA), tăng áp động mạch phổi (TAP), hội chứng QT dài, rối loạn nhịp tim, huyết khối. Bảng 1 tóm tắt tỉ lệ các biến cố tim mạch đối với các nhóm thuốc hoá trị điều trị bệnh máu ác tính.

Bảng 1: Tỉ lệ các biến cố tim mạch đối với các nhóm liệu pháp hoá trị thường dùng trong điều trị bệnh máu ác tính [10], [11]

Nhóm thuốc	Tỉ lệ biến cố tim mạch
Anthracyclin (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin)	Suy tim (3-26%), nhịp chậm (hiếm)
Tác nhân alkyl hoá (cyclophosphamide, ifosfamide, cisplatin)	Suy tim (7-28%), huyết khối (8,5-16,7%), nhịp chậm (hiếm)
Thuốc chống chuyển hoá (decitabine)	Suy tim (5%), THA (6%)
Thuốc ức chế proteasome (bortezomib, carfilzomib)	Suy tim (2-7%), THA (6-17%)
Thuốc ức chế tyrosine kinase (dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib)	Suy tim (3-15%), thiếu máu/nhồi máu cơ tim (5-12%), THA (10-68%), QT kéo dài (1-10%), huyết khối (1-10%), tăng áp phổi
Thuốc ức chế tyrosine kinase phân tử nhỏ (sorafenib)	Suy tim (1,9-11%), thiếu máu/nhồi máu cơ tim (2,7-3%), THA (7-43%)
Thuốc ức chế bruton kinase (ibrutinib)	THA (17%), rung nhĩ (3-76%)
Thuốc điều hoà miễn dịch (thalidomide, lenalidomide)	Huyết khối (3-75%), thiếu máu/nhồi máu cơ tim (0-1,9%), nhịp chậm (0,12-55%)
Thuốc kháng thể đơn dòng (rituximab)	THA (6-12%)
Khác Tretinoin (all-trans retinoic acid) Arsenic trioxide	Suy tim (6%) QT kéo dài (26-93%), nhịp chậm (hiếm)

II. SUY TIM

Suy tim từ lâu được ghi nhận là tác dụng phụ của daunorubicin, anthracycline đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng [17]. Người bệnh có thể biểu hiện các triệu chứng lâm sàng của suy tim trong quá trình hoá trị; tuy nhiên, nguyên nhân mất bù của tim có thể do quá tải dịch, bệnh cơ tim do stress, hoặc bệnh ác tính, nhưng không do hoá trị liệu. Bệnh cơ tim do hoá trị (chemotherapy-induced cardiomyopathy, CIMP) đã được mô tả ở 1–

5% NB sống sót sau ung thư và báo hiệu một trong những trường hợp xấu nhất trong số các bệnh lý cơ tim. Ngoài nhóm anthracycline, các thuốc hoá trị mới hơn cũng được báo cáo gây ra CIMP như: nhóm thuốc alkyl hoá (cyclophosphamide, ifosfamide), nhóm thuốc chống chuyển hoá (decitabine, clofarabine), thuốc ức chế tyrosine kinase phân tử nhỏ (ponatinib, sorafenib, dasatinib), thuốc ức chế proteasome (carfilzomib), tretinoin. Chẩn

đoán sớm và can thiệp kịp thời được chứng minh là mang lại kết quả vượt trội ở những NB được điều trị bằng thuốc hoá trị độc tim. Trong các thử nghiệm lâm sàng về thuốc, độc tính trên tim do thuốc hoá trị liệu được định nghĩa là một hoặc nhiều yếu tố sau: (1) bệnh cơ tim được đặc trưng bởi giảm phân suất tống máu (ejection fraction, EF) toàn thể hoặc do thay đổi vận động vùng cơ bóp ở vách liên thất; (2) các triệu chứng/ dấu hiệu liên quan đến suy tim; (3) giảm EF ban đầu $\geq 5\%$ xuống dưới 55% với các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim; hoặc giảm EF không triệu chứng $\geq 10\%$ xuống dưới 55% [10].

Nhóm Anthracyclin: Tỷ lệ mắc suy tim liên quan đến doxorubicin được phát hiện là 5% với liều tích lũy 400 mg/m^2 , 16% với liều 500 mg/m^2 và 26% với liều 550 mg/m^2 [17]. Doxorubicin ức chế men topoisomerase 2 để gây ra sự phá vỡ chuỗi kép DNA và tiêu diệt các tế bào ác tính. Trong tế bào cơ tim, doxorubicin nhắm vào topoisomerase 2 β , tạo ra sự đứt gãy DNA và men topoisomerase 2 β (có gắn doxorubicin) liên kết với vùng promoter các gen chống oxy hóa và vận chuyển điện tử, làm giảm biểu hiện protein của chúng. Do đó, các tế bào được điều trị bằng doxorubicin có sự gia tăng rõ rệt các gốc oxy hóa phản ứng (reactive oxygen species, ROS) và bị khiếm khuyết trong quá trình phát sinh sinh học ty thể. Do đó, topoisomerase 2 β liên quan đến ba dấu hiệu đặc trưng của độc tính trên tim do anthracycline gây ra: sự chết tế bào cơ tim, tạo ROS và bệnh lý ty thể. Các yếu tố nguy cơ khác đối với độc tính của anthracycline bao gồm liều tích lũy cao, tiêm đường tĩnh mạch thời gian ngắn, dùng liều đơn cao hơn, tiền sử chiếu xạ vùng ngực trước đó, sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính trên tim, giới

nữ, bệnh lý tim mạch tiềm ẩn, tuổi, chẩn đoán muộn, và tăng các dấu ấn sinh học tim như troponin trong và sau khi dùng thuốc. Một số chiến lược phòng ngừa độc tính trên tim gây ra do anthracycline bao gồm: lựa chọn phác đồ điều trị không chứa anthracycline nếu được, thay thế doxorubicin bằng các thuốc nhóm anthracyclin ít gây độc cho tim hơn (như idarubicin), truyền liên tục thay vì bolus đường tĩnh mạch, sử dụng PEGylated liposomal doxorubicin, sử dụng dexrazoxane [10].

Các tác nhân alkyl hóa: Các tác nhân alkyl hóa thêm một nhóm alkyl vào DNA của các tế bào đang phân chia nhanh chóng và trong trường hợp tác nhân alkyl hóa chức năng kép, liên kết chéo hai sợi DNA, ức chế quá trình sao chép DNA và tăng sinh tế bào. Các độc tính tim của nhóm này có thể gồm rối loạn nhịp tim và rối loạn dẫn truyền, và suy tim tối cấp. Các tác nhân alkyl hóa như cyclophosphamide gây ra sự thay đổi điện tâm đồ (ECG) ở dạng điện thế QRS thấp và các bất thường không đặc hiệu ở sóng T hoặc đoạn ST. Các triệu chứng cấp tính thường xảy ra trong vòng 1–2 tuần, kéo dài trong vài ngày và tự khỏi ở một số NB. Độc tính tim cao hơn ở NB lớn tuổi, có tiếp xúc với anthracycline hoặc chiếu xạ vùng trung thất [17].

Các chất ức chế con đường truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu [VEGF signaling pathway (VSP) inhibitors]: Các thuốc ức chế VSP bao gồm các chất ức chế tyrosine kinase phân tử nhỏ như sorafenib, được sử dụng điều trị bạch cầu cấp dòng tủy có đột biến FLT3-ITD. Độc tính tim của thuốc ức chế VSP bao gồm THA, bệnh cơ tim, bất thường dẫn truyền, hội chứng vành cấp và huyết khối động mạch. Một số chất ức chế VSP cũng ngăn

chặn các thụ thể có liên quan đến phản ứng bù trừ với stress trong tế bào cơ tim. Khi tim không thể bù đắp cho THA do thuốc ức chế VSP gây ra, có thể dẫn đến suy tim [17]. Do đó, duy trì kiểm soát huyết áp tốt trong quá trình điều trị bằng thuốc ức chế VSP có thể ngăn ngừa suy tim. Suy tim do thuốc ức chế VSP có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Thuốc ức chế proteasome: Proteasome là một phức hợp protein hiện diện trong tất cả các tế bào làm thoái giáng các protein khác. Sự ức chế proteasome ngăn chặn sự tăng sinh tế bào và gây ra quá trình chết theo chương trình trong các tế bào ác tính, đặc biệt là trong bệnh đa u tủy [17]. Độc tính trên tim dường như có thể hồi phục phần lớn khi ngừng điều trị và bắt đầu điều trị suy tim.

*** Chiến lược phòng ngừa và điều trị**

Chiến lược phòng ngừa: NB trải qua hóa trị liệu nên được đánh giá lâm sàng cẩn thận và đánh giá các yếu tố nguy cơ tim mạch, chẳng hạn như bệnh mạch vành, đái tháo đường, rối loạn lipid máu và THA (Bảng 2). Những yếu tố rủi ro này nên được

quản lý theo hướng dẫn của ACC/AHA [13]. Điều này đặc biệt quan trọng nếu các thuốc trong phác đồ điều trị bệnh máu ác tính được biết là có thể gây ra suy tim. Quản lý THA tích cực được khuyến cáo ở những NB được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase phân tử nhỏ (sorafenib).

Chiến lược điều trị: suy tim có triệu chứng và không có triệu chứng nên được điều trị theo hướng dẫn của ACC/AHA (Bảng 2) [13]. Điều trị suy tim nên được bắt đầu khi có độc tính tim dưới lâm sàng được phát hiện bằng chẩn đoán hình ảnh và các dấu ấn sinh học. Nhiều NB bệnh máu ác tính bị suy tim có triệu chứng hoặc suy tim dưới lâm sàng có thể được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn beta để có thể hoàn thành phác đồ hóa trị. Độc tính trên tim do anthracycline gây ra được cho là không thể hồi phục. Nhưng cần lưu ý rằng việc ngừng điều trị bệnh máu ác tính chỉ nên được coi là phương án cuối cùng. Mọi nỗ lực nên được thực hiện nhằm quản lý suy tim để cho phép tiếp tục phác đồ hóa trị liệu.

Bảng 2: Những nguyên tắc thực hành tốt để phòng ngừa, theo dõi và điều trị của bệnh lý cơ tim do hóa trị liệu [10]

Bác sĩ huyết học	Bác sĩ tim mạch
Xác định những NB nguy cơ cao ¹	Điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tim mạch ²
Đánh giá hình ảnh học trước điều trị ³	Lặp lại các xét nghiệm hình ảnh học ⁴ Đề nghị các dấu ấn sinh học (biomarkers) ⁵
Cân nhắc thuốc thay thế không độc tính trên tim ⁶	Đưa ra lời khuyên bảo vệ tim ⁷
Điều chỉnh phác đồ điều trị ⁸	Cho các thuốc bảo vệ tim ⁹
Theo dõi trong quá trình điều trị ¹⁰	
Chỉ giữ lại các liệu pháp độc trên tim như là lựa chọn cuối cùng ¹¹	
Theo dõi sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị ¹²	

¹Các bệnh lý tim mạch, đái tháo đường, tăng lipid máu từ trước, trẻ tuổi hoặc lớn tuổi, giới nữ, kế hoạch điều trị anthracycline liều cao

²Tối ưu hóa các thuốc tim mạch, kiểm soát đường huyết, giảm cân, tập luyện

³Nếu EF < 50% hoặc ở mức bình thường thấp, giới thiệu đến BS tim mạch

⁴Đánh giá lại chính xác EF

⁵Troponin và BNP

⁶Cần nhắc các lựa chọn không độc tim ở những NB nguy cơ cao

⁷Phân tích kết quả hình ảnh học và các biomarker và thảo luận với BS ung thư

⁸Đối với nhóm anthracycline: giảm liều, truyền liên tục, sử dụng doxorubicin liposomal, dexrazoxane; Với thuốc ức chế VSP, điều trị tích cực THA

⁹Bắt đầu beta-blocker hoặc ACEI nếu EF <50% hoặc EF giảm >10% hoặc bất thường GLS (giảm >15%) hoặc bất thường troponin

¹⁰Theo dõi với siêu âm tim mỗi 3 tháng hoặc tùy thuộc triệu chứng; nếu các thuốc bảo vệ tim được sử dụng, theo dõi mỗi 1 tháng

¹¹Với anthracycline EF <45%;

¹²Đánh giá EF sau điều trị; lặp lại siêu âm tim mỗi 6 tháng hoặc 1 năm; Nếu EF vẫn còn bất thường, tuân theo hướng dẫn của ACC/AHA về suy tim

III. THIẾU MÁU CỤC BỘ

Điều trị bệnh máu ác tính bằng hoá trị có liên quan đến sự phát triển nhanh chóng của bệnh động mạch vành (coronary artery disease, CAD) và/hoặc hội chứng vành cấp (acute coronary syndrome, ACS). Chính bệnh máu ác tính cũng có thể tạo ra trạng thái tăng đông thúc đẩy sự phát triển của CAD. Vì vậy, đau ngực ở NB bệnh máu ác tính cần được thăm khám kịp thời. Các loại thuốc thường liên quan đến thiếu máu cục bộ ở những NB bệnh máu ác tính bao gồm: thuốc ức chế tyrosine kinase phân tử nhỏ (nilotinib, ponatinib, sorafenib), thuốc điều hoà miễn dịch (lenalidomide). VEGF kích thích tăng sinh tế bào nội mô, duy trì khả năng tồn tại của nội mô và tính toàn vẹn của mạch máu. Collagen dưới nội mô khi tiếp xúc có thể kích hoạt yếu tố mô dẫn đến tạo

huyết khối gây tắc mạch. Sự ức chế VEGF cũng làm giảm quá trình sản xuất oxit nitric và prostacyclin, cũng như làm tăng hematocrit và độ nhớt của máu thông qua sản xuất nhiều erythropoietin, tất cả đều làm tăng nguy cơ tạo huyết khối [10]. Thuốc ức chế proteasome (carfilzomib) khuếch đại tác dụng gây co thắt của noradrenaline và angiotensin II, làm giảm hoạt động chống co thắt của nifedipine và nitroglycerin, đồng thời làm giảm tác dụng giãn mạch của acetylcholine.

Sàng lọc, chẩn đoán và điều trị

CAD đã có từ trước là một yếu tố nguy cơ đối với sự phát triển ACS do hóa trị liệu, việc tầm soát thiếu máu cục bộ ở tất cả NB có nguy cơ cao nên được thực hiện trước khi dùng thuốc hoá trị có thể gây thiếu máu cơ tim. Người bệnh nghi ngờ ACS nên được điều trị theo hướng dẫn của ACC/AHA [12]. Ngoài thuốc statin và thuốc chẹn beta, phương pháp điều trị ACS chuẩn bao gồm can thiệp mạch vành qua da, thuốc chống kết tập tiểu cầu và thuốc kháng đông, tất cả đều làm tăng nguy cơ chảy máu ở NB có giảm tiểu cầu. Mặc dù các nghiên cứu tiến cứu ở nhóm dân số này hiện còn thiếu, một phân tích hồi cứu được thực hiện ở NB bệnh máu ác tính giảm tiểu cầu và ACS cho thấy aspirin cải thiện tỷ lệ sống sót sau 7 ngày mà không làm tăng nguy cơ chảy máu [9]. Mặc dù việc cân nhắc ở từng trường hợp cụ thể là cần thiết, nhưng các can thiệp có thể cứu mạng NB không nên bị bỏ qua chỉ vì giảm tiểu cầu. Đáp ứng với thuốc kháng đông và thuốc chống kết tập tiểu cầu ở những NB có số lượng tiểu cầu (SLTC) >50 K/ μ L dường như tương đương với những trường hợp có SLTC bình thường. Tuy nhiên, có thể cần giảm liều heparin với những NB có SLTC <50 K/ μ L. Liệu pháp chống kết tập tiểu cầu

kép với aspirin và clopidogrel có thể được sử dụng cho những NB có SLTC >30 K/ μ L, trong khi aspirin đơn độc nên được dùng cho những NB có SLTC >10 K/ μ L. Với NB có SLTC <10 K/ μ L, nguy cơ chảy máu so với nguy cơ không điều trị biến cố huyết khối nên được đánh giá cẩn thận [5], [9]. Ở những NB mắc ACS và giảm tiểu cầu, can thiệp tái thông mạch máu vẫn có thể tiến hành bằng cách tiếp cận qua động mạch quay, sử dụng bộ dụng cụ có kim nhỏ.

Việc ngưng sử dụng sorafenib tạm thời hoặc vĩnh viễn được khuyến khích trong quản lý NB thiếu máu cục bộ cơ tim trong hoặc sau điều trị. Có rất ít dữ liệu về sử dụng lại thuốc. Các biến chứng tim do carfilzomib gây ra là nghiêm trọng nên những NB có nguy cơ cao, nên tiến hành kiểm tra thiếu máu cục bộ trước khi bắt đầu điều trị bằng carfilzomib. Ngừng carfilzomib ngay khi đau ngực xuất hiện trong khi truyền [9].

IV. TĂNG HUYẾT ÁP

THA là bệnh tim mạch đồng mắc phổ biến nhất được báo cáo ở NB ung thư nói chung và bệnh máu ác tính nói riêng, với tỷ lệ lưu hành ở NB ung thư là 37% [6]. Chẩn đoán và điều trị sớm là điều cần thiết vì THA là một yếu tố nguy cơ chính cho sự phát triển độc tính trên tim do hóa trị liệu. Ngoài ra, kiểm soát huyết áp không đạt mức tối ưu có thể dẫn đến ngừng hóa trị liệu sớm, từ đó ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình điều trị bệnh máu ác tính [11]. Một số thuốc điều trị bệnh máu ác tính có thể gây THA bao gồm: kháng thể đơn dòng (rituximab, alemtuzumab), sorafenib, ponatinib, ibrutinib, carfilzomib. Việc điều trị bằng thuốc chống THA thường là đủ để cho phép tiếp tục điều trị bệnh máu ác tính. Việc theo dõi huyết áp nên được thực hiện thường xuyên ở tất cả các NB dùng

carfilzomib. Nếu THA không thể được kiểm soát đầy đủ, carfilzomib nên được trì hoãn và có thể ngừng sử dụng. Việc sử dụng lại thuốc chỉ nên được xem xét sau khi đánh giá nguy cơ và lợi ích.

Chẩn đoán và điều trị

THA được định nghĩa là huyết áp $\geq 130/80$ mmHg, dựa trên trung bình 2 lần đo huyết áp trở lên trong 2 lần thăm khám trở lên [15]. Đánh giá lâm sàng THA nên bao gồm xác định các nguyên nhân gây THA và đánh giá các yếu tố nguy cơ tim mạch. THA thường xảy ra nhất trong tháng đầu tiên điều trị. Mối liên hệ về thời gian giữa THA với thuốc điều trị giúp dễ dàng xác định chẩn đoán. Điều trị THA do điều trị bệnh máu ác tính thường cần nhiều hơn một thuốc. Thuốc ACEI là lựa chọn đầu tiên được ưu tiên do tác dụng có lợi của nó đối với sự biểu hiện PAI-1 và protein niệu. Thuốc ACEI cũng làm tăng giải phóng NO nội mô và giảm dị hóa bradykinin. Một cân nhắc khác trong việc lựa chọn thuốc hạ huyết áp là giảm thiểu tương tác thuốc bất lợi, đặc biệt là với sorafenib. Vì sorafenib được chuyển hóa qua cytochrom p450 (chủ yếu là CYP3A4), nên tránh dùng các thuốc ức chế isoenzyme CYP3A4, như diltiazem và verapamil.

V. TĂNG HUYẾT ÁP ĐỘNG MẠCH PHỔI (TĂNG ÁP PHỔI)

Tăng áp phổi (TAP) là bệnh của mạch máu phổi được phân thành 5 nhóm nguyên nhân chính. TAP do thuốc và độc tố gây ra được phân loại vào nhóm 1. Bệnh máu ác tính có thể gây ra TAP do tắc nghẽn động mạch phổi từ huyết khối do tăng đông, được phân loại vào nhóm 4. Sự chèn ép bên ngoài mạch máu phổi do sự lớn lên u lympho cũng có thể dẫn đến TAP nhóm 5.

Dasatinib lần đầu tiên được báo cáo gây ra TAP vào năm 2009 ở một NB bạch cầu mạn dòng tuỷ. TAP có thể được quản lý bằng cách ngưng dasatinib, điều trị bằng TKI thay thế, tiếp theo là điều trị bằng sildenafil, thuốc đối kháng nội mô hoặc thuốc chẹn kênh canxi. Người bệnh sử dụng dasatinib nên được theo dõi hàng tháng bằng siêu âm tim để đánh giá áp lực động mạch phổi. Điều trị bệnh máu ác tính có thể được tiếp tục với TKI thay thế [7].

VI. HUYẾT KHỐI

Bệnh máu ác tính khiến NB có tình trạng tăng đông, dễ mắc các biến cố huyết khối. Có nhiều dữ liệu về huyết khối tĩnh mạch (HKTM) hơn huyết khối động mạch (HKĐM). Huyết khối ở bệnh máu ác tính có thể là do giải phóng các yếu tố tiền đông máu, chẳng hạn như yếu tố mô, chất nhầy và cysteine protease, vào tuần hoàn để kích hoạt dòng thác đông máu. Nguy cơ huyết khối cao hơn khi bệnh ở giai đoạn tiến triển và với một số yếu tố nguy cơ (sử dụng ống thông tĩnh mạch trung tâm, nằm lâu, suy tim, rung nhĩ, giảm thể tích tuần hoàn, hóa trị liệu). Huyết khối thường xuất hiện khi dùng các thuốc hoá trị như: cisplatin, lenalidomide, thalidomide, pomalidomide, ponatinib, nilotinib, sorafenib [11].

Tỷ lệ mắc các biến cố HKĐM ở NB dùng thuốc ức chế VSP (sorafenib) dao động từ 1% đến 11%. Trong một phân tích tổng hợp trên 10255 NB được điều trị bằng sorafenib hoặc sunitinib, tỷ lệ biến cố HKĐM là 1,4% với RR là 3,03 khi so sánh với nhóm đối chứng [2]. Nhiều phân tích tổng hợp đã thất bại trong việc xác định nguy cơ gia tăng HKTM ở những NB được điều trị bằng thuốc ức chế VSP [4].

Hóa trị có cisplatin có liên quan đến biến cố thuyên tắc phổi (pulmonary embolism, PE) hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu (deep venous thrombosis, DVT). Các yếu tố nguy cơ bao gồm bệnh mạch vành, bất động, tiền sử huyết khối và khối u vùng chậu. Cisplatin gây tổn thương mạch máu và kích hoạt tiểu cầu thông qua cơ chế liên quan đến hoạt động tiền đông máu của tế bào bạch cầu đơn nhân monocyte.

Lenalidomide và thalidomide làm tăng nguy cơ huyết khối khi kết hợp với glucocorticoid và/hoặc hóa trị liệu gây độc tế bào. Một đánh giá hệ thống chứng minh rằng NB đa u tủy được điều trị bằng phác đồ dựa trên thalidomide hoặc lenalidomide có nguy cơ cao phát triển HKTM. Người bệnh mới được chẩn đoán có nguy cơ cao hơn những trường hợp đã được điều trị trước đó. Khi thalidomide hoặc lenalidomide được kết hợp với dexamethasone và doxorubicin, nguy cơ này tăng lên [1].

* Chẩn đoán, phòng ngừa và quản lý

DVT thường được chẩn đoán bằng siêu âm dopler mạch máu và chẩn đoán PE bằng CT mạch máu. Chụp cộng hưởng từ mạch máu phổi được xem xét ở những NB dị ứng với thuốc cản quang.

Chiến lược phòng ngừa nên được lựa chọn theo loại thuốc hoá trị cụ thể. Mục tiêu là giúp giảm nguy cơ huyết khối xuống $\leq 10\%$. Việc phòng ngừa nên được điều chỉnh phù hợp với sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ, như béo phì, sử dụng catheter tĩnh mạch trung tâm, các bệnh đồng mắc, phẫu thuật, sử dụng erythropoietin và tamoxifen, điều trị đồng thời với dexamethasone liều cao và/hoặc doxorubicin. Mô hình Khorana đánh giá nguy cơ HKTM cho NB ung thư có thể được sử dụng trong môi trường cấp cứu. Mô hình này sử dụng vị trí ung thư, số lượng tế

bào máu và chỉ số BMI để xác định nguy cơ của NB. Điểm từ ≥ 3 cho thấy 7,1–41% nguy cơ HKTM có triệu chứng và điều trị dự phòng có thể hợp lý ở những NB này.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng sorafenib, nên kiểm soát tích cực các yếu tố nguy cơ tim mạch. Tiền sử biến cố HKĐM trước đó không phải là chống chỉ định tuyệt đối đối với sorafenib; tuy nhiên, các thuốc này nên được sử dụng thận trọng hoặc tránh sử dụng ở những NB mới mắc các biến cố tim mạch trong 6–12 tháng trước đó. Không có hướng dẫn cụ thể nào đặc biệt để quản lý HKĐM ở NB dùng sorafenib, vì vậy việc quản lý các biến cố này nên dựa trên các hướng dẫn điều trị tiêu chuẩn. Nên ngừng điều trị bằng sorafenib khi có các biến cố huyết khối \geq độ 3. Dữ liệu từ nhiều thử nghiệm đã dẫn đến việc sử dụng rộng rãi aspirin để phòng ngừa thiếu máu cục bộ nguyên phát và thứ phát. Mặc dù không có nghiên cứu có kiểm soát để xác định lợi ích của aspirin ở NB dùng sorafenib, nhưng việc bắt đầu dự phòng bằng aspirin liều thấp ở NB nguy cơ cao là hợp lý, ví dụ: NB có HKĐM trước đó hoặc có nguy cơ cao huyết khối.

Các nghiên cứu quan sát về các phác đồ điều trị dựa trên thalidomide và lenalidomide ở NB đa u tủy đã chứng minh hiệu quả của điều trị dự phòng bằng aspirin (81 đến 325mg), warfarin hoặc LMWH [8]. Lenalidomide đơn độc không gây nguy cơ HKTM cao và điều trị dự phòng không được khuyến cáo trong trường hợp này. Aspirin là thuốc dự phòng thích hợp ở những NB dùng lenalidomide với dexamethasone, melphalan hoặc doxorubicin liều thấp; tỷ lệ mắc HKTM đã giảm xuống dưới 10% với aspirin. Việc bổ sung dexamethasone liều cao tăng thêm nguy cơ và có khả năng cần sử dụng các liệu pháp dự phòng tích cực hơn, chẳng hạn như

LMWH hoặc warfarin. Trong trường hợp thalidomide đơn trị liệu, aspirin liều thấp nên được cân nhắc. LMWH liều tấn công hoặc warfarin được khuyến cáo ở những NB dùng lenalidomide/thalidomide với dexamethasone, doxorubicin hoặc hóa trị liệu nhiều thuốc.

Sau khi chẩn đoán được HKTM, mục tiêu điều trị là làm giảm các triệu chứng và ngăn chặn sự lan rộng. NB nên được điều trị theo hướng dẫn điều trị tiêu chuẩn [14]. Nếu NB phát triển HKTM khi đang hóa trị, việc hoá trị nên được tạm hoãn và bắt đầu dùng thuốc kháng đông, tốt nhất là LMWH. Điều trị tiêu sợi huyết nên được cân nhắc nếu có chỉ định. Điều trị bệnh máu ác tính có thể được tiếp tục sau khi NB ổn định và đạt được mục tiêu điều trị kháng đông. Thuốc kháng đông nên được tiếp tục miễn là bệnh máu ác tính đang hoạt động và không có chống chỉ định điều trị kháng đông.

Trong khi thuốc kháng đông đường uống tác dụng trực tiếp (direct-acting oral anticoagulant, DOAC) là thuốc chống đông đường uống được ưu tiên để điều trị HKTM ở NB không bị ung thư, dữ liệu về DOAC ở NB ung thư còn hạn chế. Hầu hết các thử nghiệm so sánh tính an toàn và hiệu quả của DOAC với warfarin đã loại trừ NB ung thư hoặc chỉ bao gồm một số ít. Hầu hết các NB ung thư được đưa vào các thử nghiệm đã hoàn thành điều trị, những NB có bệnh ung thư đang hoạt động đã bị loại ra. Như đã thảo luận, LMWH là thuốc kháng đông được lựa chọn ở những NB ung thư. So với dân số chung, có ít dữ liệu hơn để hỗ trợ việc sử dụng DOAC làm thuốc điều trị đầu tay ở những NB ung thư; tuy nhiên, một số dữ liệu cho thấy warfarin và DOAC có hiệu quả như nhau khi cần dùng thuốc kháng đông đường uống ở NB ung thư.

VII. KHOẢNG QT KÉO DÀI

Khoảng QT kéo dài là do bất thường trong quá trình khử cực/tái cực, có thể dẫn đến xoắn đỉnh và đột tử. Người bệnh máu ác tính dễ bị khoảng QT dài hơn sau khi điều trị bằng asen trioxide và thuốc TKI (dasatinib, nilotinib). Thuốc chống nôn, thuốc chẹn H₂, thuốc ức chế bơm proton, thuốc kháng sinh, thuốc chống loạn thần cũng góp phần kéo dài khoảng QT. Ngoài ra, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy sau khi điều trị dẫn đến mất kali và magie cũng kéo dài khoảng QT. QT trở nên kéo dài từ 1 đến 5 tuần sau khi điều trị bằng asen trioxide và trở lại mức ban đầu 8 tuần sau khi ngừng điều trị [11].

QTc >500 ms hoặc >60 ms so với mức nền làm tăng nguy cơ mắc xoắn đỉnh. Nên làm điện tâm đồ cơ bản ở tất cả các NB và điều chỉnh các bất thường về điện giải (đặc biệt là hạ kali máu và hạ magie máu) trước khi bắt đầu điều trị. Điều quan trọng là xác định các tương tác thuốc làm kéo dài khoảng QTc. Các loại thuốc quan trọng cần cân nhắc là domperidone, ondansetron, palonosetron, granisetron, prochlorperazine, olanzapine, escitalopram, venlafaxine, sertraline và mirtazapine. Điện tâm đồ nên được lặp lại sau 7 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị, theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và sau bất kỳ thay đổi nào về liều lượng. Nên ngừng điều trị nếu QTc >500 ms trong thời gian theo dõi [3].

VIII. RỐI LOẠN NHỊP TIM

Rối loạn nhịp tim chậm hoặc nhanh có thể liên quan đến bệnh máu ác tính hoặc hóa trị liệu [11].

8.1. Rối loạn nhịp chậm và block tim

Sự thâm nhiễm các nút nhĩ thất bởi u lympho hoặc amyloidosis có thể gây loạn nhịp chậm hoặc block tim. Nhịp tim chậm

và/hoặc block tim cũng có thể thấy ở những NB có khối u ở cổ, liên quan đến dây thần kinh phế vị. Dù không phổ biến, nhịp tim chậm và block tim cũng có liên quan đến cisplatin, mitoxantrone (và hiếm hơn là doxorubicin), octreotide, thalidomide, methotrexate và asen trioxide.

Quản lý: Phần lớn NB có nhịp tim chậm thứ phát sau hóa trị liệu đều không có triệu chứng. Các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm gồm mệt mỏi, chóng mặt, xây xẩm, ngất. Điều trị block tim phụ thuộc vào loại nhịp thoát hiện diện. Nhịp thoát bộ nổi chỉ cần đặt máy tạo nhịp nếu có triệu chứng, trong khi nhịp thoát thất không ổn định cần cấy máy tạo nhịp.

Khi một loại thuốc rõ ràng gây ra tình trạng này được xác định, thuốc điều trị thay thế nên được cân nhắc. Tuy nhiên, nếu không có thuốc thay thế, NB cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình hóa trị, và có thể cần phải cấy máy tạo nhịp tim vĩnh viễn để cho phép tiếp tục điều trị. Trong một số trường hợp, block tim sẽ giải quyết bằng cách điều trị bệnh máu ác tính. Đặt máy tạo nhịp tim ở NB nhịp tim chậm có triệu chứng dai dẳng và block tim nên tuân theo hướng dẫn của ACC/AHA. Việc sử dụng isoproterenol để duy trì nhịp tim cao hơn cũng có thể được xem xét.

8.2. Rối loạn nhịp nhanh

Nhịp tim nhanh, chẳng hạn như rối loạn nhịp trên thất, rung nhĩ, cũng như rối loạn nhịp thất có thể xảy ra ở NB bệnh máu ác tính. Nguyên nhân gây rối loạn nhịp thất ở NB bệnh máu ác tính bao gồm các tác nhân hóa trị liệu kéo dài QTc, hiện tượng viêm trong ung thư tiến triển, khối u liên quan trực tiếp đến tim, rối loạn chuyển hóa liên quan đến buồn nôn/nôn/tiêu chảy, giảm ăn uống và bất thường về điện giải.

Rung nhĩ ở NB bệnh máu ác tính có liên quan đến tuổi cao, thiếu oxy, tăng cường hệ giao cảm do đau cũng như căng thẳng về thể chất và cảm xúc, và/hoặc phản ứng tự miễn dịch chống lại cấu trúc tâm nhĩ. Ngoài ra, các loại thuốc điều trị bệnh máu ác tính được biết là có liên quan đến rung nhĩ bao gồm cisplatin, doxorubicin, ifosfamide, và mitoxantrone. Ibrutinib, một chất ức chế bruton kinase có liên quan đáng kể với rung nhĩ. Người bệnh sử dụng ibrutinib được quản lý bằng cách giảm liều và/hoặc dùng thuốc kháng đông; tuy nhiên, bằng chứng còn hạn chế để đưa ra khuyến cáo chung.

Quản lý: Quản lý nhịp tim nhanh ở NB bệnh máu ác tính cũng tương tự như đối với dân số chung. Can thiệp tích cực là cần thiết khi rối loạn nhịp tim dẫn đến rối loạn huyết động hoặc khi rối loạn nhịp đe dọa tính mạng. Sử dụng đồng thời thuốc hóa trị liệu và thuốc chống loạn nhịp có thể làm tăng nồng độ thuốc do chuyển hóa cytochrom p450 bị suy yếu hoặc ức chế vận chuyển qua trung gian P-glycoprotein. Hơn nữa, cả thuốc hóa trị và thuốc chống loạn nhịp đều làm tăng nguy cơ làm chậm nhịp tim và kéo dài khoảng QT. Nói chung, thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, IC và III nhiều khả năng gây ra tương tác thuốc và kéo dài khoảng QT hơn, trong khi thuốc nhóm IB ít có khả năng gây ra điều đó.

Quyết định dùng thuốc kháng đông ở NB bệnh máu ác tính có rung nhĩ nên được cá nhân hóa. Việc sử dụng thang điểm CHADsDS2-VASc và HAS-BLED chưa được xác thực ở NB bệnh máu ác tính. Bệnh máu ác tính tạo ra môi trường tăng đông, trong khi điều trị thường làm tăng nguy cơ chảy máu do gây giảm tiểu cầu. Vì vậy, cân bằng giữa nguy cơ/lợi ích và sự tham gia của

NB và gia đình trong quá trình ra quyết định là điều cần thiết.

IX. KẾT LUẬN

Nhóm thuốc hóa trị liệu anthracyclin được biết là gây độc cho tim theo cách phụ thuộc vào liều lượng. Những hiểu biết gần đây về cơ chế phân tử gây độc cho tim của anthracyclin gợi ý một cách tiếp cận để ngăn ngừa biến chứng đáng sợ này. Cần tránh sử dụng nhóm thuốc này với các thuốc có độc tính trên tim mạch khác. Thuốc sorafenib có thể gây thiếu máu cơ tim, đặc biệt ở những người bệnh mắc bệnh mạch vành từ trước. Xét nghiệm tầm soát thiếu máu cục bộ được chỉ định trước khi điều trị ở những người bệnh nguy cơ cao. Không nên từ chối các can thiệp cứu sống người bệnh mắc ACS có giảm tiểu cầu do bệnh hoặc do hóa trị.

THA là một biến chứng phổ biến của thuốc ức chế VSP và cần được quản lý tích cực để tránh tổn thương cơ quan đích. TAP là một biến chứng hiếm gặp khi điều trị bằng dasatinib. Chẩn đoán sớm, ngừng sử dụng dasatinib và sử dụng TKI thay thế khác có thể làm giảm tỷ lệ mắc biến chứng này. Huyết khối có thể gây ra bởi các thuốc ức chế VSP và thuốc ức chế tạo mạch máu (lenalidomide/ thalidomide) cần điều trị thuốc kháng đông. Kéo dài khoảng QT là hậu quả thường gặp của thuốc hoá trị; tuy nhiên, xoắn đỉnh hiếm khi xảy ra trừ khi QTc >500 ms. Theo dõi lâu dài là điều cần thiết ở những người bệnh sống sót sau hoá trị điều trị bệnh máu ác tính để phát hiện sớm và điều trị các biến chứng tim mạch xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing

- immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis of Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2011;9(4): 653-63
2. **Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al.** Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of J Clin Oncol. 2010;28(13): 2280-5
 3. **Ederhy S, Cohen A, Dufaitre G, et al.** QT interval prolongation among patients treated with angiogenesis inhibitors of Targeted oncology. 2009;4(2): 89-97
 4. **Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al.** Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer of PLoS One. 2014;9(7): e101145
 5. **Iliescu C, Durand JB, Kroll M.** Cardiovascular interventions in thrombocytopenic cancer patients of Texas Heart Institute journal. 2011;38(3): 259-60
 6. **Jain M, Townsend RR.** Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade of Current hypertension reports. 2007;9(4): 320-8
 7. **Montani D, Bergot E, Günther S, et al.** Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib of Circulation. 2012;125(17): 2128-37
 8. **Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, et al.** Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy of Thrombosis research. 2009;123(5): 679-86
 9. **Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al.** Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes of Cancer. 2007;109(3): 621-7
 10. **Chang H-M, Moudgil R, Scarabelli T, et al.** Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1 of Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(20): 2536-2551
 11. **Chang H-M, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al.** Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2 of Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(20): 2552-2565
 12. **de Lemos JA, Ettinger SM, JotACoC.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction of 2013;61(4):
 13. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al.** 2022 ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure of 2022;28(5): e1-e167
 14. **Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al.** American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism of 2020;4(19): 4693-4738
 15. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al.** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines of Hypertension. 2018;71(6): e13-e115
 16. **WHO.** Bệnh tim mạch (CVD) ở Việt Nam. 20/08/2024]; Available from: <https://www.who.int/vietnam/vi/health-topics/cardiovascular-disease/cardiovascular-disease>.
 17. **Yeh ETH, Bickford CL.** Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(24): 2231-2247

TỔNG QUAN VỀ ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG TUỖ Ở TRẺ EM VỚI LIỆU PHÁP NHẮM TRÚNG ĐÍCH

Phạm Đỗ Phương Anh^{1,3}, Huỳnh Nghĩa^{2,3}

TÓM TẮT

Bạch cầu cấp dòng tuỷ (BCCDT) là bệnh lý huyết học ác tính hiếm gặp, chiếm khoảng 15-20% bạch cầu cấp ở trẻ em¹. Cho đến nay, hoá trị liệu và ghép tế bào gốc vẫn đóng vai trò chủ lực trong điều trị. Tỷ lệ tái phát kháng trị cao, khoảng 30-40%¹, cho thấy việc điều trị BCCDT ở trẻ em là một thách thức. Liệu pháp điều trị nhắm trúng đích là phương án tiếp cận mới mang lại cơ hội cải thiện hơn nữa kết cục cho trẻ mắc BCCDT. Mở rộng hiểu biết về các đặc điểm di truyền và sinh bệnh học giúp cung cấp thêm những “đích nhắm” tiềm năng, làm cơ sở cho việc hướng đến cá thể hoá điều trị, tăng hiệu quả và giảm độc tính không mong muốn. Bài viết này cung cấp thông tin tổng quan về cơ chế, hiệu quả và một số thử nghiệm lâm sàng sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích trong điều trị BCCDT ở trẻ em.

SUMMARY

OVERVIEW ABOUT TREATMENT FOR PEDIATRIC ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH TARGETED THERAPY

Acute myeloid leukemia (AML) is a rare hematological malignancy in children, accounting for 15-20% of pediatric acute leukemia cases. AML conventional therapy has relied on intensive chemotherapy and stem cell transplantation. Despite these aggressive treatments, 30-40% of patients experience refractory or relapsed disease, indicating the ongoing challenge in treating pediatric AML effectively. Targeted therapy represents a novel approach to improve outcomes of children with AML. Expanding knowledge about AML biology helps identify potential treatment targets, thus facilitating the development of individualized treatments that enhance effectiveness while minimizing unnecessary toxicity. This review provides an overview of the mechanism, effectiveness and some clinical trials using targeted therapy in the treatment of AML in children.

Keywords: pediatric acute myeloid leukemia, targeted therapy

I. MỞ ĐẦU

Bạch cầu cấp dòng tuỷ (BCCDT) là bệnh lý huyết học ác tính hiếm gặp, chiếm khoảng 15-20% bạch cầu cấp ở trẻ em¹. Trong những thập niên gần đây, nhờ vào những tiến bộ trong phân tầng nguy cơ, hoá trị liệu và ghép tế bào gốc, tiên lượng bệnh BCCDT đã cải thiện hơn với xác suất sống toàn bộ (OS) có thể đạt đến 70% ở các quốc gia phát triển¹.

Cho đến nay, hoá trị liệu và ghép tế bào gốc vẫn đóng vai trò chủ lực trong điều trị BCCDT ở trẻ em. Tuy nhiên, điều trị hoá

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Đỗ Phương Anh
SĐT: 0903302093

Email: phamdophuonganh1995@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 24/9/2024

chất có nhiều độc tính và hiệu quả không tối ưu, đặc biệt đối với trường hợp bệnh tái phát kháng trị. Tỷ lệ tái phát kháng trị cao, khoảng 30-40%, cho thấy việc điều trị BCCDT là một thách thức¹. Cải thiện tiên lượng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhi đòi hỏi những phương pháp mới nhắm đúng vào cơ chế bệnh sinh và cá thể hoá điều trị. Với sự phát triển trong di truyền sinh học phân tử, sinh bệnh học của BCCDT được hiểu rõ hơn và liệu pháp nhắm trúng đích ra đời, được xem là triển vọng trong điều trị bệnh lý này nhờ khả năng tác động chọn lọc các thành phần liên quan đến quá trình tăng sinh và sống sót của tế bào u. Các thuốc như thuốc ức chế CD33, FLT3, BCL2 đã cho thấy hiệu quả và được chấp thuận trong điều trị BCCDT ở người lớn, làm tiền đề cho việc nghiên cứu liệu pháp này ở trẻ em. Bài viết này cung cấp thông tin tổng quan về cơ chế, hiệu quả và một số thử nghiệm lâm sàng sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích trong điều trị BCCDT ở trẻ em.

II. TỔNG QUAN VỀ BCCDT TRẺ EM VÀ ĐIỀU TRỊ KINH ĐIỂN

BCCDT là bệnh lý ác tính đơn dòng của hệ tạo máu với biểu hiện rất phong phú.

Bệnh phát sinh từ tế bào gốc tạo máu mang các đột biến gen dẫn đến sự tăng sinh quá mức nhưng không biệt hóa hoặc biệt hóa bất thường của tế bào non dòng tủy^{1,2}. Ngày càng có nhiều dữ liệu nghiên cứu di truyền trong BCCDT ở trẻ em, giúp mở rộng hiểu biết về đặc điểm sinh học của bệnh ở trẻ và sự khác biệt so với người lớn. Các bất thường thường gặp ở trẻ em là đột biến gen FLT3, NPM1, WT1, CEBPA và KIT; tái sắp xếp RUNX1, CBFβ, KMT2A; trisomy 8, mất nhiễm sắc thể Y. Trái ngược với người lớn, hầu hết bệnh nhi đều có bất thường về nhiễm sắc thể và chỉ có khoảng 20% có bộ nhiễm sắc thể bình thường. Trẻ mắc BCCDT có số lượng đột biến soma thấp hơn (5-6 so với 10-13). Tỷ lệ tái sắp xếp KMT2A ở trẻ em cao hẳn so với người lớn (38% so với 2%), với tỷ lệ mắc cao nhất ở trẻ sơ sinh (77%). Đột biến gen RAS, KIT và WT1 phổ biến ở trẻ em hơn. Ngược lại, các đột biến DNMT3A và TP53 thường thấy ở người lớn và hầu như rất hiếm ở bệnh nhi. Các bất thường phổ biến hơn ở người lớn là NPM1, đột biến gen liên quan đến phân cắt RNA (như SRSF2, DNMT3A, TET2) và IDH1/2. Đột biến gen FLT3 phân bố đều ở các nhóm tuổi³.

Bảng 3: Một số bất thường di truyền trong BCCDT ở trẻ em và tiên lượng của chúng^{2,3,4}

Bất thường di truyền	Tần suất	Tiên lượng
Đột biến gen CEBPA	4-9%	Tốt
t(15;17)(q24;q21); PML::RARA	5-10%	Tốt
t(8;21)(q22;q22); RUNX1::RUNX1T1	15%	Tốt
inv(16)(p13q22) hoặc t(16;16)(p13;q22); CBFβ::MYH11	10-15%	Tốt
Đột biến gen NPM1	4%	Tốt
t(16;21)(q24;q22); RUNX1::CBFA2T3	0,2%	Tốt
Tái sắp xếp 11q23/KMT2Ar	16-21%	Trung bình - xấu
Bộ nhiễm sắc thể phức tạp	8-17%	Xấu

Monosomy 5, del(5q)	1,2%	Xấu
Monosomy 7	3%	Xấu
Tái sắp xếp 11p15/NUP98r	3-5%	Xấu
Bất thường 12p13	4%	Xấu
inv(3)(q21q26.2) hoặc t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, EVI1(MECOM)	2%	Xấu
t(6;9)(p22;q34); DEK::NUP214	< 2%	Xấu
t(16;21)(p11;q22); FUS::ERG	0,4%	Xấu
inv(16)(p13q24); CBFA2T3::GLIS2	2-3%	Xấu
t(9;22)(q34;q11); BCR::ABL1	0.6%	Xấu
Đột biến gen FLT3-ITD	10-20%	Xấu
Đột biến gen WT1	10-15%	Xấu
Trisomy 8	10-14%	Đang bàn cãi
Đột biến gen FLT3-TKD	7%	Đang bàn cãi
Đột biến gen KIT	<5%	Đang bàn cãi

Điều trị BCCDT chủ yếu dựa vào hoá trị liệu đa tác nhân, gồm daunorubicin, idarubicin, mitoxantrone, cytarabine, etoposide, cladribine, fludarabine... Dị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là phương án duy nhất có khả năng chữa khỏi bệnh, đặc biệt ở những bệnh nhân (BN) nguy cơ cao. Kết quả điều trị từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỉ lệ trẻ đạt lui bệnh hoàn toàn (CR) là 80% và xác suất sống toàn bộ (OS) và xác suất sống không biến cố (EFS) lần lượt là 70% và 50%¹. Mặc dù đã cải thiện đáng kể so với trước đây, OS của trẻ mắc BCCDT vẫn thấp hơn hẳn so với bạch cầu cấp dòng lympho (OS > 90%)¹. Tỉ lệ tái phát cao và tỉ lệ các độc tính liên quan đến trị liệu cũng tương đối cao, ảnh hưởng đến sống còn của BN. Điều này cho thấy nhu cầu cấp thiết của việc phát triển các phương pháp điều trị mới, bổ sung cho các phác đồ điều trị kinh điển. Những tiến bộ trong hiểu biết về sinh bệnh học BCCDT đã mở ra cơ hội phát triển các liệu pháp nhắm trúng đích và cá thể hoá điều trị. Một ví dụ thành công là việc sử dụng all-trans retinoic acid và arsenic trioxide nhắm vào protein PML/RARα trong điều trị bệnh

BCCDT M3, đưa tỉ lệ sống còn của nhóm bệnh này đạt đến 80-90%¹. Hầu hết các loại thuốc mới được thử nghiệm đầu tiên ở BN BCCDT lớn tuổi vì đây là nhóm có tiên lượng xấu nhất. Một số thuốc như thuốc ức chế CD33, FLT3, BCL2 đã cho thấy hiệu quả và được chấp thuận trong điều trị BCCDT ở người lớn, làm tiền đề cho việc mở rộng thử nghiệm liệu pháp nhắm trúng đích cho trẻ em.

III. MỘT SỐ TIẾP CẬN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ BCCDT TRẺ EM

3.1. Liệu pháp miễn dịch

3.1.1. Kháng thể đơn dòng chống CD33

CD33 là một kháng nguyên bề mặt tế bào hiện diện ở hơn 80% BN BCCDT nhưng không hiện diện trên tế bào gốc tạo máu, khiến đây trở thành đích nhắm lý tưởng cho liệu pháp miễn dịch⁵. Gemtuzumab ozogamicin (GO) là kháng thể đơn dòng chống CD33 liên hợp với calicheamicin, một chất gây độc tế bào. Sau khi gắn với CD33, phức hợp này được đưa vào tế bào, calicheamicin hoạt động làm phá vỡ cấu trúc các DNA từ đó đưa tế bào vào chu trình chết

5. GO đã cho thấy hiệu quả giúp cải thiện giúp cải thiện rõ rệt EFS khi kết hợp cùng với hoá trị liệu chuẩn và được FDA chấp thuận cho điều trị BCCDT CD33+ ở BN mới chẩn đoán trên 1 tháng tuổi hoặc tái phát kháng trị trên 2 tuổi⁶. Thử nghiệm COG AAML0531 so sánh đối đầu hoá trị liệu chuẩn và hoá trị phối hợp với GO trên 1022 BN (từ 1 tháng đến 29,99 tuổi) BCCDT mới chẩn đoán. Sau thời gian theo dõi trung bình là 4,1 năm, nhóm điều trị với GO có nguy cơ tái phát thấp hơn đáng kể (32,8 so với 41,3%, $p=0,006$), EFS 3 năm cải thiện hơn (53,1% so với 46,9%, $p=0,04$) nhưng OS 3 năm không khác biệt (69,4% so với 65,4%, $p=0,39$). Phân tích dưới nhóm cho thấy sử dụng GO chỉ giúp cải thiện EFS ở BN nhóm nguy cơ thấp – trung gian mà không cho sự khác biệt về EFS cũng như OS ở BN nhóm nguy cơ cao. Bên cạnh đó, nghiên cứu không ghi nhận tăng nguy cơ tắc tĩnh mạch xoang gan ở nhóm sử dụng GO như các báo cáo trước đây⁷. Kết quả này dẫn đến quyết định đưa GO vào xương sống điều trị trong thử nghiệm lâm sàng sắp tới của COG (AAML1831), so sánh phác đồ cytarabine và daunorubicin chuẩn với CPX-351 (phức hợp liposomal cytarabine và daunorubicin, đã được FDA chấp thuận cho BN BCCDT mới chẩn đoán trên 1 tuổi)⁵.

3.1.2. Một số liệu pháp khác

Bên cạnh CD33, CD123 là một mục tiêu được quan tâm trong điều trị BCCDT. CD123 là tiểu thể alpha của thụ thể IL3, biểu hiện mạnh trên các tế bào bạch cầu cấp và ít thấy trên tế bào bình thường. Pivekimab sunirine (IMGN632) là kháng thể đơn dòng chống CD123 liên hợp với chất alkyl hoá DNA thế hệ mới đang được thử nghiệm dùng đơn trị hoặc kết hợp với venetoclax và/hoặc azacitidine cho BCCDT người lớn CD123+

và chuẩn bị được nghiên cứu trên trẻ em⁵. Kháng thể đơn dòng kép nhắm vào CD3 và CD123, khiến cho các tế bào T CD3+ nhận diện và tiêu diệt tế bào mang CD123, đang trong giai đoạn đầu nghiên cứu cho trẻ tái phát kháng trị^{5,6}. Liệu pháp CAR-T nhắm vào CD33 và CD123 cũng đang được nghiên cứu trong điều trị BCCDT trẻ em^{5,6}.

Mesothelin là một kháng nguyên biệt hoá u trên màng tế bào trung biểu mô, biểu hiện mạnh trên tế bào ung thư, ít trên tế bào bình thường và được tìm thấy ở 30% trẻ em mắc BCCDT. Kháng thể đơn dòng chống mesothelin liên hợp với chất gây độc maytansinoid DM4 (anetumab ravtansine) đã cho hiệu quả ức chế u trong điều trị ung thư tạng đặc. COG đang chuẩn bị thử nghiệm pha I sử dụng anetumab ravtansine trong điều trị BCCDT trẻ em tái phát kháng trị với mesothelin+ (COG AAML2011)⁵.

Gần đây, ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint inhibitors) trong điều trị ung thư đang được quan tâm. Kháng thể đơn dòng chống PD-1 như nivolumab và pembrolizumab cho hiệu quả trong điều trị ung thư tạng đặc và đang được nghiên cứu trong BCCDT người lớn tuy nhiên những thuốc này chưa được thử nghiệm trên trẻ em^{5,6}.

3.2. Thuốc ức chế tín hiệu tế bào

3.2.1. Thuốc ức chế FLT3

FLT3 là một trong những đột biến thường gặp trong bệnh BCCDT, mã hoá cho thụ thể tyrosine kinase (TKI) loại III, biểu hiện chủ yếu trên các tế bào tạo máu và đóng vai trò then chốt trong sự tăng sinh và sống sót của các tế bào. Đột biến gen FLT3 gồm 2 nhóm chính là đột biến nhân đoạn vùng cận màng FLT3-ITD và đột biến điểm hoặc mất đoạn vùng tyrosine kinase FLT3-TKD^{2,4}. Đột biến FLT3-ITD dẫn đến sự kích hoạt

liên tục hoạt tính kinase, thúc đẩy sự tăng sinh, sống sót và ức chế sự chết tế bào; chiếm khoảng 20% trẻ mắc BCCDT và thuộc nhóm nguy cơ cao với OS 25 – 30%^{2,6}. Trong khi đó, đột biến FLT3-TKD dường như không liên quan đến kết cục xấu⁴. Thuốc ức chế FLT3 ức chế thụ thể tyrosine kinase loại III đột biến dẫn đến ức chế phosphoryl hoá STAT5, bất hoạt các con đường sinh ung như Ras/Raf/MAPK và PI3K/Akt/mTOR, kết quả là ngăn chặn sự tăng sinh của tế bào u. Thuốc ức chế FLT3 gồm 2 thế hệ: thế hệ 1 có tác dụng trên nhiều kinase như FLT3, KIT, PDGFR, VEGF; thế hệ 2 đặc hiệu hơn trên hoạt động của FLT3. Bên cạnh đó, thuốc ức chế FLT3 còn được chia thành 2 nhóm: nhóm I có tác động lên cả FLT3-ITD và FLT3-TKD, nhóm II chỉ tác động đến FLT3-ITD⁴.

Sorafenib là thuốc ức chế FLT3 nhóm II thế hệ 1 được FDA công nhận cho điều trị carcinoma tế bào biểu mô thận. Ở người lớn, kết quả điều trị với sorafenib rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Thử nghiệm SORAML gồm người lớn dưới 60 tuổi mới mắc BCCDT cho thấy sorafenib giúp làm giảm rõ rệt EFS so với nhóm giả dược nhưng không có sự khác biệt về OS⁸. Khi nghiên cứu ở BN trên 60 tuổi, sorafenib lại cho thấy không có sự khác biệt về kết quả điều trị so với giả dược⁹. Ở trẻ em, điều trị với sorafenib cho kết quả khả quan. COG AAML1031 là thử nghiệm kết hợp sorafenib với hoá trị liệu chuẩn và duy trì sorafenib sau ghép cho trẻ mắc BCCDT mới chẩn đoán có đột biến FLT3-ITD với tỉ lệ alen > 0,4. Khi so sánh với dữ liệu lịch sử của COG, tỉ lệ CR sau tấn công cao hơn hẳn (sau tấn công 2: 91% so với 70%, p=0,007). Hơn nữa, EFS 3 năm cải thiện so với trước đây (57,5% so với 34,3%, p=0,007) và tỉ lệ tái phát giảm hơn hẳn khi

điều trị với sorafenib (18,2% so với 52,5%, p=0,006). Tuy nhiên, OS 3 năm lại không khác biệt có ý nghĩa (63,7% so với 54,1%, p=0,375)⁷.

Midostaurin, một chất ức chế FLT3 nhóm I thế hệ 1, là thuốc ức chế FLT3 đầu tiên được FDA chấp thuận điều trị đầu tay cho người lớn mắc BCCDT FLT3+. Thử nghiệm RATIFY cho thấy BN được điều trị kết hợp midostaurin với hoá trị liệu chuẩn có EFS và OS tốt hơn rõ rệt so với nhóm chỉ hoá trị đơn thuần¹⁰. Ở trẻ em, midostaurin đã lần đầu tiên được nghiên cứu sử dụng đơn độc cho trẻ tái phát kháng trị (gồm BCCDT FLT3+ và bạch cầu cấp dòng lympho có KMT2Ar). Tuy kết quả điều trị khá giới hạn với OS của nhóm BCCDT FLT3+ chỉ đạt 3,7 tháng, nghiên cứu cho thấy sử dụng midostaurin với liều 30mg/m²x2 lần/ngày là an toàn và nếu tăng liều đến 60mg/m²x2 lần/ngày thì 77% BN có độc tính không phải huyết học từ độ 3 trở lên¹¹. Nghiên cứu kết hợp midostaurin với hoá trị liệu chuẩn cho trẻ em mới chẩn đoán BCCDT FLT3+ đang được thực hiện.

Các chất ức chế FLT3 thế hệ 2 có tính chọn lọc FLT3 cao nên độc tính ngoài mục tiêu hạn chế hơn. Quizartinib đã được nghiên cứu qua thử nghiệm lâm sàng pha I, sử dụng kết hợp với hoá trị liệu cứu với cho trẻ mắc BCCDT tái phát kháng trị. Kết quả cho thấy thuốc dung nạp tốt, 3 trên 7 trẻ có đột biến FLT3-ITD đạt CR/Cri¹². Quizartinib đang được tiếp tục nghiên cứu trong điều trị BCCDT tái phát kháng trị. Gilteritinib là một chất ức chế FLT3 thế hệ 2 mạnh, chọn lọc cao. Bên cạnh ức chế FLT3, thuốc còn tác động đến AXL, một thụ thể tyrosine kinase thúc đẩy sự tăng sinh và sống sót của các tế bào BCCDT. Thử nghiệm lâm sàng pha III so sánh đơn trị gilteritinib với hoá trị liệu cứu

vớt trên người lớn mắc BCCDT tái phát kháng trị cho thấy nhóm gilteritinib có tỉ lệ CR/CRi cao hơn, OS trung bình và thời gian sống sau ghép tốt hơn¹³. Hiện nay, gilteritinib đã được FDA chấp thuận trong điều trị BCCDT người lớn tái phát kháng trị và sẽ được nghiên cứu phối hợp với hoá trị liệu chuẩn trong điều trị BCCDT trẻ em mới chẩn đoán (COG AAML1831).

3.2.2. Thuốc ức chế BCL-2

Họ protein BCL-2 rất quan trọng trong điều hoà tín hiệu nội ty thể của chu trình chết tế bào, trong đó protein BH3 đóng vai trò chủ đạo trong kích hoạt chu trình. Venetoclax là một chất tương tự BH3, gắn kết chọn lọc với BCL2 và đưa tế bào vào chu trình chết. Hiện nay, venetoclax kết hợp với thuốc khử methyl hoá azacitidine được xem là điều trị chuẩn cho người lớn BCCDT mới chẩn đoán hoặc tái phát kháng trị có thể trạng không phù hợp để hoá trị liệu liều cao⁴. Hiện nay, ở trẻ em, venetoclax đang được nghiên cứu trong điều trị BCCDT tái phát kháng trị. Kết quả thử nghiệm pha I VENAML gồm 38 bệnh nhi cho thấy venetoclax dung nạp tốt và cho tỉ lệ CR là 70% khi dùng kết hợp với cytarabine liều cao, có hoặc không có idarubicin¹⁴. Ngoài ra, một nghiên cứu hồi cứu dữ liệu trẻ bạch cầu cấp tái phát kháng trị điều trị với venetoclax và azacitidine cho thấy 48% trẻ BCCDT đạt MRD âm sau một đợt điều trị¹⁵.

3.2.3. Thuốc điều hoà ngoại gen và giảm methyl hoá

Chất giảm methyl hoá (hypomethylating agent – HMA) như decitabine và azacitidine ức chế hoạt động DNA methyltransferase, làm tăng biểu hiện các gen ức chế u và đưa tế bào vào chu trình chết. Ở người lớn, HMA cho hiệu quả khi kết hợp với venetoclax^{4,5}. Khi sử dụng đơn độc, thuốc có thể giúp cải

thiện thời gian sống nhưng không giúp kéo dài sự lui bệnh trong tuỷ xương. Ở trẻ em, vài báo cáo nhỏ lẻ cho thấy kết quả sử dụng HMA trong điều trị. Một báo cáo ghi nhận 3 trên 8 trẻ đạt CR khi điều trị với decitabine đơn độc. Một báo cáo sử dụng azacitidine kết hợp với fludarabine và cytarabine cho kết quả CR ở 7 trên 12 trẻ tái phát kháng trị⁶. Hiện nay, HMA đang được nghiên cứu sử dụng kết hợp với thuốc hoá trị liệu cho trẻ BCCDT mới chẩn đoán và tái phát kháng trị.

Histone deacetylase (HDAC) tham gia điều hoà ngoại gen bằng cách loại bỏ nhóm acetyl của protein histone làm cho nhiễm sắc chất ngưng tụ và giảm phiên mã. Ức chế HDAC dẫn đến tái cấu trúc nhiễm sắc chất trong các tế bào BCCDT, giảm biểu hiện các gen sửa chữa DNA, suy giảm CXCR4, ngừng chu kỳ tế bào và cuối cùng đưa tế bào vào chu trình chết^{4,5}. Những tác động này có tác dụng hiệp đồng với các thuốc hoá trị độc tế bào⁶. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng của thuốc ức chế HDAC tối ưu hơn khi sử dụng kết hợp với thuốc khác ví dụ như HMA⁶. Hai chất ức chế HDAC đang được nghiên cứu trong BCCDT là vorinostat và panobinostat. Panobinostat được sử dụng trong thử nghiệm pha I cho trẻ BCCDT tái phát kháng trị. Kết quả cho thấy có 8 trẻ (chiếm 47%) đạt CR và 6 trẻ đạt MRD âm⁴.

3.2.4. Thuốc nhắm vào tổ hợp KMT2A

Tái sắp xếp 11q23/KMT2A chiếm khoảng 15 – 20% BCCDT trẻ em và đa số liên quan đến kết cục xấu. DOL1 là một histone methyltransferase liên quan đến hoạt động sinh ung của tổ hợp KMT2A⁴. Nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy sử dụng chất ức chế DOL1 làm ức chế sự tăng sinh của tế bào u và thoái triển các tế bào bạch cầu cấp. Pinometostat là thuốc ức chế DOL1 đầu tiên được thử nghiệm trên trẻ em và người lớn

mắc BCCDT tái phát kháng trị nhưng kết quả sử dụng đơn trị không khả quan. Hiện nay, pinometostate kết hợp với azacitidine đang được nghiên cứu cho người lớn⁵. Một cách tiếp cận khác được quan tâm là ức chế sự liên kết giữa MLL và menin, một co-factor của phức hợp KMT2A, hoạt động như một histone methyltransferase điều hòa phiên mã các gen liên quan sinh bệnh bạch cầu cấp. Cho đến nay, nhiều chất ức chế menin phân tử nhỏ đã được phát triển trong đó VTP-60469 đã được đưa vào thử nghiệm lâm sàng cho người lớn⁵. Các chất ức chế menin chưa được thử nghiệm trên trẻ em.

3.2.5. Thuốc ức chế proteasome

Bortezomib là chất ức chế proteasome đã được sử dụng hiệu quả trong điều trị bệnh đa u tủy. Giả thuyết cho rằng bortezomib cũng có thể làm suy giảm hoạt động của các tế bào sinh bệnh bạch cầu cấp và làm tăng tác dụng của các thuốc hoá trị gây độc tế bào. Kết quả thử nghiệm trên trẻ BCCDT tái phát kháng trị COG AAML07P1 cho thấy bortezomib an toàn và dung nạp tốt khi dùng chung với hoá trị liệu. Tuy nhiên khi kết hợp với điều trị bước đầu cho trẻ mới chẩn đoán, bortezomib không giúp cải thiện EFS và OS trong khi làm tăng nguy cơ độc tính thần kinh ngoại biên¹⁶.

Bảng 4: Một số phương án điều trị mới trong BCCDT ở trẻ em⁶

Thuốc	Cơ chế	Vị trí trong điều trị BCCDT trẻ em
Gemtuzumab ozogamicin	Kháng thể đơn dòng chống CD33 liên hợp với calicheamicin	FDA chấp thuận cho điều trị BN mới chẩn đoán và tái phát kháng trị
Flotetuzumab	Kháng thể đơn dòng kép ái lực cao với CD123/CD3	Thử nghiệm pha I cho BN tái phát/kháng trị
Nivolumab	Kháng thể đơn dòng chống PD-1	Thử nghiệm pha I/II kết hợp với azacitidine cho BN tái phát/kháng trị
Decitabine	HMA, ức chế DNA methyltransferase	Hoàn tất thử nghiệm pha I cho BN tái phát/kháng trị Thử nghiệm pha II kết hợp với hoá trị cho BN mới chẩn đoán
Azacitidine	HMA, ức chế DNA methyltransferase	Thử nghiệm pha I/II cho BN tái phát/kháng trị Thử nghiệm pha II kết hợp với hoá trị cho BN mới chẩn đoán
Vorinostat	Ức chế histone deacetylase	Thử nghiệm pha I cho BN tái phát/kháng trị
Panobinostat	Ức chế histone deacetylase	Thử nghiệm pha I cho BN tái phát/kháng trị
Sorafenib	Ức chế TKI thế hệ 1 nhóm II: tác động trên FLT3-ITD và FLT3-TKD	Hoàn tất thử nghiệm pha III cho BN mới chẩn đoán FLT3-ITD+ tỉ lệ alen cao
Midostaurin	Ức chế TKI thế hệ 1 nhóm I: tác động trên đột biến FLT3 và KIT	Thử nghiệm pha II kết hợp với hoá trị cho BN mới chẩn đoán
Gilteritinib	Ức chế TKI thế hệ 2 nhóm I: tác động trên đột biến FLT3 và AXL	Thử nghiệm pha III kết hợp với hoá trị cho BN mới chẩn đoán

		Thử nghiệm pha I/II kết hợp với FLAG cho BN tái phát kháng trị
Quizartinib	Ức chế TKI nhóm II	Thử nghiệm pha I/II cho BN tái phát kháng trị
Venetoclax	Ức chế BCL-2	Thử nghiệm pha I/II cho BN tái phát kháng trị
CPX-351	Phức hợp liposomal của cytarabine và daunorubicin	Hoàn tất thử nghiệm pha I/II cho BN tái phát kháng trị Thử nghiệm pha III cho BN mới chẩn đoán
Atovaquone	Ức chế oxy hoá phosphoryl và kích hoạt STAT3	Thử nghiệm pha I kết hợp với hoá trị chuẩn
CD123 CAR-T	Tế bào T biến đổi gen nhắm đến và tiêu diệt tế bào BCCDT CD123+	Thử nghiệm pha I cho BN tái phát kháng trị
CD33 CAR-T	Tế bào T biến đổi gen nhắm đến và tiêu diệt tế bào BCCDT CD33+	Thử nghiệm pha I cho BN tái phát kháng trị

IV. KẾT LUẬN

Những nỗ lực tối ưu hoá hoá trị liệu liều cao và dị ghép tế bào gốc đã giúp tiên lượng của BCCDT ở trẻ em tốt hơn so với trước đây tuy vậy tỉ lệ bệnh tái phát, kháng trị vẫn còn cao. Liệu pháp điều trị nhắm trúng đích là phương án tiếp cận mới mang lại cơ hội cải thiện hơn nữa kết cục cho trẻ mắc BCCDT. Mở rộng hiểu biết về các đặc điểm di truyền và sinh bệnh học giúp cung cấp thêm những “đích nhắm” tiềm năng, làm cơ sở cho việc hướng đến cá thể hoá điều trị, tăng hiệu quả và giảm độc tính không mong muốn. Hiện nay, xem xét bổ sung GO và ức chế FLT3 vào phác đồ đã được xem là điều trị chuẩn cho một số trường hợp BCCDT. Các liệu pháp mới khác cần được nghiên cứu thêm để xác định tác dụng của chúng ở trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Reinhardt D, Antoniou E, Waack K.** Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Past, Present, and Future. *J Clin Med.* Jan 19 2022;11(3)doi:10.3390/jcm11030504
2. **Quessada J, Cucchini W, Saultier P, Loosveld M, Harrison CJ, Lafage-Pochitaloff M.** Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes (Basel).* Jun 17 2021;12(6)doi:10.3390/genes12060924
3. **Aung MMK, Mills ML, Bittencourt-Silvestre J, Keeshan K.** Insights into the molecular profiles of adult and paediatric acute myeloid leukaemia. *Mol Oncol.* Sep 2021;15(9): 2253-2272. doi:10.1002/1878-0261.12899
4. **Obszański P, Kozłowska A, Wańcowiat J, Twardowska J, Lejman M, Zawitkowska J.** Molecular-Targeted Therapy of Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Molecules.* Jun 18 2022;27(12)doi:10.3390/molecules27123911
5. **Chen J, Glasser CL.** New and Emerging Targeted Therapies for Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML). *Children (Basel).* Feb 10 2020;7(2)doi: 10.3390/children7020012
6. **Conneely SE, Stevens AM.** Acute Myeloid Leukemia in Children: Emerging Paradigms in Genetics and New Approaches to Therapy.

- Curr Oncol Rep. Jan 13 2021;23(2):16. doi:10.1007/s11912-020-01009-3
7. **Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, et al.** Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *J Clin Oncol.* Jun 20 2022;40(18):2023-2035. doi:10.1200/jco.21.01612
 8. **Röllig C, Serve H, Noppeney R, et al.** Sorafenib or placebo in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of the randomized controlled SORAML trial. *Leukemia.* Sep 2021;35(9): 2517-2525. doi:10.1038/s41375-021-01148-x
 9. **Serve H, Krug U, Wagner R, et al.** Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* Sep 1 2013;31(25):3110-8. doi:10.1200/jco.2012.46.4990
 10. **Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, et al.** Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia.* Sep 2021;35(9): 2539-2551. doi:10.1038/s41375-021-01179-4
 11. **Reinhardt D, Zwaan CM, Hoenekopp A, et al.** Phase II Study of Midostaurin + Chemotherapy in Pediatric Patients with Untreated, Newly Diagnosed, FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood.* 2019;134(Supplement_1):3835-3835. doi:10.1182/blood-2019-128043
 12. **Cooper TM, Cassar J, Eckroth E, et al.** A Phase I Study of Quizartinib Combined with Chemotherapy in Relapsed Childhood Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Clin Cancer Res.* Aug 15 2016;22(16): 4014-22. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-15-1998
 13. **Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al.** Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* Oct 31 2019;381(18):1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688
 14. **Karol SE, Alexander TB, Budhreja A, et al.** Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* Apr 2020;21(4):551-560. doi:10.1016/s1470-2045(20)30060-7
 15. **Trabal A, Gibson A, He J, et al.** Venetoclax for Acute Myeloid Leukemia in Pediatric Patients: A Texas Medical Center Experience. *Cancers (Basel).* Mar 26 2023;15(7)doi:10.3390/cancers15071983
 16. **Aplenc R, Meshinchi S, Sung L, et al.** Bortezomib with standard chemotherapy for children with acute myeloid leukemia does not improve treatment outcomes: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica.* Jul 2020;105(7):1879-1886. doi:10.3324/haematol.2019.220962

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ RMPV TRONG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN NGUYÊN PHÁT THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Đỗ Huyền Nga¹, Nguyễn Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ RMPV trên người bệnh u lympho không Hodgkin nguyên phát thần kinh trung ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 người bệnh u lympho không Hodgkin nguyên phát thần kinh trung ương điều trị phác đồ RMPV tại Bệnh viện K từ tháng 05/2019 đến tháng 05/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình 57 tuổi, giới nam chiếm 53,3%, chỉ số toàn trạng 0-1 (73,3%); dưới típ không tâm mầm chiếm 83,3%. Đánh giá cuối kì tỉ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn là 43,3%; tỉ lệ đạt đáp ứng 1 phần là 30,0%; tỉ lệ bệnh ổn định hoặc tiến triển là 13,3%; tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn chiếm 63,3%; tại thời điểm 3 năm tỷ lệ PFS là 70%, OS là 76,7%; đáp ứng với hóa trị là yếu tố có khả năng tiên lượng độc lập với PFS/OS. **Kết luận:** Phác đồ RMPV có hiệu quả cao kéo dài thời gian sống thêm cũng như an toàn cho người bệnh PCNSL.

Từ khóa: RMPV, U lympho nguyên phát thần kinh trung ương

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICACY OF RMPV REGIMEN IN TREATMENT OF PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

SĐT: 0915868288

Email: ncs29dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Objective: Evaluate the efficacy of RMPV regimen in PCNSL patients. **Research subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study on 30 PCNSL patients treated with RMPV regimen at K Hospital from May 2019 to May 2024. **Results:** Average age was 57 years old, male accounted for 53.3%, PS 0-1 (73.3%). The rate of multifocal brain tumors accounted for 73.3%; DLBCL subtype non-GCB accounted for 83.3%. At the end of treatment, the complete response rate was 43.3%; The partial response rate was 30.0%; The rate of stable or progressive disease was 13.3%; The proportion of patients experiencing side effects accounted for 63.3%; At 3 years, the PFS rate was 70%, OS rate was 76.7%; Response to chemotherapy is an independent prognostic factor for PFS/OS. **Conclusion:** RMPV regimen is highly effective in prolonging survival time as well as being safe for PCNSL patients.

Keywords: RMPV, Primary central nervous system lymphoma (PCNSL)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho nguyên phát thần kinh trung ương (Primary central nervous system lymphoma-PCNSL) là một biến thể hiếm gặp của u lympho không Hodgkin ngoài hạch^{3,2}, bệnh có thể biểu hiện ở não, màng não, mắt hay tủy sống mà không có bất kỳ biểu hiện toàn thân nào khác. PCNSL thường đáp ứng tốt với hóa trị và xạ trị nhưng có thời gian sống thêm tương đối ngắn khi so với các thể u lympho khác. Trong 10 năm qua, tỷ lệ mắc bệnh ngày càng tăng ở bệnh nhân trên 65

tuổi, và tỷ lệ mắc bệnh là 4,3 trên một triệu dân ở bệnh nhân 70 đến 79 tuổi.

Hầu hết thể bệnh của PCNSL là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (chiếm khoảng 95%), thuộc nhóm u lympho có độ ác tính cao, diễn tiến nhanh và nguy cơ tử vong cao với thời gian trung bình sống sót trung bình 1,5 tháng kể từ thời điểm khi chẩn đoán. Do PCNSL đáp ứng tốt với hoá xạ trị nên phẫu thuật chỉ có vai trò trong sinh thiết chẩn đoán. Xạ trị toàn bộ não giúp kéo dài thời gian sống khoảng 10 – 18 tháng, nhưng cùng với đó là những biến chứng muộn đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi, làm giảm chất lượng cuộc sống. Nếu được hóa xạ trị kết hợp thời gian sống trung bình sẽ tăng lên 42 tháng. Mặc dù có nhiều phác đồ hóa trị giúp kéo dài thời gian sống nhưng bệnh vẫn có nguy cơ tái phát và gây tử vong.

Methotrexate liều cao ($\geq 1,5\text{g/m}^2$) kết hợp với hóa trị có hiệu quả hơn trong việc kéo dài thời gian sống sót và nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân PCNSL⁵. Thuốc Rituximab điều trị trúng đích kháng nguyên CD20 có trên bề mặt tế bào lympho B đã góp phần kéo dài thời gian người bệnh sống thêm toàn bộ cho nhiều bệnh⁴. Các nghiên cứu của một số tác giả cho thấy điều trị PCNSL với phác đồ phối hợp RMPV mang lại hiệu quả cao. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ RMPV trong điều trị PCNSL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

30 người bệnh chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin nguyên phát thần kinh trung ương tế bào B lớn lan tỏa dựa vào mô bệnh học theo phân loại của WHO 2016 điều trị bước 1 bằng phác đồ RMPV tại Bệnh

viện K từ tháng 05/2019 đến tháng 05/2024. Tuổi ≥ 18 , chỉ có biểu hiện tại thần kinh trung ương, chưa điều trị toàn thân trước đó, không mắc các bệnh lý có chống chỉ định với hoá chất: nhồi máu cơ tim trong vòng 30 ngày, viêm cơ tim, suy tim với phân suất tống máu $<50\%$. Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp mắc bệnh đồng mắc nghiêm trọng (suy gan, suy thận, bệnh ung khác kèm theo,...), bệnh nhân có dị ứng, quá mẫn với thuốc nghiên cứu, bỏ điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K
- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 05/2019 đến tháng 05/2024.

- Cỡ mẫu: Thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân đảm bảo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu

- Quy trình nghiên cứu:

Người bệnh đánh giá đủ tiêu chuẩn điều trị được điều trị phác đồ RMPV (Rituximab 375mg/m² ngày 1; methotrexate 3500mg/m² ngày 2; procarbazine 100mg/m² ngày 1-7; vincristin 1,4mg/m² (tối đa 2,8mg) ngày 2, Qeucovorin mỗi 6 tiếng liều dựa vào nồng độ methotrexate trong máu từ ngày thứ 3 trở đi cho tới khi nồng độ methotrexate trong máu $< 0,01\mu\text{mol/L}$).

Đánh giá giữa kỳ sau 5 chu kỳ và cuối kỳ sau 7 chu kỳ hoá chất. Các bệnh nhân tiến triển được chỉ định xạ trị toàn não.

Trong quá trình điều trị người bệnh được sử dụng chống nôn granisetron 1 mg x 2 ống trước truyền hoá chất 30 phút. Truyền máu và các chế phẩm máu nếu cần thiết, điều trị kháng virus viêm gan B, C nếu có.

Độc tính của phác đồ được ghi nhận trong suốt quá trình điều trị, theo từng chu kỳ

mỗi 14 ngày dựa vào khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu

- Phương pháp thu thập số liệu: Theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên thăm khám người bệnh và bệnh án điều trị.

- Các thông tin thu thập: Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu, tác dụng không mong muốn được đánh giá dựa vào phân loại của NCI-CTCAE 5.0.

- Phân tích và xử lý số liệu: Số liệu được thu thập, phân tích và xử lý dựa vào phần mềm SPSS 20.0. Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ và các yếu tố liên quan, tỷ lệ, mức độ xuất hiện tác dụng không mong muốn trên hệ tạo

huyết và ngoài hệ tạo huyết trên tổng số chu kỳ điều trị hoá chất.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, 30 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, thời gian theo dõi trung vị 36 tháng, ngắn nhất 3 tháng, dài nhất 53 tháng. Tại thời điểm 3 năm tỷ lệ PFS là 70%, OS là 76,7%. Tổng số chu kỳ điều trị là 182 chu kỳ. Tất cả các bệnh nhân được dùng liệu hóa trị 100%.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm (n=30)		Giá trị
Tuổi trung bình (tối thiểu-tối đa)		57,06 ± 8,92 (35-77)
Giới	Nam	16 (53,3)
	Nữ	14 (46,7)
BMI		22,26 ± 2,59 (17,78 – 29,52)
PS	0	6 (20,0)
	1	16 (53,3)
	2	8 (26,7)
Triệu chứng B		2 (6,7)
Dưới nhóm DLBCL	Típ không tâm mầm	25 (83,3)
	Típ tâm mầm hoặc không xác định	5 (16,7)

Nhận xét: Tuổi trung bình 57 tuổi, nam giới chiếm 53,3%, chỉ số toàn trạng 0-1 (73,3%); dưới típ không tâm mầm chiếm 83,3%.

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng giữa kì và cuối kì

Đáp ứng (n=30)	Giữa kì	Cuối kì
Hoàn toàn	6 (20,0)	13 (43,3)
Một phần	16 (53,3)	9 (30,0)
Ổn định	4 (13,3)	4 (13,3)
Tiến triển	4 (13,3)	4 (13,3)

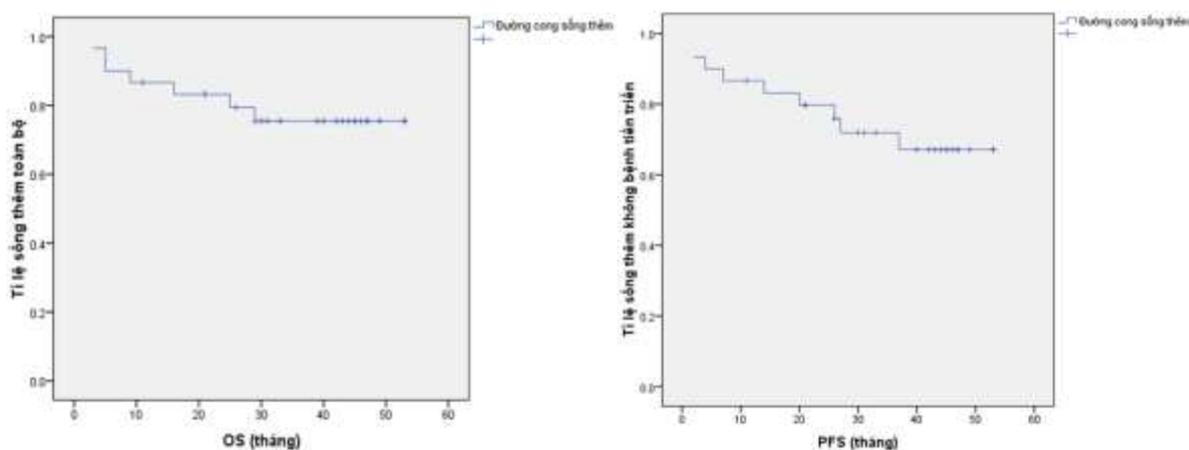
Nhận xét: Khi đánh giá giữa kì tỉ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn của phác đồ RMPV là 20%; tỉ lệ đạt đáp ứng 1 phần là 53,3%; tỉ lệ bệnh ổn định hoặc tiến triển là 13,3%. Khi đánh giá cuối kì tỉ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn là 43,3%; tỉ lệ đạt đáp ứng 1 phần là 30,0%; tỉ lệ bệnh ổn định hoặc tiến triển là 13,3%.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn theo bệnh nhân

Tác dụng không mong muốn	R MPV (n=30)
Tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn	19 (63,3)
Tăng men gan	11 (36,7)
Độ 1	5 (16,7)
Độ 2	4 (13,3)
Độ 3	2 (6,7)
Độ 4	0
Suy thận cấp	6 (20,0)
Độ 1	5 (16,7)
Độ 2	1 (3,3)
Độ 3 trở lên	0
Hạ bạch cầu trung tính độ 3 trở lên	4 (13,3)
Độc tính thần kinh	0
Độc tính đường tiêu hóa (ôn, tiêu chảy, loét niêm mạc đường tiêu hóa)	5 (16,7)
Độc tính da liễu (ban da)	2 (6,7)
Viêm phổi	2 (6,7)

Nhận xét: Kết quả tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn chiếm 63,3%; tỉ lệ gặp tăng men gan chiếm 36,7% trong đó độ 3 chỉ chiếm 6,7%; tỉ lệ gặp suy thận cấp chiếm 20% không có bệnh nhân nào suy thận

độ 3 trở lên; tỉ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3 trở lên 13,3%; có 16,7% gặp độc tính đường tiêu hóa, 6,7% gặp độc tính da; có 6,7% bệnh nhân bị viêm phổi trong quá trình điều trị.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 05/2019 đến tháng 05/2024, 30 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, thời gian theo dõi trung vị 36 tháng, ngắn nhất 3 tháng, dài nhất 53 tháng. Tại thời điểm 3 năm tỷ lệ PFS là 70%, OS là 76,7%.

Bảng 4. Phân tích mô hình hồi quy COX các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS)

	Hệ số hồi qui	P	Tỉ suất chênh (HR)	95% khoảng tin cậy	
				Giới hạn dưới	Giới hạn trên
Phân loại tuổi <60 và ≥ 60	-0,469	0,571	0,625	0,123	3,178
Phân loại giải phẫu bệnh (típ không tâm mầm vs típ tâm mầm hoặc không xác định)	-0,005	0,996	0,995	0,168	5,900
Phân loại đáp ứng (có đáp ứng và không có đáp ứng)	-1,645	0,037	0,193	0,041	0,905
Phân loại PS (0 và ≥1)	0,910	0,404	2,484	0,293	21,025
Phân loại biến chứng (không và có)	0,868	0,308	2,383	0,449	12,645

Bảng 5. Phân tích mô hình hồi quy COX các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

	Hệ số hồi qui	P	Tỉ suất chênh (HR)	95% khoảng tin cậy	
				Giới hạn dưới	Upper
Phân loại tuổi <60 và ≥ 60	-1,038	0,262	0,354	0,058	2,168
Phân loại giải phẫu bệnh (típ không tâm mầm và típ tâm mầm hoặc không xác định)	1,472	0,231	4,359	0,391	48,556
Phân loại đáp ứng (có đáp ứng và không đáp ứng)	-1,943	0,028	0,143	0,025	0,808
Phân loại PS (0 và ≥1)	0,827	0,470	2,286	0,243	21,493
Phân loại biến chứng (không và có)	1,671	0,146	5,320	0,559	50,591

Nhận xét: Khi phân tích mô hình hồi qui COX giữa thời gian sống thêm toàn bộ/ thời gian sống thêm không bệnh và các yếu tố liên quan chúng tôi thấy yếu tố đáp ứng với hóa trị có khả năng tiên lượng độc lập cho PFS/OS với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung

Tuổi trung bình 57 tuổi, giới nam chiếm 53,3%; chỉ số toàn trạng 0-1 (73,3%); dưới típ không tâm mầm chiếm 83,3%. Kết quả của chúng tôi tương đương với tác giả Omuro¹.

Hiệu quả phác đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi đánh giá giữa kì tỉ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn của phác đồ RMPV là 20%; tỉ lệ đạt đáp ứng 1 phần là 53,3%; tỉ lệ bệnh ổn định hoặc tiến triển là 13,3%. Khi đánh giá cuối kì tỉ lệ đạt

đáp ứng hoàn toàn là 43,3%; tỉ lệ đạt đáp ứng 1 phần là 30,0%; tỉ lệ bệnh ổn định hoặc tiến triển là 13,3%. Tỉ lệ đáp ứng trong phác đồ của chúng tôi tương đương với tác giả Omuro¹, Patrick G. Morris⁶.

Tác dụng không mong muốn

Phác đồ RMPV bao gồm methotrexate liều cao có nhiều tác dụng phụ tiềm ẩn liên quan tới liều lượng thuốc, thời gian truyền, và thời gian thuốc tồn lưu trong cơ thể. Trong nghiên cứu của chúng tôi thu được kết quả tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn chiếm 63,3%; tỉ lệ gặp tăng men gan chiếm 36,7% trong đó độ 3 chỉ chiếm 6,7%; tỉ lệ gặp suy thận cấp chiếm 20% không có bệnh nhân nào suy thận độ 3 trở lên; tỉ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3 trở lên 13,3%; có 16,7% gặp độc tính đường tiêu hóa, 6,7% gặp độc tính da; có 6,7% bệnh nhân bị viêm phổi trong quá trình điều trị. Các bệnh nhân

gặp tác dụng phụ tăng men gan đều được điều trị bổ gan uống hoặc truyền và trở lại bình thường sau khoảng 1 tuần. Các bệnh nhân gặp suy thận cấp đều được điều trị lợi tiểu + truyền dịch và hồi phục sau khoảng 1-2 tuần. Các bệnh nhân gặp độc tính đường tiêu hóa như nôn, loét miệng, tiêu chảy đều ổn định trong vòng 1 tuần. Có 2 bệnh nhân gặp viêm phổi trong đó 1 bệnh nhân có đồng mắc tăng huyết áp, đái tháo đường diễn biến nặng và tử vong do viêm phổi bội nhiễm nặng. Như vậy cần theo dõi sát các bệnh nhân để phát hiện và giải quyết sớm biến chứng đặc biệt là viêm phổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với tác giả Omuro¹.

Thời gian sống thêm và các yếu tố liên quan

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 05/2019 đến tháng 05/2024, 30 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, thời gian theo dõi trung vị 36 tháng, ngắn nhất 3 tháng, dài nhất 53 tháng. Tại thời điểm 3 năm tỷ lệ PFS là 70%, OS là 76,7%. Kết quả này tương đương với tác giả Omuro¹.

Khi phân tích mô hình hồi qui COX giữa thời gian sống thêm không bệnh và các yếu tố liên quan chúng tôi thấy yếu tố đáp ứng với hóa trị có khả năng tiên lượng độc lập với $p < 0,05$. Các bệnh nhân đáp ứng với hóa trị hoặc bệnh ổn định sẽ có thể được điều trị duy trì bằng methotrexate trong vòng 1 năm hoặc xạ trị toàn não hoặc tiến tới ghép tế bào gốc tự thân có thể kiểm soát được bệnh và duy trì đáp ứng kéo dài. Các bệnh nhân tiến triển trong quá trình điều trị sẽ được xạ trị toàn não hoặc đổi phác đồ hóa chất khác.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ RMPV có hiệu quả điều trị PCNSL cao với PFS-3 năm là 70%, OS-3 năm là 76,7% và an toàn với người bệnh. Việc sử dụng và triển khai điều trị phác đồ RMPV tại các cơ sở y tế là phù hợp và cấp

thiết.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo, phòng Kế hoạch tổng hợp, khoa Nội hệ tạo huyết bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Antonio Omuro.** R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;1403–1410.
2. **Bhagavathi S, Wilson JD.** Primary central nervous system lymphoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. Nov 2008; 132(11): 1830-4. doi:10.5858/ 132.11.1830
3. **Choi YS.** Recent advances in the management of primary central nervous system lymphoma. *Blood research*. Jul 31 2020; 55(S1): S58-s62. doi:10.5045/br.2020.S010
4. **Fu J, Ma X.** High-dose methotrexate combined with rituximab improves the survival rate of patients with primary central nervous system lymphoma. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. Mar-Apr 2021;26(2):366-372.
5. **Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al.** German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Annals of neurology*. Feb 2002;51(2):247-52. doi:10.1002/ana.10102
6. **Patrick G. Morris.** Rituximab, Methotrexate, Procarbazine, and Vincristine Followed by Consolidation Reduced-Dose Whole-Brain Radiotherapy and Cytarabine in Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: Final Results and Long-Term Outcome. *J Clin Oncol*. 2013:3971–3979.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA THỂ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG NGUYÊN PHÁT BẰNG R-METHOTREXATE LIỀU CAO TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019 - 2023

Nguyễn Lan Phương¹, Vũ Đức Bình¹, Hoàng Thị Nhung¹,
Trần Thị Vân Quỳnh¹, Lê Quang Chiêm¹, Võ Thị Thanh Bình¹,
Phạm Hải Yến¹, Lê Thị Thắm¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa thể thần kinh trung ương nguyên phát bằng R-Methotrexate liều cao và mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với thời gian sống thêm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 64 bệnh nhân được chẩn đoán U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20+ thể thần kinh trung ương nguyên phát điều trị bằng phác đồ methotrexate liều cao (HD-MTX 8g/m²) phối hợp Rituximab tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ T1/2019 đến T12/2023.

Kết quả: Nghiên cứu thực hiện trên 64 BN với độ tuổi trung bình là 54,9, đa số BN dưới 60 tuổi. Tỷ lệ đáp ứng chung sau 3 và 6 chu kỳ điều trị lần lượt là 70,3% và 88,3%. Nhóm BN dưới 60 tuổi có tỷ lệ đáp ứng chung cao hơn nhóm BN trên 60 tuổi. Nhóm BN có BCL2 dương tính có tỷ lệ đáp ứng chung thấp hơn nhóm BCL2 âm tính. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng thường gặp buồn nôn/nôn 85,9% (độ 1-2), mệt mỏi 51,6%, chán ăn 53,1%, tổn thương niêm mạc

15,6%. Độc tính huyết học hay gặp nhất là giảm Hb và BCTT, giảm TC chỉ gặp tỷ lệ nhỏ, chủ yếu giảm độ 1 và độ 2. Độc tính ngoài huyết học gặp tăng GOT/GPT (42,2%), tăng creatinine (18,8%). Tỷ lệ OS tại thời điểm 24 tháng là 75,5%, 36 tháng là 60,9%. OS ước tính là 45,45 ± 3,76 tháng. Tỷ lệ PFS tại thời điểm 24 tháng là 62,5%, 36 tháng là 45,2%. PFS ước tính là 22,80 ± 3,55 tháng. Nhóm BN có chỉ số B2M tăng, tuổi > 60, có dấu ấn BCL2 dương tính và có biểu hiện 2 dấu ấn/3 dấu ấn (BCL2, BCL6, MYC) trên hóa mô miễn dịch có thời gian OS và PFS thấp hơn đáng kể so với nhóm BN còn lại.

Từ khóa: u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa, nguyên phát thể thần kinh trung ương, kết quả điều trị, tác dụng không mong muốn, thời gian sống thêm.

SUMMARY

TREATMENT RESULTS OF DIFFUSE LARGE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA WITH PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT USING HIGH-DOSE R-METHOTREXATE AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION 2019 - 2023

Objective: To evaluate the treatment outcomes of non-Hodgkin's lymphoma with diffuse large B-cell involvement of the central

¹ Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Vân Quỳnh
SĐT: 0376384664

Email: tranvanquynh1101@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

nervous system using high-dose R-Methotrexate chemotherapy and its correlation with prognostic factors.

Subjects and method: 64 patients diagnosed with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma with central nervous system (CNS) involvement, treated with high-dose Methotrexate chemotherapy (HD-MTX 8g/m²) combined with Rituximab at the Institute of Hematology and Blood Transfusion from December 2019 to December 2023.

Results: Study conducted on 64 patients with an average age of 54.9 years, with the majority being under 60 years of age. The overall response rate after 3 treatment cycles was 70.3%; after 6 cycles, it was 88.3%. Patients under 60 years of age had a higher overall response rate than those over 60. Patients with positive BCL2 expression had a lower overall response rate compared to those with negative BCL2 expression. Common clinical adverse effects included nausea/vomiting in 85.9% (grade 1-2), fatigue in 51.6%, loss of appetite in 53.1%, and mucosal damage in 15.6%. The most common hematological toxicities were anemia and neutropenia, while thrombocytopenia was observed at a lower rate, mostly at grades 1 and 2. Non-hematological toxicities included elevated GOT/GPT (42.2%) and increased creatinine levels (18.8%). The overall survival (OS) rate at 24 months was 75.5%, and at 36 months it was 60.9%. The estimated OS was 45.45 ± 3.76 months. The progression-free survival (PFS) rate at 24 months was 62.5%, and at 36 months it was 45.2%. The estimated PFS was 22.80 ± 3.55 months. Patients with elevated B2M, age > 60 years, multiple tumors, positive BCL2 expression, and double-expressor/triple-expressor status on immunohistochemistry had significantly lower OS and PFS compared to the remaining patients.

Keywords: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma, Primary CNS lymphoma, treatment outcomes, adverse effects, survival time.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho nguyên phát ở hệ thống thần kinh trung ương (PCNSL) là khối u ác tính của tế bào lympho khu trú ở hệ thần kinh trung ương mà không có bằng chứng của u lympho nguyên phát ở hệ thống hạch và vị trí ngoài hạch khác tại thời điểm chẩn đoán, được giới hạn ở nhu mô não, màng não. PCNSL là một biến thể hiếm gặp của u lympho không Hodgkin ngoài hạch, chiếm tỷ lệ dưới 1% của u lympho không Hodgkin, khoảng 4% số bệnh nhân PCNSL mới được chẩn đoán¹. Hầu hết các PCNSL là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL; 90%) và hiếm khi là u lympho tế bào Burkitt hoặc tế bào T.²

Methotrexate liều cao (HD-MTX) có thể thâm nhập qua hàng rào máu não, và là thành phần chính của tất cả các phác đồ phối hợp điều trị PCNSL cho đến thời điểm hiện tại.³ Tại Việt Nam có rất ít nghiên cứu về điều trị bệnh u lympho không Hodgkin thể thần kinh trung ương nguyên phát, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị PCNSL - DLBCL bằng R-MTX liều cao và mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với thời gian sống thêm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiền cứu.

- Chọn mẫu thuận tiện

2.2. Đối tượng nghiên cứu: 64 BN được chẩn đoán PCNSL - DLBCL điều trị bằng phác đồ R- HD-MTX (8g/m²) tại viện Huyết

học - Truyền máu Trung ương từ T1/2019 đến T12/2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: tuổi > 16, thời gian nhập viện từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2023, Được chẩn đoán xác định PCNSL-DLBCL và được điều trị bằng phác đồ R - MTX 8g/m² (theo hướng dẫn của NCCN version 1.2019), được đánh giá đáp ứng sau 3 chu kì và sau 6 chu kì điều trị.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Đặc điểm tuổi

Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán: 54,9 ± 11,2 tuổi, đa số BN dưới 60 (68,8%).

3.1.2. Triệu chứng lâm sàng trước chẩn đoán

Bảng 3.1. Đặc điểm kích thước u

Vị trí tổn thương	Số BN (n = 64)	Tỷ lệ (%)
1 vị trí	48	75
Nhiều vị trí (≥ 2)	16	25
Tổng	64	100

- Chủ yếu gặp tổn thương tại 1 vị trí (chiếm 75%), thường gặp ở bán cầu đại não (51,6%).

- Có 25% BN có tổn thương nhiều vị trí, thường có tổn thương màng não phối hợp với các tổn thương vị trí khác trong não. Vị trí u

gặp nhiều nhất là thùy trán, thùy thái dương, thùy đỉnh. Ít gặp ở thùy chẩm, tiểu não, thân não.

3.1.3. Chỉ số tiên lượng theo thang điểm MSKCC

Bảng 3.2. Phân bố nhóm nguy cơ theo thang điểm MSKCC (N=64)

Điểm MSKCC	Nhóm nguy cơ	Số BN (%)
1	Nguy cơ thấp	15 (23,4%)
2	Nguy cơ TB	24 (37,5%)
3	Nguy cơ cao	25 (39,1%)

Đa số BN xếp nhóm nguy cơ cao và nguy cơ TB (39,1% và 37,5%) với điểm MSKCC 2-3 điểm. Nhóm nguy cơ thấp với điểm MSKCC 01 điểm chiếm 23,4%.

3.2. Kết quả điều trị và các tác dụng không mong muốn

3.2.1. Đáp ứng chung sau điều trị



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đáp ứng chung sau điều trị

Có 64 BN được dùng đủ liều R-MTX 8g/m². Chỉ có 1 BN phải giảm 25% liều MTX so với liều chuẩn do BN có tăng men gan GOT, GPT trên 3 lần bình thường. Có 34 BN có điều kiện tiếp tục điều trị đủ 6 chu kỳ.

- Đánh giá đáp ứng sau 3 đợt điều trị: tỷ lệ đáp ứng chung đạt 70,3% (ĐUHT 34,4%; ĐUMP 35,9%). Có 28,1% BN bệnh ổn

định/tiến triển. Chỉ có 1 BN tử vong sau điều trị do nhiễm khuẩn (chiếm 1,6%).

- Đánh giá sau 6 đợt điều trị: tỷ lệ đáp ứng chung tăng lên 88,3% (ĐUHT 67,6%; ĐUMP 20,7%). Số BN bệnh ổn định/tiến triển sau điều trị là 8,8%. Có 1 BN tử vong.

3.2.2. Mối liên quan của một số yếu tố với kết quả điều trị

Bảng 3.3. Liên quan giữa các yếu tố với đáp ứng điều trị sau 3 đợt

Đặc điểm chung		Sau 3 đợt điều trị (n = 64)					p
		ĐUHT	ĐUMP	Ổn định	Tiến triển	Tử vong	
Nhóm tuổi	≤ 60	17 (26,6%)	14 (21,8%)	8 (12,5%)	5 (7,8%)	0	> 0,05
	> 60	5 (7,8%)	9 (14,1%)	3 (4,7%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)	
Kích thước u	< 5cm	20 (31,5%)	13 (20,2%)	9 (14,1%)	7 (10,9%)	1 (1,6%)	< 0,05
	≥ 5cm	2 (3,1%)	10 (15,5%)	2 (3,1%)	0	0	
Nguy cơ	Thấp	6 (9,4%)	6 (9,4%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)	0	> 0,05
	TB	8 (12,5%)	7 (10,9%)	6 (9,4%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)	
	Cao	8 (12,5%)	10 (15,5%)	3 (4,7%)	4 (6,3%)	0	
BCL2	Dương	9 (14,2%)	18 (28,1%)	7 (10,9%)	5 (7,8%)	1 (1,6%)	< 0,05
	Âm	13 (20,2%)	5 (7,8%)	4 (6,3%)	2 (3,1%)	0	
Biểu hiện 2 dấu ấn		5 (7,6%)	11 (17,2%)	6 (9,4%)	4 (6,3%)	1 (1,6%)	> 0,05
Biểu hiện 3 dấu ấn		3 (4,7%)	3 (4,7%)	1 (1,6%)	0	0	
Không có 2 hoặc 3 dấu ấn		14 (21,7%)	9 (14,2%)	4 (6,3%)	3 (4,7%)	0	

- Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 3 đợt hóa chất theo các nhóm: tuổi, phân nhóm nguy cơ theo MSKCC, biểu hiện 2 hoặc 3 dấu ấn (BCL2, BCL6, MYC)

- Kích thước u, nhóm BN có BCL2 dương tính có mối liên quan với đáp ứng điều trị (p < 0,05). Nhóm BN có kích thước u < 5cm và BCL2 âm tính có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm có kích thước u ≥ 5cm và BCL2 dương tính

Bảng 3.4. Liên quan giữa các yếu tố với đáp ứng điều trị sau 6 đợt

Đặc điểm chung		Sau 6 đợt (n =34)					p
		ĐUHT	ĐUMP	Ổn định	Tiến triển	Tử vong	
Nhóm tuổi	≤60	19 (56%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	0	> 0,05
	> 60	4 (11,8%)	4 (11,8%)	0	1 (2,9%)	1 (2,9%)	
Kích thước u	< 5cm	18 (53,1%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	0	> 0,05
	≥ 5cm	5 (14,7%)	4 (11,8%)	0	1 (2,9%)	1 (2,9%)	
Nguy cơ	Thấp	4 (11,8%)	3 (8,8%)	0	0	0	> 0,05
	TB	8 (23,7%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	0	
	Cao	11 (32,4%)	3 (8,8%)	0	1 (2,9%)	1 (2,9%)	

BCL2	Dương	12 (35,3%)	5 (14,7%)	0	2 (5,9%)	1 (2,9%)	> 0,05
	Âm	11 (32,4%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	0	0	
Biểu hiện 2 dấu ấn		5 (14,7%)	3 (8,8%)	0	2 (5,9%)	1 (2,9%)	> 0,05
Biểu hiện 3 dấu ấn		3 (8,8%)	2 (5,9%)	0	0	0	
Không có 2 hoặc 3 dấu ấn		15 (44,2%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	0	0	

- Sau 6 đợt hóa chất tỷ lệ ĐUHT cao hơn ở nhóm tuổi < 60, kích thước u <5cm, BCL2 âm tính, không có biểu hiện 2 hoặc 3 dấu ấn. Tuy nhiên khi so sánh tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 6 đợt hóa chất theo các nhóm: tuổi, kích

thước u, phân nhóm nguy cơ theo MSKCC, kết quả chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.3. Tác dụng phụ khi điều trị

Tác dụng phụ trên lâm sàng

Bảng 3.5. Tác dụng phụ trên lâm sàng sau điều trị

Tác dụng phụ	Số BN	Tỷ lệ (%)
Buồn nôn/Nôn (độ 1-2)	55	85,9
Chán ăn	34	53,1
Mệt mỏi	33	51,6
Giảm cân	20	31,3
Sạm da (mức độ nhẹ)	10	15,6
Tổn thương niêm mạc (độ 1-2; độ 3)	10 (8; 2)	15,6 (12,5; 3,1)
Nhiễm trùng	2	3,1
Tiêu chảy	1	1,6

- Đa số BN có triệu chứng buồn nôn/nôn mức độ nhẹ đến trung bình chiếm 85,9%. Chiếm tỷ lệ cao BN thấy mệt mỏi (51,6%), chán ăn (53,1%) khi hóa trị. Giảm cân gặp 31,3% BN, thường là BN lớn tuổi. Sạm da mức độ nhẹ gặp 15,6%. Tổn thương niêm mạc 15,6%, chủ yếu ở mức độ 1-2 (chiếm 12,5%). Một số ít BN gặp tình trạng nhiễm trùng (3,1%), tiêu chảy (1,6%).

Tác dụng phụ trên huyết học

- Độc tính huyết học ghi nhận thường gặp nhất là giảm Hb (21,9%) và BCTT (21,9%), đa số giảm độ 1 và độ 2, chỉ 1/64 (chiếm 1,6%) BN giảm BCTT độ 3 sau điều trị hóa chất.

Tác dụng phụ ngoài huyết học

Bảng 3.6. Tác dụng phụ ngoài huyết học sau điều trị

	Tăng creatinin	Tăng GOT	Tăng GPT
Độ 1	9 (14,1%)	19 (29,7%)	13 (20,3%)
Độ 2	3 (4,7%)	8 (12,5%)	14 (21,9%)
Độ 3	0	8 (12,5%)	12 (18,8%)
Độ 4	0	0	0

- Tăng creatinine gặp chủ yếu độ 1 và độ 2, chiếm 18,8%.

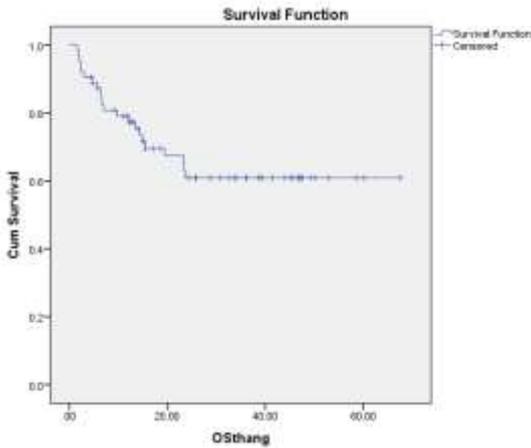
- Tăng GOT/GPT gặp ở 27BN, chủ yếu ở

độ 1, 2 (chiếm 42,2%), tăng GOT độ 3 gặp 8 BN (chiếm 12,5%) và tăng GPT độ 3 gặp 12BN (18,8%) thường ở chu kỳ đầu tiên, chủ

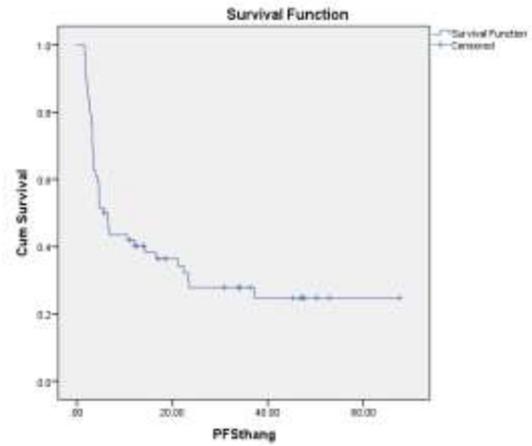
yếu trên BN có bệnh viêm gan B, viêm gan C.

3.3. Thời gian sống thêm sau điều trị

3.3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không bệnh (PFS)



Biểu đồ 3.2. Thời gian OS



Biểu đồ 3.3. Thời gian PFS

- Tỷ lệ OS 24 tháng là 75,5%, 36 tháng là 60,9%. OS ước tính: $45,45 \pm 3,76$ tháng (95% CI).

PFS ước tính là $22,80 \pm 3,55$ tháng (95% CI).

- Tỷ lệ PFS 24 tháng là 62,5%, 36 tháng là

3.3.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố và thời gian sống thêm

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa một số yếu tố và thời gian sống thêm

		OS trung bình tháng (95%CI)	P	PFS trung bình tháng (95%CI)	P
LDH	Tăng	36,4 (18,7-54,1)	0,14	27,7 (10,6-44,9)	0,79
	BT	42,9 (36,1-49,8)		18,6 (13,1-24,1)	
B2M	Tăng	18,1 (9,7-26,6)	0,005	4,4 (2,5-6,2)	0,001
	BT	49,9 (42,2-57,7)		28,4 (20,1-36,8)	
BCL2	Dương	29,3 (22,9-35,7)	0,04	13,1 (7,8-18,3)	0,01
	Âm	54,5 (44,5-64,6)		36,2 (23,7-48,7)	
Biểu hiện 2 dấu ấn		28,6 (21,1-36,1)	0,12	11,6 (5,2-18,1)	0,04
Biểu hiện 3 dấu ấn		24,4 (12,4-36,4)		16,9 (9,5-24,5)	
Không có 2 hoặc 3 dấu ấn		54,2 (44,6-63,7)		31,6 (20,4-42,7)	

- Mối liên quan giữa LDH và thời gian sống thêm chưa thấy có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$

- Nhóm BN có chỉ số B2M tăng, BCL2 dương có thời gian OS và PFS thấp hơn đáng kể so với nhóm BN có chỉ số B2M bình

thường, kết quả có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Nhóm có biểu hiện 2 hoặc 3 dấu ấn trên hóa mô miễn dịch có thời gian OS, PFS ngắn hơn nhóm BN không có biểu hiện 2 hoặc 3 dấu ấn. Trong đó PFS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

4.1.1. Đặc điểm tuổi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán bệnh là $54,9 \pm 11,2$ tuổi (trung vị là 57), BN lớn tuổi nhất 71 tuổi và trẻ nhất 20 tuổi, đa số dưới 60 tuổi (68,8%) tương đồng với các nghiên cứu trên của các tác giả Hoàng Thị Thúy Hà⁶ và Ferreri⁴.

4.1.2. Triệu chứng lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi với 64 BN, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là đau đầu, chiếm 75% số BN. Rối loạn tri giác ở các mức độ khác nhau: lú lẫn, lơ mơ, và hôn mê khá thường gặp chiếm 29,7%. Các triệu chứng thần kinh khu trú như liệt nửa người (51,2%) và liệt dây thần kinh sọ (21,9%) cũng phổ biến. Các triệu chứng khác của u não, như rối loạn thăng bằng, rối loạn cảm giác, giảm thị lực, và mất ngôn ngữ gặp ở một số BN. Triệu chứng B rất hiếm gặp, chỉ gặp ở 3/64 BN (4,7%), có thể thấy rằng đây là nhóm bệnh lý u lympho ngoài hạch nên sự tiến triển của PCNSL khá nhanh và BN thường đến khám vì những triệu chứng

thần kinh hơn là các triệu chứng toàn thân; tương đồng với nghiên cứu của Ferreri, triệu chứng B hiếm gặp chỉ khoảng 2% trường hợp⁵ và Hoàng Thị Thúy Hà chỉ có 3/57 BN có triệu chứng B.⁶

Nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp tổn thương tại 01 vị trí (48 BN, 75%), thường gặp ở bán cầu đại não 33 BN (51,6%). 16 BN còn lại tổn thương nhiều vị trí (25%), thường có tổn thương màng não phối hợp với các tổn thương vị trí khác trong não, tương tự nghiên cứu của Hoàng Thị Thúy Hà trên 57 BN chẩn đoán PCNSL tại BV Chợ Rẫy.⁶

4.1.4. Chỉ số tiên lượng MSKCC

Nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ lớn hơn ở nhóm nguy cơ trung bình (37,5%) và nguy cơ cao (39,1%)

4.2. Kết quả điều trị và tác dụng phụ khi điều trị

4.2.1. Đáp ứng chung sau điều trị

Kết quả đánh giá trên 64 BN PCNSL, được điều trị MTX 8g/m² kết hợp Rituximab, sau 3 đợt điều trị, tỷ lệ đáp ứng chung là 70,3% trong đó có 34,1% đạt ĐUHT và 35,9% đạt ĐUMP; sau 6 đợt điều trị tỷ lệ đáp ứng chung tăng lên 88,3% trong đó có 67,6% đạt ĐUHT và 20,7% đạt ĐUMP. Kết quả này tương đối phù hợp với nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thúy Hà năm 2023 sau 4 đợt điều trị cho kết quả ĐUHT chiếm 43,9% và ĐUMP 38,5%, sau khi kết thúc điều trị, tỷ lệ ĐUHT 63,2% và ĐUMP 17,5%.

Bảng 4.1. Kết quả đáp ứng của phác đồ R-HD-MTX

Nghiên cứu	Số BN	Tuổi TB	Đáp ứng (%) (ĐUHT+ĐUMP)	Trung vị PFS (tháng)	Trung vị OS (tháng)
Holdhoff ¹³	27	65	ĐUHT: 73% ĐUMP: 16%	26,7	Chưa đạt

Chamberlain ¹⁰	40	61,5	ĐUHT: 60% ĐUMP: 20%	21	33,5
Batchelor ¹¹	25	60	ĐUHT: 52% ĐUMP: 22%	12,8	22,8
Chúng tôi	64	57	ĐUHT: 67,6% ĐUMP: 35,9%	14,9	26,2

So với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trước đó, nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng về tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP khi sử dụng phác đồ R-MTX.

4.2.2. Liên quan giữa các yếu tố với đáp ứng điều trị

So sánh tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 3 đợt hóa chất theo các nhóm: tuổi, phân nhóm nguy cơ theo MSKCC, kết quả chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Theo chỉ số tiên lượng quốc tế MSKCC, tuổi là một trong yếu tố tiên lượng độc lập trong PCNSL. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nhóm BN dưới 60 tuổi có tỷ lệ đáp ứng tốt hơn nhóm BN trên 60 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Đánh giá sau 3 chu kỳ điều trị cho thấy kích thước u có mối liên quan với đáp ứng điều trị ($p < 0,05$), trong đó, nhóm BN có KT u < 5cm có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm có KT u ≥ 5 cm (51,7% so với 18,6%).

BCL2 là một protein chống apoptosis - chết tế bào theo chương trình, sự biểu hiện của nó thường liên quan đến khả năng sống sót và phát triển của tế bào ung thư. Trong PCNSL, BCL2 có vai trò quan trọng trong việc dự đoán đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh, đặc biệt là đối với các trường hợp kháng trị hoặc đáp ứng kém. Một số nghiên cứu cho thấy rằng sự hiện diện của BCL2 dương tính có thể liên quan đến tiên lượng xấu trong PCNSL.¹³ Cũng tương đồng với các nghiên cứu trên, nghiên cứu của chúng

tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau 3 đợt của nhóm BN có BCL2 dương tính thấp hơn so với nhóm BCL2 âm tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Sau 6 đợt hóa chất tỷ lệ ĐUHT cao hơn ở nhóm tuổi < 60, kích thước u < 5cm. Tuy nhiên khi so sánh tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 6 đợt hóa chất theo các nhóm: tuổi, kích thước u, phân nhóm nguy cơ theo MSKCC, biểu hiện 2 hoặc 3 dấu ấn, kết quả chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của Schaff cho thấy các khối u nhỏ (< 5 cm) thường có mật độ tế bào thấp hơn và dễ tiếp cận hơn đối với các thuốc hóa trị như MTX liều cao. Điều này có thể dẫn đến tỷ lệ đáp ứng cao hơn trong giai đoạn đầu của liệu trình điều trị, khi các tế bào ung thư còn dễ bị tiêu diệt. Sau một thời gian điều trị (sau 6 chu kỳ), khối u có thể phát triển các cơ chế kháng trị, làm giảm sự khác biệt giữa các nhóm BN dựa trên kích thước u ban đầu.¹²

4.2.3. Tác dụng phụ khi điều trị

Tác dụng phụ trên lâm sàng

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp chủ yếu tác dụng phụ buồn nôn/ nôn mức độ từ nhẹ đến trung bình (85,9%), sau đó đến mệt mỏi (51,6%), chán ăn (53,1%), giảm cân (31,3%), sạm da nhẹ (15,6%), tổn thương niêm mạc (15,6%) chủ yếu độ I-II, ngoài ra 1 số ít BN gặp tình trạng nhiễm trùng (3,1%) hoặc tiêu chảy (1,6%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Jay-Jiguang Zhu với

những biến cố bất lợi ở BN bao gồm rối loạn tiêu hóa, viêm niêm mạc.¹⁵ MTX là thuốc dạng ức chế miễn dịch có tác dụng kháng lại sự chuyển hóa các nhóm chất có cấu trúc tương tự acid folic. Thuốc có tác dụng kìm hãm tế bào trong điều trị chống ung thư và ức chế miễn dịch. MTX có thể gây ra các phản ứng như: đau đầu, chóng mặt, viêm loét miệng, tiêu chảy, chán ăn, rụng tóc, tăng men gan.

Tác dụng phụ trên huyết học

Trên tổng số 64 BN nghiên cứu, độc tính huyết học thường gặp nhất là giảm HST (21,9%) và giảm BCTT (21,9%), chủ yếu là giảm độ 1 và 2, không cần truyền KHC và dùng thuốc kích BC, chỉ 01 trường hợp duy nhất giảm BCTT độ 3, có 02 bệnh nhân giảm TC mức độ 1-2; kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hoàng Thị Thúy Hà và Ferreri.¹⁶

Tác dụng phụ ngoài huyết học

Đánh giá các độc tính ngoài huyết học trong nghiên cứu này, gặp chủ yếu tổn thương gan thận mức độ 1,2, tổn thương gan độ 3 thường gặp ở chu kỳ đầu tiên, chủ yếu ở BN có sẵn bệnh lý nền viêm gan B, C.

Nguyên nhân của suy giảm chức năng thận do MTX là do sự kết tủa của MTX và các chất chuyển hóa của nó trong ống thận, đặc biệt với MTX tiêm tĩnh mạch liều cao, gây tổn thương trực tiếp ống thận. Nguy cơ nhiễm độc thận do MTX tăng lên khi nước tiểu có tính axit, vì MTX hòa tan kém ở pH thấp, dẫn đến kết tinh MTX trong ống thận và cản trở dòng chảy của nước tiểu. Vì lý do này, cần phải kiềm hóa nước tiểu pH > 7 trước khi sử dụng thuốc.

Trong các báo cáo về điều trị R-MTX, độc tính trên gan ghi nhận với tỷ lệ rất thấp khoảng 1% như trong nghiên cứu của Chamberlain, Batchelor và Zhu không thấy liệt kê biến cố độc gan.^{10,11,15} Tăng GOT/GPT độ 2 gặp ở 14 BN (chiếm 21,9%), phải giảm liều MTX và sử dụng thuốc hỗ trợ gan.

4.3. Thời gian sống thêm sau điều trị

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

Thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi là 36 tháng. Kết quả OS sau điều trị của BN là 45,45 ± 3,76 tháng và PFS là 22,80 ± 3,55 tháng.

Bảng 4.2. Thời gian OS và PFS tại thời điểm 24, 36 tháng

Nghiên cứu	Thời điểm 24 tháng		Thời điểm 36 tháng	
	OS	PFS	OS	PFS
Ferreri (2010) (40 BN) ¹⁴	50%	40%	40%	30%
Thiel (2010) (136 BN) ¹²	46%	24%	32%	20%
Hoàng Thị Thúy Hà (2023) (57 BN) ⁶	73,3%	66,5%	69%	62%
Nghiên cứu của chúng tôi (64 BN)	75,5%	62,5%	60,9%	45,2%

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 24 tháng cao hơn các tác giả nước ngoài ở bảng trên. Sự khác biệt này có thể do các nghiên cứu nước ngoài là nghiên cứu đa

trung tâm, số lượng BN khác nhau và tỷ lệ BN trên 60 tuổi (Ferreri 58%, Thiel 40%) cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (31,2%). Cũng như nghiên cứu của Hoàng Thị Thúy

Hà tại thời điểm 24 tháng kết quả cho thấy OS và PFS của chúng tôi là tương đương nhưng tại thời điểm 36 tháng OS và PFS trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn.

4.3.2. *Mối liên quan giữa một số yếu tố và thời gian sống thêm*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các nhóm có chỉ số B2M tăng, BCL2 dương, có biểu hiện 2 hoặc 3 dấu ấn BCL2, BCL6 và MYC có OS và PFS thấp hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số còn lại với thời gian OS và PFS chưa có sự khác biệt có ý nghĩa. Thời gian OS và PFS của nhóm BN có dấu ấn BCL2 dương tính ngắn hơn nhóm BN có dấu ấn BCL2 âm tính (29,3 tháng với 54,5 tháng và 13,1 tháng với 36,2 tháng) và nhóm BN có biểu hiện 2 hoặc 3 dấu ấn trên hóa mô miễn dịch ngắn hơn nhóm BN không có biểu hiện (28,6 tháng và 24,4 tháng với 54,2 tháng; 11,6 tháng và 16,9 tháng với 31,6 tháng).

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 64 BN PCNSL-DLBCL tuổi trung bình là $54,9 \pm 11,2$ được điều trị bằng phác đồ R- HD-MTX tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2023, chúng tôi thu được kết quả như sau:

5.1. **Kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn**

❖ *Kết quả điều trị:*

- Tỷ lệ đáp ứng chung sau 3 chu kỳ điều trị là 70,3%; sau 6 chu kỳ tăng lên 88,3%.

- Nhóm BN dưới 60 tuổi có tỷ lệ đáp ứng chung cao hơn nhóm BN trên 60 tuổi.

- Nhóm BN có BCL2 dương tính có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn so với nhóm BCL2 âm tính.

❖ *Tác dụng không mong muốn:*

- Thường gặp buồn nôn/nôn 85,9% (độ 1-2). Mệt mỏi, chán ăn chiếm tỷ lệ cao (51,6% và 53,1%). Tổn thương niêm mạc, nhiễm trùng, tiêu chảy.

- Độc tính huyết học hay gặp nhất là giảm Hb và BCTT, giảm TC chỉ gặp tỷ lệ nhỏ. Chủ yếu giảm độ 1 và độ 2.

- Độc tính ngoài huyết học gặp tăng GOT/GPT (42,2%), tăng creatinine (18,8%), chủ yếu độ 1-2. GOT/GPT tăng độ 3 chủ yếu trên BN có nền bệnh viêm gan B, C.

5.2. **Thời gian sống thêm và các mối liên quan**

- OS 24 tháng là 75,5%, 36 tháng là 60,9%. OS ước tính là $45,45 \pm 3,76$ tháng.

- PFS 24 tháng là 62,5%, 36 tháng là 45,2%. PFS ước tính là $22,80 \pm 3,55$ tháng.

- Nhóm BN có chỉ số B2M tăng, BCL2 dương, BN có biểu hiện 2 hoặc 3 dấu ấn trên hóa mô miễn dịch có thời gian OS và PFS thấp hơn đáng kể so với nhóm BN có chỉ số B2M bình thường với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al.** Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011; 105:1414.
2. **K. Makino, H. Nakamura, T. Kino et al** (2006). Rising insing incidence of primary central nervous system lymphoma in Kumamoto, Japan. *Surg Neurol*, 66 (5), 503-506.
3. **Primary CNS Lymphoma, J Clin Oncol.** 2017 Jul 20; 35(21): 2410–2418.
4. **A.J. Ferreri, M. Reni, F. Pasini et al** (2002). A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*, 58 (10), 1513-1520
5. **Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al.** High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS

- lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374:1512.
6. **Hoàng Thị Thúy Hà và cs.** Hiệu quả phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab trong điều trị u lympho không Hodgkin não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2020; 454-462.
 7. **Bataille, B., Delwail, V., Menet, E., et al.** (2000). Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *Journal of Neurosurgery*, 92(2), 261-266.
 8. **Wilhelm Küker et al.** Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *Journal of Neuro-Oncology* (2005) 72: 169–177.
 9. **Jaewon Hyung, Jung Yong Hong et al.** Beta-2 microglobulin as a prognostic factor of primary central nervous system lymphoma. *Blood Res.* 2019 Dec; 54(4): 285–288.
 10. **Chamberlain MC, Johnston SK.** High-dose methotrexate and rituximab with deffered radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro oncol.* 2010; 12(7): 736-744.
 11. **Tracy Batchelor, Kathry, Carson, Alison O'Neill et al.** Treayment of primary CNS lymphoma with Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1044-1049.
 12. **Thiel E, et al.** Primary CNS lymphoma: diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):399-411.
 13. **Holdhoff. M, Ambady P, Abdelaziz A.** High dose Methotrexate with or without Rituximab in Newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2014;83: 235- 239.
 14. **Ferreri AJ, et al.** High-dose methotrexate plus high-dose cytarabine versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2010;374(9700):1512-1520.
 15. **Zhu, J.-J., Gerstner, E. R., Engler, D. A., et al.** (2014). High-dose Methotrexate for Primary Central Nervous System Lymphoma in the Elderly: Toxicity and Outcomes. *Neuro-Oncology*, 16(2), 304-309.

BÁO CÁO LOẠT CA MẮC BỆNH LIỆT TIỂU CẦU GLANZMANNPhan Nguyễn Liên Anh¹, Trương Tú Bích²,
Nguyễn Phương Liên³, Hoàng Thị Tuệ Ngọc³, Nguyễn Minh Tuấn¹**TÓM TẮT**

Đặt vấn đề: Bệnh giảm chức năng tiểu cầu Glanzmann (GT) là nhóm bệnh hiếm, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do giảm số lượng hay chức năng glycoprotein (GP) IIb/IIIa (CD41a/CD61) của tiểu cầu. Mục tiêu của nghiên cứu mô tả các phân nhóm bệnh nhân GT dựa trên định lượng gp bề mặt tiểu cầu và mối liên quan với mức độ xuất huyết.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang, mô tả, thực hiện tại bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 3/2021 đến 3/2023. Đối tượng là các bệnh nhân được chẩn đoán Glanzmann có đầy đủ thông tin lâm sàng, kết quả phân tích chức năng tiểu cầu PFA-100 và kết quả phân tích dòng chảy tế bào của tiểu cầu, đang điều trị và theo dõi tại đây.

Kết quả: 18 bệnh nhân từ 17 gia đình mắc Glanzmann dựa trên kết quả PFA-100 và kết quả phân tích dòng chảy tế bào gp CD41a, CD61. 12 ca thuộc GT loại I (66,7%), 2 ca GT loại II (11,1%) và 4 ca GT loại III (22,2%). Giải trình tự toàn bộ exome ở 2 ca phát hiện một ca đột biến đồng hợp tử c.1946+1G>A trên gen ITGA2B và một ca đột biến đồng hợp tử c.2112delC:p.L705Cfs*3 của gen ITGB3. Nhóm

GT loại II và III có tỷ lệ chảy máu nặng thấp hơn GT loại I. Tỷ lệ truyền tiểu cầu lên đến 61,1% số ca.

Kết luận: GT loại I phổ biến nhất. Phân tích dòng chảy tế bào là phương pháp nhạy nhất để xác định các phân nhóm GT; đặc biệt là GT loại III và cần thực hiện trước khi truyền tiểu cầu. Phân tích gen giúp xác định các trường hợp di truyền hay mắc phải.

Từ khóa: Giảm chức năng tiểu cầu, Glanzmann, CD41, CD61

SUMMARY**CASE SERIES REPORT OF PATIENTS WITH GLANZMANN THROMBASTHENIA**

Background: Glanzmann thrombasthenia (GT) is a rare, inherited autosomal recessive disorder characterized by qualitative or quantitative deficiency of glycoprotein (gp) IIb/IIIa (CD41a/CD61). The objective of this study was to classify GT patients based on quantitative platelet surface gp and relate with the severity of bleeding.

Method: This cross-sectional study was conducted at Children's Hospital 1 from 03/2021 to 03/2023. All Glanzmann patients had full details of clinical, results of platelet function analyzer (PFA-100) and flow cytometry and received treatment, following at here.

Results: 18 GT patients from 17 unrelated families whose results from the platelet function analyzer and flow cytometry of gp CD41a and CD61. Out of the 17 patients, 12 (66.7%) were consistent with type I GT, 2 (11.1%) with type II GT, and 4 (22.2%) with type III GT. One case

¹Bệnh viện Nhi đồng 1²Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch³Bệnh viện Truyền máu - Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phan Nguyễn Liên Anh
SĐT: 0908152767

Email: bslienanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

with homozygous mutations of c.1946+1G>A of the ITGA2B gene and one case with c.2112delC:p.L705Cfs*3 of the ITGB3 gene are identified by WES analysis. Compared to type I GT patients, fewer type II and III patients experienced severe bleeding. Up to 61.1% of cases involve platelet transfusions.

Conclusion: Type I GT patients made up the largest subgroup. Flow cytometry is the most sensitive method for determining the GT subgroups, particularly for GT type III, and should should perform before platelet transfusion. Diagnosing acquired or congenital platelet disorders can be aided by gene analysis.

Keywords: Platelet function disorder, Glanzmann, CD41a, CD61

I. TỔNG QUAN

Bệnh nhân giảm chức năng tiểu cầu bẩm sinh đặc trưng bởi tiền sử chảy máu niêm mạc tái phát hoặc kéo dài. Xét nghiệm đông máu toàn bộ trong giới hạn bình thường trong khi xét nghiệm đo chức năng tiểu cầu PFA-100 thường kéo dài trên 300 giây phản ánh khả năng kết tập tiểu cầu với collagen, ADP, epinephrine và axit arachidonic suy giảm. Giảm chức năng tiểu cầu Glanzmann (GT) là rối loạn di truyền thường gặp nhất trong nhóm bẩm sinh. Bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp, đặc trưng bởi sự thiếu hụt chất lượng hoặc số lượng integrin α Ib β 3 glycoprotein IIb/IIIa (gp IIb/IIIa), tương ứng CD41/CD61; mã hóa bởi gen ITGA2B và ITGB3 trên nhiễm sắc thể 17q21.32. Tỷ lệ mắc GT được ước tính là 1 trên 1000000 dân, nhưng cao hơn ở các quần thể kết hôn cùng huyết thống như Ấn Độ, Ả Rập và Iran [1]. Phân tích dòng chảy tế bào với các kháng thể đơn dòng đặc hiệu gpIIb

(CD41a) và gpIIIa (CD61) cung cấp phương pháp chẩn đoán nhanh chóng và đơn giản [2][3][4]. Dựa trên mức CD41a/CD61, bệnh nhân GT được phân thành ba loại, loại I (< 5%), loại II (5-20%) và loại III (> 20%) do rối loạn chức năng thụ thể GPIIb/IIIa [5][6].

Kiểm soát chảy máu ở bệnh nhân GT bao gồm chảy máu cấp tính hoặc mãn tính và ngăn ngừa các biến chứng xuất huyết trong thời gian thực hiện thủ thuật. Lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của chảy máu (Bảng 1), sự sẵn có của sản phẩm và phản ứng trước đó với các phương pháp điều trị. Desmopressin (DDAVP), thường được sử dụng trong bệnh von Willebrand và các rối loạn chức năng tiểu cầu nhẹ, có tác dụng hạn chế trong điều trị GT (Bảng 1). Yếu tố VII tái tổ hợp hoạt hóa (rFVIIa) được EMA và FDA chấp thuận để điều trị bệnh nhân mắc GT. Việc phê duyệt loại thuốc này đã thay đổi cục diện điều trị GT và mang lại kết quả cầm máu tốt hơn ở tất cả bệnh nhân, đặc biệt là những người không đáp ứng với truyền tiểu cầu [7][8]. Bệnh nhân GT có nguy cơ cao tiến triển các kháng thể, gần 30% có kháng thể kháng gpIIb/IIIa hoặc kháng HLA sau khi truyền tiểu cầu [9]. Bệnh nhân có các đột biến gây ra mã dừng sớm và dẫn đến không có gpIIb/IIIa có nguy cơ bị dị miễn dịch kháng gpIIb/IIIa cao nhất so với các loại biến thể khác (81% so với 25%) [10], dẫn đến không còn đáp ứng với truyền tiểu cầu nữa. Vì vậy, việc truyền tiểu cầu chỉ nên được dành riêng cho các ca phẫu thuật lớn, chảy máu đe dọa tính mạng và chảy máu không đáp ứng với biện pháp đầu tay [11].

Bảng 1. Chọn lựa điều trị cầm máu trong bệnh Glanzmann

Điều trị	Tình trạng lâm sàng
Cầm máu tại chỗ	Chảy máu nhẹ
- Đè ép - Nhét sponge tẩm thuốc chống tiêu sợi huyết hoặc thrombin - Nhét gel foam tẩm thuốc chống tiêu sợi huyết hoặc thrombin	
Chống tiêu sợi huyết	Đơn trị liệu trong chảy máu nhẹ
- Tranexamic acid - Aminocaproic acid	Điều trị phối hợp trong chảy máu trung bình và nặng
rFVIIa	Chảy máu trung bình đến nặng
	Dùng 1 mình trong thủ thuật nhẹ hay kết hợp chống tiêu sợi huyết/ truyền tiểu cầu trong thủ thuật lớn hay chảy máu đe dọa tính mạng
Truyền tiểu cầu*	Kết hợp với rFVIIa và/hoặc chống tiêu sợi huyết trong chảy máu nặng hay thủ thuật lớn

rFVIIa: recombinant activated coagulation factor VII

* *Nguy cơ thiếu hiệu quả do hình thành dị miễn dịch*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu cắt ngang mô tả này, từ hồ sơ của 17 bệnh nhân mắc GT đang điều trị và theo dõi tại bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 03/2021 đến tháng 03/2023. Tiến hành thu thập các thông tin về tuổi, giới, đặc điểm vị trí, mức độ xuất huyết, kết quả xét phân tích chức năng tiểu cầu, kết quả phân tích gp tiểu cầu và kết quả phân tích đột biến gen (nếu có). Chẩn đoán GT được thiết lập dựa trên tiền sử xuất huyết da niêm và không có hoặc giảm kết tập tiểu cầu với chất chủ vận thể hiện qua kết quả PFA-100 đông kéo dài trên 300 giây; số lượng tiểu cầu bình thường; đông máu toàn bộ bình thường [12]. Lịch sử dùng thuốc chống tiêu sợi huyết, truyền hồng cầu, tiểu cầu cũng được ghi nhận. Ngoài ra, các yếu tố tiền sử gia đình như bố mẹ có kết hôn cùng huyết thống, tiền sử chảy máu ở

bố/mẹ/anh chị em cũng được ghi nhận. Những bệnh nhân bị rối loạn đông máu, khiếm khuyết chức năng tiểu cầu ngoài nhóm GT và những bệnh nhân đang dùng thuốc kháng tiểu cầu đều bị loại khỏi nghiên cứu. Đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng y đức bệnh viện Nhi đồng 1 số 525/GCN-BVNĐ1.

Mức độ nghiêm trọng của chảy máu được phân loại theo thang đánh giá xuất huyết của WHO [1][13]. Độ 1 (chảy máu nhẹ) đặc trưng bởi xuất huyết nhẹ ở niêm mạc, chấm xuất huyết hoặc chảy máu võng mạc mà không suy giảm thị lực. Độ 2 (có tiền sử xuất huyết tiêu hóa, tiểu ra máu hoặc ho ra máu). Độ 3 bao gồm bất kỳ trường hợp chảy máu nào cần hỗ trợ truyền hồng cầu hoặc tiểu cầu, và xuất huyết độ 4 bao gồm xuất huyết võng

mạc và não liên quan đến di chứng hoặc tử vong.

Xét nghiệm chức năng tiểu cầu PFA-100 được thực hiện bằng cách sử dụng huyết tương giàu tiểu cầu trong máy đo kết tập tiểu cầu (Bio/Data Corp, Horsham, USA) và được thực hiện trên tất cả các ca.

Phân tích gp tiểu cầu CD41, CD61, CD42a, CD42b bằng phương pháp tế bào dòng chảy: mẫu máu ngoại vi (2 ml) được thu thập trong EDTA. Số lượng tiểu cầu được điều chỉnh ở khoảng $1,5 \times 10^9/l$ trong ba ống. Các tế bào được ủ với kháng thể đơn dòng CD41 (FITC/Per CP-Cy-5.5) và CD61 trong ống thứ nhất và CD42a (FITC) và CD42b (PE-A) trong ống thứ hai. Tất cả các kháng thể được lấy từ BD Biosciatics (San Jose, CA, USA). Phép đo huỳnh quang được biểu thị bằng phần trăm tế bào dương tính trên ngưỡng được đặt với ống không nhuộm đóng vai trò kiểm soát âm tính.

Một số ca được phân tích gen bằng phương pháp giải trình tự toàn bộ exome. ADN được tách chiết và được chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng kit New England Biolabs (Hoa Kỳ). Các phân mảnh ADN trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA

(Hoa Kỳ), sau đó được giải trình tự trên hệ thống NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ) 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 Kỳ (American College of Medical Genetics, ACMG).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Mười tám bệnh nhân mắc GT (8 nam và 10 nữ) từ 17 gia đình không có quan hệ họ hàng được đưa vào nghiên cứu. 2 ca trong mẫu nghiên cứu là anh chị em ruột. Tiền sử gia đình bị rối loạn chảy máu có ở 4/18 bệnh nhân (22,2 %).

Tất cả các trường hợp đều có số lượng tiểu cầu bình thường, xét nghiệm kết tập tiểu cầu với ADP, epinephrine và collagen đều kéo dài trên 300 giây.

Mười hai bệnh nhân (66,7%) được phân loại là GT loại I với mức độ CD41a và CD61 không có hoặc giảm nặng (<5%) (Bảng 2). Hai (11,1%) bệnh nhân được phân loại vào loại II với mức CD41a và CD61 là 5 – 20 %. Bốn (22,2%) bệnh nhân có lượng CD41a và CD61 hơn 50% (Hình 1). Ở tất cả bệnh nhân GT, nồng độ CD42b trong giới hạn bình thường.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng	GT loại I (n=12)	GT loại II (n=2)	GT loại III (n=4)	Tổng (n=18)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nam n (%)	4 (33,3)	2 (100)	2 (50)	8 (44,4)
Tuổi chẩn đoán, trung vị (min – max) (năm)	9,3 (3,4 – 13,1)	14,3 (14 – 14,7)	15,8 (15,7 – 15,9)	12,9 (3,4 – 15,9)
Dễ bầm da (n=10)	8 (66,7)	1 (50)	1 (25)	10 (55,6)
Chảy máu cam (n=7)	6 (50,0)	0 (0)	1 (25)	7 (38,9)
Chảy máu nướu, răng (n=3)	2 (16,7)	0 (0)	1 (25)	3 (16,7)

Rong kinh (n=2)	2 (16,7)	0 (0)	1 (25)	3 (16,7)
Xuất huyết khớp (n=2)	2 (16,7)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)
Tiểu máu (n=1)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (5,6)
Xuất huyết tiêu hóa (n=4)	3 (25,0)	0 (0)	1 (25)	4 (22,2)
Độ 3 (n=13)	11 (91,7)	1 (50)	2 (50)	14 (77,8)
Độ 2 (n=2)	1 (8,3)	0 (0)	1 (25)	2 (11,1)
Độ 1 (n=2)	0 (0)	1 (50)	1 (25)	2 (11,1)

Bảng 2 cho thấy 11/12 (91,7%) bệnh nhân GT loại I có xuất huyết độ 3, đều là các ca bị chảy máu cam hoặc dễ bầm da, xuất huyết khớp phải truyền hồng cầu hoặc tiểu cầu. Trong khi xuất huyết độ 3 ở nhóm GT loại III chủ yếu là chảy máu răng nướu, và rong kinh; chiếm 2/4 (25%) số ca. Xuất huyết tiêu hóa gặp ở 3 bệnh nhân GT loại I và 1 bệnh nhân GT loại III. Mối liên quan giữa loại GT với mức độ nghiêm trọng của chảy máu được mô tả trong Bảng 2. Các triệu chứng chảy máu nhẹ (độ 1 theo WHO) xuất hiện ở 2 bệnh nhân (11,1 %); độ 2 chảy máu đáng kể trên lâm sàng chiếm 11,1 % và độ 3 gồm 14 ca (77,8 %) bị chảy máu nặng cần

truyền máu. Không có bệnh nhân nào bị chảy máu gây tử vong hoặc biến chứng (độ 4). Những ca xuất huyết nặng (độ 3) được phát hiện gần như tất cả các ca GT loại I (91,7%); trong khi xuất huyết nhẹ (độ 1) có ở tất cả các phân nhóm. [Bảng 2].

Có 2 ca được tiến hành giải trình tự toàn bộ exome và ghi nhận 1 ca mang đột biến đồng hợp tử c.1946+1G>A trên gen ITGA2B và một ca đột biến đồng hợp tử c.2112delC:p.L705Cfs*3 của gen ITGB3. Đây đều là đột biến đã báo cáo gây bệnh trên y văn trước đây. Cả hai trường hợp đều có bố mẹ là người mang gen.

Bảng 3. Đặc điểm điều trị của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm điều trị	GT loại I (n=12)	GT loại II (n=2)	GT loại III (n=4)	Tổng (n=18)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Truyền HCL (%)	4 (33,3)	0 (0)	1 (25)	5 (27,8)
Truyền TC (n=10)	10 (83,3)	1 (50)	1 (25)	11 (61,1)
Chống tiêu sợi huyết (n=7)	9 (75,0)	1 (50)	1 (25)	11 (61,1)

Tiểu cầu được truyền ở 61,1% số ca; trong đó 83,3% bệnh nhân GT loại I có tiền sử truyền tiểu cầu. Hồng cầu lắng được truyền cho 5 bệnh nhân, trong đó 4 bệnh nhân thuộc GT loại I và 1 bệnh nhân thuộc GT loại III. Có 11/18 ca cần dùng thuốc chống tiêu sợi huyết, trải đều ở tất cả 3 nhóm. [Bảng 3]

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này mô tả các đặc điểm trên

18 bệnh nhi mắc GT tại bệnh viện Nhi đồng 1. Máy phân tích chức năng tiểu cầu PFA-100 đo chức năng tiểu cầu thuận tiện vì sử dụng lượng mẫu máu toàn phần ít và được bác sĩ lâm sàng ứng dụng rộng rãi. Kết quả trên 300 giây phù hợp với GT nhưng không đặc hiệu, vì các rối loạn khác như von Willebrand nặng, Bernard Soulier và bệnh không có fibrinogen có kết quả tương tự. Tuy nhiên, PFA-100 bình thường có giá trị tiên

đoán âm rất cao đối với GT giúp loại trừ chẩn đoán này [14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các ca đều có kết quả PFA-100 trên 300 giây, phù hợp với tiêu chí sàng lọc ban đầu.

Phân tích dòng chảy tế bào với các kháng thể đơn dòng đặc hiệu α IIB (gpIIB, CD41) và β 3 (gpIIIA, CD61) cung cấp phương pháp chẩn đoán nhanh chóng và đơn giản, giúp định lượng gp bề mặt tiểu cầu [2][3][4]. Dựa trên định lượng CD41a và CD61 ở bệnh nhân GT, 66,7% được phân loại là GT loại I; 11,1% là GT loại II và 22,2% là GT loại III. Dữ liệu phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho thấy GT loại I phổ biến nhất ở dân số Ấn Độ [16][17] và Iran [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chảy máu cam và xuất huyết là triệu chứng thường gặp nhất trong khi rong kinh là biểu hiện thường gặp nhất ở bệnh nhân nữ tuổi dậy thì. Kết quả này tương tự các báo cáo khác trong y văn [15][19].

Tiền sử gia đình mắc chứng dễ chảy máu được phát hiện ở 22,2% bệnh nhân, trong đó chỉ có 2 người là anh em ruột. Bệnh gây ra do đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép gen gây bệnh [19][20]. Nên tần suất mắc bệnh cao hơn ở các dân số có tỷ lệ kết hôn cận huyết cao.

GT mắc phải thường do các kháng thể có đặc hiệu chống lại gpIIB/IIIA (hoặc các epitop gần đó) gây ra, ngăn chặn sự tương tác của thụ thể với fibrinogen và yếu tố von Willebrand. Triệu chứng xuất huyết thường xuất hiện muộn, và thường thứ phát sau các rối loạn tự miễn, tăng sinh lympho hoặc tế bào plasma [21]. Các loại thuốc, đặc biệt là thuốc chống huyết khối ngăn chặn gpIIB/IIIA

như abciximab, eptifibatide và tirofiban, cũng có liên quan [22]. Việc không chảy máu suốt đời và sự biểu hiện hệ thống giúp nghi ngờ chẩn đoán mắc phải.

Vì phương pháp dòng chảy tế bào hiện đang được sử dụng ngày càng nhiều để xác nhận sự hiện diện hay vắng mặt của gp tiểu cầu, nên cần thực hiện sớm để chẩn đoán và xác định chính xác phân nhóm GT. Và nên thực hiện trước khi truyền tiểu cầu để tránh những tình huống khó xử trong chẩn đoán. Kết quả của chúng tôi cho thấy GT loại I là phân nhóm phổ biến nhất; GT loại II và III có số ca xuất huyết nặng thấp hơn loại I (theo WHO).

Các nghiên cứu trước đây đã báo cáo không có mối tương quan giữa mức độ nghiêm trọng của chảy máu ở bệnh nhân và phân nhóm GT [16][19]. Một số bệnh nhân này có thể biểu hiện GT mắc phải do tự kháng thể đặc hiệu gpIIB/GPIIIa gây ra. Việc sử dụng kháng thể PAC-1 hoặc các kháng thể đơn dòng phụ thuộc vào cấu hình khác để nhận biết phức hợp gpIIB/IIIA đã hoạt hóa sẽ cho phép xác định các dạng GT khó này [10]. Tuy nhiên, nghiên cứu phát hiện kháng thể không được thực hiện ở trong nghiên cứu này. GT loại III cũng có thể bao gồm những bệnh nhân rối loạn chảy máu di truyền có khiếm khuyết gen khác với ITGA2B và ITGB3, gồm các khiếm khuyết con đường truyền tín hiệu nội bào như gen protein-2 giải phóng RAS guanyl mã hóa canxi và yếu tố trao đổi guanine được điều hòa bởi DAG-122. Ngoài ra, nhiều bệnh nhân GT được truyền tiểu cầu có thể tạo ra kháng thể kháng gpIIB/IIIA. Vì vậy giải trình tự toàn bộ exome

hoặc genome giúp chẩn đoán nhánh GT di truyền, đặc biệt GT loại III [22][23].

Phân tích di truyền rất hữu ích về mặt lâm sàng để xác nhận chẩn đoán, xác định những người mang gen nguy cơ và tư vấn di truyền kịp thời. Trong mẫu nghiên cứu chỉ có 2 ca được phân tích gen và tìm thấy đột biến đồng hợp tử trên gen ITGA2B và ITGB3. Cả hai ca đều có các bố mẹ là người mang gen tương ứng các biến thể giống nhau trong khi không có mối quan hệ họ hàng. Điều này cho thấy cả hai biến thể giúp làm giàu thư viện bệnh học đặc trưng cho quần thể dân số. Hạn chế của nghiên cứu này là không phải tất cả bệnh nhân được đánh giá về đột biến phân tử, giúp xác định các trường hợp GT bẩm sinh hay mắc phải. Ngoài ra, trong dân số Ấn Độ, đột biến gen ITGA2B đã được báo cáo là chiếm ưu thế [24]. Điều này có thể là nguyên nhân làm giảm biểu hiện CD41a ở bệnh nhân loại I và II. Tuy nhiên, 2 ca trong nghiên cứu của chúng tôi mang đột biến trên gen ITGA2B và ITGB3 nhưng giảm đều CD41a và CD61. Mối liên quan cần được xác nhận bằng các nghiên cứu lớn hơn liên quan đến phân tích đột biến phân tử.

Bệnh nhân GT có nguy cơ cao phát triển các kháng thể kháng gpIIb/IIIa hoặc kháng HLA sau khi truyền tiểu cầu [9][10]. Một khi các kháng thể này phát triển, bệnh nhân có thể không còn đáp ứng với truyền tiểu cầu nữa. Vì lý do này, việc truyền tiểu cầu chỉ nên được dành riêng cho các ca phẫu thuật lớn, chảy máu đe dọa tính mạng và chảy máu đáng kể không đáp ứng với biện pháp trên [9]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao đến 61,1% số ca có tiền sử truyền tiểu cầu, đặc biệt GT nhóm I lên đến 83,3%. Nguyên

nhân do vấn đề sử dụng rFVII còn nhiều hạn chế về nguồn cung cấp thuốc và chưa được thanh toán bảo hiểm y tế cho nhóm bệnh này; các phương pháp cầm máu tại chỗ chưa được phối hợp ứng dụng tối đa. Vì vậy, việc tập huấn, thống nhất phác đồ xử lý phối hợp với các chuyên khoa sâu thực sự rất cần thiết. Ngoài ra, bệnh nhân GT được hưởng lợi từ việc được quản lý tại một trung tâm có chuyên môn về rối loạn chảy máu di truyền, được cung cấp trực tiếp các cảnh báo y tế cũng như thông tin điều trị khẩn cấp từ các bác sĩ lâm sàng chuyên quản lý nhánh bệnh này. Cần cung cấp giáo dục về việc tránh các loại thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu như thuốc kháng viêm không steroid và các sản phẩm aspirin. Các loại thuốc kê đơn có thể ảnh hưởng đến quá trình cầm máu cần được theo dõi cẩn thận [25].

V. KẾT LUẬN

Glanzmann là nhánh bệnh giảm chức năng tiểu cầu di truyền thường gặp nhất. Trong đó, GT loại 1 là phân nhóm phổ biến nhất. Phương pháp phân tích dòng chảy tế bào đơn giản và nhạy trong việc xác định các phân nhóm GT. Việc truyền tiểu cầu góp phần hình thành kháng thể dị miễn dịch gây kém đáp ứng điều trị và khó khăn trong chẩn đoán bằng phương pháp phân tích dòng chảy tế bào. Việc phân tích cần được thực hiện tại thời điểm chẩn đoán, trước khi truyền tiểu cầu. Phân tích gen được khuyến cáo giúp xác định các trường hợp di truyền hay mắc phải, giúp phòng ngừa và tư vấn di truyền phù hợp. Điều trị cầm máu được khuyến cáo rFVIIa và hạn chế phương pháp truyền tiểu cầu nếu không thực sự cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Farsinejad A, Farajollahi MM, Kazemi A, et al.** Different biochemical expression pattern of platelet surface glycoproteins suggests molecular diversity of Glanzmann's thrombasthenia in Iran. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(6):613-618. doi:10.1097/MBC.0b013e328360a558
2. **Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, et al.** Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets*. 2002;13(7):387-393. doi:10.1080/0953710021000024394.
3. **Kannan M, Saxena R.** Glanzmann's thrombasthenia: an overview. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(2):152-165. doi:10.1177/1076029608326165
4. **Miller JL.** Glycoprotein analysis for the diagnostic evaluation of platelet disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(2):224-232. doi:10.1055/s-0029-1220330
5. **Keller Cecconello D, Spagnol F, Alegretti AP, Pilger DA, Farias MG.** Flow cytometry immunophenotyping of healthy platelets and hospitalized patients with suspected platelet dysfunction: Challenges for establishing a cutoff value. *Hematol Transfus Cell Ther*. Published online August 28, 2023. doi:10.1016/j.htct.2023.07.002
6. **Saraymen B, Muhtaroglu S, Köker MY, et al.** Flow cytometric analysis of platelet surface glycoproteins in the diagnosis of thirty-two Turkish patients with Glanzmann thrombasthenia: a multicenter experience. *Turk J Med Sci*. 2021;51(4):2135-2141. Published 2021 Aug 30. doi:10.3906/sag-2006-107
7. **Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, et al.** Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1096-1103. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00767.x
8. **Poon MC, d'Oiron R, Zotz RB, et al.** The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment and outcomes in surgical intervention. *Haematologica*. 2015;100 (8):1038-1044. doi:10.3324/haematol.2014.121384
9. **Poon MC, Di Minno G, d'Oiron R, et al.** New Insights Into the Treatment of Glanzmann Thrombasthenia. *Transfus Med Rev*. 2016;30(2):92-99. doi:10.1016/j.tmr.2016.01.001
10. **Fiore M, Firah N, Pillois X, et al.** Natural history of platelet antibody formation against α IIb β 3 in a French cohort of Glanzmann thrombasthenia patients. *Haemophilia*. 2012;18(3): e201-e209. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02744.x
11. **Siddiq S, Clark A, Mumford A.** A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia*. 2011;17(5):e858-e869. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02516.x
12. **Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, et al.** Molecular defects in ITGA2B and ITGB3 genes in patients with Glanzmann thrombasthenia. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1878-1885. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03579.x
13. **D'Andrea G, Margaglione M;** Glanzmann's Thrombasthenia Italian Team (GLATIT). Glanzmann's thrombasthenia: modulation of clinical phenotype by alpha2C807T gene polymorphism. *Haematologica*. 2003;88(12):1378-1382.
14. **Harrison P.** The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br*

- J Haematol. 2005;130(1):3-10. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05511.x
15. **Di Minno G, Coppola A, Di Minno MN, et al.** Glanzmann's thrombasthenia (defective platelet integrin alphaIIb-beta3): proposals for management between evidence and open issues. *Thromb Haemost.* 2009;102(6):1157-1164. doi:10.1160/TH09-04-0225
 16. **Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, et al.** Glanzmann's thrombasthenia in North Indians: sub classification and carrier detection by flow cytometry. *Platelets.* 2009;20(1): 12-15. doi:10.1080/09537100802434853
 17. **Kannan M, Ahmed RP, Jain P, et al.** Type I Glanzmann thrombasthenia: most common subtypes in North Indians. *Am J Hematol.* 2003;74(2):139-141. doi:10.1002/ajh.10395
 18. **Toogeh G, Sharifian R, Lak M, et al.** Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol.* 2004;77(2):198-199. doi:10.1002/ajh.20159
 19. **Nurden AT, Fiore M, Nurden P, et al.** Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood.* 2011;118(23):5996-6005. doi:10.1182/blood-2011-07-365635
 20. **Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, et al.** Carrier detection in Glanzmann thrombasthenia: comparison of flow cytometry and Western blot with respect to DNA mutation. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(1): 93-98. doi:10.1309/HYE4AP9961CEP0C0
 21. **Tholouli E, Hay CR, O'Gorman P, et al.** Acquired Glanzmann's thrombasthenia without thrombocytopenia: a severe acquired autoimmune bleeding disorder. *Br J Haematol.* 2004;127(2): 209-213. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05173.x
 22. **Nurden AT.** Acquired Glanzmann thrombasthenia: From antibodies to anti-platelet drugs. *Blood Rev.* 2019;36:10-22. doi:10.1016/j.blre.2019.03.004
 23. **Mutreja D, Sharma RK, Purohit A, et al.** Evaluation of platelet surface glycoproteins in patients with Glanzmann thrombasthenia: Association with bleeding symptoms. *Indian J Med Res.* 2017;145(5):629-634. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_718_14
 24. **Nelson EJ, Nair SC, Peretz H, et al.** Diversity of Glanzmann thrombasthenia in southern India: 10 novel mutations identified among 15 unrelated patients. *J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1730-1737. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02066.x
 25. **Grainger JD, Thachil J, Will AM.** How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol.* 2018;182(5): 621-632. doi:10.1111/bjh.15409

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN BỆNH HUYẾT HỌC ÁC TÍNH ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Phạm Thị Tuyết Nhung¹, Mai Hằng Nga¹, Phan Thị Thanh Long¹,
Phạm Thị Thanh Huế¹, Phan Văn Phương¹, Đỗ Thị Lý¹, Nguyễn Thanh Bình¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm bệnh nhân bệnh huyết học ác tính điều trị ngoại trú tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong một năm.

Đối tượng và phương pháp: Tất cả các bệnh nhân đến điều trị tại khu điều trị ngoại trú của khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ tháng 12/2022 đến tháng 12/2023 được thu thập thông tin, lọc ra các bệnh nhân bị bệnh huyết học ác tính. Phân loại bệnh nhân theo mặt bệnh, phân tích các chỉ số: thời gian điều trị, phác đồ điều trị, các xét nghiệm chỉ định, các thủ thuật được thực hiện và các biến cố bất lợi gặp phải.

Kết quả: Trong tổng số 487 bệnh nhân được quản lý và điều trị ngoại trú thì có 396 (81,3%) bệnh nhân bị bệnh huyết học ác tính, với 2109 lần khám. 03 mặt bệnh chiếm đa số là bệnh u lympho (42,4%), tăng tiểu cầu tiên phát (16,2%) và đa u tủy xương (14,4%). Ngày điều trị trung bình cho 1 lần khám là 1,94 ngày. Xét nghiệm được chỉ định nhiều nhất là tổng phân tích tế bào máu ngoại vi với 2860 lượt (41,2%). Có 1137 lượt truyền hoá chất, 213 lượt truyền chế phẩm máu được thực hiện. Biến cố gặp phải trong khi

điều trị ngoại trú là buồn nôn/nôn (1,48%), mệt mỏi (2,76%), mẩn ngứa (0,56%).

Kết luận: Bệnh nhân bị bệnh huyết học ác tính có thể được quản lý điều trị ngoại trú phù hợp và an toàn.

Từ khóa: Bệnh huyết học ác tính, điều trị ngoại trú, hoá trị

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCY PATIENTS TREATED AS OUTPATIENTS AT 108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL IN ONE YEAR

Objectives: Description of characteristics of hematologic malignancy patients treated as outpatients at the Clinical Hematology Department of 108 Central Military Hospital

Subjects and method: Collect information and monitor all patients coming for treatment at the outpatient treatment area of the Clinical Hematology Department, 108 Central Military Hospital from December 2022 to December 2023. Classify patients by disease, analyze indicators: treatment time, treatment regimen, indicated tests, procedures performed and adverse events encountered.

Results: Of the 487 patients managed and treated on an outpatient setting, 396 (81.3%) had hematological malignancies, with 2109 visits. The three most common diseases were Lymphoma (42.4%), Essential thrombocythemia (16.2%) and Multiple myeloma (14.4%). The average treatment day for one visit was 1.94

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Tuyết Nhung
SĐT: 0984721693

Email: nhunginseoul@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 26/9/2024

days. The most frequently ordered test was a complete blood count with 2860 times (41.2%). There were 1137 chemotherapy infusions and 213 blood product transfusions. Adverse events during outpatient treatment were nausea/vomiting (1,48%), fatigue (2.76%), and rash (0.56%).

Conclusion: Patients with hematologic malignancies can be appropriately and safely managed in the outpatient setting.

Keywords: blood cancer/hematologic malignancies, out patient, chemotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân điều trị bệnh huyết học ác tính thường cần nằm nội trú trong thời gian dài vì phác đồ phức tạp, thời gian truyền hoá chất dài và các tác dụng phụ như nôn, viêm niêm mạc, nhiễm trùng, suy tuỷ xương... gặp nhiều hơn ung thư tạng đặc¹. Tuy nhiên cùng với tiến bộ của các phương pháp điều trị, kiểm soát tác dụng phụ, nhận thức và khả năng tự theo dõi và chăm sóc y tế của bệnh nhân tăng lên, việc điều trị nội trú bệnh nhân bệnh huyết học ác tính đang dần thu hẹp lại và được thay thế bởi điều trị ngoại trú. Việc điều trị ngoại trú giúp giảm áp lực giường bệnh nội trú, tránh nhập viện không cần thiết, cải thiện hiệu quả chi phí và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân... Vì vậy chỉ định điều trị ngoại trú cho bệnh huyết học ác tính ngày càng tăng lên và một số nơi đã có thể áp dụng điều trị ngoại trú cho cả các bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu tự thân^{1,2}.

Trước đây, tại Bệnh viện TWQĐ 108, các bệnh nhân bị bệnh huyết học ác tính đều được điều trị nội trú. Từ khoảng 10 năm trở lại đây, do số lượng bệnh nhân tăng lên và

khoa bệnh máu được tách dần ra khỏi các bệnh ung thư tạng đặc, bệnh huyết học ác tính đã dần được quản lý và điều trị ngoại trú. Từ năm 2022, khoa Huyết học lâm sàng đã có khu điều trị ngoại trú riêng, các bệnh nhân bệnh huyết học ác tính được chuyển điều trị ngoại trú nhiều hơn và đến nay, đa số bệnh nhân bệnh huyết học ác tính của khoa được quản lý và điều trị theo hướng ngoại trú. Chúng tôi viết bài báo với mục tiêu: **Mô tả đặc điểm bệnh nhân bệnh huyết học ác tính điều trị ngoại trú tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân bị bệnh huyết học ác tính đến điều trị tại khu điều trị ngoại trú của khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ tháng 12/2022 đến tháng 12/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp hồi cứu, mô tả cắt ngang

Các bước tiến hành nghiên cứu: Bệnh nhân đến điều trị tại khu điều trị ngoại trú của khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ tháng 12/2022 đến tháng 12/2023 được thu thập thông tin, lọc ra các bệnh nhân bị bệnh huyết học ác tính. Phân loại bệnh nhân theo mặt bệnh, phân tích các chỉ số: thời gian điều trị, phác đồ điều trị, các xét nghiệm chỉ định, các thủ thuật được thực hiện và các biến cố bất lợi gặp phải.

Quản lý và xử lý số liệu bằng Microsoft Excel

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Số lượng bệnh nhân và phân bố theo mặt bệnh

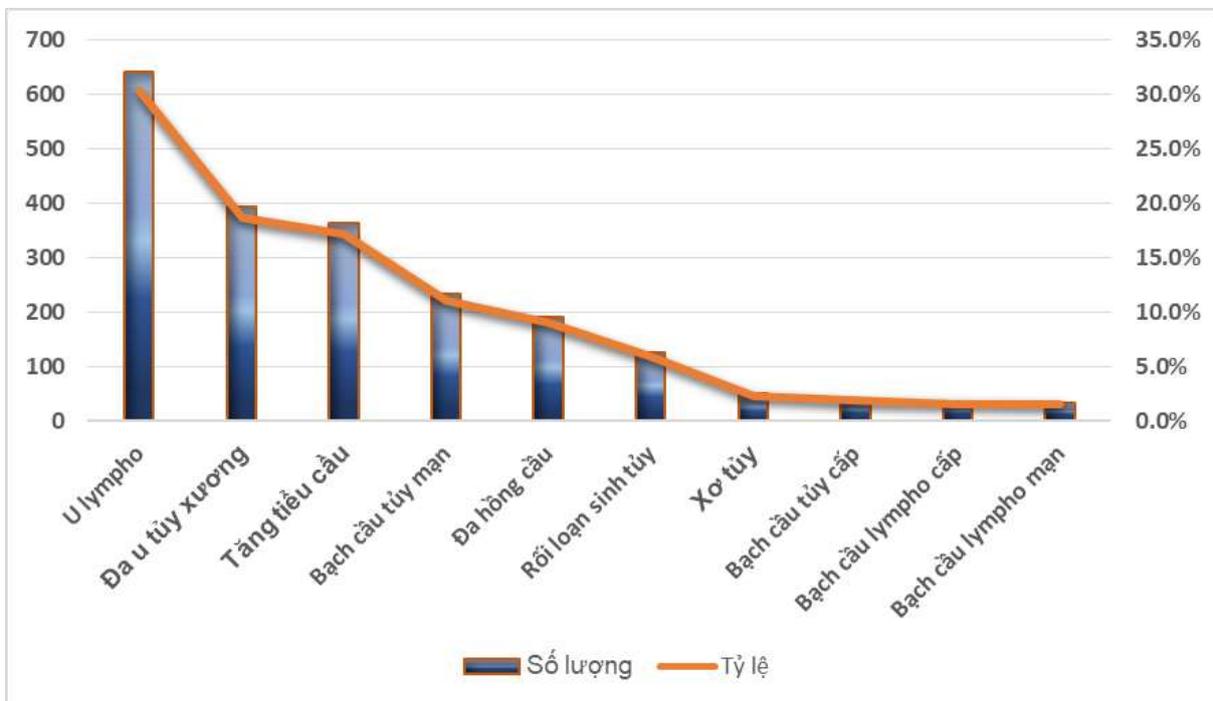
Bảng 1: Phân bố bệnh nhân theo mặt bệnh

STT	Bệnh	Số lượng	Tỷ lệ
1	U lympho	168	42,4%
2	Tăng tiểu cầu tiên phát	64	16,2%
3	Đa u tủy xương	57	14,4%
4	Đa hồng cầu	29	7,3%
5	Bạch cầu tủy mạn	27	6,8%
6	Rối loạn sinh tủy	19	4,8%
7	Bạch cầu lympho cấp	10	2,5%
8	Bạch cầu tủy cấp	9	2,3%
9	Xơ tủy	7	1,8%
10	Bạch cầu lympho mạn	6	1,5%
Tổng số		396	100,0%

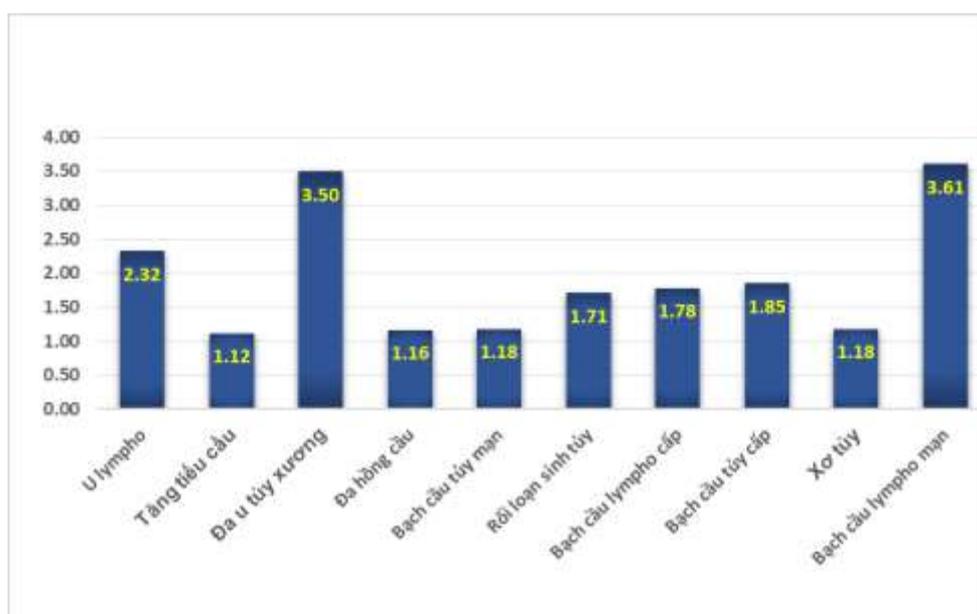
Có 10 bệnh lý ác tính huyết học được quản lý điều trị ngoại trú với tổng số 396 bệnh nhân. 5 loại bệnh gặp nhiều nhất là U lympho (42,4%), Tăng tiểu cầu tiên phát (16,2%), Đa u tủy xương (14,4%), Đa hồng cầu (7,3%) và Bạch cầu tủy mạn (6,8%).

3.2. Số lượt điều trị

Trong 1 năm có tổng số 2109 lượt điều trị với trung bình 1,94 ngày cho 1 lượt điều trị. Kết quả chi tiết thể hiện trong biểu đồ 1, 2.



Biểu đồ 1: Lượt điều trị theo mặt bệnh



Biểu đồ 2: Số ngày điều trị trung bình cho 1 lần khám theo mặt bệnh

3.3. Chỉ định xét nghiệm và các phác đồ điều trị

Có 6936 lượt xét nghiệm được chỉ định trong đó tổng phân tích tế bào máu và sinh hoá máu được chỉ định nhiều nhất lần lượt chiếm 41,2% và 34,2%. Các xét nghiệm khác chiếm 2,0% bao gồm sinh học phân tử, miễn dịch, vi sinh, điện tim, thông khí phổi...

Bảng 2: Các xét nghiệm đã được chỉ định

STT	Loại xét nghiệm	Số lượng	Tỷ lệ
1	Tổng phân tích tế bào máu	2860	41,2%
2	Sinh hoá máu	2375	34,2%
3	Đông máu	97	1,4%
4	Tủy đồ	214	3,1%
5	Sinh thiết tủy	61	0,9%
6	X-quang	367	5,3%
7	Siêu âm	531	7,7%
8	CT-scan	289	4,2%
9	Xét nghiệm khác	142	2,0%
Tổng số xét nghiệm		6936	100,0%

Bảng 3: Các thủ thuật điều trị

STT	Điều trị	Số lần	Tỷ lệ
1	Tiêm truyền	1375	48,6%
2	Truyền hóa chất	1137	40,2%
3	Truyền chế phẩm máu	213	7,5%
4	Rút máu điều trị	53	1,9%
5	Thủ thuật khác	52	1,8%
Tổng		2830	100,0%

Có 1375 lượt tiêm truyền, 1137 lượt truyền hoá chất, 213 lượt truyền chế phẩm máu được thực hiện. Các thủ thuật đã làm bao gồm rút máu điều trị (53 lượt), chọc hút dịch màng bụng, màng phổi (52 lượt).

3.4. Biến cố bất lợi trong quá trình điều trị

Các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị chủ yếu làm mệt mỏi (2,76%), có tỷ lệ nhỏ bệnh nhân bị mẩn ngứa chủ yếu do truyền chế phẩm máu (14 lượt, chiếm 0,56%)

Bảng 4: Các biến cố gặp phải

STT	Triệu chứng tác dụng phụ	Số lượng BN	Tỷ lệ
1	Buồn nôn/nôn	37	1,48%
2	Mệt mỏi	69	2,76%
3	Mẩn ngứa	14	0,56%
Tổng		120	4,80%

IV. BÀN LUẬN

Trong vòng 20 năm trở lại đây, điều trị bệnh lý máu ác tính trên thế giới được chuyển dần sang ngoại trú nhờ những tiến bộ của các phác đồ điều trị như chuyển các thuốc hoá chất dạng tiêm truyền sang dạng tiêm dưới da hay thuốc uống, các phương pháp hỗ trợ để dự phòng và kiểm soát các biến cố bất lợi (nôn, viêm niêm mạc, tiêu chảy, giảm bạch cầu...) đã được phát triển giúp trải nghiệm hoá trị của bệnh nhân cải thiện đáng kể^{1, 3}. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân điều trị ngoại trú tại khoa Huyết học lâm sàng, bệnh viện TWQĐ 108 có mô hình bệnh tật tương tự như trên thế giới và Việt Nam. Trong vòng 1 năm chúng tôi quản lý 396 bệnh nhân bị bệnh huyết học ác tính với các mặt bệnh chính hay gặp là U lympho, tăng sinh tủy và đa u tủy xương với tỷ lệ gặp lần lượt là 42,4%, 32,8% và 14,4%. Các bệnh nhân này chiếm trung bình 1,94 ngày/1 lượt điều trị, trong đó các bệnh cần truyền hoá chất như u lympho, đa u tủy xương, bạch cầu lympho mạn có số ngày điều trị cao lần lượt là 2,32, 3,5 và 3,61 ngày, ngược lại các bệnh trong hội chứng tăng sinh tủy thường bệnh nhân

chỉ phải đến viện 1-2 ngày. Kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Anh Trí tổng kết được 405 bệnh nhân bị bệnh máu điều trị tại bệnh viện Hữu Nghị trong giai đoạn 1987-2001, có 15,06% bệnh u lympho, 24,2% tăng sinh tủy và 7,16% là đa u tủy xương. Lượt điều trị và số ngày điều trị cho 1 lượt khám của tác giả này cũng khác biệt so với kết quả của chúng tôi, có thể do cách tính khác và tác giả Nguyễn Anh Trí đã lấy toàn bộ bệnh nhân bệnh máu chứ không chỉ riêng bệnh huyết học ác tính^{2, 4}.

Việc chuyển dịch quản lý điều trị bệnh nhân từ nội trú sang ngoại trú mang lại nhiều lợi ích như: 1) Giảm tải bệnh nhân nội trú và giảm áp lực lên các nguồn lực chăm sóc sức khỏe. 2) Bệnh nhân không phải nằm viện và có thể có cuộc sống tương đối bình thường. 3) Các nhóm hỗ trợ điều trị ngoại trú giúp các bác sĩ chuyên khoa có thể dành nhiều thời gian hơn cho các bệnh nhân mới chẩn đoán. 4) Giảm đáng kể chi phí ngày nằm viện và nhân sự¹. Một nghiên cứu tổng kết 5 năm so sánh điều trị ngoại trú và nội trú của Saudi Arabia cho thấy: Hóa trị ngoại trú đã giúp giảm 53,4% tổng số ngày nằm viện, tổng chi phí tiết kiệm ước tính trong những

năm 2018-2022 là 2,88 triệu đô la Mỹ. Mô hình điều trị ngoại trú bệnh huyết học ác tính của chúng tôi cho thấy có thể quản lý điều trị số lượng lớn bệnh nhân với nguồn lực nhân viên y tế vừa phải. Kết quả theo dõi cho thấy các biến cố bất lợi gặp phải với tỷ lệ nhỏ và mức tương đối nhẹ.

V. KẾT LUẬN

- Bệnh nhân bệnh huyết học ác tính chiếm 81,3% các bệnh nhân huyết học được quản lý ngoại trú tại Bệnh viện TWQĐ 108. Bệnh u lympho, tăng tiểu cầu tiên phát và đa u tuỷ xương chiếm tỷ lệ cao nhất (tổng 3 bệnh chiếm 73%).

- Đa số bệnh huyết học ác tính có thể được quản lý điều trị ngoại trú một cách phù hợp và an toàn. Biến cố gặp phải trong khi điều trị ngoại trú thấp: buồn nôn/nôn (1,48%), mệt mỏi (2,76%), mất ngủ (0,56%).

- Tăng cường điều trị ngoại trú giúp giảm áp lực về giường bệnh nội trú và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân bệnh huyết học ác tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wu IQ, Lim FLWI, Koh LP. Outpatient Care. 2021 Oct 29. In: Aljurf M, Majhail NS, Koh MBC, et al., editors. The Comprehensive Cancer Center: Development, Integration, and Implementation [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022. Chapter 4. doi: 10.1007/978-3-030-82052-7_4**
2. **Nguyễn Anh Trí.** Đánh giá việc quản lý ngoại trú bệnh nhân bị bệnh máu tại khoa Huyết học – Truyền máu (1987-2001). Y học thực hành số 5/2002.
3. **Jaklevic MC.** Outpatient Treatment Option for Patients With Blood Cancer. JAMA. 2020; 324(7): 622. doi:10.1001/jama.2020.14427
4. **Globocan cancer observatory 2022.**
5. **Luluh Bin Dayil et al.** Outpatient versus inpatient delivery of intensive chemotherapy for patients with hematological neoplasms: A 5-year experience from a tertiary center. JCO Oncol Pract 19, 7-7(2023). DOI:10.1200/OP.2023.19.11_suppl.7

HIỆU QUẢ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CẮT LÁCH CỦA BỆNH NHÂN GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH NGUYÊN PHÁT ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019-2023

Nguyễn Thị Thảo¹, Phan Quang Hoà¹, Trần Thị Tươi¹,
Đặng Sinh Huy¹, Vũ Đình Hùng¹, Trần Thị Vân¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đặc điểm đáp ứng sau điều trị cắt lách của bệnh nhân Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát (ITP) tại Viện Huyết Học truyền máu TW, giai đoạn 2019-2023.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 49 bệnh nhân ITP kháng trị trên 15 tuổi có điều trị bằng phương pháp cắt lách, điều trị tại Viện Huyết học từ năm 2019-2023. Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu, theo dõi dọc

Kết quả: Tuổi trung bình 43,5 tuổi. Các phương pháp điều trị hàng 2 trước cắt lách: Azathioprin 91,8%; Mycophenolate mofetil 55,1%; Eltrombopag 34,7%. Các biến chứng của corticoid trước điều trị cắt lách: cushing 75,6%; nhiễm trùng 30,6%, đau thượng vị 26,5%. Số lượng tiểu cầu trung bình ngay trước cắt lách: $21,3 \pm 18,3$. Số lượng tiểu cầu ngay sau cắt lách: $140,4 \pm 130,9$. Khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm nghiên cứu 83,3% (CR 45,8 %, PR 37,5%), không đáp ứng NR chiếm 16,7%. Đáp ứng bền vững 12 tháng chiếm 72,2%. Các biến chứng điều trị chiếm tỷ lệ thấp,

huyết khối (1/49 chiếm 2,05%), chảy máu (1/49 chiếm 2,05%); nhiễm trùng (4/49 chiếm 8,16%).

Kết luận: Cắt lách là phương pháp điều trị hiệu quả an toàn cho bệnh nhân ITP kháng trị.

Từ khoá: điều trị ITP, cắt lách

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF SPLENECTOMY IN REFRACTORY IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA PURPURA (ITP) PATIENTS AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (NIHBT) FROM 2019 TO 2023

Objective: Characteristics of response after splenectomy of ITP patients at the NIHBT, 2019-2023.

Subjects and Methods: 49 patients refractory ITP over 15 years old treated with splenectomy. The research method is retrospective and prospective descriptive research.

Results: Mean age 43.5 years. Second-line treatments before splenectomy: Azathioprine 91.8%; Mycophenolate mofetil 55.1%; Eltrombopag 34.7%. Complications of corticosteroids before splenectomy: cushing's 75.6%; infection 30.6%, epigastric pain 26.5%. Average platelet count immediately before splenectomy: 21.3 ± 18.3 . Platelet count immediately after splenectomy: 140.4 ± 130.9 . The difference is statistically significant. The overall response rate of the study group was

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thảo
SĐT: 0983582212

Email: bsthaohhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

83.3% (CR 45.8%, PR 37.5%), NR 16.7%. Sustained response at 12 months 72.2%. Treatment complications, thrombosis (1/49 accounting for 2.05%), bleeding (1/49 accounting for 2.05%); infection (4/49 accounting for 8.16%).

Conclusion: Splenectomy is an effective and safe treatment for patients with refractory ITP.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát là một trong những bệnh lý huyết học phổ biến. Các phương pháp điều trị hàng 1 chỉ đem lại đáp ứng 70-80%. Vẫn tồn tại 20-30% bệnh nhân không đáp ứng, kháng trị. Cắt lách là phương pháp điều trị bệnh cổ điển của bệnh ITP, với sự xuất hiện các phương pháp điều trị hàng 2, tỷ lệ phương pháp điều trị cắt lách trên thế giới ngày càng giảm, nhưng với điều kiện Việt Nam, cắt lách vẫn là một phương pháp điều trị được áp dụng nhiều cho ITP kháng trị. Nghiên cứu nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm đáp ứng sau điều trị cắt lách của

bệnh nhân ITP tại Viện Huyết Học truyền máu TW, giai đoạn 2019-2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 49 bệnh nhân ITP kháng trị trên 15 tuổi có điều trị bằng phương pháp cắt lách tại Viện Huyết học TM TW từ năm 2019-2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu, theo dõi dọc liên tục 12 tháng sau điều trị cắt lách.

- Phương pháp chọn mẫu: Các bệnh nhân ITP kháng trị, >15 tuổi, có điều trị cắt lách.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN mất dấu theo dõi.

- Các chỉ số nghiên cứu: Đặc điểm tuổi giới của bệnh nhân; đặc điểm điều trị trước cắt lách, đặc điểm đáp ứng bệnh nhân theo thời gian; các biến chứng sau cắt lách.

- Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập số liệu từ bệnh án kết hợp điện thoại phỏng vấn bệnh nhân

2.3. Các tiêu chí đánh giá

2.3.1. Tiêu chuẩn đáp ứng^{1,4,6}

Mức độ đáp ứng	Tiêu chuẩn
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	SLTC \geq 100 G/L và không xuất huyết (dựa vào kết quả 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 7 ngày)
Đáp ứng (R)	SLTC \geq 30 G/L và tăng hơn 2 lần so với SLTC ban đầu, không có xuất huyết (dựa vào kết quả 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 7 ngày)
Không đáp ứng (NR)	SLTC < 30 G/L hoặc tăng ít hơn 2 lần SLTC ban đầu hoặc có xuất huyết (dựa vào kết quả 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 1 ngày)

2.3.2. Tiêu chuẩn điều trị cắt lách¹

- Bệnh nhân ITP kháng trị
- Tuổi <75 tuổi
- Tủy sinh máu bình thường

- Bệnh nhân đồng ý phẫu thuật
- Tình trạng toàn thân đảm bảo an toàn cho phẫu thuật ngoại khoa.

2.3.3. Tiêu chuẩn bệnh nhân kháng trị¹

Bao gồm tất cả các tiêu chuẩn sau:
 + Điều trị kéo dài hơn ba tháng;
 + Không đáp ứng hoặc mất đáp ứng với các điều trị nội khoa
 + Số lượng tiểu cầu < 30 G/L.

2.4. Xử lý số liệu: SPSS16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm tuổi giới

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 43,5 ± 14,7 tuổi [16-74]. Bệnh nhân cao tuổi

nhất có chỉ định cắt lách là 74 tuổi. Độ tuổi hay gặp nhất là từ 30 – 50 tuổi chiếm 46,9 %, nhóm tuổi trên 50 tuổi chiếm 36,7%. Giới tính nữ nhiều hơn nam: BN nữ 55,1%, BN nam 44,9%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05)

3.1.2. Thời điểm cắt lách

Thời điểm trung bình từ lúc chẩn đoán đến lúc cắt lách là 31,7 tháng. (Dài nhất là 182 tháng, ngắn nhất là 3 tháng).

3.1.3. Các phương pháp điều trị hàng 2 của bệnh nhân

Bảng 1: Các thuốc điều trị hàng 2

Các thuốc điều trị hàng 2	Số lượng BN	%
Azathioprin	45	91,8
Mycophenolate Mofetil	27	55,1
Eltrombopag	17	34,7
Rituximab	1	2,04
Cicloporin	1	2,04
Cyclophosphamid	1	2,04

Các BN trước cắt lách đều được sử dụng các thuốc điều trị hàng 2, phổ biến nhất là Azathioprin (91,8%), Mycophenolate Mofetil (55,1%), Eltrombopag (34,7%), còn các thuốc khác như Rituximab, Cicloporin ít được sử dụng.

Các biến chứng gây nên cho bệnh nhân trước điều trị cắt lách chủ yếu là do Corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch bệnh nhân đã dùng. Biến chứng hay gặp nhất là cushing 75,6 %, nhiễm trùng 30,6%, đau dạ dày 26,5%.

3.1.4. Các biến chứng điều trị trước cắt lách

Bảng 2: Các biến chứng điều trị trước cắt lách

Tác dụng phụ	Số lượng BN	Tổng số BN nghiên cứu	Tỷ lệ %
Cushing	37	49	75,6
Nhiễm trùng	15	49	30,6
Đau dạ dày	13	49	26,5
Chuột rút	7	49	14,2
Tăng huyết áp	7	49	14,2
Mất ngủ	6	49	12,2
Đái tháo đường	5	49	10,2

3.2. Đáp ứng sau điều trị cắt lách

3.2.1. Số lượng tiểu cầu ngay trước cắt lách

Bảng 3: Số lượng tiểu cầu ngay trước cắt lách

Số lượng tiểu cầu ngay trước cắt lách	N	%
<20 G/l	32	65,3
20-50 G/l	12	24,5
>50 G/l	5	10,2
Tổng	49	100%

Số lượng tiểu cầu trước cắt lách của các bệnh nhân rất thấp, chủ yếu dưới 20 G/L chiếm 65,3%.

3.2.2. Diễn biến số lượng tiểu cầu sau cắt lách

Bảng 4: Diễn biến số lượng tiểu cầu trung bình sau cắt lách

Thời điểm	Số lượng	Số lượng TC (G/l)		
	N	X± SD	Min	Max
Ngay trước cắt lách	49	21,3 ± 18,3	4	73
Ngay sau cắt lách	49	140,4 ± 130,9	13	533
Sau cắt lách 1 tháng	49	102,4 ± 101,2	4	451
Sau cắt lách 3 tháng	46	98,8 ± 89,2	3	533
Sau cắt lách 6 tháng	39	100,4 ± 96,5	5	478
Sau cắt lách 9 tháng	37	84,3 ± 77,3	4	458
Sau cắt lách 12 tháng	35	99,9 ± 98,1	11	455

Diễn biến số lượng tiểu cầu trung bình khác biệt rõ trước và sau cắt lách ($p < 0,05$), những tháng tiếp theo đều ở mức cao và ổn định, sự khác biệt số lượng tiểu cầu trung bình các tháng từ tháng 1 đến tháng 12 sau cắt lách không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

3.2.3. Đáp ứng ngay sau cắt lách

Bảng 5: Đáp ứng ngay sau cắt lách

	Số lượng	%	%
Không đáp ứng (NR)	6	12,2	12,2
Đáp ứng một phần (PR)	22	44,9	87,8
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	21	42,9	
Tổng	49	100%	100%

Ngay sau ngày cắt lách, tỉ lệ đáp ứng bao gồm đáp ứng 1 phần và đáp ứng hoàn toàn là 87,8% chiếm tỉ lệ cao. Tỉ lệ không đáp ứng chiếm tỉ lệ thấp 12,2%

3.2.4. Các biến chứng sau cắt lách

Bảng 6: Biến chứng sau cắt lách

Biến chứng	Số lượng BN	%
Chảy máu sau mổ	1	2,05
Huyết khối	1	2,05
Nhiễm trùng	4	8,16

Các biến chứng sau cắt lách ít gặp, hay gặp nhất là nhiễm trùng sau mổ gặp 4 trường hợp chiếm 8,16%, chảy máu và huyết khối gặp 1 trường hợp chiếm 2,05%.

3.2.5. Đấp ứng theo thời gian

Bảng 7: Diễn biến đấp ứng theo thời gian

Đấp ứng	Ngay sau cắt lách	1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Không đấp ứng	6(12,2 %)	12(24,5%)	15(32,6%)	10(25,7%)	10(26,3%)	10(27,8%)
Đấp ứng một phần	22(44,9 %)	19(38,8%)	16(34,8%)	16(41,0%)	18(47,4%)	12(36,1%)
Đấp ứng hoàn toàn	21(42,9 %)	18(36,7%)	15(32,6%)	13(33,3%)	10(26,3%)	13(36,1%)
Tổg	49	49	46	39	38	35

Diễn biến đấp ứng có thay đổi theo thời gian, ngay sau ngày cắt lách đấp ứng tốt nhất 87,8%, sau đó có tỷ lệ mất đấp ứng trở lại và tỷ lệ đấp ứng giảm đi, thấp nhất là sau 3 tháng 67,4%. Đấp ứng từ tháng thứ 6 đến tháng 12 ổn định dần. Thời điểm 1 năm sau cắt lách, tỷ lệ đấp ứng (CR+PR) ổn định là 72,2%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi và giới

Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong số những bệnh nhân ITP cắt lách, tỉ lệ nữ nhiều hơn nam (55,1 %) so với (44,9%), nữ/nam là 1,2:1. Dịch tễ bệnh ITP trên thế giới và Việt nam tỷ lệ nữ/nam là 2:1. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ nữ thấp hơn các nghiên cứu khác vì đây là nhóm ITP kháng trị, đó có thể là lý do số bệnh nhân nữ ít hơn. Về tuổi của bệnh nhân cắt lách theo nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình là 43,5 tuổi, kết quả này cao hơn nghiên cứu của Trần Thanh Tùng và một số nghiên cứu khác^{2,3}, điều này có thể là do chúng tôi mở rộng chỉ định điều trị cắt lách cho những bệnh nhân cao tuổi hơn trong giai đoạn 2019-2023.

4.2. Điều trị trước cắt lách

Hầu hết các BN ITP kháng trị trước cắt lách đều được sử dụng các thuốc điều trị hàng 2, phổ biến nhất là Azathioprin

(91,8%), Mycophenolat mofetil (55,1%), Eltrombopag (34,7%), còn các thuốc khác như Rituximab, Ciscloporin, Cyclophosphamid ít được sử dụng. Các thuốc Azathioprin, Mycophenolat mofetil được sử dụng nhiều nhất vì được bảo hiểm y tế thanh toán và vẫn có hiệu quả trên bệnh nhân ITP kháng với corticoid nói chung. Eltrombopag có hiệu quả tốt trên những bệnh nhân kháng với điều trị hàng 1, tuy nhiên giá thành cao, chưa được bảo hiểm y tế thanh toán nên số lượng bệnh nhân điều trị thuốc này chưa nhiều. Các thuốc khác ít sử dụng hơn vì hiệu quả còn hạn chế trên bệnh nhân ITP.

Các biến chứng điều trị trước cắt lách phần lớn do dùng corticoid kéo dài. Chúng tôi nhận thấy hầu hết các bệnh nhân đều gặp phải 1 hay nhiều các biến chứng trên và đó cũng là một trong những lý do để bác sỹ giải thích chuyển sang phương pháp điều trị ngoại khoa cắt lách nhằm hạn chế các biến chứng nặng hơn cho bệnh nhân.

4.3. Đặc điểm đấp ứng sau điều trị cắt lách

Số lượng tiểu cầu trung bình ngay trước cắt lách: $21,3 \pm 18,3$. Số lượng tiểu cầu ngay sau cắt lách: $140,4 \pm 130,9$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Diễn biến số lượng tiểu cầu trung bình những tháng tiếp

theo đều ở mức cao và ổn định, sự khác biệt số lượng tiểu cầu trung bình các tháng từ tháng 1 đến tháng 12 sau cắt lách không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Với thời gian theo dõi trung bình $27,7 \pm 16,3$ [2-58] tháng, tỉ lệ đáp ứng chung cho phương pháp điều trị cắt lách là 83,3%. So sánh với các nghiên cứu trên thế giới theo GE Pamuk nghiên cứu 76 bệnh nhân ITP cắt lách, CR đạt ở 68,4% BN⁸. Theo Emin Kaya CR đạt được khi cắt lách ở 26 bệnh nhân là 72%⁹. Naveen Naz Syed nghiên cứu trên 76 bệnh nhân ITP cắt lách tỉ lệ đáp ứng CR 50,7%; PR 13,7% và NR chiếm 36,5%¹⁰. Như vậy các nghiên cứu đều cho thấy đáp ứng đạt được sau cắt lách rất tốt ($> 65\%$), thuyên giảm lâu dài. Sau 1 năm tỉ lệ đáp ứng bền vững là 72,2%.

Các biến chứng sau cắt lách ít gặp, hay gặp nhất là nhiễm trùng sau mổ gặp 4 trường hợp chiếm 8,16%, chảy máu 1 trường hợp và huyết khối gặp 1 trường hợp, đều chiếm 2,05%. Với sự phát triển của phẫu thuật ngoại khoa, 100% bệnh nhân ITP trong nghiên cứu này đều được mổ bằng phương pháp nội soi, ít chảy máu, khả năng hồi phục sau phẫu thuật nhanh, đặc biệt số lượng tiểu cầu rất thấp trước mổ (< 10 G/l) cũng không phải là cản trở của phẫu thuật. Số lượng bệnh nhân trước mổ có tiểu cầu thấp < 20 G/l chiếm đến 65%. Bệnh nhân thường được truyền khối tiểu cầu ngay trước mổ. Khoa Ngoại bệnh viện Bạch Mai là nơi tất cả các bệnh nhân ITP trong nghiên cứu này chuyển tuyến để cắt lách, và có kinh nghiệm với các bệnh nhân phẫu thuật cắt lách khi có số lượng tiểu cầu rất thấp. 100% bệnh nhân

được cắt lách bằng phương pháp phẫu thuật nội soi, hồi phục nhanh sau mổ.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 49 bệnh nhân ITP kháng trị người lớn đã điều trị cắt lách tại Viện Huyết học truyền máu TW giai đoạn 2019-2023. Kết quả tỉ lệ đáp ứng chung của nhóm nghiên cứu 83,3% (CR 45,8 %, PR 37,5%), không đáp ứng NR chiếm 16,7%. Đáp ứng lâu bền 12 tháng 72,2%. Các biến chứng điều trị chiếm tỉ lệ thấp, phẫu thuật cắt lách an toàn cho bệnh nhân. Cắt lách vẫn là lựa chọn phù hợp cho bệnh nhân ITP kháng trị trong điều kiện kinh tế còn hạn chế của phần lớn bệnh nhân Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bài giảng Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Bộ Y Tế. năm 2022. Trang 60-71
2. **Trần Thanh Tùng,** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt lách điều trị một số bệnh về máu thường gặp, Luận văn tiến sỹ , Đại học Y Hà Nội, năm 2017
3. **Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al.** Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. Am J Hematol. 2016;91(4): E267-E272.
4. **Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith**

- R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, Sara K. Vesely;** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3829–3866.
5. **Chaturvedi Shruti, Arnold DM, McCrae KR.** Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018 Mar 15;131(11):1172-1182. doi: 10.1182/blood-2017-09-742353. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29295846; PMCID: PMC5855018.
6. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA;** American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21325604.
7. **Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB.** How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):960-9. doi: 10.1182/blood-2011-12-309153. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22740443.
8. **Pamuk GE, Pamuk ON, Başlar Z, Ongören S, Soysal T, Ferhanoglu B, Aydın Y, Ulkü B, Aktuğlu G, Akman N.** Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol*. 2002 Aug;81(8):436-40. doi: 10.1007/s00277-002-0488-x. Epub 2002 Jul 26. PMID: 12224000.
9. **Kaya E, Erkurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Ozhan O, Oner RI, Ulutas O.** Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia. *Med Princ Pract*. 2007;16(2):100-6. doi: 10.1159/000098360. PMID: 17303943.
10. **Syed NN, Adil SN, Sajid R, Usman M, Moiz B, Kakepoto GN, Khurshid M.** Chronic ITP: analysis of various factors at presentation which predict failure to first line treatment and their response to second line therapy. *J Pak Med Assoc*. 2007 Mar;57(3): 126-9. PMID: 17432016.

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HIỆU QUẢ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CẮT LÁCH Ở BỆNH NHÂN GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH NGUYÊN PHÁT KHÁNG TRỊ

Nguyễn Thị Thảo¹, Phan Quang Hoà¹, Trần Thị Tươi¹,
Đặng Sinh Huy¹, Vũ Đình Hùng¹, Trần Thị Vân¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị cắt lách của bệnh nhân (BN) Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát (ITP) tại Viện Huyết Học truyền máu TW, giai đoạn 2019-2023.

Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu: 49 bệnh nhân ITP kháng trị trên 15 tuổi có điều trị bằng phương pháp cắt lách, điều trị tại Viện Huyết học truyền máu TW từ năm 2019-2023. Phương pháp nghiên cứu: mô tả hồi cứu và tiến cứu, theo dõi dọc

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm nghiên cứu 83,3% (đáp ứng hoàn toàn (CR) 45,8 %, đáp ứng một phần (PR) 37,5%), không đáp ứng (NR) chiếm 16,7%. Đáp ứng lâu bền tại thời điểm 12 tháng 72,2%. Tìm hiểu mối liên quan các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả cắt lách chúng tôi thấy: Xét tại các thời điểm ngay sau cắt lách, cắt lách 1 tháng và cắt lách 12 tháng, nhóm tuổi 30-50 có tỷ lệ đáp ứng cao nhất, tuổi >50 kém đáp ứng nhất nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đáp ứng điều trị cắt lách ở bệnh nhân nam thấp hơn nữ. Sự khác biệt rõ rệt nhất ngay sau cắt lách. Thời gian

từ chẩn đoán đến cắt lách sau 6 tháng có kết quả đáp ứng lâu bền tốt hơn trước 6 tháng, Bệnh nhân không đạt đáp ứng ngay sau cắt lách trong 2 tuần liên quan chặt chẽ với kết quả không đáp ứng cắt lách. Các bệnh nhân đáp ứng tốt, ổn định ngay sau cắt lách 2 tuần có kết quả đáp ứng lâu dài rất tốt.

Kết luận: Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng tốt với cắt lách bao gồm bệnh nhân nữ, tuổi 30-50, thời gian cắt lách sau 6 tháng. Bệnh nhân đáp ứng tốt ngay trong 2 tuần sau cắt lách liên quan chặt chẽ với đáp ứng lâu bền.

Từ khoá: điều trị ITP, cắt lách

SUMMARY

SOME FACTORS RELATED TO THE RESULTS OF SPLENECTOMY TREATMENT OF PATIENTS WITH REFRACTORY IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA PURPURA (ITP) AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (NIHBT), FROM 2019 TO 2023

Objective: Describe some factors related to the results of splenectomy treatment of ITP patients at the NIHBT period 2019-2023.

Subjects and methods: 49 patients with refractory ITP over 15 years old treated with splenectomy, treated at NIHBT from 2019 to 2023. The research method is retrospective and prospective descriptive research combined with patient interviews according to the research medical record form.

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thảo
SĐT: 0983582212

Email: bsthaohhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Results: The overall response rate was 83.3% (CR 45.8%, PR 37.5%), NR was 16.7%. Sustain response at 12 months was 72.2%. After 1 month of splenectomy and 12 months of splenectomy, the 30-50 age group has higher response rate. Age > 50 was the least responsive, but the difference was not statistically significant. The response rate in male patients is lower than that in female. The difference is most obvious immediately after splenectomy. The time from diagnosis to splenectomy after 6 months has better response results than that before 6 months. Patients who didn't respond immediately after splenectomy within 2 weeks are closely related to no long-term response. Patients who was good respond immediately after splenectomy had very good long-term response results.

Conclusion: Factors have been associated with a good response to splenectomy: female patients, age 30–50 years and 6 months after splenectomy. A good response within 2 weeks of splenectomy is strongly associated with a durable response.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát là một trong những bệnh lý huyết học phổ biến. Các phương pháp điều trị hàng 1 chỉ đem lại đáp ứng 70-80%. Vẫn tồn tại 20-30% bệnh nhân không đáp ứng, kháng trị. Cắt lách là phương pháp điều trị bệnh cổ điển của bệnh ITP, với sự xuất hiện các phương pháp điều trị hàng 2, tỷ lệ phương pháp điều trị cắt lách trên thế giới ngày càng giảm nhưng với điều

kiện Việt Nam, cắt lách vẫn là một phương pháp điều trị tốt cho ITP kháng trị. Liệu các yếu tố như tuổi giới, thời gian cắt lách, đáp ứng sau cắt lách có ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng lâu dài của bệnh nhân? Nghiên cứu nhằm tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả cắt lách ở bệnh nhân ITP kháng trị tại Viện Huyết Học truyền máu TW, giai đoạn 2019-2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 49 BN ITP kháng trị trên 15 tuổi có điều trị bằng phương pháp cắt lách, điều trị tại Viện Huyết học truyền máu TW từ năm 2019-2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu, theo dõi dọc 12 tháng liên tục sau cắt lách.

- Tiêu chuẩn chọn BN: ITP kháng trị, trên 15 tuổi, có điều trị bằng cắt lách

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN mất dấu theo dõi

- Các chỉ số nghiên cứu: Các yếu tố liên quan đến đáp ứng cắt lách tại thời điểm, ngay sau cắt lách, 1 tháng, 12 tháng sau cắt lách: tuổi, giới, thời gian điều trị trước cắt lách, số lượng tiểu cầu ngay sau cắt lách

- Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập số liệu từ bệnh án kết hợp điện thoại phỏng vấn bệnh nhân

2.3. Các tiêu chí đánh giá

2.3.1. Tiêu chuẩn đáp ứng^{1,4,6}

Mức độ đáp ứng	Tiêu chuẩn
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	SLTC \geq 100 G/L và không xuất huyết (dựa vào kết quả 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 7 ngày)
Đáp ứng (R)	SLTC \geq 30 G/L và tăng hơn 2 lần so với SLTC ban đầu, không có xuất huyết (dựa vào kết quả 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 7 ngày)
Không đáp ứng (NR)	SLTC < 30 G/L hoặc tăng ít hơn 2 lần SLTC ban đầu hoặc có xuất huyết (dựa vào kết quả 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 1 ngày)

2.3.2. Tiêu chuẩn điều trị cắt lách¹

- Bệnh nhân ITP kháng trị
- Tuổi <75 tuổi
- Tủy sinh máu bình thường
- Bệnh nhân đồng ý phẫu thuật
- Tình trạng toàn thân đảm bảo an toàn cho phẫu thuật ngoại khoa.

2.3.3. Tiêu chuẩn bệnh nhân kháng trị¹

- Bao gồm tất cả các tiêu chuẩn sau:
- + Điều trị kéo dài hơn ba tháng;
 - + Không đáp ứng hoặc mất đáp ứng với các điều trị nội khoa

+ Số lượng tiểu cầu < 30 G/L.

2.4. Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

- Tuổi trung bình: 43,5 ±14,7 [16-74] tuổi.
- BN nữ 55,1% cao hơn BN nam 44,9%; tỷ lệ nữ:nam 1,22:1
- Thời gian trung bình từ khi chẩn đoán đến cắt lách là: 31,7 ± 30,2 [3-182] tháng
- Đáp ứng theo thời gian:

Bảng 1: Diễn biến đáp ứng theo thời gian

Đáp ứng	Ngay sau cắt lách	1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Không đáp ứng	6(12,2 %)	12(24,5%)	15(32,6%)	10(25,7%)	10(26,3%)	10(27,8%)
Đáp ứng một phần	22(44,9 %)	19(38,8%)	16(34,8%)	16(41,0%)	18(47,4%)	12(36,1%)
Đáp ứng hoàn toàn	21(42,9 %)	18(36,7%)	15(32,6%)	13(33,3%)	10(26,3%)	13(36,1%)
Tổng	49	49	46	39	38	35

Diễn biến đáp ứng thay đổi theo thời gian, ngay sau cắt lách đạt đáp ứng tốt nhất 87,8%, sau đó có tỷ lệ đáp ứng giảm đi, thấp nhất là sau 3 tháng 67,4%. Đáp ứng từ tháng thứ 6 đến tháng 12 ổn định dần. Thời điểm 1 năm sau cắt lách, tỷ lệ đáp ứng (CR+PR) ổn định là 72,2%.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị cắt lách

3.2.1. Liên quan tuổi giới đến đáp ứng điều trị

a. Liên quan tuổi với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 1 tháng

Bảng 2: Liên quan tuổi với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 1 tháng

PL tuổi		Đáp ứng 1 tháng		Tổng	p
		NR	R		
< 30 tuổi	N	3	5	8	0,645
	%	25%	13,5 %	16,3 %	
30-50 tuổi	N	5	18	23	
	%	41,7%	48,6 %	46,9 %	
>50 tuổi	N	4	14	18	
	%	33,3%	37,8 %	36,7 %	
Tổng	N	12	37	49	
	%	100%	100%	100%	

Sau 1 tháng tỷ lệ nhóm không đáp ứng nhiều nhất ở nhóm tuổi 30-50 tuổi, tỷ lệ đáp ứng cũng cao nhất ở nhóm 30-50 tuổi. Sự khác biệt so với các nhóm khác không có ý nghĩa thống kê ($p=0,645$).

b. Liên quan tuổi với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 12 tháng

Bảng 3: Liên quan tuổi với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 12 tháng

PL tuổi		Đáp ứng 12 tháng		Tổng	p
		NR	R		
<30 tuổi	N	1	5	6	0,072
	%	10 %	20 %	17,1%	
30-50 tuổi	N	2	13	15	
	%	20 %	52 %	42,9%	
>50 tuổi	N	7	7	14	
	%	70 %	28 %	40 %	
Tổng	N	10	25	35	
	%	100%	100%	100%	

Tại thời điểm 12 tháng sau cắt lách, nhóm đáp ứng vẫn cao nhất ở nhóm 30-50 tuổi. Nhóm không đáp ứng chủ yếu chiếm ở nhóm tuổi > 50 tuổi. Như vậy chúng tôi nhận thấy nhóm tuổi cao khó đáp ứng hơn, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,072$).

c. Liên quan giới với đáp ứng bệnh nhân ngay sau cắt lách

Bảng 4: Liên quan giới với đáp ứng bệnh nhân ngay sau cắt lách

Giới		Đáp ứng ngay sau cắt lách			Tổng	p
		NR	PR	CR		
Nữ	N	0	14	13	27	0,015
	%	0 %	63,6 %	61,9 %	55,1 %	
Nam	N	6	8	8	22	
	%	100%	36,4 %	38,1 %	44,9 %	
Tổng	N	6	22	21	49	
	%	100 %	100 %	100%	100%	

Tất cả các bệnh nhân không đáp ứng ngay sau cắt lách đều là nam giới (100%). Bệnh nhân nữ chủ yếu là đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần (61,9% và 63,%), như vậy bệnh nhân nam khó đạt đáp ứng ngay sau cắt lách so với bệnh nhân nữ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,015$).

d. Liên quan giới với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 1 tháng

Bảng 5: Liên quan giới với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 1 tháng

Giới		Đáp ứng 1 tháng		Tổng	p
		NR	R		
Nữ	N	4	23	27	0,081
	%	33,3%	62,2%	55,1%	

Nam	N	8	14	22
	%	66,7%	37,8%	44,9%
Tổng	N	12	37	49
	%	100 %	100 %	100%

Nhận xét: Tại thời điểm 1 tháng, bệnh nhân nam có tỷ lệ không đáp ứng cao hơn nữ (66,7% so với 33,3%) và nữ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nam (62,2% so với 37,8%). Như vậy bệnh nhân nữ dễ đáp ứng hơn bệnh nhân

nam. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,081$).

e. Liên quan giới với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 12 tháng

Bảng 6: Liên quan giới với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 12 tháng

Giới		Đáp ứng 12 tháng		Tổng	p
		NR	R		
Nữ	N	5	16	21	0,445
	%	50 %	64 %	60 %	
Nam	N	5	9	14	
	%	50 %	36 %	40 %	
Tổng	N	10	25	35	
	%	100 %	100 %	100 %	

Tại thời điểm 12 tháng tỷ lệ không đáp ứng giữa giới nam và nữ khá tương đồng hơn, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân nữ cao hơn nhóm bệnh nhân nam (64% so với 36%). Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,445$).

3.2.2. Liên quan thời gian từ chẩn đoán đến cắt lách với đáp ứng

a. Liên quan thời gian từ chẩn đoán đến điều trị cắt lách với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 1 tháng

Bảng 7: Liên quan thời gian từ chẩn đoán và điều trị cắt lách với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 1 tháng

Thời gian		Đáp ứng 1 tháng		Tổng	P
		NR	R		
< 6 tháng	N	6	7	13	0,042
	%	46,2 %	53,8 %	100 %	
6- 12 tháng	N	0	12	12	
	%	0 %	100 %	100 %	
> 12 tháng	N	6	18	24	
	%	25 %	75 %	100 %	
Tổng	N	12	37	49	
	%	24,5 %	75,5 %	100 %	

Đáp ứng tại thời điểm 1 tháng sau khi cắt lách cho thấy trong nhóm không đáp ứng, thời gian chẩn đoán đến điều trị ngắn < 6 tháng có tỷ lệ không đáp ứng cao nhất (6/12 BN chiếm 50%). Thời gian từ chẩn đoán đến điều trị sau cắt lách 6-12 tháng có tỷ lệ đáp ứng cao nhất 100%. Thời gian chẩn đoán đến

điều trị cắt lách >12 tháng có tỷ lệ đáp ứng 75,5%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,042)

b. Liên quan thời gian từ chẩn đoán đến điều trị cắt lách với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 12 tháng

Bảng 8: Liên quan thời gian từ chẩn đoán và điều trị cắt lách với đáp ứng bệnh nhân sau cắt lách 12 tháng

Thời gian		Đáp ứng 12 tháng		Tổng	p
		NR	R		
< 6 tháng	N	2	6	8	0,637
	%	20 %	24 %	22,9 %	
6- 12 tháng	N	4	6	10	
	%	40 %	24 %	28,6 %	
> 12 tháng	N	4	13	17	
	%	40 %	52 %	48,6 %	
Tổng	N	10	25	35	
	%	100 %	100 %	100 %	

Xét đáp ứng tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ đáp ứng cao nhất ở nhóm bệnh nhân cắt lách sau 12 tháng (52% của nhóm đáp ứng). Tuy nhiên các sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, hai chỉ số này chưa có sự liên quan (p = 0,637)

3.2.3. Liên quan giữa đáp ứng ngay sau cắt lách với đáp ứng lâu dài

a. Liên quan đáp ứng ngay sau cắt lách với đáp ứng sau 1 tháng

* Nhóm bệnh nhân không đạt đáp ứng ngay sau cắt lách bao gồm có các bệnh nhân không đáp ứng ngay sau cắt lách và bệnh nhân mất đáp ứng lại sau cắt lách trong vòng 2 tuần.

* Nhóm bệnh nhân đáp ứng ngay sau cắt lách gồm có các bệnh nhân đạt đáp ứng sau cắt lách trong vòng 2 tuần

Bảng 9: Liên quan đáp ứng ngay sau cắt lách với đáp ứng sau 1 tháng

Đáp ứng ngay sau cắt lách		Đáp ứng 1 tháng			Tổng	p
		NR	PR	CR		
Có	N	2	4	12	18	0,004
	%	16,7 %	21,1 %	66,7 %	36,7 %	
Không	N	10	15	6	31	
	%	83,3 %	78,9 %	33,3 %	63,3 %	
Tổng	N	12	19	18	49	
	%	100 %	100 %	100 %	100 %	

Nhận xét: Bệnh nhân không đạt đáp ứng sau ngay cắt lách có tỷ lệ không đáp ứng tại thời điểm 1 tháng là 83,3% và tỷ lệ đáp ứng một phần cũng chiếm 78,9%. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn ở nhóm đáp ứng sau cắt lách chiếm 66,7%. Sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004$). Cho thấy

các bệnh nhân không đạt đáp ứng ngay sau cắt lách có tiên lượng đáp ứng kém về sau, hay nói cách khác bệnh nhân có đáp ứng ngay sau cắt lách có tiên lượng đáp ứng tốt về sau.

b. Liên quan đáp ứng sau cắt lách với đáp ứng sau 12 tháng

Bảng 10: Liên quan đáp ứng sau cắt lách với đáp ứng sau 12 tháng

Đạt đáp ứng ngay sau cắt lách		Đáp ứng 12 tháng		Tổng	p
		NR	R		
Có	N	1	13	14	0,02
	%	10 %	52 %	40 %	
Không	N	9	12	21	
	%	90 %	48 %	60 %	
Tổng	N	10	25	35	
	%	100 %	100 %	100 %	

Nhận xét: Tính tại thời điểm sau cắt lách 12 tháng, số lượng bệnh nhân không đáp ứng có tiền sử không đạt đáp ứng ngay sau cắt lách 9/10 BN chiếm tỷ lệ 90%, kết quả này cho thấy số lượng tiêu cầu ngay sau cắt lách và diễn biến tiêu cầu trong tháng đầu tiên (2 tuần đầu tiên) liên quan chặt chẽ, tiên lượng đến đáp ứng về sau, các thời điểm 1 tháng, 12 tháng đều có sự liên quan rõ rệt. Các bệnh nhân đáp ứng kém ngay sau cắt lách trong vòng 2 tuần có tiên lượng đáp ứng kém về sau, bệnh nhân đáp ứng tốt trong vòng 2 tuần đầu tiên có tiên lượng đáp ứng tốt về sau. Sự liên quan rất có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$).

chặt chẽ giữa hai chỉ số này, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên cũng là thêm một sự gợi ý cho các nhà lâm sàng khi đưa ra quyết định cắt lách cho các bệnh nhân lớn tuổi. Theo F Fabis⁸, yếu tố tiên đoán tích cực cho đáp ứng lâu dài với cắt lách là tuổi < 40 tuổi. Theo Shruti (Blood, 2018)⁵, tỷ lệ đáp ứng vẫn quan sát thấy ở người cao tuổi (> 65 tuổi), tuy nhiên các nghiên cứu báo cáo tỷ lệ tái phát cao hơn ở nhóm bệnh nhân này, tỷ lệ đáp ứng lâu dài chỉ đạt ở mức 50%, ngoài ra bệnh nhân cao tuổi còn có đặc điểm có nhiều bệnh lý đi kèm, các biến chứng sau cắt lách xảy ra nhiều hơn.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Liên quan tuổi giới

Kết quả nghiên cứu cho thấy liên quan tuổi với đáp ứng cắt lách tại các thời điểm ngay sau cắt lách, sau cắt lách 1 tháng, sau cắt lách 12 tháng bệnh nhân nhóm tuổi trẻ nhóm 30-50 tuổi có đáp ứng tốt hơn bệnh nhân nhóm tuổi >50 tuổi. Sự khác biệt ở các nhóm so sánh cho thấy chưa có sự liên quan

Trong bệnh giảm tiêu cầu miễn dịch, số lượng bệnh nhân nữ mắc bệnh thường cao hơn nam giới với tỷ lệ nữ/nam khoảng 1,4/1 đến 1,5/1^{6,7}. Trong nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân kháng trị và tỷ lệ khá tương đồng nhau hơn, nữ 55,1%, nam 44,9%, tỷ lệ nữ/nam là 1,2/1, và tỷ lệ bệnh nhân nam không đáp ứng luôn cao hơn bệnh nhân nữ, đánh giá các thời điểm đáp ứng ngay, đáp ứng gần (1 tháng) và đáp ứng lâu dài (12

tháng) đều cho thấy bệnh nhân nam khó đáp ứng hơn bệnh nhân nữ. Đây là một đặc điểm ghi nhận ở nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. Liên quan thời gian từ chẩn đoán đến cắt lách

Theo khuyến cáo của ASH 2019 cắt lách nên trì hoãn đến sau 12 tháng⁴. Theo phác đồ hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh lý huyết học Bộ y tế Việt Nam¹, cắt lách chỉ định đối với bệnh nhân ITP dai dẳng, có thời gian mắc bệnh trên 6 tháng, kháng điều trị hàng một, có tủy tăng sinh mẫu tiểu cầu tốt, tình trạng nội khoa không có chống chỉ định, gia đình đồng ý cắt lách. Trong thực tế lâm sàng, có những bệnh nhân chúng tôi đã chỉ định cắt lách sớm hơn do bệnh nhân không đáp ứng với các điều trị hàng một và hàng hai nội khoa sẵn có (các thuốc ức chế miễn dịch), cũng như không có điều kiện để dùng các thuốc hàng hai có chi phí ngoài bảo hiểm cao như Eltrombopag do đó trong nghiên cứu này bệnh nhân cắt lách sớm nhất là 3 tháng sau điều trị. Chúng tôi tìm hiểu mối liên quan bệnh nhân cắt lách sớm < 6 tháng, 6-12 tháng và > 12 tháng với đáp ứng sau cắt lách 1 tháng, 12 tháng. Chúng tôi thấy cắt lách 6-12 tháng, >12 tháng có kết quả tốt hơn cắt lách <6 tháng. Có thể nhóm bệnh nhân phải cắt lách trước 6 tháng cũng là nhóm bệnh nhân khó đáp ứng. Các chuyên gia trong hội đồng thuận quốc tế cho rằng trì hoãn thời gian cắt lách mang lại lợi ích cho bệnh nhân, do bệnh nhân ITP có quá trình lui bệnh tự nhiên khoảng 20-30%^{4,5}.

4.3. Liên quan đáp ứng ngay sau cắt lách

Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng tiểu cầu ngay sau cắt lách và diễn biến tiểu cầu trong 2 tuần đầu tiên liên quan chặt chẽ đến đáp ứng về sau, các thời điểm từ đáp ứng sớm 1 tháng đến đáp ứng lâu dài 12 tháng

đều có sự liên quan rõ rệt, rất có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu chúng tôi cũng có kết luận cùng chiều với nghiên cứu của Naveen Naz Syed¹⁰ cho thấy số lượng tiểu cầu tại ngày thứ 14 sau phẫu thuật liên quan chặt chẽ đến đáp ứng với cắt lách. Nếu tiểu cầu sau cắt lách ngày 14 trên 300G/l thì khả năng đáp ứng hoàn toàn về sau cao hơn khác biệt. Nghiên cứu của C Zoghiami-Rintelen¹⁰ thì cho rằng số lượng tiểu cầu sau phẫu thuật là dự đoán tốt nhất cho sự lui bệnh lâu dài (tiểu cầu > 250 G/l 100% bệnh nhân vẫn đạt CR). Như vậy theo dõi tiểu cầu tối thiểu 2 tuần sau cắt lách là rất quan trọng. Nếu đáp ứng tốt sau 2 tuần thì tiên lượng đáp ứng lâu bền khá chắc chắn.

V. KẾT LUẬN

Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng tốt với cắt lách bao gồm bệnh nhân nữ, tuổi 30-50, thời gian cắt lách sau 6 tháng. Bệnh nhân đáp ứng tốt ngay trong 2 tuần sau cắt lách liên quan chặt chẽ với đáp ứng lâu bền, bệnh nhân không đáp ứng ngay trong 2 tuần liên quan chặt chẽ với không đáp ứng cắt lách.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bài giảng Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Bộ Y Tế. năm 2022. Trang 60-71
2. **Trần Thanh Tùng,** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt lách điều trị một số bệnh về máu thường gặp, Luận văn tiến sỹ , Đại học Y Hà Nội, năm 2017
3. **Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al.** Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting

- during 35 years. *Am J Hematol.* 2016;91(4):E267-E272.
4. **Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, Sara K. Vesely;** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3829–3866.
 5. **Chaturvedi Shruti, Arnold DM, McCrae KR.** Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018 Mar 15;131(11):1172-1182. doi: 10.1182/blood-2017-09-742353. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29295846; PMCID: PMC5855018.
 6. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA;** American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011 Apr 21; 117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21325604.
 7. **Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB.** How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012 Aug 2;120(5):960-9. doi: 10.1182/blood-2011-12-309153. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22740443.
 8. **Pamuk GE, Pamuk ON, Başlar Z, Ongören S, Soysal T, Ferhanoglu B, Aydin Y, Ulkü B, Aktuğlu G, Akman N.** Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol.* 2002 Aug;81(8):436-40. doi: 10.1007/s00277-002-0488-x. Epub 2002 Jul 26. PMID: 12224000.
 9. **Kaya E, Erkurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Ozhan O, Oner RI, Ulutas O.** Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia. *Med Princ Pract.* 2007;16(2):100-6. doi: 10.1159/000098360. PMID: 17303943.
 10. **Syed NN, Adil SN, Sajid R, Usman M, Moiz B, Kakepoto GN, Khurshid M.** Chronic ITP: analysis of various factors at presentation which predict failure to first line treatment and their response to second line therapy. *J Pak Med Assoc.* 2007 Mar;57(3):126-9. PMID: 17432016.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM VÀ ĐÁNH GIÁ SƠ BỘ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY Ở NGƯỜI CAO TUỔI BẰNG DECITABIN ĐƠN ĐỘC TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108 NĂM 2022-2024

Phan Thị Thanh Long¹, Lê Thị Thu Huyền¹, Nguyễn Thị Thùy Trang¹,
Phạm Thị Tuyết Nhung¹, Phạm Văn Hiệu¹, Nguyễn Thanh Bình¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 60 tuổi) có tiên lượng xấu, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp và khả năng sống sót toàn bộ kém. Việc sử dụng HMA, chẳng hạn như decitabine đã trở thành một chiến lược được sử dụng phổ biến cho người lớn tuổi mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy trong những năm gần đây.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy ở người cao tuổi được điều trị bằng Decitabin đơn độc tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2022 - tháng 6/2024 và nhận xét kết quả điều trị ở những bệnh nhân trên. **Đối tượng nghiên cứu:** 25 bệnh nhân ≥ 60 tuổi được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy mới chẩn đoán điều trị Decitabin đơn độc. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, can thiệp lâm sàng không đối chứng theo dõi dọc, tiền cứu. **Kết quả:** Tuổi mắc bệnh trung bình là $70,68 \pm 7,32$, trong đó nam, nữ với tỷ lệ 2,125:1. Thể trạng lâm sàng theo PSECOG ≥ 2 là 18 (72%), với chỉ số bệnh đi kèm Charlson (CCI) ≥ 3 là 100%, có 56% bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn tại thời điểm chẩn đoán, bệnh nhân có nhu cầu truyền hồng cầu cao tới 80%, truyền

tiểu cầu 36%. Về xét nghiệm, trung bình % blast tủy $39,16 \pm 18,63$, trung vị blast máu 8%, trung vị bạch cầu máu ngoại vi 6.8 G/L, với giảm bạch cầu trung tính độ III-IV 48%. Trong 16 bệnh nhân được đánh giá tại thời điểm bắt đầu điều trị chu kỳ 2, nhu cầu truyền hồng cầu giảm từ 75% xuống còn 50%, nhu cầu truyền tiểu cầu giảm từ 37,5% xuống còn 31,25%, tuy nhiên tỉ lệ giảm bạch cầu trung tính tăng từ 37,5% lên 43,75%, có 60% bệnh nhân có ghi nhận tình trạng nhiễm trùng và viêm phổi vẫn là nhiễm trùng thường gặp nhất cả trước và sau điều trị lần lượt là 36% và 44%. Trong 8 bệnh nhân điều trị từ 4 chu kỳ trở lên, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 25%, và tỷ lệ lợi ích lâm sàng là 50%. **Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi góp phần gia tăng hiểu biết cho các bác sĩ lâm sàng về đặc điểm nhóm bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy người cao tuổi và quá trình điều trị Decitabin trên đối tượng bệnh nhân này.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng tủy, người cao tuổi, Decitabin, HMA

SUMMARY

**CLINICAL CHARACTERISTICS,
LABORATORY TEST AND
ASSESSMENT OF PRELIMINARY
EFFECTIVENESS OF TREATING
ACUTE LEUKEMIA IN THE ELDERLY
WITH DECITABIN ALONE AT 108
MILITARY CENTRAL HOSPITAL IN
2022-2024**

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Thanh Long
SĐT: 0398351805

Email: longak33@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Background: Acute myeloid leukemia in elderly patients (≥ 60 years old) has a poor prognosis, low complete response rate, and poor overall survival. The use of HMAs, such as decitabine, has become a commonly used strategy for elderly patients with acute myeloid leukemia in recent years. **Objective:** Describe the clinical and laboratory characteristics of elderly acute myeloid leukemia patients treated with Decitabine alone at 108 Military Central Hospital from January 2022 to June 2024 and comment on the treatment outcomes in these patients. **Research subjects:** 25 patients ≥ 60 years old with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with Decitabine alone. **Methods:** Cross-sectional descriptive study, non-controlled clinical intervention, longitudinal follow-up, prospective. **Results:** The average age of onset was 70.68 ± 7.32 , with a male to female ratio of 2.125:1. The clinical status according to PSECOG ≥ 2 was 18 (72%), with a Charlson comorbidity index (CCI) ≥ 3 of 100%, 56% of patients had an infection at the time of diagnosis, 80% of patients required red blood cell transfusion, and 36% required platelet transfusion. Regarding laboratory tests, the average % of bone marrow blasts was 39.16 ± 18.63 , the median blood blasts was 8%, the median peripheral blood leukocytes was 6.8 G/L, with grade III-IV neutropenia of 48%. In 16 patients evaluated at the start of cycle 2, the need for red blood cell transfusion decreased from 75% to 50%, the need for platelet transfusion decreased from 37.5% to 31.25%, however, the rate of neutropenia increased from 37.5% to 43.75%, 60% of patients reported infection, and pneumonia was still the most common infection both before and after treatment, at 36% and 44%, respectively. In 8 patients treated for 4 or more cycles, the complete response rate was 25%, and the clinical benefit rate was 50%. **Conclusion:**

Our study contributes to increasing the understanding of clinicians about the characteristics of elderly acute myeloid leukemia patients and the treatment process of Decitabine in this patient population.

Keywords: Acute myeloid leukemia, elderly people, Decitabine, HMA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 60 tuổi) có tiên lượng xấu, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp và khả năng sống sót toàn bộ kém. Việc sử dụng hóa trị tấn công tiêu chuẩn ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy cao tuổi hoặc có bệnh đồng mắc nặng thường bị hạn chế do bệnh nhân cao tuổi thể trạng kém, có nhiều bệnh đồng mắc với đột biến di truyền tiên lượng xấu và nguy cơ bệnh kháng trị cao.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và rối loạn sinh tủy được đặc trưng bởi sự tăng cường methyl hóa và làm im lặng nhiều gen trong đó gen ức chế khối u và các gen quan trọng khác. Decitabine là một tác nhân hypomethylating (HMA). Nó làm giảm methyl hóa DNA bằng cách ức chế DNA methyltransferase dẫn tới thay đổi trong biểu hiện gen có lợi cho sự biệt hóa, giảm sự tăng sinh và/hoặc tăng quá trình chết theo chương trình của tế bào ung thư.¹ Việc sử dụng HMA, chẳng hạn như decitabine đã trở thành một chiến lược được sử dụng phổ biến cho người lớn tuổi mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy trong những năm gần đây. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy ở người cao tuổi và đánh giá sơ bộ hiệu quả điều trị của phác đồ Decitabine đơn độc.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 25 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy điều trị Decitabin tại Khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2022 tới tháng 6/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân ≥60 tuổi chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy theo tiêu chí của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016 không đủ điều kiện điều trị phác đồ hóa trị tấn công tiêu chuẩn (3+7), được điều trị ban đầu với decitabine liều 20 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 5 ngày liên tiếp, các chu kỳ cách nhau 4-6 tuần, tùy thuộc hồi phục tế bào máu ngoại vi.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát sau rối loạn sinh tủy có tiền sử điều trị HMA trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, can thiệp lâm sàng không đối chứng theo dõi dọc, tiến cứu

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu: Thu thập thông tin theo một mẫu bệnh án dựa vào hồ sơ bệnh án bao gồm: tuổi, giới, đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm tình trạng nhiễm trùng trước điều trị, trước điều trị chu kỳ 2, và chu kỳ 5.

2.2.3. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

Chỉ số thể trạng cơ thể của bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm của nhóm Ung thư Hợp tác miền Đông (PS ECOG),

tình trạng bệnh đi kèm được đánh giá bằng Chỉ số bệnh đi kèm Charlson (CCI), phân nhóm tiên lượng bất thường NST và gen được đánh giá theo phân loại tiên lượng của Mạng lưới bệnh bạch cầu châu Âu (ELN) năm 2017. Tỷ lệ tử vong sớm được đánh giá trong 30 ngày, 60 ngày sau khi điều trị.

Đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ được định nghĩa là: (1) Đáp ứng hoàn toàn (CR): Tỷ lệ blast trong máu và tủy xương <5%, bạch cầu trung tính >1 G/L, tiểu cầu >100 G/L, bệnh nhân độc lập truyền máu; (2) Đáp ứng hoàn toàn với tế bào máu phục hồi không đầy đủ (CRi) được xác định là tình trạng đáp ứng tất cả các tiêu chí về CR, ngoại trừ bạch cầu trung tính <1 G/L hoặc tiểu cầu <100 G/L; (3) Đáp ứng một phần (PR) đòi hỏi tỷ lệ blast trong tủy xương và nằm trong khoảng 5-25% và giảm ít nhất 50%; (4) Cải thiện huyết học (HI) được định nghĩa là sự cải thiện ít nhất một trong số các mức huyết sắc tố, tiểu cầu và bạch cầu trung tính; (5) Cải thiện huyết học nhưng không đạt đáp ứng khách quan được xác định khi xét nghiệm máu không có tình trạng thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt trung tính, nhưng không đạt đáp ứng về tỷ lệ blast trong máu và tủy; (6) Thất bại điều trị được định nghĩa là không đạt được ít nhất đáp ứng một phần hoặc cải thiện huyết học nhưng không đạt đáp ứng khách quan.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân

Đặc điểm cơ bản của bệnh nhân được tóm tắt trong Bảng 1.

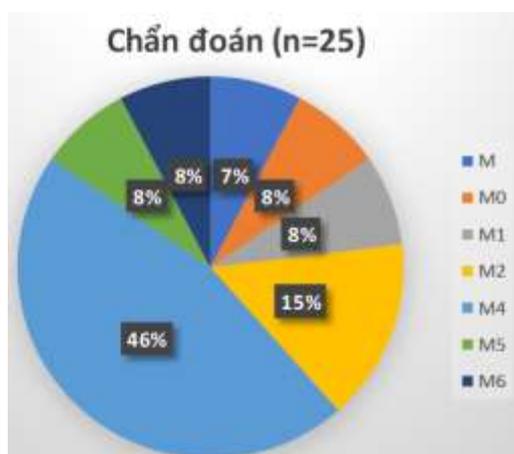
Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân (n=25)

Đặc điểm	Số lượng	%
Tuổi trung bình (tuổi)	70,68 ± 7,32 (60-91)	
Nhóm tuổi		
≥60 và <75 tuổi	18	72
≥75 tuổi	7	28

Giới tính		
Nam	17	68
Nữ	8	32
PS ECOG		
<2 điểm	7	28
≥2 điểm	18	72
Chỉ số bệnh đi kèm Charlson (CCI)		
3-5 điểm	21	84
≥6 điểm	4	16
Tình trạng nhiễm khuẩn trước điều trị		
Viêm phổi	9	36
Nhiễm khuẩn huyết	1	4
Viêm mô tế bào	1	4
Sốt nhiễm khuẩn	2	8
Covid-19 gây viêm cơ tim	1	4
Không nhiễm khuẩn	11	44
Có nhu cầu truyền truyền hồng cầu		
Có	20	80
Không	5	20
Có nhu cầu truyền truyền tiểu cầu		
Có	9	36
Không	16	64

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là $70,68 \pm 7,32$ (60-91) tuổi. Có 7 bệnh nhân (28%) ≥ 75 tuổi. Tỷ lệ Nam: Nữ là 2,125. Phần lớn bệnh nhân có PS ECOG ≥ 2 (72%) và 100% bệnh nhân có CCI ≥ 3 điểm với CCI ≥ 6 chiếm 16%. Tại thời điểm chẩn đoán có 14 bệnh

nhân (56%) có tình trạng nhiễm trùng được ghi nhận chủ yếu là viêm phổi chiếm 9/14 bệnh nhân, trong khi 80% bệnh nhân có nhu cầu truyền hồng cầu và 36% bệnh nhân có nhu cầu truyền tiểu cầu.



Biểu đồ 1: Phân loại thể bệnh

Nhận xét: Chủ yếu gặp bạch cầu cấp thể M4 chiếm 46%, sau đó là M2 chiếm 15%

Bảng 2: Đặc điểm xét nghiệm (n=25)

Đặc điểm	Số lượng	%
Trung bình số % blast tủy	39,16 ±18,63 (20-82)	
Trung vị số % blast máu	8 (0-81)	
Trung vị số lượng bạch cầu (G/L)	6,80 (1,22-108)	
Số lượng bạch cầu trung tính (G/L)		
Không giảm (≥ 2)	11	44
Giảm độ I (1,5 <2)	0	0
Giảm độ II (1 <1,5)	2	8
Giảm độ III (0,5 <1)	5	20
Giảm độ IV (<0,5)	7	28
Hemoglobin (g/L)		
Không thiếu máu (≥ 120)	2	8
Thiếu máu nhẹ (90 <120)	9	36
Thiếu máu vừa (60 <90)	13	52
Thiếu máu nặng (<60)	1	4
Số lượng tiểu cầu (G/L)		
Không giảm (≥ 150)	5	20
Giảm độ I (100 <150)	4	16
Giảm độ II (50 <100)	7	28
Giảm độ III (20 <50)	7	28
Giảm độ IV (<20)	2	8
Phân nhóm tiên lượng di truyền		
Tốt	2	8
Trung bình	21	84
Xấu	2	8

Nhận xét: Số lượng tế bào blast trong tủy xương trung bình là 39,16 ± 18,63 (20-82) %, tỷ lệ blast trong máu trung vị chỉ có 8 (0-81)%. Trung vị số lượng bạch cầu là 6,80 (1,22-108) G/L, có tới 48% bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính độ III-IV; 92% bệnh nhân có thiếu máu, chủ yếu gặp ở nhóm thiếu máu mức độ vừa 9/25 bệnh nhân chiếm

52%; 80% bệnh nhân có giảm tiểu cầu, có 9/25 bệnh nhân giảm tiểu cầu độ III-IV. 84% thuộc nhóm tiên lượng trung bình, nhóm tiên lượng tốt và xấu đều có 2 bệnh nhân chiếm 8%.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đặc điểm điều trị

Bảng 3: Đặc điểm điều trị (n=25)

Đặc điểm điều trị	Số lượng	%
Tổng số chu kỳ đã điều trị cho 25 bệnh nhân	93	
Phân loại theo số chu kỳ		
Số bệnh nhân điều trị 1-3 chu kỳ	15	60
Số bệnh nhân điều trị ≥ 4 chu kỳ	10	40
Tình trạng điều trị		
Đang tiếp tục điều trị	7	28
Đã ngừng điều trị	18	72
Nguyên nhân ngừng điều trị (n=18)		
Chăm sóc giảm nhẹ	5	27,78
Đổi phác đồ hóa chất	7	38,89
Tử vong trước 30 ngày	2	11,11
Tử vong trong 30-60 ngày điều trị	4	22,22

Nhận xét: Với 93 chu kỳ đã được điều trị cho 25 bệnh nhân, mới có 10 bệnh nhân điều trị được từ 4 chu kỳ trở lên, và hiện tại chỉ còn 7 bệnh nhân tiếp tục điều trị Decitabin đơn độc, có tới 18 bệnh nhân đã ngừng điều trị chiếm 72%. Lý do ngừng điều trị bao gồm đổi phác đồ hóa chất 7/18 bệnh nhân, chuyển

chăm sóc giảm nhẹ 5/18 bệnh nhân, 2/18 bệnh nhân tử vong trong 30 ngày điều trị đầu tiên và 4/18 bệnh nhân tử vong trong 30 ngày điều trị tiếp theo.

3.2.2. Kết quả điều trị sau điều trị 1 chu kỳ Decitabin

Bảng 4: Thay đổi huyết học trước điều trị và sau 1 chu kỳ Decitabin (n=16)

Một số chỉ số về huyết học	Thời điểm đánh giá	
	Trước điều trị	Trước chu kỳ 2
Bệnh nhân điều trị ≥ 2 chu kỳ		
Có nhu cầu truyền hồng cầu (n,%)	12 75%	8 50%
Có nhu cầu truyền tiểu cầu (n, %)	6 37,5%	5 31,25%
Giảm bạch cầu trung tính độ III-IV (n, %)	6 37,5%	7 43,75%

Nhận xét: Đánh giá trước khi điều trị chu kỳ 2 Decitabin, số bệnh nhân có nhu cầu truyền hồng cầu giảm từ 12 \rightarrow 8 bệnh nhân (75 \rightarrow 50%), số bệnh nhân có nhu cầu truyền tiểu cầu giảm từ 6 \rightarrow 5 bệnh nhân (37,5 \rightarrow 31,25%) và số bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính độ III-IV tăng từ 6 \rightarrow 7 bệnh nhân (37,5 \rightarrow 43,75%).

Bảng 5: Tình trạng nhiễm trùng trước và sau điều trị 1 chu kỳ Decitabin (n=25)

Tình trạng nhiễm trùng	Trước điều trị		Sau chu kỳ 1	
	Số lượng	%	Số lượng	%
Không nhiễm trùng	11	44	10	40
Nhiễm khuẩn huyết	1	4	0	0

Viêm phổi	9	36	11	44
Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa	0	0	2	8
Viêm mô tế bào	1	4	2	8
Nhiễm trùng không rõ căn nguyên	2	8	0	0
Covid19 gây viêm cơ tim	1	4	0	0

Nhận xét: Trước điều trị có 56% bệnh nhân ghi nhận tình trạng nhiễm trùng, với viêm phổi thường gặp nhất 36%. Sau điều trị Decitabin chu kỳ 1, có 60% bệnh nhân có ghi nhận tình trạng nhiễm trùng và viêm phổi vẫn là nhiễm trùng thường gặp nhất 44%.

3.2.3. Kết quả điều trị sau 4 chu kỳ Decitabin

Mặc dù có 10 bệnh nhân điều trị từ 4 chu kỳ Decitabin trở lên, chúng tôi chỉ đánh giá đáp ứng được 8 bệnh nhân, 2 bệnh nhân còn lại chưa đến kỳ đánh giá đáp ứng. Các kết quả điều trị được thể hiện dưới đây:

Bảng 6: Thay đổi huyết học trước điều trị và sau 4 chu kỳ Decitabin

Bệnh nhân điều trị ≥ 4 chu kỳ (n=8)	Trước điều trị	Trước chu kỳ 5
Có nhu cầu truyền hồng cầu	5 62,5%	3 37,5%
Có nhu cầu truyền tiểu cầu	1 12,5%	2 25%
Giảm bạch cầu trung tính độ III-IV	3 37,5%	2 25%

Nhận xét: Nhu cầu truyền hồng cầu giảm từ 5 xuống còn 3 bệnh nhân, tiêu chí nhu cầu truyền tiểu cầu tăng từ 1 lên 2 bệnh nhân và giảm từ 3 xuống 2 bệnh nhân có tình trạng giảm bạch cầu độ III-IV.

Bảng 7: Đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ Decitabin

Kết quả điều trị (n=8)	Số lượng	%
Đáp ứng hoàn toàn CR*	2	25
Cải thiện huyết học nhưng không đạt đáp ứng khách quan**	2	25
Thất bại điều trị	3	37,5
Không đánh giá được	1	12,5
Tỷ lệ lợi ích lâm sàng (* + **)	4	50
Cải thiện huyết học		
Cải thiện hồng cầu	4	50
Cải thiện tiểu cầu	2	25
Cải thiện bạch cầu trung tính	1	12,5
Bất kỳ cải thiện huyết học	5	62,5

Nhận xét: Sau 4 chu kỳ, có 2/8 (25%) bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn, 2/8 (25%) bệnh nhân có cải thiện huyết học nhưng không đạt đáp ứng khách quan, với tỷ lệ lợi

ích lâm sàng đạt được là 4/8 (50%) bệnh nhân, 3/8 (37,5%) bệnh nhân được đánh giá là thất bại điều trị. Tính riêng từng dòng tế bào máu, có 5/8 bệnh nhân (62,5%) bệnh

nhân có bất kì cải thiện huyết học, 4/8 bệnh nhân (50%) cải thiện dòng hồng cầu, riêng bạch cầu trung tính, có tỷ lệ cải thiện ít nhất 12,5% (1/8 bệnh nhân).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân

Nghiên cứu trên 25 bệnh nhân cho thấy: Độ tuổi trung bình là $70,68 \pm 7,32$ (60-91) tuổi. Có 7 bệnh nhân (28%) ≥ 75 tuổi. Tỷ lệ Nam: Nữ là 2,125. Tuổi trung bình của bệnh nhân chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Kwai Han Yoo² là 73,9 (65-91), cao hơn Nguyễn Quốc Nhật³ là 65,5 tuổi. Phần lớn bệnh nhân có PS ECOG ≥ 2 (72%) và 100% có CCI ≥ 3 điểm với CCI ≥ 6 chiếm 16%. So sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quốc Nhật³ tỷ lệ bệnh nhân có PS ECOG 1 và 2 điểm chiếm lần lượt 60% và 40%, hay tác giả Kwai Han Yoo² ECOG ≥ 2 là 52,1% thể trạng bệnh nhân của chúng tôi kém hơn. Khi so sánh chỉ số CCI của tác giả Matteo Molica⁴, bệnh nhân của chúng tôi có gánh nặng đi kèm lớn hơn với 100% có CCI ≥ 3 điểm. Tại thời điểm chẩn đoán có 14 bệnh nhân (56%) có tình trạng nhiễm trùng được ghi nhận chủ yếu là viêm phổi chiếm 9/14 bệnh nhân. So sánh với tác giả Matteo Molica⁴ có tỷ lệ nhiễm trùng là 22,9%, với viêm phổi là 12,7%. Nhu cầu truyền hồng cầu và tiểu cầu của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 80% và 20% cao hơn so với tác giả Matteo Molica⁴ 62,3% (có nhu cầu truyền hồng cầu và/hoặc truyền tiểu cầu).

Về đặc điểm xét nghiệm trước điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu: Tỷ lệ trung bình tế bào blast trong tủy xương là $39,16 \pm 18,63$ (20-82) %, tuy nhiên tỷ lệ blast trong máu trung vị chỉ có 8 (0-81)% cho thấy ở

nhóm bệnh nhân cao tuổi, tế bào blast chủ yếu cư trú trong tủy xương. Tỷ lệ blast trong máu ngoại vi của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Nguyễn Quốc Nhật³ với trung vị 20,5% (0-95%). Trong xét nghiệm máu, trung vị số lượng bạch cầu là 6,80 (1,22-108) G/L, có tới 48% bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính độ III-IV, điều này cũng giải thích cho tình trạng nhiễm trùng trước điều trị trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi tới 56%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ thiếu máu và giảm tiểu cầu lần lượt là 92% và 80% tương tự với tác giả Nguyễn Quốc Nhật³ với tỷ lệ này lần lượt là 95% và 82,5%. Theo phân nhóm tiên lượng bất thường NST và gen, nhóm tiên lượng tốt có 2 bệnh nhân chiếm 8% gồm 1 bệnh nhân có gen NPM1, 1 bệnh nhân có gen AML/ETO. Nhóm tiên lượng xấu có 2 bệnh nhân chiếm 8% gồm 1 bệnh nhân có gen FLT3-ITD và 1 bệnh nhân có đa tổn thương nhiễm sắc thể phức tạp. Nhóm tiên lượng trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 84% cao hơn của tác giả Matteo Molica⁴ 48,8% và của Nguyễn Quốc Nhật³ 37,5%.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Đặc điểm điều trị

Với 93 chu kì đã được điều trị cho 25 bệnh nhân, có 10 bệnh nhân điều trị được từ 4 chu kì trở lên, và hiện tại chỉ còn 7 bệnh nhân tiếp tục điều trị Decitabin đơn độc, có tới 18 bệnh nhân đã ngừng điều trị chiếm 72%. Lý do ngừng điều trị bao gồm đổi phác đồ hóa chất 7/18 bệnh nhân, chuyển chăm sóc giảm nhẹ 5/18 bệnh nhân, 2/18 bệnh nhân tử vong trong 30 ngày điều trị đầu tiên và 4/18 bệnh nhân tử vong trong 30 ngày điều trị tiếp theo. 6 bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi đều do nhiễm khuẩn, có 5 bệnh nhân viêm phổi và 1 bệnh nhân nhiễm trùng đường tiêu hóa. Trong

nghiên cứu của Matteo Molica⁴, có 94/220 (42,73%) bệnh nhân ngừng điều trị trong vòng 4 chu kỳ đầu tiên và tỷ lệ tử vong 15%. Khi so sánh với tác giả Kwai Han Yoo², có tới 12/96 bệnh nhân tử vong trong chu kỳ điều trị đầu tiên, với nguyên nhân chính là nhiễm trùng 9/12.

4.2.2. Kết quả điều trị sau điều trị 1 chu kỳ Decitabin

Sau 1 chu kỳ điều trị với Decitabin, kết quả cho thấy liệu pháp này cải thiện tình trạng phụ thuộc truyền máu với số bệnh nhân có nhu cầu truyền hồng cầu giảm từ 12 → 8 bệnh nhân (75 → 50%), số bệnh nhân có nhu cầu truyền tiểu cầu giảm từ 6 → 5 bệnh nhân (37,5 → 31,25%), số bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính độ III-IV tăng từ 6 → 7 bệnh nhân (37,5 → 43,75%). Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quốc Nhật³, tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính và sốt giảm bạch cầu hạt sau chu kỳ 1 Decitabin lần lượt là 65% và 45%. Sau 1 chu kỳ Decitabin tỷ lệ bệnh nhân có nhu cầu truyền hồng cầu và tiểu cầu giảm, nhưng tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu hạt độ III-IV và tình trạng nhiễm khuẩn tăng, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân đã có tình trạng giảm bạch cầu hạt trung tính từ trước điều trị. Trong số 11/25 (44%) bệnh nhân không có tình trạng nhiễm trùng trước điều trị đã có 4/11 bệnh nhân mắc mới viêm phổi và trong số 14/25 (56%) bệnh nhân có nhiễm trùng trước điều trị có 3 bệnh nhân viêm phổi đã được điều trị ổn định. Cả trước và sau điều trị Decitabin chu kỳ 1, tình trạng nhiễm trùng thường gặp nhất là viêm phổi với tỷ lệ lần lượt là 36% và 44%. Ngoài ra, nhiễm khuẩn đường tiêu hóa sau điều trị Decitabin xảy ra với hai bệnh nhân, một bệnh nhân tiêu chảy mức độ nặng gây suy đa tạng tiến triển tử vong, 1 ca rò hậu môn cần phẫu thuật.

4.2.3. Kết quả điều trị sau 4 chu kỳ Decitabin

Trong số 8 bệnh nhân điều trị được từ 4 chu kỳ Decitabin trở lên, nhu cầu truyền hồng cầu giảm từ 5 xuống còn 3 bệnh nhân, nhu cầu truyền tiểu cầu tăng từ 1 lên 2 bệnh nhân và giảm từ 3 xuống 2 bệnh nhân có tình trạng giảm bạch cầu độ III-IV. Trong số 8 bệnh nhân trên, có 2 bệnh nhân (25%) đạt lui bệnh hoàn toàn, 2 bệnh nhân (25%) có cải thiện huyết học nhưng không đạt đáp ứng khách quan, với tỷ lệ lợi ích lâm sàng đạt được là 4/8 bệnh nhân (50%). Có 3 bệnh nhân được đánh giá là thất bại điều trị. 1 bệnh nhân suy tủy kéo dài sau hóa trị, có 2% tế bào blast trong máu và 3% tế bào blast trên tủy đồ (số lượng tế bào tủy 3G/L), bệnh nhân còn phụ thuộc truyền hồng cầu, tiểu cầu và chưa được làm xét nghiệm sinh thiết tủy xương, bệnh nhân này sau đó được chăm sóc giảm nhẹ tại địa phương nên không đánh giá đáp ứng được. Với 2 bệnh nhân đạt lui bệnh có 1 bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng trung bình và một bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng tốt có gen NPM1 dương tính, trong khi 6 bệnh nhân còn lại đều thuộc nhóm tiên lượng trung bình. Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, 2 bệnh nhân đạt lui bệnh sau 4 chu kỳ Decitabin vẫn đang đạt lui bệnh lần lượt ở tháng thứ 8 và tháng thứ 11 sau chẩn đoán. Khi so sánh đáp ứng điều trị sau 4 chu kỳ Decitabin, tỷ lệ bệnh nhân đạt CR trong nghiên cứu của chúng tôi là 25% cao hơn tác giả Nguyễn Quốc Nhật³, Kwai Han Yoo² và Matteo Molica⁴ với CR lần lượt 17,5%, 12,9% và 18,6%. Về tỷ lệ lợi ích lâm sàng sau 4 chu kỳ Decitabin trong nghiên cứu của chúng tôi là 50% tương đương tác giả Kwai Han Yoo² 52% và cao hơn tác giả Nguyễn Quốc Nhật³ 32,5%. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân ít, các

so sánh về đáp ứng sau điều trị với các nghiên cứu khác còn nhiều hạn chế. Vì vậy, cần tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá đáp ứng điều trị.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 25 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy ở người cao tuổi được điều trị bằng Decitabin đơn độc tại Khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2022- tháng 6/2024, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

- Bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy cao tuổi có thể trạng kém, nhiều bệnh đi kèm, có tỷ lệ nhiễm trùng lúc chẩn đoán cao chiếm 56%, thường gặp nhất là viêm phổi.

- Về xét nghiệm, bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy cao tuổi thường có tình trạng giảm các tế bào máu với tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính độ III-IV là 48%, thiếu máu là 93% và giảm tiểu cầu là 80%.

- Sau 1 chu kỳ Decitabin tỷ lệ bệnh nhân có nhu cầu truyền máu giảm từ 75→ 50% với hồng cầu, từ 37,5→ 31,25% với tiểu cầu, nhưng tăng tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu hạt độ III-IV và nhiễm khuẩn lần lượt là 37,5 → 43,75% và 56→ 60%.

- Với nhóm bệnh nhân được điều trị từ 4 chu kỳ Decitabin trở lên, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 25%, và tỷ lệ lợi ích lâm sàng là 50%, cải thiện bất kỳ dòng tế bào máu là 62,5%.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi hi vọng đã góp phần gia tăng kinh nghiệm cho các bác sĩ lâm sàng về đặc điểm nhóm bệnh nhân

bạch cầu cấp dòng tủy người cao tuổi và quá trình điều trị Decitabin từ đó cải thiện kết quả điều trị cần có chiến lược phối hợp các thuốc HMA với các nhân tố mới, ví dụ thuốc ức chế BCL-2 và quản lý tác dụng phụ để nâng cao hiệu quả điều trị trên đối tượng nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Elias Jabbour, Jean-Pierre Issa, Guillermo Garcia-Manero, et al.** Evolution of Decitabine Development: Accomplishments, Ongoing Investigations, and Future Strategies. *Cancer*. 2008 June ; 112(11): 2341–2351.
2. **Kwai Han Yoo, Jinhyun Cho, Boram Han et al.** Outcomes of decitabine treatment for newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0235503.
3. **Nguyễn Quốc Nhật, Nguyễn Văn Nam, Nguyễn Hà Thanh.** Kết quả điều trị bệnh Lơ xê mi cấp dòng tủy ở người cao tuổi bằng phác đồ Decitabin đơn trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019-2021. *Tạp chí Y học Việt Nam*.2022; Tập 516 -Số1: 19-23.
4. **Matteo Molica, Carla Mazzone, Pasquale Niscola, et al.** Identification of Predictive Factors for Overall Survival and Response during Hypomethylating Treatment in Very Elderly (≥ 75 Years) Acute Myeloid Leukemia Patients: A Multicenter Real-Life Experience. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct; 14(19): 4897.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP TIỀN TUỖ BÀO VỚI PHÁC ĐỒ CÓ ARSENIC TRIOXIDE TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TP. HỒ CHÍ MINH

Đinh Gia Khánh^{1,2}, Nguyễn Oanh Thùy Linh², Trịnh Thùy Dương², Nguyễn Ngọc Quế Anh², Trần Quốc Tuấn^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá đặc điểm sinh học, đáp ứng điều trị, thời gian sống còn và biến chứng trong điều trị Bạch cầu cấp tiền tuổ bào bằng phác đồ có Arsenic trioxide.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Đối tượng nghiên cứu: 22 bệnh nhân (BN) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với tuổi trung vị là 41 tuổi, được điều trị bằng phác đồ có Arsenic trioxide tại khoa Huyết học người lớn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết Học từ tháng 01/2012 – 5/2023.

Kết quả: Có 45,4% BN được phân nhóm nguy cơ cao, và đến 59,1% có điểm DIC từ 5 điểm trở lên. Triệu chứng lâm sàng nổi bật là thiếu máu (95,5%) và xuất huyết (91,5%). Xuất huyết da là phổ biến nhất, xuất huyết nội sọ là 4,5%. Tín hiệu đột biến Nhiễm sắc thể khác trên FISH kèm theo chiếm 22,7%. Toàn bộ BN đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công và tăng cường về huyết học và sinh học phân tử. Chúng tôi ghi nhận thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS) sau 6 năm đều là 80%.

Một trường hợp tái phát muộn và tử vong do xuất huyết não. Tỷ lệ Hội chứng biệt hoá do điều trị là 22,7%, biến cố thường gặp nhất do điều trị là tăng transaminase gan, chủ yếu độ I – II.

Kết luận: Phác đồ điều trị BCCTTB có ATO là một phương án cho tỷ lệ lui bệnh cao về mặt huyết học và sinh học phân tử bất kể nhóm nguy cơ, Với biến cố bất lợi ít hơn so với hoá trị liệu truyền thống, những độc tính ghi nhận được khi sử dụng ATO đa phần không ảnh hưởng đến cục diện nói chung, thể chấp nhận và kiểm soát được.

Từ khóa: Bạch cầu cấp tiền tuổ bào, chuyển đoạn t(15;17), PML-RARa, Arsenic trioxide

SUMMARY

PRELIMINARY ASSESSMENT OF THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA WITH ARSENIC TRIOXIDE PROTOCOL AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL HCMC

Objective: Evaluate the biological characteristics, treatment response, survival time, and complications in the treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) using a regimen containing Arsenic Trioxide.

Methods: Descriptive case series, retrospective study of 22 patients who met the sampling criteria with a median age of 41 years, treated with an Arsenic Trioxide regimen at the Adult Hematology Department of the Blood

¹Đại Học Y Dược TP. HCM

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Gia Khánh

SĐT: 0387870506

Email: gkhanh94@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/8/2024

Transfusion Hematology Hospital from January 2012 to May 2023.

Results: 45.4% of patients were classified as high-risk, and 59.1% had a DIC score of 5 or higher. Prominent clinical symptoms were anemia (95.5%) and hemorrhage (91.5%). Skin hemorrhage was the most common, with intracranial hemorrhage in 4.5%. Additional chromosomal mutation signals on FISH were present in 22.7% of cases. All patients achieved remission after the induction and consolidation phases both hematologically and molecularly. We recorded an overall survival (OS) and Disease-free survival (DFS) rate of 80% after 6 years. There was one case of late relapse and death due to cerebral hemorrhage. The incidence of differentiation syndrome due to treatment was 22.7%, and the most common adverse event from treatment was elevated liver transaminases, mainly grade I-II. **Conclusion:** The ATO-containing treatment regimen for APL results in a high remission rate both hematologically and molecularly, regardless of the risk group. With fewer adverse events compared to traditional chemotherapy, the toxicities observed with ATO are generally manageable and acceptable, not significantly impacting the overall outcome..

Keywords: Acute Promyelocytic Leukemia, t(15;17) translocation, PML-RARa, Arsenic Trioxide.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp tiền tủy bào (BCCTTB) là phân nhóm riêng của Bạch cầu cấp dòng tủy, có biểu hiện lâm sàng và phương pháp điều trị khác biệt với các nhóm còn lại. Bệnh được gây ra bởi chuyển vị giữa nhiễm sắc thể 15 và 17 tạo tổ hợp gene PML-RARa, sản phẩm của tổ hợp này ngăn chặn sự biệt hóa các tế bào dòng tủy tại giai đoạn tiền tủy bào. Bệnh có thể diễn tiến nhanh và gây tử vong

sớm trong những ngày đầu mới chẩn đoán do có thể gây xuất huyết nghiêm trọng đặc biệt là trong bối cảnh Đông máu nội mạch lan toả.

Những tiến bộ trong y học hiện đại, với sự ra đời của ATRA (All-Trans Retinoic Acid) đã đưa nhóm bệnh từng được coi là có tỉ lệ tử vong cao này trở nên có khả năng chữa khỏi hoàn toàn. Bên cạnh đó, sự tham gia của ATO (Arsenic trioxide) trong các chương trình điều trị BCCTTB ngày nay đã đem lại nhiều hiệu quả vượt trội và tỉ lệ biến cố thấp hơn.

Tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học Hồ Chí Minh, từ những năm 2007 đã bắt đầu áp dụng điều trị ATRA kết hợp Anthracycline cho những người bệnh được chẩn đoán BCCTTB. Nhưng trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng, sự khả dụng của ATO vẫn còn giới hạn và vẫn chưa thật sự ứng dụng rộng rãi trong điều trị thường quy. Dữ liệu lâm sàng của ATO còn hạn chế và đặc biệt ở Việt Nam vẫn chưa có công bố khoa học cụ thể nào về hiệu quả của tác nhân này trong điều trị BCCTTB, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu trọng tâm là đáp ứng điều trị, thời gian sống còn và biến chứng trong điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

22 bệnh nhân được chẩn đoán BCCTTB thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, được điều trị bằng phác đồ có Arsenic trioxide (ATO) tại khoa Huyết học người lớn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết Học từ tháng 01/2012 – 5/2023.

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả các tiêu chuẩn sau: Tuổi ≥ 16 ; chẩn đoán xác định là bạch cầu cấp tiền tuỷ bào với hình thái M3 theo FAB [1]; Có đột biến t(15;17) trên Nhiễm sắc thể đồ và/hoặc trên FISH và/hoặc có tổ hợp PML/RARA dựa trên RT-PCR; Được điều trị phác đồ có ATO.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhi có bất kỳ 1 tiêu chuẩn nào sau đây sẽ bị loại khỏi nghiên cứu: BCCTTB tái phát, từng được hoá trị bất kỳ trước ngày đầu nhập viện; Mắc bệnh lý ác tính khác đồng thời;

Phương pháp điều trị

• Đối với nhóm BC < 10k/uL: (phác đồ Lo. Coco [3]):

○ Giai đoạn tấn công: ATRA: 45 mg/m²/ngày và ATO 0,15mg/kg/ ngày, đến khi đạt lui bệnh.

○ Giai đoạn củng cố: ATO 0,15mg/kg/ngày x 5 ngày/tuần x 4 tuần, cách 4 tuần x 4 chu kỳ; ATRA 45mg/m²/ngày x 2 tuần cách 2 tuần x 7 chu kỳ.

• Đối với nhóm BC > 10k/uL (phác đồ APM1 4 [8]).

○ Giai đoạn tấn công: ATRA 45 mg/m²/ngày (N1-N36); ATO 0,15 mg/kg ngày (N9-N36); Idarubicin 6-12 mg/m²/ngày (N2, N4, N6, N8) (Tuổi < 60: Idarubicin 12mg/m²/ngày, Tuổi 60 - 70: Idarubicin 9mg/m²/ngày, tuổi > 70: Idarubicin 6 mg/m²/ngày; Chúng tôi sử dụng Daunorubicin liều 45mg/m² hoặc Mitoxantrone 10mg/m² trong trường hợp Idarubicin không khả dụng)

○ Giai đoạn tăng cường 1: ATRA 45mg/m²/ ngày x 28 ngày, ATO 0,15 mg/kg/ ngày x 28 ngày.

○ Giai đoạn tăng cường 2: ATRA 45 mg/m²/ngày x 7 ngày x tuần 1, 3, 5; ATO 0,15 mg/kg/ngày x 5 ngày/tuần x 5 tuần.

• Đánh giá bệnh, điều trị dự phòng và hỗ trợ:

○ Nhóm nguy cơ cao: Prednisone 1 mg/kg/ngày N1 đến khi BC < 1000 /uL hoặc đến khi Hội chứng biệt hoá ổn định.

○ Hydroxyurea khi có tăng bạch cầu do sử dụng ATO (0,5 g/ ngày khi BC < 50 x 10⁹/uL, 1g/ ngày khi BC > 50 x 10⁹/uL)

○ Tuỷ đồ đánh giá lui bệnh vào ngày 28 của giai đoạn tấn công.

○ Tuỷ đồ và kiểm tra PML-RARa (Định tính hoặc định lượng) sau khi kết thúc điều trị Tăng Cường.

• Điều trị duy trì kéo dài 24 tháng (áp dụng cho nhóm nguy cơ cao):

○ ATRA 45mg/m²/ngày x 15 ngày đầu mỗi 3 tháng; Methotrexate: 15mg/m²/tuần; Mercaptopurine: 75mg/m²/ngày.

• Đánh giá đáp ứng điều trị [6]:

○ Lui bệnh hoàn toàn (Complete Remission): Mật độ tế bào tuỷ bình trung bình - khá, ba dòng tế bào tuỷ bình thường, tế bào non dưới 5% tế bào có nhân trên xét nghiệm tuỷ đồ. Số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$, số lượng tuyệt đối của Neutrophil $\geq 1 \times 10^9/L$.

○ Lui bệnh sinh học phân tử: Kết quả định tính PML-RARa bằng phương pháp RT-PCR âm tính (sau điều trị tăng cường)

○ Tái phát: Tuỷ đồ ghi nhận $\geq 5\%$ tế bào non trong tuỷ và/hoặc RT-PCR (Tổ hợp PML/RARa) dương tính 2 lần liên tiếp cách nhau 4 tuần sau sau khi đã đạt lui bệnh sinh học phân tử.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Các thông tin được thu thập bao gồm thông tin hành chính, đặc điểm lâm sàng, sinh học, thông tin trong và sau quá trình điều trị. Dữ liệu được nhập, phân tích bằng Microsoft Excel 365 và phần mềm R 4.1.0.

Biến số chính của nghiên cứu:

• Thời gian sống toàn bộ (OS): Thời gian tính bằng năm, từ lúc bệnh nhân bắt đầu điều trị đến khi tử vong vì bất kỳ nguyên nhân nào, mất theo dõi hoặc kết thúc nghiên cứu .

• Thời gian sống không bệnh (DFS): Thời gian tính bằng năm, từ lúc bệnh nhân đạt được lui bệnh sinh học phân tử đến khi tái phát huyết học hay tái phát sinh học phân tử hoặc tử vong do bệnh BCCTTB.

• Điểm DIC: Theo thang điểm của hội Huyết khối đông máu và tắc mạch thế giới ISTH [6]

• Hội chứng biệt hoá :thường xuất hiện trong những ngày hoặc tuần đầu tiên điều trị

BCCTTB, xác định khi xuất hiện ≥ 3 trong các triệu chứng (Được xếp độ nặng khi có từ 4 triệu chứng trở lên): sốt không rõ nguyên nhân, khó thở, tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi, tăng cân, phù ngoại biên, suy thận hay hạ huyết áp [6].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung

Từ tháng 01/2012 – 5/2023, 22 bệnh nhân thoả điều kiện chọn mẫu. Có độ tuổi trung vị là 41 tuổi (Khoảng dao động từ 19 - 75 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 1/1,2.

Bảng 5. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ
Tuổi	Nhỏ hơn 40 tuổi	7	31,8%
	Từ 40 – 60 tuổi	13	59,1%
	Trên 60 tuổi	2	9,1%
	Tổng	22	100%
Triệu chứng lâm sàng	Thiếu máu	21	95,5%
	Xuất huyết	20	91%
	Nhiễm trùng	6	27,3%
Vị trí xuất huyết	Da	14	63,6%
	Nướu răng	5	22,7%
	Âm đạo	3	13,6%
	Tiêu hoá	2	9,1%
	Kết mạc mắt	1	4,5%
	Xuất huyết não	1	4,5%
FISH xác định chuyển vị t(15;17)	Chuyển vị chuẩn	17	72,3%
	Có kèm bất thường tín hiệu khác	5	22,7%
	Tổng	22	100%
Điểm gãy trên gene PML	Đoạn dài gồm bcr1, bcr2	6	27,3%
	bcr2	3	13,6%
	bcr3	13	59,1%
	Tổng	22	100%

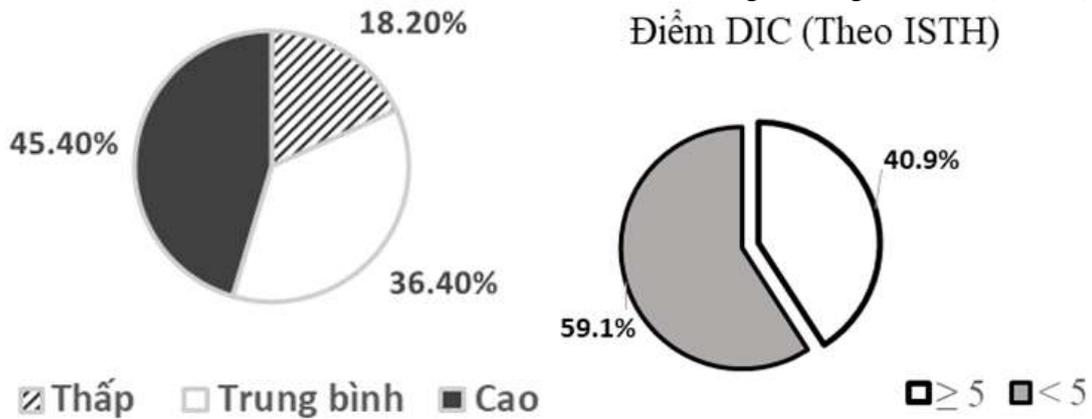
Đặc điểm đông máu

Bảng 6. Đặc điểm rối loạn đông máu của nhóm nghiên cứu

Chỉ số	Trung vị	Khoảng giá trị
PT (giây)	14,9	10,5 – 18,0
aPTT (giây)	27,5	23,0 – 32,0
Fibrinogen (g/l)	1,7	0,7 – 5,2
DIC (điểm)	4,0	2 - 7

Phân nhóm nguy cơ

Bệnh nhân nguy cơ cao và DIC mất bù chiếm tỉ lệ cao trong mẫu nghiên cứu (Hình 1)



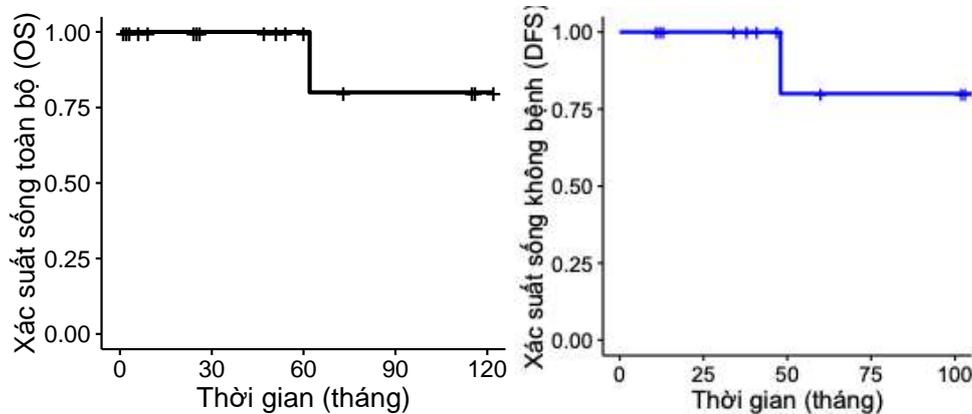
Hình 1. Phân nhóm nguy cơ (Trái), và phân nhóm điểm DIC (Phải) của nhóm nghiên cứu

Đáp ứng điều trị và thời gian sống còn

Đáp ứng điều trị
 Tỉ lệ đáp ứng với phác đồ điều trị ATRA +ATO, có hoặc không có Anthracyclines cho kết quả lui bệnh về mặt huyết học là 100% lui bệnh về sinh học phân tử là 100% bất kể nhóm nguy cơ.

Thời gian sống toàn bộ (OS) và sống không bệnh (DFS)

Với thời gian theo dõi trung vị là 70,5 tháng (5,8 năm). Chúng tôi ghi nhận OS-6 năm và DFS-6 năm của mẫu nghiên cứu đều là 80% (KTC 95%: 51,6 – 100%). Một trường hợp tái phát muộn và tử vong sau đó vài ngày.



Hình 2. Thời gian OS (Trái) và DFS (Phải) của mẫu nghiên cứu

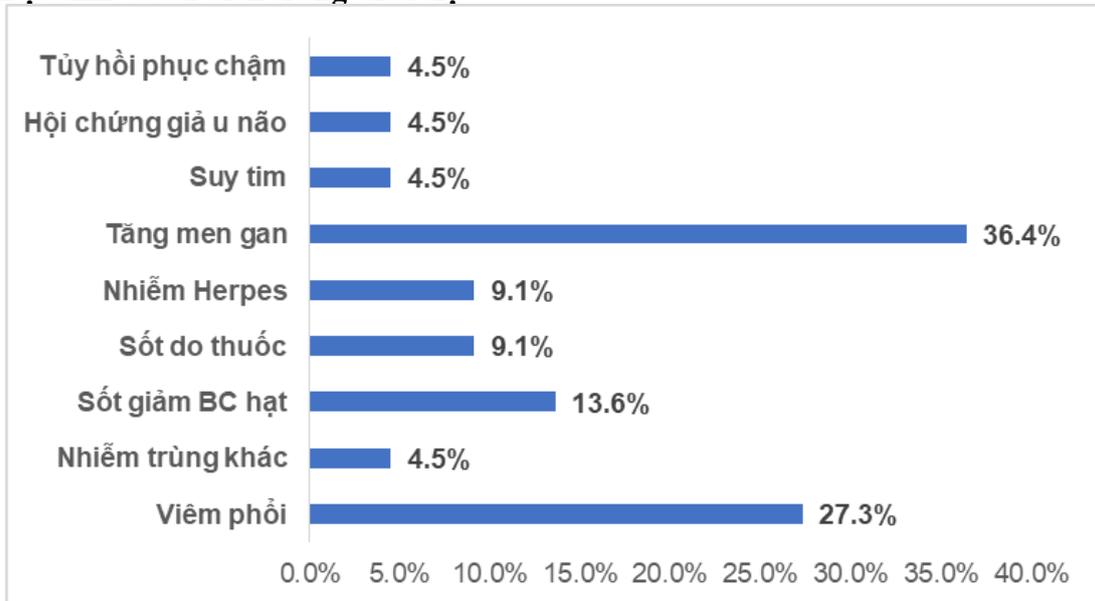
Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng thời gian sống còn

Bảng 7. Phân tích các yếu tố liên quan với thời gian sống còn

	n	OS-6y / DFS-6y	log-rank P
Điểm DIC			
< 5	13	100%	0,22
≥ 5	9	50%	
Nhóm nguy cơ			
Thấp – Trung bình	10	100%	0,62
Cao	12	75%	

Một bệnh nhân (chiếm 4,5%) tái phát muện ở tháng thứ 48 sau kết thúc điều trị và tử vong vì xuất huyết não. Phân tích đơn biến cho thấy OS và DFS cao hơn ở nhóm có điểm DIC dưới 5 và phân nhóm nguy cơ thấp – trung bình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Độc tính và tai biến trong điều trị



Hình 3. Các biến cố bất lợi trong điều trị

Biến cố bất lợi thường gặp nhất là tình trạng tăng men gan, chiếm 36,4% (n = 8) và viêm phổi chiếm 27,3% (n = 6); ít gặp hơn là các biến cố như nhiễm Herpes, sốt do thuốc, sốt giảm Bạch cầu hạt; các biến cố khác như suy tim, hội chứng giả u não, tủy hồi phục chậm hiếm gặp nhất: 4,5% (n = 1). Biến chứng nổi bật là Hội chứng biệt hoá xuất hiện ở 22,7% (n = 5), trong đó Hội chứng biệt hoá được phân mức độ nặng chiếm 13,6% (n = 3).

IV. BÀN LUẬN

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất trong nghiên cứu chúng tôi là thiếu máu và xuất huyết đều chiếm trên 90% và nhiễm trùng ít gặp hơn. Điều này phù hợp với cơ chế bệnh sinh của bệnh lý bạch cầu cấp nói chung, do tế bào non tăng sinh dẫn đến việc ức chế tủy xương sản xuất các dòng tế bào tạo máu. Ngoài ra, trong bệnh cảnh BCCTTB tình trạng xuất huyết còn do sự góp phần của cơ chế đông máu nội mạch lan tỏa.

Vị trí xuất huyết đa dạng, từ nhẹ như xuất huyết da là phổ biến nhất tới rất nặng như xuất huyết não. Tình trạng xuất huyết nội sọ dù tại thời điểm nhập viện hay trong quá trình điều trị tấn công được cho rằng có liên quan với tình trạng tử vong sớm trong bệnh lí BCCTTB, tỉ lệ người bệnh có tình trạng này trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả U P. Kulkarni (7,1% người bệnh có biểu hiện xuất huyết nội sọ lúc nhập viện và 3,1% xuất hiện trong lúc điều trị) [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bất thường nhận thấy chủ yếu ở con đông máu ngoại sinh (trung vị 14,9 giây), Định lượng Fibrinogen ở mức trung vị là 2,4 (g/dL), giảm Fibrinogen dưới 1 g/L chiếm 13,6% (n = 3), tương đương với nghiên cứu của tác giả Mirjara [7]. Cũng trong nghiên cứu này, tác giả Madhvi Rajpurkar đã so sánh những người bệnh có điểm DIC ≥ 5 (N = 69, 87%) với điểm DIC < 5 (N = 10, 13%) và không thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong sớm (6% so với 0%) hay biến cố rối loạn đông máu. Tuy nhiên, khi so sánh người bệnh có điểm ISTH DIC ≥ 6 (N = 34, 43%) với điểm < 6 (N = 45, 57%) thì nhận thấy có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong sớm. Đối với nghiên cứu của chúng tôi, do cỡ mẫu khá nhỏ và không ghi nhận người bệnh nào tử vong sớm trong điều trị, mối liên quan giữa điểm DIC và biến cố vẫn chưa rõ ràng.

Hội chứng biệt hoá trong điều trị BCCTTB là một biến cố rất đáng lưu ý, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ này là 22,7% (n = 3), cao hơn một chút so với nghiên cứu của tác giả NNQ Anh là 16,6%[1], nghiên cứu này chủ yếu sử dụng phác đồ ATRA + hóa trị liệu. Tuy nhiên việc chẩn đoán HCBH với độ tin cậy cao thường không thể thực hiện được do tần suất xuất hiện thường xuyên của các

tình trạng lâm sàng chồng lấp đã xuất hiện từ trước khi bổ sung ATRA hay ATO như xuất huyết, viêm phổi, nhiễm trùng huyết hoặc quá tải dịch. Do đó, các thử nghiệm lâm sàng hầu như đều khuyến cáo bổ sung Corticosteroid để ngăn ngừa HCBH cho tất cả người bệnh mắc BCCTTB mới được chẩn đoán, đặc biệt ở những người bệnh nhóm nguy cơ cao. Các nghiên cứu cũng cho thấy liệu pháp ATRA phối hợp ATO nên được sử dụng ở những người bệnh có HCBH nặng [2].

Trong giai đoạn tấn công, biến cố bất lợi thường gặp nhất là tình trạng tăng men gan, thường nhẹ (Độ 1 – 2) và không làm thay đổi cục diện điều trị. Trong giai đoạn tấn công, nhiễm trùng là biến chứng gây tử vong thứ 3 trong điều trị, nhưng khi so sánh với nghiên cứu của tác giả NNQ Anh, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ nhiễm trùng trong giai đoạn này thấp hơn so với tác giả NNNQ Anh, sử dụng phác đồ ATRA + hóa trị liệu là chủ yếu, lần lượt là 54,5% so với 81,9%; tỉ lệ này tương đồng khi so sánh với nhóm nghiên cứu APL15 sử dụng phác đồ ATRA + ATO (35/66 - 53%)[1]. Điểm khác biệt khác so với nghiên cứu của tác giả NNQ Anh đó là trong các loại nhiễm trùng thì chủ yếu là sốt giảm bạch cầu hạt (44,1%), trong khi đó, ở nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nhiễm trùng do viêm phổi chiếm cao nhất. Điều này có thể góp phần chứng minh tính dễ dung nạp hơn của phác đồ ATRA + ATO, phác đồ này có thể giúp người bệnh tránh khỏi các độc tính liên quan đến việc sử dụng các tác nhân gây độc tế bào với lợi ích đặc biệt cho những người bệnh không thích hợp với hóa trị liệu, chẳng hạn như những người bệnh lớn tuổi (chiếm tới 20% dân số BCCTTB). Mặt khác, biến cố hội chứng loạn sinh tủy liên quan đến hóa trị liệu và BCCTTB cũng đã được báo cáo khi

sử dụng ATRA kết hợp với hóa trị liệu truyền thống. Nghiên cứu của tác giả NNNQ Anh cũng đã báo cáo có 1/59 (1,6%) người bệnh gặp biến cố này [1] trong khi nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào, mặc dù vậy cũng chưa thể kết luận do số lượng và thời gian theo dõi BN còn hạn chế. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây cũng đã báo cáo rằng ATO không tăng tỉ lệ mắc bệnh ác tính thứ phát sau điều trị khi so sánh với phác đồ ATRA phối hợp hóa trị liệu [4].

Nhược điểm nghiên cứu của chúng tôi là một khảo sát đơn trung tâm, hồi cứu, cỡ mẫu nhỏ nên việc phân tích còn nhiều hạn chế. Vì vậy, cần thiết có một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm và đồng nhất để có thể cho thấy sự nổi bật của hiệu quả điều trị và độc tính của phác đồ có ATO trên bệnh nhân BCCTTB.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy phác đồ điều trị BCCTTB có ATO là một phương án cho tỉ lệ đáp ứng điều trị về mặt huyết học và sinh học phân tử bất kể nhóm nguy cơ. Với biến cố bất lợi ít hơn so với hoá trị liệu truyền thống, những độc tính ghi nhận được khi sử dụng ATO đa phần không ảnh hưởng đến cục diện nói chung, thể chấp nhận và kiểm soát được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Ngọc Quế Anh (2020). "Đánh giá hiệu quả điều trị Bạch cầu cấp tiền tuỷ bào trên người lớn bằng các phác đồ có ATRA tại bệnh viện Truyền máu Huyết học". Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp 2, Đại Học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
2. Sanz M. A., Fenaux P., Tallman M. S., et al. (2019). "Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet". *Blood*, 133 (15), pp. 1630-1643.
3. Russell N., Burnett A., Hills R., et al. (2018). "Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL: long-term follow-up of the AML17 trial". *Blood*, 132 (13), pp. 1452-1454.
4. Burnett A. K., Russell N. H., Hills R. K., et al. (2015). "Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial". *Lancet Oncol*, 16 (13), pp. 1295-305.
5. Kulkarni Uday Prakash, Selvarajan Sushil, Na Fouzia, et al. (2022). "Intracranial Bleeding in Acute Promyelocytic Leukemia Treated with Arsenic Trioxide-Based Regimens: Impact on Relapse and Survival". *Blood*, 140 (Supplement 1), pp. 8917-8918.
6. Phù Chí Dũng (2019). "Phác đồ điều trị bệnh lý huyết học tập 2". Nhà xuất bản Y Học.
7. Mitrovic Mirjana, Suvajdzic Nada, Bogdanovic Andrija, et al. (2013). "International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia". *Medical Oncology*, 30, pp. 1-7.
8. Iland Harry J, Bradstock Ken, Supple Shane G, et al. (2012). "All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4)". *Blood*, The Journal of the American Society of Hematology, 120 (8), pp. 1570-1580.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BAN ĐẦU U LYMPHO HODGKIN TRẺ EM TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2017 - 2023

Hoàng Thị Hồng¹, Mai Lan², Phạm Thị Ngọc¹,
Trần Quỳnh Mai², Nguyễn Thị Ngải², Dương Thị Hưng²,
Trần Thanh Tùng², Dương Thu Hằng²

TÓM TẮT.

U lympho Hodgkin trẻ em là một trong số những bệnh ung thư đáp ứng tốt với hóa chất và xạ trị. **Mục tiêu:** Phân tích kết quả điều trị ban đầu U lympho Hodgkin trẻ em tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2017 - 2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh: 24 bệnh nhi được chẩn đoán xác định là U lympho Hodgkin, điều trị tại khoa Bệnh máu trẻ em, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. **Kết quả:** Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng với điều trị theo phác đồ EuroNet - PHL - C1 và BEACOPP lần lượt là 100% và 50%. Chẩn đoán bệnh ở giai đoạn càng muộn thì tỷ lệ đáp ứng với điều trị càng thấp. Ở giai đoạn I - II, tỷ lệ đáp ứng với điều trị hàng một là 100%, trong khi đó ở giai đoạn III - IV là 75%. Tỷ lệ đáp ứng điều trị của bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ cao và không cao lần lượt là 75% và 91,7%. Xác suất sống thêm toàn bộ và xác suất sống thêm bệnh không tiến triển 3 năm của nhóm bệnh nhi nghiên cứu lần lượt là 100% và 70,8%. Các tác dụng phụ, biến chứng của phác

đồ EuroNet - PHL - C1 thấp hơn so với phác đồ BEACOPP. Khi phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy chưa có tác động có ý nghĩa thống kê của các yếu tố như giới tính, tuổi, giai đoạn bệnh, LDH, β 2-microglobulin và nhóm nguy cơ đến xác suất sống thêm bệnh không tiến triển. **Kết luận:** Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ đáp ứng ban đầu khá tốt trên nhóm bệnh nhi U lympho Hodgkin điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Từ khóa: U lympho Hodgkin trẻ em.

SUMMARY

RESULTS OF INITIAL TREATMENT OF PEDIATRIC HODGKIN LYMPHOMA AT NATIONAL INSTITUTE OF HAEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN 2017-2023

Childhood Hodgkin lymphoma is one of the cancers that responds well to chemotherapy and radiation therapy. **Objective:** Analyze the results of initial treatment of pediatric Hodgkin lymphoma at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in the period 2017 - 2023. **Research subjects and methods:** Case series descriptive study: 24 pediatric patients diagnosed with Hodgkin lymphoma, was treated at the Pediatric Department, National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Results:** The study demonstrated that the response rates to treatment according to the

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Hồng
SĐT: 0983885350

Email: hoangthihong@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

EuroNet - PHL - C1 and BEACOPP regimens were 100% and 50%, respectively. A later stage of diagnosis was associated with a lower response rate to treatment. In stages I - II, the response rate to first-line treatment was 100%, while in stages III - IV it was 75%. The response rates for children in the high-risk and non-high-risk groups were 75% and 91.7%, respectively. The overall survival rate and 3-year progression-free survival rate in the study cohort were 100% and 70.8%, respectively. The side effects and complications associated with the EuroNet - PHL - C1 regimen were lower than those of the BEACOPP regimen. Univariate analysis of factors affecting treatment outcomes revealed no statistically significant impact of variables such as gender, age, disease stage, LDH levels, β_2 -microglobulin, or risk group on the probability of progression-free survival. **Conclusion:** The study recorded a good initial response rate in the group of pediatric Hodgkin lymphoma patients treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Keyword: Pediatrics Hodgkin lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là thuật ngữ mô tả một nhóm các bệnh lý ác tính khác nhau của hệ bạch huyết, trong đó khởi đầu là một tế bào lympho ngoài tuỷ xương chuyển dạng, tăng sinh không kiểm soát, tạo thành khối u. Do hệ bạch huyết có mặt ở khắp nơi trong cơ thể nên U lympho có thể bắt đầu ở bất kỳ chỗ nào và lan tràn đến hầu hết các cơ quan. U lympho (gồm Hodgkin và không Hodgkin) là bệnh lý ác tính đứng hàng thứ ba ở trẻ em sau bạch cầu cấp (27,5%) và u não (17,4%), trong đó U lympho Hodgkin chiếm khoảng 6% tất cả các trường hợp ung thư ở trẻ em.

U lympho Hodgkin là một trong số những bệnh ung thư đáp ứng tốt với hóa chất

và xạ trị. Tuy nhiên, trẻ em là nhóm đối tượng nhạy cảm với hóa chất và tia xạ nên thường có phác đồ điều trị riêng nhằm giảm bớt độc tính. Các phác đồ đa hóa trị hạn chế số chu kỳ, giảm liều tích lũy các chất alkylating và anthracyclines thường được sử dụng để tránh nguy cơ vô sinh, bệnh bạch cầu thứ phát và độc tính trên phổi. Các phác đồ điều trị U lympho Hodgkin ở trẻ em được áp dụng hiện nay đều dựa trên phân nhóm nguy cơ để lựa chọn phác đồ cụ thể. U lympho Hodgkin là một trong những bệnh ung thư ở trẻ em có thể được chữa khỏi, với tỷ lệ sống sót sau 5 năm ước tính khoảng hơn 98% sau khi điều trị bằng hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị.

Trên thế giới đã có khá nhiều tác giả nghiên cứu về U lympho Hodgkin ở trẻ em, giúp đưa ra nhiều kết quả có ý nghĩa trong việc tiên lượng và điều trị bệnh. Tại Việt Nam, nghiên cứu về U lympho Hodgkin chủ yếu tập trung ở người lớn trong khi các nghiên cứu trên bệnh nhi còn ít. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “*Phân tích kết quả điều trị ban đầu U lympho Hodgkin trẻ em tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2017 - 2023*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 24 bệnh nhi được chẩn đoán U lympho Hodgkin tại khoa Bệnh máu trẻ em (H6), Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2023.

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định U lympho Hodgkin bằng mô bệnh học và hóa mô miễn dịch theo phân loại của WHO 2016

- Tuổi \leq 16 tuổi

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Có bệnh ung thư khác đồng thời
- Chẩn đoán U lympho Hodgkin thứ phát
- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ
- Bệnh nhi bỏ điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

❖ **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh.

❖ **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

2.3. Phác đồ điều trị

Bệnh nhi được điều trị theo một trong hai phác đồ là EuroNet - PHL - C1 hoặc phác đồ BEACOPP, là hai phác đồ đang được áp dụng tại khoa Bệnh máu trẻ em (H6), Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Sau đó, bệnh nhi được chụp cắt lớp vi tính (CT) hoặc PET/ CT sau 2 - 3 đợt điều trị và sau 6 đợt điều trị. Nghiên cứu đáp ứng điều trị sau 6 đợt điều trị theo phác đồ và đánh giá tác dụng phụ, độc tính của hóa chất ở đợt điều trị có độc tính lớn nhất.

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị

- Đánh giá điều trị hàng một sau 6 chu kỳ hóa trị liệu theo phân loại Lugano 2014.
- Phân nhóm nguy cơ theo hướng dẫn của Mạng lưới U lympho Hodgkin Nhi khoa châu Âu (EuroNet - PHL).

- Đánh giá độc tính của hóa chất dựa theo tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI - CTCEA) phiên bản thứ 5.

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26: tính tỷ lệ phần trăm, thuật toán Khi bình phương, sử dụng phương pháp Kaplan-Meier, phương trình hồi quy Cox, tính tỷ số rủi ro, các phép thống kê y học với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự đồng ý của Ban lãnh đạo Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.
- Có sự đồng ý hợp tác của người giám hộ bệnh nhi.
- Thông tin nghiên cứu được đảm bảo giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả điều trị ban đầu

❖ **Đặc điểm về đáp ứng điều trị**

Nghiên cứu trên 24 bệnh nhi được chẩn đoán U lympho Hodgkin từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2023, kết quả đáp ứng điều trị hàng một sau 6 đợt theo phác đồ được thể hiện ở bảng 1 như sau:

Bảng 3.1. Đáp ứng điều trị hàng một theo phác đồ

Phác đồ	Đáp ứng hoàn toàn n (%)	Đáp ứng một phần n (%)	Bệnh ổn định n (%)
EuroNet - PHL - C1	13 (81,3)	3 (18,7)	0 (0)
BEACOPP	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (50,0)

Nhận xét:

- Có 13/16 bệnh nhi đạt đáp ứng hoàn toàn với phác đồ EuroNet - PHL - C1, 3 bệnh nhi còn lại đạt đáp ứng 1 phần, tỷ lệ đáp ứng chung là 100%.

- Trong 8 bệnh nhi điều trị phác đồ BEACOPP, có 4 trường hợp không đáp ứng điều trị, chiếm 50%.

Bảng 3.2. Đánh giá ứng điều trị theo một số yếu tố tiên lượng

Yếu tố		Đáp ứng	Không đáp ứng	p
		n (%)	n (%)	
Giai đoạn	I - II	8 (100)	0 (0)	0,121
	III - IV	12 (75,0)	4 (25,0)	
Phân nhóm nguy cơ	Cao	9 (75,0)	3 (25,0)	0,273
	Không cao	11 (91,9)	1 (8,3)	

Nhận xét:

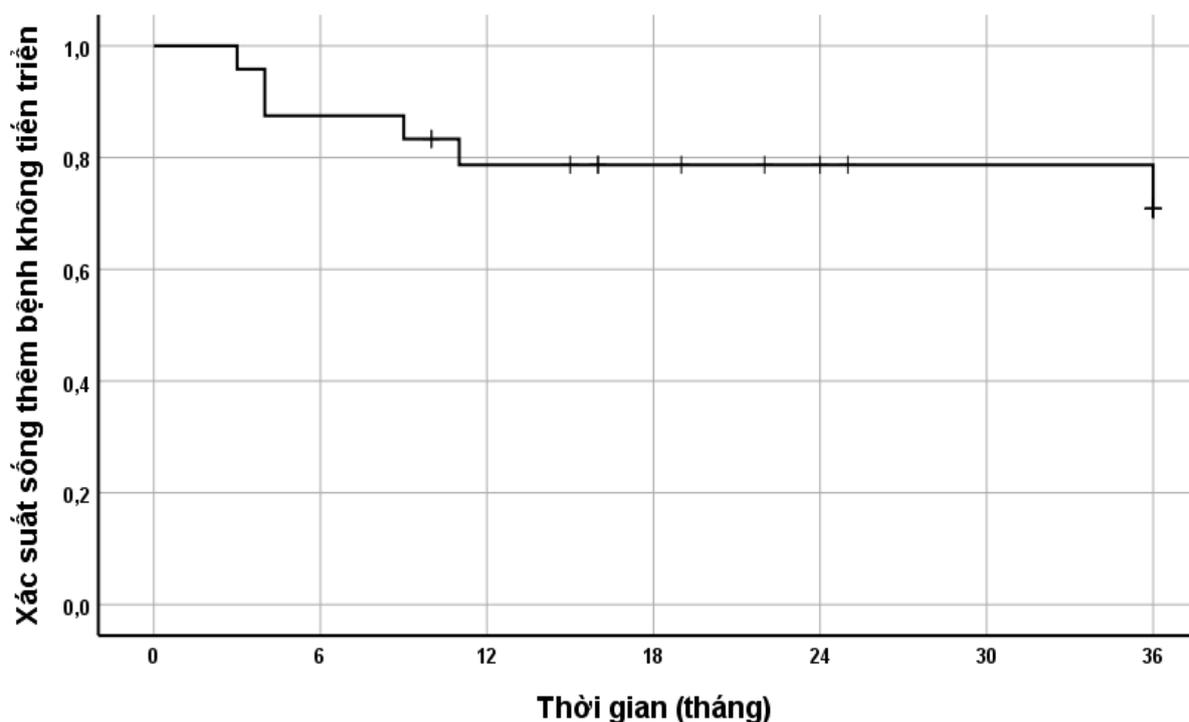
- Bệnh nhi ở giai đoạn I - II, III - IV có tỷ lệ đáp ứng với điều trị hàng một lần lượt là 100%, 75%.

- Tỷ lệ đáp ứng điều trị của bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ cao và không cao lần lượt là 75% và 91,7%.

- Sự khác biệt giữa 2 nhóm giai đoạn và 2 nhóm nguy cơ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

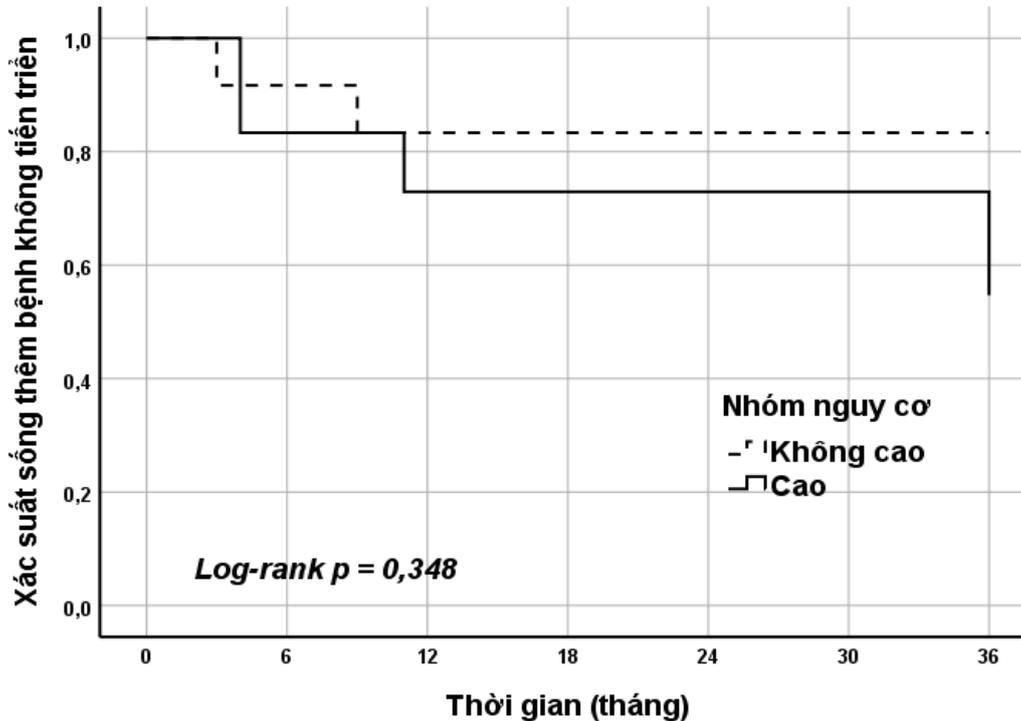
❖ Đặc điểm về xác suất sống

Xác suất sống thêm toàn bộ 3 năm của 24 bệnh nhi nghiên cứu đạt 100%, với thời gian sống thêm trung bình là 40,2 tháng.



Biểu đồ 3.1. Biểu đồ biểu diễn xác suất sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Xác suất sống thêm bệnh không tiến triển 3 năm đạt tỷ lệ 70,8%, với thời gian trung bình là 29,9 tháng.



Biểu đồ 3.2. Biểu đồ biểu diễn xác suất sống thêm bệnh không tiến triển ở các nhóm nguy cơ

Nhận xét: Xác suất sống thêm bệnh không tiến triển 3 năm ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình là 83,3%, của nhóm nguy cơ cao là 54,7%. Không có sự khác biệt về xác suất sống thêm bệnh không tiến triển giữa 2 nhóm ($p = 0,348$).

3.2. Tác dụng phụ và độc tính của hóa chất chống ung thư

Bảng 3.3. Tác dụng phụ, biến chứng theo phác đồ điều trị

Tác dụng phụ	EuroNet - PHL - C1	BEACOPP
	n (%)	n (%)
Giảm bạch cầu hạt	7 (43,8)	7 (87,5)
Giảm huyết sắc tố	7 (43,8)	6 (75,0)
Tăng men gan	7 (43,8)	4 (50,0)
Nhiễm trùng	6 (37,5)	4 (50,0)
Nôn/ buồn nôn	6 (37,5)	4 (50,0)
Táo bón	5 (31,3)	3 (37,5)
Giảm tiểu cầu	1 (6,3)	4 (50,0)
Tiêu chảy	2 (12,5)	1 (12,5)
Xơ phổi	0 (0)	1 (12,5)
Tăng creatinin	0 (0)	1 (12,5)

Nhận xét: Các tác dụng phụ, biến chứng khi điều trị theo phác đồ EuroNet - PHL - C1 chiếm tỷ lệ thấp, trong khi ở phác đồ BEACOPP chiếm tỷ lệ khá cao.

3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Bảng 3.4. Kết quả phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố đến xác suất sống thêm bệnh không tiến triển

Yếu tố	Đặc tính	Hazard risk	Khoảng 95% CI	p
Giới tính	Nam	1,63	0,33 - 8,15	0,554
	Nữ			
Tuổi > 10	Có	0,03	0,00 - 41,46	0,331
	Không			
Giai đoạn bệnh	III - IV	0,02	0,00 - 22,20	0,282
	I - II			
LDH (UI/L)	≥ 460	0,52	0,09 - 2,83	0,447
	< 460			
β2-microglobulin (mg/L)	≥ 2,2	1,42	0,29 - 7,08	0,669
	< 2,2			
Nhóm nguy cơ	Cao	0,45	0,08 - 2,49	0,363
	Không cao			

Chú thích: Hazard risk: Tỷ số rủi ro.

Nhận xét: Phân tích một số yếu tố nguy cơ đến xác suất sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 36 tháng nhận thấy: Các yếu tố giới tính, tuổi, giai đoạn bệnh, LDH, β2-microglobulin và nhóm nguy cơ không có tác động có ý nghĩa thống kê đến xác suất sống thêm bệnh không tiến triển ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị ban đầu

Phác đồ điều trị được lựa chọn dựa trên tuổi, giai đoạn bệnh và phân nhóm nguy cơ. Trong đó, điều trị hóa chất là quan trọng nhất, quyết định kết quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhi chỉ được điều trị bằng hóa chất đơn thuần, theo một trong 2 phác đồ là EuroNet - PHL - C1 hoặc phác đồ BEACOPP dựa trên phân nhóm nguy cơ, có các mức đáp ứng với điều trị khác nhau. Sau 6 chu kỳ hóa trị, có 13/16 bệnh nhi đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị hàng một với phác đồ EuroNet - PHL - C1, 3 bệnh nhi còn lại đạt đáp ứng một phần. Trong số 8 bệnh nhi điều trị phác đồ

BEACOPP, có 4 trường hợp không đáp ứng với điều trị, đa số bệnh ở giai đoạn muộn (III - IV), thuộc nhóm nguy cơ cao. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng với điều trị ở phác đồ EuroNet - PHL - C1 và BEACOPP trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 100% và 50%. Nguyên nhân tỷ lệ đáp ứng với điều trị của phác đồ BEACOPP thấp mặc dù đây là một phác đồ hóa chất mạnh là do các bệnh nhi được điều trị theo phác đồ này ở giai đoạn muộn, thuộc nhóm nguy cơ cao. Theo nghiên cứu của tác giả Ngô Quang Cử (2007), bệnh nhi được điều trị theo 3 phác đồ là ABVD, MOPP, MOPP/ABV đều đạt được đáp ứng hoàn toàn, chỉ có 1 trường hợp bệnh nhi thuộc giai đoạn IIIB điều trị theo nghiên cứu GPOH-HD đạt đáp ứng một phần (5,3%)¹. Theo một số tài liệu thì điều trị U lympho Hodgkin ở trẻ em cho tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ chữa khỏi cao. Nghiên cứu của tác giả Alebouyeh (2005) sử dụng phác đồ DAL-HD 85-90 và sau đó là GPOH-HD 95 phối hợp với xạ trị cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở 100% bệnh nhi². Nghiên cứu của tác giả Arya và cộng sự (2006) điều trị 148 trường

hợp bệnh Hodgkin trẻ em Ấn Độ sử dụng phác đồ COPP (4 đợt) phối hợp với ABVD (4 đợt), phần lớn bệnh nhi không kết hợp với xạ trị, chỉ có 4 trường hợp còn tồn thương hạch trung thất được xạ trị bổ sung. Nghiên cứu cho kết quả đáp ứng hoàn toàn đạt 91%, đáp ứng một phần đạt 5,3%³. Theo nghiên cứu của tác giả Stankiewicz (2023), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị ban đầu đối với phác đồ EuroNet - PHL - C1 là 53,3%⁴.

Phân tích xác suất sống còn theo phương pháp Kaplan - Meier cho thấy: Xác suất sống thêm toàn bộ 3 năm của nhóm bệnh nhi nghiên cứu đạt 100% với thời gian sống thêm trung bình là 40,2 tháng. Xác suất sống thêm bệnh không tiến triển 3 năm đạt tỷ lệ 70,8% với thời gian trung bình là 29,9 tháng. Khi phân tích xác suất sống thêm bệnh không tiến triển theo nhóm nguy cơ thì xác suất ở nhóm nguy cơ cao và nguy cơ không cao lần lượt là 54,7% và 83,3%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nguy cơ với $p = 0,348$. Nghiên cứu của tác giả Ngô Quang Cử (2007), xác suất sống thêm toàn bộ và xác suất sống thêm bệnh không tiến triển 5 năm là 74,01% và 71,34%, với thời gian sống thêm trung bình là 68 tháng¹. Nghiên cứu của tác giả Cheong và cộng sự (2006), nghiên cứu về điều trị cho các bệnh nhân Hodgkin cho kết quả xác suất sống thêm không bệnh và xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm là 79,2% và 84,8%⁵. Nghiên cứu của tác giả Alebouyeh (2005), điều trị theo phác đồ DAL-HD 85-90 và GPOH-HD 95 cho bệnh nhi Hodgkin, có 72,5% bệnh nhi được xạ trị với liều 20 - 25 Gy. Kết quả cho thấy xác suất sống thêm toàn bộ và xác suất sống thêm không bệnh 10 năm là 88,1% và 75,4%². Nghiên cứu của tác giả Mauz-Korholz trên 2102 bệnh nhi thuộc 16 quốc gia Châu Âu từ năm 2007 đến 2013, khi so

sánh giữa phác đồ COPP và COPDAC, tác giả nhận thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở phác đồ COPDAC thấp hơn so với COPP không nhiều nhưng ít làm ảnh hưởng đến khả năng sinh sản⁶. Tác giả Stankiewicz và cộng sự nghiên cứu đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 114 bệnh nhi được chẩn đoán U lympho Hodgkin từ năm 1997 - 2022 đã thu được nhiều kết quả đáng chú ý. Ở phác đồ EuroNet - PHL - C1, xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm là 100%, xác suất sống thêm không biến cố 5 năm là 94,4%⁴.

4.2. Tác dụng phụ và độc tính của hóa chất chống ung thư

Điều trị hóa chất sử dụng các tác nhân gây độc, tác động lên những chu kỳ nhất định của quá trình phân chia tế bào. Do đó, ngoài tác động lên tế bào ung thư thì chúng cũng gây ảnh hưởng lên các tế bào lành. Các cơ quan chịu ảnh hưởng sớm và nhiều nhất là tủy xương và các tế bào biểu mô đường tiêu hóa. Đồng thời, do các thuốc này đào thải qua đường gan mật, nước tiểu nên những cơ quan này cũng bị ảnh hưởng nhất định. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những tác dụng phụ hay gặp là nôn/ buồn nôn, nhiễm trùng và táo bón với tỷ lệ ở phác đồ EuroNet - PHL - C1 lần lượt là 37,5%, 37,5% và 31,3%, ở phác đồ BEACOPP lần lượt là 50%, 50% và 37,5%. Có 1 trường hợp xơ phổi khi điều trị bằng phác đồ BEACOPP. Các độc tính về mặt huyết học khi điều trị phác đồ EuroNet - PHL - C1 chủ yếu ở độ 1 và 2, trong khi độc tính của phác đồ BEACOPP lại chủ yếu từ độ 3 trở lên. Tăng men gan khá thường gặp khi điều trị hóa chất, tỷ lệ tăng men gan ở phác đồ EuroNet - PHL - C1 và BEACOPP lần lượt là 43,8% và 50%, chủ yếu tăng men gan ở độ 1 và 2. Nghiên cứu của tác giả Mauz-Korholz (2022) cho thấy độc tính của quá trình điều

trị theo phác đồ EuroNet - PHL - C1 chủ yếu trên hệ tạo huyết ở mức độ 1, 2⁷. Kết quả này là tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả M. Kelly (2011), phác đồ BEACOPP là một phác đồ có hiệu quả cao ở trẻ em và thanh thiếu niên bị U lympho Hodgkin thuộc nhóm nguy cơ cao nhưng có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc cấp tính và lâu dài, đặc biệt là ở trẻ em⁸.

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm giảm thiểu tác dụng phụ do điều trị hóa chất và xạ trị gây ra ở trẻ em mắc U lympho Hodgkin. Kết quả của nghiên cứu GPOH-HD95 trên 925 bệnh nhi cho thấy xạ trị có thể được bỏ qua ở những trẻ mắc bệnh giai đoạn sớm đạt đáp ứng hoàn toàn sau hóa trị. Đối với những bệnh nhi ở giai đoạn muộn, kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng giảm liều xạ trị tiêu chuẩn ở những bệnh nhi đáp ứng không hoàn toàn là cần thiết để giảm tác dụng phụ lâu dài liên quan đến điều trị như biến chứng tim mạch, vô sinh, rối loạn chức năng tuyến giáp và ung thư thứ phát⁹. Tác giả Mauz-Korholz (2022) khi so sánh giữa 2 phác đồ COPP và COPDAC cho thấy phác đồ COPDAC kém hiệu quả hơn nhưng ít gây độc tính lên tuyến sinh dục hơn. Nguyên nhân là do ở phác đồ COPP, procarbazine là chất gây suy tuyến sinh dục đã được thay thế bằng dacarbazine trong phác đồ COPDAC⁶.

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Nghiên cứu của tác giả Cheong và cộng sự (2006), phân tích đơn biến các yếu tố cho thấy các yếu tố tuổi, triệu chứng B, giai đoạn bệnh, điểm toàn trạng, nồng độ β 2-microglobulin huyết thanh ảnh hưởng tới cả xác suất sống thêm không bệnh và xác suất sống thêm toàn bộ⁵. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa thấy tác động có ý nghĩa thống kê của các yếu tố như giới tính,

tuổi, giai đoạn bệnh, LDH, β 2-microglobulin và nhóm nguy cơ đến xác suất sống thêm bệnh không tiến triển. Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ. Baez và cộng sự (1997) đánh giá yếu tố giai đoạn bệnh với tiên lượng bệnh cho thấy thời gian sống thêm 3 năm không bệnh của nhóm bệnh nhi thuộc giai đoạn I, II và IIIA đạt xác suất 100% trong khi tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhi thuộc giai đoạn IIIB, IV chỉ là 74,9%. Đối với các thể mô bệnh học, tác giả không thấy có sự khác biệt về xác suất sống thêm giữa các thể bệnh¹¹. Khi phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy chưa có tác động có ý nghĩa thống kê của các yếu tố như giới tính, tuổi, giai đoạn bệnh, LDH, β 2-microglobulin và nhóm nguy cơ đến xác suất sống thêm bệnh không tiến triển.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 24 bệnh nhi được chẩn đoán U lympho Hodgkin, cho thấy tỷ lệ đáp ứng với điều trị khá cao. Xác suất sống thêm toàn bộ và xác suất sống thêm bệnh không tiến triển 3 năm của nhóm bệnh nhi nghiên cứu lần lượt là 100% và 70,8%. Phần lớn các biến chứng của quá trình điều trị xảy ra trên hệ tạo huyết. Chưa tìm thấy mối liên quan của một số yếu tố tới xác suất sống thêm không bệnh trên nhóm bệnh nhi nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Quang Cũ.** Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bệnh Hodgkin ở trẻ em. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội. 2007.
2. **Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, Vossough P.** Successful ambulatory treatment of Hodgkin's disease

- in Iranian children based on German-Austrian DAL-HD 85-90: single institutional results. *Annals of Oncology*. 2005;16(12):1936-1940. doi:10.1093/annonc/mdi401
3. **Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, et al.** Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(1):26-34. doi:10.1002/pbc.20157
 4. **Stankiewicz J, Koltan A, Demidowicz E, et al.** Therapy results in pediatric Hodgkin lymphoma — does less mean better? Experience from a single children's oncology center. *Ann Hematol*. 2023;102(8):2109-2117. doi:10.1007/s00277-023-05268-5
 5. **Cheong JW, Park SY, Roh JK, Suh CO, Hahn JS.** Treatment of Hodgkin's disease: a twenty-year follow-up of patients at a center in Korea. *Yonsei Med J*. 2006;47(4):455-465. doi:10.3349/ymj.2006.47.4.455
 6. **Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, et al.** Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):125-137. doi:10.1016/S1470-2045(21)00470-8
 7. **Körholz D, Wallace WH, Landman-Parker J.** First international inter-group study for classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group. Published online 2012:1-210.
 8. **Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, et al.** BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011;117(9):2596-2603. doi:10.1182/blood-2010-05-285379
 9. **Dörffel W, Rühl U, Lüders H, et al.** Treatment of Children and Adolescents With Hodgkin Lymphoma Without Radiotherapy for Patients in Complete Remission After Chemotherapy: Final Results of the Multinational Trial GPOH-HD95. *JCO*. 2013;31(12):1562-1568. doi:10.1200/JCO.2012.45.3266
 11. **Baez F, Ocampo E, Conter V, et al.** Treatment of childhood Hodgkin's disease with COPP or COPP-ABV (hybrid) without radiotherapy in Nicaragua. *Ann Oncol*. 1997;8(3):247-250. doi:10.1023/a:1008200210674

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP LYMPHO Ở TRẺ EM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 TẠI BỆNH VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU CẦN THƠ

Phạm Văn Nghĩa¹, Nguyễn Xuân Việt¹, Cao Hùng Minh¹,
Trần Ngọc Châu¹, Trương Lê Minh Hiền¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 80% trong các bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em. Hiện nay, việc chẩn đoán, điều trị và theo dõi đáp ứng điều trị đối với bệnh trẻ em bạch cầu cấp dòng lympho có những tiến bộ vượt bậc. Sau một thời gian triển khai hóa trị phác đồ FRALLE 2000 tại bệnh viện Huyết học – Truyền máu Cần Thơ, chúng tôi tiến hành đánh giá kết quả để góp phần cải tiến điều trị trong thời gian tới.

Đối tượng, phương pháp: Báo cáo loạt ca hồi cứu 56 bệnh trẻ em bạch cầu cấp dòng lympho được hóa trị phác đồ FRALLE 2000 tại bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ từ 01/2017-8/2022.

Kết quả: Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công phác đồ FRALLE 2000 là 100%. Thời gian sống toàn bộ trung bình là $38 \pm 2,7$ tháng. Xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là $92,1 \pm 5,4\%$, 24 tháng và 36 tháng là $78,2 \pm 8,7\%$. Thời gian sống không bệnh trung bình là $34 \pm 3,5$ tháng. Xác suất sống thêm không

bệnh tại thời điểm 12 tháng, 24 tháng là $80 \pm 8\%$, 36 tháng là $51 \pm 17,6\%$.

Kết luận: Phác đồ FRALLE 2000 là phác đồ điều trị có hiệu quả, thời gian sống kéo dài trên bệnh bạch cầu cấp lympho trẻ em tại bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng lympho, phác đồ FRALLE 2000

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATMENT IN CHILDREN ACCORDING TO THE FRALLE 2000 PROTOCOL AT CAN THO HEMATOLOGY - BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL

Background: Acute lymphocytic leukemia is the most common cancer in children, accounting for approximately 80% of all acute leukemias in children. Currently, the diagnosis, treatment and monitoring of treatment response for acute lymphoblastic leukemia patients has made great progress. After a period of implementing FRALLE 2000 chemotherapy regimen at Can Tho Hematology and Blood Transfusion Hospital, we evaluated the results to contribute to improving treatment in the future.

Method: A retrospective case series of 56 acute lymphocytic leukemia patients receiving chemotherapy with FRALLE 2000 protocol at Can Tho Hospital of Hematology and Blood Transfusion from 01/2017-8/2022.

¹Bệnh viện Huyết học – Truyền máu Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Nghĩa

SĐT: 0946121424

Email: drnghiact@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Result: The response rate after induction was 100%. The mean overall survival time was $38 \pm 2,7$ months. The probability of overall survival at 12th month was $92,1 \pm 5,4\%$, at 24th month and 36th month was $78,2 \pm 8,7\%$. The mean of disease-free survival was $34 \pm 3,5$ month. The probability of disease-free survival at 12th month and 24th month was $80 \pm 8\%$, at 36th month was $51 \pm 17,6\%$.

Conclusion: The effect of the FRALLE 2000 protocol on acute lymphocytic leukemia patients help them improve their OS and DFS.

Keywords: acute lymphocytic leukemia, FRALLE 2000 protocol

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho là bệnh lý tăng sinh ác tính các nguyên bào tạo máu (blast) dòng lympho của hệ thống tạo máu. Theo các thống kê trên thế giới cũng như ở Việt Nam, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho là bệnh ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 80% trong các bệnh bạch cầu cấp ở trẻ. Tuy nhiên đây là bệnh máu ác tính có kết quả điều trị rất khả quan với tỷ lệ sống toàn bộ (OS) 5 năm đạt 90.4% [1].

Tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ, hóa trị liệu trên bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em đã áp dụng đa dạng các phương pháp điều trị đặc hiệu tùy vào từng cá thể bắt đầu từ năm 2016. Trong đó, phác đồ FRALLE 2000 được áp dụng để điều trị ở đa số bệnh ALL ở trẻ em. Và để có cơ sở bước đầu đánh giá hiệu quả của việc điều trị, chúng tôi thực hiện đề tài: “Bước đầu đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu cấp lympho ở trẻ em theo phác đồ FRALLE

2000 tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ” với hai mục tiêu cụ thể như sau:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em được điều trị bằng phác đồ FRALLE 2000*

2. *Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em bằng phác đồ FRALLE*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân trẻ em bệnh bạch cầu cấp lympho được điều trị bằng phác đồ FRALLE 2000 tại bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ từ tháng 01/2017 đến tháng 08/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Báo cáo loạt ca hồi cứu.

Chọn mẫu toàn bộ 56 bệnh trẻ em chẩn đoán bạch cầu cấp lympho theo tiêu chuẩn Bộ Y tế và điều trị phác đồ FRALLE 2000 tại bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ từ tháng 01/2017 đến tháng 08/2022, điều trị tối thiểu đến giai đoạn duy trì. Tiêu chuẩn loại trừ là các bệnh nhân mất dấu, không đồng ý tham gia nghiên cứu. Đề tài được thông qua Hội đồng Y đức bệnh viện trước khi tiến hành nghiên cứu.

Biến số nghiên cứu là các đặc điểm tuổi, giới, lý do vào viện, triệu chứng lâm sàng, số lượng bạch cầu, phân nhóm B, T (bằng Fowcymetry 8 màu), tỷ lệ đáp ứng sau tấn công, thời gian sống toàn bộ (OS), thời gian sống không bệnh (DFS). Xử lý số liệu bằng SPSS 22.0. Ước lượng sống còn bằng Kaplan Meier, kiểm định bằng Log Rank.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp lympho trẻ em

Bảng 1: Đặc điểm về tuổi, giới tính

Đặc điểm	Tuổi (n=56)			Giới tính (n=56)	
	0-1	1-9	10-16	Nam	Nữ
Tần số (n)	0	40	16	34	22
Tỷ lệ %	0	71,4	28,6	60,7	39,3

Nhận xét: Bệnh nhân từ 1-9 tuổi chiếm 71,4% và 10-16 tuổi chiếm 28,6%, tuổi trung bình mắc bệnh là $7 \pm 3,8$ tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,5:1.

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng (n=56)

Đặc điểm	Lý do vào viện		Triệu chứng lâm sàng	
	Tần số (n)	Tỷ lệ %	Tần số (n)	Tỷ lệ %
Thiếu máu	24	42,8	38	67,8
Xuất huyết	18	32,1	32	57,1
Sốt nhiễm trùng	8	14,2	34	60,0
Đau nhức	36	10,7	40	71,4
Tổng	56	100,0	56	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân nhập viện vì thiếu máu 42,8%, xuất huyết 32,1%, sốt 14,2%. Triệu chứng lâm sàng đau nhức xương thường gặp nhất (71,4%), kế đến là thiếu máu (67,8%), sốt nhiễm trùng (60%) và xuất huyết (57,1%).

Bảng 3: Số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán và nhóm bệnh

Đặc điểm	Số lượng bạch cầu		Nhóm bệnh	
	<50G/L	≥50G/L	B-ALL	T-ALL
n	40	16	48	8
Tỷ lệ %	71,4	28,6	85,7	14,3

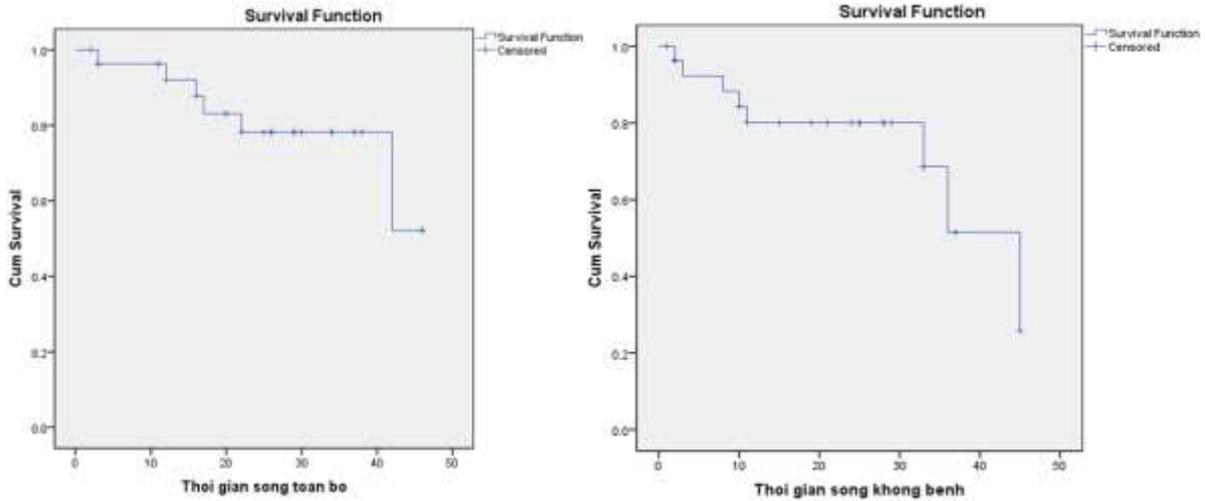
Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có số lượng bạch cầu <50G/L chiếm 71,4%. B-ALL là thể bệnh gặp nhiều nhất (85,7%).

3.2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000

Bảng 4: Tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị phác đồ FRALLE 2000 tấn công N35

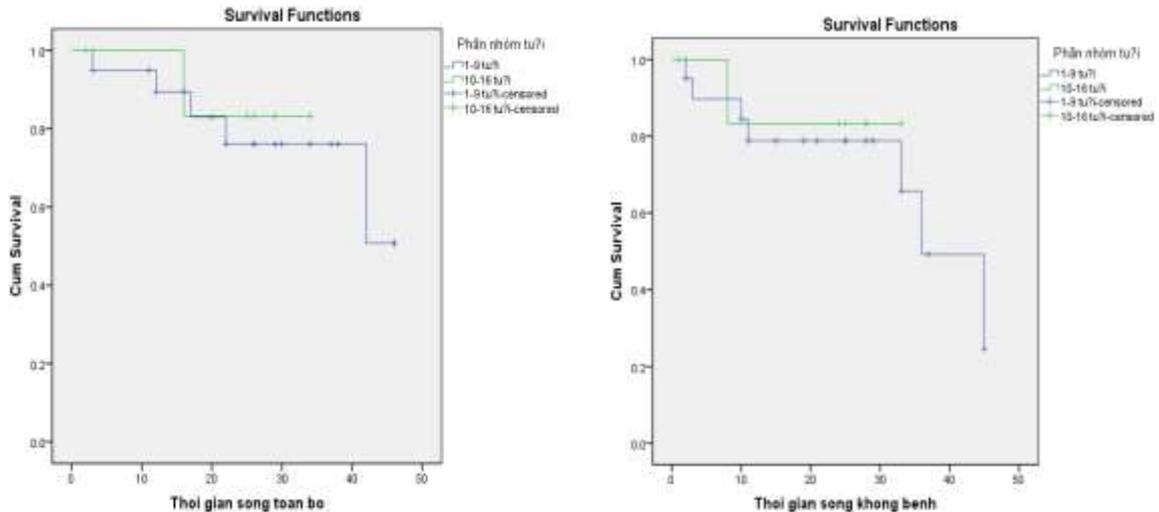
Nhóm	Không lui bệnh	Lui bệnh hoàn toàn	Tổng
N	0	56	56
Tỷ lệ %	0	100	100

Nhận xét: Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau tấn công N35 là 100%



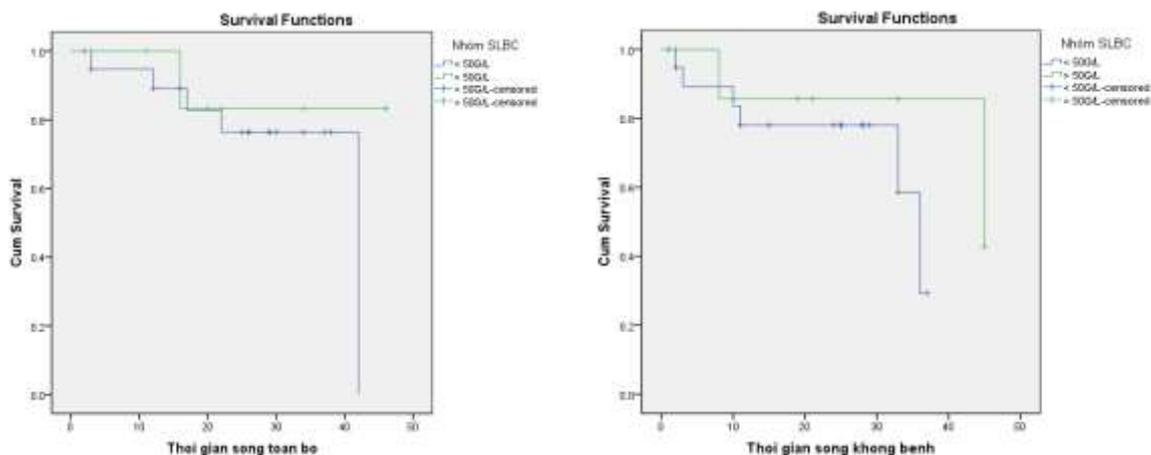
Biểu đồ 1: Thời gian sống toàn bộ, sống không bệnh của bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em sau hóa trị phác đồ FRALLE 2000 (đv: tháng)

Nhận xét: OS trung bình là $38 \pm 2,7$ tháng. Xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là $92,1 \pm 5,4\%$, tại thời điểm 24 tháng và 36 tháng là $78,2 \pm 8,7\%$. DFS trung bình là $34 \pm 3,5$ tháng. Xác suất sống thêm không bệnh tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là $80 \pm 8\%$, thời điểm 36 tháng là $51 \pm 17,6\%$.



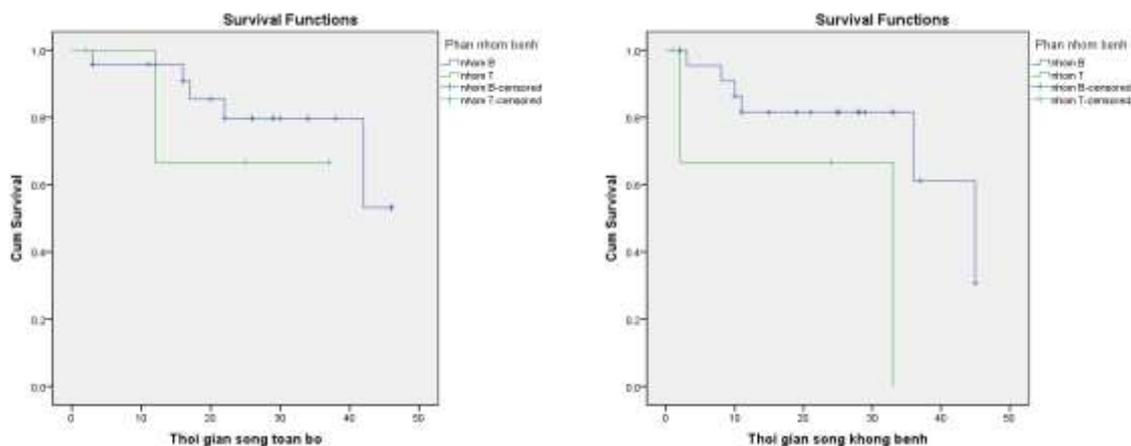
Biểu đồ 2: Thời gian sống toàn bộ, sống không bệnh theo tuổi (đv: tháng)

Nhận xét: OS và DFS của nhóm 1-9 tuổi trung bình là $37,4 \pm 3,3$ tháng và $33,8 \pm 3,9$ tháng; của nhóm 10-16 tuổi trung bình là $31 \pm 2,7$ tháng và $28 \pm 3,8$ tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3: Thời gian sống toàn bộ, sống không bệnh theo số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán (đv: tháng)

Nhận xét: OS và DFS của nhóm có số lượng bạch cầu < 50G/L trung bình là $35,4 \pm 3,3$ tháng và $29,2 \pm 2,9$ tháng, của nhóm $\geq 50G/L$ trung bình là $41 \pm 4,5$ tháng và $39 \pm 6,9$ tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 4: Thời gian sống toàn bộ, sống không bệnh theo phân nhóm bệnh (đv: tháng)

Nhận xét: OS và DFS của bệnh nhân B-ALL trung bình là $38,7 \pm 2,8$ tháng và $36,3 \pm 3,6$ tháng; của bệnh nhân T-ALL trung bình là $28,6 \pm 6,8$ tháng và $22,6 \pm 11,9$ tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân bạch cầu cấp lympho ở trẻ em tại

bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ

Nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình mắc bệnh là $7 \pm 3,8$ tuổi, nhóm từ 1-9 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 71,4%, nhóm từ 10-16 tuổi chiếm tỷ lệ 28,6%, chưa ghi nhận nhóm bệnh trẻ em dưới 1 tuổi do bệnh viện chủ động chưa nhận bệnh nhân dưới 12 tháng tuổi do liên quan vấn đề chăm sóc cấp cứu bệnh nhân. Như vậy, đa số bệnh trẻ em trong

nghiên cứu thuộc nhóm có tiên lượng tốt về tuổi tại thời điểm chẩn đoán bệnh [2]. Nghiên cứu cũng cho thấy nam có tỷ lệ cao hơn nữ với tỷ lệ tương ứng là 1,5:1.

Nghiên cứu này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về bệnh bạch cầu cấp lympho trẻ em tại Việt Nam. Nghiên cứu của Bùi Ngọc Lan trên 97 trẻ từ năm 2001-2004 tại Bệnh viện Trẻ em Trung ương, tuổi trung bình là $6,0\pm 3,8$, lứa tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 1-5 tuổi (49.5%) [3]. Một nghiên cứu tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Hồ Chí Minh năm 2010 trên 120 trẻ của Võ Thị Thanh Trúc cũng có kết quả gần tương tự với tuổi trung bình $6,8\pm 4,3$ [4]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy nhóm tuổi từ 1-9 tuổi gặp với tỷ lệ cao nhất, tuổi từ 2-5 là thường gặp nhất như nghiên cứu của tác giả G.Bahoush tại Iran năm 2019 [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ với con số ghi nhận được lần lượt là 60,7% và 39,3%. Phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Hương cho thấy nam (67,4%), nữ (32,6%)[6] và nghiên cứu của G.Bahoush và cộng sự, tỷ lệ nam là 56,3%, nữ là 43,7% [5].

Bệnh bạch cầu cấp lympho ở trẻ em có thể xuất hiện nhiều triệu chứng khác nhau tại thời điểm chẩn đoán. Thường gặp các triệu chứng như: sốt, thiếu máu, xuất huyết, đau nhức xương khớp, rối loạn tiêu hóa, sụt cân,... Thiếu máu được ghi nhận là lý do đến nhập viện cao nhất với tỷ lệ 42,8%, xuất huyết là 32,1%, sốt chỉ 14,2%, và các lý do khác chiếm 10,7%.

Số lượng bạch cầu trên 50G/L mang ý nghĩa tiên lượng xấu trong điều trị [1]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh có số lượng bạch cầu dưới 50G/L chiếm nhiều hơn (71,4%)

nên có thể dự đoán kết quả điều trị (OS, DFS) khả quan hơn.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh có dấu ấn miễn dịch tế bào xếp vào nhóm B-ALL chiếm 85,7%, tỷ lệ bệnh trẻ em T-ALL chiếm 14,3%. Kết quả ghi nhận tỷ lệ B-ALL chiếm đa số cũng khá tương tự với tác giả Nguyễn Phương Nguyên và Ngô Thị Thanh Thủy (2022) trong nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị và tiên lượng bệnh bạch cầu cấp lympho ở 185 trẻ em tại bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2018 đến năm 2021 có 5 trường hợp T-ALL (chiếm 2,7%) và 180 trường hợp B-ALL (chiếm 97,3%)[7]. Tác giả G.Bahoush nghiên cứu năm 2019 tại Iran cũng cho kết quả tỷ lệ bệnh trẻ em B-ALL là 87,3%, T-ALL chỉ 12,7%[5].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em

Mục tiêu của điều trị hóa chất là đạt được lui bệnh hoàn toàn về huyết học ngay sau điều trị tấn công và tiếp tục duy trì tình trạng lui bệnh bền vững. Vì vậy, đánh giá kết quả điều trị tấn công giúp tiên lượng bệnh đồng thời lựa chọn phác đồ tiếp theo phù hợp cho bệnh trẻ em.

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng lui bệnh sau hóa trị phác đồ FRALLE 2000 tấn công N35 của tất cả bệnh trẻ em đạt 100%. Nghiên cứu của Bùi Ngọc Lan năm 2004 sử dụng phác đồ CCG-1991, tỷ lệ đạt lui bệnh sau điều trị tấn công là 87,8%[3]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Hương, 102 bệnh trẻ em điều trị phác đồ CCG-1961 tại Viện Trẻ em Trung ương đạt kết quả 88,2% lui bệnh sau điều trị tấn công[6]. Như vậy, bước đầu cho thấy, phác đồ FRALLE 2000 cho tỷ lệ đáp ứng lui bệnh sau điều trị tấn công cao hơn so với một số phác đồ khác tại Việt

Nam. Tuy nhiên, cần theo dõi dài hơn để đánh giá hiệu quả về tỷ lệ tái phát, thời gian sống toàn bộ.

Đánh giá xác suất sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm không bệnh (DFS) ở bệnh trẻ em sau hóa trị phác đồ FRALLE 2000 tại bệnh viện Huyết học- Truyền máu Cần Thơ nhận thấy: OS trung bình là $38 \pm 2,7$ tháng, DFS trung bình là $34 \pm 3,5$ tháng. Nghiên cứu cho thấy OS tại thời điểm 12 tháng là $92,1 \pm 5,4\%$, tại thời điểm 24 tháng và 36 tháng là $78,2 \pm 8,7\%$. Bên cạnh đó, DFS tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là $80 \pm 8\%$, tại thời điểm 36 tháng thấp hơn là $51 \pm 17,6\%$. Tác giả Võ Thị Thanh Trúc nghiên cứu 120 bệnh trẻ em điều trị phác đồ FRALLE 2000 thấy OS 5 năm là $87,5\%$, EFS 5 năm là 80% [4]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Hương, 102 trẻ ALL nguy cơ cao tại bệnh viện Nhi Trung ương điều trị phác đồ CCG 1961 ghi nhận OS 5 năm đạt $48,6\%$, EFS 46% [6]. Như vậy, nhiều nghiên cứu tại Việt Nam cho kết quả điều trị khác nhau do đối tượng nguy cơ, phác đồ điều trị và thời gian khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi do có thời gian theo dõi còn ngắn nên cũng chưa thể so sánh với các nghiên cứu khác.

Thời gian sống toàn bộ của nhóm 1-9 tuổi trung bình là $37,4 \pm 3,3$ tháng, nhóm 10-16 tuổi là $31 \pm 2,7$ tháng. Thời gian sống không bệnh của bệnh nhân từ 1-9 tuổi trung bình là $33,8 \pm 3,9$ tháng. Thời gian sống không bệnh của bệnh nhân từ 10-16 tuổi trung bình là $28 \pm 3,8$ tháng. Tuổi bệnh trẻ em tại thời điểm chẩn đoán là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập. Theo y văn nhóm tuổi 1 đến 9 có tỷ lệ OS và DFS tăng

hơn so với các nhóm tuổi khác. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán mang ý nghĩa tiên lượng độc lập. Số lượng bạch cầu thấp lúc chẩn đoán là yếu tố nguy cơ tốt, dẫn đến khác biệt trong tỷ lệ sống còn trong y văn. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi OS và DFS ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu dưới $50G/L$ và trên $50G/L$ chưa cho thấy khác nhau ($p>0,05$). Tương tự chúng tôi ghi nhận sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) về OS, DFS ở bệnh trẻ em B-ALL so với T-ALL (trung bình là $38,7 \pm 2,8$ tháng so với $28,6 \pm 6,8$ tháng, $36,3 \pm 3,6$ tháng so với $22,6 \pm 11,9$ tháng). Theo y văn, phân nhóm bạch cầu cấp lympho B có tiên lượng tốt hơn bạch cầu cấp lympho T. Kết quả sống còn trong điều trị bạch cầu cấp lympho cần phải có thời gian theo dõi dài để đánh giá. Có thể thời gian theo dõi của chúng tôi còn ngắn nên chưa thấy sự khác về kết quả điều trị giữa các nhóm trên.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 56 bệnh nhân bạch cầu cấp lympho trẻ em điều trị phác đồ FRALLE 2000 tại Bệnh viện Huyết học Truyền máu Cần Thơ cho một số kết luận như sau:

1. Tuổi trung bình bạch cầu cấp lympho trẻ em là $7 \pm 3,8$ tuổi, nhiều nhất là nhóm 1-9 tuổi (71,4%). Bệnh nhân nam nhiều hơn nữ (1,5:1). Bệnh nhân nhập viện vì thiếu máu 42,8%, xuất huyết 32,1%, sốt 14,2%. B-ALL là thể bệnh gặp nhiều nhất (85,7%).

2. Đáp ứng lui bệnh sau điều trị tấn công N35 đạt tỷ lệ 100%. OS trung bình của bệnh nhân trẻ em là $38 \pm 2,7$ tháng, DFS trung bình là $34 \pm 3,5$ tháng. OS 12 tháng là $92,1 \pm 5,4\%$, DFS 12 tháng là $80 \pm 8\%$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hunger SP, Mullighan CG** (2015), "Acute Lymphoblastic Leukemia in Children", Wintrobe's 2019, p.5044.
2. **Bộ Y tế** (2022), "Lơ xê mi lympho cấp trẻ em", Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học, tr.177-204.
3. **Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trực, Bùi Ngọc Lan** (2004), "Nghiên cứu phân loại bệnh Lơ xê mi cấp ở trẻ em tại Viện Trẻ em TU", Tạp chí Y học thực hành, 497, 18-21.
4. **Võ Thị Thanh Trúc** (2010), "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000", luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại Học Y Dược TP.HCM.
5. **Gholamreza Bahoush** (2019), "Frequency of Cytogenetic Findings and its Effect on the Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Med Arch. 2019 Oct;73(5):311-315.
6. **Nguyễn Thị Mai Hương** (2016), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho nhóm nguy cơ cao ở trẻ em theo phác đồ CCG 1961", luận án Tiến sĩ, trường Đại Học Y Hà Nội.
7. **Nguyễn Phương Nguyên và Ngô Thị Thanh Thủy** (2022), "Đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị và tiên lượng bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em tại bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh", tạp chí Nhi khoa 2022.
8. **Mai Lan** (2016), "Nghiên cứu mô hình bệnh máu và cơ quan tạo máu ở bệnh nhân trẻ em điều trị tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung Ương 1/2013- 6/2015". Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, 4.4
9. **Hilden Joanne M, Dinndorf Patricia A, Meerbaum Sharon O, Sather Harland, Villaluna Doojduen** (2006), "Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group", Blood, 108, p.441-451.
10. **Hunger Stephen P, Lu Xiaomin, Devidas Meenakshi, Camitta Bruce M, Gaynon Paul S** (2012), "Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group", Journal of Clinical Oncology, 30, p.1663.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA AZACITIDINE KẾT HỢP VENETOCLAX Ở NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬ TÁI PHÁT HOẶC KHÁNG TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Bùi Nguyễn Thùy Trang¹, Ngô Ngọc Ngân Linh¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh bệnh học và bước đầu đánh giá hiệu quả, biến chứng của phác đồ azacitidine kết hợp venetoclax ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tái phát, kháng trị.

Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu hồi cứu – mô tả hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: 11 người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tái phát sớm, hoặc kháng trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết Học TP. Hồ Chí Minh được điều trị với phác đồ kết hợp azacitidine và venetoclax.

Thời gian nghiên cứu: 6/2021 đến hết ngày 01/06/2024.

Kết quả: Tỷ lệ đạt CR/CRi tăng lên theo số chu kỳ điều trị, từ 45,5% (n=5) lên 72,7% (n=8) sau 2 chu kỳ và lên 81,8% (n=9) tại thời điểm kết thúc điều trị. Trong 11 ca nghiên cứu, có 2 (18,2%) thất bại với điều trị azacitidine và venetoclax. Với thời gian theo dõi trung vị 8,7 tháng (0,8 tháng – 28,1 tháng), thời gian PFS trung vị là 8,2 tháng, thời gian OS trung vị là không đạt được khi kết thúc nghiên cứu, xác suất OS – 1 năm ước tính đạt 55,6%. Chúng tôi nhận thấy, biến cố bất lợi liên quan tới điều trị chủ yếu

là độc tính huyết học, có 81,8% (n=9) người bệnh bị giảm bạch cầu hạt mức độ III/IV, vì vậy tỷ lệ nhiễm trùng và sốt giảm bạch cầu cũng cao tới 63,6% (n=7), tuy nhiên chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong thời gian điều trị với azacitidine và venetoclax.

Kết luận: phác đồ điều trị kết hợp azacitidine và venetoclax đạt được hiệu quả đáp ứng điều trị cao ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy nguyên phát tái phát/kháng trị, với khả năng dung nạp tốt, phù hợp ở cả đối tượng tổng trạng kém. Tuy nhiên thời gian duy trì đáp ứng là không kéo dài, vì vậy vẫn cần các phương pháp điều trị hiệu quả hơn như ghép tế bào để cải thiện kết cục sống còn của người bệnh. Khi điều trị phác đồ azacitidine và venetoclax, độc tính về huyết học là thường gặp, nhất là nguy cơ giảm bạch cầu hạt mức độ nặng, vì vậy dự phòng, phát hiện sớm và điều trị tích cực nhiễm trùng là chìa khóa giúp giảm nguy cơ tử vong trong điều trị.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng tủy tái phát/kháng trị, azacitidine kết hợp venetoclax.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF AZACITIDINE COMBINED WITH VENETOCLAX IN RELAPSED/REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA AT BTH HOSPITAL

Aims: Description of the clinical features, pathogenesis and initially evaluation of the efficacy and complications of azacitidine

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Nguyễn Thùy Trang
SĐT: 0362686797

Email: trangbui1896@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

combined with venetoclax regimen in relapse/refractory acute myeloid leukemia.

Methods: A retrospective case series study of 11 patients who were diagnose relapse or refractory acute myeloid leukemia at Blood Transfusion and Hematology hospital.

Results: The rate of achieving CR/CRi increased with the number of treatment cycles, from 45.5% (n = 5) to 72.7% (n = 8) after 2 cycles and to 81.8% (n = 9) at the end of the treatment. In 11 case studied, 2 cases (18,2%) failed treatment with azacitidine and venetoclax. With a median follow-up of 8.7 months (0.8 months–28.1 months), the median PFS was 8.2 months, and the median OS was not reached at the end of the study, OS -1 year was estimated 55.6%. We found that treatment-related adverse events were mainly hematological toxicity. With the majority of patients, 81.8% (n = 9), having grade III or IV neutopenia, the rate of infection and neutropenic fever is also as high as 63.6% (n = 7). However, we did not record any deaths during treatment with azacitidine and venetoclax.

Conclusion: The combination treatment regimen of azacitidine and venetoclax achieves a high treatment response in relapsed or refractory myeloid leukemia patients with good tolerability and is suitable even in subjects with poor general conditions. However, the duration of response is not prolonged, so more advanced treatments such as cell transplantation are still needed to improve patient survival outcomes. When treated with azacitidine and venetoclax regimens, hematological toxicity is common, especially the risk of severe neutopenia, so prevention, early detection, and early treatment of infections are the keys to reducing the risk of death during treatment.

Keywords: relapse or refractory acute myeloid leukemia; azacitidine and venetoclax.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng tủy (Acute myeloid leukemia – AML) là một ung thư huyết học gây ra bởi sự tăng sinh không kiểm soát của các tế bào đầu dòng tạo máu ác tính trong tủy xương. Dù đã có nhiều cải tiến trong chẩn đoán và điều trị với sự ra đời của các thuốc điều trị nhắm trúng đích thì tiên lượng sống còn ở người bệnh AML vẫn xấu, với ước tính OS – 5 năm chỉ đạt 30%, theo thống kê của Hiệp hội Ung Thư Hoa Kỳ.¹ Kết cục ở người bệnh AML tái phát hoặc kháng trị càng tồi tệ hơn khi lựa chọn điều trị rất hạn chế và tổng trạng người bệnh bị ảnh hưởng nghiêm trọng bởi những đợt hóa trị mạnh trước đó. Theo Mạng lưới bệnh Bạch cầu Châu Âu (European Leukemia Net -ELN), AML kháng trị là bệnh không đạt đáp ứng hoàn toàn sau hai đợt điều trị tấn công². Tuy nhiên, Ferguson và cộng sự đã đưa ra đề xuất khác về AML kháng trị, khi phân tích kết quả ở 8907 người bệnh AML và nhận thấy, những người bệnh không đạt đáp ứng sau một đợt điều trị tấn công là còn >15% tế bào blast kèm với sự giảm ít hơn 50% tế bào blast trong tủy hoặc không đạt lui bệnh sau 2 đợt điều trị tấn công đều có kết cục rất kém vì vậy đều được định nghĩa là kháng trị³. OS – 5 năm lần lượt của hai nhóm này chỉ đạt 9% và 8% so với 40% ở nhóm đạt lui bệnh sau một đợt điều trị tấn công ($p < 0,0001$)³. Chúng tôi áp dụng AML kháng trị theo định nghĩa của Ferguson và cộng sự vì hầu hết chỉ sau một đợt tấn công, tổng trạng người bệnh đã bị suy giảm nghiêm trọng, đa phần không thể tiếp tục một đợt hóa trị tấn công cường độ cao sau đó mà cần phải xem xét đến phương án điều trị cứu vớt ít độc tính hơn.

Venetoclax, một chất ức chế chọn lọc BCL -2, kết hợp với một thuốc giảm methyl hóa (hypomethylating) hiện là điều trị tiêu

chuẩn ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy mới chẩn đoán và không đủ điều kiện cho điều trị hóa trị liệu cường độ mạnh. Ngoài ra, Azacitidine kết hợp Venetoclax cũng được coi là một điều trị cứu vớt ở những người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tái phát, kháng trị. Chúng tôi báo cáo kinh nghiệm khi điều trị Azacitidine kết hợp Venetoclax ở người bệnh bạch cầu cấp tái phát sớm (trong vòng 6 tháng sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn) hoặc kháng trị với một hoặc cả hai đợt điều trị tấn công tại Bệnh Viện Truyền Máu Huyết học Tp. Hồ Chí Minh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 11 người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, kháng trị sau điều trị tấn công hoặc tái phát sớm trong vòng 6 tháng sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn.

Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu hồi cứu- mô tả hàng loạt ca.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh án những người bệnh ≥ 18 tuổi, chẩn đoán, bạch cầu cấp dòng tủy tái phát sớm hoặc kháng trị, được điều trị với phác đồ kết hợp Azacitidine và Venetoclax trong khoảng thời gian từ tháng 6/2021 đến hết ngày 01/06/2024. Chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy dựa theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới WHO 2016⁴ và phân loại nhóm nguy cơ di truyền dựa theo tiêu chuẩn của Mạng lưới bệnh Bạch cầu Châu Âu (European Leukemia Net -ELN)⁵. Mức đáp ứng điều trị được định nghĩa theo tiêu chuẩn của International Working Group (IWG)⁶, bao gồm: đáp ứng hoàn toàn (complete response – CR) khi tế bào blast trong tủy xương $< 5\%$, không phụ thuộc truyền máu và bạch cầu hạt trung tính (NEU) $\geq 1 \times 10^9/L$ và số lượng tiểu cầu (PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$; đáp ứng với

huyết đồ chưa hồi phục hoàn toàn (CR with incomplete hematologic recovery – CRi) khi tế bào blast trong tủy xương $< 5\%$, không phụ thuộc truyền máu nhưng NEU $< 1 \times 10^9/L$ hoặc PLT $< 100 \times 10^9/L$. Thất bại với điều trị (treatment failure – TF) khi phần trăm tế bào blast trong tủy xương không giảm hoặc tăng lên so với trước khi điều trị. Chúng tôi áp dụng đề xuất của Ferguson và cộng sự về AML kháng trị khi thỏa một trong hai tiêu chí: không đạt lui bệnh sau một đợt điều trị tấn công khi còn $>15\%$ tế bào blast kèm với sự giảm ít hơn 50% tế bào blast trong tủy hoặc không đạt CR sau 2 đợt điều trị tấn công.

Người bệnh bạch cầu cấp được điều trị với phác đồ tấn công A7D3 (Cytarabine 100mg/m² trong 7 ngày và Daunorubicin 60mg/m² trong 3 ngày), nếu đạt đáp ứng CR sẽ tiếp tục điều trị thêm 3 đợt củng cố với Cytarabine liều cao (HiDAC) (Cytarabine 3g/m² x 2 lần/ngày x ngày 1, 3, 5). Nếu người bệnh thất bại sau điều trị tấn công với A7D3, sẽ điều trị tái tấn công với phác đồ IDA – FLA (Idarubicin 10mg/m²/ngày x ngày 1, 2, 3; Fludarabine 30mg/m²/ngày x ngày 1, 2, 3, 4, 5; Cytarabine 2g/m²/ngày x ngày 1, 2, 3, 4, 5 và G-CSF) nếu tổng trạng đủ điều kiện để hóa trị cường độ mạnh hoặc sẽ chuyển sang điều trị với phác đồ kết hợp Azacitidine và Venetoclax nếu tổng trạng xấu.

Đánh giá đáp ứng điều trị được thực hiện sau kết thúc mỗi chu kỳ điều trị với Azacitidine và Venetoclax cho tới khi đạt mức CR/CRi hoặc khi nghi ngờ bệnh tái phát hoặc khi người bệnh ngưng điều trị với Azacitidine và Venetoclax vì bất kỳ lý do gì.

Kết cục nghiên cứu: Mục tiêu nghiên cứu chính bao gồm: tỷ lệ CR/CRi và độc tính của phác đồ điều trị kết hợp Azacitidine,

Venetoclax. Mục tiêu nghiên cứu phụ bao gồm thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression free survival – PFS) và thời gian sống còn toàn bộ (Overall survival – OS). 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; OS là

thời gian tính từ khi người bệnh bắt đầu điều trị với Azacitidine + Venetoclax cho đến khi tử vong vì bất kỳ nguyên nhân nào. 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

Đặc điểm lâm sàng, sinh học của người bệnh (Bảng 1)

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, sinh học của người bệnh

Đặc điểm	n (%) (n = 11)
Tuổi trung vị (nhỏ nhất – lớn nhất)	54 (39–63)
Giới tính	
Nam	5 (45,5)
Nữ	6 (54,5)
Loại AML	
AML nguyên phát	11 (100)
AML thứ phát	0 (0)
Nhóm nguy cơ AML	
Chuẩn	0 (0)
Trung gian	4 (36,4)
FLT3-ITD low	1 (9,1)
FLT3 – ITD high + NMP1	1 (9,1)
Khác	2 (18,2)
Cao	7 (63,6)
ASXL1	4 (36,4)
Del(7)	2 (18,2)
t(v;11)	1 (9,1)
Tình trạng bệnh trước điều trị Azacitidine + Venetoclax	
Tái phát sớm	2 (18,2)
Kháng trị A7D3	7 (63,6)
Kháng trị A7D3 và IDA- FLAG	2 (18,2)
Tổng trạng theo ECOG	
0	0 (0)
1	2 (18,2)
2	4 (36,4)
3	5 (45,4)
4	0 (0)
Số chu kỳ điều trị với Azacitidine + Venetoclax trung vị (nhỏ nhất – lớn nhất)	3 (2 – 12)
Ghép tế bào gốc sau điều trị với Azacitidine + Venetoclax	4 (36,4)

Đặc điểm cụ thể của người bệnh trong nghiên cứu (bảng 2)

Bảng 2: Đặc điểm cụ thể của người bệnh trong nghiên cứu

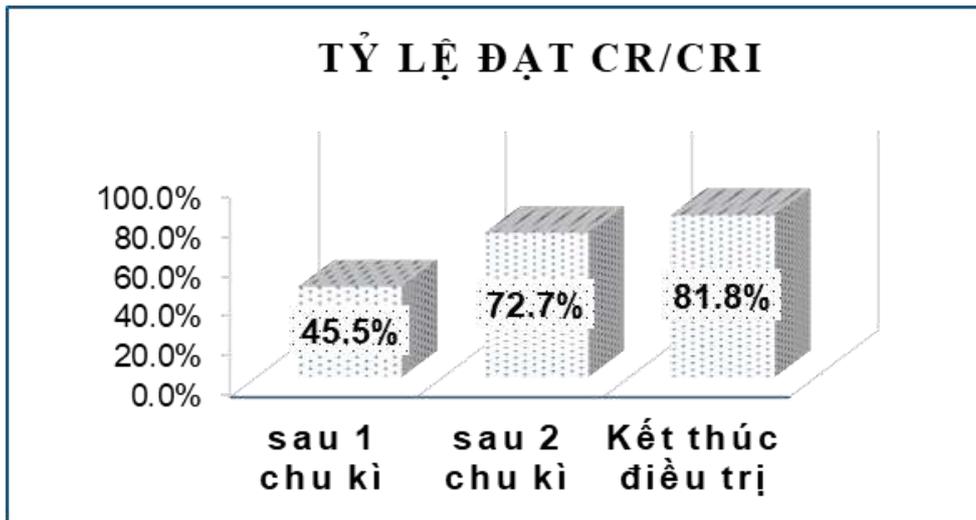
STT	Tuổi chẩn đoán	Loại AML	Phân nhóm nguy cơ theo ELN 2022 ⁵	Bộ nhiễm sắc thể	Đột biến gen	Tình trạng lâm sàng	Số chu kỳ điều trị Azacitidine /Venetoclax	Số chu kỳ để đạt CR/CRi	Ghép tế bào gốc
1	57	nguyên phát	xấu	45,XX,-7	BCOR, DNMT3A, RUNX1, IDH1	kháng trị 7 + 3	3	1	Có
2	59	nguyên phát	xấu	45,XX,-7	DNMT3, EZH2, IDH2	kháng trị 7 + 3	9	8	Có
3	58	nguyên phát	xấu	46,XY	t(v;11q23.3); ETV3, KRAS	kháng trị 7+3 và Ida-Flag	2	bệnh tiến triển	không
4	54	nguyên phát	xấu	48,XX,+8 x2	BCOR, CBL, IDH1, NRAS	kháng trị 7 + 3	3	1	Có
5	54	nguyên phát	xấu	46,XY	ASXL1, DNMT3A, IDH1	tái phát sớm	4	2	không
6	63	nguyên phát	trung gian	46,XY	ETNK1	kháng trị 7 + 3	5	2	không
7	48	nguyên phát	trung gian	46,XY	FLT3-ITD, CBL, DNMT3A, NPM1	tái phát sớm	2	2	không
8	59	nguyên phát	trung gian	46,X,t(9;11)	FLT3-ITD	kháng trị 7 + 3	12	1	không
9	49	nguyên phát	xấu	46,XX,in v(9)(p12q13),del(12)(p12p13.1)	ASXL1, BRAF, RUNX1, STAG2, WT1	kháng trị 7 + 3	3	1	không
10	40	nguyên phát	xấu	47,XY,+8	ASXL1, IDH1, RUNX1	kháng trị 7 + 3 và Ida-Flag	2	bệnh tiến triển	không
11	39	nguyên phát	trung gian	46,XX	IDH1, NRAS, TET2	kháng trị 7 + 3	3	1	Có

Độ tuổi trung vị của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 54 tuổi, với người trẻ nhất là 39 tuổi và lớn nhất là 63 tuổi. Trong đó, nhóm nguy cơ cao chiếm 63,6% (n=7), không có trường hợp nào thuộc nhóm nguy cơ chuẩn. Và đa phần là AML kháng trị

chiếm 81,8% (n=9). Có 4 trường hợp, chiếm 36,4% người bệnh tiến hành ghép tế bào gốc sau khi điều trị với Azacitidine và Venetoclax.

Kết quả điều trị

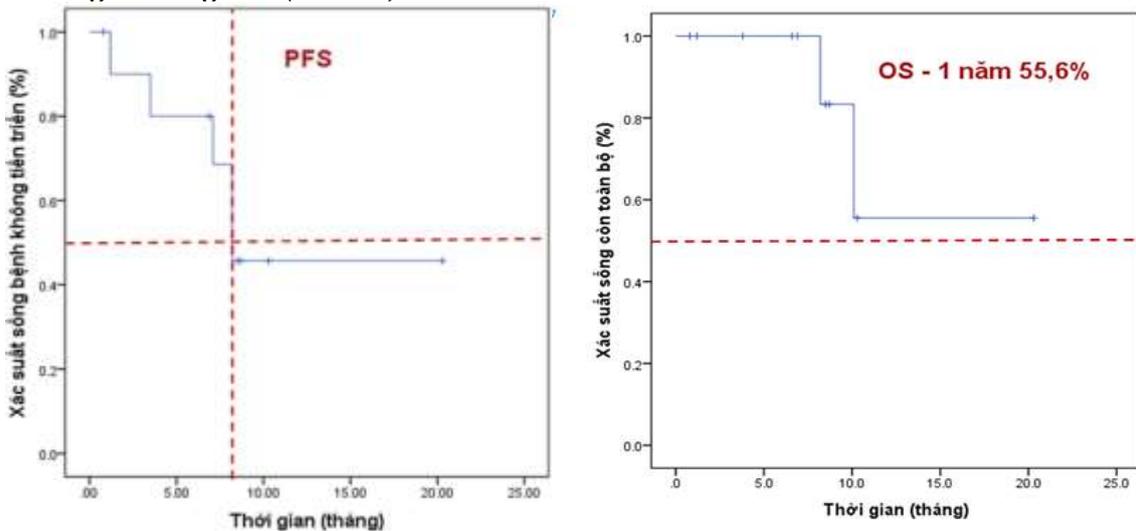
Tỷ lệ đáp ứng điều trị (Biểu đồ 1)



Biểu đồ 1: Tỷ lệ đáp ứng sau 1 chu kỳ, sau 2 chu kỳ và sau khi kết thúc điều trị với azacitidine và venetoclax

Tỷ lệ đạt CR/CRi tăng lên theo số chu kỳ điều trị, từ 45,5% (n=5) lên 72,7% (n=8) sau 2 chu kỳ và lên 81,8% (n=9) tại thời điểm kết thúc điều trị. Khi kết thúc điều trị, chỉ có 1 trường hợp trong 11 ca nghiên cứu (9,1%) thất bại với điều trị azacitidine và venetoclax.

Thời gian sống còn (Hình 1)



Hình 1: Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tiến triển (PFS) và sống còn toàn bộ (OS) của mẫu nghiên cứu

Với thời gian theo dõi trung vị 8,7 tháng (0,8 tháng – 28,1 tháng), thời gian PFS trung vị là 8,2 tháng, thời gian OS trung vị là không đạt được khi kết thúc nghiên cứu. Trong thời gian theo dõi 11 ca nghiên cứu, có 2 ca tử vong, xác suất OS – 1 năm ước tính đạt 55,6%.

Biến cố bất lợi của điều trị

Bảng 2: Tác dụng phụ liên quan tới điều trị

Độc tính trong điều trị	n (%) (n=11)
Giảm bạch cầu hạt	
Độ I/II	1 (9,1)
Độ III/IV	9 (81,8)
Giảm tiểu cầu	
Độ I/II	1 (9,1)
Độ III/IV	3 (27,3)
Nhiễm trùng	7 (63,6)
Tử vong trong quá trình điều trị	0 (0)
Tăng men gan	1 (9,1)

Chúng tôi nhận thấy, biến cố bất lợi liên quan tới điều trị chủ yếu là độc tính huyết học, có tới 81,8% (n=9) người bệnh bị giảm bạch cầu hạt mức độ III/IV. Vì vậy tỷ lệ nhiễm trùng và sốt giảm bạch cầu cũng cao, tới 63,6% (n=7), tuy nhiên chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong thời gian điều trị với Azacitidine và Venetoclax. Ảnh hưởng lên số lượng tiểu cầu thì ít gặp hơn, với 36,4% (n=4) bị giảm tiểu cầu và 27,3% (n=3) bị giảm độ III/IV. Biến chứng tăng men gan là hiếm gặp, chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp chiếm 9,1% bị tăng men gan.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tập trung ở nhóm đối tượng AML tái phát sớm hoặc kháng trị. Nhóm đối tượng này có kết cục đặc biệt xấu vì các lựa chọn điều trị hạn chế, cũng như tổng trạng người bệnh bị ảnh hưởng nghiêm trọng sau nhiều đợt hóa trị trước đó và bản thân các tế bào ác tính cũng mang nhiều gen đột biến xấu, kháng trị với hóa trị tiêu chuẩn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 63,6% (n=7) người bệnh có đột

biến gen ở nhóm nguy cơ xấu, 36,4% (n=4) người bệnh thuộc nhóm nguy cơ trung gian và không có trường hợp nào có đột biến gen ở nhóm nguy cơ chuẩn theo ELN 2022.⁵ Phân tích kỹ hơn về đột biến gen, nhận thấy đột biến ASXL1 xuất hiện nhiều nhất 36,4% (n=4), kế tiếp là del(7) chiếm 18,2% (n=2) và FLT3 chiếm 18,2% (n=2). Tổng trạng người bệnh AML khi đã tái phát hoặc kháng trị phần lớn đều bị ảnh hưởng nghiêm trọng vì đợt hóa trị liệu mạnh trước đó. Như trong nghiên cứu của chúng tôi, 9 người bệnh sau khi kháng trị với A7D3 và 2 người bệnh tái phát sớm, chỉ 2 trường hợp (18,1%) có tổng trạng khá với ECOG 1 điểm có thể tái tấn công thêm 1 đợt IDA -FLAG, còn lại 9 trường hợp (81,8%) không thể tiếp tục hóa trị liệu cường độ mạnh, trong đó tới 45,4% (n=5) số ca có ECOG chỉ đạt mức 3. Ở những đối tượng này, chúng tôi lựa chọn phác đồ kết hợp Azacitidine với Venetoclax sau khi đã cân nhắc giữa tính an toàn và hiệu quả điều trị, đồng thời có thời gian để tích cực nâng đỡ tổng trạng người bệnh, chuẩn bị cho quá trình ghép tế bào gốc nếu có khả năng sau đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi

4/11 người bệnh (36,6%) đã tiến hành ghép tế bào gốc từ anh chị em ruột phù hợp 10/10 sau khi tổng trạng được cải thiện tốt và đạt lui bệnh với azacitidine, venetoclax.

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy, hiệu quả của phác đồ azacitidine và venetoclax trên đối tượng tái phát sớm, kháng trị đạt đáp ứng tốt. Với tỷ lệ đạt CR/CRi tăng lên theo số chu kì điều trị, từ 45,5% (n=5) lên 72,7% (n=8) sau hai chu kì và lên 81,8% (n=9) tại thời điểm kết thúc điều trị. Khi kết thúc điều trị, có 2 trường hợp trong 11 ca nghiên cứu (18,2%) thất bại với điều trị Azacitidine và Venetoclax. So với nghiên cứu của tác giả Aldoss⁷, tỷ lệ đạt CR/CRi là 51% (17/33) hay nghiên cứu của tác giả Liangshun You⁸ với tỷ lệ đạt CR/CRi là 63,3% (19/30), nghiên cứu của chúng tôi đạt tỷ lệ CR/CRi cao hơn. Điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế, chỉ trên 11 ca bệnh và đối tượng nghiên cứu đều là AML nguyên phát. Ngoài ra đột biến gen chiếm ưu thế trong nghiên cứu của chúng tôi là ASXL1. Vì gen ASXL1 đã được nhận thấy trong nghiên cứu của các tác giả Jonhson⁹ và tác giả Weng¹⁰ là yếu tố tiên lượng đáp ứng tốt với venetoclax thông qua việc tăng biểu hiện các thụ thể BCL2 trên bề mặt tế bào ác tính.

Với thời gian theo dõi trung vị 8,7 tháng (0,8 tháng – 28,1 tháng), thời gian PFS trung vị là 8,2 tháng, thời gian OS trung vị là không đạt được khi kết thúc nghiên cứu. Trong thời gian theo dõi 11 ca nghiên cứu, có 2 ca tử vong, xác suất OS – 1 năm ước tính đạt 55,6%. Từ đó, chúng tôi nhận thấy, mặc dù phác đồ Azacitidine và Venetoclax đạt được đáp ứng tốt với hơn 80% người bệnh đạt CR/CRi, nhưng thời gian duy trì đáp ứng là không kéo dài, với thời gian PFS trung vị chỉ đạt 8,2 tháng và kết cục chung

của người bệnh vẫn rất xấu khi xác suất OS – 1 năm chỉ đạt 55,6%. Vì vậy cho tới hiện nay, phác đồ Azacitidine kết hợp Venetoclax chỉ được xem là phương án điều trị kéo dài thời gian sống còn ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Tuy nhiên, khi xét về tính an toàn, phác đồ này cho thấy khả năng dung nạp tốt ở người bệnh, ở cả những người có tổng trạng kém, ECOG chỉ 2 – 3 điểm, không cho phép điều trị với hóa trị cường độ mạnh, như trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 45,4% (n=5) người bệnh có ECOG 3 điểm hoàn thành ít nhất là 2 chu kì điều trị Azacitidine và Venetoclax. Về tác dụng phụ, độc tính huyết học là thường gặp với đa số người bệnh (90,9%) bị giảm bạch cầu hạt, trong đó 81,8% (n=9) giảm ở mức độ III/IV. Từ đó tăng nguy cơ bị nhiễm trùng, như trong nghiên cứu của chúng tôi 63,6% (n=7) người bệnh bị sốt giảm bạch cầu hạt.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ điều trị kết hợp Azacitidine và Venetoclax đạt được hiệu quả đáp ứng điều trị cao ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy nguyên phát tái phát/kháng trị, với khả năng dung nạp tốt, phù hợp ở cả đối tượng tổng trạng kém. Tuy nhiên thời gian duy trì đáp ứng là không kéo dài, vì vậy vẫn cần các phương pháp điều trị hiệu quả hơn, như ghép tế bào để cải thiện kết cục sống còn của người bệnh. Khi điều trị phác đồ Azacitidine và Venetoclax, độc tính về huyết học là thường gặp, nhất là nguy cơ giảm bạch cầu hạt mức độ nặng, vì vậy dự phòng, phát hiện sớm và điều trị tích cực nhiễm trùng là chìa khóa giúp giảm nguy cơ tử vong trong điều trị.

VI. KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi ngắn, chưa đánh giá được thời gian sống còn trung vị, cũng như mới đánh giá trên nhóm AML nguyên phát nên chưa cung cấp được cái nhìn tổng quan cho toàn bộ nhóm AML tái phát/ kháng trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **SEER data base: Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML).** Accessed August 15 2022.
2. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. Jan 26 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
3. **Ferguson P, Hills R, Grech A, et al.** An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 08/18 2016;101doi:10.3324/haematol.2016.148825
4. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. May 19 2016;127(20):2391-405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
5. **Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. Sep 22 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867
6. **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al.** Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 15 2003;21(24): 4642-9. doi:10.1200/jco.2003.04.036
7. **Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al.** Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. Sep 2018;103(9):e404-e407. doi:10.3324/haematol.2018.188094
8. **You L, Liu Y, Mai W, et al.** Venetoclax plus cytarabine and azacitidine in relapsed/refractory AML: An open-label, single-arm, phase 2 study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. May 2024;202: 113979. doi:10.1016/j.ejca.2024.113979
9. **Johnson IM, Ilyas R, McCullough K, et al.** Molecular predictors of response and survival in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia following venetoclax plus hypomethylating agent therapy. 2022; 140(Supplement 1):3233-3234.
10. **Weng G, Zhang Y, Yu G, et al.** Genetic characteristics predict response to venetoclax plus hypomethylating agents in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. 2023; 293(3):329-339.

CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TUYẾT CAO TUỔI ĐIỀU TRỊ BẰNG DECITABINE TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2023-2024

Nguyễn Quốc Nhật², Bạch Quốc Khánh¹,
Nguyễn Hà Thanh², Nguyễn Văn Nam¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Nhóm bệnh nhân cao tuổi, không đủ điều kiện hóa trị liệu tích cực thường được điều trị bằng các phác đồ giảm nhẹ, chăm sóc hỗ trợ hoặc tham gia thử nghiệm lâm sàng các thuốc mới. Đánh giá hiệu quả của điều trị Lơ xê mi cấp dòng tuyết (AML) không chỉ dừng lại ở chỉ số sống sót mà còn bao gồm cả chất lượng cuộc sống (CLCS) của bệnh nhân. **Mục tiêu:** Khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhân AML cao tuổi điều trị bằng Decitabine tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2023-2024. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả trên 70 bệnh nhân AML cao tuổi được điều trị bằng phác đồ Decitabine tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương từ năm 2023-2024. **Kết quả và kết luận:** Các bệnh nhân nghiên cứu được đánh giá chất lượng cuộc sống trước mỗi đợt điều trị bằng thang điểm EORTC QLQ-C30. Các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, khó khăn về tài chính ảnh hưởng nhiều đến CLCS của bệnh nhân. CLCS của bệnh nhân AML cao tuổi có mối liên quan với thể trạng của bệnh nhân trước điều trị và đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ Decitabine. Decitabine không những mang lại đáp ứng về huyết học mà nó còn

cải thiện CLCS trên các khía cạnh chức năng và triệu chứng của bệnh nhân AML cao tuổi.

Từ khóa: Lơ xê mi cấp dòng tuyết, Decitabine, Chất lượng cuộc sống, EORTC QLQ-C30

SUMMARY

QUALITY OF LIFE OF ELDERLY ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS TREATED WITH DECITABINE AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN THE PERIOD 2023-2024

Background: Elderly patients who are ineligible for intensive chemotherapy are often treated with palliative regimens, supportive care, or enrolled in clinical trials for new drugs. The assessment of treatment outcomes in Acute Myeloid Leukemia (AML) should not only focus on survival rates but also include the patients' quality of life (QoL). **Objective:** To describe the quality of life of elderly AML patients treated with Decitabine at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion during the period of 2023-2024. **Subjects and Methods:** A descriptive study was conducted on 70 elderly AML patients treated with the Decitabine regimen at the NIHBT from 2023 to 2024. **Results and Conclusion:** Patients' quality of life was assessed before each treatment cycle using the EORTC QLQ-C30 questionnaire. Symptoms such as fatigue, loss of appetite, and financial difficulties significantly impacted patients' QoL. The QoL of elderly AML patients was found to be related to their pre-treatment performance

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Nhật
SĐT: 0982009506

Email: nguyenvuocnhat1982@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

status and their response to the Decitabine regimen. Decitabine not only provided hematological response but also improved the QoL in functional aspects and symptoms for elderly AML patients.

Keywords: Acute myeloid leukemia, Decitabine, Quality of life, EORTC QLQ-C30

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

AML là một nhóm bệnh máu ác tính. Một nghiên cứu tại Mỹ năm 2019, tỷ lệ mắc khoảng 4,3 người mắc bệnh/100.000 người dân, tuổi trung bình là 68 tuổi, có xu hướng tăng theo tuổi¹. Nhóm bệnh nhân cao tuổi, không đủ điều kiện hóa trị liệu tích cực thường được điều trị bằng các phác đồ giảm nhẹ, chăm sóc hỗ trợ hoặc tham gia thử nghiệm lâm sàng các thuốc mới. Đánh giá hiệu quả của điều trị AML không chỉ dừng lại ở chỉ số sống sót mà còn bao gồm cả CLCS của bệnh nhân. Đối với bệnh nhân cao tuổi mắc AML, việc duy trì hoặc cải thiện chất lượng cuộc sống có thể là mục tiêu quan trọng ngang bằng với việc kéo dài tuổi thọ. CLCS sống là một yếu tố quan trọng trong việc đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị và chăm sóc bệnh nhân. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhân AML cao tuổi điều trị bằng Decitabine tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương giai đoạn 2023-2024.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 70 bệnh nhân AML cao tuổi được điều trị bằng phác đồ Decitabine tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ năm 2023-2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- BN \geq 60 tuổi, nguyên phát hoặc thứ phát,

- BN được chẩn đoán AML theo tiêu chuẩn WHO 2016,

- BN không phù hợp với phác đồ hóa trị tiêu chuẩn

Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân đang có suy gan, suy thận mức độ nặng, có biểu hiện suy tim, đau ngực không ổn định trên lâm sàng hoặc có chống chỉ định điều trị bằng Decitabine.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh

- Cỡ mẫu: Toàn bộ, Chọn mẫu: thuận tiện, 70 người bệnh đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Công cụ và thu thập thông tin

- Bệnh án bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu để đưa vào nghiên cứu

- Thu thập thông tin theo một mẫu bệnh án dựa vào hồ sơ bệnh án bao gồm: tuổi, giới, đặc điểm xét nghiệm trước khi điều trị và sau các đợt điều trị, các chỉ số chất lượng cuộc sống thông qua bảng điểm.

- Bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 phiên bản 3.0, bao gồm 30 câu hỏi: 15 câu hỏi đánh giá trên khía cạnh chức năng (hoạt động thể lực, vai trò xã hội, tâm lý cảm xúc, khả năng nhận thức, hòa hợp xã hội), 13 câu hỏi đánh giá các triệu chứng (mệt mỏi, đau, buồn nôn và nôn, khó thở, mất ngủ, chán ăn, táo bón, tiêu chảy) và khó khăn tài chính, 2 câu hỏi đánh giá CLCS chung (bệnh nhân tự đánh giá sức khỏe và CLCS trong tuần vừa qua).

- Điểm CLCS tổng = (Hoạt động thể lực + Vai trò xã hội + Tâm lý cảm xúc + Khả năng nhận thức + Hòa hợp xã hội + 100-Mệt mỏi + 100-Đau + 100-Buồn nôn, Nôn + 100-

Khó thở + 100-Mất ngủ + 100-Chán ăn + 100-Táo bón + 100-Tiêu chảy)/13.

- Cách đánh giá điểm CLCS: quy đổi sang thang điểm 100 theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu EORTC.

- Thời điểm đánh giá CLCS: trước khi bắt đầu điều trị mỗi đợt Decitabine

2.2.3. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh AML theo WHO 2016

- Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu

chuẩn của IWG năm 2003.

- Bộ câu hỏi đánh giá CLCS: EORTC QLQ-C30 phiên bản 3.0.

2.2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được sự đồng ý của Ban Lãnh Đạo Bệnh Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

- Các thông tin khai thác trong bệnh án sẽ hoàn toàn được giữ bí mật.

- Nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục tiêu sức khỏe của bệnh nhân, ngoài ra không có mục đích nào khác

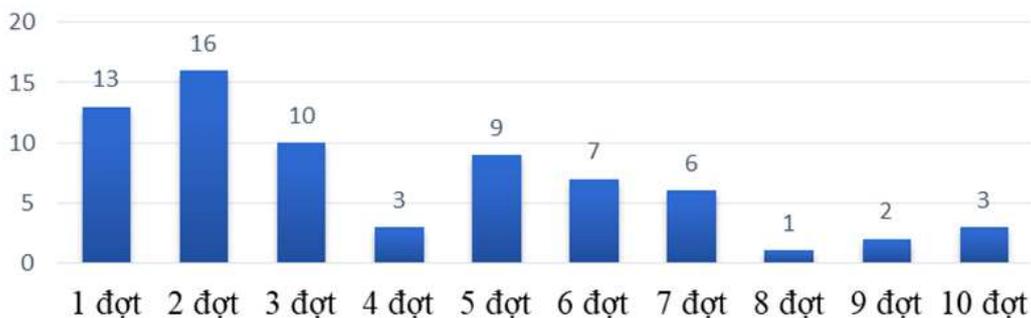
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Trung vị (Min-Max)
Nhóm tuổi	60-64 tuổi	19	27,1	67 (61-82)
	65-69 tuổi	27	38,6	
	≥ 70 tuổi	24	34,3	
Giới	Nam	36	51,4	
	Nữ	34	48,6	
ECOG	0-1	40	57,1	
	2-3	30	42,9	
Nhóm nguy cơ di truyền	Tốt	11	15,7	
	Trung bình	35	50,0	
	Xấu	8	11,4	
	Không phân nhóm	16	22,9	

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 67,9 (61-82) tuổi, có 34,3% bệnh nhân ≥ 70 tuổi. Tỷ số nam: nữ là 1,1:1. 50% bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng trung bình.



■ Số lượng bệnh nhân

Biểu đồ 1: Sự phân bố số lượng đợt điều trị Decitabine

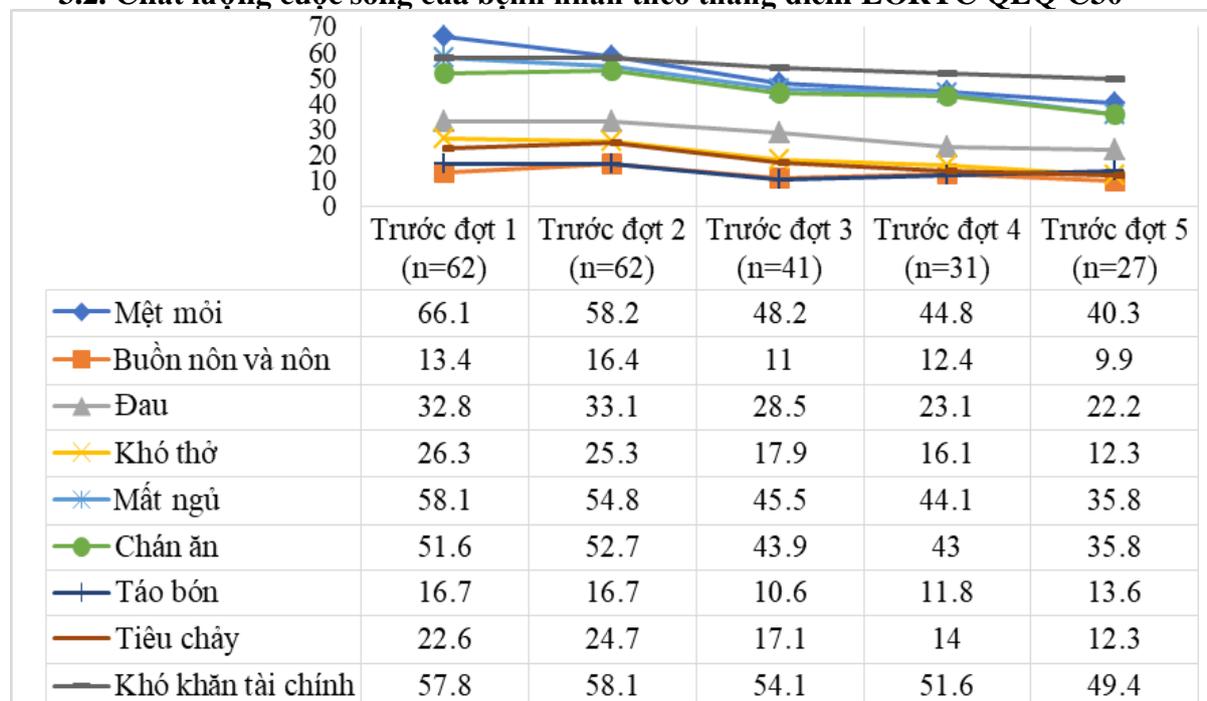
Nhận xét: Số đợt Decitabine được điều trị ở một BN có trung vị là 3 đợt (phạm vi, 1-10). 31 bệnh nhân điều trị được trên 4 đợt Decitabine, và có 3 bệnh nhân đã điều trị được 10 đợt.

Bảng 2: Kết quả điều trị bệnh sau 4 đợt theo nguy cơ di truyền (n=31)

	Lui bệnh hoàn toàn (CR)	Lui bệnh một phần (PR)	Đáp ứng về huyết học (HI)	Thất bại điều trị (NR)	Đáp ứng chung (ORR)
Số bệnh nhân	13	4	7	14	23
%	41,9	12,9	22,6	45,2	74,2

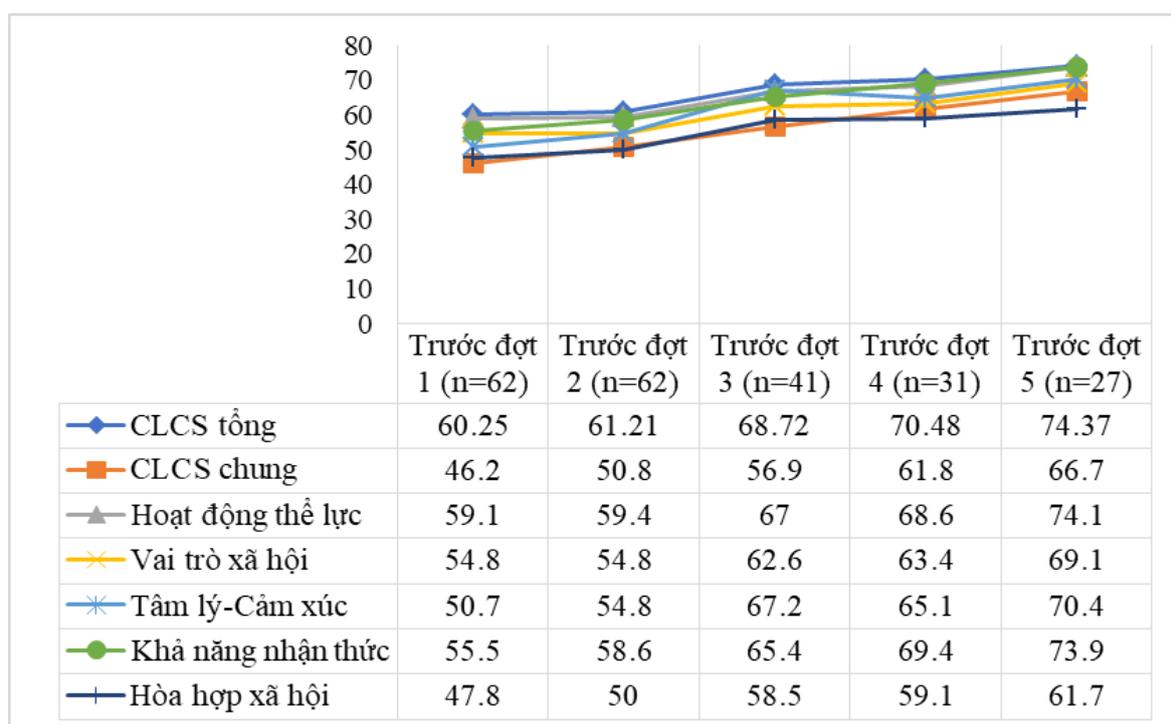
Nhận xét: 31/70 bệnh nhân điều trị từ 4 đợt Decitabine trở lên được đánh giá đáp ứng điều trị. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 74,2% (23/31 bệnh nhân). Có 13/31 bệnh nhân (tương ứng 41,9%) trong nhóm nghiên cứu có đáp ứng lui bệnh hoàn toàn.

3.2. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân theo thang điểm EORTC QLQ-C30



Biểu đồ 3: Điểm CLCS trung bình theo triệu chứng lâm sàng và khó khăn tài chính

Nhận xét: Điểm CLCS theo triệu chứng lâm sàng bắt đầu cải thiện từ sau đợt thứ 2, trong đó triệu chứng “mệt mỏi” cải thiện rõ ràng nhất. Vấn đề khó khăn tài chính không thay đổi nhiều trong suốt quá trình điều trị.



Biểu đồ 4: Điểm CLCS trung bình trên các mặt chức năng

Nhận xét: “CLCS tổng”, “CLCS chung” và 5 khía cạnh chức năng "hoạt động thể lực", "tâm lý-cảm xúc", "khả năng nhận thức", "vai trò xã hội" và "hòa nhập xã hội" có xu hướng cải thiện tốt hơn sau mỗi đợt điều trị và tốt nhất tại thời điểm trước đợt 5.

Bảng 3. Các yếu tố liên quan của CLCS (dựa trên điểm CLCS tổng hợp)

Đặc điểm		Trước đợt 1 (n=62)	Trước đợt 2 (n=62)	Trước đợt 3 (n=41)	Trước đợt 4 (n=31)	Trước đợt 5 (n=27)
Tuổi	60-64 tuổi	59,8±14,6	60,7±14,1	64,0±10,1	62,4±21,5	68,8±14,2
	65-69 tuổi	60,4±8,6	61,1±13,3	73,2±11,3	74,5±11,5	77,0±15,2
	≥ 70 tuổi	60,5±12,9	61,7±11,1	67,8±14,3	70,9±11,5	74,5±13,0
	p	0,983 ^d	0,973 ^d	0,168 ^d	0,215 ^d	0,526 ^d
Giới	Nam	60,5±8,4	62,6±11,5	69,8±7,9	72,1±11,5	79,6±14,9
	Nữ	60,0±14,4	59,8±13,8	67,8±15,5	69,3±16,6	71,3±14,9
	p	0,863 ^c	0,394 ^c	0,603 ^c	0,617 ^c	0,143 ^c
ECOG	0 - 1	62,2±9,7	63,0±11,4	71,3±13,1	74,6±12,6	78,8±12,3
	2 - 3	57,7±13,7	58,9±14,1	63,8±9,7	61,9±15,3	63,8±12,8
	p	0,138 ^c	0,217 ^c	0,068 ^c	0,037 ^c	0,008 ^c
Nguy cơ di truyền	Tốt	49,8±14,2	49,9±12,2	55,2±16,0	62,6±21,9	67,8±12,3
	Trung bình	63,6±9,4	63,6±11,9	70,9±9,8	72,6±11,1	75,7±14,7
	Xấu	58,6±16,6	62,9±16,4	77,1±15,8	78,1±14,8	78,1±16,5

	Không phân nhóm	59,6±9,2	62,1±10,0	70,4±4,5	63,3±13,1	77,5±0,0
	p	0,014 ^d	0,032 ^d	0,008 ^d	0,271 ^d	0,639 ^d
Đáp ứng điều trị	Có	62,8±12,1	64,9±11,2	72,0±13,5	76,4±9,4	78,3±11,3
	Không	58,7±11,3	59,1±13,1	64,5±9,8	53,6±13,8	57,1±12,8
	p	0,184 ^c	0,081 ^c	0,056 ^c	>0,001 ^c	0,001 ^c

^cIndependent Sample T-test, ^dOne-way ANOVA test

Nhận xét: Những bệnh nhân có ECOG 0-1 điểm có điểm CLCS tổng hợp cao hơn nhóm ECOG 2-3 điểm, đặc biệt trước đợt 4 và 5 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p<0,05$). Nhóm bệnh nhân có nguy cơ tốt trước đợt 1,2,3 có điểm CLCS thấp hơn đáng kể nhóm trung bình và xấu ($p<0,05$). Tuy nhiên từ đợt 4 và 5 thì sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị 3 đợt đầu có điểm CLCS tổng hợp cao hơn nhóm không đáp ứng và sự khác biệt này rõ ràng hơn tại thời điểm đợt thứ 4 và 5 ($p<0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu 70 bệnh nhân: bệnh nhân nam nhiều hơn bệnh nhân nữ, tỷ số nam: nữ là 1,1:1. Tuổi trung vị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 67 tuổi, cao hơn nghiên cứu giai đoạn 2019 - 2021 của chúng tôi (trung vị là 65,5 tuổi)² và thấp hơn so với nghiên cứu của H. Park (2017) và K. Yoo (2020) với tuổi trung vị lần lượt là 73,9 tuổi và 73,5 tuổi^{3,4}.

Các bệnh nhân có thể trạng chung theo thang điểm ECOG còn tốt: ECOG 1, 2 lần lượt chiếm 57,1%, 42,9%. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu được phân tầng nguy cơ di truyền, trong đó 50% bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng trung bình, trong đó 22,9% bệnh nhân không phân loại do nguyên nhân khách quan.

Số đợt Decitabine điều trị ở một bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có trung vị là 3 đợt, tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn 2019 - 2021² và thấp hơn so với nghiên cứu của 2 tác giả H. Park (2017)³ và K. Yoo (2020)⁴ cùng với trung vị là 4 đợt.

Tại thời điểm tháng 8 năm 2024, 31/70 bệnh nhân kết thúc 4 đợt điều trị Decitabine, được làm huyết tủy đồ đánh giá hiệu quả điều trị. Kết quả được thể hiện ở bảng 2 cho thấy: 13 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn (41,9%), 4 bệnh nhân lui bệnh một phần (12,9%), 7 bệnh nhân được đánh giá cải thiện về huyết học (22,6%). Tỷ lệ đáp ứng này tương tự với nghiên cứu của giai đoạn 2019-2021².

Nghiên cứu sử dụng thang điểm EORTC QLQ-C30 để theo dõi chất lượng cuộc sống của nhóm bệnh nhân nghiên cứu, trước khi bắt đầu mỗi đợt điều trị Decitabine. 62/70 bệnh nhân được theo dõi chất lượng cuộc sống do 8 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đã tử vong ngay trong đợt điều trị đầu tiên.

Biểu đồ 2 đánh giá sự thay đổi của CLCS theo triệu chứng lâm sàng, kết quả có thể thấy trước khi điều trị bệnh nhân gặp phải các triệu chứng chính như “mệt mỏi”, “mất ngủ”, “chán ăn”, các triệu chứng này ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân AML cao tuổi. Vấn đề khó khăn tài chính cũng cho thấy những tác động tiêu cực đến CLCS của nhóm bệnh nhân

nghiên cứu. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Annemieke Leunis và cộng sự⁵, tương tự với các nghiên cứu khác đánh giá CLCS của bệnh nhân AML⁶. Tác động của tình trạng mệt mỏi đến CLCS do một số nguyên nhân, bao gồm bản thân căn bệnh, các vấn đề tâm lý xã hội, tác dụng phụ liên quan đến điều trị, bệnh mắc kèm⁷. Tuy nhiên, biểu đồ 3 cho thấy rằng, các triệu chứng lâm sàng bắt đầu cải thiện từ sau đợt thứ 2, trong đó triệu chứng “mệt mỏi” cải thiện rõ ràng nhất.

Biểu đồ 3 là kết quả theo dõi CLCS tổng quát và các khía cạnh chức năng "hoạt động thể lực", "tâm lý-cảm xúc", "khả năng nhận thức", "vai trò xã hội" và "hòa nhập xã hội". Các khía cạnh chức năng có xu hướng cải thiện sau mỗi đợt điều trị, sự cải thiện rõ rệt nhất tại thời điểm trước đợt điều trị thứ 3, đặc biệt là khía cạnh "hoạt động thể lực", "tâm lý-cảm xúc".

Điểm CLCS tổng (Summary Score) của thang điểm EORTC QLQ-C30 được tính từ giá trị trung bình của 13/15 thang đo (trừ điểm CLCS chung và vấn đề tài chính) được xác định phù hợp và có ý nghĩa trong phân tích và theo dõi CLCS của bệnh nhân LXM và thường được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng⁸. Bảng số 3, phân tích một số yếu tố liên quan đến CLCS của bệnh nhân AML cao tuổi. CLCS tổng hợp của nhóm bệnh nhân AML không có sự khác biệt về tuổi và giới (với $p > 0,05$). Những bệnh nhân có ECOG 0-1 điểm có điểm CLCS tổng hợp cao hơn nhóm ECOG 2-3 điểm, đặc biệt trước đợt 4 và 5 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$). Theo nguy cơ di truyền, nhóm bệnh nhân có nguy cơ tốt trước đợt 1,2,3 có điểm CLCS thấp hơn đáng kể nhóm trung bình và xấu ($p < 0,05$), Tuy nhiên từ đợt 4 và 5 thì sự khác biệt này không có ý

nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị 3 đợt đầu có điểm CLCS tổng hợp cao hơn nhóm không đáp ứng và sự khác biệt này rõ ràng hơn tại thời điểm đợt thứ 4 và 5 ($p < 0,05$). Có thể thấy rằng, CLCS của bệnh nhân AML liên quan đến thể trạng của bệnh nhân trước khi điều trị hóa chất (ECOG) và đáp ứng của điều trị hóa chất. Decitabine không những mang lại đáp ứng về huyết học cho bệnh nhân AML mà nó còn cải thiện CLCS của bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 70 bệnh nhân AML ở người cao tuổi được điều trị bằng Decitabine tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2023-2024:

Các bệnh nhân nghiên cứu được đánh giá chất lượng cuộc sống trước mỗi đợt điều trị bằng thang điểm EORTC QLQ-C30. Các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, khó khăn về tài chính ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân AML cao tuổi.

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân AML cao tuổi có mối liên quan với thể trạng của bệnh nhân trước điều trị và đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ Decitabine. Decitabine không những mang lại đáp ứng về huyết học mà nó còn cải thiện chất lượng cuộc sống trên các khía cạnh chức năng và triệu chứng của bệnh nhân AML cao tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shallis, R. M.; Wang, R.; Davidoff, A.; Ma, X.; Zeidan, A. M. Epidemiology of Acute Myeloid Leukemia: Recent Progress and Enduring Challenges. *Blood Rev* 2019, 36, 70–87. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005>.
2. **Nhat Nguyen Quoc; Nam Nguyen Van.** Hiệu Quả Điều Trị Lơ Xê Mi Cấp Dòng Tủy

- ở Người Cao Tuổi Bằng Decitabine Tại Viện Huyết Học - Truyền Máu Trung Ương Giai Đoạn 2019-2021. Tạp chí Y học Việt Nam 2023
3. **Park, H.; Chung, H.; Lee, J.; Jang, J.; Kim, Y.; Kim, S. J.; Kim, J. S.; Min, Y. H.; Cheong, J.-W.** Decitabine as a First-Line Treatment for Older Adults Newly Diagnosed with Acute Myeloid Leukemia. *Yonsei Med J* 2017, 58 (1), 35–42. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.1.35>.
 4. **Yoo, K. H.; Cho, J.; Han, B.; Kim, S. H.; Shin, D.-Y.; Hong, J.; Kim, H.; Kim, H. J.; Zang, D. young; Yoon, S.-S.; Jin, J.-Y.; Lee, J. H.; Hong, D.-S.; Park, S. K.** Outcomes of Decitabine Treatment for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Older Adults. *PLoS One* 2020, 15 (8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235503>
 5. **Leunis, A.; Redekop, W. K.; Uyl-de Groot, C. A.; Löwenberg, B.** Impaired Health-Related Quality of Life in Acute Myeloid Leukemia Survivors: A Single-Center Study. *European Journal of Haematology* 2014, 93 (3), 198–206. <https://doi.org/10.1111/ejh.12324>.
 6. **Redaelli, A.; Stephens, J. M.; Brandt, S.; Botteman, M. F.; Pashos, C. L.** Short- and Long-Term Effects of Acute Myeloid Leukemia on Patient Health-Related Quality of Life. *Cancer Treat Rev* 2004, 30 (1), 103–117. [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(03\)00142-7](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(03)00142-7).
 7. **Korol, E. E.; Wang, S.; Johnston, K.; Ravandi-Kashani, F.; Levis, M.; van Nooten, F.** Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. *Oncol Ther* 2017, 5 (1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s40487-016-0039-6>.
 8. **Efficace, F.; Cottone, F.; Sommer, K.; Kieffer, J.; Aaronson, N.; Fayers, P.; Groenvold, M.; Caocci, G.; Lo Coco, F.; Gaidano, G.; Niscola, P.; Baccarani, M.; Rosti, G.; Venditti, A.; Angelucci, E.; Fazi, P.; Vignetti, M.; Giesinger, J.** Validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Summary Score in Patients With Hematologic Malignancies. *Value in Health* 2019, 22 (11), 1303–1310. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.06.004>.

MÔ HÌNH BIẾN CHỨNG NHIỄM KHUẨN Ở BỆNH NHI LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỬY ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ MASPORE 2006 TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Trần Thu Thủy¹, Bùi Thị Vân Nga¹, Hoàng Thị Hồng¹,
Mai Lan¹, Nguyễn Hồng Sơn¹, Trần Quỳnh Mai¹,
Nguyễn Thị Hương Giang¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Phác đồ MASPORE 2006 là một phác đồ hiệu quả trong điều trị lơ xê mi (LXM) cấp dòng tủy ở trẻ em, đã được Bộ Y tế phê theo quyết định số 1832/QĐ-BYT. Để hiểu rõ hơn về biến chứng nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị bằng phác đồ này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với **Mục tiêu:** Mô tả mô hình biến chứng nhiễm khuẩn ở bệnh nhi LXM cấp dòng tủy điều trị bằng phác đồ Maspore tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, giai đoạn từ 1/2019-12/2022. **Đối tượng:** 148 bệnh nhi mắc Lơ xê mi cấp dòng tủy, điều trị bằng phác đồ Maspore 2006 tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương từ tháng 1/2019 - tháng 12/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tỷ lệ nam/nữ mắc LXM cấp dòng tủy khoảng 1,2/1 với độ tuổi trung bình là 8,4 tuổi. Khi điều trị hóa chất, hầu hết bệnh nhân (97,6%) đều có biến chứng nhiễm khuẩn với các mức độ khác nhau, 19,2% đợt điều trị gặp biến chứng nặng và nghiêm trọng. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết trong các đợt điều trị khá cao, gặp nhiều ở đợt 1 với 14,1%, đợt 4 với 23,5% và đợt 5 là 20,2%; tỷ lệ cấy máu

đương tính là 8,2%. Vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%, vi khuẩn gram dương và nấm có tỷ lệ lần lượt là 22,2% và 21,4%. Trong các tác nhân nhiễm khuẩn huyết, trực khuẩn mủ xanh, E.coli, Klebsiella, tụ cầu vàng và nấm Candida là những tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết phổ biến chiếm trên 60% tổng số trường hợp; trong đó, trực khuẩn mủ xanh và nấm Candida gây NKH chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 19,8% và 18,3%. **Kết luận:** Hầu hết các đợt điều trị đều có biến chứng nhiễm khuẩn với các mức độ khác nhau, 19,2% đợt điều trị gặp biến chứng nặng và nghiêm trọng. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết ở đợt 1 là 14,1%, đợt 4 -23,5% và đợt 5 - 20,2%; tỷ lệ cấy máu dương tính là 8,2%; vi khuẩn gram âm là tác nhân gây bệnh chủ yếu (56,4%).

Từ khóa: Lơ xê mi cấp dòng tủy, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn, vi khuẩn, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

SUMMARY

PATTERNS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED MASPORE REGIMEN AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

MASPORE 2006 regimen is an effective regimen in the treatment of acute myeloid leukemia in children, approved by the Ministry

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thu Thủy

SĐT: 0902282824

Email: bsthuthuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

of Health under Decision No. 1832/QĐ-BYT. To better understand infectious complications during treatment with this regimen, we conducted this study with the **Objective:** to describe the model of infectious complications in pediatric patients with acute myeloid leukemia treated with the Maspore regimen at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, from January 2019 to December 2022. **Subjects:** 148 pediatric patients with acute myeloid leukemia, treated with the Maspore 2006 regimen at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 2019 to December 2022. **Research method:** Cross-sectional. **Results:** The male/female ratio of acute myeloid leukemia is about 1.2/1 with an average age of 8.4 years old. During chemotherapy, most patients (97.6%) had infectious complications of varying degrees, 19.2% of treatment courses had severe and critical complications. The rate of bacteremia in treatment courses was quite high, occurring in the first course with 14.1%, the fourth course with 23.5% and the fifth course with 20.2%; the rate of positive blood cultures was 8.2%. Gram-negative bacteria accounted for the highest rate of 56.4%, gram-positive bacteria and fungi had rates of 22.2% and 21.4%, respectively. Among the agents of bacteremia, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* and *Candida* were the common agents causing bacteremia, accounting for over 60% of the total number of cases. Of which, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* caused NK with the highest rates of 19.8% and 18.3%, respectively. **Conclusion:** Most treatment courses had infectious complications of varying degrees, 19.2% of treatment courses had severe and critical complications. The rate of sepsis in the first course was 14.1%, in the fourth course - 23.5% and in the fifth course - 20.2%; the rate of

positive blood cultures was 8.2%; gram-negative bacteria were the main causative agents (56.4%).

Keywords: Acute myeloid leukemia (AML), sepsis, infections, NIHBT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp là bệnh ác tính phổ biến ở trẻ em, chiếm khoảng 30% số các ca bệnh ung thư mới được chẩn đoán ở BN dưới 16 tuổi. Theo viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ báo cáo tỷ lệ gần 7/1.000.000 trẻ em mắc mới mỗi năm trong khoảng thời gian từ 2014-2020 và số ca mắc mới tăng khoảng 0,7% mỗi năm¹. Trong đó lơ xê mi cấp dòng lympho chiếm khoảng 75%, lơ xê mi cấp dòng tủy chiếm khoảng 20%, còn lại là các thể khác hay các dạng hiếm gặp hơn. Phác đồ MASPORE 2006 được chấp thuận của Bộ Y tế Việt Nam để điều trị bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy ở bệnh nhi, bao gồm 1 đợt điều trị tấn công, 3 hoặc 4 đợt điều trị củng cố tùy theo nhóm nguy cơ. Phác đồ có những hóa chất: Daunorubicin, Cytarabine, Etoposid, Fludarabine gây diệt tủy sâu và mạnh, đem lại tỷ lệ lui bệnh cao; tuy nhiên đồng hành với hiệu quả là nguy cơ cao bị biến chứng nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đe dọa tính mạng vẫn là nguyên nhân chính gây tử vong và thất bại điều trị ở nhóm bệnh nhân này. Do vậy, chúng tôi làm đề tài nghiên cứu: “Mô hình biến chứng nhiễm khuẩn ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị bằng phác đồ Maspore 2006 tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương” với mục tiêu: *Mô tả mô hình biến chứng nhiễm khuẩn ở bệnh nhi LXM cấp dòng tủy điều trị bằng phác đồ Maspore tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, giai đoạn từ 1/2019-12/2022.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu

148 BN được chẩn đoán mới lơ xê mi cấp dòng tủy tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương trong thời gian từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 12 năm 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân dưới 16 tuổi, mới được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy theo tiêu chuẩn của WHO 2016, gia đình BN chấp nhận điều trị hóa chất và tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không điều trị hóa chất, Lơ xê mi cấp thứ phát, lơ xê mi cấp kiểu hình hỗn hợp (MPAL), lơ xê mi cấp thể M3 (APL), bệnh nhân có các bệnh lý di truyền bẩm sinh đi kèm như hội chứng Down, Fanconi...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Chọn mẫu: Toàn bộ. Tất cả các BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu, điều trị hóa chất theo phác đồ Maspre 2006

Nội dung nghiên cứu, tiêu chuẩn:

Tình trạng nhiễm khuẩn: Mỗi đợt sốt hoặc sự hiện diện của các triệu chứng nhiễm khuẩn đều được xem xét và một loạt dữ liệu được thu thập cho từng đợt nhiễm khuẩn riêng biệt. Sốt được định nghĩa khi nhiệt độ $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ hoặc $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ kéo dài ít nhất 1 giờ.

- Tiêu chuẩn đánh giá nhiễm trùng: chẩn đoán nhiễm trùng các vị trí theo tiêu chuẩn của Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa nhiễm khuẩn Hoa Kỳ ².

- Quy trình cấy khuẩn/cấy nấm được thực hiện theo qui trình chuẩn của khoa Vi sinh, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương: khi bệnh nhân có sốt hoặc có dấu hiệu nghi ngờ nhiễm khuẩn máu (rét run, tụt huyết áp, nổi vân tím...), bác sĩ chỉ định cấy máu (cấy khuẩn/ nấm) tại 2 vị trí khác nhau, mẫu bệnh phẩm được vận chuyển lên khoa Vi sinh, tại đây bệnh phẩm được đưa vào máy cấy máu tự động:

+ Trường hợp 1: máy báo chai cấy Âm tính sau khi ủ ấm 5-7 ngày -> trả kết quả âm tính

+ Trường hợp 2: Máy báo chai cấy Dương tính -> tiến hành Nhuộm soi, cấy chuyển BA, Chrom (ủ ấm ở $35-37^{\circ}\text{C}/24\text{h}$):

- Có vi sinh vật phát triển -> làm định danh vi khuẩn/ vi nấm và kháng sinh đồ;

- Nếu không có vi sinh vật phát triển -> cấy chuyển CA (ủ ấm ở $35-37^{\circ}\text{C}/\text{CO}_2$) hoặc SAB -> có VSV phát triển-> tiến hành định danh, làm kháng sinh đồ: nếu không có VSV phát triển -> trả kết quả âm tính.

Tác nhân gây bệnh, khi được xác định, được phân loại là vi khuẩn (Gram dương, Gram âm hoặc loại khác), nấm (các loài Candida , các loài Aspergillus hoặc loại khác).

Xử lý số liệu: Các dữ liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhi nghiên cứu

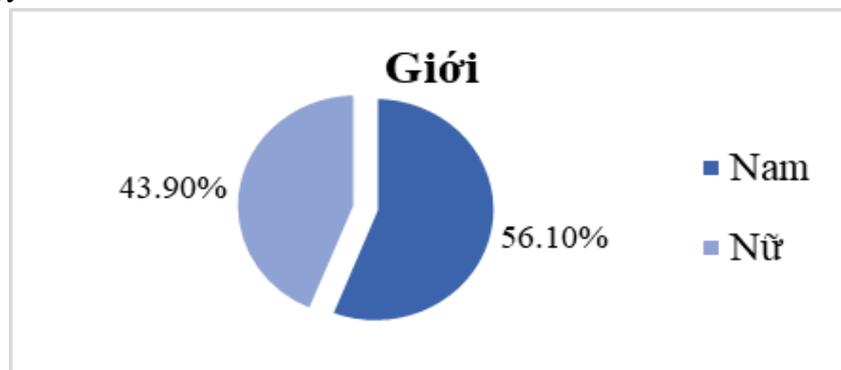
3.1.1. Tuổi

Bảng 3.1: Phân nhóm BN theo tuổi

Nhóm tuổi	Số BN	Tỉ lệ (%)
<5 tuổi	36	24,3%
5 đến < 10 tuổi	53	35,8%
≥ 10 tuổi	59	39,9%
Tuổi trung bình (n=148)	8,4 \pm 4,2	

Nhận xét: Nhóm BN ≥ 10 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 39,9%; nhóm <5 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất với 24,3%.

3.1.2. Giới



Biểu đồ 1: Phân nhóm BN theo giới

Nhận xét: Tỷ lệ BN nam lớn hơn tỷ lệ BN nữ, tỷ lệ nam /nữ là 1,2/1 (83/65)

3.2. Tỷ lệ nhiễm khuẩn của bệnh nhi khi điều trị hóa chất

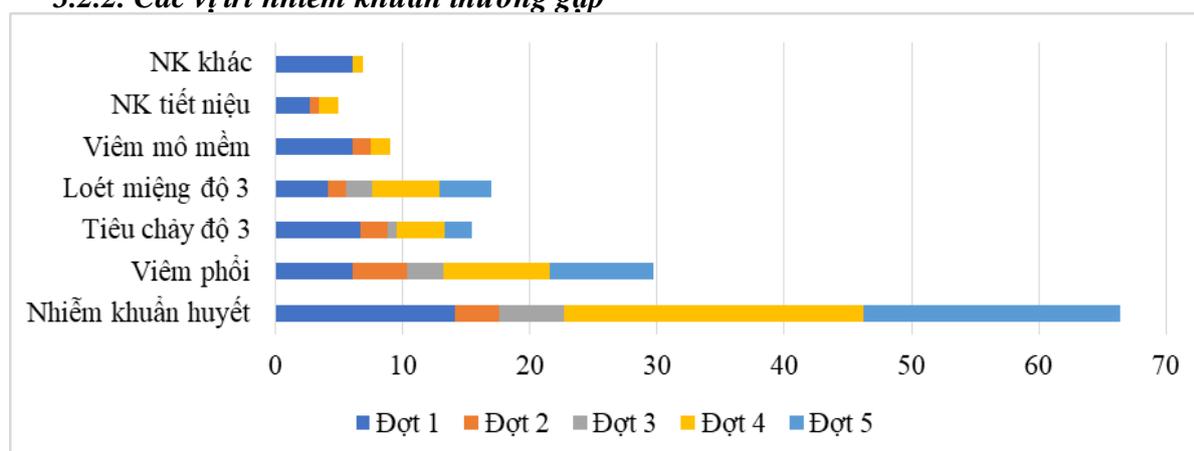
3.2.1. Mức độ nhiễm khuẩn

Bảng 3.2: Mức độ nhiễm khuẩn trong các đợt điều trị hóa chất

	ĐỘ 0		ĐỘ 1		ĐỘ 2		ĐỘ 3		ĐỘ 4	
	n	Tỷ lệ %								
Đợt 1, n=148	0	0	92	62,1	20	13,5	32	21,7	4	2,7
Đợt 2, n=142	6	4,2	115	80,9	8	5,7	12	8,5	1	0,7
Đợt 3, n=137	10	7,3	108	78,9	8	5,8	10	7,3	1	0,7
Đợt 4, n=132	0	0	82	62,1	9	6,8	37	28,1	4	3,0
Đợt 5, n=98	0	0	65	66,3	8	8,2	24	24,4	1	1,1
Tổng, n=657	16	2,4	462	70,3	53	8,1	115	17,5	11	1,7

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, 97,6% đợt điều trị có bất kỳ biến chứng nhiễm khuẩn ở các mức độ khác nhau và nhiễm khuẩn nặng được quan sát thấy ở khoảng 19,2% số đợt điều trị.

3.2.2. Các vị trí nhiễm khuẩn thường gặp



Biểu đồ 3.2: Các vị trí nhiễm khuẩn thường gặp

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết đợt 1 là 14,1%, đợt 4 là 23,5% và đợt 5 là 20,2%. Tỷ lệ viêm phổi đợt 1 - 6,1%, đợt 4 8,4%, đợt 5 8,1%. Tỷ lệ loét miệng độ 3 ở đợt 1- 4,1%, đợt 4 - 5,3%, đợt 5 - 4,1%. Vị trí

nhiễm khuẩn khác ở đợt 1 có 5 trường hợp viêm tai giữa, 1 trường hợp apxe ruột thừa, 3 trường hợp viêm tuyến nước bọt; đợt 4 có 1 trường hợp bị apxe gan do nấm.

3.2.3. Bệnh phẩm nuôi cấy

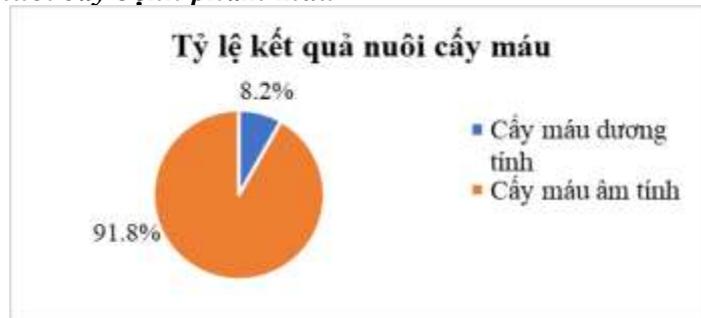
Bảng 3.3: Tỷ lệ loại bệnh phẩm được nuôi cấy

Vị trí	n	Tỷ lệ %
Máu	1537	94,95
Đờm	22	1,37
Phân	26	1,62
Dịch họng	12	0,75
Dịch não tủy	3	0,19
Nước tiểu	9	0,56
Dịch khác	9	0,56
Tổng	1596	100

Nhận xét: Trong số các bệnh phẩm được sử dụng để nuôi cấy và phân lập vi khuẩn, máu là bệnh phẩm chủ yếu, phổ biến chiếm tỷ lệ cao nhất 94,95%.

3.3. Tác nhân gây bệnh

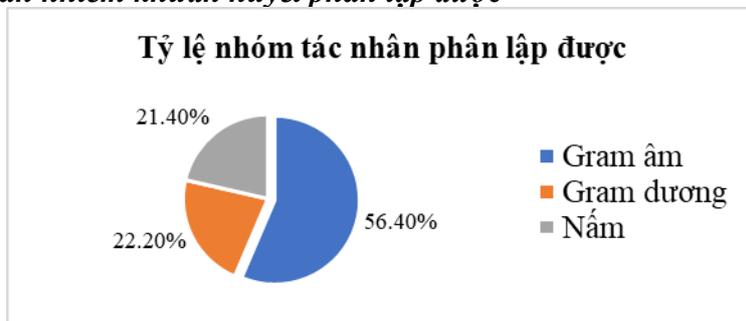
3.3.1. Kết quả nuôi cấy bệnh phẩm máu



Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ nuôi cấy máu

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 1537 trường hợp cấy máu, có 126 trường hợp tỷ lệ cấy máu phát hiện ra vi khuẩn là 8,2%.

3.3.2. Tác nhân nhiễm khuẩn huyết phân lập được



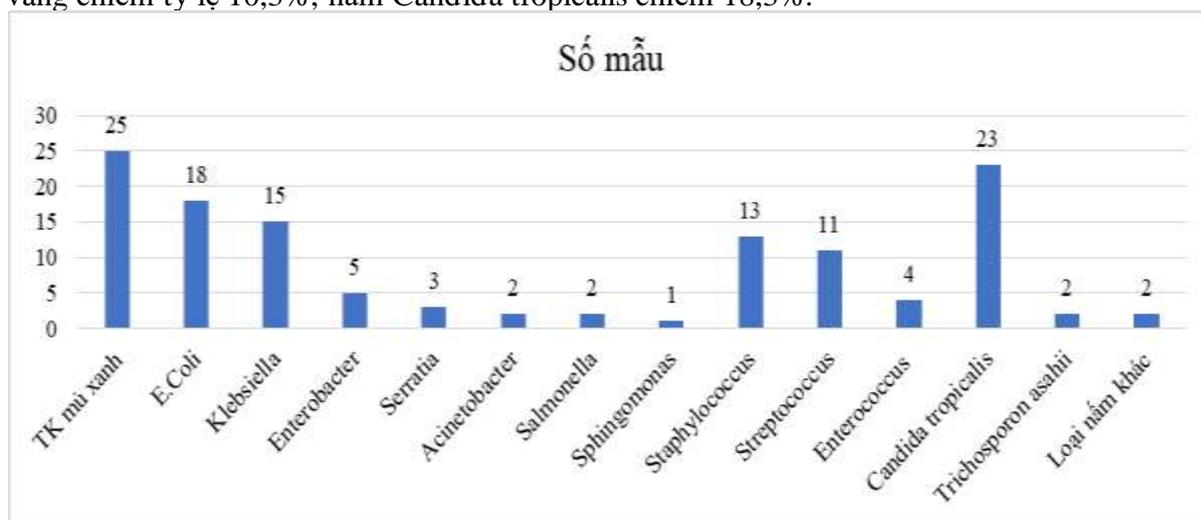
Biểu đồ 3.4: Tỷ lệ loại vi khuẩn phân lập được

Nhận xét: Trong 3 nhóm tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết chính, tác nhân vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%, vi khuẩn gram dương và nấm có tỷ lệ gần tương tự nhau lần lượt là 22,2% và 21,4%

Bảng 3.4: Tỷ lệ các tác nhân nhiễm khuẩn phân lập được (n=126)

	Tác nhân nhiễm khuẩn	Số mẫu	Tỷ lệ (%)
Vi khuẩn gram âm (n=71)	Trực khuẩn mũ xanh	25	19,8
	E. Coli	18	14,3
	Klebsiella	15	11,9
	Enterobacter	5	4,0
	Serratia	3	2,4
	Acinetobacter	2	1,6
	Salmonella	2	1,6
	Sphingomonas	1	0,8
Vi khuẩn gram dương (n=28)	Staphylococcus	13	10,3
	Streptococcus	11	8,7
	Enterococcus	4	3,2
Nấm (n=27)	Candida tropicalis	23	18,3
	Trichosporon asahii	2	1,6
	Nấm khác	2	1,6
Tổng	n	126	100

Nhận xét: Trong 126 trường hợp cấy phát hiện được tác nhân nhiễm khuẩn; trực khuẩn mũ xanh chiếm tỷ lệ 19,8%; Escherichia coli 14,4 %; klebsiella pneumoniae 11,9%; tụ cầu vàng chiếm tỷ lệ 10,3%; nấm Candida tropicalis chiếm 18,3%.



Biểu đồ 3.5: Phân bố tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết được phân lập

Nhận xét: Trưc khuẩn mũ xanh và nấm Candida là 2 tác nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn huyết.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu

Trong số 148 bệnh nhi (BN) tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi từ năm 2019 đến năm 2022, tuổi trung bình của bệnh nhi LXM cấp dòng tủy là 8,4 tuổi. Khi chia các bệnh nhi nghiên cứu theo từng nhóm tuổi, nhóm bệnh nhi trên 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 39,9%; nhóm trẻ dưới 5 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất 24,3%.

Trong quá trình điều trị hóa chất, nhiễm khuẩn là một biến chứng rất thường gặp, là nguyên nhân chủ yếu gây thất bại thậm chí tử vong liên quan đến điều trị. Điều này cũng được thấy rõ trong nghiên cứu, gần như tất cả BN đều có biểu hiện sốt và có dấu hiệu nhiễm khuẩn với các mức độ khác nhau, chiếm 97,6% số đợt điều trị (bảng 3.2). Nhiễm khuẩn huyết là một trong những biến chứng nặng và cũng là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới tử vong sớm. Trong nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết trong các đợt điều trị khá cao, gặp nhiều ở đợt 1 với 14,1%; đợt 4 với 23,5% và đợt 5 là 20,2%. Theo tác giả Huỳnh Nghĩa (2011), tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết là 25% với phác đồ điều trị ADE, và 12,5% với phác đồ điều trị 3+7². Theo tác giả Vũ Thị Hồng Phúc (2014), tỷ lệ gặp nhiễm khuẩn huyết là 15,6%³. Các nhiễm khuẩn khác cũng chiếm tỷ lệ khá cao trong các đợt điều trị như viêm phổi, viêm loét miệng và tiêu chảy.

Trong số 1596 mẫu bệnh phẩm được sử dụng để nuôi cấy và phân lập vi khuẩn, máu

là bệnh phẩm chủ yếu chiếm tỷ lệ cao nhất 94,95% và tỷ lệ cấy máu dương tính là 8,2%, theo nhiều báo cáo tỷ lệ cấy máu dương tính dao động trong khoảng 7-15%. Trong 3 nhóm tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết chính, tác nhân vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%; vi khuẩn gram dương và nấm có tỷ lệ gần tương tự nhau lần lượt là 22,2% và 21,4%. Trong nghiên cứu của Vũ Thị Hồng Phúc từ năm 2009 đến 2014 khi nghiên cứu về AML ở trẻ em cũng tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, các trường hợp cấy máu dương tính chỉ là vi khuẩn gram âm và nấm; không ghi nhận mẫu máu dương tính với vi khuẩn gram dương. Điều này đã cho thấy tần suất của các tác nhân nhiễm khuẩn huyết tại trung tâm của chúng tôi đang có sự thay đổi đáng kể. Tuy vi khuẩn gram âm vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất, nhưng tần suất nhiễm khuẩn gram dương đã tăng lên đáng kể. Điều này cũng đã được nhìn nhận trong nhiều tài liệu về nhiễm khuẩn huyết, các vi khuẩn gram âm, đặc biệt là Enterobacteriaceae (bao gồm E.coli, Klebsiella...) và trực khuẩn mũ xanh, trước đây là những mầm bệnh phổ biến nhất gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân ung thư giảm bạch cầu hạt trung tính, nhưng gần đây hơn, các vi khuẩn gram dương, chẳng hạn như tụ cầu vàng, phế cầu, đã trở nên phổ biến hơn⁴. Trong các tác nhân nhiễm khuẩn huyết, trực khuẩn mũ xanh, E.coli, Klebsiella, tụ cầu vàng và nấm Candida là những tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết phổ biến chiếm trên 60% tổng số trường hợp. Trực khuẩn mũ xanh và nấm Candida gây nhiễm khuẩn huyết chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 19,8% và 18,3%. Những kết quả này cho chúng tôi có được mô hình vi khuẩn gây

bệnh ở bệnh nhi AML khi điều trị hóa chất và tại bệnh viện của chúng tôi. Từ đó sẽ giúp xây dựng những chiến lược dự phòng và sử dụng kháng sinh một cách cụ thể, phù hợp nhằm giảm nguy cơ kháng kháng sinh, tỷ lệ tử vong và nâng cao chất lượng điều trị ở nhóm bệnh nhi.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ Maspore 2006 là phác đồ đa hóa trị liệu hiệu quả trong điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy ở trẻ em, được áp dụng tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Để hiểu rõ hơn về nguy cơ nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị, chúng tôi đã tiến hành đánh giá trên 148 bệnh nhi AML từ 1/2019-12/2022 và rút ra một số kết luận sau: hầu hết, 97,6% số đợt điều trị đều gặp biến chứng nhiễm khuẩn với các mức độ khác nhau, trong đó 19,2% đợt điều trị gặp biến chứng nặng và nghiêm trọng. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết gặp nhiều ở đợt 1 (14,1%), đợt 4 (23,5%) và đợt 5 (20,2%). Trong số 1596 mẫu bệnh phẩm được sử dụng để nuôi cấy và phân lập vi khuẩn, máu là bệnh phẩm chủ yếu (94,95%), tỷ lệ cấy máu dương tính là 8,2%. Kết quả nuôi cấy cho thấy vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%, vi khuẩn gram dương và nấm có tỷ lệ gần tương tự nhau lần lượt là 22,2% và 21,4%. Trong

các tác nhân nhiễm khuẩn huyết, trực khuẩn mũ xanh, E.coli, Klebsiella, tụ cầu vàng và nấm Candida là những tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết phổ biến chiếm trên 60% tổng số trường hợp, trực khuẩn mũ xanh 19,8% và nấm Candida 18,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012; 120(16): 3187-3205. doi:10.1182/blood-2012-03-362608
2. **Huỳnh Nghĩa, Bùi Thị Vạn Hạnh.** Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở trẻ em. In: Chuyên Đề Huyết Học Truyền Máu. 4. y học thành phố Hồ Chí Minh; 2013:106-111.
3. **Vũ Thị Hồng Phúc.** Nghiên Cứu Kết Quả Điều Trị Lơ Xê Mi Cấp Dòng Tủy Trẻ Em Giai Đoạn Cảm Ứng Theo Phác Đồ ML-BFM 83 Tại Viện Huyết Học - Truyền Máu Trung Ương Từ 2009 Đến 2014. Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội; 2014.
4. **Zimmer AJ, Freifeld AG.** Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *JOP*. 2019;15(1):19-24. doi:10.1200/JOP.18.00269

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM Ở BỆNH NHI LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỬY ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Trần Thu Thủy¹, Hoàng Thị Hồng¹, Mai Lan¹,
Trần Quỳnh Mai¹, Trần Thanh Tùng¹, Dương Thị Hưng¹,
Nguyễn Thị Ngãi¹, Nguyễn Thị Thu¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Lơ xê mi cấp (LXM) là loại ung thư phổ biến ở trẻ em, với 2 thể bệnh chính là LXM cấp dòng tủy (AML) và LXM cấp dòng lympho (ALL). Hàng năm có 1 số lượng khá lớn bệnh nhi (BN) mắc bệnh LXM cấp nhập viện điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Để hiểu rõ hơn về các biểu hiện của bệnh LXM cấp dòng tủy ở trẻ em, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài này với 2 **Mục tiêu**: 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng; 2. Mô tả đặc điểm xét nghiệm bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019-2022. **Đối tượng nghiên cứu**: 148 bệnh nhi Lơ xê mi cấp dòng tủy, nhập viện điều trị tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương trong 4 năm (2019-2022). **Phương pháp nghiên cứu**: Mô tả cắt ngang. **Kết quả**: Tỷ lệ bệnh nhi nam/nữ mắc LXM cấp dòng tủy khoảng 1,2/1; độ tuổi trung bình 8,4 tuổi. Thiếu máu, xuất huyết và nhiễm khuẩn là những triệu chứng phổ biến. 58,11% bệnh nhân gặp ít nhất 1 trong 3 triệu chứng gan/lách/hạch to; 8,78% BN có biểu hiện thâm nhiễm thần kinh trung ương. AML thể M4 và M2

chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 41,9% và 35,8%. CD33, MPO, CD13 là các dấu ấn dương tính chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 95,9%; 78,4% và 51,4%. 47,3% BN có bất thường nhiễm sắc thể (NST), phổ biến nhất là t(8;21) chiếm 33,3%. Gen lai AML-ETO chiếm 28,95%; đột biến FLT3-ITD gặp ở 14,17%. **Kết luận**: Lơ xê mi cấp dòng tủy trẻ em, nhóm BN ≥ 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao (39,9%); Tỷ lệ nam/nữ là 1,2/1; hầu hết có biểu hiện thiếu máu (93,9%); 8,78% BN có biểu hiện thâm nhiễm thần kinh trung ương. AML thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao (41,9% và 35,8%), phần lớn BN có mật độ tế bào tủy tăng (68,2%). 47,3% BN có bất thường NST. Bất thường phổ biến nhất là t(8;21), -Y, trisomy 8. Gen lai AML-ETO và đột biến FLT3-ITD gặp với tỷ lệ cao (28,95% và 14,17%).

Từ khóa: Lơ xê mi cấp dòng tủy, Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương

SUMMARY CLINICAL AND TESTING FEATURES IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Acute leukemia (AML) is a common cancer in children, with two main types of disease: acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL). Every year, a large number of pediatric patients with acute

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thu Thủy

SĐT: 0902282824

Email: bsthuthuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

myeloid leukemia are hospitalized for treatment at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. To better understand the manifestations of acute myeloid leukemia in children, we conducted a study on this topic with two **Objectives**: 1. Describe clinical characteristics; 2. Describe laboratory characteristics of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in the period 2019-2022. **Research subjects**: 148 pediatric patients with acute myeloid leukemia, hospitalized at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 4 years (2019-2022). **Research method**: cross-sectional description. **Results**: The ratio of male/female patients with acute myeloid leukemia was about 1.2/1; the average age was 8.4 years. Anemia, bleeding and infection were common symptoms. 58.11% of patients had at least 1 of the 3 symptoms of liver/spleen/lymph node enlargement; 8.78% of patients had central nervous system infiltration. Acute myeloid leukemia M4 and M2 had the highest rates, 41.9% and 35.8%, respectively. CD33, MPO, CD13 were positive markers with high rates, 95.9%, 78.4% and 51.4%, respectively. 47.3% of patients had chromosomal abnormalities, the most common being t(8;21) accounting for 33.3%. AML-ETO hybrid gene accounted for 28.95%; FLT3-ITD mutation was found in 14.17%. **Conclusion**: Acute myeloid leukemia in children, the group of patients ≥ 10 years old has a high rate (39.9%); Male/female ratio is 1.2/1; most have anemia (93.9%); 8.78% of patients have central nervous system infiltration. Acute myeloid leukemia M4 and M2 have a high rate (41.9% and 35.8%), most patients have increased marrow cell density (68.2%). 47.3% of patients have chromosomal abnormalities. The most common abnormalities are t(8;21), -Y, trisomy 8.

AML-ETO hybrid gene and FLT3-ITD mutation are found at high rates (28.95% and 14.17%).

Keywords: Acute myeloid leukemia (AML), NIHBT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp (LXM) là loại ung thư phổ biến ở trẻ em. Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ báo cáo tỷ lệ gần 5/100.000 trẻ em mắc mới mỗi năm trong khoảng thời gian từ 2014 - 2020 và số ca mắc mới tăng khoảng 0,7% mỗi năm. AML chiếm khoảng 20-25% các trường hợp LXM cấp. Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương là một trong những cơ sở điều trị LXM trẻ em lớn nhất cả nước nhưng số lượng nghiên cứu về AML ở trẻ em còn hạn chế. Để góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị AML ở trẻ em, chúng tôi tiến hành đề tài “*Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*” với hai mục tiêu sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019 -2022.

2. Mô tả đặc điểm xét nghiệm bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019 - 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu là 148 bệnh nhi dưới 16 tuổi được chẩn đoán lần đầu bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 12 năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu : Nghiên cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhi được chẩn đoán xác định là LXM cấp dòng tủy theo tiêu chuẩn của WHO 2008; tuổi < 16 tuổi.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Tuổi ≥16, bệnh nhi được chẩn đoán LXM cấp thể M3, LXM cấp

có kiểu hình lai, hỗn hợp, LXMc thứ phát sau bệnh khác, bệnh nhi có các bệnh lý di truyền bẩm sinh đi kèm: Down, Fanconi...

- Xử lý số liệu: Các dữ liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

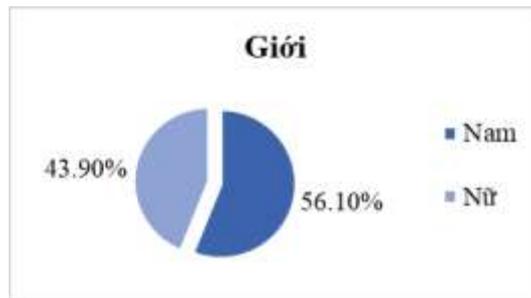
3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhi nghiên cứu.

Bảng 3.1: Phân nhóm bệnh nhi theo tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhi	Tỉ lệ (%)
<5 tuổi	36	24,3%
5 đến < 10 tuổi	53	35,8%
≥ 10 tuổi	59	39,9%
Tuổi trung bình (n=148)	8,4 ± 4,2	

Nhận xét: Nhóm BN ≥10 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 39,9%, nhóm <5 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất với 24,3%.

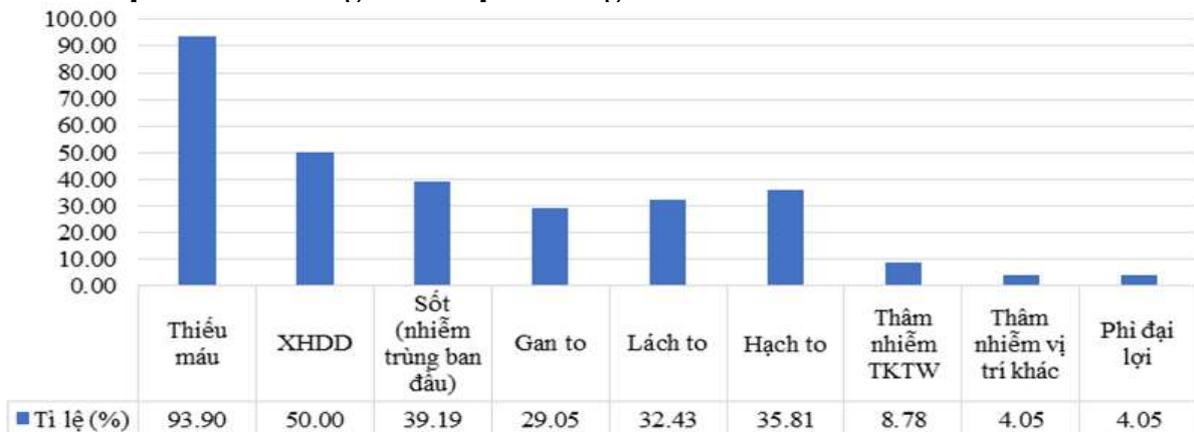
3.1.1. Giới



Biểu đồ 1: Phân nhóm BN theo giới

Nhận xét: Tỉ lệ BN nam lớn hơn tỉ lệ BN nữ, tỉ lệ nam/nữ là 1,2/1 (83/65)

3.2. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhi nghiên cứu



Biểu đồ 2: Tỷ lệ gặp các triệu chứng lâm sàng

Nhận xét: 93,9% BN có biểu hiện thiếu máu, 50,0% BN có biểu hiện xuất huyết dưới da (XHDD) và 39,19% có biểu hiện sốt lúc nhập viện; 58,11% BN gặp ít nhất 1 trong 3 triệu chứng gan/lách/hạch to; 8,78% BN có biểu hiện thâm nhiễm thần kinh trung ương tại thời điểm chẩn đoán, 4,05% BN bị phì đại

lợi, 4,04% BN có biểu hiện thâm nhiễm vị trí khác (thận, xương hàm...).

3.3. Đặc điểm xét nghiệm nhóm bệnh nhi nghiên cứu

3.3.1. Đặc điểm xét nghiệm cơ bản của nhóm bệnh nhi nghiên cứu

a. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

Bảng 3.2: Đặc điểm tế bào máu ngoại vi lúc vào viện

Chỉ số		Số BN	Tỉ lệ (%)	Trung bình ± Độ lệch
Hb (g/L)	30 ≤ Hb < 60	25	16,9	80,6 ± 19,5
	60 ≤ Hb < 90	72	48,6	
	90 ≤ Hb < 120	48	32,4	
	Hb ≥ 120	3	2	
TC (G/L)	TC < 20	36	24,3	81,2 ± 184,7
	20 ≤ TC < 100	82	55,4	
	TC ≥ 100	30	20,3	
BC (G/L)	SLBC thấp	13	8,8	63,9 ± 81,0
	SLBC bình thường	34	22,9	
	SLBC tăng, <100 G/L	69	46,7	
	SLBC tăng, ≥100 G/L	32	21,6	
BCTT (G/L)	BCTT < 0,5	22	14,9	4,3 ± 8,6
	0,5 ≤ BCTT < 1	23	15,5	
	BCTT ≥ 1	103	69,6	
Tỉ lệ blast ngoại vi (%)	Có blast trong máu	145	97,9	54,4 ± 29,8
	Không có blast	3	2,1	

Nhận xét: 98% BN có thiếu máu, nhóm thiếu máu mức độ vừa chiếm 48,6%, thiếu máu nặng 16,9%; 55,4% BN có tiểu cầu từ 20 đến 100 G/L, 24,3% BN có tiểu cầu <20G/L; 8,8% BN có số lượng bạch cầu (SLBC) thấp, 22,9% BN có SLBC bình

thường, 68,3% BN có SLBC tăng; 14,9% BN có số lượng bạch cầu trung tính (BCTT) <0,5 G/L. Tỉ lệ blast máu ngoại vi trung bình là 54,4%, có 3 BN không gặp tế bào blast trong máu ngoại vi tại thời điểm chẩn đoán.

b. Đông máu huyết tương

Bảng 3.3: Đặc điểm đông máu huyết tương lúc vào viện của nhóm bệnh nhi nghiên cứu

Chỉ số		Số BN	Tỉ lệ (%)	Trung bình ± Độ lệch
Fibrinogen (g/L)	Fibrinogen < 1	3	2,0	3,7 ± 1,3
	1 ≤ Fibrinogen < 2	8	5,4	
	Fibrinogen ≥ 2	137	92,6	
PT (%)	PT < 70%	57	38,5	74,6 ± 13,9

	PT ≥ 70%	91	61,5	
rAPTT	rAPTT < 1,3	105	70,9	1,2 ± 0,3
	rAPTT ≥ 1,3	43	29,1	
D-dimer (ng/ml)	D-dimer <2500	77	67,5	4979,4 ± 8980,8
	2500 ≤ D-dimer <5000	11	9,6	
	D-dimer ≥ 5000	26	22,9	
DIC (JSTH)		28	18,9	

Nhận xét: 57 BN (38,5%) có PT < 70% và 37 BN (32,5%) có D-dimer ≥ 2500 tại thời điểm chẩn đoán, có 28 BN (18,9%) có DIC theo tiêu chuẩn JSTH.

c. Sinh hóa máu và vi sinh

Bảng 3.4: Đặc điểm sinh hóa máu và vi sinh lúc vào viện

Chỉ số	Số BN	Tỉ lệ (%)	Trung bình ± Độ lệch
Men gan (U/L)	Bình thường	112	75,6
	Tăng	36	24,4
Bilirubin (μmol/l)	Bình thường	137	92,5
	Tăng	11	7,5
Creatinin (μmol/l)	Bình thường	148	100
	Tăng	0	0
Acid uric (μmol/l)	Bình thường	111	74,3
	Tăng	38	25,7
LDH (U/L)	LDH ≤ 400	5	3,4
	LDH > 400	143	96,6
Viêm gan B	Âm tính	147	99,3
	Dương tính	1	0,7
Viêm gan C	Âm tính	148	100
	Dương tính	0	0

Nhận xét: 75,6% BN có men gan bình thường, 92,5% BN có mức bilirubin trong giới hạn bình thường, 100% BN có chức năng thận bình thường, LDH trung bình tại thời điểm chẩn đoán ở mức cao: 2176 U/L, Acid Uric trung bình ở mức bình thường:

310 μmol/l, chỉ có 1 BN dương tính với HbsAg ở thời điểm chẩn đoán, không có BN nào mắc viêm gan C.

3.3.2. Đặc điểm huyết tủy đồ của nhóm bệnh nhi nghiên cứu

Bảng 3.5: Thể bệnh huyết tủy đồ theo FAB

Thể bệnh	Số BN	Tỷ lệ %
M1	15	10,1
M2	53	35,8
M4	62	41,9
M5	14	9,4
M6	2	1,4
M7	2	1,4
Tổng	148	100

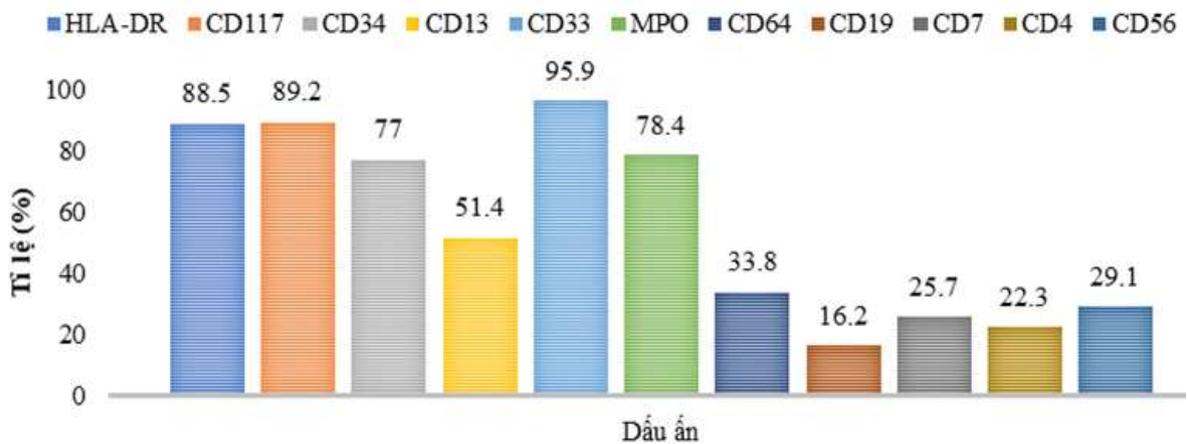
Nhận xét: Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 41,9% và 35,8%.

Bảng 3.6: Mật độ tế bào tủy xương

Mật độ tế bào tủy	Số BN	Tỷ lệ %
Giảm	11	7,4
Bình thường	36	24,4
Tăng	101	68,2
Tổng	148	100

Nhận xét: 7,4% số BN có mật độ tế bào tủy giảm, 68,2% số BN có mật độ tế bào tủy tăng.

3.3.3. Đặc điểm các dấu ấn miễn dịch



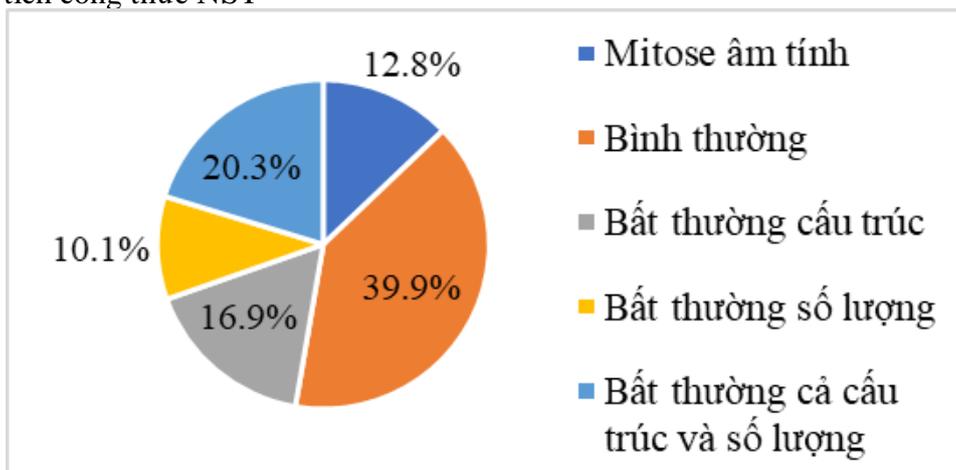
Biểu đồ 3: Tỷ lệ dương tính của các dấu ấn miễn dịch

Nhận xét: CD33 biểu hiện ở 95,9% số BN, MPO biểu hiện ở 78,4% BN.

3.3.4. Đặc điểm di truyền – sinh học phân tử

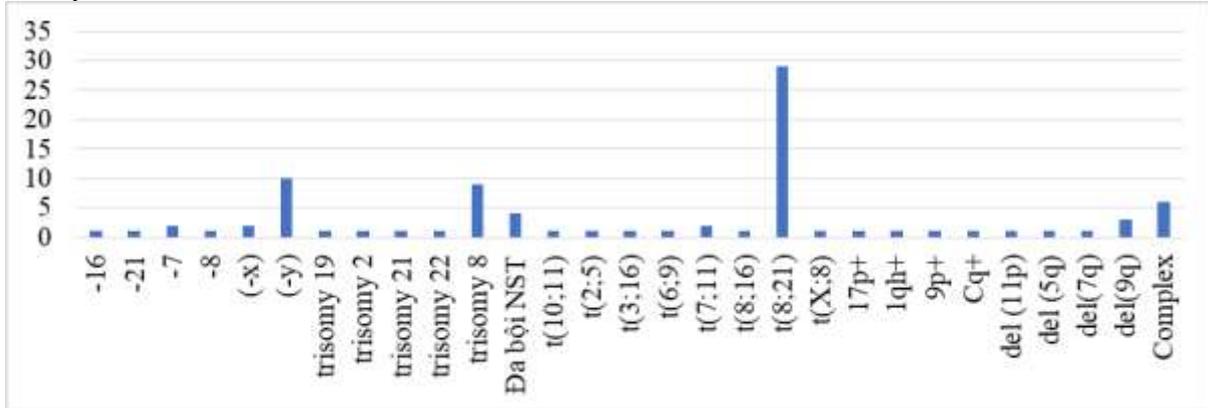
a. Công thức nhiễm sắc thể

Phân tích công thức NST



Biểu đồ 4: Kết quả phân tích công thức NST

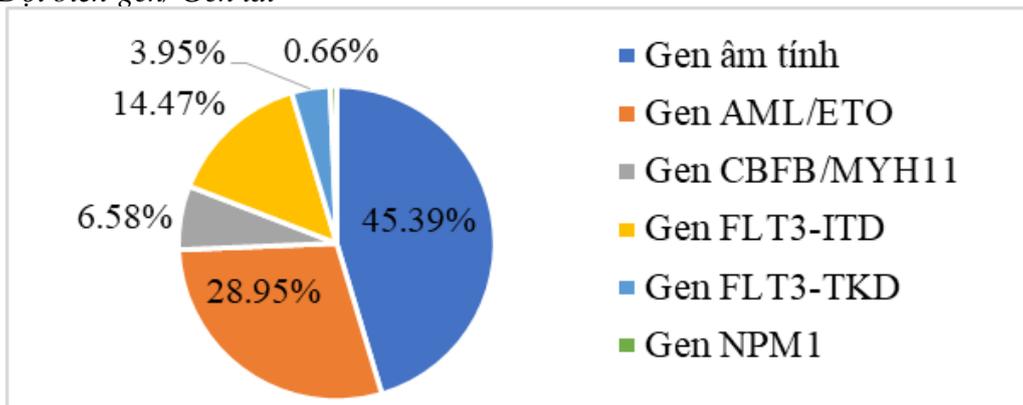
Nhận xét: 47,3% BN có bất thường NST. Trong đó, bất thường về cả số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể chiếm tỷ lệ 20,3%, bất thường về cấu trúc chiếm 16,9%. Các bất thường NST phát hiện được



Biểu đồ 5: Tỷ lệ bất thường NST được phát hiện

Nhận xét: Bất thường phổ biến nhất là t(8;21) chiếm 33,3%, -Y chiếm 11,5% và trisomy 8 chiếm 10,3%.

b. Đột biến gen/ Gen lai



Biểu đồ 6: Kết quả phân tích đột biến gen

Nhận xét: AML-ETO là đột biến gen thường gặp nhất, chiếm 28,95%; FLT3-ITD gặp ở 14,17% số BN và CFBF-MYH11 gặp ở 7% số BN.

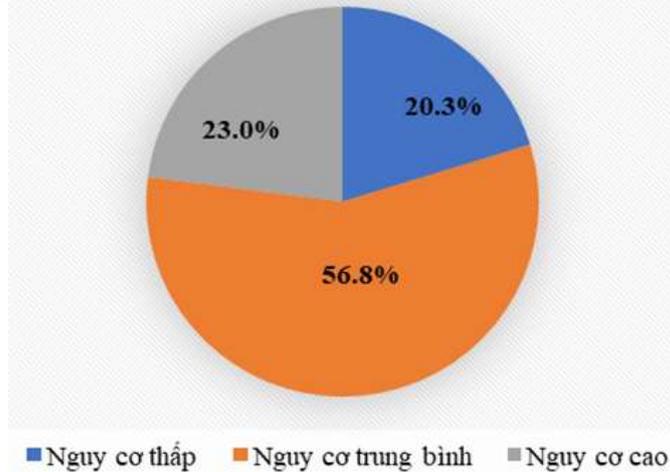
c. So sánh kết quả Gen lai và công thức NST

Bảng 3.7: So sánh kết quả Gen lai và CT NST

Gen lai	Công thức nhiễm sắc thể		
	Phát hiện chuyển đoạn hoặc đảo đoạn tương ứng	Không phát hiện chuyển đoạn hoặc đảo đoạn tương ứng	Mitose âm tính
AML1- ETO (43BN)	28 (65,1%)	11 (25,6%)	4 (9,3%)
CBFB-MYH11 (9BN)	0 (0%)	9 (100%)	0 (0%)

Nhận xét: Trong các BN có gen lai AML1- ETO có 65,1% BN phát hiện được chuyển đoạn t(8;21), còn lại 34,9% BN không phát hiện được chuyển đoạn tương ứng hoặc mitose âm tính. Các BN có gen lai CBFβ- MYH11 đều không phát hiện được inv(16) hoặc t(16;16).

d. Phân nhóm nguy cơ theo bất thường di truyền - sinh học phân tử



Biểu đồ 7: Phân nhóm nguy cơ theo tổn thương di truyền

Nhận xét: Nhóm BN nguy cơ trung bình chiếm 56,8%, nhóm BN nguy cơ thấp và nguy cơ cao chiếm tỉ lệ lần lượt 20,3% và 23,0%.

Trong 148 BN, các biểu hiện lâm sàng ban đầu (thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng) là những triệu chứng nổi trội khiến đa số bệnh nhi phải vào viện. Thiếu máu gặp ở hầu hết các BN (93,9%), tiếp theo là xuất huyết dưới da (50%). Trong nghiên cứu của tác giả Huỳnh Nghĩa (2011) khá tương đồng với kết quả của chúng tôi với tỷ lệ thiếu máu, xuất huyết lần lượt là 89,9% và 42,6%⁵

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhi nghiên cứu

Trong số 148 bệnh nhi (BN) tham gia vào nghiên cứu, tuổi trung bình của bệnh nhi LXM cấp dòng tủy là 8,4 tuổi; cao hơn so với nhiều nghiên cứu với độ tuổi trung bình là 5-6 tuổi khi được chẩn đoán¹, kết quả này tương tự như nghiên cứu của Vũ Thị Hồng Phúc năm 2014 với độ tuổi trung bình là 7,46². Nhóm bệnh nhi trên 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 39,9%; nhóm trẻ dưới 5 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất 24,3%, tương tự nghiên cứu BFM-93 là 39,3%, BFM-98 là 45,2%^{3,4}.

Các triệu chứng khác về thâm nhiễm như gan, lách, hạch to gặp với tỉ lệ khoảng 30%. Thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương tại thời điểm chẩn đoán gặp ở 13 BN (8,78%), tương tự như kết quả của nghiên cứu đa trung tâm của Đức, BFM-93 là 10,3% và BFM-98 là 11%^{3,4}.

4.2. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhi nghiên cứu

4.3. Đặc điểm xét nghiệm nhóm bệnh nhi nghiên cứu

4.3.1. Đặc điểm xét nghiệm cơ bản của nhóm BN nghiên cứu

Bảng 3.2 cho thấy những thay đổi về đặc điểm máu ngoại vi lúc chẩn đoán. Trong nghiên cứu, 98% BN có biểu hiện thiếu máu trên xét nghiệm, trong đó chủ yếu là nhóm thiếu máu mức độ vừa (48,6%); thiếu máu nặng với lượng HST thấp < 60g/l chiếm tỷ lệ 16,9%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Tran Kiem Hao và cs⁶, hơn một nửa số bệnh nhi có giảm tiểu cầu mức độ vừa từ 20 đến 100 (G/L), khoảng một phần tư số BN có SLTC thấp <20G/L. Tỷ lệ bệnh nhi có SLBC tăng cao chiếm khoảng 1/3 số BN, trung bình khi chẩn đoán là $63,9 \pm 81,0$ G/L, trong đó có 21,6% BN có SLBC tăng ≥ 100 G/L, SLBC cao nhất 402 G/L, có 8,8% BN có SLBC thấp hơn giới hạn bình thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 18,9% BN đủ điểm chẩn đoán DIC, đây là hội chứng RLDM nặng, nguy cơ tử vong cao. Các đặc điểm khác gồm 38,5% BN có PT < 70%, 29,1% BN có rAPTT kéo dài, 32,5% BN có D-dimer ≥ 2500 tại thời điểm chẩn đoán.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 75,6% bệnh nhi có chỉ số men gan bình thường, 20,3% men gan tăng nhẹ (dưới 100 U/L). 92,5% BN có mức bilirubin trong giới hạn bình thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhi có chức năng thận bình thường, Acid uric trung bình ở mức thấp khoảng 310 μ mol/l, có thể thấy hầu hết các bệnh nhi trong nghiên cứu không mắc hội chứng tiêu u. Đây cũng là một điểm đáng chú ý ở AML ở trẻ em, trong khi hội chứng này rất thường gặp trong ALL.

4.3.2. Đặc điểm huyết tủy đồ của nhóm bệnh nhi nghiên cứu

LXM cấp thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 41,9% và 35,8%. Nghiên cứu của tác giả Vũ Thị Hồng Phúc (2009 – 2014) cho thấy AML M2 chiếm tỷ lệ cao nhất 50,5%, sau đó là M4 và M5 với tỷ lệ 14,3% và 13,3%.

68,2% BN có mật độ tế bào tủy tăng, 7,4% số BN có mật độ tế bào tủy giảm, điều trị các BN có tủy nghèo tế bào cần phải cân nhắc điều chỉnh liều hóa chất cũng như các biện pháp điều trị hỗ trợ nên được chú ý sử dụng sớm.

4.3.3. Đặc điểm dấu ấn miễn dịch của nhóm bệnh nhi nghiên cứu

Nghiên cứu về đặc điểm miễn dịch của nhóm bệnh nhi, chúng tôi ghi nhận kết quả ở biểu đồ 3. Các dấu ấn đặc hiệu dòng tủy CD33, MPO, CD13 chiếm tỷ lệ lần lượt là 95,9%; 78,4% và 51,4%. Các dấu ấn thể hiện tính non hóa của tế bào ác tính cũng chiếm một tỷ lệ khá cao, CD34 dương tính ở 77%, CD117 là 89,2% và HLA-DR là 88,5%. Theo Nguyễn Bá Khanh (2013), cũng bằng phương pháp tế bào học dòng chảy cho thấy CD34 dương tính ở 64,2%, CD117 là 70% và HLA-DR là 79,2%⁷. Các dấu ấn đặc trưng khác dòng, cụ thể là dòng lympho cũng xuất hiện ở một số trường hợp trong nghiên cứu, CD19 dương tính ở 16,2%, CD4 và CD7 dương tính thường gặp hơn với tỷ lệ 22,3% và 25,7%; CD56 chiếm 29,1%. Theo nghiên cứu của Abdulateef (2014), tỷ lệ xuất hiện của các dấu ấn dòng lympho lần lượt là 11,8% với CD19, 17,5% với CD7, 5% với

CD2, CD56 27,5%⁸. Điều này cũng phản ánh tính chất bất thường của tế bào ác tính khi bộc lộ các dấu ấn bất thường trên bề mặt trong quá trình phát triển.

4.3.4. Đặc điểm di truyền của nhóm bệnh nhi nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bất thường nhiễm sắc thể được quan sát thấy ở 70 BN (chiếm 47,3%). Trong đó, bất thường về cả số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể chiếm tỷ lệ cao nhất (30 BN; 20,3%). Trong nhóm có bất thường di truyền, t(8;21) chiếm 33,3%. Bất thường phổ biến thứ 2 và 3 được quan sát thấy lần lượt là -Y (11,5%) và trisomy 8 (10,3%), t(8;21) kết hợp với -Y gặp ở 11 BN (chiếm 7,4%). Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Tyagi và cộng sự⁹.

Khi phân tích gen lai/đột biến gen của 148 BN nghiên cứu, với 5 gen lai/đột biến gen AML-ETO, NPM1, CBFβ, FLT3-ITD và FLT3-TKD, chúng tôi phát hiện ra 79 trường hợp có đột biến gen và có 69 trường hợp cho kết quả gen âm tính với cả 5 đột biến (45,39%). Trong đó, gen lai AML-ETO gặp tỷ lệ cao nhất (28,95%). Gen lai CBFβ-MYH11 được phát hiện ở 7% BN nghiên cứu. AML-ETO và CBFβ-MYH11 được phân loại là AML với các bất thường di truyền tái diễn, được đưa vào chẩn đoán AML ngay cả khi số số lượng blast máu nhỏ hơn 20%¹⁴. Tất cả những BN có t(8;21) đều cho kết quả AML-ETO dương tính, có 16 trường hợp gen AML-ETO dương tính nhưng không phát hiện ra đột biến trên nhiễm sắc thể. Tương tự, các BN có gen lai

CBFβ-MYH11 đều không phát hiện được inv(16) hoặc t(16;16). Kết quả này thể hiện tầm quan trọng của việc triển khai và chỉ định đồng thời cả kỹ thuật xác định công thức NST và kỹ thuật PCR phát hiện các gen lai và đột biến gen để phát hiện các biến đổi di truyền nhằm xếp loại và tiên lượng bệnh AML.

Dựa trên dữ liệu các bất thường di truyền và gen tìm được, chúng tôi phân nhóm BN vào các nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao theo hướng dẫn của ELN. Trong 148 BN chia vào 3 nhóm, nhóm BN nguy cơ trung bình chiếm đa số (84 BN – 56,8%), nhóm BN nguy cơ thấp và nguy cơ cao chiếm tỉ lệ tương tự nhau (lần lượt 30 BN - 20,3% và 34 BN – 23,0%). Trong nghiên cứu đa trung tâm của Anh (MRC-AML12) cũng cho kết quả tương tự khi mà nhóm nguy cơ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất 60% trong khi nhóm nguy cơ cao và thấp lần lượt là 15% và 24%⁷.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 148 bệnh nhi LXM cấp dòng tủy từ 1/2019-12/2021 tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận: Nhóm BN ≥ 10 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (39,9%); Tỉ lệ nam/nữ là 1,2/1; Thiếu máu là triệu chứng phổ biến nhất (93,9%); 58,11% BN gặp ít nhất 1 trong 3 triệu chứng gan/lách/hạch to; 8,78% BN có biểu hiện thâm nhiễm thần kinh trung ương. Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 41,9% và 35,8%, 68,2% BN có mật độ tế bào tủy tăng. Dấu ấn miễn

dịch: CD33, MPO, CD13 là các dấu ấn dương tính chiếm tỷ lệ cao nhất (95,9%, 78,4% và 51,4%). 47,3% BN có bất thường NST. Bất thường phổ biến nhất là t(8;21) chiếm 33,3%, -Y chiếm 11,5% và trisomy 8 chiếm 10,3%. Gen lai AML-ETO gặp ở 28,95% số BN; FLT3-ITD gặp ở 14,17%. Phân nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền: nhóm nguy cơ trung bình chiếm 56,8%, nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ cao chiếm tỉ lệ lần lượt 20,3% và 23,0%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen X, Pan J, Wang S, Hong S, Hong S, He S.** The Epidemiological Trend of Acute Myeloid Leukemia in Childhood: a Population-Based Analysis. *J Cancer*. 2019;10(20): 4824-4835. doi:10.7150/jca.32326
2. **Vũ Thị Hồng Phúc.** Nghiên Cứu Kết Quả Điều Trị Lơ Xê Mi Cấp Dòng Tủy Trẻ Em Giai Đoạn Cảm Ứng Theo Phác Đồ ML-BFM 83 Tại Viện Huyết Học - Truyền Máu Trung Ương Từ 2009 Đến 2014. Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội; 2014.
3. **Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, et al.** Less Toxicity by Optimizing Chemotherapy, but Not by Addition of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia: Results of AML-BFM 98. *JCO*. 2006;24(27):4499-4506. doi:10.1200/JCO.2006.06.5037
4. **Creutzig U, Berthold F, Boos J, et al.** Verbesserung der Prognose bei Kindern mit AML: Ergebnisse der Studie AML-BFM 93. *Klin Padiatr*. 2001;213(4):175-185. doi:10.1055/s-2001-16849
5. **Huỳnh Nghĩa, Bùi Thị Vạn Hạnh.** Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở trẻ em. In: *Chuyên Đề Huyết Học Truyền Máu*. 4. y học thành phố Hồ Chí Minh; 2013:106-111.
6. **Kiem Hao T, Van Ha C, Huu Son N, Nhu Hiep P.** Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia: A 10-year retrospective cohort study. *Pediatr Rep*. 2020;12(1):8486. doi:10.4081/pr.2020.8486
7. **Nguyễn Bá Khanh.** Nghiên Cứu Một Số Đặc Điểm Các Dấu Ấn Của Tế Bào Non Ác Tính Trong Bệnh Lơ Xê Mi Cấp Dòng Tủy Tại Viện HHTMTW. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ Nội trú. Trường Đại học Y Hà Nội; 2013.
8. **Tyagi A, Pramanik R, Chaudhary S, Chopra A, Bakhshi S.** Cytogenetic Profiles of 472 Indian Children with Acute Myeloid Leukemia. *Indian Pediatr*. 2018;55(6):469-473.

ĐẶC ĐIỂM KIỂU HÌNH MIỄN DỊCH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHI LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỤY ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC- TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Trần Thu Thủy¹, Hoàng Thị Hồng¹, Mai Lan¹,
Trần Quỳnh Mai¹, Nguyễn Hồng Sơn¹, Dương Thị Hưng¹,
Lê Thị Nguyệt¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm kiểu hình miễn dịch ở bệnh nhi (BN) lơ xê mi cấp dòng tủy, nhận xét một số kết quả điều trị và bước đầu tìm hiểu mối liên quan giữa đặc điểm kiểu hình miễn dịch và kết quả điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy trẻ em tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019- 2022. **Đối tượng:** 148 bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy (AML) trong 4 năm 2019-2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhi nam/nữ mắc AML là khoảng 1,2/1; độ tuổi trung bình là 8,4 tuổi. Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 36,49% và 35,14%. Dấu ấn đặc hiệu dòng tủy phổ biến nhất là CD33, dương tính 95,9% trường hợp, trong khi CD13 lại chỉ chiếm có 51,4%; MPO gặp ở 78,4% số trường hợp. Dấu ấn dòng mono, CD64 có tỷ lệ dương tính 33,8%. Các dấu ấn thể hiện đặc tính non hóa, CD34 dương tính ở 77%, CD117 là 89,2% và HLA-DR là 88,5%. Dấu ấn khác dòng hay gặp nhất là CD56 và CD7 dương tính với tỷ lệ 29,13% và 25,7%. Nhóm bệnh nhi có MPO (+)

có OS và PFS dài hơn đáng kể so với nhóm MPO (-) (35,6 và 33,4 tháng so với 25,4 và 23,9 tháng, p là 0,016 và 0,02). Nhóm bệnh nhân có CD19 (+) có OS và PFS dài hơn so với nhóm CD19 âm tính với 45,0 và 45,2 tháng so với 31,4 và 29,0 tháng; p lần lượt là 0,008 và 0,003). Nhóm bệnh nhân có CD34(+)/HLA-DR (-) có tỉ lệ đáp ứng kém hơn đáng kể với nhóm không có kiểu hình miễn dịch này (40,0% so với 89,4%; p= 0,001) và có PFS ngắn hơn so với các bệnh nhân còn lại (18,3 và 32,3 tháng; p = 0,038). **Kết luận:** Dấu ấn đặc hiệu dòng tủy phổ biến nhất là CD33 (95,9% BN) và MPO (78,4% BN). Các dấu ấn thể hiện đặc tính non hóa, CD34 dương tính ở 77%, CD117 là 89,2% và HLA-DR là 88,5%. Dấu ấn khác dòng hay gặp nhất là CD56 và CD7 (29,13% và 25,7%). MPO (+) có liên quan với OS và PFS dài hơn đáng kể so với nhóm MPO âm tính với 35,6 và 33,4 tháng so với 25,4 và 23,9 tháng (p = 0,016 và 0,02). Nhóm bệnh nhân có CD34(+)/HLA-DR(-) có tỉ lệ đáp ứng kém hơn đáng kể với nhóm không có kiểu hình miễn dịch này (40,0% so với 89,4%; p=0,001) và có PFS ngắn hơn so với các bệnh nhân còn lại (18,3 và 32,3 tháng; p = 0,038).

Từ khóa: Kiểu hình miễn dịch liên quan đến lơ xê mi, đếm tế bào học dòng chảy, bệnh tồn dư tối thiểu, lơ xê mi cấp dòng tủy, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thu Thủy

SĐT: 0902282824

Email: bsthuthuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

SUMMARY**IMMUNOPHENOTYPING CHARACTERISTICS AND THE CORRELATION WITH TREATMENT OUTCOME IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION**

Objective: Describe the immunophenotypic characteristics in pediatric patients with acute myeloid leukemia, comment on some treatment results and initially study the relationship between immunophenotypic characteristics and treatment results of pediatric acute myeloid leukemia at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in the period 2019-2022.

Subjects: 148 pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) in the 4 years 2019-2022. **Research method:** Cross-sectional description. **Results:** The ratio of male/female is about 1.2/1; the average age is 8.4 years old. AML M4 and M2 account for the highest rates at 36.49% and 35.14%, respectively. The most common myeloid marker is CD33, positive in 95.9%, while CD13 only accounts for 51.4%; MPO occurs in 78.4% of cases. The monocytic-lineage markers, CD64, had a positive rate of 33.8%. Markers showing maturation properties were CD34 positive in 77%, CD117 in 89.2% and HLA-DR in 88.5%. The most common lymphocyte lineages markers are CD56 and CD7 with rates of 29.13% and 25.7%. Pediatric patients with MPO (+) had significantly longer OS and PFS than the MPO (-) (35.6 and 33.4 months vs. 25.4 and 23.9 months, $p = 0.016$ and 0.02). The CD19(+) patient group had longer OS and PFS than the CD19 negative group with 45.0 and 45.2 months vs 31.4 and 29.0 months, $p = 0.008$ and 0.003 , respectively). The group of patients with CD34(+)/HLA-DR (-) had a

significantly worse response rate than the group without this immunophenotype (40.0% vs 89.4%, $p = 0.001$) and had shorter PFS compared to the remaining patients (18.3 and 32.3 months, $p = 0.038$). **Conclusion:** The most common myeloid-specific markers were CD33 (95.9% of patients) and MPO (78.4% of patients); CD34 positive in 77%, CD117 in 89.2% and HLA-DR in 88.5%. The most common heterologous markers were CD56 and CD7 (29.13% and 25.7%). MPO (+) was associated with significantly longer OS and PFS than the MPO negative group with 35.6 and 33.4 months compared to 25.4 and 23.9 months ($p = 0.016$ and 0.02). The CD34(+)/HLA-DR(-) group of patients had a significantly poorer response rate than the group without this immunophenotype (40.0% vs. 89.4%, $p = 0.001$) and had a shorter PFS than the remaining patients (18.3 vs. 32.3 months, $p = 0.038$).

Keywords: Leukemia-associated immunophenotypes (LAIPs), flow cytometry (FC), minimal residual disease (MRD), acute myeloid leukemia (AML), NIHBT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp là bệnh ác tính phổ biến ở trẻ em, chiếm khoảng 30% số các ca bệnh ung thư mới được chẩn đoán ở BN dưới 16 tuổi. Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ báo cáo tỷ lệ gần 7/1.000.000 trẻ em mắc mới mỗi năm trong khoảng thời gian từ 2014- 2020 và số ca mắc mới tăng khoảng 0,7% mỗi năm¹. Trong đó lơ xê mi cấp dòng lympho chiếm khoảng 75%, lơ xê mi cấp dòng tủy chiếm khoảng 20%, còn lại là các thể khác hay các dạng hiếm gặp hơn. Xác định kiểu hình miễn dịch thông qua phương pháp đếm tế bào học dòng chảy (FC) cung cấp thông tin liên quan để chẩn đoán, phân loại và theo dõi đáp ứng điều trị AML. Ngoài ra, LAIPs cũng liên quan đến những biến đổi phân tử có ý nghĩa

tiên lượng được công nhận rõ ràng². Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “Đặc điểm kiểu hình miễn dịch và mối liên quan đến đáp ứng điều trị ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương” với 2 mục tiêu. Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm kiểu hình miễn dịch ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019- 2022. Mục tiêu 2: Nhận xét một số kết quả điều trị và bước đầu tìm hiểu mối liên quan giữa đặc điểm kiểu hình miễn dịch và kết quả điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy trẻ em tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019- 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu

148 BN được chẩn đoán mới lơ xê mi cấp dòng tủy tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương trong thời gian từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 12 năm 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN dưới 16 tuổi, mới được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy theo tiêu chuẩn của WHO 2016, gia đình BN chấp nhận điều trị hóa chất và tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không điều trị hóa chất, lơ xê mi cấp thứ phát, lơ xê mi cấp kiểu hình hỗn hợp (MPAL), lơ xê mi cấp thể M3 (APL), bệnh nhân có các bệnh lý di truyền bẩm sinh đi kèm như hội chứng Down, Fanconi...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

- Mục tiêu 1: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Mục tiêu 2: Nghiên cứu can thiệp không có nhóm đối chứng, không ngẫu nhiên.

Tất cả các BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu, được thăm khám lâm sàng, chỉ định xét nghiệm và ghi nhận kết quả vào bệnh án nghiên cứu. Trong các xét nghiệm cận lâm sàng, xét nghiệm xếp loại miễn dịch được thực hiện sử dụng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy, phân tích các CD với 8 màu.

Panel kháng thể đơn dòng để chẩn đoán bệnh lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương có tổng cộng 38 CD, chia thành 2 vòng.

○ Vòng 1: (sàng lọc) Các mẫu tủy được nhuộm cùng một bộ thuốc thử gồm 19 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: HLA-DR, CD34, CD117; dấu ấn dòng tủy: CD13, CD33, CD15, MPO; dấu ấn dòng mono: CD14, CD64; dấu ấn dòng lympho B: CD19, CD20, CD22, CD10, CD79a; dấu ấn dòng lympho T: CD3, CD7, CD4, CD8.

○ Vòng 2: (xếp loại dưới nhóm) Dựa vào gợi ý của bước 1 hướng đến dòng tế bào nào, tiếp tục thiết kế thêm một số ống để xác định chính xác: CD71, CD235a, CD5, CyCD3, TdT, CD1a, CD2, CD38, IgM, FMC7, Kappa, Lamda, CD11b, CD41, CD61, CD16, CD56, CD138, CD38.

Các xét nghiệm này được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Miễn dịch, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

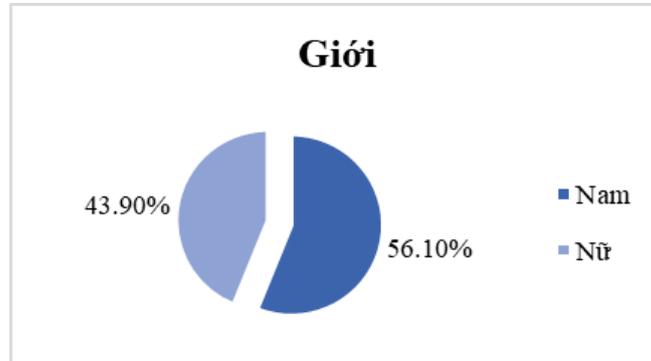
BN sẽ được điều trị hóa chất theo phác đồ Maspore 2006- phác đồ đã được Bộ y tế phê duyệt điều trị cho bệnh Lơ xê mi cấp dòng tủy ở trẻ em theo quyết định số 1832/QĐ- BYT, đánh giá tình trạng lui bệnh và theo dõi sau điều trị.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu

3.1.1. Giới



Hình 3.1: Tỷ lệ giới nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ BN nam lớn hơn tỷ lệ BN nữ, tỷ lệ nam /nữ là 1,2/1 (83/65)

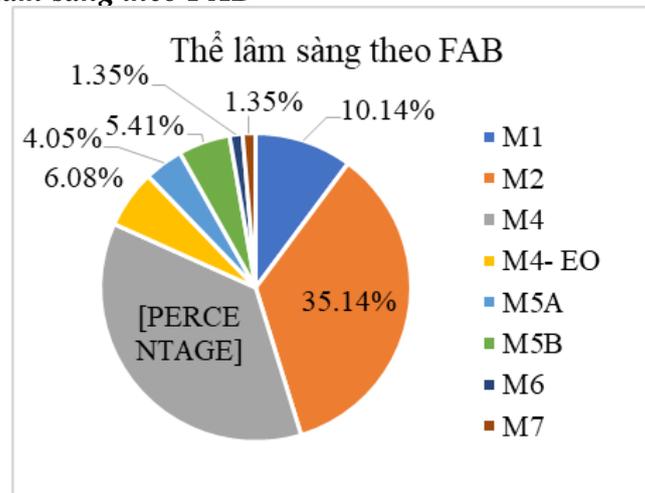
3.1.2. Tuổi tại thời điểm chẩn đoán

Bảng 3.1: Phân nhóm BN theo tuổi

Nhóm tuổi	Số BN	Tỷ lệ (%)
<5 tuổi	36	24,3%
5 đến < 10 tuổi	53	35,8%
≥ 10 tuổi	59	39,9%
Tuổi trung bình (n=148)	8,4 ± 4,2	

Nhận xét: Nhóm BN ≥10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,9%; nhóm <5 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất với 24,3%.

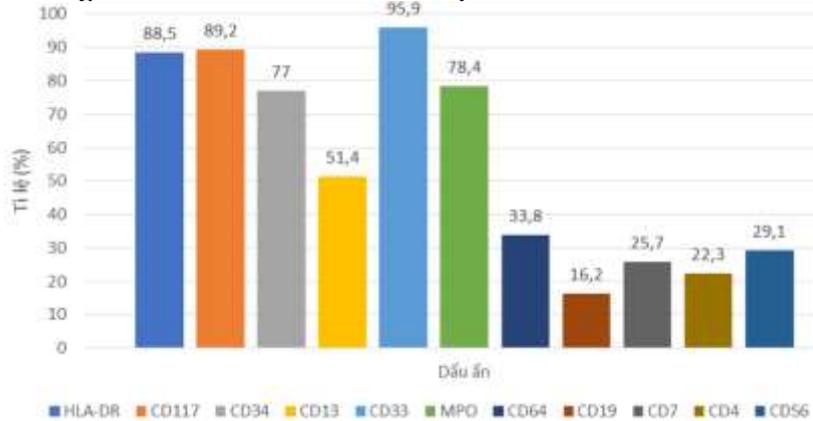
3.1.3. Thể bệnh lâm sàng theo FAB



Hình 3.2: Tỷ lệ thể bệnh theo FAB

Nhận xét: Trong 148 BN nghiên cứu, tỷ lệ BN chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 36,49% và 35,14%. Các thể M6, M7 là những thể Lơ xê mi cấp dòng tủy hiếm gặp với tỷ lệ tương ứng là 1,35%.

3.1.4. Tỷ lệ dương tính với các dấu ấn miễn dịch



Hình 3.3: Tỷ lệ dương tính của các dấu ấn miễn dịch

Nhận xét: CD33 biểu hiện ở 95,9% số BN; MPO biểu hiện ở 78,4% BN.

3.2. Kết quả điều trị của phác đồ Maspore 2006

3.2.1. Đáp ứng điều trị theo huyết tủy đồ

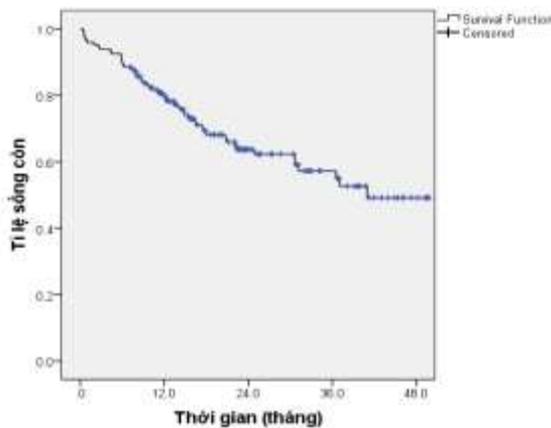
Bảng 3.2: Tình trạng đáp ứng điều trị theo huyết tủy đồ

Đặc điểm	Đợt đầu		Đợt cuối	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Lui bệnh hoàn toàn	104	70,3	113	76,4
Lui bệnh một phần	26	17,6	1	0,7
Không lui bệnh	12	8,0	19	12,8
Tử vong	6	4,1	15	10,1

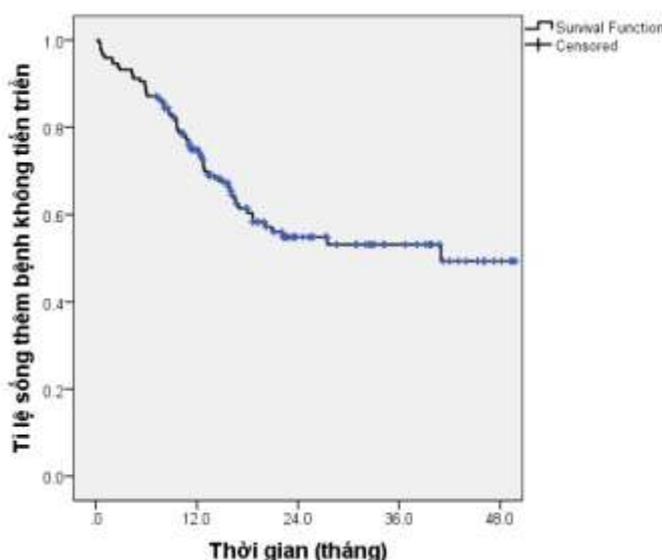
Nhận xét: Sau điều trị tấn công, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (LBHT) là 70,3%; lui bệnh 1 phần 17,6%; không lui bệnh 8,0% và 4,1% tử vong trong quá trình điều trị; đánh giá tại thời điểm khi kết thúc phác đồ, tỷ lệ LBHT

76,4%; lui bệnh 1 phần 0,7%; không lui bệnh 12,8%; 10,1% trường hợp tử vong.

3.2.2. Xác suất sống thêm toàn bộ, xác suất sống thêm bệnh không tiến triển



Xác suất sống thêm toàn bộ (OS)



Xác suất sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)

Hình 3.4: Đường Kaplan- Meier biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ và xác suất sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm BN nghiên cứu

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình ước tính là $33,4 \pm 1,7$ tháng (95% Confidence interval (CI): 30,0-36,8). Thời gian theo dõi trung bình là 27 tháng. Xác suất sống còn tại thời điểm 12, 24, 36, 48 tháng lần lượt là 0,80; 0,64; 0,551; 0,49.

- Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) ước tính của nhóm BN là $31,4 \pm 1,8$

tháng (95% CI: 27,9 – 35,0). Thời gian theo dõi trung bình là 26 tháng. Xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 12, 24, 36, 48 tháng lần lượt là 0,75; 0,55; 0,53; 0,49.

3.3. Mối liên quan giữa các dấu ấn miễn dịch với đáp ứng điều trị (lui bệnh hoàn toàn)

Bảng 3.3: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị và một số dấu ấn miễn dịch đơn độc

Marker		Đáp ứng sau kết thúc phác đồ		Total	p
		no response	response		
HLA-DR	Âm tính	6 (35,3%)	11 (64,7%)	17	0,017
	Dương tính	13 (11,2%)	103 (88,8%)	116	
CD117	Âm tính	2 (15,4%)	11 (84,6%)	13	0,905
	Dương tính	17 (14,2%)	103 (85,8%)	120	
CD34	Âm tính	1 (3,6%)	27 (96,4%)	28	0,076
	Dương tính	18 (17,1%)	87 (82,9%)	105	
CD13	Âm tính	5 (7,9%)	58 (92,1%)	63	0,047
	Dương tính	14 (20,0%)	56 (80,0%)	70	
CD33	Âm tính	0 (0,0%)	6 (100%)	6	0,593
	Dương tính	19 (15,0%)	108 (85,0%)	127	

MPO	Âm tính	9 (31,0%)	20 (69,0%)	29	0,007
	Dương tính	10 (9,6%)	94 (90,4%)	104	
CD64	Âm tính	14 (16,1%)	73 (83,9%)	87	0,413
	Dương tính	5 (10,9%)	41 (89,1%)	46	
CD19	Âm tính	18 (16,5%)	91 (83,5%)	109	0,195
	Dương tính	1 (4,2%)	23 (95,8%)	24	
CD7	Âm tính	12 (12,2%)	86 (87,8%)	98	0,260
	Dương tính	7 (20,0%)	28 (80,0%)	35	
CD4	Âm tính	17 (16,0%)	89 (84,0%)	106	0,361
	Dương tính	2 (7,4%)	25 (92,6%)	27	
CD56	Âm tính	14 (14,9%)	80 (85,1%)	94	0,756
	Dương tính	5 (12,8%)	34 (87,2%)	39	
Tổng		19 (14,3%)	114 (85,7%)	133	

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có HLA-DR dương tính có tỉ lệ đáp ứng cao hơn nhóm HLA-DR âm tính. Nhóm bệnh nhân có CD13 dương tính có tỉ lệ đáp ứng thấp hơn nhóm CD13 âm tính (80,0% so với 92,1%, $p=0,047$). Nhóm bệnh nhân có MPO dương

tính có tỉ lệ đáp ứng cao hơn nhóm MPO âm tính (90,4% so với 69,0%; $p=0,007$). Sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng giữa nhóm âm tính và dương tính của các marker còn lại là không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị với các cặp kiểu hình miễn dịch

Cặp marker		sau kết thúc phác đồ		Total	p
		no response	response		
CD34(+)/HLA-DR (+)	Âm tính	7 (18,4%)	31 (81,6%)	38	0,389
	Dương tính	12 (12,6%)	83 (87,4%)	95	
CD34(+)/HLA-DR (-)	Âm tính	13 (10,6%)	110 (89,4%)	123	0,001
	Dương tính	6 (60,0%)	4 (40,0%)	10	
CD34(+)/CD33(+)	Âm tính	1 (3,0%)	32 (97,0%)	33	0,042
	Dương tính	18 (18,0%)	82 (82,0%)	100	
CD34(-)/CD33(+)	Âm tính	18 (17,0%)	88 (83,0%)	106	0,121
	Dương tính	1 (3,7%)	26 (96,3%)	27	
CD117(+)/HLA-DR (+)	Âm tính	7 (26,9%)	19 (73,1%)	26	0,058
	Dương tính	12 (11,2%)	95 (88,8%)	107	
Tổng		19	114	133	

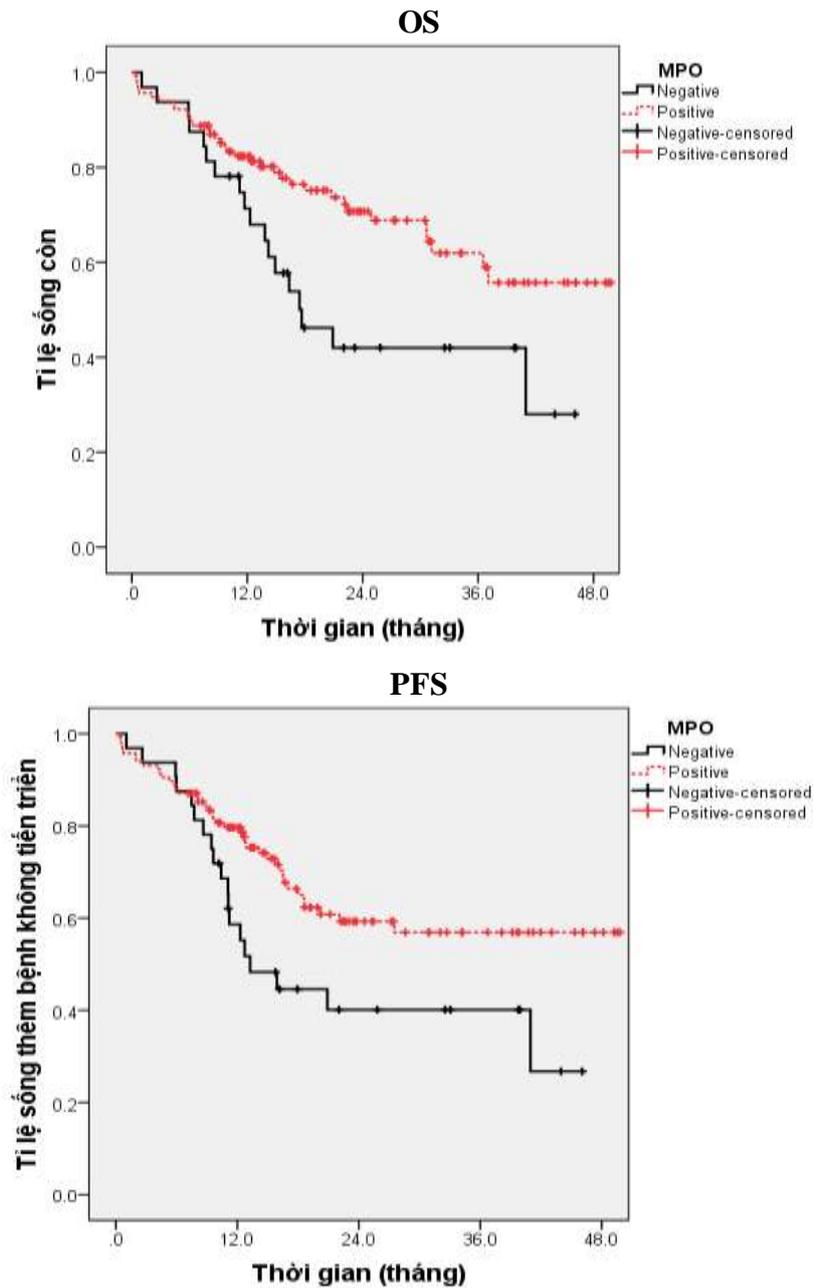
Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có CD34(+)/HLA-DR(-) có tỉ lệ đáp ứng thấp hơn nhóm không có kiểu hình miễn dịch này (40,0% so với 89,4%), sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$). Nhóm bệnh

nhân có CD34(+), CD33(+) có tỉ lệ đáp ứng thấp hơn nhóm không có kiểu hình miễn dịch này (82,0% so với 97,0%), sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p=0,042$). Các nhóm kiểu hình miễn dịch còn lại được liệt kê

trong bảng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ đáp ứng so với các nhóm không có kiểu hình miễn dịch tương ứng.

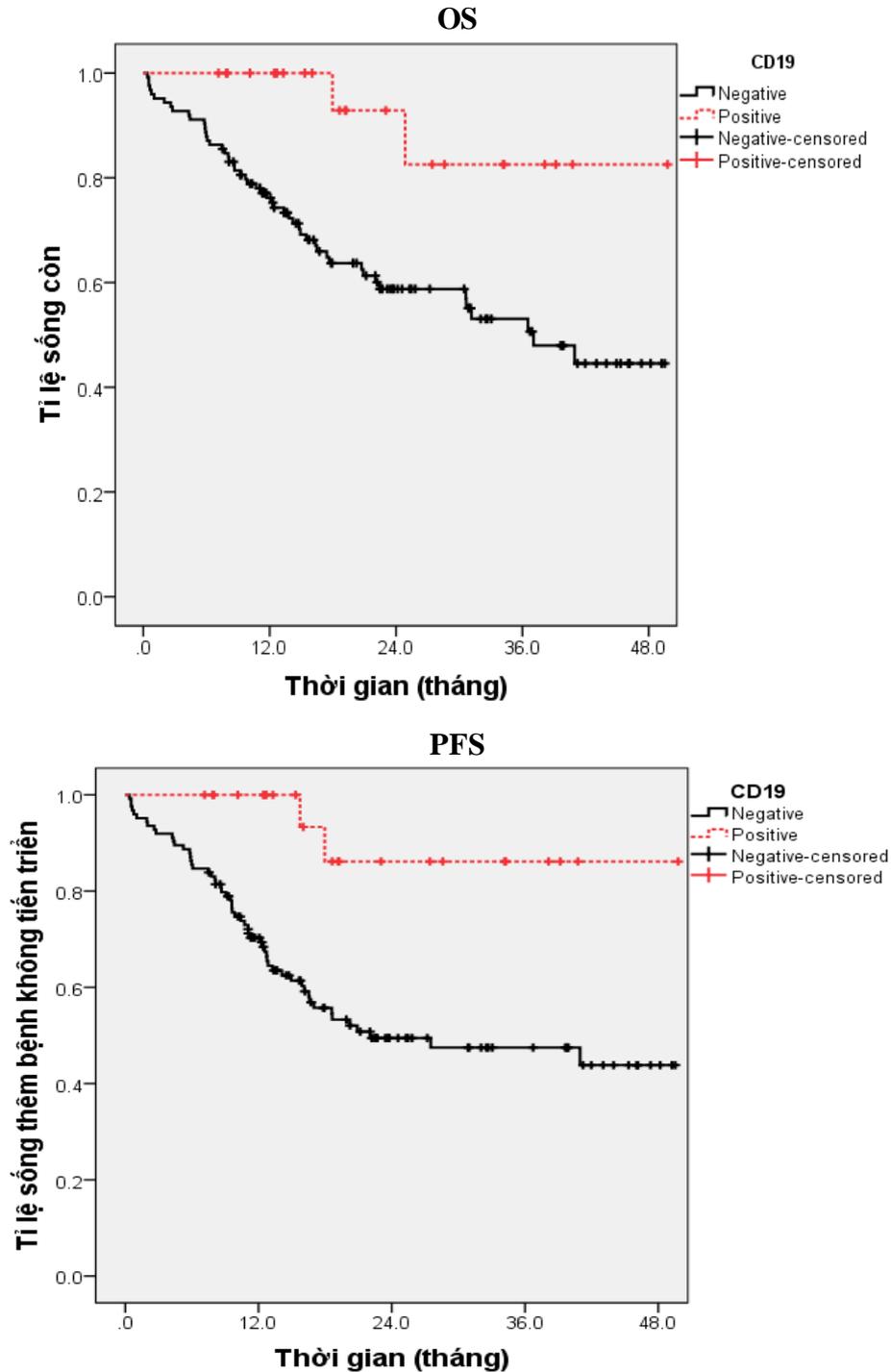
3.4. Mối liên quan giữa một số dấu ấn miễn dịch với OS và PFS

3.4.1. MPO: nhóm MPO dương có OS và PFS dài hơn so với nhóm MPO âm tính với 35,6 và 33,4 tháng so với 25,4 và 23,9 tháng. Những sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê (p lần lượt là 0,016 và 0,023).



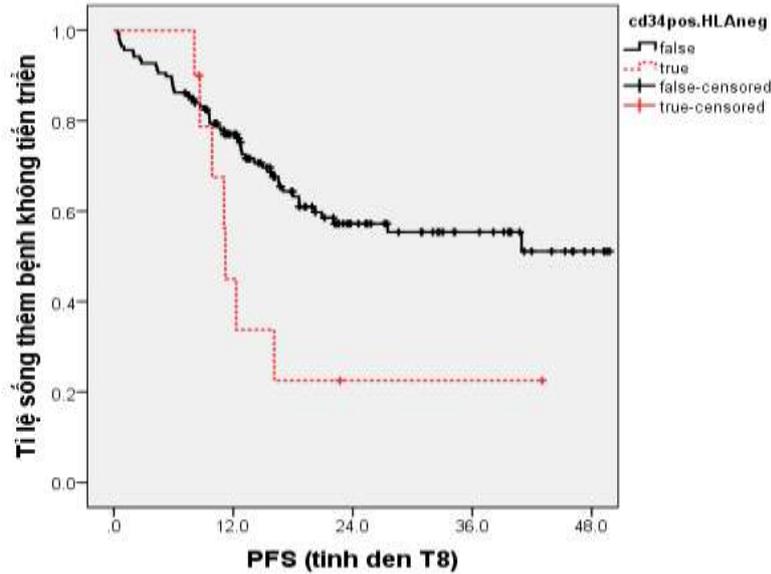
Hình 3.5: Đường Kaplan- Meier biểu diễn mối liên quan giữa MPO với OS và PFS

3.4.2. CD19: nhóm CD19 dương có OS và PFS dài hơn so với nhóm CD19 âm tính với 45,0 và 45,2 tháng so với 31,4 và 29,0 tháng. Những sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê (p lần lượt là 0,008 và 0,003).



Hình 3.6: Đường Kaplan- Meier biểu diễn mối liên quan giữa CD19 với OS và PFS

3.4.3. Ghép cặp CD34+HLA-DR-



Hình 3.7: Đường Kaplan- Meier biểu diễn mối liên quan giữa CD34+HLA-DR- và PFS

Nhóm có CD34+HLA-DR - có PFS ngắn hơn so với các bệnh nhân còn lại (18,3 và 32,3 tháng). Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p = 0,038$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhi nam/nữ mắc AML là khoảng 1,2/1, độ tuổi trung bình là 8,4 tuổi. Trong phân nhóm chẩn đoán, AML thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 36,49% và 35,14%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thống nhất với các tác giả khác là những thể bệnh M6, M7 chiếm tỷ lệ rất thấp³⁻⁵.

Đếm tế bào học dòng chảy (Flow Cytometry - FC) đóng một vai trò không thể thiếu trong việc xác định chính xác các trường hợp AML theo mức độ biệt hóa dựa trên phân loại của FAB và WHO. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 19 dấu ấn miễn dịch đã được áp dụng (hình 3.3), dấu ấn có tỷ lệ dương tính cao nhất là CD33 (chiếm 95,9%), CD13 chỉ chiếm có 51,4% thấp hơn so với nhiều nghiên cứu ở người lớn của

Nguyễn Triệu Vân⁴, Nguyễn Bá Khanh⁵. MPO là một loại enzym đặc hiệu của các tế bào dòng tủy, mức độ biểu hiện và hoạt tính của enzym này khác nhau tùy vào dòng tế bào và giai đoạn biệt hóa, trong đó các tế bào dòng hạt có biểu hiện mạnh hơn so với các tế bào thuộc dòng mono, trong nghiên cứu MPO gặp ở 78,4% số trường hợp. Đối với các dấu ấn dòng mono, CD14 và CD64 được coi là các dấu ấn đặc trưng của dòng mono và chúng là cơ sở để phân biệt dòng mono với các dòng tế bào khác. CD14 thể hiện mức độ biệt hóa cao hơn trong khi CD64 là dấu ấn gặp nhiều hơn ở các tế bào monoblast. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ khảo sát CD64 với tỷ lệ dương tính khá cao 33,8%. Các dấu ấn thể hiện đặc tính non hóa của tế bào ác tính cũng chiếm tỷ lệ rất cao, cụ thể là CD34 dương tính ở 77%, CD117 là 89,2% và HLA-DR là 88,5%. Theo Nguyễn Bá Khanh (2013), CD34 dương tính ở 64,2%, CD117 là 70% và HLA-DR là 79,2%⁵. Theo Zahid Kaleem, biểu hiện CD34 là 62% và HLA-DR là 86%

tất cả các trường hợp⁶. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy tỷ lệ cao hơn với các nghiên cứu của các tác giả về mức độ phổ biến các dấu ấn non hóa trên các tế bào ác tính. Điều này cũng dễ giải thích, các tế bào ác tính có đặc điểm quan trọng nhất là kém biệt hóa, vì vậy chúng ngừng trưởng thành ở độ tuổi còn bộc lộ các dấu ấn non với những mức độ khác nhau. Các dấu ấn đặc trưng khác dòng, cụ thể là dòng lympho cũng xuất hiện ở một số trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ khá thấp. CD19 dương tính ở 16,2%; CD4 và CD7 dương tính với tỷ lệ 22,3% và 25,7%; CD 56 dương tính ở 29,1% trường hợp. Theo nghiên cứu của Abdulateef và cs (2014), tỷ lệ xuất hiện của các dấu ấn dòng lympho lần lượt là 11,8% với CD19, 17,5% với CD7, 5% với CD2 và 27,5% với CD56⁷. Như vậy, rất nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng đã phát hiện sự có mặt của các dấu ấn đặc hiệu dòng lympho trên các tế bào ác tính dòng tủy với những tỷ lệ khác nhau. Điều này cũng phản ánh tính chất bất thường của tế bào ác tính khi bộc lộ các dấu ấn bất thường trên bề mặt trong quá trình phát triển.

Trong nghiên cứu, sau điều trị tấn công có 104/148 BN LBHT (70,3%); LBMP có 26/148 (17,6%); tỷ lệ đáp ứng chung đạt gần 90%. Khi kết thúc phác đồ MASPORE2006, tỷ lệ đạt LBHT đã tăng lên 76,4%, lui bệnh 1 phần 0,7%; đáp ứng chung là 77,1%. Đây cũng là một kết quả đầy nỗ lực trong điều trị AML ở trẻ em tại Việt Nam. Kết quả đáp ứng tổng thể của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu lớn như MRC-AML 15 là 92%, BFM-93 là 82%, BFM-98 là 88%^{8,9}.

Theo thống kê của chúng tôi, nhóm bệnh nhi mang các dấu ấn như HLA-DR dương tính, CD13 âm tính hay MPO dương tính cho thấy có tỉ lệ đáp ứng đạt lui bệnh cao hơn

đáng kể, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (bảng 3.3). Sự xuất hiện của các dấu ấn miễn dịch khác không ảnh hưởng tới kết quả đáp ứng, kể cả những trường hợp AML nhưng có mang những dấu ấn miễn dịch dòng lympho kèm theo như CD19, CD7, CD4, CD56. Mở rộng ra, khi so sánh ảnh hưởng của sự xuất hiện các dấu ấn miễn dịch dòng tủy và các dấu ấn non với OS và PFS, chúng tôi nhận thấy chỉ có dấu ấn miễn dịch MPO là có ảnh hưởng. Nhóm MPO dương tính có OS và PFS dài hơn so với nhóm MPO âm tính với 35,6 và 33,4 tháng so với 25,4 và 23,9 tháng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,016 và 0,02. Bên cạnh đó, với những dấu ấn của dòng lympho, chúng tôi cũng đã ghi nhận thấy nhóm bệnh nhân có CD19 dương có OS và PFS dài hơn so với nhóm CD19 âm tính với 45,0 và 45,2 tháng so với 31,4 và 29,0 tháng với p lần lượt là 0,008 và 0,003.

Khi đánh giá mối liên quan giữa các cặp dấu ấn miễn dịch, chúng tôi nhận thấy, nhóm bệnh nhân có CD34(+)/HLA-DR(-) có tỉ lệ đáp ứng kém hơn đáng kể với nhóm không có kiểu hình miễn dịch này (40,0% so với 89,4%, $p= 0,001$). Nhóm bệnh nhân có CD34(+)/CD33(+) có tỉ lệ đáp ứng thấp hơn nhóm không có kiểu hình miễn dịch này (82,0% so với 97,0%), sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p= 0,042$). Và khi nghiên cứu rộng thêm về OS, PFS; nhóm có CD34(+)/HLA-DR(-) có PFS ngắn hơn so với các bệnh nhân còn lại (18,3 và 32,3 tháng, $p = 0,038$), còn OS thì chưa thấy sự khác biệt, có thể do cỡ mẫu của nhóm bệnh nhân này trong nghiên cứu còn hạn chế.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 148 bệnh nhi AML trong 4 năm 2019-2022. Dấu ấn đặc hiệu dòng tủy phổ biến nhất là CD33, dương tính ở 95,9% BN; 51,4% BN dương tính với CD13; 78,4% BN dương tính với MPO. Đối với các dấu ấn dòng mono, CD64 có tỷ lệ dương tính 33,8%. Các dấu ấn thể hiện đặc tính non hóa, CD34 dương tính ở 77%, CD117 là 89,2% và HLA-DR là 88,5%. Dấu ấn khác dòng hay gặp nhất là CD56 và CD7 dương tính với tỷ lệ 29,13% và 25,7%. Nhóm bệnh nhi mang các dấu ấn HLA-DR (+), CD13 (-) hay MPO (+) cho thấy có tỉ lệ đáp ứng đạt lui bệnh cao hơn nhưng chỉ có nhóm MPO (+) cho thấy có liên quan với OS và PFS dài hơn đáng kể so với nhóm MPO âm tính với 35,6 và 33,4 tháng so với 25,4 và 23,9 tháng, với p là 0,016 và 0,02. Nhóm bệnh nhân có CD19 dương có OS và PFS dài hơn so với nhóm CD19 âm tính với 45,0 và 45,2 tháng so với 31,4 và 29,0 tháng, p lần lượt là 0,008 và 0,003). Nhóm bệnh nhân có CD34(+)/HLA-DR(-) có tỉ lệ đáp ứng kém hơn với nhóm không có kiểu hình miễn dịch này (40,0% so với 89,4%, p= 0,001) và có PFS ngắn hơn so với các bệnh nhân còn lại (18,3 và 32,3 tháng, p = 0,038).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012; 120(16): 3187-3205. doi:10.1182/blood-2012-03-362608
2. **Costa AFO, Menezes DL, Pinheiro LHS, et al.** Role of new Immunophenotypic Markers on Prognostic and Overall Survival of Acute Myeloid Leukemia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7. doi:10.1038/s41598-017-00816-2
3. **Kiem Hao T, Van Ha C, Huu Son N, Nhu Hiep P.** Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia: A 10-year retrospective cohort study. *Pediatr Rep*. 2020;12(1):8486. doi:10.4081/pr.2020.8486
4. **Nguyễn Triệu Vân, Nguyễn Anh Trí, Đỗ Trung Phấn.** Giá trị của một số dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán phân loại loxêmi cấp tại Viện Huyết học - Truyền máu. *Học Việt Nam*. Published online 2009:40-45.
5. **Nguyễn Bá Khanh.** Nghiên Cứu Một Số Đặc Điểm Các Dấu Ấn Của Tế Bào Non Ác Tính Trong Bệnh Lơ Xê Mi Cấp Dòng Tủy Tại Viện HHTMTW. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ Nội trú. Trường Đại học Y Hà Nội; 2013.
6. **Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al.** Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(1):42-48. doi:10.5858/2003-127-42-FCOA
7. **Abdulateef NAB, Ismail MM, Aljedani H.** Clinical significance of co-expression of aberrant antigens in acute leukemia: a retrospective cohort study in Makah Al Mukaramah, Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(1):221-227. doi:10.7314/apjcp.2014.15.1.221
8. **Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al.** Optimization of Chemotherapy for Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results of the Medical Research Council AML15 Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27): 3360-3368. doi:10.1200/JCO.2012.47.4874
9. **Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, et al.** Less Toxicity by Optimizing Chemotherapy, but Not by Addition of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia: Results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4499-4506. doi:10.1200/JCO.2006.06.5037

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM Ở BỆNH NHI LƠ XÊ MI CẤP NHIỄM NẤM XÂM LẤN SAU ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT DO VI NẤM CANDIDA VÀ ASPERGILLUS TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Trần Quỳnh Mai¹, Mai Lan¹, Trần Thị Kiều My²,
Tạ Thị Diệu Ngân², Hoàng Thị Hồng², Bùi Thị Vân Nga¹,
Đặng Hoàng Hải¹, Lê Khánh Quỳnh¹

TÓM TẮT.

Nhiễm nấm xâm lấn là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong điều trị lơ xê mi cấp trẻ em. Phát hiện sớm các dấu hiệu, triệu chứng nhiễm nấm để điều trị góp phần nâng cao hiệu quả điều trị. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở bệnh nhi Lơ xê mi (LXM) cấp nhiễm nấm xâm sau điều trị hóa chất lần do vi nấm Candida và Aspergillus. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 99 bệnh nhi LXM cấp nhiễm Candida và Aspergillus xâm lấn sau điều trị hóa chất tại khoa Bệnh máu trẻ em, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2024. **Kết quả:** Phần lớn bệnh nhi nhiễm nấm xâm lấn thuộc nhóm LXM cấp tái phát/ kháng trị (Candida - 48,6%, Aspergillus - 48,3%). Nhóm bệnh nhi nhiễm Candida xâm lấn có tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ban nấm và suy hô hấp cao hơn, 61,4% so với 31% và 65,7% so với 37,9%. Nhóm bệnh nhi nhiễm Aspergillus xâm lấn có tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ran ẩm, ran nõ cao hơn, 48,3% so với 20%. Những sự khác biệt này có ý

nghĩa thống kê với chỉ số $p < 0,05$. Sự khác biệt về tỷ lệ giảm bạch cầu hạt trung tính (BCHTT), giảm BCHTT khi nhiễm nấm, thời gian phục hồi BCHTT, tăng CRP giữa hai nhóm căn nguyên không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ xuất hiện tổn thương kẽ phổi, hang, đông đặc và biểu hiện ở cả 2 bên phổi trên phim X – Quang tim phổi thẳng của nhóm nhiễm Aspergillus cao hơn nhóm nhiễm Candida. **Kết luận:** Nghiên cứu phát hiện sự khác biệt về một số triệu chứng lâm sàng và tỷ lệ xuất hiện tổn thương trên phim X-Quang ở nhóm bệnh nhi nhiễm nấm Candida và Aspergillus. Cần kết hợp yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm trong chẩn đoán phân biệt nhiễm nấm Candida xâm lấn và Aspergillus xâm lấn

Từ khóa: Bệnh nhi, Lơ xê mi (LXM) cấp, nhiễm nấm xâm lấn, Candida, Aspergillus

SUMMARY

CLINICAL, PARACLINICAL FEATURES BETWEEN PEDIATRIC ACUTE LEUKEMIA PATIENTS WITH INVASIVE FUNGAL INFECTION CAUSED BY CANDIDA AND ASPERGILLUS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Invasive fungal infections are one of the leading causes of death in the treatment of pediatric acute leukemia patients. Early detection of signs and symptoms of fungal infection for

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Kiều My

SĐT: 0914551577

Email: trankieumy74@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

treatment contributes to improving treatment effectiveness. **Objectives:** To describe the clinical and paraclinical features between pediatric acute leukemia patients with invasive fungal infection after chemotherapy caused by *Candida* and *Aspergillus* species at the Pediatric department, National Institute of Hematology and Blood transfusion. **Subjects and methods:** Descriptive cross-sectional study on 99 Pediatric acute leukemia patients with invasive fungal infection after chemotherapy caused by *Candida* and *Aspergillus* species at the Pediatric department, National Institute of Hematology and Blood transfusion from 01/2022 to 06/2024. **Results:** Majority of patients had Relapsed/Refractory diseases (*Candida* – 48.6%, *Aspergillus* – 48.3%). Comparison of clinical features between two groups showed that the rate of rash and respiratory distress symptoms in invasive candidiasis group was higher than invasive aspergillosis group (61.4% vs 31% and 65.7% vs 37.9%) but the rate of moist rales was lower (20% vs 48.3%), the differences was statistically significant with $p < 0.05$. The differences in peripheral blood indices and CRPs was not statistically significant. Comparison of features of X – Rays image showed that the rate of interstitial opacities, cavity, consolidation and abnormalities in both lungs in invasive aspergillosis group was higher than invasive candidiasis group. **Conclusion:** The study thoroughly described clinical and paraclinical features of invasive fungal infection of pediatric acute leukemia patients. There were differences in some clinical symptoms and the rate of lesions appearing on X-rays in the group of pediatric patients infected with *Candida* and *Aspergillus* fungi. The incorporation of clinical and paraclinical features in differential diagnosis between invasive candidiasis and invasive aspergillosis is essential in the clinical setting.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhi LXM cấp là đối tượng có nguy cơ cao nhiễm nấm xâm lấn và đây cũng một trong những nguyên nhân gây tử vong ở nhóm bệnh này. Theo nghiên cứu của tác giả Sezgin (2021), có 121/307 (39,4%) bệnh nhi LXM nhiễm nấm xâm lấn chiếm, trong đó *Candida* và *Aspergillus* được ghi nhận là 2 căn nguyên thường gặp với tỷ lệ tương ứng là 13,4% và 81,9%, các chủng nấm khác chỉ chiếm 4,8%¹. Bệnh cảnh lâm sàng của nhiễm nấm xâm lấn thường phức tạp, khó nhận biết do phải phân biệt và loại trừ với các căn nguyên khác, dẫn đến chậm trễ trong điều trị. Để giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm thông tin trong chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *So sánh đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở bệnh nhi LXM cấp nhiễm nấm xâm lấn sau điều trị hóa chất do vi nấm Candida và Aspergillus tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2022 – 2024.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 99 bệnh nhi LXM cấp được chẩn đoán nhiễm *Candida* và *Aspergillus* xâm lấn sau điều trị hóa chất tại Khoa Bệnh máu trẻ em, Viện Huyết học – Truyền máu – Trung ương từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2024, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn sau: (1) Bệnh nhi < 16 tuổi, (2) chẩn đoán LXM cấp theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2016², (3) Bệnh nhi sau điều trị hóa chất, được chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn theo tiêu chuẩn của EORTC/MSG 2008³ và “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn” của Bộ y tế năm 2021; tiêu chuẩn loại trừ: (1) bệnh nhi nhiễm nấm xâm lấn trước điều trị hóa chất, (2) có đồng nhiễm vi khuẩn khác, (3) bệnh nhi có kèm theo bệnh lý di truyền, bẩm sinh, (4) bệnh

nhi không đồng ý tham gia nghiên cứu và/hoặc thiếu thông tin trong bệnh án nghiên cứu. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang. Số liệu được thu thập và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

Quy trình nghiên cứu bao gồm: (1) Lấy danh sách tất cả bệnh nhi thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, (2) Thu thập các bệnh án đủ tiêu chuẩn và thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu. (3) So sánh giữa 2 nhóm căn nguyên Candida và Aspergillus về một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm.

Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của hội đồng đạo đức Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Mọi thông tin cá

nhân về đối tượng nghiên cứu được bảo mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 99 bệnh nhi LXM cấp điều trị hóa chất được chẩn đoán xác định nhiễm Candida và Aspergillus xâm lấn, nhóm nhiễm Candida chiếm đa số với 70 bệnh nhi (70,7%) và nhóm nhiễm Aspergillus chiếm 29,3% với 29 bệnh nhi. Tiến hành mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm hai nhóm bệnh nhi nhiễm Candida và Aspergillus, chúng tôi thu được kết quả như sau:

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhi nhiễm Candida xâm lấn và nhóm bệnh nhi nhiễm Aspergillus xâm lấn

Yếu tố liên quan		Candida (70 bệnh nhi)	Aspergillus (29 bệnh nhi)	Chỉ số p
Nhóm tuổi	< 10 tuổi	44,3%	55,2%	0,38
	≥ 10 tuổi	55,7%	44,8%	
Tình trạng bệnh nền	LXM cấp dòng tủy mới chẩn đoán	35,7%	24,1%	1
	LXM cấp dòng Lympho mới chẩn đoán	15,7%	27,6%	
	Tái phát/ kháng trị	48,6%	48,3%	
Giới tính	Nam	58,6%	48,3%	0,38
	Nữ	41,4%	51,5%	

Sự khác biệt về nhóm tuổi, giới tính và tình trạng bệnh nền giữa nhóm bệnh nhi nhiễm Candida xâm lấn và nhóm bệnh nhi nhiễm Aspergillus xâm lấn không có ý nghĩa thống kê với chỉ số $p > 0,05$.

Bảng 3.2: Một số triệu chứng lâm sàng giữa nhóm bệnh nhi nhiễm Candida xâm lấn và nhóm bệnh nhi nhiễm Aspergillus xâm lấn

Triệu chứng	Candida (70 bệnh nhi)	Aspergillus (29 bệnh nhi)	Chỉ số p
Sốt không đáp ứng với điều trị kháng sinh phổ rộng	100%	100%	1
Ban nấm	61,4%	31%	0,006
Đau vùng hàm mặt	2,9%	0%	1
Ho đờm	95,7%	96,6%	0,847
Đau tức ngực	47,1%	31%	0,14
Ran ẩm, ran nổ	20%	48,3%	0,004
Suy hô hấp	65,7%	37,9%	0,011

Nhóm bệnh nhi nhiễm Candida xâm lấn có tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ban nấm và suy hô hấp cao hơn, (61,4% so với 31%) và (65,7% so với 37,9%). Nhóm bệnh nhi nhiễm Aspergillus xâm lấn có tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ran ẩm, ran nổ cao hơn (48,3% so với 20%). Những sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với chỉ số $p < 0,05$.

Bảng 3.3: Sự thay đổi một số chỉ số huyết học và sinh hóa giữa nhóm bệnh nhi nhiễm Candida xâm lấn và nhóm bệnh nhi nhiễm Aspergillus xâm lấn

Chỉ số	Đơn vị	Candida (70 bệnh nhi)	Aspergillus (29 bệnh nhi)	Chỉ số p
Trung vị BCHTT khi vào viện	G/L	8,66 (0,32 – 487)	8,16 (1,29 – 268,4)	0,948
Trung vị BCHTT khi sốt giảm BCH	G/L	0,02 (0 – 0,83)	0,04 (0 – 0,7)	0,18
Trung vị BCHTT khi chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn	G/L	0,01 (0 – 2,91)	0,07 (0 – 10,6)	0,02
Tỷ lệ giảm BCHTT độ 4 khi chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn	%	98,6%	79,3%	0,002
Tỷ lệ hồi phục BCHTT	%	64,3%	62,1%	0,835
Trung vị thời gian phục hồi BCHTT	Ngày	18 (9 – 45)	21 (7 – 36)	0,72
Tỷ lệ tăng chỉ số CRP-hs	%	100%	100%	1

Trung vị chỉ số BCHTT của nhóm bệnh nhi nhiễm Candida xâm lấn và nhóm bệnh nhi nhiễm Aspergillus xâm lấn khi được chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn tương ứng là 0,01 và 0,07. Tỷ lệ bệnh nhi giảm BCHTT độ 4 khi được chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn

ở nhóm nhiễm Candida xâm lấn cao hơn nhóm nhiễm Aspergillus xâm lấn, 98,6% so với 79,3%. Những sự biệt này có ý nghĩa thống kê với chỉ số $p < 0,05$. Tất cả bệnh nhi không phục hồi BCHTT đều tử vong.

Bảng 3.4: Đặc điểm hình ảnh tổn thương trên phim chụp X – Quang tìm phổi thẳng giữa nhóm bệnh nhi nhiễm Candida xâm lấn và nhóm bệnh nhi nhiễm Aspergillus xâm lấn

Hình ảnh tổn thương	Candida (70 bệnh nhi)	Aspergillus (29 bệnh nhi)	Chỉ số p
Kẽ phổi	1,4%	17,2%	0,008
Kính mờ	4,3%	10,3%	0,35
Nốt mờ	17,1%	20,7%	0,67
Tràn dịch màng phổi	5,7%	13,8%	0,18
Tràn khí màng phổi	0%	0%	1
Hang	0%	10,3%	0,023
Đông đặc	14,3%	44,8%	0,001
Halo – signs	0%	3,4%	0,293
Tổn thương xuất hiện ở cả 2 phổi	18,6%	44,8%	0,007

Tỷ lệ xuất hiện hình ảnh tổn thương kẽ phổi, hang, đông đặc và biểu hiện ở cả 2 bên

phổi của nhóm nhiễm nấm Aspergillus cao hơn nhóm nhiễm Candida xâm lấn, với tỷ lệ

tương ứng là 17,2% so với 1,4%, 10,3% so với 0%, 44,8% so với 14,3% và 44,8% so với 18,6%. Những sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với chỉ số $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm nhiễm Candida chiếm đa số với 70 bệnh nhi (70,7%) và nhóm nhiễm Aspergillus chiếm 29,3% với 29 bệnh nhi. Nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cho thấy căn nguyên thường gặp nhiễm nấm xâm lấn do nhiễm Candida. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả: Nguyễn Thị Thu Hằng và cộng sự (2022) – 63,3%, tác giả Lin và cộng sự (2018) 59,1%, tác giả Olivier và cộng sự (2021)⁴⁻⁶. Trong nghiên cứu của tác giả Pagano và cộng sự (2006), trên 11802 bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính được chẩn đoán nhiễm nấm men xâm lấn, 91% có kết quả nuôi cấy dương tính với các chủng nấm Candida⁷.

Trong số 99 bệnh nhi nghiên cứu, phần lớn bệnh nhi nhiễm nấm xâm lấn thuộc nhóm LXM cấp tái phát/ kháng trị (Candida - 48,6%, Aspergillus - 48,3%), số còn lại thuộc nhóm LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho mới chẩn đoán (bảng 3.1). Tất cả bệnh nhi thuộc nhóm tái phát/ kháng trị đều thuộc nhóm có nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn cao, điều trị phác đồ hóa chất có cường độ mạnh, thời gian giảm BCHTT kéo dài. Kết quả này có tự tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Pagano (2006), trong số các bệnh nhân nhiễm Candida xâm lấn, tỷ lệ bệnh nhân mắc LXM cấp dòng tủy cao gấp 6

lần số bệnh nhân LXM cấp dòng Lympho⁷. Trong nghiên cứu của tác giả Lin và cộng sự (2016) tại Đài Loan, tỷ lệ bệnh nhi nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân LXM cấp tái phát/kháng trị chiếm tỷ lệ 35,6%⁵.

Khi tiến hành so sánh về tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng sốt, ban nấm, đau vùng mặt, ho đờm, khó thở, đau tức ngực, rales ẩm, rales nổ giữa hai nhóm căn nguyên Candida và Aspergillus: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ xuất hiện tổn thương ban nấm trên nhóm Candida (61,4%) so với nhóm Aspergillus (31%), triệu chứng rales ẩm, rales nổ trên nhóm Aspergillus (48,3%) so với nhóm Candida (20%) (bảng 3.2). Các kết quả là phù hợp bởi các bệnh nhi nhiễm nấm candida đều có kết quả cấy máu dương tính, triệu chứng bệnh nhi thường không điển hình, các triệu chứng sớm giống nhiễm khuẩn huyết và cấy các bệnh phẩm thường chỉ có thể dương tính vào cuối quá trình nhiễm trùng. Trong khi đó các triệu chứng nhiễm Aspergillus thường biểu hiện đường hô hấp, thường gặp nhất là ho đờm (96,6%), rales ở phổi (48,3%) và suy hô hấp (37,9%). Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hằng và cộng sự (2022): triệu chứng ho và rales phổi chiếm tỷ lệ cao, 72,5% và 77,5%⁶. Trong nghiên cứu của tác giả Nucci và cộng sự (2013) trên 42 bệnh nhân chẩn đoán nhiễm nấm Aspergillus xâm lấn, triệu chứng gặp nhiều nhất là sốt (64%) và ho (73%)⁸.

Khi tiến hành so sánh về sự thay đổi chỉ số BCHTT và CRP-hs giữa hai nhóm căn nguyên Candida và Aspergillus (bảng 3.3), chúng tôi ghi nhận các giá trị $p > 0,05$. Do đó

các có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm căn nguyên trên khi so sánh một số chỉ số huyết học, sinh hóa. BCHTT giảm nặng trên 72h là yếu tố nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn³.

Khi so sánh tỷ lệ xuất hiện các tổn thương phổi trên X – Quang tim phổi thẳng giữa hai nhóm căn nguyên *Candida* và *Aspergillus* (bảng 3.4), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ xuất hiện tổn thương dạng kẽ (*Aspergillus* 17,2%, *Candida* 1,4%), dạng hang (*Aspergillus* 10,3%, *Candida* 0%), đông đặc (*Aspergillus* 44,8%, *Candida* 14,3%), tổn thương hai bên phổi (*Aspergillus* 44,8%, *Candida* 18,6%). Tổn thương phổi ở bệnh nhi nhiễm *Aspergillus* xâm lấn hay gặp hơn ở bệnh nhi nhiễm *Candida* xâm lấn. Theo tác giả Kousha và cộng sự, tổn thương thường gặp nhất là: nốt mờ (67%), kính mờ (56%), đông đặc (44%)⁹. Trong nghiên cứu của tác giả Cornillet và cộng sự, tổn thương gặp nhiều nhất là đông đặc (53%), nốt mờ (44%), hang (21%), kính mờ (30%), Halo – sign (6%); riêng với bệnh nhân giảm BCHTT, tổn thương hay gặp là: đông đặc (62%), nốt mờ (43%), hang (19%), kính mờ (36%) và Halo – sign (9.5%)¹⁰.

V. KẾT LUẬN

Phần lớn bệnh nhi nhiễm nấm xâm lấn thuộc nhóm LXM cấp tái phát/ kháng trị (*Candida* - 48,6%, *Aspergillus* - 48,3%). Nhóm bệnh nhi nhiễm *Candida* xâm lấn có tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ban nấm và suy hô hấp cao hơn, 61,4% so với 31% và 65,7% so với 37,9%. Nhóm bệnh nhi nhiễm

Aspergillus xâm lấn có tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ran ẩm, ran nổ cao hơn, 48,3% so với 20%. Sự khác biệt về tỷ lệ giảm bạch cầu hạt trung tính (BCHTT), giảm BCHTT khi nhiễm nấm, thời gian phục hồi BCHTT, tăng CRP giữa hai nhóm căn nguyên không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ xuất hiện tổn thương kẽ phổi, hang, đông đặc và biểu hiện ở cả 2 bên phổi trên phim X – Quang tim phổi thẳng của nhóm nhiễm *Aspergillus* cao hơn nhóm nhiễm *Candida*.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần kết hợp yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm trong chẩn đoán phân biệt nhiễm nấm *Candida* xâm lấn và *Aspergillus* xâm lấn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sezgin Evim M, Tüfekçi Ö, Baytan B, et al.** Invasive Fungal Infections in Children with Leukemia: The Clinical Features and Prognosis. *Turk J Hematol*. Published online November 18, 2021. doi:10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0203
2. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
3. **De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al.** Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

- (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-1821. doi:10.1086/588660
4. **Olivier-Gougenheim L, Rama N, Dupont D, et al.** Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Children: Novel Insight Following a National Study. *J Pediatr*. 2021;236: 204-210. doi:10.1016/j.jpeds.2021.05.016
 5. **Lin GL, Chang HH, Lu CY, et al.** Clinical characteristics and outcome of invasive fungal infections in pediatric acute myeloid leukemia patients in a medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(2): 251-259. doi:10.1016/j.jmii.2016.08.011
 6. **Nguyễn Thị Thu Hằng** (2022): “Đặc Điểm Nhiễm Nấm và Một Số Yếu Tố Liên Quan ở Bệnh Nhân Lơ Xê Mi Cấp Tại Việt Huyết Học - Truyền Máu Trung Ương Giai Đoạn 2019 - 2021” Luận Án Tốt Nghiệp Thạc Sĩ y Học.
 7. **Pagano L, Caira M, Candoni A, et al.** The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-1075.
 8. **Nucci M, Garnica M, Gloria AB, et al.** Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(8): 745-751. doi:10.1111/1469-0691.12002
 9. **Kousha M, Tadi R, Soubani AO.** Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):156-174. doi: 10.1183/09059180.00001011
 10. **Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al.** Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. *Clin Infect Dis*. 2006;43(5):577-584. doi:10.1086/505870

XÂY DỰNG DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC TẠI KHOA GHEP TẾ BÀO GỐC VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Phạm Minh Tuấn¹, Bạch Quốc Khánh¹, Nguyễn Hà Thanh¹,
Vũ Đức Bình¹, Vũ Duy Hồng¹, Võ Thị Thanh Bình¹,
Trần Thị Thu Hà¹, Lê Phương Thảo¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mục tiêu 1. Xây dựng Danh mục tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép tế bào gốc (TBG). Mục tiêu 2. Xây dựng Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG. **Đối tượng và phương pháp:** Cắt ngang, hồi cứu. Xây dựng danh mục tương tác thuốc dựa vào danh mục thuốc sử dụng tại khoa Ghép TBG và thông qua ý kiến đồng thuận bác sĩ (BS) về danh mục tương tác thuốc chống chỉ định bổ sung và nghiêm trọng. Sau đó xây dựng danh mục tương tác thuốc thường gặp thông qua rà soát những đơn thuốc lưu trữ trong phần mềm quản lý tại khoa Dược và khoa Ghép TBG từ 1/1/2022 đến 31/12/2022. Tất cả 33.489 đơn thuốc được rà soát để kiểm tra sự xuất hiện các tương tác thuốc nằm trong danh sách cần chú ý đã được xây dựng. Nhóm nghiên cứu đồng thuận các cặp tương tác thuốc có tỷ lệ xuất hiện tương tác $\geq 0,5\%$ trên tổng số đơn được đưa vào danh mục tương tác thuốc thường gặp. **Kết**

quả và kết luận: Xây dựng được 150 cặp tương tác thuốc tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG và 35 cặp tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG. Nhóm kháng sinh, kháng nấm được sử dụng nhiều và có tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc cao nhất. Macrolide và fluoroquinolone có nguy cơ xuất hiện tương tác thuốc nhiều hơn so với các nhóm kháng sinh khác. Phần lớn các tương tác có ý nghĩa lâm sàng đều có đặc tính dược động học, liên quan đến các enzyme chuyển hóa thuốc ở gan. Các hậu quả do tương tác thuốc thường gặp là kéo dài khoảng QT, tăng độc tính của thuốc, tăng nồng độ thuốc.

Từ khóa: tương tác thuốc, ghép TBG, thường gặp

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A DRUG INTERACTION DIRECTORY AT THE STEM CELL TRANSPLANTATION DEPARTMENT, NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objectives: Objective 1. Develop a list of drug interactions that need attention and how to handle them in clinical practice at the Stem Cell Transplantation Department. Objective 2. Develop a list of common drug interactions in

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Minh Tuấn

SĐT: 0945.656.125

Email: minhluan.hup@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

clinical practice at the Stem Cell Transplantation Department. **Subjects and methods:** Cross-sectional, retrospective. Develop a list of drug interactions based on the list of drugs used at the Stem Cell Transplantation Department and through obtaining doctors' consensus on the list of additional contraindicated and serious drug interactions. Then, develop a list of common drug interactions by reviewing prescriptions stored in the management software at the Pharmacy Department and the Stem Cell Transplantation Department from 1/1/2022 to 31/12/2022. All 33,489 prescriptions were reviewed to check for the presence of drug interactions on the list of drug interactions that need attention that was developed. The research group agreed that drug interaction pairs with an interaction rate $\geq 0.5\%$ of the total number of prescriptions were included in the list of common drug interactions. **Results and conclusions:** 150 drug interaction pairs that need attention and how to handle them in clinical practice at the Stem Cell Transplantation Department and 35 common drug interaction pairs in clinical practice at the Stem Cell Transplantation Department were developed. Antibiotics and antifungal drugs are widely used and have the highest rate of drug interactions. Macrolide and fluoroquinolone antibiotics had a much higher risk of drug interactions than other antibiotic groups. Most of

the clinically significant interactions had pharmacokinetic properties, related to drug metabolizing enzymes in the liver. Common consequences of drug interactions were prolongation of the QT interval, increased drug toxicity, and increased drug concentrations.

Keywords: drug interactions, stem cell transplantation, common

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

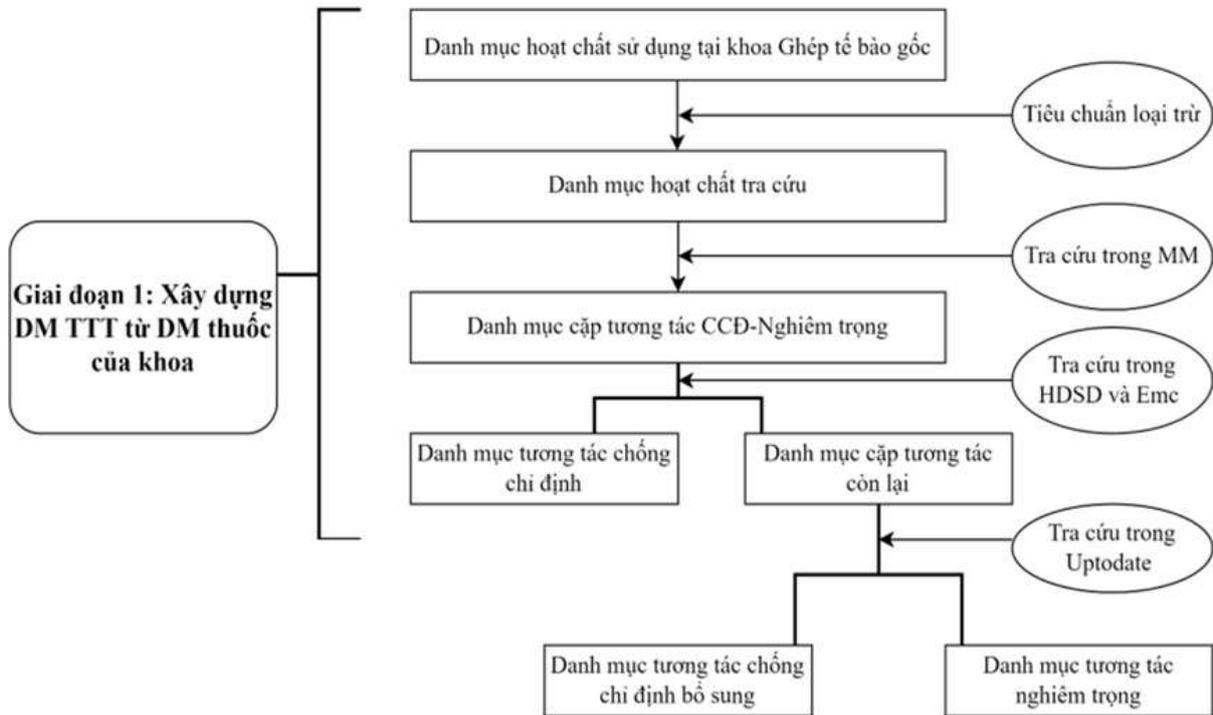
Tương tác thuốc là vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng và là một trong những nguyên nhân gây ra các biến cố bất lợi của thuốc, ảnh hưởng đến kết quả điều trị. BN tại khoa Ghép TBG thường được chăm sóc đặc biệt và sử dụng nhiều thuốc do đó có nguy cơ gặp tương tác thuốc bao gồm tương tác thuốc - thức ăn, thuốc - xét nghiệm, thuốc - bệnh và đặc biệt là tương tác thuốc - thuốc. Điều này dẫn đến cần một danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng khi kê đơn điều trị. Vì vậy, nhóm nghiên cứu triển khai đề tài với hai mục tiêu sau:

1. Xây dựng Danh mục tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG.

2. Xây dựng Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG.

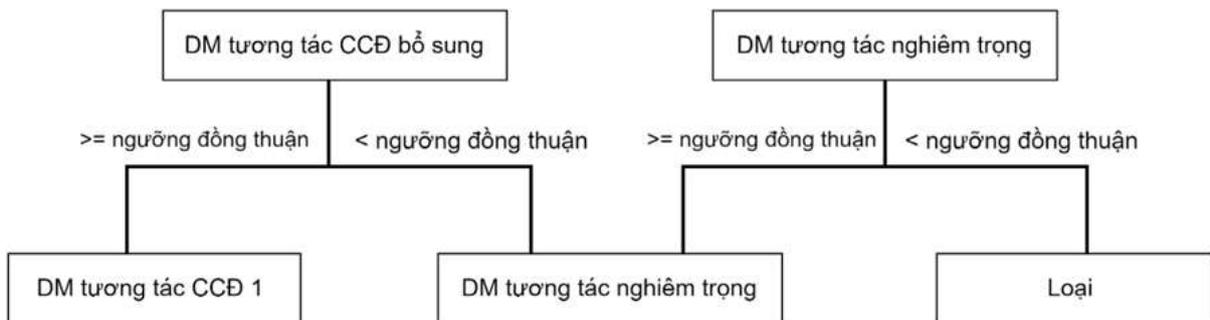
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mục tiêu 1: Xây dựng Danh mục tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG Viện huyết học – Truyền máu Trung ương



MM: Micromedex 2.0, Emc: Thông tin sản phẩm trên trang www.medicines.org.uk, HDSĐ: Tờ hướng dẫn sử dụng được phê duyệt tại Việt Nam

Giai đoạn 2: Lấy ý kiến đồng thuận

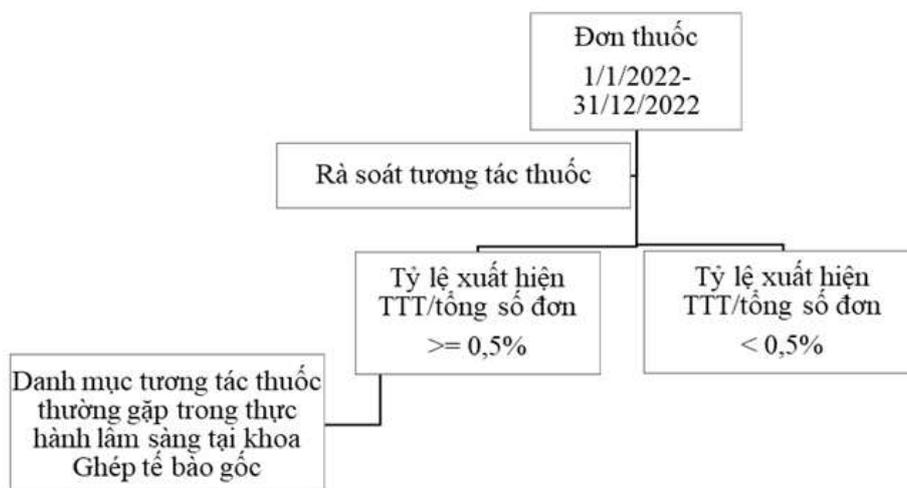


Mục tiêu 2: Xây dựng Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả 33489 đơn thuốc lưu trữ trong phần mềm quản lý tại khoa Dược và khoa Ghép TBG từ 1/1/2022 đến 31/12/2022.

Phương pháp nghiên cứu



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Mục tiêu 1: Xây dựng Danh mục tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG

Giai đoạn 1: Xây dựng danh mục tương tác thuốc từ danh mục thuốc sử dụng tại khoa Ghép TBG

- Danh mục hoạt chất tra cứu: 178 hoạt chất

- Danh mục các cặp tương tác chống chỉ định: 4 cặp
- Danh mục các cặp tương tác chống chỉ định bổ sung: 1 cặp
- Danh mục các cặp tương tác nghiêm trọng: 286 cặp

Giai đoạn 2: Lấy ý kiến đồng thuận của BS về danh mục tương tác thuốc chống chỉ định bổ sung và nghiêm trọng

Bảng 8. Kết quả xin đồng thuận về ngưỡng đồng thuận trong nghiên cứu

Ý kiến BS	Ngưỡng đồng thuận			Tổng
	> 50% (3/5) BS)	> 70% (4/5) BS)	Khác	
Đồng ý	100%	0%	0%	100%
Không đồng ý	0%	100%	0%	100%

Sau khi thống kê ý kiến đồng thuận của BS, chúng tôi đưa ra danh mục tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG gồm:

- Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định: 5 cặp
- Danh mục tương tác thuốc nghiêm trọng: 150 cặp

Mục tiêu 2: Xây dựng Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG.

Kết quả về tỷ lệ xuất hiện các cặp tương tác thuốc

Đối với danh mục tương tác chống chỉ định, kết quả không có cặp tương tác nào xuất hiện. Đối với tương tác nghiêm trọng cặp tương tác xuất hiện nhiều nhất là levofloxacin - fluconazol (14%). Trong đó nhóm nghiên cứu thống kê 10 cặp tương tác xuất hiện nhiều nhất, kết quả trình bày trong bảng sau:

Bảng 9. 10 cặp tương tác thuốc nghiêm trọng có tỷ lệ xuất hiện nhiều nhất

STT	Tên hoạt chất 1	Tên hoạt chất 2	Số lần xuất hiện	Tỷ lệ xuất hiện/Tổng TTT (N=37473) (%)	Tỷ lệ xuất hiện/Tổng số đơn (N=33489) (%)
1	levofloxacin	fluconazol	5244	13,99	15,66
2	dexamethason	levofloxacin	2376	6,34	7,09
3	ciprofloxacin	fluconazol	2070	5,52	6,18
4	ondansetron	fluconazol	1902	5,08	5,68
5	dexamethason	thalidomid	1496	3,99	4,47
6	levofloxacin	methyl_prednisolon	1456	3,89	4,35
7	furosemid	amikacin	1034	2,76	3,09
8	tacrolimus	esomeprazol	1016	2,71	3,03
9	ondansetron	levofloxacin	926	2,47	2,77
10	ciclosporin	fluconazol	854	2,28	2,55

Kết quả về tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc theo hậu quả của tương tác

Bảng 0. Kết quả về tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc theo hậu quả của tương tác

STT	Hậu quả	Số lần xuất hiện	Tỷ lệ* xuất hiện/Tổng TTT (N=37473) (%)	Tỷ lệ* xuất hiện/Tổng số đơn (N=33489) (%)
1	Kéo dài khoảng QT	14696	39,22	43,88
2	Tăng độc tính	10672	28,48	31,87
3	Tăng nồng độ thuốc	5074	13,54	15,15
4	Không có thông tin	2321	6,19	6,93
5	Giảm nồng độ thuốc	2228	5,95	6,65
6	Tăng độc thận	1494	3,99	4,46
7	Tăng tác dụng	334	0,89	1,00
8	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin	194	0,52	0,58
9	Tạo tử	168	0,45	0,50
10	Giảm tác dụng	110	0,29	0,33
11	Giảm tác dụng, giảm nồng độ thuốc	82	0,22	0,24
12	Tăng nguy cơ cơ giât	40	0,11	0,12
13	Tăng hội chứng serotonin	22	0,06	0,07
14	Tăng độc gan	20	0,05	0,06
15	Độc tính trên thận và độc tính trên tai	18	0,05	0,05

*Tỷ lệ có ý nghĩa $\geq 0,05\%$

Kết quả về tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc theo nhóm dược lý

Bảng 10. Kết quả về tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc theo nhóm dược lý

Nhóm dược lý 1	Nhóm dược lý 2	Số lần xuất hiện	Tỷ lệ xuất hiện/Tổng TTT (N=37473) (%)	Tỷ lệ xuất hiện/Số đơn (N=33489) (%)
Thuốc kháng sinh	Thuốc khác	16074	42,89	48,00
Thuốc kháng nấm	Thuốc khác	8514	22,72	25,42
Thuốc khác	Thuốc khác	7418	19,80	22,15
Thuốc kháng nấm	Thuốc kháng sinh	6352	16,95	18,97
Thuốc điều hoà miễn dịch	Thuốc khác	5214	13,91	15,57
Thuốc ung thư	Thuốc khác	4342	11,59	12,97
Thuốc điều hoà miễn dịch	Thuốc kháng nấm	1728	4,61	5,16
Thuốc điều hoà miễn dịch	Thuốc kháng sinh	1380	3,68	4,12
Thuốc kháng nấm	Thuốc ung thư	1182	3,15	3,53
Thuốc kháng sinh	Thuốc kháng sinh	794	2,12	2,37
Thuốc kháng sinh	Thuốc kháng virus	320	0,85	0,96
Thuốc kháng sinh	Thuốc ung thư	272	0,73	0,81
Thuốc khác	Thuốc kháng virus	188	0,50	0,56
Thuốc ung thư	Thuốc ung thư	178	0,48	0,53
Thuốc kích tế bào máu	Thuốc khác	152	0,41	0,45
Thuốc điều hoà miễn dịch	Thuốc kháng virus	120	0,32	0,36
Thuốc điều hoà miễn dịch	Thuốc ung thư	108	0,29	0,32
Thuốc kháng virus	Thuốc kháng nấm	78	0,21	0,23
Thuốc kích tế bào máu	Thuốc ung thư	40	0,11	0,12
Thuốc kháng virus	Thuốc kháng virus	38	0,10	0,11
Thuốc điều hoà miễn dịch	Thuốc điều hoà miễn dịch	8	0,02	0,02
Thuốc kháng nấm	Thuốc kháng nấm	3	<0,01	<0,01

IV. BÀN LUẬN

Mục tiêu 1: Xây dựng Danh mục tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG

Phương pháp xây dựng Danh mục của chúng tôi tương đồng với phương pháp trong nghiên cứu Vũ Thị Trinh năm 2017 tại Bệnh viện Lão khoa trung ương xây dựng danh mục tương tác từ danh mục thuốc bệnh viện gồm 292 hoạt chất [6] và nghiên cứu

của Lê Thị Phương Thảo tại Khoa khám bệnh cán bộ - Bệnh viện Trung ương quân đội 108 đưa ra Danh mục này gồm 55 cặp, trong đó: danh mục các cặp tương tác chống chỉ định (19 cặp) và danh mục các cặp tương tác nghiêm trọng (36 cặp) [4]. Có sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi là chúng tôi dựa trên sự đồng thuận về mức độ “nặng” trong 2 CSDL: MM và Uptodate [8] trong khi đó 2 nghiên cứu trên dựa trên sự đồng thuận về mức độ “nặng” trong 2 CSDL: MM

và DIF [7].

Do thời gian nghiên cứu hạn chế, việc xây dựng danh mục theo quy trình Delphi nhiều vòng khó có thể thực hiện. Sau khi trao đổi và thống nhất với các BS trong khoa Ghép TBG, nhóm nghiên cứu đã họp và thống nhất sẽ xin ý kiến về một ngưỡng đồng thuận (tỷ lệ số BS đồng ý/ tổng số BS trong khoa) là $\geq 50\%$. Nếu số BS đồng ý $< 50\%$, cặp tương tác đó sẽ được rút khỏi danh sách cuối cùng.

Chúng tôi xây dựng Danh mục gồm 155 cặp và được chia thành 2 phần: danh mục các cặp tương tác chống chỉ định (5 cặp) và danh mục các cặp tương tác nghiêm trọng (150 cặp). Chúng tôi nhận thấy danh mục có số lượng cặp tương tác lớn hơn so với các nghiên cứu trước đây. Có thể giải thích sự khác biệt như sau: thứ nhất về đặc điểm BN khoa Ghép TBG rất phức tạp, BN được sử dụng rất nhiều thuốc trong đó có nhiều nhóm thuốc có khoảng điều trị hẹp như nhóm thuốc ức chế miễn dịch, nhóm thuốc ung thư nên việc theo dõi, giám sát tương tác thuốc cần được quản lý chặt chẽ không chỉ đối với các tương tác thuốc chống chỉ định mà còn các tương tác thuốc nghiêm trọng tiềm tàng có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị của BN. Thứ hai, ứng dụng công nghệ thông tin vào việc tích hợp danh mục tương tác thuốc giúp không bị bỏ sót bất kì tương tác thuốc có ý nghĩa nào.

Mục tiêu 2: Xây dựng Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG

Bàn luận về Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG

Để xây dựng Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG từ 1/1/2022 đến 31/12/2022,

tổng cộng có 33489 đơn thuốc được đưa vào rà soát, với sự hỗ trợ của phần mềm Navicat để thống kê được các cặp tương tác xuất hiện trong đơn và số lần xuất hiện của các cặp tương tác.

Tác giả Lê Huy Dương (2017) đã xây dựng danh mục thực tế từ những cặp tương tác có tần suất xuất hiện $\geq 1\%$ trên tổng số bệnh án nội trú [3]. Nghiên cứu của Hoàng Văn Hà và cộng sự (2012) đã chỉ ra tần suất gặp 25 cặp tương tác trong đơn kê ngoại trú bảo hiểm y tế tại bệnh viện Thanh Nhàn là 0,059% [2]. Sau khi tham khảo các nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu đã đồng thuận sử dụng tần suất $\geq 0,5\%$ tổng số đơn để xây dựng danh mục tương tác từ rà soát đơn kê.

Từ đó, nhóm nghiên cứu đã xây dựng Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG gồm 35 cặp tương tác có tần suất xuất hiện $\geq 0,5\%$ tổng số đơn.

Bàn luận về tỷ lệ xuất hiện các cặp tương tác thuốc theo nhóm dược lí

• Nhóm thuốc kháng sinh

Kết quả rà soát về tương tác của các thuốc kháng sinh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của một số các nghiên cứu trên thế giới trên đối tượng BN ghép TBG.

Cơ chế chính của các tương tác giữa kháng sinh và các thuốc chuyển hóa khác bởi cùng các cytochrome (CYP3A4 và CYP2C9) đã được ghi nhận qua rà soát tương tác thuốc. BN dùng fluoroquinolone nên được theo dõi kéo dài khoảng QT khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế chuyển hóa (như azole, foscarnet, v.v.) và tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này [9].

Điều trị và dự phòng kết hợp fluoroquinolone-azole là phổ biến ở nhóm BN huyết học với mục tiêu làm giảm nhiễm

trùng do vi khuẩn và nấm, các khuyến nghị sử dụng đã được đưa vào hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ về việc sử dụng thuốc kháng khuẩn ở BN ung thư giảm bạch cầu và hướng dẫn của Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia về phòng ngừa và điều trị các bệnh nhiễm trùng liên quan đến ung thư. Tuy nhiên, cả hai loại thuốc này đều có khả năng kéo dài khoảng QTc và tăng nguy cơ xoắn đỉnh (TdP), với các đợt TdP được báo cáo với cả azole và fluoroquinolones [10].

Nguy cơ kéo dài khoảng QTc và tác dụng phụ ở BN huyết học sử dụng liệu pháp kết hợp fluoroquinolone và azole chưa được xác định rõ ràng. Mặc dù người ta biết rằng cả hai nhóm thuốc đều có liên quan đến việc kéo dài QTc và xoắn đỉnh, nhưng vẫn chưa hiểu rõ mức độ kết hợp có thể làm tăng khoảng QTc trong nhóm đối tượng này hoặc liệu sự kết hợp này có làm tăng nguy cơ tác dụng phụ hay không [10]. Do đó cần thực hiện các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá hiệu quả của phác đồ phối hợp (fluoroquinolones và azoles) trên khoảng QTc trong quần thể huyết học.

Một nghiên cứu của John D. Zeul đã chứng minh rằng sự kết hợp giữa fluoroquinolone và thuốc chống nấm azole có liên quan đến việc tăng khoảng QTc so với ban đầu ở BN ghép TBG. Gần 25% BN được xác định là có thay đổi khoảng QTc có ý nghĩa lâm sàng có thể dẫn đến TdP. Vì vậy, làm ECG sau khi bắt đầu điều trị kết hợp fluoroquinolone-azole nên được xem xét nếu các yếu tố kéo dài QTc góp phần khác cũng thường xuất hiện, bao gồm hạ kali máu và bệnh cơ tim [10].

Carbapenem (ertapenem, imipenem và meropenem) có thể làm giảm nồng độ valproate trong huyết tương, dẫn đến mất tác

dụng bảo vệ chống lại cơn động kinh [9].

Aminoglycoside gây độc cho thận và việc sử dụng đồng thời với các thuốc khác thuốc gây độc cho thận (như cyclosporine A hoặc amphotericin B) làm gia tăng gánh nặng với thận, do đó theo dõi chặt chẽ độ thanh thải creatinine là bắt buộc ở những BN này [9].

• Nhóm thuốc kháng nấm

Trong nhóm kháng nấm thì fluconazol có tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc cao nhất. Chủ yếu các tương tác thuốc ghi nhận được tương tác thuốc giữa nhóm kháng nấm và nhóm kháng sinh quinolon. Điều này có thể giải thích do fluconazol và nhóm quinolon nằm trong phác đồ dự phòng nhiễm khuẩn trên BN huyết học và đối tượng BN sốt giảm bạch cầu hạt trung tính [1].

Các azole khác nhau về xu hướng gây ra tương tác thuốc, do đặc điểm riêng của quá trình trao đổi chất và sự đa dạng của ái lực với các isoenzym CYP, CYP3A4 là ái lực mạnh nhất liên quan. Fluconazol xuất hiện ở nhiều tương tác thuốc vì nó được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4, và isoenzym CYP2C9 bị ức chế bởi fluconazol. Ngoài ra, fluconazol có thể ảnh hưởng đến corticosteroid, estrogen, oxycodone, fentanyl và methadone nhưng những tương tác này không được ghi nhận cụ thể ở BN ghép TBG. Itraconazol cũng được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym CYP3A4. Tương tự, itraconazol tương tác với một số thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporine, tacrolimus, v.v.) và thuốc ung thư. Mặc dù itraconazol làm tăng nồng độ terfenadine trong huyết tương, astemizole, felodipin, benzodiazepin và cisapride, trong khi mặt khác, các chất cảm ứng CYP3A4, như carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, isoniazid, rifampin hoặc rifabutin làm giảm nồng độ itraconazol

trong huyết tương. Nhóm kháng nấm enchinocandin có ít tương tác thuốc hơn do caspofungin không được chuyển hóa qua CYP450 và do đó ít gây ra tương tác thuốc. Liều lượng của caspofungin nên điều chỉnh khi dùng chung với dexamethasone hoặc phenytoin. [9] Các thuốc nhóm azol khi dùng cùng các thuốc nhóm chống nôn làm kéo dài khoảng QTs do đó cần có các biện pháp theo dõi, phát hiện và xử trí phù hợp [11].

• *Nhóm thuốc điều hòa miễn dịch*

Theo thông kê, cặp thalidomide-dexamethason xuất hiện tương tác thuốc nhiều nhất tuy nhiên sự kết hợp này vẫn nằm trong nhiều phác đồ điều trị các bệnh lý huyết học do lợi ích lớn hơn nhiều so với nguy cơ [1].

Chuyển hóa cyclosporine A (CsA) và tacrolimus chủ yếu đi qua CYP3A4. Cả hai đều là chất nền CYP3A4 và là chất ức chế, cũng như cơ chất của P-glycoprotein (P-gp), vì vậy tương tác thuốc của chúng tương tự nhau. Sự khác biệt có thể là do mức độ ái lực gắn kết với các isoenzym CYP cụ thể cũng như sự tham gia của các hệ thống chuyển hóa khác.

Chúng ta cần biết loại thuốc nào có thể ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của CsA và tacrolimus vì cả hai loại thuốc này đều có khoảng điều trị hẹp. Nếu nồng độ trong huyết tương quá cao có thể dẫn đến nhiều tác dụng phụ có hại (ví dụ như nhiễm độc thận, nhiễm độc thần kinh). Mặt khác, nếu nồng độ dưới mức điều trị có thể dẫn đến tăng nguy cơ GVHD hoặc thải ghép đối với các BN ghép TBG [9].

Tỷ lệ tương tác hay gặp đối với CsA và tacrolimus là với các thuốc chống nấm nhóm azol bao gồm: fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol. Các thuốc nhóm azol là các chất ức chế CYP3A4 do đó làm

tăng nồng độ thuốc CsA và tacrolimus trong máu. Vì voriconazole và itraconazole chất ức chế mạnh CYP3A4 hơn fluconazol và posaconazol nên voriconazole và itraconazole thường xuyên được ghi nhận ở các tương tác có ý nghĩa lâm sàng hơn. Thêm vào đó, fluconazol đường uống tương tác mạnh hơn so với fluconazol đường tiêm tĩnh mạch [9].

Ngoài ra, thuốc chống nấm khác là caspofungin cũng có thể làm tăng đáng kể nồng độ CsA trong huyết tương. Caspofungin là thuốc được chuyển hóa bằng quá trình thủy phân không dùng enzyme chứ không phải bằng CYP, mặc dù các nghiên cứu in vitro cho thấy nó có thể ức chế CYP3A4 [9].

Để theo dõi và xử trí tương tác giữa các thuốc chống nấm nhóm azol và các thuốc CsA, tacrolimus cần kết hợp việc hiệu chỉnh liều và theo dõi nồng độ thuốc trong máu của CsA, tacrolimus. Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng có sự biến thiên nồng độ thuốc trong máu của CsA và tacrolimus khi sử dụng cùng với các thuốc azol tuy nhiên các con số về sự biến thiên cũng chưa thống nhất trong các tài liệu.

Ngoài ra, tương tác hay của tacrolimus và esomeprazol cũng được ghi nhận trong nghiên cứu. Do đó cần theo dõi chặt chẽ nồng độ tacrolimus khi sử dụng thuốc ức chế bơm proton hoặc thuốc chẹn axit cạnh tranh kali cùng với tacrolimus. Điều chỉnh liều Tacrolimus có thể cần thiết. BN có kiểu gen CYP2C19 và/hoặc CYP3A5 nhất định có thể có nguy cơ cao hơn. Rabepazole hoặc pantoprazole có thể ít có khả năng tương tác đáng kể. Các chất đối kháng thụ thể H2 được chọn (tức là ranitidine hoặc famotidine) cũng ít có khả năng tương tác hơn [11].

• **Nhóm thuốc ung thư**

Tỷ lệ tương tác thuốc thống kê được ở nhóm thuốc ung thư ít hơn so với các nhóm thuốc khác. Hầu hết các tương tác thuốc thống kê được có tỷ lệ xuất hiện <0,5% trên tổng số đơn thuốc rà soát.

Thống kê hai cặp tương tác thuốc thống kê được có tỷ lệ xuất hiện >0,5% trên tổng số đơn thuốc rà soát là vincristin_sulfat - fluconazol, mercaptopurin - allopurinol. Hai tương tác trên đều có hậu quả làm tăng nồng độ thuốc trong máu của các thuốc ung thư và có thể dẫn tăng độc tính của thuốc. Do đó khi sử dụng các thuốc này đồng thời cần phải theo dõi tình trạng BN để có phát hiện và xử trí kịp thời.

Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu

Về ưu điểm của nghiên cứu, với đặc thù riêng của BN khoa Ghép TBG và danh mục hoạt chất của khoa, chúng tôi đã xây dựng được Danh mục tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG và Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG.

Thông qua việc áp dụng phần mềm Navicat, chúng tôi đã có thể rà soát tương tác thuốc trên tổng số đơn lớn. Qua đó, có thể áp dụng thường quy để hồi cứu và rà soát trên quy mô toàn Viện.

Nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế: +chưa thống kê riêng tương tác thuốc với điều trị ngoại trú và nội trú, BN trước, trong và sau ghép, các thuốc tự túc +phần mềm Navicat sử dụng dữ liệu hậu kiểm, không phải dữ liệu Realtime. Navicat chưa thống kê được một đơn thuốc của BN cụ thể xuất hiện bao nhiêu cặp tương tác thuốc từ đó chưa thể đánh giá được mức độ hậu quả của tương tác nếu các cặp tương tác đó cộng hợp hậu quả.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã xây dựng được Danh mục tương tác thuốc cần chú ý và cách xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG gồm 150 cặp tương tác thuốc và Danh mục tương tác thuốc thường gặp trong thực hành lâm sàng tại khoa Ghép TBG gồm 35 cặp tương tác thuốc. Đồng thời đối với mỗi cặp tương tác, nhóm nghiên cứu đưa ra hậu quả và phương án xử trí nhằm giúp BS có công cụ để xử trí.

Nhóm thuốc kháng sinh, kháng nấm có tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc cao đặc biệt là macrolide và fluoroquinolone vì chúng có nguy cơ xuất hiện tương tác thuốc lớn hơn nhiều so với các nhóm kháng sinh khác. Tương tác giữa thuốc chống nấm và thuốc ức chế miễn dịch cũng cần được theo dõi chặt chẽ, cần đo nồng độ thuốc trong máu để theo dõi hiệu quả và độc tính.

Phần lớn các tương tác có ý nghĩa lâm sàng đều có đặc tính dược động học liên quan đến các enzyme chuyển hóa thuốc ở gan. Các hậu quả thường gặp đó là kéo dài khoảng QT, tăng độc tính của thuốc, tăng nồng độ thuốc trong điều trị do đó cần có các biện pháp phát hiện, giám sát và theo dõi việc sử dụng thuốc của BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học**, 2022.
2. **Hoàng Văn Hà**. Xây Dựng Danh Sách Tương Tác Thuốc Cần Chú ý Trong Thực Hành Lâm Sàng Tại Bệnh Viện Đa Khoa Thanh Nhân, Tạp chí Y học thực hành, 2012.
3. **Lê Huy Dương**. Nghiên cứu xây dựng danh mục tương tác thuốc bất lợi cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện đa khoa Hợp Lực Thanh Hóa. Luận văn chuyên khoa cấp I, Trường ĐH Dược Hà Nội, 2017.

4. **Lê Thị Phương Thảo.** Triển khai hoạt động của dược sĩ lâm sàng trong quản lý tương tác thuốc bất lợi tiềm tàng tại Khoa khám bệnh cán bộ-Bệnh viện Trung ương quân đội 108. Luận văn Thạc sĩ dược học, Trường ĐH Dược Hà Nội, 2019.
5. **Nguyễn Đức Phương.** Nghiên cứu xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành tại khoa cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai. Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ đại học, Trường ĐH Dược Hà Nội, 2012.
6. **Vũ Thị Trinh và cs.** Quản lý tương tác thuốc bất lợi trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Lão khoa Trung ương, Hội nghị khoa học dược bệnh viện Hà Nội mở rộng lần thứ 6-2018, 2018.
7. **Abarca, J.; Malone, D. C.; Armstrong, E. P.; Grizzle, A. J.; Hansten, P. D.; Van Bergen, R. C.; Lipton, R. B.** Concordance of Severity Ratings Provided in Four Drug Interaction Compendia. *J. Am. Pharm. Assoc. JAPhA* 2004, 44 (2), 136–141. <https://doi.org/10.1331/154434504773062582>.
8. **Günay, A.; Demirpolat, E.; Ünal, A.; Aycan, M. B.** A Comparison of Four Drug-Drug Interaction Databases for Patients Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2022, 47 (10), 1711–1719. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13728>.
9. **Pejčić, A.; Janković, S. M.; Opančina, V.; Babić, G.; Milosavljević, M.** Drug-Drug Interactions in Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2019, 15 (1), 49–59. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1552256>.
10. **Zeuli, J. D.; Wilson, J. W.; Estes, L. L.** Effect of Combined Fluoroquinolone and Azole Use on QT Prolongation in Hematology Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57 (3), 1121–1127. <https://doi.org/10.1128/AAC.00958-12>.
11. <https://www.uptodate.com/drug-interactions>

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC VÀ BIẾN CỐ BẤT LỢI TRÊN BỆNH NHÂN ĐA U TUYẾN XƯƠNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC -TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

**Bùi Bích Hà², Phạm Minh Tuấn¹, Vũ Duy Hồng¹,
Võ Thị Thanh Bình¹, Nguyễn Lan Phương¹, Đỗ Thị Thuý¹,
Lê Phương Thảo¹, Vũ Đức Bình¹**

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mục tiêu 1-Khảo sát tình hình sử dụng thuốc điều trị trên bệnh nhân đa u tủy xương và Mục tiêu 2-Khảo sát biến cố bất lợi trên bệnh nhân đa u tủy xương. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả 106 bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán xác định mắc đa u tủy xương (ĐUTX). Bệnh nhân được điều trị nội trú từ chu kỳ đầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, có hồ sơ bệnh án ra viện trong khoảng thời gian từ 01/04/2021 đến 31/12/2021. Thu thập thông tin từ phần mềm quản lý bệnh viện và hồ sơ bệnh án tương ứng vào mẫu phiếu thu thập thông tin bệnh nhân. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $64,3 \pm 9,2$ (38 - 85). Đa phần bệnh nhân ĐUTX nhập viện ở giai đoạn 3 tại thời điểm chẩn đoán (56,6%). Phác đồ được sử dụng trên bệnh nhân mới chẩn đoán chủ yếu là VTD (82,1%), tiếp đến là phác đồ VRD (8,5%). Với bệnh nhân có kế hoạch ghép TBG, tỷ lệ phác đồ được sử dụng lần lượt là VTD (62,5%), VRD (25,0%), VTD-PACE (12,5%). Các biến cố bất lợi: Thiếu

máu chiếm tỷ lệ 80,9%; sau đó là biến cố tổn thương thần kinh ngoại biên (TKNB) cảm giác (tê bì, ngứa ran, châm chích bàn tay/chân) chiếm tỷ lệ 45,7%; giảm bạch cầu trung tính (BCTT) chiếm tỷ lệ 40,2%; giảm tiểu cầu chiếm 39,7%; tăng ALT chiếm 34,2%. Biến cố nhiễm trùng: Viêm họng 27,6%; viêm phổi 9,5%. Các biến cố bất lợi trên lâm sàng gồm mất ngủ, chán ăn, mệt mỏi, mẩn ngứa da với các tỷ lệ tương ứng là 36,4%; 31,7%; 30,7% và 25,9%. **Kết luận:** Đa phần bệnh nhân ĐUTX nhập viện ở giai đoạn 3 tại thời điểm chẩn đoán. Phác đồ được sử dụng trên bệnh nhân mới chẩn đoán chủ yếu là VTD. Các biến cố bất lợi thường gặp: thiếu máu, tổn thương thần kinh ngoại biên (TKNB) cảm giác (tê bì, ngứa ran, châm chích bàn tay/chân); giảm bạch cầu trung tính (BCTT); giảm tiểu cầu; tăng ALT.

Từ khóa: đa u tủy xương, biến cố bất lợi, tác dụng không mong muốn.

SUMMARY

SURVEY ON MEDICINE USE AND ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objectives: Objective 1 - Survey the use of treatment drugs in patients with multiple myeloma and Objective 2 - Survey adverse events in patients with multiple myeloma.

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Minh Tuấn

SĐT: 0945.656.125

Email: minhluan.hup@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

Subjects and methods: Retrospective study describing 106 patients ≥ 18 years old diagnosed with multiple myeloma (MM). Patients were treated as inpatients from the first cycle at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, with medical records discharged from the hospital between April 1, 2021 and December 31, 2021. Collect information from hospital management software and corresponding medical records on the patient information collection form. **Results:** The average age of the study patients was 64.3 ± 9.2 (38 - 85). Most of the MMM patients were hospitalized in stage 3 at the time of diagnosis (56.6%). The regimen used in newly diagnosed patients was mainly VTD (82.1%), followed by VRD (8.5%). For patients planning to undergo stem cell transplantation, the regimens used were VTD (62.5%), VRD (25.0%), and VTD-PACE (12.5%), respectively. Adverse events: Anemia accounted for 80.9%; followed by peripheral nerve damage (PND) sensory events (numbness, tingling, prickling of hands/feet) at 45.7%; neutropenia (BCTT) at 40.2%; thrombocytopenia at 39.7%; increased ALT at 34.2%. Infectious events: Pharyngitis 27.6%; pneumonia 9.5%. Clinical adverse events included insomnia, anorexia, fatigue, and skin rash at 36.4%, respectively; 31.7%; 30.7% and 25.9%. **Conclusion:** Most of the patients with DUTX were hospitalized in stage 3 at the time of diagnosis. The regimen used on newly diagnosed patients was mainly VTD. Common adverse events: anemia, peripheral neuropathy (PND) sensory (numbness, tingling, prickling of hands/feet); neutropenia (BCTT); thrombocytopenia; increased ALT.

Keywords: multiple myeloma, adverse events, side effects

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý huyết học ác tính phổ biến thứ hai ở người lớn, do sự tăng sinh của dòng plasmô ác tính, tạo ra protein đơn dòng trong huyết thanh và nước tiểu. Bệnh gây nhiều biến chứng như thiếu máu, suy thận, đau và gãy xương, loãng xương, tăng canxi máu, và dễ bị nhiễm trùng. Việc cân bằng hiệu quả điều trị và hỗ trợ, dự phòng và xử trí độc tính trên bệnh nhân đa u tủy xương là cần thiết và đầy thách thức trong thực hành lâm sàng. Đề tài nghiên cứu tập trung vào hai mục tiêu chính:

1. Khảo sát tình hình sử dụng thuốc điều trị trên bệnh nhân đa u tủy xương tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.
2. Khảo sát các biến cố bất lợi trên bệnh nhân đa u tủy xương tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 106 bệnh nhân với tổng 408 chu kỳ điều trị

Tiêu chuẩn lựa chọn

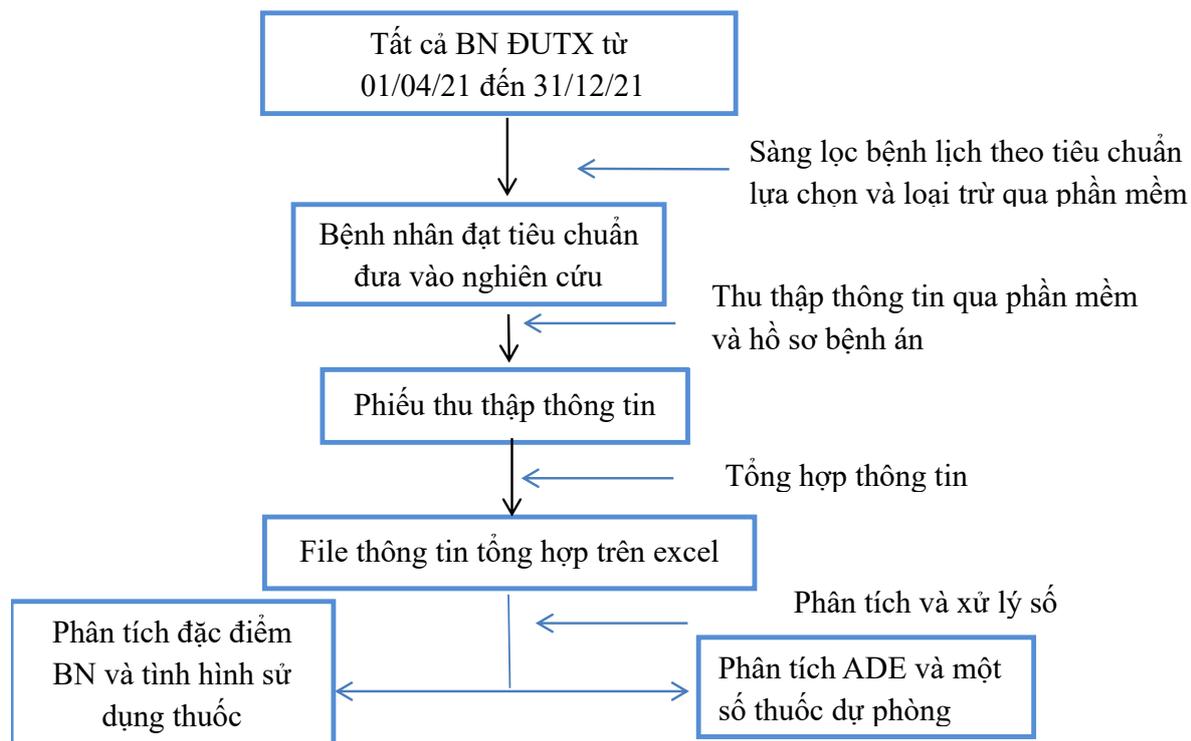
- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán xác định ĐUTX.
- Bệnh nhân được điều trị nội trú từ chu kỳ đầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, có hồ sơ bệnh án ra viện trong khoảng thời gian từ 01/04/2021 đến 31/12/2021

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh án không tiếp cận được.

Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.
- Phương pháp thu thập số liệu: ghi nhận thông tin từ phần mềm quản lý bệnh viện và hồ sơ bệnh án tương ứng vào mẫu phiếu thu thập thông tin bệnh nhân



Hình 1. Sơ đồ tiến trình nghiên cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Mục tiêu 1: Khảo sát tình hình sử dụng thuốc điều trị trên bệnh nhân đa u tủy xương

Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=106)

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm), n (%)		
< 40	1	0,9
40-59	28	26,4
≥ 60	77	72,6
TB ± SD (min - max)	64,3 ± 9,2 (38 - 85)	
Giới tính, n (%)		
Nam	51	48,1
Nữ	55	51,9
Bệnh đi kèm, n (%)		
Không	40	37,7
Có 1 bệnh lý đi kèm	39	36,8
Có ≥ 2 bệnh lý đi kèm	27	25,5

Bảng 2. Đặc điểm về giai đoạn bệnh và thể bệnh ĐUTX của nhóm nghiên cứu

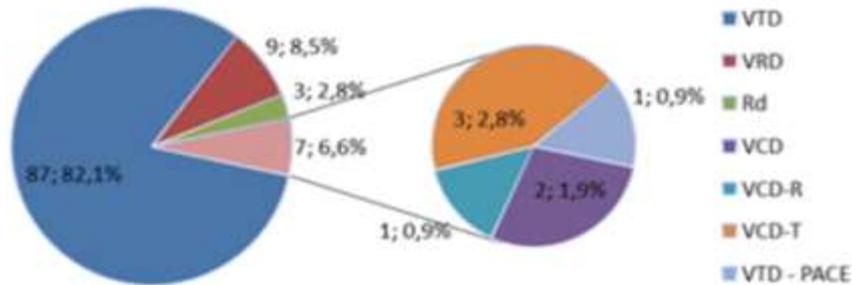
Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn bệnh		
ISS1	15	14,2
ISS2	31	29,2
ISS3	60	56,6
Thể bệnh		
IgG	72	67,9
IgA	16	15,1
Chuỗi nhẹ	16	15,1
Không tiết	2	1,9

Bảng 3. Đặc điểm về nguy cơ di truyền tế bào của nhóm nghiên cứu (n=104^(*))

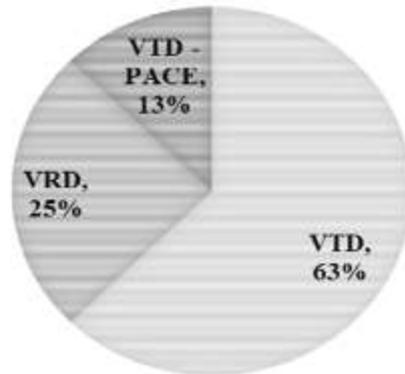
Nhóm nguy cơ	Theo IMWG 2016		Theo Bộ Y tế 2022	
	n	%	n	%
Nguy cơ tiêu chuẩn	32	30,8	32	30,8
Nguy cơ trung bình	6	5,8	59	56,7
Nguy cơ cao	66	63,4	13	12,5
Tổng	104	100,0	104	100,0

(*): Có 104/106 bệnh nhân được làm xét nghiệm FISH

Đặc điểm sử dụng thuốc và phác đồ trong điều trị đa u tủy xương



Hình 2. Biểu đồ đặc điểm lựa chọn phác đồ ban đầu cho bệnh nhân mới chẩn đoán (n=106)



Hình 3. Biểu đồ đặc điểm lựa chọn phác đồ cho bệnh nhân có kế hoạch ghép tế bào gốc (n=8)

Bảng 4. Tỷ lệ phác đồ theo các đợt điều trị trong thời gian nghiên cứu (n=408)

Nhóm	Tên phác đồ	Số đợt điều trị	Tỷ lệ %	Số đợt điều trị (Tỷ lệ %)
Phác đồ không có hóa chất (***)	VTD	287	70,3	361 (88,5)
	VRD	56	13,7	
	Rd	18	4,4	
Phác đồ có hóa chất (***)	Phối hợp cyclophosphamid đơn lẻ	40	9,8	47 (11,5)
	Phối hợp nhiều hóa chất	7	1,7	
Tổng		408	100,0	408 (100,0)

(***) : Cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin, etoposid, cisplatin

Bảng 5. Tỷ lệ bệnh nhân có thay đổi phác đồ điều trị (n=106)

Phác đồ		n	Tỷ lệ (%)
Không chuyển đổi phác đồ		90	84,9
Có chuyển đổi phác đồ	1 phác đồ	11	10,4
	≥ 2 phác đồ	5	4,7

Bảng 6. Đặc điểm sử dụng thuốc bortezomib (n=389)

Bortezomib	Chu kỳ 1-4 (n = 306)	Chu kỳ 5-8 (n = 83)	Tổng
1. Đường dùng IV/SC	306 (78,7)	83 (21,3)	389 (100)
2. Liều dùng			
1,3 mg/m ² da	304	83	387 (99,5)
1,0 mg/m ² da	2	-	2 (0,5)
3. Số mũi tiêm/ 1 chu kỳ			
2 mũi 1 tuần x 4 mũi	266 (86,9)	6 (7,2)	272 (69,9)
1 mũi 1 tuần x 4 mũi	23 (7,5)	76 (91,6)	99 (25,5)
Khác (1 mũi, 2 mũi, 3 mũi hoặc đủ 4 mũi nhưng ngắt quãng)	17 (5,6)	1 (1,2)	18 (4,6)

Mục tiêu 2: Khảo sát biến cố bất lợi trên bệnh nhân đa u tủy xương

Đặc điểm các biến cố bất lợi ghi nhận trên bệnh nhân đa u tủy xương

Trong 106 bệnh nhân nghiên cứu có 03 bệnh nhân tiếp xúc chậm cần cấp cứu, 02

bệnh nhân cần chạy thận nhân tạo, 01 bệnh nhân mắc COVID - 19 trong chu kỳ 3 nên không đánh giá được độc tính có liên quan đến thuốc, chúng tôi chỉ đánh giá biến cố bất lợi trên 100 bệnh nhân với 398 đợt điều trị.

Bảng 7. Phân loại mức độ nặng trên tổng số ADE ghi nhận được theo hệ thống phân loại CTCAE (n=398)

ADE	Mức độ	Theo mức độ nặng (n = 398 chu kỳ, %)								Tổng n
		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Hệ tạo máu										
Thiếu máu (Hb)		168	42,2	131	32,9	23	5,8	-	-	322
Giảm bạch cầu		21	5,3	19	4,8	8	2,0	2	0,5	50
Giảm bạch cầu trung tính		118	29,6	26	6,5	13	3,3	3	0,8	160
Giảm tiểu cầu		128	32,2	18	4,5	7	1,8	5	1,3	158
Gan										
Tăng AST		67	16,8	7	1,8	3	0,8	-	-	77
Tăng ALT		113	28,4	15	3,8	8	2,0	-	-	136
Tăng bilirubin TP		10	2,5	-	-	-	-	-	-	10
Thận										
Tăng Creatinin		29	7,3	5	1,3	2	0,5	-	-	36
Sốt		35	8,8	4	1,0	1	0,3	-	-	40
Tổng số ADE, tỷ lệ (%)		689	69,7	225	22,8	65	6,6	10	1,0	989

Bảng 8. Các ADE ghi nhận được theo phác đồ điều trị và hệ cơ quan, tổ chức

Hệ cơ quan	Phác đồ	Phác đồ điều trị					Tổng (n=398)
		Phác đồ VTD (n=278)	Phác đồ VRD (n=55)	Phác đồ có cyclophospho mide (n =40)	Phác đồ có nhiều hóa chất (n=6)	Khác (Rd, MPR) (n=19)	
Hệ tạo máu							
Thiếu máu (Hb)		222 (79,9)	42 (76,4)	39 (97,5)	6 (100)	13 (68,4)	322 (80,9)
Giảm bạch cầu		25 (9,0)	8 (14,5)	7 (17,5)	4 (66,7)	6 (31,6)	50 (12,6)
Giảm bạch cầu trung tính		102 (36,7)	27 (49,1)	16 (40,0)	4 (66,7)	11 (57,9)	160 (40,2)
Giảm tiểu cầu		96 (34,5)	26 (47,3)	22 (55,0)	6 (100)	8 (42,1)	158 (39,7)
Hệ gan, mật							
Tăng AST		52 (18,7)	9 (16,4)	11 (27,5)	2 (33,3)	3 (15,8)	77 (19,3)
Tăng ALT		95 (34,2)	17 (30,9)	15 (37,5)	4 (66,7)	5 (26,3)	136 (34,2)
Tăng Bilirubin TP		7 (2,5)	1 (1,8)	-	-	2 (10,5)	10 (2,5)
Thận, bàng quang							
Tăng Creatinin		24 (8,6)		8 (20,0)	1 (16,7)	2 (10,5)	35 (8,8)
Đái són/buốt/ra máu		5 (1,8)	2 (3,6)	-	-	-	7 (1,8)
Hệ tiêu hóa							
Buồn nôn		7 (2,5)	2 (3,6)	2 (5,0)	2 (33,3)	-	13 (3,3)
Nôn		2 (0,7)	1 (1,8)	1 (2,5)	-	-	4 (1,0)
Tiêu chảy		9 (3,2)	4 (7,3)	1 (2,5)	1 (16,7)	-	15 (3,8)
Táo bón		33 (11,9)	4 (7,3)	3 (7,5)	1 (16,7)	-	41 (10,3)

Viêm miệng	5 (1,7)	1 (1,8)	1 (2,5)	-	-	7 (1,8)
Hệ thần kinh						
Tổn thương TKNB	136 (48,9)	19 (34,5)	19 (47,5)	3 (50,0)	5 (26,3)	182 (45,7)
Chóng mặt	24(8,6)	3 (5,5)	4 (10,0)	-	-	31 (7,8)
Hệ hô hấp						
Viêm họng	85 (30,6)	13 (23,6)	8 (20,0)	1 (16,7)	3 (15,8)	110 (27,6)
Khó thở	13 (4,7)	3 (5,5)	5 (12,5)	-	-	21 (5,3)
Viêm phổi	24 (8,6)	6 (10,9)	6 (15,0)	1 (16,7)	1 (5,3)	38 (9,5)
Da, móng, tóc						
Mẩn ngứa	75 (27,0)	8 (14,5)	17 (42,5)	1 (16,7)	2 (10,5)	103 (25,9)
Nổi mề đay/ban đỏ	9 (3,1)	1 (1,8)	1 (2,5)	-	-	11 (2,8)
Rối loạn tổng quát						
Mệt mỏi	92 (33,1)	11 (20,0)	16 (40,0)	3 (50,0)	-	122 (30,7)
Mất ngủ	98 (35,3)	24 (43,6)	15 (37,5)	2 (33,3)	6 (15,8%)	145 (36,4)
Chán ăn	84 (30,2)	16 (29,1)	19 (47,5)	1 (16,7)	6 (31,5%)	126 (31,7)
Sốt	25 (9,0)	6 (10,9)	6 (15,0)	1 (16,7)	2 (10,5%)	40 (10,1)
Phù ngoại vi	48 (17,3)	3 (5,5)	5 (12,5)	-	-	56 (14,1)
Tổng số ADE	1397	257	247	44	75	2020
Số ADE trung bình/ đợt điều trị	5,0	4,7	6,2	7,3	3,9	5,1

Có 2020 biến cố bất lợi được ghi nhận, trong đó tỷ lệ gặp ADE trên cơ quan tạo máu là thiếu máu chiếm tỷ lệ cao nhất (80,9%), tỷ lệ giảm Hemoglobin ở phác đồ có hoá chất cao hơn phác đồ không có hoá chất; giảm bạch cầu trung tính (40,2%); giảm tiểu cầu (39,7%).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân đa u tủy xương và tình hình sử dụng thuốc điều trị

Về đặc điểm bệnh nhân đa u tủy xương

Về tuổi trung bình là $64,3 \pm 9,2$ và tỷ lệ người ≥ 60 tuổi chiếm 72,6%. So sánh với nghiên cứu của tác giả Hàn Việt Trung và Suzanne MCB Thanh Thanh, Rajkumar S.V chúng ta thấy các thông tin này tương đồng [2][3][5]. Tác giả Suzanne MCB Thanh

Thanh nghiên cứu phác đồ có bortezomib có tuổi trung bình là 59 (giới hạn từ 31 – 99 tuổi) với 1% BN nhỏ hơn 40 tuổi, nhóm trên 50 tuổi chiếm 84% [2]. Nghiên cứu của Rajkumar S.V. cho thấy tuổi trung bình là 65 tuổi, tỷ lệ nam giới phổ biến hơn nữ giới [5].

Về giai đoạn bệnh, đa phần bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn III (56,6%). Tỷ lệ này tương tự của tác giả Hàn Việt Trung, tỷ lệ giai đoạn ISS I, ISS II, ISS III lần lượt là 5,5%; 30,5% và 64% [3]. Bệnh ĐUTX ở Việt Nam thường nhập viện muộn, và điều này dẫn đến việc các bệnh nhân thường có triệu chứng nặng và giai đoạn bệnh thường ở mức ISS III.

Khi xem xét nguy cơ di truyền, chúng tôi thấy rằng nhóm nguy cơ cao trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao hơn so

với nghiên cứu của Suzanne MCB Thanh Thanh trên 44 BN được khảo sát NST có 36,36% nguy cơ thấp; 22,72% nguy cơ trung bình; 40,79% nguy cơ cao [2], 02 nghiên cứu đều ghi nhận đột biến dups(1q) thuộc nguy cơ cao và t(4,14) thuộc nguy cơ trung bình. Nghiên cứu của tác giả Hàn Viết Trung cho thấy nhóm nguy cơ tiêu chuẩn 66,20%; trung bình 18,31%; nhóm nguy cơ cao 15,49%; tuy nhiên nghiên cứu này không ghi nhận đột biến NST dups(1q) [3]. Tỷ lệ nhóm nguy cơ cao của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Rajkumar SV và CS nghiên cứu tại trung tâm Mayo Clinic cho thấy tỷ lệ nguy cơ cao 15%, nguy cơ trung bình 10% và nguy cơ chuẩn là 75% [5]. Điều này có thể phản ánh sự khác biệt trong tình trạng di truyền của bệnh ĐUTX tại Việt Nam so với nước khác.

Khi đánh giá về thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán, chúng tôi thấy rằng tình trạng này phổ biến trong bệnh ĐUTX và tương đồng các nghiên cứu của tác giả khác: Tình trạng thiếu máu của BN lúc chẩn đoán là 95,3% so với nghiên cứu của Suzanne MCB Thanh Thanh là 87,02% [2], Tác giả Bertolotti P. và cộng sự cho thấy khoảng 70% BN bị thiếu máu lúc chẩn đoán bệnh [6].

Suy thận là một biến chứng quan trọng và phổ biến trong bệnh ĐUTX, tỷ lệ suy thận trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Suzanne MCB Thanh Thanh cho thấy 45,45% BN suy thận lúc chẩn đoán [2]. Bertolotti P. và cộng sự cho thấy có 50% BN bị suy thận trong suốt quá trình mắc bệnh [6].

Đặc điểm sử dụng thuốc và phác đồ trong điều trị đa u tủy xương

Về lựa chọn phác đồ điều trị ban đầu, theo hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế 2022, phác đồ lựa chọn đầu tiên cho BN không có khả năng ghép TBG là MPT, VMP, tiếp đến là các phác đồ như CTD, VRd, DRd, Rd, VCD, Vd... Theo Hướng dẫn điều trị của NCCN 2021, phác đồ ưu tiên cho BN không có khả năng ghép TBG là VRD, Rd, VCD, DaraRd [7].

Bortezomib được coi là xương sống của các phác đồ điều trị phối hợp của bortezomib với thalidomid hoặc lenalidomid hoặc cyclophosphamid đạt hiệu quả rất cao so với các phác đồ cổ điển, ngày nay được coi là phác đồ đầu tay của tất cả các hướng dẫn thực hành trên thế giới. VRD (Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone) và VTD (Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone) là các phác đồ điều trị phổ biến và là phác đồ đầu tay cho bệnh nhân dưới 65 tuổi. Tuy nhiên, VRD đòi hỏi chi phí cao hơn với việc phải tự trả 50% tiền thuốc lenalidomide, vì vậy không phổ biến trong nghiên cứu. Phác đồ VCD (Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone) được khuyến nghị cho bệnh nhân ĐUTX không có khả năng ghép TBG, đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân suy thận cấp không thể sử dụng lenalidomide. Phác đồ VCD được khuyến cáo dùng cho cả BN không có khả năng ghép và có khả năng ghép TBG, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận cấp chưa dùng được lenalidomid [5]. Trong 04 BN sử dụng phác đồ VCD-T và VCD-R có 03 bệnh nhân có u tương bào ngoài tủy, 02

bệnh nhân dương tính với dups(1q) và 01 bệnh nhân giai đoạn 3 (theo phân loại ISS). Nghiên cứu phase II của tác giả Ludwig H. và cộng sự đánh giá hiệu quả điều trị và độc tính trên 49 BN dùng phác đồ VTD và 48 BN dùng phác đồ VCD-T, BN đều là những đối tượng có khả năng ghép TBG. Nghiên cứu cho kết quả tích cực: 51% (VTD) và 44% (VTDC) bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn (CR /nCR kết hợp), có 35% (VTD) và 27% (VTDC) bệnh nhân âm tính với tồn dư bệnh tối thiểu (MRD) trong quá trình cảm ứng và sau cảm ứng. Tỷ lệ sống 3 năm là 80% (cả hai nhóm) [4]. Theo nghiên cứu của Rajkumar S.V. có 1% đến 2% BN có u tương bào ngoài tủy lúc mới chẩn đoán và lên đến 8% trong suốt quá trình mắc bệnh. Một số phác đồ PAD hoặc VTD - PACE đặc biệt hữu ích ở những bệnh nhân ĐUTX nặng, tiến triển như có thêm u tương bào ngoài tủy, lơ xê mi (plasma cell leukemia) [5].

Phân tích về sự thay đổi phác đồ điều trị: Đa phần các bệnh nhân không thay đổi phác đồ trong khoảng thời gian nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 84,9%. Có 11 bệnh nhân đổi phác đồ 1 lần, có 05 bệnh nhân đổi phác đồ 2 hoặc 3 lần. Có 02 BN trong nghiên cứu hạ phác đồ từ VRD xuống VTD để tối ưu hóa huy động lấy TBG. Hai phác đồ VTD và VRD được coi là tiêu chuẩn điều trị cảm ứng trước khi cấy ghép tế bào gốc tự thân trong bệnh ĐUTX. Phần lớn bệnh nhân trải qua cấy ghép TBG tự thân (93% ở nhóm VRD và 98% ở nhóm VTD). Những dữ liệu này nhấn mạnh sự cần thiết của chiến lược thu thập tế bào gốc tối ưu, đặc biệt trong bối cảnh cấy

ghép song song và kết hợp kháng thể đơn dòng kháng CD38 vào phác đồ cảm ứng. Việc thay đổi phác đồ điều trị diễn ra đôi khi dựa trên kết quả cụ thể của bệnh nhân, sự xuất hiện của các bệnh lý khác, và khả năng tài chính của gia đình và bệnh nhân.

Bortezomib thường được sử dụng vào các ngày 1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và ngày 1, 8, 15, 22 trong 4 đợt tiếp theo. Trong 306 đợt điều trị từ chu kỳ 1- 4, có 266 đợt (chiếm 86,9%) sử dụng bortezomib đủ 4 mũi với tần suất tiêm thuốc là 2 lần/ 1 tuần. Với 4 chu kỳ đầu, có 23 đợt với tỷ lệ 7,5% giãn khoảng cách tiêm thuốc xuống 1 mũi/ 1 tuần, chủ yếu do bệnh nhân suy nhược cần người hỗ trợ và hoặc trên 75 tuổi hoặc xuất hiện biến chứng suy gan, suy thận, viêm phổi hoặc rối loạn chức năng tim. Ngoài ra, có 17 đợt điều trị trong 4 chu kỳ đầu không tiêm đủ 4 mũi bortezomib hoặc giãn khoảng cách đưa thuốc trên 1 tuần, bao gồm: 10 trường hợp nhiễm trùng nặng (7 viêm phổi, 2 zona thần kinh, 1 nhiễm nấm), 2 bệnh nhân chạy thận nhân tạo, 1 bệnh nhân dương tính SARS-CoV-2, 3 bệnh nhân mệt, tiếp xúc chậm cần cấp cứu, 1 bệnh nhân xuất hiện huyết khối tĩnh mạch cần đặt filter. Từ chu kỳ 5 đến 8, đa phần bortezomib được tiêm 1 mũi 1 tuần, tương tự vào ngày 1, 8, 15, 22, chiếm tỷ lệ 91,6 %. Trong 6 đợt điều trị với tỷ lệ 7,2% bệnh nhân được tiêm bortezomib 2 mũi/ 1 tuần thì có 4 đợt của BN có ý định lấy TBG. Có 1 BN giãn khoảng cách tiêm thuốc do mắc viêm phổi. Theo Palumbo, bortezomib giảm liều độ 2 hay 1 mg/m² da được điều chỉnh tùy theo yếu tố nguy cơ của người bệnh: BN trên

75 tuổi hoặc suy nhược hoặc có bệnh mắc kèm về rối loạn chức năng tim, gan, thận và đặc biệt có có biến cố trên hệ tạo máu độ 3,4 [11]. Việc giãn khoảng cách tiêm bortezomib 1 lần/1 tuần, ngoài ra kết hợp giảm liều các thuốc phối hợp cùng như dexamethason, thalidomid, cyclophosphamid ... giúp giảm gánh nặng điều trị cho BN và giảm thiểu tổn thương TKNB cho BN ở 4 chu kỳ sau phù hợp theo khuyến cáo của Palumbo [11].

Các biến cố bất lợi và thuốc điều trị dự phòng trên bệnh nhân đa u tủy xương tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Nghiên cứu của tác giả Suzanne MCB Thanh Thanh trên 73 bệnh nhân đa u tủy xương với phác đồ VD và VMP cho kết quả: Tác dụng phụ về thiếu máu 63 %; giảm bạch cầu 37%; giảm BCTT chiếm 27,39%; giảm tiểu cầu 20,77%; tăng men gan 28,76%. Biến cố trên thần kinh: Vận động 21,91%; cảm giác 58,90%; thị lực 19,17%. Biến cố về nhiễm trùng: 38,35% viêm phổi; 6,84% nhiễm Herpes zoster. Biến cố về tiêu hóa gồm tiêu chảy 19,17%; táo bón 30,13%; buồn nôn 32,87% (đều không có biến cố độ 3 và 4 nào trên tiêu hóa) [2]. Kết quả này có biến cố bất lợi trên hệ tạo máu thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, một phần do nghiên cứu của chúng tôi đã bao gồm cả phác đồ có hóa chất. Tác dụng phụ tổn thương TKNB cảm giác tương đương giữa 2 nghiên cứu với tỷ lệ 45,7% và 58,9%.

Nghiên cứu của tác giả Ludwig H. và cộng sự đánh giá hiệu quả điều trị và độc tính trên phác đồ VTD và VCD-T, biến cố gặp phải là: Thiếu máu chiếm 94% (13,3%

độ 3, không có độ 4); giảm bạch cầu 61,2% (4,1% độ 3, 1,0% độ 4); giảm BCTT chiếm 56,1% (14,3% độ 3, 2,0% độ 4); giảm tiểu cầu chiếm 41,8% (5,1% độ 3, 1,0% độ 4); táo bón 57,1%; tổn thương TKNB (bao gồm cả dị cảm) chiếm 54,1%; phù ngoại vi 35%; sốt 19,4%; mệt mỏi chiếm 18,4% [4]. Nghiên cứu cho kết quả độc tính trên hệ tạo máu cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Có sự tương đồng về tác dụng phụ tổn thương TKNB giữa 2 nghiên cứu. Đối với nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ VTD cho tỷ lệ biến cố trên hệ tạo máu tương đồng với nghiên cứu phase II của tác giả Ludwig H. và cộng sự trên 49 BN đa u tủy xương mới chẩn đoán, thấy biến cố thiếu máu chiếm 94%, giảm bạch cầu 53%, giảm BCTT chiếm 55%, giảm tiểu cầu chiếm 43% [4]. Biến cố trên hệ tiêu hóa trong nghiên cứu của chúng tôi: Tiêu chảy 3,2%; táo bón 11,9%; nôn và buồn nôn chiếm 3,2% (thấp hơn nghiên cứu của Ludwig H có táo bón chiếm tỷ lệ 55%). Biến cố tổn thương TKNB (đánh giá về cảm giác) trong nghiên cứu là 48,9%; tương đồng với nghiên cứu của Ludwig H. và cộng sự, tổn thương TKNB (bao gồm cả dị cảm) chiếm 57% [4]. Nghiên cứu Ludwig H. và cộng sự còn ghi nhận phù ngoại vi 35%; sốt 12%; mệt mỏi chiếm 12%; suy nhược chiếm 20% [4] (so với kết quả của chúng tôi: Phù ngoại vi 17,3%; sốt 9%; chóng mặt 8,6%; mệt mỏi 33,1%; mất ngủ 35,3% có sự khác biệt không nhiều). Ngoài biến cố trên hệ tạo máu chiếm tỷ lệ cao nhất, thì biểu hiện trên lâm sàng như tổn thương TKNB và mất ngủ ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống của

BN. Đây là nguyên nhân quan trọng của việc ngừng sử dụng hoặc giảm liều bortezomib. May mắn thay, tác dụng phụ này có thể đảo ngược bằng việc giảm liều và/hoặc thay đổi lịch trình cũng như chăm sóc hỗ trợ, trái ngược với tổn thương TKNB vĩnh viễn đôi khi gây ra bởi thalidomid. Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của tổn thương TKNB do bortezomib dường như giảm qua việc tiêm dưới da thay vì tiêm tĩnh mạch, và sử dụng liều hàng tuần so với 2 lần/1 tuần. Phác đồ bortezomib với chế độ giảm liều có liên quan đến việc giảm tỷ lệ mắc bệnh thần kinh ngoại biên. Nồng độ tích lũy tăng lên, tiêm tĩnh mạch so với tiêm dưới da, và điều trị kết hợp với thalidomid có liên quan đến bệnh lý thần kinh ngoại biên do bortezomib cao hơn.

VCD là lựa chọn thay thế khi BN bị suy thận cấp không dùng được VRD [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có biến cố trên hệ tạo máu cao hơn ở nhóm dùng hóa chất (cyclophosphamid) so với nhóm VTD và VRD, khác biệt với kết quả nghiên cứu của chúng tôi về biến cố tổn thương TKNB, có thể do phác đồ kết hợp 4 thuốc bortezomib, dexamethason, cyclophosphamid, thalidomid/ hoặc lenalidomid được sử dụng cho 37/40 trường hợp.

Trong 05 bệnh nhân mắc HKTM được chẩn đoán trong quá trình điều trị ĐUTX, có 02 bệnh nhân được dùng aspirin từ chu kỳ 1 và được phát hiện HKTM từ chu kỳ 2 và chu kỳ 4. Với 07 bệnh nhân nhiễm zona thần kinh, chiếm tỷ lệ 6,6% thì có đến 03 bệnh nhân được sử dụng acyclovir từ đợt điều trị

đầu tiên. Tỷ lệ BN bị HKTM trong nghiên cứu cao hơn nghiên cứu của tác giả Suzanne MCB Thanh Thanh nghiên cứu các phác đồ VD và VMP điều trị cho 73 bệnh nhân ĐUTX cho thấy 38,85% BN bị viêm phổi, 6,84% BN nhiễm Herpes Zoster, 1/77 = 1,2% viêm tắc tĩnh mạch do huyết khối [2].

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân đa u tủy xương và tình hình sử dụng thuốc điều trị

Đa phần bệnh nhân ĐUTX nhập viện ở giai đoạn 3 tại thời điểm chẩn đoán (56,6%). Tỷ lệ bệnh nhân có bệnh đi kèm khá cao 62,3%; chủ yếu là tăng huyết áp, đái tháo đường. Thể bệnh ĐUTX chiếm phần lớn là IgG (67,9%). Phác đồ được sử dụng trên bệnh nhân mới chẩn đoán chủ yếu là VTD (82,1%). Bortezomib được sử dụng tới 95,3% trong các phác đồ điều trị, với liều 1,3 mg/m² da chiếm 99,5%.

Các biến cố bất lợi trên bệnh nhân đa u tủy xương tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Các biến cố bất lợi ghi nhận được chủ yếu là: Thiếu máu (80,9%); sau đó là biến cố tổn thương TKNB cảm giác (tê bì, ngứa ran, châm chích bàn tay/chân) (45,7%); giảm BCTT (40,2%); giảm tiểu cầu (39,7%); tăng ALT (34,2%). Biến cố nhiễm trùng: Viêm họng (27,6%); viêm phổi (9,5%). Biến cố trên hệ tiêu hóa khá thấp: Tiêu chảy (3,8%); táo bón (10,3%); buồn nôn và nôn (4,3%). Các biến cố trên lâm sàng gồm mất ngủ, chán ăn, mệt mỏi, mẩn ngứa da với tỷ lệ tương ứng là 36,4%; 31,7%; 30,7% và 25,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bạch Quốc Khánh** (2014), Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương và u lympho ác tính không Hodgkin, Luận án tiến sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội.
2. **Suzzane Monivong Cheanh Beaupha** (2016), Đánh giá đáp ứng điều trị và chức năng thận của phác đồ có Bortezomib trong bệnh đa u tủy xương, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
3. **Hàn Viết Trung** (2021), Nghiên cứu đặc điểm và giá trị của các yếu tố tiên lượng tới kết quả của một số phác đồ điều trị ĐUTX từ 2015 – 2018, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Ludwig H., Delforge M., et al.** (2018), "Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network", *Leukemia*, 32(7), pp. 1542-1560.
5. **Rajkumar S. V.** (2020), "Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management", *Am J Hematol*, 95(5), pp. 548-567.
6. **Bertolotti P., Pierre A., et al.** (2017), "Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma", *Semin Oncol Nurs*, 33(3), pp. 332-347.
7. **Dimopoulos M. A., Moreau P., et al.** (2021), "Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†)", *Ann Oncol*, 32(3), pp. 309-322.
8. **International Agence for Research on Cancer** (2020), "Viet Nam Source: Globocan 2020", Retrieved, from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
9. **Lichtman Marshall A, Kaushansky Kenneth, et al.** (2011), *Williams Manual of Hematology*, McGraw-Hill, New York.
10. **Network National Comprehensive Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Antiemesis.** Version 1.2021. December 23, 2020. 2021.
11. **Palumbo Antonio, Brinthen Sara, et al.** (2011), "Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN)", *Blood*, 118(17), pp. 4519-4529.

**THỰC TRẠNG KIẾN THỨC VÀ THỰC HÀNH DINH DƯỠNG
TRONG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CỦA BỆNH NHÂN
KHOA BỆNH MÁU LÀNH TÍNH CÓ KÈM THEO THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 -
VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2023**

**Phan Kim Dung¹, Bùi Thị Khoa¹, Chu Thúy Quỳnh¹,
Nguyễn Thị Hậu¹, Hoàng Thị Liễu¹,
Trịnh Đức Vượng¹, Nguyễn Thị Thúy¹**

TÓM TẮT.

Nghiên cứu được tiến hành trên 126 bệnh nhân (BN) thuộc nhóm bệnh máu lành tính có kèm theo bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), với mục tiêu tìm hiểu thực trạng kiến thức và đánh giá thực hành về dinh dưỡng trong bệnh ĐTĐ. Kết quả nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu đa số là hơn 60 tuổi, sống ở khu vực nông thôn và miền núi (63,5%). Có 11,9% số bệnh nhân có suy dinh dưỡng (BMI <18,5) và 28,6% thừa cân/béo phì (BMI >23). Số bệnh nhân phát hiện và điều trị ĐTĐ trước khi điều trị bệnh máu là 68,2%, tuy nhiên chỉ có 29,4% bệnh nhân có kiến thức đúng về nhận biết triệu chứng bệnh ĐTĐ. Có 98% bệnh nhân hiểu được chế độ ăn có liên quan mật thiết đến diễn biến bệnh ĐTĐ, nhưng tỷ lệ nhận biết về nhóm thực phẩm được khuyến nghị phù hợp cho bệnh ĐTĐ còn thấp. Về thực hành đúng nguyên tắc dinh dưỡng đạt >50%. Tỷ lệ bệnh nhân có sử dụng khẩu phần ăn nhiều rau xanh, hạn chế các loại thịt nhiều chất béo, ăn hoa quả có chỉ số đường huyết thấp chỉ đạt 48%; một số các nguyên tắc khác như thứ tự ăn đúng cách (ăn

rau đầu tiên, ăn cơm sau cùng) chỉ đạt 25,4%. Tỷ lệ bệnh nhân duy trì hoạt động thể lực là 53,2%, trong đó có 73% tập luyện >30 phút/ngày. Bệnh nhân ăn uống theo chỉ định bệnh lý ĐTĐ chỉ đạt 11,9%. Có mối liên quan giữa một số yếu tố như: Trình độ học vấn, nghề nghiệp, nơi sống với kiến thức về bệnh ĐTĐ. Có mối liên quan giữa tình trạng kinh tế với thực hành lựa chọn và sử dụng sữa chuyên biệt cho bệnh nhân ĐTĐ.

SUMMARY

**KNOWLEDGE AND PRACTICE OF NUTRITION
IN DIABETES AMONG PATIENTS WITH
BENIGN BLOOD DISEASES ASSOCIATED
WITH TYPE 2 DIABETES AT NIHBT IN 2023**

The study was conducted on 126 patients with benign blood diseases associated with diabetes, with the goal of understanding the current state of knowledge and evaluating practice on nutrition in Diabetes. Research results: Most of the study subjects were over 60 years old, living in rural and mountainous areas (63.5%). 11.9% of patients were malnourished (BMI <18.5) and 28.6% were overweight/obese (BMI >23). The number of patients who detected and treated diabetes before treating blood diseases was 68.2%, however only 29.4% of patients had correct knowledge about recognizing symptoms of diabetes. 98% of patients understand that diet is related to

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phan Kim Dung

SĐT: 0932286367

Email: phandzung11@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

diabetes, but the rate of awareness of recommended food groups suitable for diabetes is low. Regarding correct practice of nutritional principles for diabetes, it reached >50%. The proportion of patients consuming a diet rich in vegetables, limiting high-fat meats, and eating low-glycemic fruits was only 48%; adherence to other principles such as proper meal sequence was 25.4%. 53.2% of patients maintained physical activity, with 73% exercising more than 30 minutes per day. Only 11.9% of patients followed dietary recommendations specific to diabetes. There was a correlation between factors such as education level, occupation, and residence with diabetes knowledge. Economic status was related to practices regarding the choice and use of specialized milk for diabetic patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Một số nhóm bệnh máu lạnh tính với những phác đồ điều trị đặc hiệu, sử dụng nhóm thuốc ức chế miễn dịch như corticoid trong một thời gian dài bệnh nhân sẽ gặp nhiều các tác dụng phụ như: rối loạn mỡ máu, điện giải, đặc biệt là rối loạn chuyển hoá glucose. Hoặc với những bệnh nhân có mắc bệnh lý ĐTĐ type 2 kèm theo mặc dù các nhóm thuốc này không trực tiếp làm tăng đường huyết nhưng gián tiếp ảnh hưởng đến sự bài tiết insulin, tăng đề kháng insulin, hoặc làm giảm tác dụng của insulin nên làm tăng đường huyết và làm nặng thêm bệnh ĐTĐ.

Nhằm tìm hiểu các đặc điểm để nâng cao kiến thức và thực hành dinh dưỡng giúp giảm thiểu những nguy cơ do thuốc điều trị hay tiến triển của bệnh và đạt hiệu quả trong quá trình điều trị cho các nhóm bệnh này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu

tìm hiểu thực trạng kiến thức và đánh giá thực hành về dinh dưỡng trong bệnh ĐTĐ của bệnh nhân khoa Bệnh máu lạnh tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

Các BN điều trị tại khoa Bệnh máu lạnh tính có kèm theo bệnh ĐTĐ type 2 tại khoa Bệnh máu lạnh tính (H4) tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 3/2023 đến tháng 9/2023.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang có phân tích.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

- Cỡ mẫu và kỹ thuật chọn mẫu: Phương pháp chọn mẫu thuận tiện bao gồm tất cả bệnh nhân tại khoa Bệnh máu lạnh tính có bệnh lý ĐTĐ kèm theo trong thời gian tiến hành nghiên cứu và thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn nêu trên.

- Thu thập số liệu: Sử dụng kỹ thuật phỏng vấn và quan sát thực tế thực hành của bệnh nhân thông qua bảng câu hỏi được lập sẵn.

- Xử lý số liệu: Số liệu được nhập mã hoá, xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân (BN) trong nghiên cứu ở độ tuổi trên 60 là cao nhất 68,3%, thấp nhất là dưới 50 11,1%; tỷ lệ giới Nam: Nữ ~ 1:1; trình độ học vấn chủ yếu là dưới THPT 47,6%; nghề nghiệp chủ yếu làm ruộng 27,8%; khu vực sống chủ yếu ở nông thôn và miền núi 63,5%, ở thành thị 36,5%; về kinh tế gia đình tỷ lệ BN thuộc hộ nghèo, cận nghèo chiếm 59,5%; thời gian phát hiện và

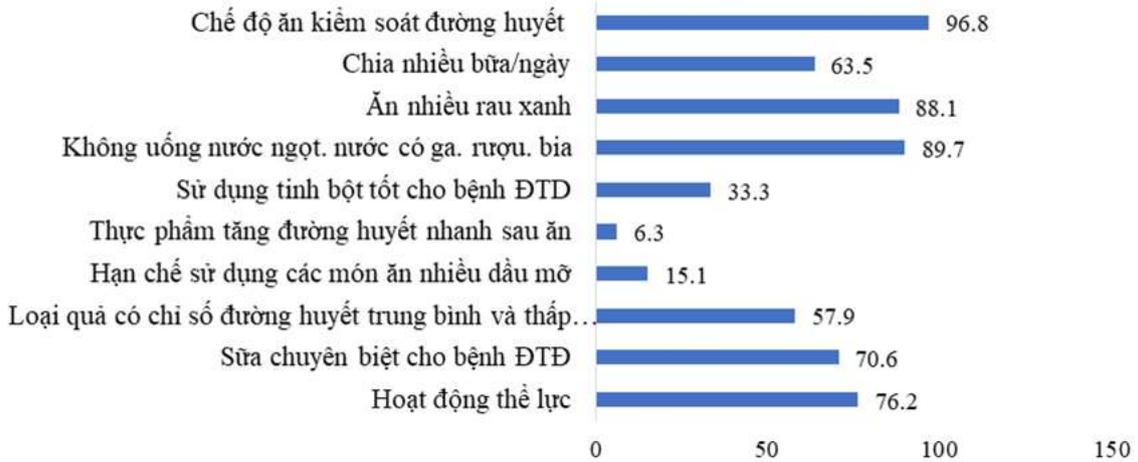
điều trị bệnh máu phần lớn từ 1 – 5 năm (50,8%); thời gian phát hiện bệnh ĐTD từ 1 – 5 năm là 78,6%; tỷ lệ bệnh nhân có bệnh lý kèm theo khác là 41,3%; có 11,9% số bệnh nhân có suy dinh dưỡng (BMI < 18,5). Tỷ lệ BN có chẩn đoán ĐTD thứ phát sau điều trị bệnh máu là 31,8%.

3.2. Kiến thức về bệnh đái tháo đường và chế độ dinh dưỡng bệnh ĐTD

3.2.1. Kiến thức về bệnh đái tháo đường

Tỷ lệ BN có kiến thức đúng về các triệu chứng, yếu tố nguy cơ của bệnh ĐTD là 29,4% và 23,8%.

3.2.2. Kiến thức về dinh dưỡng bệnh đái tháo đường



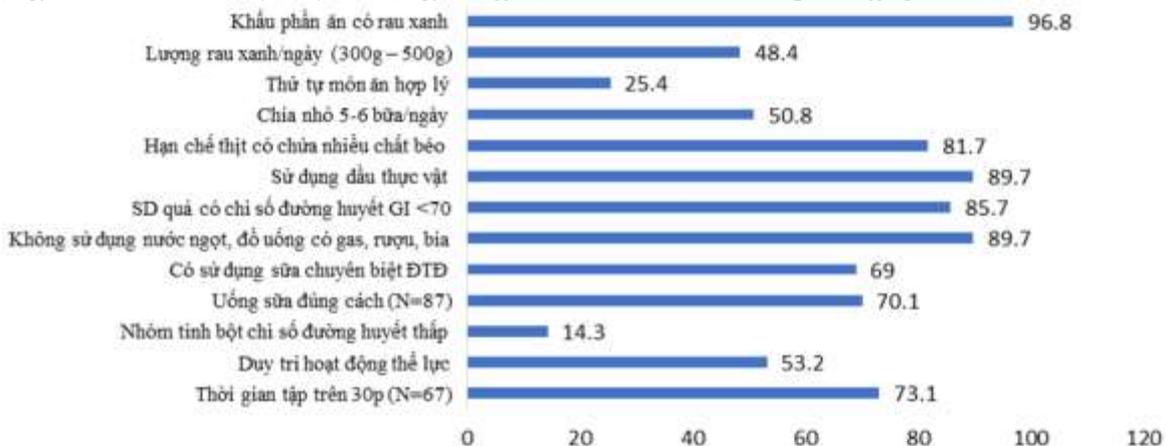
Biểu đồ 1. Tỷ lệ kiến thức đúng về dinh dưỡng bệnh ĐTD (%)

Nhận xét: Kiến thức đúng về chế độ ăn liên quan đến đường huyết 96,8%, chia nhiều bữa/ngày 63,5%; ăn nhiều rau 88,1%; nhóm tinh bột khuyến nghị tốt nhất cho bệnh nhân ĐTD 33,3%; loại TP làm tăng đường huyết nhanh sau ăn 6,3%; loại quả có chỉ số đường huyết trung bình và thấp 57,9%; hạn chế sử dụng các món ăn xào, rán, nội tạng động vật,

thịt có chứa nhiều mỡ 15,1%; không uống các loại nước ngọt, nước có ga, rượu, bia 89,7%; sử dụng sữa chuyên biệt là 70,6%; duy trì hoạt động thể lực là 76,2%.

3.3. Thực hành chế độ dinh dưỡng đối với bệnh đái tháo đường

3.3.1. Thực hành dinh dưỡng bệnh ĐTD theo khuyến nghị



Biểu đồ 2. Tỷ lệ thực hành dinh dưỡng đúng bệnh ĐTD (%)

Nhận xét: 96,8% BN có sử dụng rau xanh, ăn rau đúng khuyến nghị có tỷ lệ là 48,4%; ăn đúng cách 25,4%; chia nhỏ bữa ăn 50,8%; hạn chế thực phẩm chứa nhiều mỡ 81,7%; dùng dầu TV chế biến món ăn 89,7%; chọn các loại quả có chỉ số GI trung bình và thấp là 85,7%; không sử dụng các loại nước ngọt, đồ uống có ga, rượu, bia 89,7%; sử dụng sữa chuyên biệt 69,0%; uống

sữa đúng cách 70,1%; duy trì hoạt động thể lực 53,2%; thời gian tập trên 30 phút 73,1%.

3.3.2. Thực hành tuân thủ chỉ định suất ăn bệnh lý: Tỷ lệ BN mua suất ăn tại nhà ăn khoa Dinh dưỡng là 44,4%, mua ở ngoài là 43,7%, chỉ có 11,9% BN đăng ký suất ăn dinh dưỡng bệnh lý.

3.4. Một số yếu tố liên quan đến nhận thức và thực hành dinh dưỡng bệnh ĐTD

Bảng 3.1. Mối liên quan giữa một số yếu tố nhân khẩu của BN với nhận thức về các triệu chứng bệnh ĐTD

Yếu tố nhân khẩu học		Kiến thức về triệu chứng của ĐTD		Đúng		Sai		p
		n	%	n	%			
Trình độ học vấn	< Trung học phổ thông (THPT)	3	5,0	57	95,0	<0,05		
	≥ THPT	34	51,5	32	48,5			
Nghề nghiệp	Làm ruộng	1	2,9	34	97,1	<0,05		
	Nghề nghiệp khác	36	39,6	55	60,4			
Nơi sống	Nông thôn, miền núi	29	36,2	51	63,8	<0,05		
	Thành thị	8	17,4	38	82,6			

Nhận xét: Có ý nghĩa thống kê giữa trình độ học vấn, nghề nghiệp, nơi sống của bệnh nhân với $p < 0,05$.

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố nhân khẩu học của BN với nhận thức về các nguy cơ dẫn đến bệnh ĐTD

Yếu tố nhân khẩu học		Nhận thức về nguy cơ dẫn đến bệnh ĐTD		Đúng		Sai		p
		n	%	n	%			
Trình độ học vấn	<THPT	2	3,3	58	96,7	< 0,05		
	≥THPT	28	42,4	38	57,6			
Nghề nghiệp	Làm ruộng	2	5,7	33	94,3	< 0,05		
	Nghề nghiệp khác	28	30,8	63	69,2			
Nơi sống	Nông thôn, miền núi	27	33,8	53	66,2	< 0,05		
	Thành thị	3	6,5	43	93,5			

Nhận xét: Có mối liên quan giữa trình độ học vấn, nghề nghiệp, nơi sống của BN với nhận thức về các nguy cơ dẫn đến bệnh ĐTD đều với $p < 0,05$.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa kinh tế hộ gia đình với thực hành dinh dưỡng ĐTĐ

Yếu tố liên quan		Phân loại kinh tế		Không thuộc đối tượng bên		P
		Hộ nghèo, cận nghèo		n	%	
Số bữa ăn/ngày	Từ ≥ 4 bữa	23	38,3	37	61,7	< 0,05
	Từ ≤ 3 bữa	52	78,8	14	21,2	
Sử dụng sữa chuyên biệt	Có	47	54,0	40	46,0	< 0,05
	Không	28	71,8	11	28,2	

Nhận xét: Mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kinh tế của bệnh nhân với thực hành dinh dưỡng với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng kiến thức về dinh dưỡng trong bệnh đái tháo đường

Kiến thức đúng về triệu chứng và nguy cơ của bệnh ĐTĐ chỉ có 29,4% và 23,8%. Kiến thức đúng về chế độ dinh dưỡng có liên quan đến chỉ số đường huyết có 96,8%, chế độ ăn đóng vai trò quyết định trong việc quản lý, phòng ngừa bệnh tiểu đường, giúp kiểm soát lượng đường trong máu, duy trì cân nặng hợp lý và làm chậm quá trình tiến triển của bệnh và giảm nguy cơ các biến chứng

Nguyên tắc quan trọng là chia nhỏ bữa ăn (4-6 bữa) giúp hạn chế tăng đường huyết nhanh sau ăn và hạ đường huyết lúc đói có 63,5% BN trả lời đúng. Kết quả này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Nhân và Vũ Văn Thành ở bệnh viện Nội tiết tỉnh Bắc Giang năm 2019 là 33,7%¹. Việc cần sử dụng nhiều rau xanh trong khẩu phần ăn để tăng cường vitamin, chất xơ làm chậm quá trình hấp thu glucose vào máu, đạt 88,1%, cao hơn nghiên cứu ở Bắc Giang năm 2019 là 74,5%¹ và thấp hơn nghiên cứu ở Thái Bình là 90,7%². Kiến thức về chọn

nhóm tinh bột khuyến nghị cho BN ĐTĐ thì có 33,3% các đối tượng có nhận biết đúng. Về các loại thực phẩm làm tăng đường huyết nhanh sau ăn chỉ có 6,3% BN trả lời đúng. Kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu ở Bắc Giang là 29,6%¹. Các loại quả có chỉ số đường huyết trung bình và thấp ($GI < 70$) có đa số các đối tượng nghiên cứu có kiến thức đúng 57,9%, cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Trọng Nhân là 39,8%¹. Một trong những nguyên nhân thứ phát phổ biến khi ăn quá nhiều dầu mỡ gây tăng mỡ máu sẽ dẫn đến rối loạn đường máu, kiến thức này hầu hết BN không nắm được, việc sử dụng hạn chế các món xào, rán, nội tạng động vật và thịt có chứa nhiều mỡ thì chỉ có 15,1% BN có kiến thức đúng, nghiên cứu ở Bắc Giang thì tỷ lệ này là 43,9% - 49,2%¹ và thấp hơn nhiều so với nghiên cứu ở Nam Phi 84%³. Hiểu biết cần hạn chế các loại đồ uống có chứa nhiều đường, rượu, bia đạt đến 89,7%, kết quả này cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Trọng Nhân và Nguyễn Trung Thành 3,1%¹. Đa số BN đều có kiến thức đúng về sử dụng sữa chuyên biệt là 70,6%. Hiểu biết về sự cần thiết phải duy trì hoạt động thể lực cũng khá cao 76,2%.

4.2. Thực trạng thực hành dinh dưỡng trong bệnh đái tháo đường

Ở biểu đồ 2 cho thấy: Tỷ lệ BN sử dụng rau xanh trong khẩu phần ăn tương đối cao 96,8%, tuy nhiên ăn đủ rau theo đúng khuyến nghị (300-500g/ngày) thì chỉ có 48,4% BN thực hiện đúng. Thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Trọng Nhân và Nguyễn Trung Thành là 69,4%¹ và nghiên cứu ở Nam Phi năm 2020 thì tỷ lệ này cũng chỉ đạt 42%³. BN ăn đúng thứ tự các loại thực phẩm trong bữa ăn: ăn rau trước rồi đến thức ăn và cơm nên ăn sau cùng chỉ đạt 25,4% , việc ăn đúng cách này giúp làm chậm sự hấp thu đường vào máu. Về kiến thức cần thiết chia nhỏ bữa ăn (5-6 bữa/ngày) thì tỷ lệ cao 63,5% nhưng số BN tuân thủ thực hiện là 50,8%, tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu ở Bắc Giang năm 2019 là 16,3%¹. Có đến 18,3% BN trong nghiên cứu này thường xuyên sử dụng các loại thịt nhiều mỡ và có tới 10,3% bệnh nhân thường xuyên sử dụng mỡ động vật trong chế biến món ăn. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu tại bệnh viện Nội tiết tỉnh Lào Cai năm 2022 là 35,8%⁴. Sử dụng đúng các loại quả có chỉ số đường huyết trung bình và thấp là 85,7%, vẫn còn 14,3% sử dụng các loại quả có chỉ số đường huyết cao như dưa hấu, chuối... thấp hơn nghiên cứu năm 2019 ở Bắc Giang có 20% đối tượng ăn các loại trái cây ngọt¹.

Có 10,3% BN thường xuyên sử dụng các loại nước ngọt, đồ uống có ga, rượu, bia và thấp hơn nghiên cứu ở Lào Cai là 12,6%⁴. Số BN có sử dụng sữa chuyên biệt là 69% và có 31% BN không uống sữa cũng phù hợp

với kết quả trong bảng thông tin chung, do tỷ lệ BN sống ở vùng nông thôn, miền núi chiếm tới 63,5% và 59,5% kinh tế gia đình thuộc hộ nghèo và cận nghèo do vậy mà nhiều BN chưa có điều kiện để uống sữa. Chỉ có 14,3% BN biết lựa chọn các loại tinh bột có chỉ số đường huyết thấp (gạo xay dõi, yến mạch, mì bún khô...), BN vẫn chủ yếu sử dụng nhóm tinh bột từ các loại gạo trắng xay xát kỹ. Hoạt động thể lực thường xuyên có hiệu quả tích cực lên tính nhạy cảm với insulin, kiểm soát glucose máu, hạn chế các biến chứng duy trì khả năng lao động, nâng cao chất lượng sống cho BN ĐTĐ có 53,2% BN đã thực hiện tương đương với một nghiên cứu ở Nam Phi năm 2021 là 50,3%⁵ nhưng thấp hơn so với nghiên cứu ở Thái Nguyên là 85%⁴. Thời gian tập trên 30 phút chỉ có 26,9% các đối tượng nghiên cứu thực hiện được thấp hơn nghiên cứu ở Nam Phi 61,2%⁵.

Việc lựa chọn nơi cung cấp suất ăn cũng như tuân thủ chế độ ăn bệnh lý là rất thấp chỉ có 11,9%, ăn tại nhà ăn khoa dinh dưỡng là 44,4%.

4.3. Một số yếu tố liên quan giữa đặc điểm nhân khẩu học với nhận thức và thực hành dinh dưỡng bệnh đái tháo đường

Có mối tương quan giữa một số yếu tố nhân khẩu học như trình độ học vấn, nghề nghiệp và nơi sống của bệnh nhân tới nhận thức và thực hành dinh dưỡng ĐTĐ, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bệnh nhân có trình độ học vấn thì sẽ nắm được nhiều kiến thức về bệnh cũng như nguy cơ của bệnh

ĐTĐ. Có mối liên quan giữa kinh tế của gia đình BN với thực hành dinh dưỡng ĐTĐ với $p < 0,05$.

V. KẾT LUẬN

Kiến thức hiểu biết cơ bản về bệnh ĐTĐ: chỉ có 29,4% trên tổng số BN được hỏi có kiến thức đúng về các triệu chứng của bệnh ĐTĐ và 23,8% BN nắm được các yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh ĐTĐ. Về kiến thức dinh dưỡng cho bệnh ĐTĐ, có 96,8% đối tượng nghiên cứu đều biết chế độ ăn có liên quan đến chỉ số đường huyết, các nguyên tắc chia nhỏ bữa ăn, ăn nhiều rau xanh, hoa quả ít ngọt và duy trì hoạt động thể lực đều đạt tỷ lệ khá cao từ 57,9% đến 96,8%. Tỷ lệ BN nhận biết các loại thực phẩm làm tăng đường huyết nhanh sau ăn, hạn chế các món ăn xào, rán, thịt chứa nhiều mỡ và chọn nhóm tinh bột tốt nhất cho bệnh nhân ĐTĐ còn thấp chỉ từ 6,3% đến 33,3%.

Về thực trạng thực hành chế độ dinh dưỡng theo đúng nguyên tắc cho BN ĐTĐ đúng khuyến nghị đạt $> 50\%$. Tuy nhiên tỷ lệ ăn đủ rau xanh (từ 300–500g) chưa cao 48,4%, thực hiện ăn đúng cách trong bữa ăn (ăn rau đầu tiên, tinh bột ăn sau cùng) còn rất

thấp 25,4%; Về duy trì hoạt động thể lực chỉ có 53,2% BN thực hiện được và với thời gian tập trên 30 phút/ngày thì có 73,1% BN thực hành đúng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Trọng Nhân, Vũ Văn Thành.** “Thực trạng kiến thức và thực hành về chế độ ăn uống của bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện nội tiết tỉnh Bắc Giang năm 2019”.
2. **Phạm Thị Tắm và cộng sự.** “Kiến thức và thực hành dinh dưỡng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại tỉnh Thái Bình năm 2019”.
3. **MH Mphasha và cộng sự.** Assessment of diabetes dietary knowledge and its impact on intake of patients in Senwabarwana, Limpopo, South Africa (2021)
4. **Vũ Thị Kim Thương, Ngô Huy Hoàng.** “Kiến thức và thực hành về chế độ dinh dưỡng của bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện nội tiết tỉnh Lào Cai năm 2022”.
5. **Paul I. Peter và cộng sự.** Type 2 diabetes mellitus patients' knowledge, attitude and practice of lifestyle modifications (2022)

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP CHẨN ĐOÁN LỖ XÊ MI CẤP THỂ TIỀN TỦY BÀO Ở PHỤ NỮ CỎ THAI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hồng Sơn¹, Nguyễn Thu Chang¹, Nguyễn Quốc Nhật¹,
Bạch Quốc Khánh¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Lỡ xê mi cấp thể tiền tủy bào là một phân nhóm đặc biệt của bệnh lỡ xê mi cấp dòng tủy. APL khi mang thai là một tình huống đầy thách thức, quản lý APL khi mang thai là một vấn đề quan trọng đối với bác sĩ sản khoa, bác sĩ huyết học vì nó thường liên quan đến rối loạn đông máu, có thể làm phức tạp nghiêm trọng việc quản lý thai kỳ, chuyển dạ và sinh nở. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm đánh giá tình trạng rối loạn đông máu. Ngoài ra, việc quản lý APL trong thai kỳ hiện nay vẫn còn khá phức tạp do tác dụng gây quái thai tiềm ẩn của hóa trị liệu ATRA và ATO. Chúng tôi báo cáo một trường hợp chẩn đoán APL trong khi mang thai, nhằm hiểu rõ hơn về cách xử trí những trường hợp phức tạp như vậy.

Từ khóa: Phụ nữ có thai (PNCT), lỡ xê mi cấp thể tiền tủy bào, lỡ xê mi cấp dòng tủy, Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương.

SUMMARY

A CASE OF DIAGNOSIS OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IN

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Sơn
SĐT: 0981887871

Email: mysunshine2110@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

PREGNANCY AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a special subtype of acute myeloid leukemia. APL during pregnancy is a challenging situation, management of APL during pregnancy is an important issue for obstetricians, hematologists because it is often associated with coagulopathy, which can seriously complicate the management of pregnancy, labor and delivery. Patients need to be closely monitored for clinical manifestations and tests to assess coagulation disorders. In addition, the management of APL in pregnancy currently remains quite complicated due to the potential teratogenic effects of ATRA and ATO chemotherapy. We report a case of diagnosis of APL during pregnancy, aiming to better understand the management of such complex cases.

Keywords: Pregnancy, acute promyelocytic leukemia (APL), acute myeloid leukemia (AML), NIHBT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lỡ xê mi (LXM) cấp được chẩn đoán khi mang thai thường không phổ biến, xảy ra với tỷ lệ khoảng 1/75000 đến 1/100000 ca mang thai [1]. APL là một phân nhóm đặc biệt của AML, chiếm khoảng 10% bệnh AML. Chẩn đoán APL trong khi mang thai là tình trạng rất hiếm gặp trên lâm sàng. Do tính chất

phức tạp, nhạy cảm của phương pháp điều trị bệnh trong thai kỳ mà từ trước đến nay, các dữ liệu nghiên cứu trên nhóm người bệnh này còn nhiều hạn chế. Vì vậy, việc chẩn đoán và điều trị kịp thời để tránh các biến chứng và tử vong liên quan là đặc biệt quan trọng. Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày một trường hợp của một phụ nữ 32 tuổi được chẩn đoán mắc bệnh APL trong quý III của thai kỳ và được điều trị thành công tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương. Chúng tôi sẽ báo cáo, thảo luận về diễn biến bệnh, dữ liệu lâm sàng, phương pháp, kết quả điều trị của ca lâm sàng và tổng quan tài liệu liên quan đến nhóm đối tượng này để nâng cao hiểu biết của bác sĩ lâm sàng về việc PNCT mắc APL và có hướng điều trị hiệu quả.

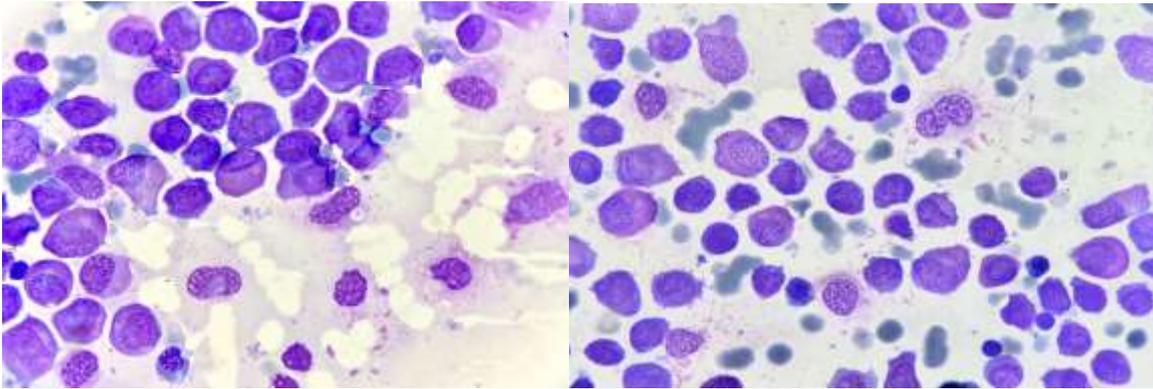
II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 32 tuổi, PARA 0000, đang mang thai con đầu IVF, thai 37 tuần. Bệnh nhân vào viện trong tình trạng mệt nhiều, hoa mắt chóng mặt, xuất huyết dưới da rải rác toàn thân dạng mảng, đám, vết xuất huyết dạng mảng có kích thước 5x6cm ở mặt

trước cánh tay phải; đái máu toàn bãi và phù nhẹ hai chi dưới. Khám hô hấp, tim mạch đều bình thường. Xét nghiệm đánh giá ban đầu (bảng 1) cho thấy số lượng bạch cầu (SLBC) là 12,6G/L (tế bào non ác tính (blast) 68% hình thái tiền tủy bào) các chỉ số xét nghiệm đánh giá tình trạng đông máu rất xấu, số lượng tiểu cầu thấp (SLTC) 10 G/L, fibrinogen 1,2g/l, PT 89%, D-Dimer cao rất cao (D-Dimer 28789 ng/ml), nghiệm pháp rươi dương tính (+++). Làm huyết tủy đồ, tủy giàu tế bào, số lượng tế bào tủy là 322G/L, 84% tế bào blast với hình thái tiền tủy bào (hình 1). Bệnh nhân được chẩn đoán đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC 5 điểm)/APL, nhóm nguy cơ cao/ thai con đầu 37 tuần IVF, tiên lượng dè dặt. Bệnh nhân ngay lập tức được bổ sung các chế phẩm máu (tủa lạnh và khối tiểu cầu) để cải thiện tình trạng rối loạn đông máu. Làm xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể 46, XX, t(15;17), làm PCR với gen PML-RARa và FLT3-TKD dương tính đã củng cố cho chẩn đoán ban đầu của chúng tôi.

Bảng 1: Xét nghiệm và thăm dò ban đầu của bệnh nhân (ngày 17/03)

	Nội dung
Huyết đồ	Hb 94g/l, SLTC 10G/L, SLBC 12,2G/L (68% tế bào blast có hình thái tiền tủy bào)
Sinh hóa	Ure 5,8mmol/l, creatinin 35 mmol/l, a. uric 338 μ mol/l, albumin 33,8g/l
Đông máu	Fibrinogen 1,2g/l, PT 89%, D-Dimer 28789 ng/ml, nghiệm pháp rươi (+++)
Siêu âm thai	Trong buồng tử cung có hình ảnh một thai tương đương thai 36 tuần 4 ngày, tim thai 151 chu kỳ/phút



Hình 1: Hình ảnh tủy đồ ngày 18/03

Tủy rất giàu tế bào 322G/L, tăng sinh tế bào non, ác tính, hình thái tiền tủy bào (84%)

Bảng 2: Xét nghiệm huyết học chuyên sâu (ngày 18/03)

Tủy đồ	Rất giàu tế bào. Dòng hồng cầu, bạch cầu hạt, mẫu tiểu cầu giảm sinh. Tăng sinh tế bào non, ác tính, hình thái tiền tủy bào: kích thước lớn, nhân lớn, một số nhân soi gương, nguyên sinh chất rộng, một số có que Auer (hình 1).
Phân loại miễn dịch	Quần thể tế bào bất thường chiếm 87%, nghi nhiều đến LXM cấp dòng tủy, LAPs: CD117+CD34+CD33+MPO+
Công thức nhiễm sắc thể tủy xương	46,xx[6]/46,xx,t(15;17)[14]
Gene bệnh máu	PML-RAR α và FLT3-TKD dương tính

Trong bối cảnh lâm sàng và xét nghiệm diễn biến phức tạp, có nguy cơ tử vong bất cứ khi nào cho cả mẹ và thai. Chúng tôi đã thảo luận với bệnh nhân và người nhà bệnh nhân về những nguy cơ này. Trước sự mong muốn của bệnh nhân cũng như là gia đình, cố gắng giữ thai bằng mọi cách. Sau khi có sự tìm hiểu y văn, các khuyến cáo quốc tế và hội chẩn với được lâm sàng về việc chọn thuốc an toàn ở trường hợp APL/ thai 37 tuần, chúng tôi thấy điều trị ATRA đơn độc là một trong những lựa chọn điều trị tạm thời phù hợp trong bối cảnh hiện tại. Hội chẩn đa ngành đã được tổ chức giữa các bác sĩ huyết học, sản khoa và đưa ra lời khuyên sau:

1) Chẩn đoán APL được xác định dựa trên kết quả huyết tủy đồ và gen PML-RAR α . Điều trị ATRA nên được bắt đầu khi có sự đồng ý của bệnh nhân.

2) Trong quá trình điều trị bằng ATRA, việc theo dõi chặt chẽ và toàn diện cả tình trạng của mẹ và thai nhi là rất cần thiết, đặc biệt là tim thai.

3) Nên chấm dứt thai kỳ càng sớm càng tốt, lựa chọn là mổ lấy thai ngay khi tình trạng rối loạn đông máu được cải thiện và số lượng tiểu cầu > 100 G/L.

Dưới sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ sản khoa tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương và bác sĩ huyết học, cũng như là việc tư vấn những rủi ro, nguy cơ của sản phụ và thai nhi cho người nhà. Được sự đồng ý của bệnh nhân, chúng tôi đã quyết định dùng phác đồ ATRA đơn độc với liều 45mg/m² da (60mg/ngày) kết hợp với corticoid (solu-medrol 40mg/ngày), hydroxyurea (1g/ngày), lovenox 4000UI/ngày theo dõi sát các dấu hiệu lâm sàng và các chỉ số đánh giá tình

trạng rối loạn đông máu 2 lần/ngày. Sau 3 ngày điều trị, bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng của hội chứng biệt hóa với sốt, tình trạng phù tăng, xuất hiện khó thở, tức ngực nhẹ, nhịp tim 90l/p, HA 100/70mmHg; bạch cầu tăng cao, SLBC 30,9G/L; siêu âm ổ bụng tại giường tình trạng thai hoàn toàn khỏe mạnh, sản phụ có tràn dịch màng phổi 2 bên số lượng ít và dịch ổ bụng với số lượng ít. Trước nguy cơ tử vong cho cả 2 mẹ con, chúng tôi đã truyền tiểu cầu đưa SLTC lên 143G/L, fibrinogen lên 1,54g/l, PT 70%, D-Dimer 6442; và phối hợp cùng các bác sĩ sản khoa mổ lấy thai cấp cứu ngay tại viện của

chúng tôi. Tình trạng thai nhi hoàn toàn khỏe mạnh sau khi mổ, không có bất thường dị tật bẩm sinh nào được ghi nhận. Về phía sản phụ, sau mổ, toàn trạng lâm sàng ổn định, phù giảm, đỡ khó thở và tức ngực. Chẩn đoán lúc này của chúng tôi là Hội chứng biệt hóa – Đông máu rải rác trong lòng mạch/APL nguy cơ cao - sau mổ lấy thai 37 tuần, chúng tôi điều trị tiếp phác đồ hóa chất 3+7+ATRA “cytarabine 200mg/ngày, daunorubicin 80mg/ngày, ATRA 60mg/ngày”, tuy nhiên dừng ATRA tạm thời để theo dõi các dấu hiệu của hội chứng biệt hóa (hình 2).



Hình 2: Diễn biến xét nghiệm của bệnh nhân trong đợt đầu điều trị

Trong quá trình điều trị hóa chất, ngày thứ 11, bệnh nhân bị choáng ngất, ngã đập đầu xuống nền cứng và bị tụ máu dưới màng cứng, chúng tôi đã bổ sung khối tiểu cầu, tủa lạnh, mannitol cho bệnh nhân. Chụp cắt lớp vi tính cho thấy là khối máu tụ đó không có xu hướng tiến triển, bệnh nhân được theo dõi và tiếp tục điều trị nội khoa cho tới khi xét

nghiệm máu ổn định. Tuy nhiên, tình trạng đau đầu sau tụ máu dưới màng cứng có xu hướng tăng lên; chúng tôi đã hội chẩn với bác sĩ ngoại bệnh viện Việt Đức và chuyển bệnh nhân sang để phẫu thuật lấy khối máu tụ. Sau khi lấy khối máu tụ, bệnh nhân trở lại viện và tiếp tục điều trị thêm 3 đợt hóa chất củng cố, bệnh nhân đã đạt được lui bệnh

hoàn toàn, đánh giá bệnh tồn dư với gen PML-RAR α âm tính. Hiện tại cả 2 mẹ con bệnh nhân đều khỏe mạnh sau chẩn đoán bệnh lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào ở phụ nữ có thai, thai 37 tuần.

III. BÀN LUẬN

3.1. Điều trị APL ở người lớn

APL là một thực thể lâm sàng riêng biệt được đặc trưng bởi xu hướng rõ rệt về rối loạn đông máu, xuất huyết và tử vong sớm; chính vì vậy APL được coi là một trường hợp cấp cứu y tế, việc đưa ATRA và arsenic trioxide (ATO) vào điều trị bệnh đã cách mạng hóa việc quản lý và cải thiện kết quả của căn bệnh này; biến APL trở thành bệnh LXM cấp có khả năng chữa khỏi cao nhất với tỷ lệ sống lâu dài không bệnh đạt tới 90% [2]. Hiện nay, việc điều trị APL ở người trưởng thành được chia thành ba phần: điều trị tấn công và điều trị củng cố và điều trị duy trì. Điều trị tấn công dựa trên cảm ứng kép ATRA + ATO hoặc ATRA + đa hóa trị liệu (anthracycline và/hoặc cytarabine). Vấn đề quan trọng khác cần được xem xét trong quá trình điều trị APL là nguy cơ tử vong sớm. Hai nguyên nhân hàng đầu gây ra tử vong sớm là đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC) và hội chứng axit retinoic hay còn gọi là hội chứng biệt hóa (DS). Đây là hai biến chứng gây tử vong sớm của APL trong quá trình hóa trị liệu tấn công. Bệnh nhân dùng ATRA, ATO cho APL có nguy cơ phát triển DS trong vòng 1 - 3 tuần kể từ khi bắt đầu, không có tiêu chuẩn chẩn đoán xác định; tiêu chuẩn phân loại DS hiện tại được đề xuất dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu PETHEMA [3], trong đó bệnh nhân có ba

dấu hiệu trở xuống được coi là mắc DS vừa phải, trong khi những người có bốn triệu chứng trở lên được coi là mắc DS nặng. Các biểu hiện lâm sàng của DS bao gồm sốt không rõ nguyên nhân, tăng cân, phù ngoại biên, khó thở do thâm nhiễm kẽ phổi, tràn dịch màng phổi và màng ngoài tim, hạ huyết áp, suy thận cấp. Việc dự phòng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, phát hiện sớm và điều trị kịp thời hội chứng biệt hóa là cách tốt nhất để ngăn ngừa bệnh tiến triển và giảm nguy cơ tử vong sớm. Điều trị dự phòng sẽ được đặt ra trên những bệnh nhân nhóm nguy cơ cao, với SLBC > 10G/L. Điều trị hóa chất nên được bắt đầu ngay lập tức, ngay cả khi đang chờ kết quả xét nghiệm phân tử chẩn đoán. Đối với phác đồ ATRA+ATO, có thể thực hiện giảm tế bào bằng idarubicin, daunorubicin, nên tránh gạn bạch cầu vì nguy cơ xuất huyết gây tử vong cao. Có thể dùng corticosteroid dự phòng, điều này có thể làm giảm nguy cơ mắc DS. Quản lý hội chứng biệt hóa APL bao gồm corticosteroid (10 mg dexamethasone hai lần mỗi ngày) nên được bắt đầu ngay lập tức khi có nghi ngờ lâm sàng sớm nhất về DS; một khi hội chứng đã được giải quyết, có thể ngừng sử dụng corticoid. Ngừng tạm thời liệu pháp biệt hóa (ATRA hoặc ATO) trong trường hợp hội chứng biệt hóa nặng [2]. Để quản lý tình trạng rối loạn đông máu hay DIC, các khuyến cáo chỉ ra rằng nên bắt đầu điều trị bằng ATRA ngay lập tức khi nghi ngờ chẩn đoán APL, bổ sung fibrinogen và/hoặc truyền tủa lạnh, tiểu cầu và huyết tương tươi đông lạnh ngay khi nghi ngờ chẩn đoán, sau đó hàng ngày hoặc nhiều lần mỗi ngày nếu cần, nhằm duy trì nồng độ fibrinogen trên 1-

1,5 g/L, số lượng tiểu cầu trên 30 G/L đến 50 G/L và INR dưới 1,5. Các xét nghiệm đánh giá tình trạng rối loạn đông máu nên được làm hàng ngày và nếu cần có thể làm thường xuyên hơn cho đến khi biến mất tất cả các triệu chứng lâm sàng và dấu hiệu xét nghiệm của rối loạn đông máu [2].

3.2. Quản lý APL trong khi mang thai

Quản lý APL khi mang thai là một vấn đề quan trọng đối với bác sĩ sản khoa, bác sĩ huyết học và bác sĩ sơ sinh vì nó thường liên quan đến rối loạn đông máu, có thể làm phức tạp nghiêm trọng việc quản lý thai kỳ, chuyển dạ và sinh nở. Ngoài ra, việc quản lý APL trong thai kỳ hiện nay vẫn còn khá phức

tạp do tác dụng gây quái thai tiềm ẩn của hóa trị liệu ATRA và ATO. Các hướng dẫn gần đây đã được xuất bản và đề cập riêng biệt đến việc quản lý APL trong thai kỳ [2], [4]. Việc lựa chọn hợp lý các loại hóa chất có thể giúp tránh được các dị tật bẩm sinh của thai nhi ở một mức độ nhất định, nhưng nguy cơ sảy thai, sinh non, trẻ sơ sinh nhẹ cân, giảm bạch cầu ở trẻ sơ sinh và nhiễm trùng huyết vẫn sẽ tăng lên [2], [5]. Tuy nhiên, do thiếu bằng chứng lâm sàng và dịch tễ học, việc lựa chọn thuốc hóa chất và thời điểm hóa chất vẫn là những thách thức lâm sàng. Hầu hết các học giả khuyên nên chấm dứt thai kỳ ngay lập tức và điều trị tích cực bệnh APL.

Bảng 3: Một số báo cáo trường hợp điều trị APL trong thai kỳ trên thế giới

Tác giả	Năm	N	Quý	Kết quả thai kỳ	Phác đồ điều trị	Trẻ sinh	Kết quả sản phụ
Miguek A Sanz và cs [6]	2015	14	Quý I: 5	5 Sảy thai	ATRA+IDA	-	11/12 đạt lui bệnh hoàn toàn (CR)
			Quý II, III: 7 Sau sinh: 2	8 đẻ (6 đẻ mổ, 2 đẻ thường)	ATRA+IDA	8	
Youcef Chelghoum và cs [7]	2005	4	Quý I: 3	2 sảy thai, 1 thai chết lưu	ATRA	-	100 % đạt CR
			Quý III: 1	1 đẻ đủ tháng	ATRA	1	
Troitskaia và cs [8]	2013	7	Quý I: 1	Sảy thai	AIDA	-	100 % đạt CR
			Quý II: 3 Quý III: 3	4/6 đẻ mổ 2 chuyển dạ tự phát	IDA+ATRA 3+7+ATRA	5	
Zhang Xinhui và cs [9]	2021	8	Quý I: 4 Quý II: 2	5 sảy thai, 1 phá thai	Dauno+ATRA ATRA+ATO	-	CR
			Quý 3: 2	2 đẻ mổ	ATRA	2	1 CR, 1 tử vong

Trong những trường hợp đặc biệt, nếu người bệnh không đồng ý chấm dứt thai kỳ, APL được chẩn đoán ở giai đoạn đầu của thai kỳ thì có thể hỗ trợ điều trị tích cực. Việc sử dụng các thuốc gây độc tế bào trong giai đoạn này có nguy cơ gây quái thai từ

10% - 20% và dễ làm phôi phát triển bất thường. ATRA vẫn là yếu tố then chốt trong điều trị APL, nhưng nếu được sử dụng trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 tuần tuổi thai có liên quan đến tỷ lệ dị tật thai nhi cao, đặc biệt là các khuyết tật về xương và bất thường của

ống thần kinh, tuyến ức, tim và thận. Mạng lưới bệnh bạch cầu châu Âu (ELN) khuyến nghị tránh sử dụng ATRA trong ba tháng đầu và phụ nữ nên được tư vấn để xem xét việc chấm dứt thai kỳ [2]. Nên bắt đầu điều trị tấn công bằng anthracycline và áp dụng ATRA trong quý II của thai kỳ. Daunorubicin là anthracycline được lựa chọn, không chỉ bởi vì có nhiều kinh nghiệm hơn về việc sử dụng daunorubicin trong thai kỳ, mà còn bởi vì nó có thể gây ra ít độc tính cho thai nhi hơn so với idarubicin, một dẫn xuất của anthracycline. Idarubicin có đặc tính ưa mỡ hơn, thời gian bán hủy dài, có liên quan đến việc tăng vận chuyển qua nhau thai và cho thấy ái lực cao hơn đối với axit deoxyribonucleic. Arsen trioxide (ATO) không được khuyến nghị ở bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ vì nó có độc tính cao đối với phôi thai.

Điều trị bệnh khi phát hiện ở quý II, quý III của thai kỳ mang lại kết quả thành công hơn. Hóa trị đường như khá an toàn với quý II và quý III, nhưng nó có liên quan đến việc tăng nguy cơ sảy thai, sinh non, nhẹ cân, giảm bạch cầu ở trẻ sơ sinh và nhiễm trùng huyết [5]. Nhiều nghiên cứu cho rằng, ATRA có thể được dùng đơn độc và việc bổ sung anthracycline có thể tiến hành sau khi sinh. Điều này đã dẫn đến tỷ lệ thuyên giảm tương đương với ATRA kết hợp hóa chất. Tuy nhiên, sử dụng ATRA đơn độc làm tăng nguy cơ mắc hội chứng ATRA (hội chứng biệt hóa APL) và khả năng kháng ATRA. Ngoài ra, ATRA kết hợp đa hóa trị liệu cũng được khuyến nghị cho những bệnh

nhân APL nhóm nguy cơ cao. Vì liệu pháp ATRA trong thai kỳ có liên quan đến độc tính trên tim của thai nhi bao gồm rối loạn nhịp tim, nên cần nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi tim thai [5]. Khuyến cáo theo dõi thai nhi nghiêm ngặt, đặc biệt chú trọng đến chức năng tim, đối với những bệnh nhân dùng ATRA có hoặc không có hóa trị liệu trong thai kỳ [2]. Đối với những ca sinh trước 36 tuần tuổi thai, nên dùng corticosteroid trước khi sinh non để giảm nguy cơ mắc bệnh và tử vong ở thai nhi liên quan đến hội chứng suy hô hấp. Sau khi sinh thành công, chống chỉ định cho con bú nếu cần hóa trị hoặc ATO. Như vậy, nếu chẩn đoán được thực hiện ở giai đoạn giữa hoặc cuối của thai kỳ, hóa trị nên được bắt đầu ngay lập tức và cố gắng đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn trong một thời gian ngắn. Nếu tình trạng nguy kịch, nên bắt đầu hóa trị cùng lúc với điều trị hỗ trợ. Khi tình trạng ổn định thì nên chấm dứt thai kỳ.

Phương pháp sinh nở ở bệnh nhân APL là một lĩnh vực khác đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận tình trạng chung của bệnh nhân. Sinh thường được ưu tiên hơn sinh mổ vì nguy cơ chảy máu thấp hơn sinh mổ. Tuy nhiên, mổ lấy thai là lựa chọn tốt nhất khi bệnh nhân không thể chịu được áp lực sinh thường qua đường âm đạo. Ở những bệnh nhân có bệnh ổn định, thuốc hóa trị có thể tạm dừng trong một thời gian ngắn trước khi chuyển dạ và có thể tiếp tục sau khi sinh [2], [5]. Ở những bệnh nhân được chẩn đoán muộn hơn trong thời kỳ mang thai, gần thời điểm sinh nở, hóa trị có thể bị trì hoãn sau khi sinh.

IV. KẾT LUẬN

APL khi mang thai là một trường hợp hiếm gặp. Các tài liệu và nghiên cứu về kết quả của những bệnh nhân này cũng khan hiếm. Như đã thảo luận ở trên, cả ATRA và ATO đều được báo cáo là có độc tính đối với phôi thai và không được khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ. Tuy nhiên, kết quả thành công đã được ghi nhận ở PNCT được điều trị bằng ATRA trong một số nghiên cứu. Trường hợp được mô tả trong báo cáo này được chẩn đoán mắc APL trong ba tháng cuối của thai kỳ và có thêm biến chứng của hội chứng biệt hóa, đông máu rải rác trong lòng mạch và tụ máu dưới màng cứng trong quá trình điều trị. Sản phụ đã thành công sinh ra một đứa trẻ khỏe mạnh và đạt lui bệnh hoàn toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ali S., Jones G.L., Culligan D.J. và cộng sự.** (2015). Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *British Journal of Haematology*, 170(4), 487–495.
2. **Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S. và cộng sự.** (2019). Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*, 133(15), 1630–1643.
3. **Montesinos P. và Sanz M.A.** (2011). The Differentiation Syndrome in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Experience of the Pethema Group and Review of the Literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 3(1).
4. **Thomas X.** (2015). Acute myeloid leukemia in the pregnant patient. *European Journal of Haematology*, 95(2), 124–136.
5. **Milojkovic D. và Apperley J.F.** (2014). How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*, 123(7), 974–984.
6. **Sanz M.A., Montesinos P., Casale M.F. và cộng sự.** (2015). Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*, 94(8), 1357–1361.
7. **Chelghoum Y., Vey N., Raffoux E. và cộng sự.** (2005). Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*, 104(1), 110–117.
8. **Troitskaia V.V., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N. và cộng sự.** (2013). [Treatment for acute promyelocytic leukemia during pregnancy]. *Ter Arkh*, 85(10), 56–63.
9. **Xinhui Z., Shanglong F., Li Z. và cộng sự.** (2021). Treatment and prognosis analysis of acute leukemia patients during pregnancy. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 30(04), 212–215.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP ĐA U TỦY XƯƠNG KHÔNG TIẾT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2024

Nguyễn Hữu Chiến¹, Võ Thị Thanh Bình¹

TÓM TẮT

Đa u tủy xương không tiết (Non-secretory multiple myeloma-NSMM) là một bệnh lý ác tính về huyết học, định hướng đến chẩn đoán của bệnh hầu hết thông qua triệu chứng lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh về tổn thương xương. Đây là một dạng của bệnh Đa u tủy với sự tăng sinh của các tế bào plasmô, nhưng không thể tiết ra hoặc tổng hợp globulin miễn dịch. Tỷ lệ gặp thể bệnh này ở người lớn là tương đối thấp. Bài báo của chúng tôi mô tả một trường hợp Đa u tủy xương không tiết ở một phụ nữ 62 tuổi có biểu hiện lâm sàng duy nhất là đau xương cột sống thắt lưng, chẩn đoán hình ảnh có tổn thương tiêu xương rải rác (xương sọ, xương cột sống), không có sự xuất hiện của tổn thương ngoài tủy. Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ có sự kết hợp của thuốc nhắm đích, điều biến miễn dịch và có đáp ứng lâm sàng tốt. Chúng tôi xin trình bày báo cáo ca bệnh để chỉ ra sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán và theo dõi điều trị ở bệnh nhân Đa u tủy xương không tiết so với Đa u tủy xương có tiết.

Từ khóa: không tiết, tương bào, tiêu xương, tổn thương ngoài tủy, thuốc nhắm đích và điều biến miễn dịch.

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Chiến

SĐT: 0983818696

Email: chiennihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

SUMMARY

CASE REPORT OF NON-SECRETARY MULTIPLE MYELOMA AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN 2024

Non-secretory multiple myeloma is a hematological malignancy, the diagnosis of which is mostly based on clinical symptoms or imaging of bone lesions. This is a form of multiple myeloma with proliferation of plasma cells, but cannot secrete or synthesize immunoglobulins. The incidence of this type of disease in adults is relatively low. Our article describes a case of non-secretory multiple myeloma in a 62-year-old woman whose only clinical manifestation was lumbar spine pain, with scattered osteolytic lesions (skull, spine) on imaging, without the appearance of extramedullary lesions. The patient was treated with a regimen that combined targeted drugs and immunomodulators and had a good clinical response. We present a case report to show the differences in clinical features, diagnosis and treatment monitoring in patients with non-secretory multiple myeloma compared with secretory multiple myeloma.

Keywords: Non-secretory, plasma cell, osteolytic lesion, extramedullary lesion, targeted drug and immunomodulator.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương là một bệnh lý ác tính về huyết học với sự tăng sinh tế bào đơn dòng trong tủy xương, tế bào có chức năng tiết các

globulin miễn dịch và dẫn đến tình trạng tăng các gamma globulin đơn dòng cùng với các đặc điểm tổn thương cơ quan đích như: tăng calci máu, suy thận, thiếu máu hay tổn thương xương (CRAB) [1]. Sự tăng sinh của protein đơn dòng được đặc trưng bởi sự xuất hiện của chuỗi nặng và 1 trong 2 loại chuỗi nhẹ kappa/ lambda hoặc chỉ chuỗi nhẹ trong máu ngoại vi, cũng có thể được tìm thấy trong nước tiểu [1]. Đa u tủy xương chiếm 1-2% tổng số ca ung thư và 17% các bệnh lý ác tính về huyết học, với tỷ lệ mắc 34.000 ca mới mỗi năm ở Hoa Kỳ và 180.000 ca mới mỗi năm trên toàn thế giới [2]. Đa u tủy xương phần lớn là bệnh lý của người lớn tuổi, trong đó độ tuổi chẩn đoán trung bình là từ 65 đến 74 tuổi, bệnh xuất hiện ở người Mỹ gốc Phi bằng 2 lần so với người da trắng và thấp nhất ở người Trung Quốc và Nhật Bản [2]. Đa u tủy xương không tiết là một thể bệnh với các tiêu chuẩn chẩn đoán ngày càng được biết đến và rõ ràng hơn, chiếm 2-4% trong tất cả các trường hợp Đa u tủy xương [2]. Có thể gặp hơn 10% tế bào đơn dòng trong tủy xương của bệnh nhân, điều này cho thấy bằng chứng về tổn thương ở các cơ quan hoặc là minh chứng cho sự hiện diện của u tương bào; Kết quả điện di cố định miễn dịch huyết thanh và điện di nước tiểu âm tính do thực tế là chúng không thể tiết ra các globulin miễn dịch như IgG, IgA, IgM,

Kappa và Lambda [3]. Do thể bệnh này hiếm gặp cùng với sự nghèo nàn về đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm nên thường đặt ra thách thức chẩn đoán cho các bác sĩ lâm sàng [1]. Do đó, mục đích của ca bệnh này là cung cấp sự hiểu biết rõ hơn về ý nghĩa của các dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm trong chẩn đoán đa u tủy xương không tiết.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 62 tuổi có tiền sử khỏe mạnh. Khoảng 2 tháng trước khi vào viện, bệnh nhân xuất hiện đau và hạn chế vận động cột sống thắt lưng nhiều, xuất hiện từ từ sau một kỳ nghỉ cùng gia đình. Bệnh nhân được người nhà đưa đi khám và được chẩn đoán thoái hóa đốt sống thắt lưng, điều trị thuốc theo đơn nhưng bệnh không đỡ. Sau đó, ngày 16/5/2024 bệnh nhân chuyển khám tại bệnh viện Việt Đức, chụp MRI cột sống thắt lưng được chẩn đoán theo dõi Đa u tủy xương và xin chuyển về Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân khi vào viện: Tỉnh táo, da niêm mạc hồng, không xuất huyết dưới da, gan-lách-hạch không sờ thấy; Đau và hạn chế vận động cột sống thắt lưng nhiều, đặc biệt khi thay đổi tư thế, bệnh nhân không thể tự đi lại mà cần có sự hỗ trợ từ gia đình.

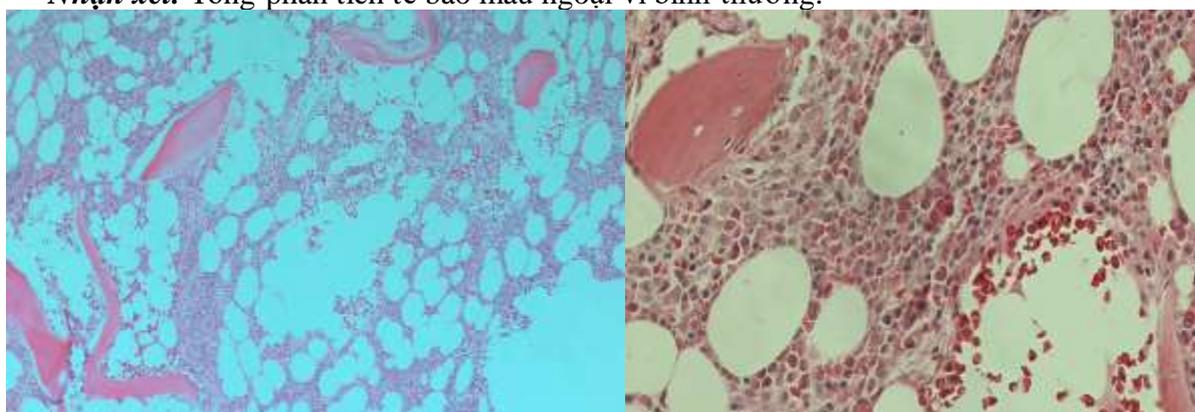
Xét nghiệm khi vào viện:

Bảng 1. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

Chỉ số tế bào máu ngoại vi	Kết quả	Khoảng tham chiếu
Số lượng hồng cầu (T/L)	5,17	3,83-4,95
Hemoglobin (g/L)	147	117-144
Hematocrit (L/L)	0,467	0,36-0,44
MCV (fl)	90,5	83,5-96,9
MCH (pg)	28,5	28-32
MCHC (g/L)	315	320-360
Số lượng tiểu cầu (G/L)	225	155-361

Số lượng bạch cầu (G/L)	8,54	3,4-9,7
- Bạch cầu trung tính (%)	63	43,5-75,7
- Bạch cầu ưa acid (%)	01	0,0-6,8
- Bạch cầu monocyte (%)	06	3,1-10,2
- Bạch cầu lymphocyte (%)	30	16,6-44,8

Nhận xét: Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bình thường.

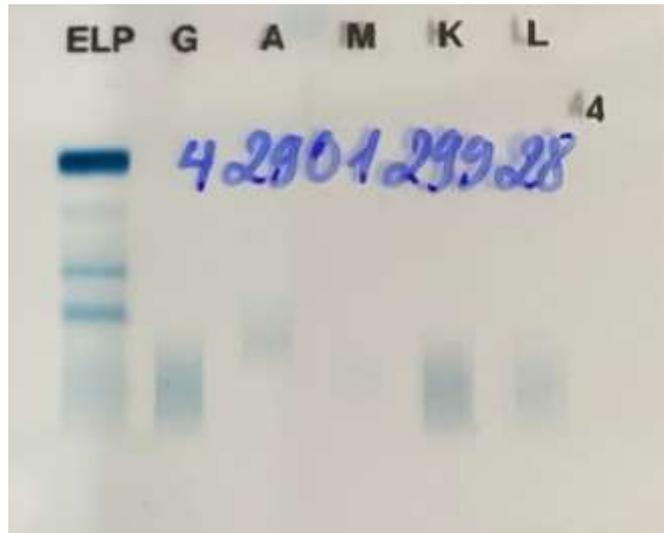


Hình 1. Sinh thiết tủy xương tăng sinh tế bào plasmô (14%)

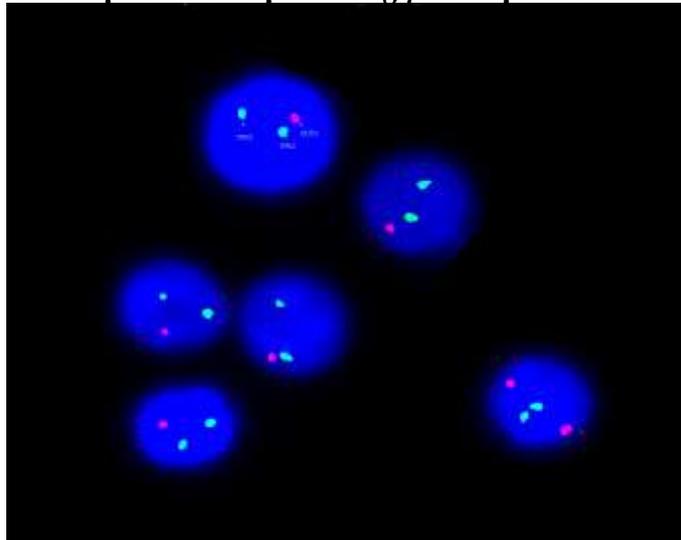
Bảng 2. Xét nghiệm sinh hóa máu

Chỉ số sinh hóa máu	Kết quả	Khoảng tham chiếu
Glucose (mmol/L)	5,1	3,9-5,5
Creatinin (μ mol/L)	75	53-110
Protein Tp (g/L)	72,2	65-82
Albumin (g/L)	42,7	35-50
Globulin (g/L)	29,5	24-38
A/G	1,45	1,3-1,8
Ca Tp (mmol/L)	2,49	2,15-2,6
Ca ion hoá (mmol/L)	1,17	1,17-1,29
Na ⁺ (mmol/L)	142	135-145
K ⁺ (mmol/L)	3,81	3,5-5,0
Cl ⁻ (mmol/L)	103	98-106
IgA (mg/dL)	134	70-400
IgG (mg/dL)	933	700-1.600
IgM (mg/dL)	105,5	40-230
IgE (IU/mL)	258	< 100
B2M (mg/L)	2,39	0,8-2,2
LDH (U/L)	336	230-460
Free Kappa (mg/L)	104	3,3-19,4
Free Lambda (mg/dL)	13,5	5,7-26,3
K/L	7,7	0,26-1,92

Nhận xét: Tăng chuỗi nhẹ kappa, những xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.



Hình 2. Điện di miễn dịch không phát hiện đỉnh đơn dòng



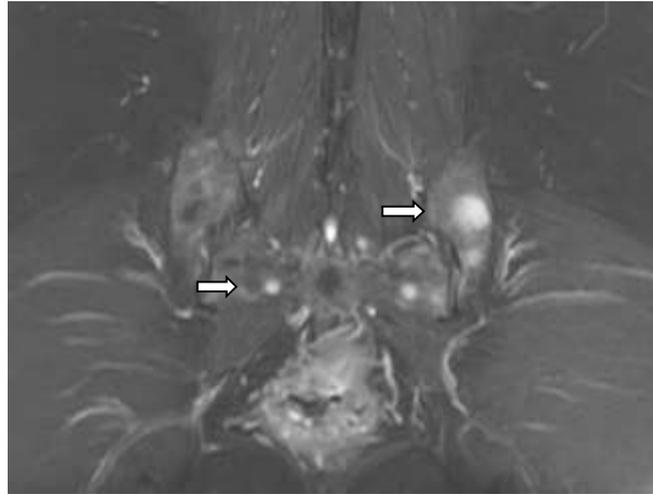
Hình 3. FISH dương tính với del(13q)



Hình 4. X-quang xương sọ có hình ảnh ổ khuyết xương sọ rải rác



Hình ảnh tiêu xương CSTL



Hình ảnh tiêu xương cùng-chậu

Hình 5. MRI có nhiều nốt tiêu xương rải rác CS, khung chậu và xương cùng 2 bên

Kết quả một số xét nghiệm khác: Công thức NST: 46,XX; Protein niệu 24h: Âm tính; Free Kappa niệu: 40,2 mg/L; Free Lambda niệu: 4,76 mg/L.

III. BÀN LUẬN

Dấu hiệu lâm sàng duy nhất và rất nổi bật của bệnh nhân đó là đau xương cột sống thắt lưng, với tính chất đau đột ngột sau một chuyến di chuyển dài ngày và đặc biệt cường độ đau tăng lên khi cháu bệnh nhân “mát-xa bằng hai bàn chân” lên lưng và khiến cho bệnh nhân đau nhiều, không thể tự vận động được.

Theo Sara A. Albagoush, biểu hiện lâm sàng của Đa u tủy xương khá đa dạng. Bệnh thường khởi phát bán cấp và âm thầm hơn. Những triệu chứng phổ biến nhất: thiếu máu (73%), đau xương (58%), tăng creatinine (48%), mệt mỏi (32%), tăng canxi huyết (28%) và sụt cân (24%) [4]. Tuy nhiên, đối với Đa u tủy xương không tiết biểu hiện lâm sàng thường kín đáo hơn, các triệu chứng thường xuất hiện đơn lẻ. Maria A. Kelley mô tả một bệnh nhân nữ, 68 tuổi chẩn đoán NSMM với biểu hiện lâm sàng duy nhất là tình trạng đau vai, ban đầu khu trú ở vùng

vai trái và sau đó là vai phải [5]. Còn theo Zohra Ouzzif, khi phân tích một trường hợp được chẩn đoán NSMM với triệu chứng gợi ý đầu tiên là đau cột sống thắt lưng, kèm theo liệt đơn chi (hội chứng chèn ép tủy sống) khiến bệnh nhân phải vào khám tại chuyên khoa xương khớp [6]. Biểu hiện lâm sàng của NSMM vẫn có nhiều sự khác biệt giữa các ca bệnh, với 10-40% các trường hợp không có triệu chứng và 50-70% biểu hiện bằng đau xương hoặc gãy xương bệnh lý [6]. Như vậy, về mặt lâm sàng NSMM biểu hiện tương đối như Đa u tủy xương điển hình là có tổn thương cơ quan đích, nhưng ở mức độ giới hạn hơn về số lượng cơ quan và dấu hiệu điển hình thường là tổn thương xương khớp.

Đặc điểm về xét nghiệm của bệnh nhân cũng rất nghèo nàn, với biểu hiện tổn thương rõ của một Đa u tủy xương điển hình ở một số bất thường, đó là: Sinh thiết tủy xương có 14% tế bào plasmô; chuỗi nhẹ kappa: 104mg/L; FISH dương tính với del(13q) và hình ảnh ổ khuyết xương rải rác ở xương sọ, cột sống thắt lưng và xương chậu. Trong khi đó, nhiều xét nghiệm có giá trị trong giới hạn bình thường hoặc âm tính, như: Tổng phân

tích tế bào máu ngoại vi, creatinin, protein, can-xi, các Ig, điện di protein, điện di miễn dịch, protein niệu...

Mặc dù bệnh sinh của NSMM chưa được hiểu đầy đủ và chính xác, nhưng một số nghiên cứu đã phát hiện ra rằng tế bào NSMM có tiết ra Ig, nhưng sau đó bị mắc kẹt trong tế bào chất và nhanh chóng bị phân hủy, do vậy trong tủy xương có thể tăng số lượng tế bào plasmô, nhưng không thể phát hiện sự có mặt của các Ig và chuỗi nhẹ tự do (FLC) trong huyết thanh bệnh nhân [7]. Bệnh nhân NSMM cũng cho thấy ít thâm nhiễm tế bào plasma vào tủy xương hơn. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã chứng minh rằng 52% tế bào plasmô xâm lấn tủy xương với tình trạng dị sản rõ rệt [8]. Điện di protein huyết thanh cho thấy, 80% trường hợp có tình trạng giảm gammaglobulin máu và không có đỉnh đơn dòng [9]. Thực tế, bệnh nhân của chúng tôi mặc dù có 14% tế bào plasmô trong tủy xương, nhưng xét nghiệm máu của bệnh nhân chỉ có duy nhất free kappa tăng nhẹ (ở mức 104mg/L). Đồng thời, xét nghiệm điện di protein huyết thanh, điện di miễn dịch protein và protein niệu đều cho kết quả trong giới hạn bình thường hoặc âm tính.

Sự xuất hiện của del(13q) cho thấy những bất thường về kiểu nhân đặc hiệu trong các tế bào plasmô của bệnh nhân. Với tổn thương tế bào này thì bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ trung bình [10].

Về mặt sinh học, NSMM có những đặc điểm riêng. Các tiêu chí CRAB như thiếu máu, tăng canxi máu và suy thận rất hiếm hoặc rất ít gặp [1]. Tuy nhiên, có sự xuất hiện của các tổn thương tiêu xương tương tự nhau ở những bệnh nhân mắc NSMM và những bệnh nhân mắc MM có tiết thông qua chẩn đoán hình ảnh [6]. Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân được thực hiện các

xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (X quang và MRI) đã cho thấy tổn thương tiêu xương điển hình trong bệnh lý MM ở vùng xương sọ, cột sống thắt lưng và xương chậu. Theo Megan Murray Dupuis, có thể phân loại chính xác hơn các trường hợp NSMM thành 4 loại khác nhau với các cơ chế phân tử riêng biệt: (1) Đa u tủy xương chuỗi nhẹ: đã được thảo luận và hầu hết các trường hợp này có thể được theo dõi bằng xét nghiệm chuỗi nhẹ tự do; (2) Không chế tiết (non producers): hoàn toàn không tiết bất kỳ Ig nào, những trường hợp này không thể phát hiện bằng các kỹ thuật xét nghiệm truyền thống mà phải sử dụng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang nội bào để phát hiện Ig đơn dòng trong tế bào chất. Giả thuyết được đưa ra là các tế bào đơn dòng trong tủy xương không chế tiết các chuỗi nhẹ tự do, mặc dù điều này chưa được chứng minh một cách chắc chắn; (3) Tế bào không tiết thực sự (true non secretors): Các tế bào đơn dòng trong tủy xương vẫn sản xuất các phân tử Ig nhưng không thể tiết chúng ra khỏi bào tương; (4) Tế bào không tiết giả (false non secretors): đây là các biến thể MM hoặc các bệnh liên quan đến tế bào đơn dòng có Ig nội bào, có thể đo được bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang, nhưng không thể đo được bằng xét nghiệm thông thường, mặc dù có bằng chứng bệnh lý rõ ràng rằng chúng đang được tiết ra (chẳng hạn như các chất lắng đọng Ig được tìm thấy trong sinh thiết thận) [11].

Theo tiêu chí của Hiệp hội nghiên cứu về Đa u tủy xương quốc tế (IMWG), MM được xác định bằng sự hiện diện của tình trạng tăng sinh tế bào plasmô đơn dòng trong tủy xương $\geq 10\%$ (hoặc u tế bào plasmô trong tủy xương hoặc ngoài tủy được chứng minh về mặt mô học) và ít nhất một trong các tiêu chí được cho là do tăng sinh tế bào chất được gọi là CRAB [6]. Như vậy, dựa trên những

đặc điểm tổn thương về mặt lâm sàng, xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán là Đa u tủy xương không tiết nhóm nguy trung bình [10] và theo phân loại của ISS cập nhật (R-ISS) thì bệnh nhân đang ở giai đoạn R-ISS-1.

Với chẩn đoán như trên, bệnh nhân của chúng tôi đã được điều trị theo phác đồ VTD. Kết thúc 4 đợt điều trị, tình trạng đau xương của bệnh nhân gần như không còn, thay vào đó bệnh nhân có thể vận động, đi lại bình thường. Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và sinh hóa máu trong giới hạn bình thường. Tủy đồ, sinh thiết tủy xương có tế bào plasmato < 5%. Điện di protein bình thường, điện di miễn dịch không thấy hình ảnh đơn dòng. Xét nghiệm FISH âm tính. Theo JR Mikhael, với nhóm yếu tố nguy cơ tiêu chuẩn thường đáp ứng khá tốt với điều trị bằng phác đồ hàng 1 về OS và PFS [10].

IV. KẾT LUẬN

NSMM là một dạng Đa u tủy xương hiếm gặp với sự tăng sinh tế bào plasmato đơn dòng của tủy xương không thể tiết hoặc tổng hợp globulin miễn dịch. Chẩn đoán bệnh vẫn là một thách thức cho các bác sĩ lâm sàng, dễ bỏ sót vì các dấu hiệu về bệnh rất nghèo nàn và cần phải kết hợp tổng thể các biểu hiện từ lâm sàng, xét nghiệm máu cho đến chẩn đoán hình ảnh của bệnh nhân. Hiện tại, yếu tố tiên lượng, liệu pháp điều trị và theo dõi là tương tự như những trường hợp với Đa u tủy xương có tiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bensalah M, Lamrabat S, Lyagoubi A, Aarab A, Bouayadi O, Seddik R:** A rare case of non-secretory multiple myeloma: a case report and literature review. *EJIFCC*. 2019, 30:88-94.
2. **Cancer Stat Facts: Myeloma** (2022). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
3. **Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E:** Non-secretory myeloma: one, two, or more entities? *Oncology (Williston Park)*. 2013, 27:930-2.
4. **Sara A. Albagoush et al** (2023). Multiple Myeloma. Last Update: January 30, 2023. StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
5. **Kelley M A et al.** (September 25, 2022) A Case Report of Non-secretory Multiple Myeloma. *Cureus* 14(9): e29571. doi:10.7759/cureus.29571.
6. **Zohra Ouzzif, Yassine Eddair, Wissal Laassara, Hicham El Maaroufi and El Mehdi Mahtat** (2024). Non-Secretory Multiple Myeloma: A New Observation and Review of the Literature. 2024 Feb; 16(2): e54479.
7. **Dupuis MM, Tuchman SA** (2016). Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *Onco Targets Ther*. 2016, 9:7583-90. 10.2147/OTT.S122241
8. **Middela S, Kanse P.** (2009). Non-secretory multiple myeloma. *Indian J Orthop*. 2009; 43:408-411.
9. **Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T.** (2019). Multiple myeloma: New criteria for diagnosis and treatment, strong therapeutic hopes. [Article in French] *Presse Med*. 2019;48:825-831.
10. **JR Mikhael, David Dingli, Vivek Roy et al** (2013). Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo stratification of myeloma and risk updated therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.019>.
11. **Megan Murray Dupuis & Sascha A Tuchman** (2016). Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management, *OncoTargets and Therapy*, 7583-7590, DOI: 10.2147/OTT.S122241.

BÁO CÁO CA BỆNH TRÀN DỊCH DƯỠNG CHẤP Ổ BỤNG/U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B THỂ NANG

Vũ Đức Bình¹, Nguyễn Thị Thảo¹, Nguyễn Lan Phương¹

TÓM TẮT.

Tràn dịch là một biến chứng phổ biến trong u lympho. Mặc dù tần suất tràn dịch màng phổi là 20–30% trong u lympho không Hodgkin và Hodgkin, nhưng tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng và màng ngoài tim là không phổ biến. Tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng là một dạng tràn dịch hiếm gặp do sự tích tụ bạch huyết trong khoang màng bụng. Nó được đặc trưng bởi dịch màu trắng đục, tế bào học âm tính và nồng độ chất béo trung tính trong dịch dưỡng chấp tăng cao. Nguyên nhân phổ biến nhất ở các nước phương Tây là bệnh ác tính ở vùng bụng (đặc biệt ở người lớn, trong đó u lympho chiếm ít nhất một phần ba số trường hợp trong một loạt bệnh nhân được xác định trên 20 năm) và xơ gan (chiếm hơn hai phần ba tổng số trường hợp). Tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng thường biểu hiện chướng bụng tăng dần và không đau. Bệnh nhân có thể phàn nàn về việc tăng cân, khó thở do tăng áp lực ổ bụng. Chọc dò dịch để chẩn đoán là quan trọng nhất. Nó có thể xảy ra do các cơ chế khác nhau: (a) tắc nghẽn dòng bạch huyết do áp lực bên ngoài gây rò rỉ từ các mạch bạch huyết dưới thanh mạc giãn nở vào khoang phúc mạc; (b) bạch huyết tiết ra qua thành của các mạch máu sau phúc mạc bị giãn thiếu van, chất lỏng rò rỉ qua lỗ rò vào khoang

phúc mạc như trong giãn mạch bạch huyết bẩm sinh. Chúng tôi xin báo cáo ca bệnh: Tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng/u lympho không Hodgkin tế bào B thể nang được điều trị với phác đồ rituximab – bendamustine tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Từ khóa: U lympho thể nang, tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng.

SUMMARY

REPORTING A CASE STUDY: CHYLOUS ASCITES/FOLLICULAR LYMPHOMA

Serous effusions are a common complication of lymphomas. Although the frequency of pleural effusion is 20–30% in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease, the involvement of peritoneal and pericardial cavities is uncommon. Chylous ascites is a rare form of ascites resulting from an accumulation of lymph in the abdominal cavity. It was characterized by a milky appearance, negative cytology, and an elevated ascitic fluid triglyceride concentration. The most common causes in Western countries are abdominal malignancy (especially in adults, in whom lymphoma accounted for at least one third of the cases in one large series of patients identified over 20 years) and cirrhosis (which accounts for over two thirds of all cases). Chylous ascites frequently presents as progressive and painless abdominal distention. Patients may complain of weight gain, shortness of breath, and dyspnea resulting from increased abdominal pressure. A diagnostic paracentesis, which is the most important diagnostic tool. Chylous ascites might occur due to different mechanisms: (a) obstruction of the lymph flow

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thảo
SĐT: 0347825565

Email: thaobg1602@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 24/9/2024

caused by external pressure (mass) causing leakage from dilated subserosal lymphatics into the peritoneal cavity; (b) exudation of lymph through the walls of dilated retroperitoneal vessels lacking valves, which leak fluid through a fistula into the peritoneal cavity as in congenital lymphangiectasia. We reported a case study: Chylous ascites/follicular lymphoma was successfully treated with Rituximab – Bendamustine in National Institute Hematology and Blood Transfusion.

Keywords: Follicular lymphoma, chylous ascites.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tràn dịch là một biến chứng tương đối phổ biến của u lympho, trong đó vị trí hay gặp nhất là tràn dịch màng phổi với tần suất 20 – 30% các u lympho không Hodgkin và Hodgkin, các vị trí khác như màng ngoài tim và ổ bụng ít gặp hơn¹. Tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng (cổ chướng dưỡng chấp – chyloperitoneum) là một tình trạng hiếm gặp trong u lympho, đặc trưng bởi chất lỏng trắng đục với hàm lượng chất béo trung tính cao và sự hiện diện của chylomicron. Nó xuất hiện từ từ với triệu chứng chướng bụng tăng dần, không đau. Bệnh nhân có thể bị tăng cân và khó thở khi chất lỏng gây áp lực lên cơ hoành. Chọc dò dịch ổ bụng là cần thiết để chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt, với đặc điểm dịch trắng đục, triglycerid tăng cao (>200 mg/dL). Cơ chế có thể là ảnh hưởng đến hệ thống dẫn lưu bạch huyết hoặc do xâm lấn trực tiếp vào hệ bạch huyết². Chúng tôi xin báo cáo ca bệnh tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng/U lympho không Hodgkin tế bào B thể nang điều trị với phác đồ Rituximab – Bendamustine tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân (BN) nam, 57 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, nhập Viện Huyết học ngày 17/02/2023 với chẩn đoán u lympho thể nang.

Cách vào viện 1.5 tháng, BN phẫu thuật cắt trĩ ngoại tại bệnh viện 103, sau phẫu thuật 2 ngày xuất hiện chướng bụng tăng dần, siêu âm ổ bụng phát hiện tràn dịch dưỡng chấp, được đặt dẫn lưu ổ bụng, làm xét nghiệm dịch, nhuộm hóa mô miễn dịch block cell chẩn đoán dịch viêm bán cấp, chụp cắt lớp vi tính toàn thân có hình ảnh nhiều hạch ổ bụng, gan to, lách to, tụy tăng kích thước, nhiều hạch trung thất, chẩn đoán theo dõi viêm tụy cấp, điều trị nội khoa 1 tuần, BN còn ra nhiều dịch ổ bụng màu trắng đục, thể trạng suy kiệt, chuyển bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, BN được sinh thiết hạch cổ phải, làm giải phẫu bệnh chẩn đoán theo dõi lao hạch (chờ kết quả hóa mô miễn dịch), chuyển Bệnh viện phổi Trung ương loại trừ lao hạch. Sau 2 tuần, có kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch chẩn đoán U lympho tế bào B thể nang, độ 2, chuyển Viện Huyết học điều trị.

Khám lâm sàng cho thấy, BN tỉnh, mệt nhiều, thể trạng suy kiệt (sút 20kg/1.5 tháng), thời điểm chẩn đoán còn 42kg, BMI = 16, thiếu máu nhẹ, không sốt, không xuất huyết dưới da, không phù. Lách to độ II, gan không to, nhiều hạch vùng cổ, nách, bẹn 2 bên, kích thước khoảng 1x1cm, chắc, di động được, không đau. Bụng mềm, không chướng, dẫn lưu dịch dưỡng chấp vị trí hạ sườn phải ra dịch trắng đục, số lượng khoảng 2 lít/ngày, đại tiện phân nát, vàng, 1 lần/ngày, tiểu bình thường.

Bảng 1. Các kết quả cận lâm sàng

Xét nghiệm	Kết quả
Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi	Hb 117g/l (MCV 79.5, MCH 25.8, MCHC 325, RDW 17.1%), Tiểu cầu 92G/l, Bạch cầu 13.55G/l (N 74%, L 21%, M 4%, Eo 0%, B 1%),
Sinh hóa máu	Ure 8.5mmol/L, glucose 6mmol/L, creatinin 65µmol/L, a.uric 295µmol/L, LDH 467U/L, B2M 8.38mg/L, bilirubin toàn phần 7µmol/L, protein toàn phần 43.1g/L, albumin 28.5g/L, globulin 14.6g/L, A/G 1.95, ferritin 365ng/mL, sắt huyết thanh 25µmol/L, calci ion 1.65mmol/L, calci toàn phần 2.46mmol/L, AST 124U/L, ALT 66U/L, GGT 9.5U/L, Na/K/Cl 135/3.8/110
Đông máu huyết tương	Fibrinogen 3.16g/l, PT 76%, rAPTT 0.9, rTT 0.92, D-Dimer 1662
Vi sinh	HBV, HCV, HIV âm tính, CMV IgM âm tính, CMV IgG dương tính, EBV IgG dương tính, EBV IgM âm tính
Huyết tủy đồ và sinh thiết tủy xương	Mật độ tế bào tủy bình thường. Gặp một số tế bào dạng lymphoblast (2%)
Sinh thiết tủy xương	Hình ảnh u lympho xâm lấn tủy
Công thức nhiễm sắc thể tủy xương	46, XX
Dịch dẫn lưu ổ bụng	Glucose 7.4mmol/l, protein dịch 21.6g/l, lipase 3492.8mmol/l, cholesterol 0.89mmol/l, triglyceride 2.63mmol/l, Rivalta Dương tính

Bảng 2. Kết quả giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch và PET/CT

Xét nghiệm	Kết quả
Giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch	Các mảnh sinh thiết mô hạch cho thấy có hình ảnh quá sản mô lympho tạo cấu trúc nang với các lympho bào có kích thước nhỏ hoặc trung bình, vùng tâm nang không thấy rõ các đại thực bào, tổn thương có vùng lan vào mô mỡ. + Dương tính: CD20, BCl2, Ki67 40%, CD10 + Âm tính: CD3, CD21. => Mô bệnh học phù hợp với ULP thể nang, độ 2.
PET/CT	Nhiều hạch vùng cổ hai bên, hạch trung thất, hạch hố nách hai bên, hạch trong ổ bụng, sau phúc mạc, hạch tiểu khung tăng chuyển hóa ác tính, SUV max 4.9. Lách to (20cm), tăng chuyển hóa ác tính SUV max 2.1. Nốt tăng chuyển hóa ác tính đầu trên xương cánh tay SUV max 13.31. Các nốt tổn thương kẽ trường phổi hai bên SUV max 1.95.

Một số hình ảnh dịch dưỡng chấp ổ bụng



Hình 1. Hình ảnh dẫn lưu dịch dưỡng chấp ổ bụng tại thời điểm nhập viện và sau 3 ngày truyền Rituximab – Bendamustine

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định Trần dịch dưỡng chấp ổ bụng /U lympho không Hodgkin tế bào B thể nang, độ 2, FLIPI 4 điểm, giai đoạn IVB, xâm lấn tủy. Hướng điều trị cho BN này là phác đồ Rituximab – Bendamustine (rituximab 375mg/m² truyền tĩnh mạch ngày d0, bendamustine 90mg/m² ngày d1 và d2) kết hợp với dinh dưỡng tĩnh mạch nutriflex và theo dõi, chăm sóc dịch

dẫn lưu ổ bụng. Sau chu kỳ truyền đầu tiên, bệnh nhân ổn định, số lượng dịch dẫn lưu ổ bụng giảm dần, và trong dần, đến ngày thứ 14 sau truyền Rituximab – Bendamustine, số lượng dịch còn khoảng 700ml/ngày, BN không đau bụng, đại tiểu tiện bình thường. Chúng tôi quyết định rút dẫn lưu ổ bụng, cho bệnh nhân ăn uống trở lại bình thường và BN xuất viện.

Bảng 3. Sự thay đổi của thể tích dịch dưỡng chấp sau truyền rituximab-bendamustin chu kỳ 1

Ngày	2	4	6	8	10	12	14
Thể tích (lít)	2	1.8	1.5	1	1	0.9	0.7

Sau 3 tuần, BN vào viện tiếp tục điều trị đợt 2. BN khỏe, cân nặng 45kg, bụng mềm, siêu âm ổ bụng không có dịch. Sau 3 chu kỳ,

BN được chụp lại cắt lớp vi tính toàn thân cho thấy hạch nhỏ vùng nền cổ và hố thượng đòn hai bên, kích thước 15x10mm, lách to

16cm, chụp cộng hưởng từ bạch mạch không thấy hình ảnh rò hay dị dạng bất thường, đánh giá đạt lui bệnh hoàn toàn. Tiếp tục điều trị Rituximab – Bendamustine, sau 6 chu kì đánh giá lại BN ổn định, đạt lui bệnh hoàn toàn và tiếp tục duy trì Rituximab 12 tuần/lần. Hiện tại, BN đã đi duy trì được 9 tháng, sức khỏe ổn định, thể trạng tốt.

III. BÀN LUẬN

U lympho thể nang là bệnh lý ác tính phổ biến thứ hai trong nhóm u lympho không Hodgkin, sau u lympho tế bào B lớn lan tỏa, chiếm khoảng 35% số ca u lympho không Hodgkin và 70% trong nhóm u lympho tiến triển chậm với độ tuổi trung bình chẩn đoán là 65 tuổi³.

Tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng được coi là sự tích tụ của bạch huyết giàu lipid vào khoang sau phúc mạc. Cơ chế chính được xác định là do sự gián đoạn thứ phát của hệ thống dẫn lưu bạch huyết sau chấn thương

hoặc do tắc nghẽn⁴. Nguyên nhân phổ biến nhất hay gặp ở người lớn là bệnh lý ác tính, xơ gan và lao, trong khi các bất thường bẩm sinh của hệ bạch huyết và chấn thương thường xuất hiện ở trẻ em⁵.

Trong khi tràn dịch nói chung là tương đối phổ biến, tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng tương đối hiếm gặp trong u lympho, dự báo một tiên lượng xấu, nguy cơ tái phát sớm và tử vong cao. Đã có những báo cáo về tình trạng này trong u lympho, với biểu hiện lâm sàng diễn biến trong vài tuần đến vài tháng, cổ chướng tăng dần, không đau, bệnh nhân có thể than phiền về tình trạng khó thở do tăng áp lực ổ bụng, một số triệu chứng khác như sốt, sút cân, phù nề, hạch to...². Một số báo cáo về tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng trong u lympho cũng đã được trình bày, trong đó bao gồm cả u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin (u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho thể nang, u lympho tế bào T, u lympho Burkitt)⁶.

Bảng 3. Một số báo cáo về tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng trong u lympho⁶

STT	Thời gian	Đặc điểm (giới, tuổi)	Chẩn đoán	Vị trí tràn dịch	Điều trị	Kết quả
1	2016	Nữ, 78	ULP thể nang	Ổ bụng, màng phổi	R-Bendamustine	Đáp ứng
2	2003	Nam, 71	ULP thể nang	Ổ bụng	CHVP-Interferon	Lui 1 phần
3	2014	Nam, 74	DLBCL	Ổ bụng	R-CHOP	Đáp ứng
4	2013	Nam, 87	DLBCL	Ổ bụng	R-CHOP	Đáp ứng
5	1995	Nữ, 68	DLBCL	Ổ bụng, màng phổi	CVP	Tiến triển
6	2009	Nam, 38	ULP tế bào T	Ổ bụng, màng phổi, màng ngoài tim	CHOPE	Tử vong do xuất huyết tiêu hóa
7	2007	Nam, 53	ULP Hodgkin	Ổ bụng	ABVD	Tiến triển sau 2 chu kì ABVD
8	2012	Nữ, 18	ULP Burkitt	Ổ bụng, màng phổi	MEV	Tử vong do ảnh hưởng của điều trị

ULP: U lympho, DLBCL: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, R: Rituximab, CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, E: Etoposid, ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; MEV: methotrexate, cyclophosphamide, vincristine.

Trong u lympho, các khối u do xâm lấn trực tiếp hoặc bị chèn ép từ bên ngoài dẫn đến làm gián đoạn dòng bạch huyết bình thường². Vì vậy, nhắm vào nguyên nhân cơ bản của tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng là rất quan trọng để giải quyết vấn đề này. Việc sinh thiết hạch hoặc u làm giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định và lên phương án điều trị. Chọc dò dịch ổ bụng là cần thiết để chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt, với đặc điểm dịch trắng đục, triglycerid tăng cao (>200 mg/dL). Do tình trạng tràn dịch dưỡng chấp liên quan đến u lympho thể nang rất hiếm gặp nên hiện nay chưa có hướng dẫn điều trị cụ thể. Việc ưu tiên hàng đầu vẫn là giải quyết vấn đề căn nguyên, hóa trị liệu kết hợp với rituximab dựa trên các hướng dẫn điều trị cho u lympho thể nang theo NCCN, kết hợp với nuôi dưỡng tĩnh mạch và chăm sóc, theo dõi dịch dẫn lưu. Các biện pháp dinh dưỡng khác như thay đổi chế độ ăn uống với thực phẩm giàu protein, ít lipid có thể làm giảm lưu lượng dịch dưỡng chấp. Triglyceride chuỗi trung bình được ưu tiên tiêu thụ vì chúng được hấp thu và vận chuyển trực tiếp dưới dạng axit béo chuỗi tự do và glycerol trong tĩnh mạch cửa. Nên

giảm thiểu việc tiêu thụ axit béo chuỗi dài vì quá trình trao đổi chất của chúng dẫn đến monoglyceride và axit béo tự do cần được vận chuyển bằng chylomicron qua hệ bạch huyết ruột. Các biện pháp bảo tồn thường không hiệu quả trong u lympho, do đó cần có hóa trị vẫn là ưu tiên hàng đầu⁷. Bên cạnh đó, cũng có một số báo cáo cho rằng xạ trị liều thấp có thể là một phương pháp điều trị dung nạp tốt, hiệu quả cao đối với tràn dịch dưỡng chấp liên quan đến u lympho với sự thuyên giảm lâu dài. Tuy nhiên, biện pháp này chưa được áp dụng rộng rãi và chứng minh tính an toàn của nó⁸.

Bệnh nhân của chúng tôi với biểu hiện khởi phát là tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng, diễn biến nhanh. Qua đây có thể thấy, tràn dịch ổ bụng có thể là triệu chứng đầu tiên của u lympho thể nang, cần được chú ý, tránh bỏ sót làm trì hoãn chẩn đoán. Sau khi sinh thiết hạch cổ, BN được chẩn đoán xác định là u lympho thể nang, CD20 dương tính, giai đoạn IVB, xâm lấn tủy. Theo hướng dẫn của NCCN, rituximab kết hợp với bendamustin là lựa chọn đầu tay cho thể bệnh này, kết hợp với dinh dưỡng tĩnh mạch và theo dõi dịch dưỡng chấp ổ bụng. Quá trình điều trị, bệnh nhân đã có đáp ứng tốt, dịch dưỡng chấp giảm dần, khôi phục toàn trạng và hiện tại đang trong quá trình điều trị duy trì.

IV. KẾT LUẬN

Tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng trong ULP thể nang là một biến chứng rất hiếm gặp với tiên lượng xấu, nguy cơ tái phát cao. Hiện

nay chưa có hướng dẫn điều trị cụ thể. Tuy nhiên, điều trị bệnh lý u lympho vẫn là lựa chọn đầu tiên, dinh dưỡng đường tĩnh mạch và dẫn lưu dịch khi cần thiết là một điều trị hợp lý, có thể mang lại kết quả tốt cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Das DK.** Serous effusions in malignant lymphomas: A review. *Diagnostic Cytopathology*. 2006;34(5):335-347. doi:10.1002/dc.20432
2. **Almakdisi T, Massoud S, Makdisi G.** Lymphomas and Chylous Ascites: Review of the Literature. *The Oncologist*. 2005; 10(8): 632-635. doi:10.1634/theoncologist.10-8-632
3. **Jacobsen E.** Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(12):1638-1651. doi:10.1002/ajh.26737
4. **Cárdenas A, Chopra S.** Chylous Ascites. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2002;97(8):1896. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05911.x
5. **Al-Busafi SA, Ghali P, Deschênes M, Wong P.** Chylous Ascites: Evaluation and Management. *ISRN Hepatol*. 2014;2014: 240473. doi:10.1155/2014/240473
6. **Jagosky M, Taylor B, Taylor SP.** A Case of Chyloperitoneum Secondary to Follicular Lymphoma and a Review of Prognostic Implications. *Case Reports in Hematology*. 2016;2016: e4625819. doi:10.1155/2016/4625819
7. **Evans J, Clark MF, Mincher L, Varney VA.** Chylous effusions complicating lymphoma: a serious event with octreotide as a treatment option. *Hematological Oncology*. 2003;21(2):77-81. doi:10.1002/hon.710
8. **Russo AL, Chen YH, Martin NE, et al.** Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(1): 121-127. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.12.024

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN ĐA U TỬY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Đỗ Thị Lý¹, Phạm Thị Thu Hằng¹, Mai Hằng Nga¹,
Bùi Thị Lan¹, Lê Thị Thu Luyến¹, Đặng Văn Anh¹,
Phạm Văn Hiệu¹, Nguyễn Thanh Bình¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đa u tủy xương tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108. Xác định một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đa u tủy xương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 96 lượt bệnh nhân được chẩn đoán đa u tủy xương tại khoa Huyết học lâm sàng - bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ tháng 10/2023 đến tháng 04/2024. **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả nghiên cứu:** Điểm trung bình chất lượng cuộc sống (CLCS) của đối tượng nghiên cứu là $52,7 \pm 21,6$. Ở thang điểm chức năng: tâm lý cảm xúc, khả năng nhận thức và hoạt động thể lực là ba phương diện có số điểm cao nhất với giá trị lần lượt $73,9 \pm 24$; $73,3 \pm 22,6$; $57,5 \pm 30,7$. Khó khăn tài chính, triệu chứng mệt mỏi, cảm giác đau và triệu chứng chán ăn là vấn đề phổ biến và nghiêm trọng với số điểm khá cao ($57,4 \pm 29,8$; $50,9 \pm 26,6$; $46,2 \pm 30,9$; $45,9 \pm 32$). **Kết luận:** Chất lượng cuộc sống của người bệnh đa u tủy xương đạt mức độ trung bình. Điểm khó khăn tài chính cao, triệu chứng mệt mỏi, triệu chứng chán ăn và cảm giác đau xuất hiện nhiều. Có sự khác biệt về chất

lượng cuộc sống chung của bệnh nhân đa u tủy xương giữa đối tượng bệnh nhân nội trú và ngoại trú.

Từ khóa: Chất lượng cuộc sống (CLCS), đa u tủy xương.

SUMMARY

ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS AT 108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL

Objectives: Assessing the quality of life of multiple myeloma patients at 108 Military Central Hospital. Identifying some factors related to the quality of life of multiple myeloma patients. **Subjects and method:** 96 patients were diagnosed with multiple myeloma at the Department of Clinical Hematology - 108 Military Central Hospital from October 2023 to April 2024. Research design: Cross-sectional description. **Results:** On the functional scale: emotional psychology, cognitive ability and physical activity are the three aspects with the highest scores with values of 73.9 ± 24 , 73.3 ± 22.6 , 57 , respectively. 5 ± 30.7 . Financial difficulties, fatigue symptoms, pain and anorexia symptoms are common and serious problems with quite high scores (57.4 ± 29.8 , 50.9 ± 26.6 , $46, 2 \pm 30.9$, 45.9 ± 32). **Conclusion:** 1. The quality of life of multiple myeloma patients is average. Financial difficulty scores were high, symptoms of fatigue, anorexia and pain appeared frequently. 2. There is a difference in the overall quality of life of

¹Bệnh viện Trung ương quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Lý

SĐT: 0388872826

Email: lycanon1996@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

multiple myeloma patients between inpatients and outpatients.

Keywords: Quality of life, multiple myeloma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (Multiple Myeloma) là loại ung thư huyết học phổ biến thứ hai và chiếm 10% trong số các khối u ác tính về huyết học và 1% trong số tất cả các bệnh ung thư. Tỷ lệ mắc bệnh mới hàng năm ở các nước phương Tây là 5,6 ca/ 100.000 dân. Đa u tủy xương chiếm 1% tổng số ca tử vong liên quan đến ung thư (khoảng 72.000 ca tử vong hàng năm) [1]. Theo thống kê năm 2022 của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC), tổng số ca mắc bệnh đa u tủy xương trên toàn cầu là 538.948 ca, số ca mắc mới là 187.952 ca. Còn tại Việt Nam, tổng số ca đa u tủy xương vào năm 2022 là 1.643 ca, số ca mắc mới là 607 ca, và ghi nhận nhiều ca tử vong.

Mặc dù đã có những tiến bộ vượt bậc trong lĩnh vực điều trị đa u tủy xương, căn bệnh này vẫn không thể chữa khỏi. Mục tiêu chính của điều trị là kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh. Vào những năm 1980 đến 1990, tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân mới chẩn đoán đã tăng từ chỉ vài tháng lên 3-5 năm. Các phương pháp điều trị có thể bao gồm hóa trị; liệu pháp nhắm trúng đích; liệu pháp miễn dịch; ghép tế bào gốc cùng với xạ trị và chăm sóc hỗ trợ để làm giảm các triệu chứng, biến chứng của bệnh. Những phương pháp này có chi phí khá cao và yêu cầu bệnh nhân phải tuân thủ phác đồ điều trị, đòi hỏi nhập viện, lưu trú thường xuyên. Việc áp dụng các phương pháp điều trị chuyên sâu như hóa trị liệu liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân (ASCT), đã kéo dài hơn nữa thời gian

sống toàn bộ [1]. Tùy thuộc vào giai đoạn của bệnh, thời gian sống toàn bộ trung bình thay đổi từ 5-10 năm đối với bệnh nhân đa u tủy xương giai đoạn I theo ISS được ghép tế bào gốc và/hoặc được điều trị bằng các tác nhân mới [1].

Triệu chứng bệnh bao gồm đau xương và gãy xương do quá trình hủy xương, táo bón, buồn nôn, lú lẫn do tăng canxi máu, nhiễm trùng tái phát do suy giảm miễn dịch và suy nhược do thiếu máu. Trong quá trình điều trị, do các triệu chứng của bệnh, biến chứng và tác dụng phụ của phương pháp điều trị, hầu hết người bệnh gặp những vấn đề về sức khỏe nhất định, tạo ra gánh nặng về tài chính, tinh thần cũng như hao tổn nhiều thời gian của cả bệnh nhân và gia đình, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tỷ lệ lo âu và trầm cảm ở bệnh nhân có bệnh lý huyết học trong quá trình điều trị được phát hiện là 35% [6]. Độc tính liên quan đến điều trị tăng theo sự tiến triển của các bước điều trị và có thể phải ngừng điều trị [7]. Do đó, bên cạnh việc kéo dài thời gian sống, việc giảm bớt các triệu chứng bệnh đồng thời giảm tác dụng phụ của việc điều trị đã trở thành mục tiêu quan trọng [3].

Theo Tổ chức Y tế thế giới năm 1995 định nghĩa chất lượng cuộc sống (CLCS) là sự nhận thức của một cá nhân về tình trạng hiện tại của người đó, theo những chuẩn mực về văn hoá và sự thẩm định về giá trị của xã hội mà người đó đang sống. Những nhận thức này gắn liền với mục tiêu, kỳ vọng và những mối quan tâm, lo lắng của họ [2]. Mong muốn cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư được coi như một phần quan trọng trong chiến lược chăm sóc và điều trị bệnh ung thư. Do đó, chất lượng cuộc sống và đánh giá nó ngày càng trở nên quan trọng hơn trong chăm sóc sức khỏe. Vì

vậy, nhóm nghiên cứu tiến hành nghiên cứu đề tài “Đánh giá chất lượng cuộc sống người bệnh đa u tủy xương tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108” với hai mục tiêu:

1. Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh đa u tủy xương tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2. Xác định một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh đa u tủy xương tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 96 lượt người bệnh đa u tủy xương điều trị tại Khoa Huyết học lâm sàng - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2023 đến tháng 4/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* **Phương pháp:** Nghiên cứu sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang. Mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

* **Chỉ tiêu nghiên cứu:** Bao gồm tuổi, giới tính, đối tượng nội/ngoại trú, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tình trạng hôn nhân, thu nhập, tình trạng có/không có bảo hiểm y tế, và các dữ liệu lâm sàng bao gồm chẩn đoán, tiền sử bệnh kèm theo, giai đoạn bệnh, phương pháp điều trị, số liệu trình điều trị.

* **Công cụ nghiên cứu:** Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân đa u tủy xương dựa vào bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và QLQ-MY20 [3]. Trong đó C30 là bộ câu hỏi dùng chung cho tất cả các bệnh nhân ung thư, còn MY20 là bộ câu hỏi dành riêng cho đa u tủy xương, được thiết kế sử dụng kết hợp với bộ C30.

Bộ câu hỏi EORTC-C30 gồm 30 câu hỏi, được thiết kế để đánh giá chất lượng cuộc

sống của bệnh nhân ung thư nói chung, bao gồm các khía cạnh về khả năng hoạt động thể lực, khả năng nhận thức, hòa nhập xã hội, khía cạnh cảm xúc cũng như các triệu chứng toàn thân do bệnh hoặc do quá trình điều trị ung thư gây ra. Bộ câu hỏi EORTC-MY20 gồm 20 câu hỏi, được thiết kế để đánh giá CLCS của bệnh nhân ở các khía cạnh đặc trưng cho đa u tủy xương, bao gồm các triệu chứng bệnh liên quan đến đa u tủy xương, tác dụng phụ của việc điều trị, hình ảnh cơ thể và viễn cảnh tương lai. Tổng hợp hai bộ câu hỏi EORTC-C30 và EORTC-MY20 có 50 câu hỏi. Với mỗi câu hỏi từ 1 đến 28 và từ 31 đến 50, bệnh nhân (BN) có thể lựa chọn một trong bốn phương án trả lời, được đánh số theo kiểu thang Likert từ 1 đến 4 tùy theo mức độ ảnh hưởng của triệu chứng hoặc khía cạnh đó đến CLCS của BN (1: không ảnh hưởng; 2: ảnh hưởng ít; 3: ảnh hưởng nhiều; 4: ảnh hưởng rất nhiều). Riêng hai câu hỏi số 29 và 30 (đánh giá CLCS chung): BN có thể lựa chọn một trong bảy phương án trả lời (được đánh số theo kiểu thang Likert từ 1 đến 7, tương ứng với bảy mức độ về CLCS chung). Các câu trả lời này sẽ được quy đổi thành điểm (theo thang điểm 100) dựa vào công thức trong sách hướng dẫn tính điểm cho các bộ câu hỏi (được EORTC ban hành kèm theo các bộ câu hỏi mẫu) [2].

* **Các bước tiến hành nghiên cứu:** Lấy danh sách bệnh nhân đang điều trị tại khoa Huyết học lâm sàng - bệnh viện Trung ương Quân đội 108, tham khảo hồ sơ bệnh án. Lựa chọn những đối tượng đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, phỏng vấn trực tiếp và khoanh tròn vào câu trả lời theo các mức độ trong bộ câu hỏi.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê y học SPSS 27.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n=96)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	<65	45	46,9
	≥65	51	53,1
	Tuổi trung bình	63,9 ± 10,4 (25 – 87)	
Giới	Nam	54	56,3
	Nữ	42	43,8
Trình độ học vấn	Trung học	57	59,4
	Sau trung học	39	40,6
Nghề nghiệp	Lao động chân tay	36	37,5
	Lao động trí óc	27	28,1
	Nghỉ hưu	33	34,4
Đợt điều trị	Lần đầu	70	72,9
	Tái phát	20	20,8
	Tái khám định kỳ	6	6,3
Có Bảo hiểm y tế	Có BHYT	96	100
	Không có BHYT	0	0
Diện điều trị	Nội trú	44	45,8
	Ngoại trú	52	54,2
Bệnh kèm theo	Có	69	71,9
	Không	27	28,1

Nhận xét: Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 63,9 ± 10,4 (25 - 87). Trong đó tỷ lệ nam chiếm 56,3%, bệnh nhân ≥65 tuổi chiếm 53,1%; 37,5% bệnh nhân lao động chân tay; 72,9% bệnh nhân đa u tủy xương điều trị lần đầu; 45,8% bệnh nhân là nội trú.

3.2. Điểm chất lượng sống

Bảng 2. Điểm chất lượng sống

	Điểm trung bình (SD)	Điểm trung vị	Min	Max
EORTC-C30				
CLCS nói chung	52,7 (21,6)	50	0	100
Thang đo chức năng				
Hoạt động thể lực	57,5 (30,7)	60	0	100
Vai trò xã hội	46,2 (32)	50	0	100
Tâm lý cảm xúc	73,9 (24)	79	17	100
Khả năng nhận thức	73,3 (23,6)	67	0	100
Hòa nhập xã hội	49 (28)	41,5	0	100
Thang đo triệu chứng				
Mệt mỏi	50,9 (26,6)	56	0	100
Buồn nôn và nôn	9,5 (17,9)	0	0	83

Cảm giác đau	46,2 (30,9)	50	0	100
Khó thở	17,7 (27,3)	0	0	100
Rối loạn giấc ngủ	42,3 (31,6)	33	0	100
Chán ăn	45,9 (32)	33	0	100
Táo bón	15,5 (23,6)	0	0	100
Bệnh tiêu chảy	10,7 (23)	0	0	100
Khó khăn tài chính	57,4 (29,8)	67	0	100
EORTC-MY20				
Quan điểm về tương lai	61,5 (26)	67	0	100
Hình ảnh cơ thể	59,8 (27,5)	67	0	100
Triệu chứng bệnh	34,7 (23,6)	33	0	100
Tác dụng phụ của điều trị	23,2 (14,1)	23	0	67

Nhận xét: Điểm trung bình CLCS của đối tượng nghiên cứu là $52,7 \pm 21,6$. Ở thang điểm EORTC-C30, khía cạnh chức năng: tâm lý cảm xúc, hoạt động thể lực, khả năng nhận thức là ba phương diện có số điểm cao nhất với giá trị lần lượt $73,9 \pm 24$; $57,5 \pm 30,7$; $73,3 \pm 22,6$. Khó khăn tài chính, triệu

chứng mệt mỏi và mất ngủ có số điểm khá cao ($57,4 \pm 29,8$, $50,9 \pm 26,6$, $46,2 \pm 30,9$). Ở thang điểm EORTC-MY20, điểm cao nhất là quan điểm tương lai và hình ảnh cơ thể ($61,5 \pm 26$, $59,8 \pm 27,5$).

3.3. Mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống và tuổi, giới

Bảng 3: Mối quan hệ giữa chất lượng cuộc sống và tuổi, giới

	Nam n=54	Nữ n=42	Giá trị p	Tuổi <65 n=45	Tuổi ≥65 n=51	Giá trị p
EORTC-C30						
Chất lượng cuộc sống chung	55,4	49,2	0,149	55,5	50,2	0,236
Thang đo chức năng						
Hoạt động thể lực	60,6	53,5	0,263	70,6	45,8	<0,001*
Vai trò xã hội	49,7	21,6	0,223	55,9	37,5	0,004*
Tâm lý cảm xúc	77,6	69,7	0,082	72,4	75,2	0,58
Khả năng nhận thức	77,1	68,3	0,058	75,9	70,9	0,291
Hòa nhập xã hội	53,7	43,1	0,067	55,1	43,7	0,045*
Thang đo triệu chứng						
Mệt mỏi	48,3	54,3	0,279	43,7	57,4	0,011*
Buồn nôn và nôn	8,6	10,6	0,577	10,7	8,5	0,546
Cảm giác đau	43,5	49,6	0,341	39,7	52	0,051
Khó thở	16,6	19	0,668	16,2	18,9	0,637
Rối loạn giấc ngủ	37,6	48,4	0,098	40,7	43,7	0,642
Chán ăn	38,3	55,6	0,008*	45,2	46,4	0,852

Táo bón	17,2	13,5	0,446	13,3	17,5	0,377
Bệnh tiêu chảy	10,5	11	0,894	6,6	14,4	0,096
Khó khăn tài chính	48	69,2	<0,001*	57	57,6	0,931
EORTC-MY20						
Quan điểm về tương lai	68,8	52	0,001*	59,5	63,2	0,498
Hình ảnh cơ thể	62,4	56,3	0,282	60	59,5	0,922
Triệu chứng bệnh	30,8	39,7	0,066	29,6	39,2	0,044*
Tác dụng phụ của điều trị	21,6	25,4	0,192	23	23,4	0,9

Nhận xét: Theo thang đo EORTC-C30, điểm chất lượng cuộc sống chung giữa nam và nữ, giữa hai nhóm tuổi không có sự khác biệt ($p=0,149$ và $p=0,236$). Triệu chứng chán ăn, khó khăn tài chính, quan điểm về tương lai có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giới tính nam và nữ (tương ứng với $p=0,008$; $p<0,001$; $p=0,001$). Bệnh nhân ở nhóm tuổi <65 có điểm hoạt động thể lực, vai trò xã hội và hòa nhập xã hội cao hơn nhóm tuổi còn lại

với $p<0,001$; $p=0,004$; $p=0,045$. Điểm triệu chứng mệt mỏi ở nhóm ≥ 65 tuổi cao hơn nhóm còn lại ($p=0,011$). Theo thang đo EORTC-MY20, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về quan điểm tương lai giữa nam và nữ ($p=0,001$), triệu chứng bệnh đa u tủy xương ở bệnh nhân nhóm tuổi ≥ 65 nhiều hơn nhóm còn lại ($p=0,044$).

3.5. Mối liên quan giữa CLCS và đối tượng BN điều trị nội/ ngoại trú

Bảng 4. Mối liên quan giữa CLCS và đối tượng bệnh nhân nội/ ngoại trú

	Nội trú n=44	Ngoại trú n=52	Chỉ số p
EORTC-C30			
Chất lượng cuộc sống nói chung	43,4	60,6	<0,001*
Thang đo chức năng			
Hoạt động thể lực	44,3	68,6	<0,001*
Vai trò xã hội	36,4	54,4	0,005*
Tâm lý cảm xúc	64,6	81,8	<0,001*
Khả năng nhận thức	70	76	0,201
Hòa nhập xã hội	43,8	53,5	0,094
Thang đo triệu chứng			
Mệt mỏi	59,6	43,6	0,003*
Buồn nôn và nôn	11,3	8	0,364
Cảm giác đau	54,9	38,8	0,01*
Khó thở	25,7	10,9	0,01*
Rối loạn giấc ngủ	48,4	37	0,082
Chán ăn	51,5	41	0,11
Táo bón	17	14	0,504
Bệnh tiêu chảy	12,8	8,9	0,417

Khó khăn tài chính	63	52,6	0,088
EORTC-MY20			
Quan điểm về tương lai	52,5	69	0,002*
Hình ảnh cơ thể	55,4	63,5	0,149
Triệu chứng bệnh	40,4	29,9	0,028*
Tác dụng phụ của điều trị	26,7	20,3	0,025*

Nhận xét: Thang đo EORTC-C30 cho thấy, bệnh nhân ngoại trú có điểm chất lượng cuộc sống chung, hoạt động thể lực, tâm lý cảm xúc, vai trò xã hội tốt hơn bệnh nhân nội trú ($p < 0,01$); trong khi bệnh nhân nội trú điểm triệu chứng mệt mỏi, cảm giác đau, khó thở và khó khăn tài chính cao hơn bệnh nhân ngoại trú ($p = 0,003$; $p = 0,01$; $p = 0,007$; $p = 0,008$). Bên cạnh đó, thang EORTC-MY20 cho thấy bệnh nhân nội trú có điểm triệu chứng bệnh và tác dụng phụ của điều trị nhiều hơn ngoại trú ($p = 0,028$ và $p = 0,025$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nghiên cứu trên 96 lượt bệnh nhân đa u tủy xương tại khoa Huyết học lâm sàng - bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2023 - 04/2024, kết quả cho thấy tuổi trung bình $63,9 \pm 10,4$ tuổi (bệnh nhân trẻ nhất là 25 tuổi và cao tuổi nhất là 87 tuổi), bệnh nhân ≥ 65 chiếm 53,1%; tỷ lệ nam chiếm 56,3%; có 40,6% bệnh nhân có trình độ sau trung học; 37,5% bệnh nhân lao động chân tay. Kết quả này tương tự thống kê của Gemcici (2022) nghiên cứu đa trung tâm tại Thổ Nhĩ Kỳ với độ tuổi trung bình là 64 tuổi, tỷ lệ nam chiếm là 54%; 54,8% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.

Điểm cao cho các thang chức năng và CLCS trong EORTC QLQ-C30 cho thấy chức năng tốt hơn và CLCS tổng thể tốt hơn,

trong khi điểm cao cho các thang triệu chứng cho thấy nhiều triệu chứng hơn. Ngược lại, trong EORTC QLQ-MY20, điểm cao cho các thang triệu chứng bao gồm "triệu chứng liên quan đến bệnh đa u tủy xương" và "tác dụng phụ của điều trị" cũng cho thấy nhiều triệu chứng hơn, trong khi điểm cao cho "hình ảnh cơ thể" và "quan điểm tương lai" cho thấy chức năng tốt hơn. Điểm trung bình CLCS của bệnh nhân đa u tủy xương trong nghiên cứu là $52,7 \pm 21,6$, cho thấy kết quả CLCS ở mức trung bình. Kết quả này tương đương nghiên cứu trên bệnh nhân đa u tủy xương của tác giả Gemcici và cộng sự (2022) với điểm CLCS $57,8 \pm 26,7$ nhưng thấp hơn tác giả Tô Huệ Nghi và cộng sự (2021) CLCS mức khá với giá trị trung bình $60,11 \pm 15,80$. Điều này có thể được giải thích trong nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Gemcici theo dõi trên đối tượng bệnh nhân đa u tủy xương, trong khi tác giả Tô Huệ Nghi nghiên cứu CLCS trên bệnh nhân ung thư vú, phần lớn mẫu thuộc giai đoạn sớm và chưa di căn. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả tác giả Tô Huệ Nghi và Gemcici khi chỉ ra điểm số cao nhất là tâm lý cảm xúc, khả năng nhận thức về bệnh. Ở khía cạnh triệu chứng, triệu chứng phổ biến là mệt mỏi ($50,9 \pm 26,6$), cảm giác đau ($46,2 \pm 30,9$) và chán ăn ($45,9 \pm 32$). Khó khăn tài chính cũng vẫn đề xuất hiện với điểm số cao ($57,4 \pm 29,8$), tương tự kết quả tác giả Tô

Huệ Nghi ($55,82 \pm 32,69$). Điều này hoàn toàn có thể giải thích do bệnh nhân nhóm bệnh ung thư, phải điều trị liên tục và nhiều đợt, ngoài chi phí thuốc và hóa chất ung thư sử dụng trong điều trị còn có các khoản phí phát sinh khi nằm tại bệnh viện như ăn uống, đi lại, sinh hoạt hàng ngày. Điều này là một rào cản lớn cho những người có thu nhập trung bình - thấp, gây nên gánh nặng tài chính cho bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu chỉ ra, theo thang điểm EORTC QLQ-C30, CLCS chung của bệnh nhân đa u tủy xương ngoại trú (60,6 điểm) tốt hơn bệnh nhân nội trú (43,4 điểm) với chỉ số $p < 0,001$. Trong khi đó CLCS chung không có sự khác biệt ý nghĩa giữa giới tính và nhóm tuổi. Khó khăn tài chính và triệu chứng chán ăn ở nữ xuất hiện nhiều hơn ở nam nhưng quan điểm về tương lai có điểm số thấp hơn nam giới. Khác với nghiên cứu ở Croatia của Ficko và cộng sự [4], nữ có nhiều các triệu chứng như mệt mỏi, đau đớn, khó thở và mất ngủ; trong khi nam giới về mặt chức năng cho thấy ổn định hơn. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Velenik năm 2017, ở nam giới xuất hiện ít triệu chứng hơn và tốt hơn ở tất cả các thang đo [5].

Nhóm tuổi <65 có điểm hoạt động thể lực, vai trò và hòa nhập xã hội tốt hơn nhóm tuổi còn lại, trong khi triệu chứng mệt mỏi ở nhóm tuổi ≥ 65 xuất hiện nhiều (57,4 điểm). Kết quả tương tự tác giả Gemcici và cộng sự. Điều này có thể giải thích là do ở nhóm tuổi <65 , bệnh nhân có bệnh lý nền ít hơn, thể lực chưa suy giảm nhiều nên khả năng đáp ứng với điều trị bệnh và chống chọi với tác dụng phụ của thuốc tốt hơn. Nghiên cứu cũng chỉ ra bệnh nhân nội trú có điểm khó khăn tài

chính và các triệu chứng bệnh như mệt mỏi, cảm giác đau, khó thở cao hơn so với ngoại trú.

Bên cạnh đó, theo thang điểm EORTC QLQ-MY20, các bệnh nhân đa u tủy xương điều trị ngoại trú xuất hiện ít triệu chứng bệnh và tác dụng phụ hơn bệnh nhân nội trú và quan điểm về tương lai tốt hơn. Do các bệnh nhân nội trú là bệnh nhân có nhiều vấn đề cần phải chăm sóc và theo dõi tại bệnh viện. Đây có thể là một lí do khiến điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đa u tủy xương ngoại trú cao hơn nội trú trong nghiên cứu này.

Ngoài bảng câu hỏi EORTC QLQ-C30 đánh giá CLCS của bệnh nhân ung thư nói chung, bảng câu hỏi EORTC QLQ-MY20 được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm các câu hỏi dành riêng cho đa u tủy xương. Vì vậy, cho phép đánh giá các ảnh hưởng của bệnh đa u tủy xương đến CLCS. Nội dung của EORTC QLQ-MY20 bao gồm triệu chứng bệnh, tác dụng phụ của điều trị, quan điểm về tương lai và hình ảnh cơ thể. Mặc dù bệnh nhân đa u tủy xương được điều trị bằng các loại thuốc và phác đồ hóa trị khác nhau, tác dụng phụ của thuốc và hóa chất có thể ảnh hưởng tiêu cực đến CLCS nói chung, liên quan đến sức khỏe của bệnh nhân trong thời gian dài hơn [3].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chất lượng cuộc sống bằng thang điểm EORTC-QLQ-C30 và EORTC-QLQ-MY20 trên 96 lượt bệnh nhân đa u tủy xương điều trị tại khoa Huyết học Bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ tháng 10/2023 đến tháng 4/2024, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau: 1. Chất lượng cuộc

sống của người bệnh đa u tủy xương đạt mức độ trung bình. Điểm khó khăn tài chính cao, triệu chứng mệt mỏi, triệu chứng chán ăn và cảm giác đau xuất hiện nhiều. 2. Có sự khác biệt về chất lượng cuộc sống chung của bệnh nhân đa u tủy xương giữa đối tượng bệnh nhân nội trú và ngoại trú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2022). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Hà Nội.
2. **Tô Huệ Nghi, Trần Thị Yến Nhi, Nguyễn Cao Đức Huy, Nguyễn Thị Thu Thủy** (2011). Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư vú Her2 dương tính tại Việt Nam theo thang đo QLQ-C30. Tạp chí Y học Việt Nam, 505 (2).
3. **Gemicı AI, Serin İ, Erol VB, Dođu MH, İnce İ, Eren R, Tekinalp A, Karakuş V, Koç Erol İN, Arslan ZE, Tay ZN, Tuncer EN, Sevindik ÖG.** Quality of Life Assessment with EORTC QLQ in Patients with Multiple Myeloma: Multicenter Study. *Forbes J Med* 2022;3(2):165-172
4. **Ficko SL, Pejsa V, Zadnik V.** Health-related quality of life in Croatian general population and multiple myeloma patients assessed by the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-MY20 questionnaires. *Radiol Oncol.* 2019;53:337-47.
5. **Velenik V, Secerov-Ermenc A, But-Hadzić J, Zadnik V. Zadnik V.** Health-related Quality of Life Assessed by the EORTC QLQ-C30 Questionnaire in the General Slovenian Population. *Radiol Oncol.* 2017;51:342-50.
6. **Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM, et al.** Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. *Br J Cancer.* 1995;71:1322-9.
7. **Yong K, Delforge M, Driessen C, et al.** Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175:25264.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: U LYMPHO TIM NGUYÊN PHÁT**Nguyễn Thanh Bình¹, Phạm Văn Hiệu¹, Phạm Thị Tuyết Nhung¹,
Lê Thị Thu Huyền¹, Phan Thị Thanh Long¹, Nguyễn Thị Thùy Trang¹****TÓM TẮT.**

U lympho tim nguyên phát (Primary cardiac lymphoma-PCL) là một thể hiếm gặp, chỉ chiếm 1% - 2% trong tổng số các khối u tim. Do hiếm gặp và biểu hiện lâm sàng khác nhau nên việc chẩn đoán sớm là một thách thức. Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả một trường hợp U lympho tim nguyên phát được chẩn đoán và điều trị thành công tại bệnh viện TWQĐ 108. Đó là bệnh nhân nam, 66 tuổi, biểu hiện khó thở tăng dần, phát hiện khối u thành thất phải gây hẹp van 3 lá nặng. Sinh thiết u qua kỹ thuật can thiệp mạch cho kết quả mô bệnh học là U lympho tế bào B lớn lan tỏa. Bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn về chuyển hóa sau 6 chu kỳ hóa - miễn dịch trị liệu (phác đồ R-CHOP). Mục đích của chúng tôi là chia sẻ những phát hiện quan sát được trong ca lâm sàng này, đặt chúng trong mối liên hệ với dữ liệu từ y văn.

Từ khóa: U lympho, U lympho tế bào B lớn lan tỏa, chụp 18 FDG- PET/CT, xâm lấn tim, u lympho tim nguyên phát

SUMMARY**PRIMARY CARDIAC LYMPHOMA: A CASE REPORT**

Primary cardiac lymphoma (PCL) is a rare entity, accounting for only 1% - 2% of all cardiac tumors. Because of its rarity and variable clinical

presentation, early diagnosis is challenging. In this report, we describe a case of PCL that was successfully diagnosed and treated at 108 Military Central Hospital. That is a 66 - year- old male, who presented with dyspnea was found to have a mass in the right ventricle causing severe tricuspid valve stenosis. Biopsy via cardiac catheterization revealed diffuse large B cell lymphoma. He was treated with chemoimmunotherapy and achieved complete metabolic response after 6 cycles of R-CHOP. Our aim is to share the findings observed in this case putting them in relation with data from the literature.

Keywords: lymphoma, diffuse large B cell lymphoma, 18 FDG-PET/CT scan, heart involvement, primary cardiac lymphoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho biểu hiện tại tim là u lympho ngoài hạch, bao gồm U lympho tim nguyên phát và u lympho thứ phát xâm lấn đến tim và/hoặc màng ngoài tim. U lympho tim nguyên phát (Primary cardiac lymphoma, PCL), được định nghĩa là u lympho ngoài hạch chỉ biểu hiện tại tim và/hoặc màng ngoài tim, là một bệnh hiếm gặp, chỉ chiếm 2% các khối u nguyên phát của tim và 0,5% u lympho ngoài hạch [1]. Bệnh này thường gặp hơn ở nam giới, với độ tuổi trung bình khoảng 63 tuổi, tuy nhiên bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. PCL thường biểu hiện ở tim phải, hay gặp nhất ở tâm nhĩ phải, sau đó là ở tâm thất phải, tâm thất trái, tâm nhĩ trái, vách liên nhĩ và vách liên thất. Trần dịch màng tim là triệu chứng thường gặp, lên đến 58% các trường hợp PCL, thậm chí có thể biến

¹Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Bình
SĐT: 0983023707

Email: ntbinh108@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

chứng chèn ép tim [6].

PCL thường là thể u lympho tiến triển nhanh, với thể mô bệnh học hay gặp nhất là U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), các thể khác rất hiếm được báo cáo [4]. Chẩn đoán PCL cần lấy mẫu mô học, bệnh phẩm có thể lấy được bằng sinh thiết nội tâm mạc hoặc thậm chí bằng phẫu thuật, khi cần loại bỏ khối u trên lâm sàng. Trong một số trường hợp đặc biệt, xét nghiệm tế bào học của dịch màng ngoài tim có thể cho phép bỏ qua phương pháp sinh thiết, nếu tế bào lympho đơn dòng được tìm thấy bằng phân tích tế bào học dòng chảy [10]. Siêu âm tim trong phần lớn các trường hợp là đánh giá hình ảnh đầu tiên, cho phép đánh giá nhanh mức độ của u. Chụp cộng hưởng từ (MRI) tim và 18-FDG-PET/CT rất hữu ích để đánh giá sự lan rộng của bệnh, qua đó xác định được giai đoạn của bệnh. Không có hướng dẫn riêng cho điều trị PCL. Các phác đồ hóa – miễn dịch trị liệu được sử dụng trong các u lympho tế bào B tiến triển nhanh, chẳng hạn như các phác đồ dựa trên R-CHOP hoặc R-CEOP (nếu bệnh nhân không phù hợp điều trị anthracyclin), là những lựa chọn tiêu chuẩn hàng đầu trong DLBCL; phác đồ hóa trị có thể thay đổi tùy theo thể mô bệnh học. PCL trước đây được coi là bệnh ung thư hạch tiên lượng xấu; một phân tích hồi cứu được công bố gần đây hơn cho thấy xu hướng cải thiện tỷ lệ sống sót toàn bộ, với tỷ lệ sống sót ước tính là 53% sau 4 năm trong giai đoạn 2013-2016, so với 38,1% trong giai đoạn 2003-2006 [8].

Do hiếm gặp nên cho đến nay mới có một số ít các trường hợp PCL được báo cáo và đánh giá. Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả một trường hợp u lympho tim nguyên phát duy nhất được gặp và điều trị thành công tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

trong những năm qua.

II. MÔ TẢ CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 66 tuổi, tiền sử hút thuốc lá nhiều năm, trước khi vào viện 1 tuần xuất hiện khó thở kèm theo đau tức ngực nhẹ, khó thở cả 2 thì không liên quan đến gắng sức. Bệnh nhân mệt mỏi nhiều nhưng không sốt, không gầy sút cân. Các triệu chứng nặng dần nên bệnh nhân được nhập khoa Hồi sức tim mạch, Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108 điều trị ngày 14/08/2023. Qua thăm khám thấy bệnh nhân khó thở nặng, mạch không đều khoảng 99 lần/phút, huyết áp 140/99 mmHg, có tiếng thổi tâm thu 4/6 ở ổ van 3 lá, có hội chứng 3 giảm 2 đáy phổi. Siêu âm tim phát hiện tràn dịch màng ngoài tim (dịch dày 10 mm), nhịp tim không đều trên siêu âm, tại vị trí thành tự do thất phải có khối tăng âm kích thước 59x39 mm, di động theo van 3 lá, làm hẹp van 3 lá và gây tăng chênh áp qua van 3 lá MaxGP=23 mmHg, Mean=14 mmHg (hình 1). Siêu âm ổ bụng có tràn dịch tự do ổ bụng mức độ vừa, các cơ quan trong ổ bụng bình thường. XQ tim phổi phát hiện tù góc sườn hoành trái. Chụp CT scan lồng ngực khẳng định có khối trong buồng thất phải phù hợp với siêu âm tim, tuy nhiên không khẳng định được là u hay huyết khối. Bệnh nhân được sinh thiết khối U kết hợp chọc tháo dịch màng ngoài tim. Kết quả mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy sự tăng sinh mạnh và lan tỏa của các tế bào lympho kích thước lớn dương tính với CD20, Bcl-6, MUM1, Ki67 cao (90%), âm tính với CD10, CD3, phù hợp với U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), dưới típ không tâm mầm (non-GCB) theo sơ đồ phân loại của Hans. Kết quả tế bào học dịch màng tim cho thấy sự hiện diện của các tế bào lympho bất thường.



Hình 1: Hình ảnh siêu âm tim qua thành ngực của bệnh nhân

- A. Hình ảnh u bám thành tự do thất phải;
- B. Hình ảnh chênh áp van 3 lá

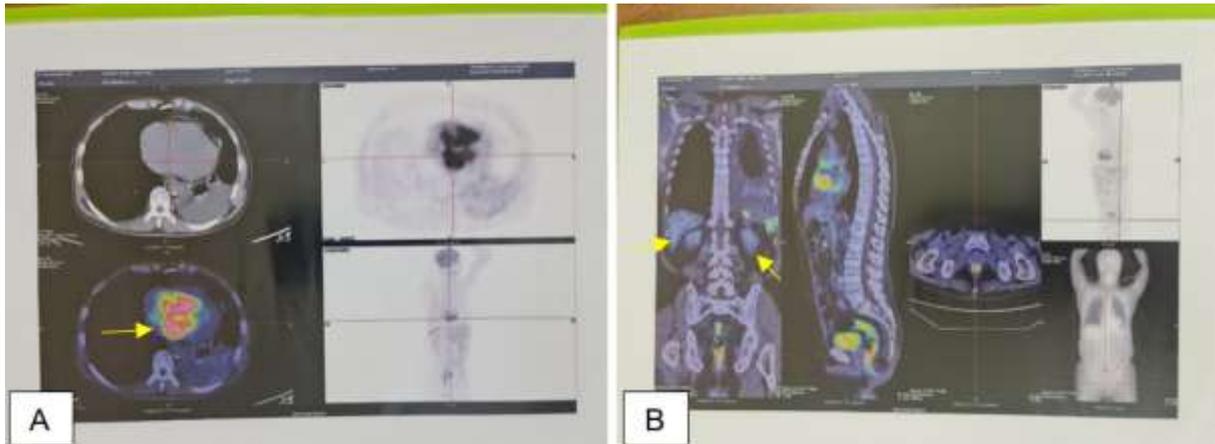
Bệnh nhân được chuyển sang khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện TWQĐ 108 sau khi có kết quả mô bệnh học. Tại đây, bệnh nhân được chụp PET-CT để đánh giá giai đoạn bệnh trước điều trị. Kết quả PET-CT cho thấy hình ảnh tăng chuyển hóa FDG ở thất phải (SUVmax=10), hình ảnh dày và tràn dịch màng phổi trái, tràn dịch quanh gan và các khoang trong ổ bụng, tăng nhẹ chuyển hóa FDG (SUVmax= 2,5), hình ảnh tăng chuyển hóa FDG khu trú ở phúc mạc thượng vị (SUVmax=7,3), hình ảnh tăng chuyển hóa FDG khu trú thành trực tràng (SUVmax=9,2) (hình 2). Bệnh nhân được chẩn đoán DLBCL giai đoạn IVA, với điểm IPI thuộc nhóm nguy cơ cao (4 điểm gồm tuổi cao, giai đoạn ≥ 3 , ECOG PS ≥ 2 , tổn thương ngoài hạch > 1 vị trí). Trong quá trình chẩn đoán, bệnh

nhân diễn biến nặng dần, phải nằm một chỗ ở tư thế Fowler, thở oxy hỗ trợ 8-10 lít/phút, lợi tiểu Furosemid với liều 48 ống 20 mg tiêm tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ qua bơm tiêm điện và hạn chế dịch truyền. Sau khi có đầy đủ chẩn đoán, bệnh nhân được hội chẩn khoa, xây dựng kế hoạch điều trị với phác đồ R-CHOP 21 ngày (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolon), đánh giá bằng siêu âm tim sau mỗi chu kỳ, đánh giá bằng CT scan hoặc MRI tim sau 2 và 4 chu kỳ. Sau 6 chu kỳ R-CHOP, đánh giá bằng 18-FDG-PET-CT, nếu bệnh nhân có đáp ứng sẽ được điều trị củng cố thêm 2 chu kỳ Rituximab.

Diễn biến quá trình điều trị: Sau chu kỳ 1, triệu chứng khó thở được cải thiện rõ rệt, bệnh nhân không phải thở oxy, đi lại và hoạt động nhẹ nhàng được. Kích thước khối u thất phải và chênh áp van 3 lá trên siêu âm tim

giảm dần sau mỗi chu kỳ hóa trị. Sau chu kỳ 4 siêu âm tim trở về bình thường (không còn phát hiện khối u thành thất phải và hết chênh áp van 3 lá), bệnh nhân trở lại cuộc sống bình thường và có thể lao động nhẹ nhàng. Đánh giá sau 6 chu kỳ R-CHOP, bệnh đạt

đáp ứng hoàn toàn về mặt chuyển hóa (PET-CT âm tính). Bệnh nhân được điều trị củng cố 2 chu kỳ Rituximab, sau đó khám định kỳ mỗi 3 tháng. Hiện tại bệnh nhân đang ở trạng thái đáp ứng hoàn toàn, chưa có dấu hiệu tái phát.



Hình 2: Hình ảnh chụp PET-CT của bệnh nhân tại thời điểm trước điều trị

A. hình ảnh tăng mạnh chuyển hóa FDG ở thất phải (SUVmax=10); B. tràn dịch màng phổi trái tăng nhẹ chuyển hóa FDG (SUVmax= 2,5), hình ảnh tăng chuyển hóa FDG khu trú ở phúc mạc thượng vị (SUVmax=7,3)

III. BÀN LUẬN

Do tình trạng U lympho biểu hiện tại tim rất hiếm gặp nên cho đến nay, chỉ có một số ít báo cáo ca lâm sàng và báo cáo tổng quan được công bố; trong đó các báo cáo tổng quan phải dựa trên số lượng bệnh nhân trong thời gian dài, với những cách quản lý điều trị bệnh khác nhau. Petrich và cộng sự [7] đã báo cáo 197 trường hợp U lympho liên quan tim trong giai đoạn 1949-2009, trong đó 68% bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí nghiêm ngặt của PCL. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) được báo cáo trung bình là 12 tháng. Gần đây hơn, Chen và cộng sự đã công bố một

loạt ca bệnh U lympho liên quan đến tim từ năm 2009 đến 2019, bao gồm 101 bệnh nhân PCL [3]. Voigt và cộng sự [9] báo cáo 616 trường hợp ung thư huyết học liên quan đến tim, trong đó có 558 bệnh nhân U lympho liên quan đến tim, với DLBCL chiếm 77% các trường hợp. Qua các báo cáo cho thấy, tổn thương tim do u lympho không Hodgkin có thể gặp ở khoảng 20% bệnh nhân U lympho không Hodgkin được sinh thiết tử thi, tuy nhiên U lympho nguyên phát tại tim lại rất hiếm gặp và chỉ chiếm 1-2% các u loại ác tính của tim. DLBCL dường như là thể U lympho liên quan đến tim hay gặp nhất, chiếm khoảng 71% các trường hợp, sau đó đến các thể U lympho Burkitt, bạch cầu lympho mạn/U lympho tế bào B nhỏ. U lympho tế bào NK và U lympho Hodgkin liên quan đến tim mặc dù đã được mô tả nhưng cực kỳ hiếm gặp. Ca lâm sàng của

chúng tôi là ca U lympho biểu hiện nguyên phát tại tim duy nhất từ trước đến nay được phát hiện tại Bệnh viện TWQĐ 108, với thể mô bệnh học là U lympho tế bào B lớn lan tỏa, dướiтип không tâm mạc (DLBCL, non-GCB).

Trong các báo cáo gần đây, PCL có thể gặp ở các bệnh nhân tuổi từ 10-83 năm với tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 55-65 năm. Hầu hết bệnh nhân đều có biểu hiện triệu chứng về tim, bao gồm suy tim ứ huyết (31% - 78%), đau ngực (19% - 46%) hoặc rối loạn nhịp tim (8% - 56%). Ít gặp hơn là hội chứng tĩnh mạch chủ trên (SVC), nuốt đau và hiện tượng tắc mạch là các triệu chứng được quan tâm chính. Tương tự như các u lympho giai đoạn đầu khác, các triệu chứng B truyền thống không thường gặp, chỉ được mô tả ở 7% - 26% bệnh nhân [2]. Điều này được phản ánh trong ca lâm sàng được trình bày ở đây, bệnh nhân không có biểu hiện sốt, ớn lạnh, đổ mồ hôi đêm hoặc sụt cân. Bệnh nhân có biểu hiện suy tim phải nặng và tiến triển nhanh như: khó thở NYHA 3-4 (mức độ nặng nhất), phù toàn thân, phải nằm tư thế Fowler để hạn chế máu về thất phải, thở oxy liên tục.

Hầu hết các trường hợp PCL đều có biểu hiện khối mass ở tim. Có thể gặp khối u ở cả bốn buồng tim, vách liên nhĩ, vách liên thất và màng ngoài tim. Tâm nhĩ phải là vị trí phổ biến nhất (66% - 77% trường hợp) và hầu hết các trường hợp (lên tới 92%) đều liên quan đến tim phải [2]. Thực tế, ca lâm sàng của chúng tôi có khối u kích thước 59x 39 mm bám vào thành thất phải, di động theo nhịp đập tim làm hẹp gần hoàn toàn van 3 lá, gây nên triệu chứng suy tim ứ huyết rất nặng cho

bệnh nhân. Các khối mass tại tim ngoài u lympho còn gặp các khối u ác tính khác của tim, nhiễm trùng, huyết khối và bất thường về cấu trúc tim [5]. Nguyên nhân nhiễm trùng bao gồm viêm nội tâm mạc do vi khuẩn và áp xe cơ tim. Nhiễm nấm cũng có thể gặp ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Các nguyên nhân về bất thường cấu trúc bao gồm gân già, dải điều hòa và đứt dây chằng. Huyết khối có thể là kết quả của rối loạn nhịp tim, giảm vận động hoặc do thuyên tắc từ nguồn ngoại vi. Các khối u ở tim có nhiều khả năng là di căn hơn các khối u nguyên phát. U nhầy lành tính là khối u tim phổ biến nhất, chiếm khoảng 1/3 số trường hợp. Sarcoma là nhóm bệnh ác tính tim nguyên phát phổ biến nhất ở những người có hệ miễn dịch bình thường, với angiosarcomas là dưới nhóm chiếm ưu thế.

Cần phải sinh thiết mô để chẩn đoán xác định PCL và phân loại u lympho một cách thích hợp. Tuy nhiên, do tính chất xâm lấn của việc lấy mẫu mô tim, các khối u tim thường được khảo sát bởi nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh trước khi sinh thiết. Hầu hết các khối u tim được xác định lần đầu tiên trên siêu âm tim qua thành ngực (transthoracic echocardiogram - TTE). Mặc dù chưa có phương pháp nào có thể mô tả đặc tính khối u tối ưu, nhưng chụp MRI tim, PET-CT scan đều có thể sử dụng. Thực tế ca lâm sàng của chúng tôi được phát hiện khối u thất phải bằng siêu âm qua thành ngực, CT scan không phân biệt được là U hay huyết khối, chẩn đoán xác định u lympho chỉ được đưa ra sau khi sinh thiết khối u qua kỹ thuật can thiệp mạch. PET-CT scan được thực hiện

sau đó để xác định chính xác giai đoạn của bệnh.

Việc điều trị PCL thường tuân theo các hướng dẫn điều trị tương tự như các biểu hiện ngoài hạch khác của cùng loại u lympho. Ví dụ, trong trường hợp DLBCL, liệu pháp hóa trị miễn dịch với xương sống rituximab thường được sử dụng, với phác đồ phổ biến nhất là R-CHOP. Trong một báo cáo gồm 13 bệnh nhân PCL, đáp ứng hoàn toàn (CR) đạt được ở 62% bệnh nhân sử dụng hóa miễn trị liệu bậc một cho các thể u lympho tương ứng [2]. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào được ghép tế bào gốc tại máu (HSCT) và tái phát được ghi nhận ở 55% trường hợp, chủ yếu là ở các vị trí ngoài hạch. Một câu hỏi đặt ra là liệu bệnh nhân có cần phẫu thuật cắt bỏ khối u trước khi bắt đầu hóa trị hay không. Phẫu thuật khẩn cấp thường được thực hiện ở những bệnh nhân có hội chứng SVC, suy tim tiến triển nhanh, hoặc có các triệu chứng không điển hình che khuất chẩn đoán (kết hợp giữa giải quyết triệu chứng là lấy bệnh phẩm làm mô bệnh học). Tuy nhiên, việc bắt đầu hóa trị kịp thời thường đủ để giúp giảm nhanh các triệu chứng nên vai trò của phẫu thuật trong điều trị PCL thường hạn chế. Thời gian sống toàn bộ trung bình của bệnh nhân PCL dao động từ 3 - 63 tháng. Những bệnh nhân có triệu chứng suy tim sung huyết và những bệnh nhân không được hóa trị liệu có kết quả kém, với thời gian sống thêm trung bình dưới hai tháng. Khả năng sống toàn bộ tốt nhất ở những bệnh nhân u lympho tế bào B tiến triển chậm được hóa trị. Trong một phân tích hồi cứu quy mô lớn ở những bệnh nhân này, tỷ lệ sống toàn bộ trung bình vẫn chưa đạt

được (>5 năm) ở nhóm bệnh nhân sống sau hơn một tháng kể từ khi chẩn đoán [2, 3]. Bệnh nhân của chúng tôi, với thể mô bệnh học là DLCBL, non-GCB, được điều trị bằng phác đồ R-CHOP, tương tự như các bệnh nhân DLBCL không có biểu hiện ở tim khác, kết quả triệu chứng suy tim giảm rất nhanh sau chu kỳ đầu tiên. Sau 4 chu kỳ R-CHOP, khối u ở thất phải đã biến mất hoàn toàn và bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn về chuyển hóa sau chu kỳ (với kết quả PET-CT âm tính). Do bệnh nhân lúc chẩn đoán có điểm 4 IPI, thuộc nhóm nguy cơ cao nên chúng tôi điều trị củng cố 2 chu kỳ Rituximab. Sau đó, bệnh nhân được chuyển sang theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng, lần kiểm tra gần nhất bệnh nhân vẫn đang đạt đáp ứng hoàn toàn, toàn trạng bình thường và trở lại hoạt động như trước khi mắc bệnh. Việc ghép tế bào gốc tạo máu cho bệnh nhân không được đặt ra do bệnh nhân đã > 65 tuổi, nhưng đối với các bệnh nhân trẻ tuổi, không có các bệnh lý phối hợp nặng thì nên cân nhắc ghép tế bào gốc tạo máu sớm, ngay sau đáp ứng hàng 1 ở các bệnh nhân có nguy cơ cao (điểm IPI cao, Double hit-lymphoma).

IV. KẾT LUẬN

U lympho tim nguyên phát là những khối u ác tính hiếm gặp có thể biểu hiện với nhiều triệu chứng không đặc hiệu. Do đó, việc chẩn đoán PCL có thể khó khăn và thường yêu cầu khảo sát bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trước khi sinh thiết mô. Hóa trị vẫn là phương pháp điều trị chính, với các phác đồ cụ thể được lựa chọn dựa trên thể mô bệnh học và bệnh lý đi kèm của bệnh nhân. Kết quả điều trị rất khác nhau và đang

được cải thiện nhờ những tiến bộ trong liệu pháp hóa - miễn dịch.

Ca lâm sàng U lympho tế bào B lớn lan tỏa nguyên phát tại tim, với biểu hiện suy tim rất nặng, thậm chí đe dọa tính mạng đã được chúng tôi chẩn đoán kịp thời và điều trị thành công với sự phối hợp chặt chẽ giữa chuyên ngành tim mạch và huyết học truyền máu. Cho thấy vai trò của đa chuyên ngành trong chẩn đoán và điều trị thể u lympho hiếm gặp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Burke A and Tavora F.,** (2016), "The 2015 WHO Classification of tumors of the heart and pericardium", *J Thoracic Oncol*, 11: p. 441–52.
2. **Carras, S., F. Berger, L. Chalabreysse et al.,** (2017), "Primary Cardiac Lymphoma: Diagnosis, Treatment and Outcome in a Modern Series", *Hematological Oncology*, 35: p. 510-519.
3. **Chen H, Qian S, Shi P et al.,** (2020), "A presentation, treatment, and survival analysis of primary cardiac lymphoma cases reported from 2009 to 2019", *Internal J Hematol*, 112(1): p. 65–73. doi: 10.1007/s12185-020-02881-2.
4. **Gordon MJ, Danilova O, Spurgeon S et al.,** (2016), "Cardiac non-Hodgkin's lymphoma: clinical characteristics and trends in survival", *Eur J Haematol*, 97: p. 445–52. doi: 10.1111/ejh.12751.
5. **Habertheuer, A., M. Ehrlich, D. Wiedemann et al.,** (2014), "A Rare Case of Primary Cardiac B Cell Lymphoma", *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 9: p. 14.
6. **Jeudy J, Burke AP, and Frazier AA.,** (2016), "Cardiac Lymphoma", *Radiol Clinics North America*, 54: p. 689–710. doi: 10.1016/j.rcl.2016.03.006.
7. **Petrich A, Cho SI, and Billett H,** (2011), "Primary cardiac lymphoma: an analysis of presentation, treatment, and outcome patterns", *Cancer*, 117: p. 581–9. doi: 10.1002/cncr.25444.
8. **Sultan I, Aranda-Michel E, Habertheuer A et al.,** (2020), "Long-Term Outcomes of Primary Cardiac Lymphoma", *Circulation*, 142: p. 2194–5. doi: 10.1161/circulationaha.120.047215.
9. **Voigt P, Wienbeck S, Weber MA et al.,** (2017), "Cardiac Hematological Malignancies: Typical Growth Patterns, Imaging Features, and Clinical Outcome", *Angiology*, 69: p. 170–6. doi: 10.1177/0003319717713581.
10. **Yin K, Brydges H, Lawrence KW et al.,** (2020), "Primary cardiac lymphoma", *J Thoracic and Cardiovasc Surg*, 7: p. S0022-5223(20) 32706-09. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.102.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: U LYMPHO KHÔNG HODGKIN NGUYÊN PHÁT TẠI TINH HOÀN

Phạm Văn Hiệu¹, Nguyễn Thanh Bình¹, Phạm Thị Tuyết Nhung¹,
Lê Thị Thu Huyền¹, Phan Thị Thanh Long¹, Nguyễn Thị Thùy Trang¹

TÓM TẮT.

U lympho không Hodgkin nguyên phát tại tinh hoàn (Primary Testicular Lymphoma - PTL) là một bệnh hiếm gặp của u lympho không Hodgkin ngoài hạch. Bệnh chiếm tỷ lệ 1% - 2% trong các bệnh u lympho không Hodgkin và hay gặp ở người lớn tuổi. Chúng tôi mô tả một trường hợp PTL được tiếp cận chẩn đoán và điều trị đa chuyên khoa tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Bệnh nhân 28 tuổi, đi khám bệnh vì tự sờ thấy khối u tại tinh hoàn trái mật độ chắc, ấn không đau, kích thước tinh hoàn trái to dần. Bệnh nhân không sốt, không gầy sút cân, không ra nhiều mồ hôi ban đêm. Khám lâm sàng phát hiện một khối u kích thước khoảng 10 cm, mật độ chắc, không đau ở bìu bên trái. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn trái. Kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật là u lympho tế bào B lớn lan tỏa tít không tâm mầm. Bệnh nhân được chẩn đoán: U lympho không Hodgkin nguyên phát tại tinh hoàn trái giai đoạn IIeA, sau đó được hóa trị 6 chu kỳ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine và Prednisone) và 2 chu kỳ methotrexate liều cao (3g/m²). Sau hóa trị, bệnh nhân được xạ trị hỗ trợ vùng bìu với liều 30 Gy. Bệnh nhân đạt đáp

ứng hoàn toàn sau điều trị (đánh giá bằng PET/CT) và theo dõi định kỳ tại phòng khám huyết học mỗi ba tháng. PTL là bệnh lý u lympho không Hodgkin có độ ác tính cao và tiên lượng xấu. Điều trị PTL là đa chuyên khoa, kết hợp giữa phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn, điều trị hóa chất toàn thân, điều trị hóa chất dự phòng xâm lấn hệ thần kinh trung ương và xạ trị hỗ trợ vùng bìu.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin nguyên phát tại tinh hoàn, phẫu thuật, điều trị hóa chất, xạ trị

SUMMARY

CASE REPORT: PRIMARY TESTICULAR DIFFUSE NON- HODGKIN LYMPHOMA

Primary testicular lymphoma (PTL) is a rare form of extranodal non-Hodgkin's lymphoma. It represents for 1% - 2% of non-Hodgkin's lymphoma, and mostly affects the elderly. We describe a clinical case of PTL managed by a combined multimodal approach at 108 Military Central Hospital. Patient aged 28 years, consulted for an increase in the volume of the left testicle without associated pain, without B symptom (fever, night sweater, weight loss). Clinical examination revealed a large painless mass in the left scrotal bursa. The patient had undergone inguinal orchiectomy. Pathological analysis showed diffuse large B-cell lymphoma of the testis. The patient was diagnosed primary diffuse large B cell lymphoma, stage IIeA (at left testical) then received 6 cycles of chemotherapy

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Hiệu

SĐT: 0336929496

Email: bshieu108@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

according to the R-CHOP protocol (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone) and 2 cycles of methotrexate transfusion (3g/m²). After chemotherapy, scrotal radiotherapy at a dose of 30 Gy was delivered. The patient achieved a complete response (assessed by PET/CT) and was followed up periodically at the hematology clinic every three months. The therapeutic approach is multimodal and combined based on orchiectomy, systemic chemotherapy, prophylaxis for central nervous system invasion with methotrexate and scrotal radiotherapy. PTL is an aggressive malignant with a poor prognosis.

Keywords: Primary testicular lymphoma, surgery, chemotherapy, radiotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin nguyên phát tại tinh hoàn (PTL) là bệnh lý u lympho không Hodgkin ngoài hạch ít gặp [1]. Đây là bệnh ác tính của tinh hoàn thường gặp nhất ở nam giới trên 60 tuổi. Bệnh có tiên lượng xấu, thường có biểu hiện tổn thương lan tràn sang các vị trí ngoài hạch khác, đặc biệt là xâm lấn hệ thần kinh trung ương và có tỷ lệ tái phát cao [2].

Tại Việt nam, có ít nghiên cứu được công bố về PTL. Chúng tôi báo cáo một ca bệnh PTL ở bệnh nhân nam 28 tuổi, được điều trị đa mô thức kết hợp giữa phẫu thuật, điều trị hóa chất toàn thân, điều trị dự phòng xâm lấn thần kinh trung ương và xạ trị hỗ trợ vùng bìu.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân V.Đ.H, 28 tuổi, đã có vợ và 2 con, tiền sử khỏe mạnh. Tháng 3 năm 2023, bệnh nhân thấy xuất hiện khối bất thường vùng bìu trái, khối ban đầu kích thước nhỏ khoảng 1cm, không có loét da. Khối tổn

thương vùng bìu trái to dần, không đau. Bệnh nhân không sốt, không gầy sút cân, không ra nhiều mồ hôi ban đêm, đại tiểu tiện bình thường. Bệnh nhân nhập viện vào tháng 5 năm 2023, khám lâm sàng phát hiện có một khối u lớn không đau ở vùng bìu trái kích thước khoảng 10cm, mật độ chắc, ranh giới rõ với bên lành, ấn không đau.

Xét nghiệm:

BC: 10,54 G/l, HC: 4,84 T/l; Hb: 143 g/L; TC: 255 G/l

Tùy đồ: trong giới hạn bình thường

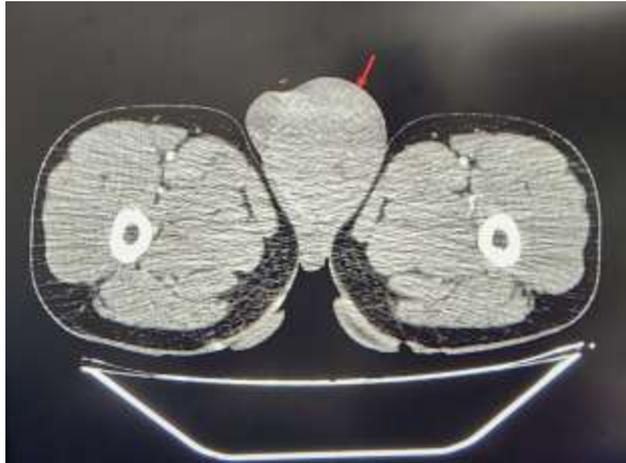
Chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường, nồng độ LDH: 1050 U/l

HBsAg âm tính, Anti HCV âm tính, Anti HIV âm tính

Định lượng BHCG (Beta Human Chorionic Gonadotropin): < 2 mUI/l (trong giới hạn bình thường)

Định lượng Alpha Fetoprotein (AFP): 1,72 IU/ml (trong giới hạn bình thường)

CT scanner cổ/ngực/bụng có tiêm chất tương phản: Tổn thương lan tỏa gây tăng kích thước toàn bộ tinh hoàn trái, kích thước 71x 86x 95 mm, tăng nhẹ tỷ trọng trước tiêm. Sau tiêm thuốc cản quang ngấm thuốc mạnh (tỷ trọng trước tiêm 36 HU, sau tiêm 57 HU) và có nhiều mạch máu tăng sinh, có một số ổ không ngấm thuốc dạng hoại tử. Tổn thương dính, phát triển lan ra đến da bìu. Có giãn tĩnh mạch tinh bên trái, đường kính ngang 10mm, dày lan tỏa các thành ống bẹn, thừng tinh bên trái. Có nhiều hạch cạnh bó mạch chủ- chậu gốc trái và sau phúc mạc, hạch lớn ở ngang mức bờ trên ngã ba chủ- chậu kích thước 58x 70mm, bờ đa cung. Chưa phát hiện tổn thương bất thường khác trên phim chụp cắt lớp vi tính vùng cổ và vùng ngực. Bệnh nhân không được chụp PET/CT để đánh giá trước điều trị.



Hình 2.1: Tổn thương lan tỏa gây tăng kích thước toàn bộ tĩnh hoàn trái trên hình ảnh CTScan của bệnh nhân V.Đ.H trước điều trị



Hình 2.2: Nhiều hạch ổ bụng trên hình ảnh CTScan của bệnh nhân V.Đ.H trước điều trị

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ tĩnh hoàn trái cùng thờng tĩnh, không thấy xâm lấn, phá vỡ vỏ tĩnh hoàn.

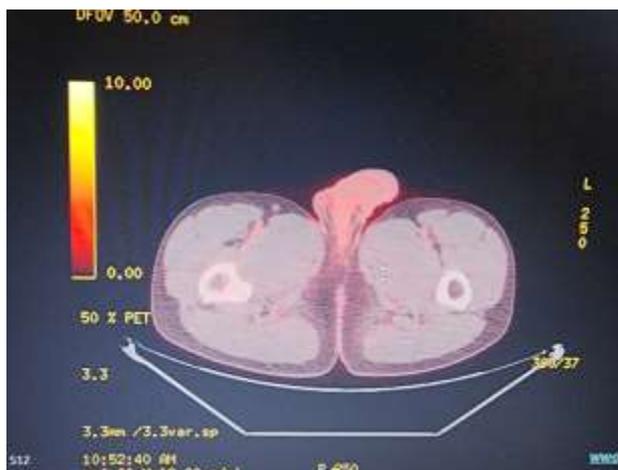
Phân tích giải phẫu bệnh cho thấy: Nhận xét đại thể, khối bệnh phẩm có kích thước 12,5 x 8x 7 cm, mặt cắt qua u màu xám bóng, u có vùng vỏ mỏng; nhận xét vi thể, u có cấu trúc bởi các tế bào nhân hình đa diện hoặc đa hình thái, kích thước lớn, hạt nhân rõ, rải rác có nhân chia. Bào tương hẹp, ưa acid, ranh giới giữa các tế bào rõ, mật độ tế bào tăng cao, sắp xếp dạng nhú hoặc vi nang. Các tế bào u dương tính với các markers: LCA, CD20, BCL2, BCL6, Ki 67 (80%),

MUM1; các tế bào u âm tính với các markers: PLAP, AFP, CD56, Cytokeratin ae1/ae3, P40, CD10, CD3, Cyclin D1. Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa típ không tâm mầm.

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định: U lympho không Hodgkin nguyên phát tại tĩnh hoàn trái giai đoạn IIeA. Bệnh nhân được điều trị 6 đợt hóa chất phác đồ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine và Prednisone), mỗi đợt cách nhau 21 ngày. Sau điều trị 6 chu kỳ R-CHOP, bệnh nhân được điều trị dự

phòng xâm lấn hệ thần kinh trung ương bằng methotrexate (liều 3g/m² da) 2 chu kỳ. Sau hóa trị toàn thân bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn trên PET/CT. Bệnh nhân được xạ trị bổ trợ vùng bìu (vào tinh hoàn đối bên, mào tinh hoàn, thừng tinh và màng trắng) với liều tiêu

chuẩn 20 fx/30 Gy. Hiện tại, sau 8 tháng từ khi kết thúc điều trị xạ trị bổ trợ, bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn, theo dõi và tái khám định kỳ mỗi 3 tháng tại phòng khám chuyên khoa huyết học.



Hình 2.3: Hình ảnh PET/CT của bệnh nhân V.Đ.H đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị, không còn tổn thương tăng chuyển hóa FDG khu trú bất thường

III. BÀN LUẬN

U lympho không Hodgkin nguyên phát tại tinh hoàn (PTL) là một bệnh lý hiếm gặp, chiếm tỷ lệ dưới 1% trong các bệnh lý u lympho ác tính không Hodgkin, 4% trong số tất cả các u lympho ác tính không Hodgkin ngoài hạch và 1% - 7% các khối u ác tính ở tinh hoàn. Bệnh thường gặp ở nam giới trên 50 tuổi với độ tuổi trung bình là 65 tuổi. Tuy nhiên các công bố gần đây cho thấy, bệnh có thể được chẩn đoán ở những người trẻ tuổi hơn [2]. Bệnh nhân của chúng tôi còn trẻ và chỉ mới 28 tuổi.

Triệu chứng hay gặp là sờ thấy khối u tại tinh hoàn, kích thước tinh hoàn to dần trong vài tháng mà không đau. Khối u tinh hoàn có kích thước khác nhau, mật độ chắc, có thể ở một bên hoặc hai bên, hay gặp hơn ở 2 bên

[3]. Bệnh nhân của chúng tôi bị u tinh hoàn ở một bên (bên trái).

Bệnh có thể kèm theo sốt, gầy sút cân hoặc ra nhiều mồ hôi ban đêm (hội chứng B). Sự biểu hiện của các triệu chứng toàn thân là dấu hiệu dự báo về sự xâm lấn của khối u và được quan sát thấy ở 25% đến 41% bệnh nhân ở giai đoạn bệnh tiến triển [4]. Bệnh nhân của chúng tôi không có biểu hiện của triệu chứng toàn thân (hội chứng B).

Các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán xác định và đánh giá giai đoạn của bệnh bao gồm: xét nghiệm máu, huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương. Siêu âm bìu là xét nghiệm đầu tiên để phát hiện khối tổn thương tại tinh hoàn. Siêu âm thường được kết hợp với Doppler để phát hiện các vùng giảm âm lan tỏa hoặc khu trú và tăng sinh mạch máu tinh hoàn. Nồng độ Lactate dehydrogenase

(LDH) tăng cao, trong khi BHCG và AFP hiếm khi tăng [5]. Ở bệnh nhân của chúng tôi có nồng độ LDH tăng cao (1050 U/l), nồng độ BHCG, AFP trong giới hạn bình thường. Việc đánh giá giai đoạn dựa trên chụp cắt lớp vi tính toàn thân có tiêm chất tương phản hoặc PET/CT có nhiều giá trị trong việc lập kế hoạch điều trị cho bệnh nhân. PET/CT có độ nhạy hơn trong việc phát hiện các tổn thương u lympho ngoài hạch, vì vậy nên được sử dụng để đánh giá giai đoạn trước điều trị và đánh giá đáp ứng sau khi kết thúc điều trị. Phân chia giai đoạn theo Ann-Abor cũng được áp dụng với u lympho không Hodgkin nguyên phát tại tinh hoàn. Bệnh thường gặp ở giai đoạn khu trú (giai đoạn I, II) với 70% - 80% các trường hợp chẩn đoán, giai đoạn lan tràn (giai đoạn III - IV) hiếm gặp hơn [4].

Phân nhóm mô bệnh học phổ biến nhất là u lympho tế bào B lớn lan tỏa, chiếm khoảng 80 - 90% các trường hợp u lympho tại tinh hoàn. Nhuộm hóa mô miễn dịch, các tế bào u thường biểu hiện các dấu ấn dòng tế bào B như CD19, CD20, CD22, CD79a và PAX5. U lympho tế bào T và u lympho Burkitt tại tinh hoàn cũng đã được mô tả trong một số trường hợp.

Do tỷ lệ mắc bệnh thấp nên chưa có thử nghiệm pha III ngẫu nhiên nào được tiến hành và phương pháp điều trị dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm giai đoạn II và các nghiên cứu hồi cứu. Phương pháp điều trị đa mô thức bao gồm: phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn, điều trị hóa chất và xạ trị hỗ trợ.

Phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn có giá trị để chẩn đoán xác định và điều trị [6]. Sau phẫu thuật, hóa trị với phác đồ R-CHOP, sau đó là điều trị dự phòng xâm lấn hệ thần kinh trung ương và xạ trị vào vùng bìu (bao gồm tinh hoàn đối bên, mào tinh hoàn, thừng tinh và

màng trắng) là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho PTL. Về điều trị dự phòng xâm lấn hệ thần kinh trung ương, hai lựa chọn có thể được cân nhắc sử dụng bao gồm: tiêm hóa chất nội tủy sống với methotrexate hoặc truyền hóa chất methotrexate liều cao toàn thân. So sánh giữa hiệu quả của hai phương pháp này vẫn còn nhiều tranh cãi. Methotrexate là thuốc phân tử nhỏ, do vậy khi điều trị với liều cao truyền tĩnh mạch, có thể đi qua hàng rào máu não gây độc tế bào trong nhu mô não, trong dịch não tủy ở khoang dưới nhện với nồng độ thuốc cao hơn. Trong khi đó, tiêm nội tủy bằng Methotrexate không đảm bảo nồng độ thuốc đồng đều, đặc biệt khi đi qua hàng rào máu não, làm giảm hiệu quả tác dụng gây độc tế bào của thuốc [7].

Bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn sau đó hóa trị liệu mà không xạ trị hỗ trợ vùng bìu có nguy cơ tái phát cao hơn, đặc biệt là tái phát ở tinh hoàn đối bên. Theo một số tác giả, tỷ lệ tái phát ước tính khoảng 25%. Nguyên nhân có thể do thuốc ít có khả năng ngấm vào mô tinh hoàn lạnh. Kết quả của nhiều nghiên cứu chứng minh rằng xạ trị hỗ trợ vùng bìu cải thiện thời gian sống còn toàn bộ cũng như thời gian sống không bệnh cho bệnh nhân. Liệu pháp xạ trị hỗ trợ vùng bìu (bao gồm tinh hoàn đối bên, mào tinh hoàn, thừng tinh và màng trắng) với liều tiêu chuẩn 30 Gy có ý nghĩa trong việc cải thiện khả năng sống còn toàn bộ, cũng như giảm tỷ lệ tái phát tại tinh hoàn từ 35% xuống 10% [8].

Tiên lượng của bệnh u lympho không Hodgkin nguyên phát tại tinh hoàn thường xấu với tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm khoảng 17% - 48% và có liên quan đến các yếu tố như: giai đoạn bệnh, tuổi cao, triệu chứng B và điểm chỉ số tiên lượng quốc tế

(IPI) cao. Mức LDH tăng cao cũng có liên quan đến mức độ xâm lấn của khối u. Việc áp dụng liệu pháp đa mô thức trong điều trị cải thiện tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm từ 30% lên 86,6%. Tuy nhiên, bệnh hay tái phát, đặc biệt ở hệ thần kinh trung ương, mặc dù áp dụng các liệu pháp điều trị tiêu chuẩn trong thực hành lâm sàng [8].

IV. KẾT LUẬN

PTL là một thể u lympho không Hodgkin ngoài hạch hiếm gặp và có độ ác tính cao. Bệnh được đặc trưng bởi sự lan rộng đến các vị trí ngoài hạch khác, đặc biệt là ở hệ thần kinh trung ương, tỷ lệ tái phát cao và tiên lượng xấu. Việc quản lý và điều trị đòi hỏi một cách tiếp cận đa mô thức bao gồm phẫu thuật, hóa trị liệu, xạ trị hỗ trợ tinh hoàn đối diện và các hạch vùng liên quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **C. Linassier, B. Desablens, T. Lefrancq và cộng sự** (2002). Stage I-II primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: results of a prospective trial by the GOELAMS Study Group. *Clinical Lymphoma*, 3 (3), 167-172.
2. **A. Wirth và C. Y. Cheah** (2017). Primary Testicular Lymphoma. *Radiation Therapy in Hematologic Malignancies: An Illustrated Practical Guide*, 129-141.
3. **A. Chiappella** (2020). Testicular Lymphoma. *Educational Updates in Hematology Book*, 4, 1-2.
4. **U. Vitolo, A. J. Ferreri và E. Zucca** (2008). Primary testicular lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 65 (2), 183-189.
5. **M. B. Møller, F. d'Amore, B. E. Christensen và cộng sự** (1994). Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. *European Journal of Cancer*, 30 (12), 1760-1764.
6. **M. Joshi, S. Subbarayappa và J. B. Nagaraja** (2021). Primary Testicular Lymphoma. *Apollo Medicine*, 18 (1), 54-56.
7. **B. J. G. Chua, C. E. Low, C. E. Yau và cộng sự** (2024). Recent updates on central nervous system prophylaxis in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Experimental Hematology & Oncology*, 13 (1), 1.
8. **E. Zucca, A. Conconi, T. I. Mughal và cộng sự** (2003). Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21 (1), 20-27.

BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN CÓ THIẾU MÁU HỒNG CẦU NHỎ NHƯỢC SẮC TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Chí Thành¹, Nguyễn Quang Tùng²,
Đường Thị Thuý Hường¹, Phạm Thị Thanh Nga¹, Hoàng Thị Thu Thuý²

TÓM TẮT.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là bệnh lý nặng do nhiễm khuẩn tại màng tim với nguy cơ tử vong cao. Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong tương đối cao lên tới 30% trong 30 ngày nên việc chẩn đoán kịp thời viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là rất quan trọng để tránh các biến chứng nguy hiểm như hở van tim, suy tim, biến cố tắc mạch và nhiễm trùng huyết,... Bệnh có biểu hiện đa dạng, trong đó thiếu máu là triệu chứng phổ biến với thiếu máu bình sắc kích thước bình thường chiếm tới 70-90% các trường hợp. Bệnh nguyên thiếu máu thường do nhiễm trùng và viêm mạn tính, một số ít trường hợp do tan máu. Chúng tôi báo cáo hai trường hợp bệnh nhân Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có bệnh nguyên thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc khác nhau tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Từ khóa: Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, Thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc

SUMMARY

REPORT OF TWO CASES OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS WITH

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Chí Thành
SĐT: 0968460593

Email: dr.chithanhnguyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

HYPOCHROMIC MICROCYTIC ANEMIA AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Infectious endocarditis is a serious disease caused by infection of the pericardium with a high risk of death. Morbidity and mortality rates are relatively high, up to 30% in 30 days, so timely diagnosis of infective endocarditis is very important to avoid dangerous complications such as valvular regurgitation, heart failure, Vaso-occlusive events and sepsis, etc. The disease has diverse manifestations, in which anemia is a common symptom with normal-sized anemia accounting for 70-90% of cases. The etiology of anemia is often due to infection and chronic inflammation, and in a few cases due to hemolysis. We report two cases of patients with infective endocarditis and hypochromic microcytic anemia at Hanoi Medical University Hospital with different manifestations and progression.

Keywords: Infectious endocarditis, hypochromic microcytic anemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) là bệnh lý nhiễm khuẩn ở màng tim, thường do vi khuẩn (hay gặp là các vi khuẩn streptococci hoặc staphylococci) hoặc nấm.^{1,2} Triệu chứng phổ biến là sốt và thổi tâm thu ở mỏm tim, buồn nôn, thiếu máu, tắc mạch, sùi nội mạc cơ tim hoặc van tim. Thiếu máu là triệu chứng phổ biến trong

viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, có báo cáo cho thấy, thiếu máu chiếm khoảng 29% bệnh nhân VNTMNK. Tuy nhiên thiếu máu ở bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn thường là thiếu máu bình sắc và không tăng hồng cầu lưới (khoảng 70-90%).³ Thiếu máu ở bệnh nhân VNTMNK thường do tình trạng viêm mạn tính, tuy nhiên cũng có thể phối hợp với các nguyên nhân khác. Ngoài ra, một số trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có biểu hiện tan máu được báo cáo.⁴ Dựa vào đặc điểm thiếu máu của bệnh nhân có thể dẫn tới nhầm lẫn và khó khăn trong chẩn đoán. Do đó, để hiểu rõ hơn về bệnh lý VNTMNK và các đặc điểm thiếu máu ở bệnh nhân VNTMNK, giúp hỗ trợ cho chẩn đoán và theo dõi điều trị, chúng tôi báo cáo hai trường hợp bệnh nhân VNTMNK có thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Hai bệnh nhân được chẩn đoán Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu.

Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu: Khám lâm sàng, thu thập các thông tin về triệu chứng lâm sàng. Các xét nghiệm thực hiện: Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, Huyết đồ, Coomb trực tiếp, Coomb gián tiếp, Định lượng sắt huyết thanh, ferritin, transferin, Bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp, protein toàn phần, albumin, định lượng IgA, IgM, IgG, Siêu âm tim,...

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu: Tiêu chuẩn chẩn đoán Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn dựa theo tiêu chuẩn DUKE sửa đổi bao gồm các tiêu chuẩn chính và tiêu chuẩn phụ.⁷ **Tiêu chuẩn chính:**

- Cây máu dương tính (Vi khuẩn điển hình gây VNTMNK từ 2 lần cấy máu riêng biệt: liên cầu viridans, streptococcus bovis, vi khuẩn nhóm HACEK, tụ cầu vàng, hoặc enterococcus mắc phải ngoài cộng đồng mà không có một ổ nhiễm nguyên phát, hoặc vi khuẩn có thể gây VNTMNK từ ≥ 2 lần cấy máu cách nhau trên 12 giờ, hoặc từ cả 3 hay đa số trong ≥ 4 lần cấy máu mà lần đầu và lần cuối cách nhau ≥ 1 giờ, hoặc 1 lần cấy máu dương tính với *Coxiella burnetii* hoặc hiệu giá kháng thể IgG kháng pha 1 trên 1/800)

- Tổn thương trong tim (Tổn thương VNTMNK trên siêu âm tim (nên làm siêu âm tim qua thực quản cho bệnh nhân có van tim nhân tạo, bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng nghi VNTMNK hoặc có biến chứng như áp-xe cạnh van; siêu âm tim qua thành ngực với các bệnh nhân khác). Siêu âm tim thấy mảnh sùi di động, áp-xe, đường dò trong tim, thủng lá van hoặc sút một phần van tim nhân tạo mới xuất hiện. Tổn thương cạnh van được xác nhận bởi MSCT tim.

Tiêu chuẩn phụ:

- Bệnh tim có nguy cơ hoặc tiêm chích ma túy.

- Sốt kéo dài từ 38⁰ C trở lên.

- Hiện tượng mạch máu: thuyên tắc động mạch, nhồi máu phổi nhiễm khuẩn, phình mạch hình nấm, xuất huyết nội sọ, xuất huyết kết mạc, tổn thương Janeway.

- Hiện tượng miễn dịch: viêm cầu thận, nốt Osler, chấm Roth, yếu tố dạng thấp.

- Cây máu dương tính nhưng không đủ để là tiêu chuẩn chính (ví dụ 1 lần dương tính với tụ cầu coagulase âm) hoặc bằng chứng huyết thanh học của nhiễm khuẩn đang hoạt động bởi vi khuẩn có thể gây VNTMNK.

Chẩn đoán xác định VNTMNK khi có hai tiêu chuẩn chính hoặc một tiêu chuẩn

chính và ba tiêu chuẩn phụ hoặc có năm tiêu chuẩn phụ. Nghi ngờ VNTMNK khi có một tiêu chuẩn chính và một tiêu chuẩn phụ hoặc có ba tiêu chuẩn phụ

III. BÁO CÁO CA BỆNH

3.1. Trường hợp lâm sàng 1

Bệnh nhân Nguyễn Văn T, 26 tuổi, nam. Tiền sử có thông liên thất lỗ nhỏ từ bé, chưa điều trị gì. Khoảng 2 tháng nay, bệnh nhân ho khan nhiều. Khoảng 2 tuần trước vào viện, bệnh nhân xuất hiện mệt mỏi tăng dần,

thỉnh thoảng khó thở, sốt nhẹ (không đo nhiệt độ), chóng mặt. Bệnh có biểu hiện mệt mỏi, chóng mặt nên bệnh nhân đi khám chuyên khoa Huyết học để tìm nguyên nhân. Biểu hiện lâm sàng: Da, niêm mạc nhợt, không xuất huyết dưới da, không chảy máu chân răng, không chảy máu mũi, sốt nhẹ 37,7 độ C, thổi tâm thu 3/6 tại mỏm. Huyết áp: 110/70 mmHg, tim 102 chu kỳ/phút. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu trong quá trình điều trị:

Bảng 1: Diễn biến xét nghiệm tế bào máu trường hợp bệnh nhân 1 trước phẫu thuật.

Ngày xét nghiệm	Hb (g/l)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	RDW (%)	BC (G/L)	PLT (G/L)
22/2	83	75	24	312	16	17,09	215
24/2	92	79,1	25	310	16,3	11,8	212
1/3	93	79,7	26	321	18,2	11,83	291
8/3	100	79,7	27	339	21,1	8,31	199
16/3	107	81,5	27	330	19,1	8,3	236
26/3	122	82	28	340	19	11,75	267

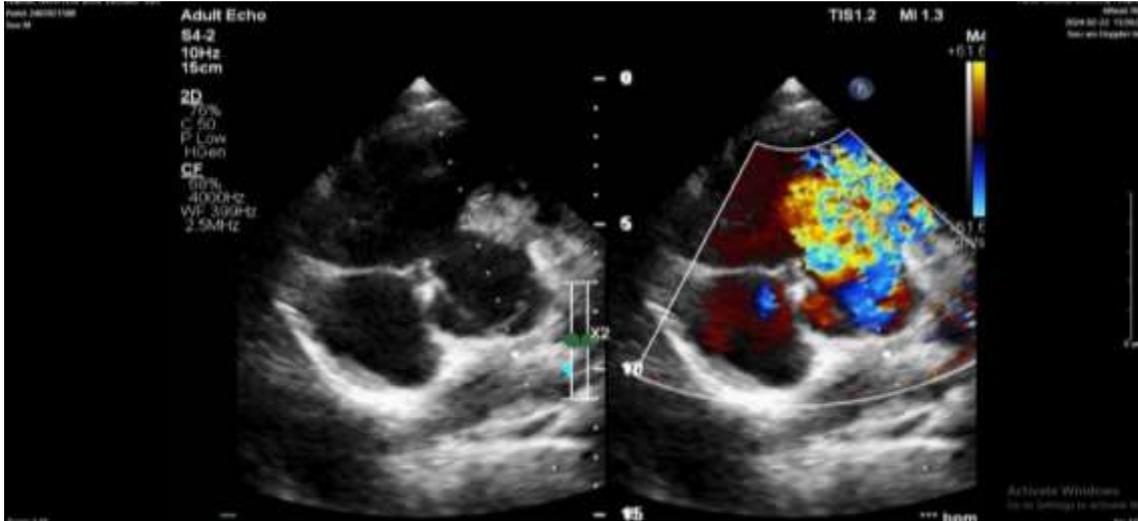
Đông máu PT 79%, rAPTT 1.14, rTT 1.3, Fibrinogen 3.79 g/l, Hồng cầu lưới 1.82%, Coomb TT (-), Coomb GT (+). Sinh hoá máu: Sắt huyết thanh 1.8 (µm/L), Ferritin 1025 (ng/mL), transferin 154

(mg/dL), AST 27 U/l, ALT<5 U/l, GGT 53 U/l, Protein toàn phần 82.6 (g/L), Pro-Calcitonin 0.64 (ng/mL), Albumin 30.8 (g/L), Định lượng IgA 308.8 (mg/dL), IgM 340.8 (mg/dL), IgG 2709 (mg/dL).

Bảng 2: Diễn biến xét nghiệm sinh hoá máu trường hợp bệnh nhân 1 trước phẫu thuật

Ngày xét nghiệm	CRPhs (mg/dL)	AST (U/l)	ALT (U/l)	Creatinin (µm/L)
22/2	13	27	<5	97
1/3	1,8			87
8/3	2,15	27	11	97
16/3	0,48	25	9	87

Cấy máu hai tay 2 lần cách nhau >1 giờ ngày 29 tháng 2, phát hiện vi khuẩn Streptococcus, alpha-hem. HIV âm tính, Kí sinh trùng sốt rét âm tính.



Hình 1: Hình ảnh siêu âm doppler tim bệnh nhân 1

Không thấy hình ảnh bất thường trên phim chụp X-quang phổi. Siêu âm tuyến giáp và vùng cổ bình thường, siêu âm ổ bụng có hình ảnh lách to, dọc lách 15cm, nhu mô đều, gan không to. Siêu âm Doppler tim: Thông liên thất phần quanh màng, đường kính 11mm, shunt trái phải, chênh áp qua lỗ thông 96mmHg. Không thông liên nhĩ, ống động mạch đóng kín. Mặt cắt trực ngang qua van động mạch chủ có phì đại phần cơ thất phải gây hẹp đường ra thất phải, chênh áp 121/65mmHg. Phần nội mạc thất phải phía đường ra thất phải bề mặt có nhiều dải tổ chức đậm âm di động, dải lớn nhất kích thước 6x2mm. Nhịp tim nhanh trong lúc làm siêu âm 114 ck/ph. Thông liên thất phần quanh màng, lỗ lớn, shunt trái phải, chênh áp cao. Hẹp đường ra thất phải mức độ nặng, theo dõi sùi van động mạch phổi và nội mạc

phần cơ thất phải. Thất trái giãn nhẹ, chức năng tâm thu thất trái còn bù. Bệnh nhân được chẩn đoán Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn- Thông liên thất shunt trái- phải. Điều trị bao gồm kháng sinh (Gentamicin + Ceftriaxon 22 ngày) và phẫu thuật vá thông liên thất, mở rộng đường ra thất phải, sửa van động mạch phổi. Ngoài ra bệnh nhân được truyền khối hồng cầu sau khi nhập viện (24/2) 1 đơn vị 350ml. Ngày 26/3, sau khi phẫu thuật, bệnh nhân được truyền huyết tương tươi động lạnh 200ml x 3 đơn vị và khối hồng cầu 250ml x 3 đơn vị. Hậu phẫu ngày thứ 9: BN tỉnh, da, niêm mạc hồng, không sốt, không khó thở, SpO2 98% khí phòng, vết mổ khô. BN ra viện, điều trị kháng sinh dự phòng. Theo dõi xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi sau phẫu thuật:

Bảng 3: Diễn biến xét nghiệm tế bào máu trường hợp bệnh nhân 1 sau phẫu thuật

Ngày xét nghiệm	Hb (g/l)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	RDW (%)	BC (G/L)	PLT (G/L)
26/3 (Trước truyền)	88	79,7	27	337	17,9	9,66	222
26/3 (Sau truyền)	111	82,7	28	335	17,1	17,96	185
27/3	115	82,9	28	332	17	17,05	186
28/3	110	83	28	339	16,9	18,81	160

Sau phẫu thuật và điều trị tình trạng viêm ổn định, bệnh nhân ra viện và tái khám sau 1 tháng, kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi không có thiếu máu, kích thước hồng cầu bình thường: (Ngày 7/5) Hb 144g/l (MCV 85.3 fL, MCH 28 pg, MCHC 332 g/L), BC 10.32G/L, TC 245G/L.

3.2. Trường hợp lâm sàng 2

Bệnh nhân Lầu Thị L, 18 tuổi, nữ, dân tộc H'mông. Tiền sử chưa phát hiện bệnh lý mạn tính. Đi khám vì mệt mỏi, chóng mặt, sốt. Cách vào viện 4 tháng, bệnh nhân xuất hiện sốt thành cơn, đi khám tại bệnh viện

huyện điều trị không cải thiện. Khoảng 2 tuần trước vào viện, bệnh nhân mệt mỏi tăng, chóng mặt, kèm đau bụng vùng quanh rốn, sốt 38 độ C, đi khám phát hiện viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn nên chuyển Bệnh viện Đại học Y Hà Nội điều trị tiếp. Lâm sàng bệnh nhân có da, niêm mạc nhợt, không xuất huyết dưới da, không chảy máu chân răng, không chảy máu mũi, sốt 38 độ C, khó thở NYHA II, Thổi tâm thu liên tục khoang gian sườn III cạnh ức trái. Cân nặng 38kg, Chiều cao 142cm, BMI 18.85 kg/m². Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi:

Bảng 4: Diễn biến xét nghiệm tế bào máu trường hợp bệnh nhân 2 trước phẫu thuật

Ngày xét nghiệm	Hb (g/l)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	RDW (%)	BC (G/L)	PLT (G/L)
24/6	107	77	25	328	17,1	6,54	71
27/6	92	76,8	25	323	18,1	6,18	90
29/6	91	79,1	24,4	308	17,6	6,41	168
1/7	89	78,1	24	313	16,8	7,57	204

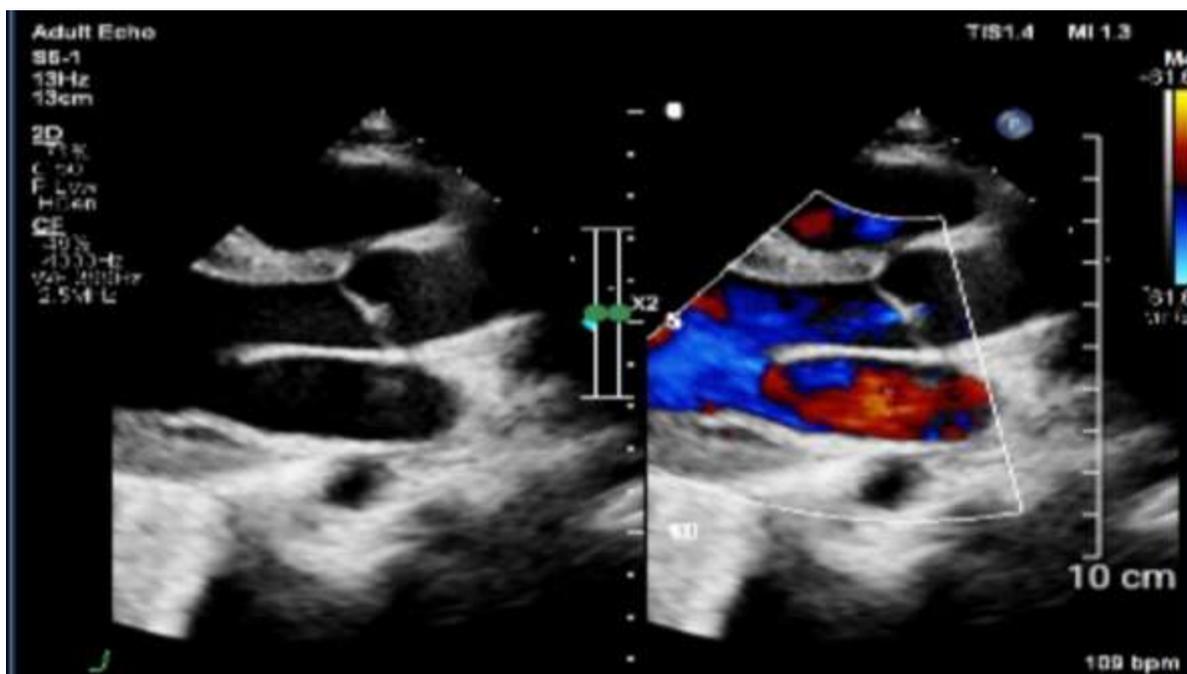
Huyết đồ: Hồng cầu lưới 0.67%, không gặp mảnh vỡ hồng cầu, hình thái hồng cầu không có gì đặc biệt. Điện di huyết sắc tố bình thường (HbA1 97.4%, HbA2 2.6%). Đông máu: PT 85%. Xét nghiệm sinh hoá máu: Sắt huyết thanh 7.5 ($\mu\text{m/L}$), ferritin 415

(ng/mL), transferin 160 (mg/dL), Bilirubin TP 6.0 ($\mu\text{m/L}$), protein TP 80.7 (g/L), Albumin 30.6 (g/L), Định lượng IgA 462 (mg/dL), IgG 2951 (mg/dL), IgM 340 (mg/dL), Coomb trực tiếp (+), Coomb gián tiếp (-).

Bảng 5: Diễn biến xét nghiệm sinh hoá máu trường hợp bệnh nhân 2 trước phẫu thuật

Ngày xét nghiệm	CRPhs (mg/dL)	AST (U/l)	ALT (U/l)	Creatinin ($\mu\text{m/L}$)
25/6	11,7	96	40	92
27/6	7,35	88	48	69
1/7	1,7	50	39	69

Cấy máu hai tay 4 lần dương tính với Streptococcus mitis (Cách nhau > 1 giờ).



Hình 2: Hình ảnh siêu âm tim ở bệnh nhân 2

Siêu âm tim: Còn ống động mạch, đường kính phía động mạch chủ 7mm, phía động mạch phổi 5mm, shunt liên tục trái phải, chênh áp cao. Hình ảnh sùi bám từ vị trí ống động mạch, lan dọc nội mạc thành trái động mạch phổi. Bệnh nhân được chẩn đoán Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, được điều trị kháng sinh Ceftriaxon+ Amikacin. Bệnh

nhân được phẫu thuật đóng ống động mạch, lấy sùi thân động mạch phổi ngày 18/7. Trong quá trình phẫu thuật, bệnh nhân được truyền 2 khối hồng cầu 350ml và 3 khối huyết tương tươi đông lạnh 250ml. Theo dõi xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi sau phẫu thuật:

Bảng 6: Diễn biến xét nghiệm tế bào máu trường hợp bệnh nhân 2 sau phẫu thuật

Ngày xét nghiệm	Hb (g/l)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	RDW (%)	BC (G/L)	PLT (G/L)
20/7	95	82,8	27	324	17,3	8,74	146
24/7	94	84,4	27	322	18	7,03	263
27/7	99	84,7	27	324	18,5	7,6	154

Sau phẫu thuật và điều trị kháng sinh, tình trạng viêm ổn định, bệnh nhân ra viện điều trị thuốc và theo dõi tiếp.

IV. BÀN LUẬN

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là bệnh

lý nhiễm khuẩn màng trong của tim, do nguyên nhân vi khuẩn hoặc vi nấm, hoặc một số trường hợp hiếm gặp do vi khuẩn không điển hình như Chlamydia, Rickettsia. ¹Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là một bệnh lý nặng, thường biểu hiện với các triệu chứng

không đặc hiệu như thiếu máu và các triệu chứng toàn thân. Do tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong tương đối cao lên tới 30% trong 30 ngày nên việc chẩn đoán kịp thời viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là rất quan trọng để tránh các biến chứng nguy hiểm như hở van tim, suy tim, biến cố tắc mạch và nhiễm trùng huyết...⁵Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn thường gặp ở những bệnh nhân có tổn thương nội tâm mạc bẩm sinh hoặc mắc phải như bệnh van tim hoặc tim bẩm sinh, van tim nhân tạo hoặc thiết bị hỗ trợ tim.⁶ Ngoài ra còn gặp ở những bệnh nhân có nguy cơ ngoài bệnh lý tim mạch như sử dụng thuốc tiêm, truyền tĩnh mạch, dùng thuốc ức chế miễn dịch hoặc thủ thuật nha khoa hoặc phẫu thuật. Trong đó, trường hợp bệnh nhân thứ nhất có tiền sử chẩn đoán bệnh lý tim bẩm sinh là thông liên thất lỗ nhỏ từ bé, tuy nhiên chưa điều trị và không theo dõi thường xuyên, trong khi trường hợp bệnh nhân thứ hai không có tiền sử bệnh lý tim mạch hay bệnh lý mạn tính khác. Chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn dựa theo tiêu chuẩn DUKE sửa đổi bao gồm các tiêu chuẩn chính và tiêu chuẩn phụ.⁷ Cả hai trường hợp bệnh nhân kể trên đều có đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán VNTMNK, trong đó trường hợp bệnh nhân thứ nhất có hai tiêu chuẩn chính và hai tiêu chuẩn phụ là tiền sử bệnh tim và sốt kéo dài, trường hợp bệnh nhân thứ hai có hai tiêu chuẩn chính và một tiêu chuẩn phụ là sốt kéo dài.

Thiếu máu là một triệu chứng phổ biến trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Thiếu máu là yếu tố dự báo nguy cơ trong VNTMNK, có giá trị trong tiên lượng bệnh.^{6,8} Tuy nhiên, thiếu máu ở bệnh nhân

VNTMNK chủ yếu là thiếu máu bình sắc, kích thước bình thường, gặp khoảng 70-90%. Cả hai trường hợp bệnh nhân đều có biểu hiện thiếu máu khi nhập viện, tuy nhiên đặc điểm và mức độ thiếu máu khác nhau. Trường hợp bệnh nhân thứ nhất, khi đi khám có các triệu chứng của thiếu máu rõ ràng với thiếu máu mức độ trung bình (Hb 83 g/l), bệnh nhân có biểu hiện chóng mặt, da niêm mạc nhợt và mệt mỏi nhiều, khó thở nhẹ. Do đó, các biểu hiện của thiếu máu che lấp các biểu hiện của tim mạch, bệnh nhân không có phù, không đau ngực, do đó biểu hiện tim mạch chỉ rõ ràng khi được khám thực thể thấy có tiếng thổi tâm thu 3/6 tại cạnh KLS IV bên trái. Ngoài ra, bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc, biểu hiện thiếu máu này ít gặp ở bệnh nhân VNTMNK, thường do nguyên nhân do thiếu sắt, do bệnh lý tan máu bẩm sinh. Đó cũng là lý do bệnh nhân đi khám chuyên khoa huyết học để tìm nguyên nhân thiếu máu và nếu chỉ tập trung đánh giá các biểu hiện và nguyên nhân của thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc hay gặp là thiếu sắt và tan máu bẩm sinh, bệnh nhân có thể dễ bị bỏ sót các triệu chứng tim mạch, dẫn tới không được chẩn đoán đầy đủ. Trong khi trường hợp bệnh nhân thứ hai, khi vào viện bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu nhẹ, với lượng huyết sắc tố 107 g/l, bệnh nhân không có biểu hiện chóng mặt, biểu hiện mệt mỏi và sốt kéo dài với nhiệt độ cao hơn. Do đó triệu chứng thiếu máu không phải triệu chứng chủ đạo và không làm che lấp các triệu chứng tim mạch khác.

Bệnh nguyên chủ yếu của thiếu máu ở bệnh nhân VNTMNK là do tình trạng nhiễm trùng và viêm mạn tính. Ngoài ra, thiếu máu

do tan máu ít gặp hơn, và có thể là kết quả của các tổn thương nội hoặc ngoại mạch.^{1,4} Trong đó tan máu nội mạch là cơ chế chính, do các chấn thương cơ học, sự cố định bề mặt và tổn thương hồng cầu do độc tố vi khuẩn. Dấu hiệu đặc trưng của tình trạng tan máu là có hình ảnh mảnh vỡ hồng cầu trên *nhien cứu* máu ngoại vi, haptoglobin huyết thanh giảm và huyết sắc tố niệu. Trong khi tan máu ngoại mạch được thực hiện bởi các đại thực bào tại lách. Sau khi chẩn đoán bệnh, cả hai trường hợp bệnh nhân báo cáo đều được điều trị kháng sinh phổ rộng phù hợp, nhạy với loại vi khuẩn tìm thấy dựa trên kết quả kháng sinh đồ. Trường hợp bệnh nhân thứ nhất, bệnh nguyên do tình trạng nhiễm trùng và viêm mạn tính, với biểu hiện các dấu ấn viêm tăng cao (CRPhs lần lượt là 13 mg/dL và 11.7 mg/dL tại thời điểm đi khám), xét nghiệm sắt huyết thanh giảm thấp, Ferritin tăng cao, tăng globulin đa dòng và tình trạng thiếu máu cải thiện rõ khi tình trạng viêm ổn định. Theo dõi quá trình điều trị, ở trường hợp bệnh nhân thứ nhất, các triệu chứng cải thiện đáng kể bao gồm cả tình trạng viêm và tình trạng thiếu máu với xét nghiệm CRPhs giảm từ 13 mg/dL vào ngày 22/2 xuống còn 0.48 mg/dL ngày 16/3, trong khi lượng huyết sắc tố tăng từ 92 g/l ngày 24/2 sau truyền khối hồng cầu lên tới 107 g/l ngày 16/3. Sau phẫu thuật 1 tháng, bệnh nhân được điều trị ổn định và tái khám, không còn thiếu máu, kích thước hồng cầu trở về bình thường. Kết quả điều trị trên phù hợp với bệnh nguyên gây thiếu máu hồng cầu nhỏ là do tình trạng viêm mạn dẫn tới rối loạn chuyển hoá sắt và giảm hiệu quả sử dụng sắt trong tổng hợp tế bào máu ở những bệnh nhân có tình trạng viêm nặng và

mạn tính như VNTMKN. Trường hợp bệnh nhân thứ hai, bệnh nguyên của thiếu máu cũng do tình trạng nhiễm trùng và viêm mạn tính với các biểu hiện tương tự như CRPhs tăng cao, ferritin tăng, tăng globulin đa dòng. Tuy nhiên, trong quá trình theo dõi điều trị bệnh, tuy tình trạng viêm cải thiện với CRP giảm từ 11.7 mg/dL (ngày 23/6) xuống 1.7 (ngày 1/7), lượng huyết sắc tố của bệnh nhân lại có xu hướng giảm dần. Như vậy, bệnh nguyên của thiếu máu ở bệnh nhân thứ hai chưa loại trừ có tan máu nội mạch hoặc ngoại mạch. Sau đó, bệnh nhân thứ 2 được phẫu thuật đóng ống động mạch, lấy sùi thân động mạch phổi. Sau phẫu thuật, lượng huyết sắc tố của bệnh nhân có tự cải thiện sau 1 tuần (Hb 95-> 99 g/l), kích thước hồng cầu cải thiện có xu hướng trở về bình thường (MCV 77-> 82.8->84.7 fL).

V. KẾT LUẬN

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là bệnh lý nặng do nhiễm khuẩn tại màng tim với nguy cơ tử vong cao. Bệnh có biểu hiện đa dạng, trong đó thiếu máu là triệu chứng phổ biến với thiếu máu bình sắc kích thước bình thường chiếm tới 70-90% các trường hợp. Bệnh nguyên thiếu máu thường do nhiễm trùng và viêm mạn tính, một số ít trường hợp do tan máu. Chúng tôi báo cáo hai trường hợp bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc, với các biểu hiện thiếu máu khác nhau trên lâm sàng, bệnh nguyên, diễn biến và đáp ứng điều trị cũng khác nhau. Ngoài các nguyên nhân chính gây thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc như thiếu sắt hay tan máu bẩm sinh, cần lưu ý tới các bệnh lý có bệnh

nguyên do tình trạng viêm mạn tính, trong đó viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là một nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rajani R, Klein JL.** Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(1): 31-35. doi:10.7861/clinmed.cme.20.1.1
2. **Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al.** Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9): 1230-1239. doi:10.1093/cid/cis199
3. **Kowalik M, Guz A, Prystupa A, et al.** Anaemia and neurologic complications- the dominating manifestations of infective endocarditis -case report. *J Pre Clin Clin Res*. 2018;12(1):36-39. doi:10.26444/jpccr/83727
4. **Shingu M, Ishimaru N, Ohnishi J, et al.** Hemolytic Anemia in a Patient with Subacute Bacterial Endocarditis by *Cardiobacterium hominis*. *Intern Med*. 2021;60(21): 3489-3495. doi:10.2169/internalmedicine.6186-20
5. **Mostaghim AS, Lo HYA, Khardori N.** A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE Open Medicine*. 2017;5:205031211774177. doi:10.1177/2050312117741772
6. **Sh R.** A Potential Role of Hematologic Abnormalities as Prognostic Markers an Infective Endocarditis (IE). *MJCCS*. 2023; 7(2). doi:10.23880/mjccs-16000323
7. **Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.** 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
8. **Rayes HA, Vallabhajosyula S, Barsness GW, et al.** Association between anemia and hematological indices with mortality among cardiac intensive care unit patients. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5): 616-627. doi:10.1007/s00392-019-01549-0

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ XỬ TRÍ, CHĂM SÓC BỆNH NHI BỊ RÒ RỈ, THOÁT MẠCH TẠI TRUNG TÂM UNG THƯ BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG NĂM 2023

Nguyễn Thị Thu Hằng¹, Bùi Ngọc Lan¹,
Nguyễn Thị Thơ¹, Nguyễn Thị Ngọc¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả xử trí, chăm sóc bệnh nhi bị rò rỉ, thoát mạch.

Đối tượng nghiên cứu: BN có tiêm truyền tĩnh mạch và có biểu hiện rò rỉ, thoát mạch.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiến cứu.

Kết quả: 62 bệnh nhi (BN) rò rỉ thoát mạch được ghi nhận và xử trí theo phác đồ. Trong số các ca thoát mạch, có 10 ca sử dụng thuốc đặc hiệu (16,1%), 08 ca thay băng rửa vết thương, 06 ca chiếu tia plasma, 03 ca sử dụng liệu pháp hút áp lực âm, 02 ca chuyển vạt da và 01 ca ghép da. Thời gian lành thương ở nhóm hóa chất gây phỏng rộp Vinca alkaloids và Anthracyclines là > 5 ngày, các thuốc còn lại là 1-2 ngày (58%) hoặc 3-5 ngày (12,9%). Kết quả chăm sóc với tỉ lệ lành thương không để lại sẹo: 69,4%, lành thương có để lại sẹo: 27,4%, chưa lành thương: 3,2%.

Kết luận: Thoát mạch là một trong những biến chứng nghiêm trọng liên quan đến tiêm truyền tĩnh mạch. Nhận biết sớm và xử trí đúng cách sẽ giảm thiểu tổn thương cho BN. Quản lý thoát mạch tốt nhất là giám sát liên tục vị trí truyền thuốc.

¹Trung tâm Ung thư - Bệnh viện Nhi Trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hằng
ĐT: 09083561789

Email: hangnhitw@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 08/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

Từ khóa: rò rỉ, thoát mạch, hóa chất, ung thư.

SUMMARY

OUTCOME EVALUATION OF NURSING INTERVENTION IN IV INFILTRATION EXTRAVASATION IN THE ONCOLOGY CENTER – NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL 2023

Objective: Evaluate the effectiveness of treatment and care for patients with extravasation.

Methods: Prospective, descriptive study.

Results: 62 patients with infiltration, extravasation were identified and managed in according to the hospital's protocol. For injury treatment: among the extravasation cases, ten cases used specific medication (16,1%), eight cases required dressing changes, six cases required micro plasma beam, three cases used NPWT, two cases needed skin flap transfer and one case needed skin graft. The typical healing time for the vesicant drugs group Vinca alkaloids and Anthracyclines is undefined. The other cases range from 1-2 days (58%) or 3-5 days (12.9%). At the end of the study, the rate of wound closure without scar formation was 69.4%, wound healed with scar: 27.4% and not fully closures: 3.2%.

Conclusion: Extravasation is one of the significant complications associated with IV therapy. Early recognition and appropriate management will minimize damage to the patient. The best management of infiltration and

extravasation is continuous monitoring of the infusion site.

Keywords: infiltration, extravasation, chemotherapy, cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là bệnh lý ác tính, thời gian điều trị kéo dài, người bệnh phải tiếp nhận số lượng lớn thuốc và hóa chất qua đường tĩnh mạch. Rò rỉ, thoát mạch là một biến chứng nghiêm trọng có thể xảy ra trong quá trình điều trị. Rò rỉ là tình trạng không cố ý khi thuốc hoặc dịch truyền **không gây phòng rộp** thoát ra mô xung quanh. Thoát mạch là tình trạng không cố ý khi thuốc và dịch truyền **gây phòng rộp** thoát ra mô xung quanh. Khi rò rỉ, thoát mạch xảy ra có thể gây tổn thương mô, đau, loét loét; hậu quả có thể là nhiễm khuẩn, hoại tử. Những tổn thương này góp phần đáng kể vào chi phí điều trị, thời gian nằm viện và tỉ lệ tái phát bệnh của BN ung thư [1]. Nếu nghi ngờ có tình trạng rò rỉ, thoát mạch xảy ra, cần tiến hành ngay các biện pháp xử trí, tối ưu nhất là trong vòng 24h kể từ khi có dấu hiệu rò rỉ, thoát mạch để giảm mức độ tổn thương biểu mô. Can thiệp điều dưỡng khi xảy ra thoát mạch là điều cần thiết để ngăn ngừa tác hại và thúc đẩy kết quả chăm sóc tối ưu cho người bệnh [2]. Tại trung tâm Ung thư, Bệnh viện Nhi Trung ương, số lượng BN ngày càng tăng, số lượng BN cần tiêm, truyền các loại thuốc và hóa chất ngày càng nhiều. Các loại thuốc thường được sử dụng gồm: Hóa chất, dung dịch ưu trương, dịch nuôi dưỡng

(TPN), kháng sinh, thuốc hạ áp, thuốc cản quang, thuốc vận mạch, ... với liều lượng và nồng độ cao, thời gian kéo dài, nguy cơ rò rỉ thoát mạch rất cao. Thực tế đã ghi nhận nhiều ca thoát mạch gây hậu quả nghiêm trọng, có bệnh nhi phải cắt cụt chi/ tử vong sau thoát mạch. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đánh giá hiệu quả xử trí, chăm sóc người bệnh bị rò rỉ, thoát mạch tại trung tâm Ung thư – bệnh viện Nhi Trung ương năm 2023” với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả xử trí, chăm sóc BN ung thư bị rò rỉ, thoát mạch.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu liên tiếp không xác suất.

- Tiêu chí chọn: BN có tiêm truyền tĩnh mạch và có biểu hiện rò rỉ, thoát mạch.

+ Dấu hiệu sớm nhận biết tình trạng rò rỉ, thoát mạch:

✓ Đau: Trẻ phản nản về đau/ bông rát/ quấy khóc, khó dỗ, kích thích.

✓ Dòng chảy chậm hơn bình thường.

+ Dấu hiệu muộn của tình trạng rò rỉ, thoát mạch:

✓ Phòng rộp/ loét/ hoại tử

Nếu nghi ngờ có tình trạng rò rỉ, thoát mạch, người bệnh được xử trí theo lưu đồ 6 bước của Bệnh viện Nhi Trung ương [3]:



- Ngay sau bước chườm, tùy theo % tổn thương, đối chiếu danh mục thuốc (màu Đỏ - nhóm chất gây phỏng, màu Vàng – nhóm chất gây kích thích, màu Xanh – nhóm chất không gây phỏng) sẽ có các hành động cụ thể theo hướng dẫn.

- Cách tính % tổn thương: Chia tỉ lệ %

$$\left(\frac{X}{Y}\right) \cdot 100 = \square \%$$

X: độ dài vị trí tổn thương (chiều dài lớn nhất giữa hai điểm đánh dấu)

Y: độ dài cánh tay bệnh nhân từ nách đến ngón giữa

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Ung

thư - bệnh viện Nhi Trung ương.

- Thời gian nghiên cứu: 02/2013 – 07/2023.

- Xử lý dữ liệu: phần mềm SPSS Statistics 29.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 6 tháng: từ 02/2023 – 07/2023 có 62 BN bị rò rỉ, thoát mạch trong số 1411 BN có tiêm truyền tĩnh mạch tại trung tâm Ung thư, chiếm tỉ lệ 4,4% với đặc điểm dịch tễ và lâm sàng như sau:

3.1. Thông tin chung

Bảng 1: Thông tin chung về dịch tễ

Tuổi	Kết quả
1- 5T	37 (59,7%)
6-10T	11 (17,7%)
>10T	14 (22,6%)
Giới: Nam/ Nữ	36 (58%)/ 26 (42%)
Nơi ở: Nông thôn/ Thành thị	42 (68%)/ 20 (32%)
Chẩn đoán	
U lympho	15 (24,2%)
U nguyên bào thần kinh	13 (20,9%)
Bạch cầu cấp	10 (16,1%)
U gan/ u thận/u não	2 (3,2%)/ 5 (8,1%)/ 5 (8,1%)
Sarcoma xương	5 (8,1%)
Sarcoma cơ vân	3 (4,8%)
U ác buồng trứng	2 (3,2%)
Số lần vào viện	
Lần 1	9 (14,5%)
Lần 2/ Lần 3/ Lần 4	8 (12,9%)/ 13 (21%)/ 10 (16,1%)
> 4 lần	22 (35,5%)

Bảng 2: Thông tin chung về thực trạng tĩnh mạch, thời điểm và vị trí thoát mạch

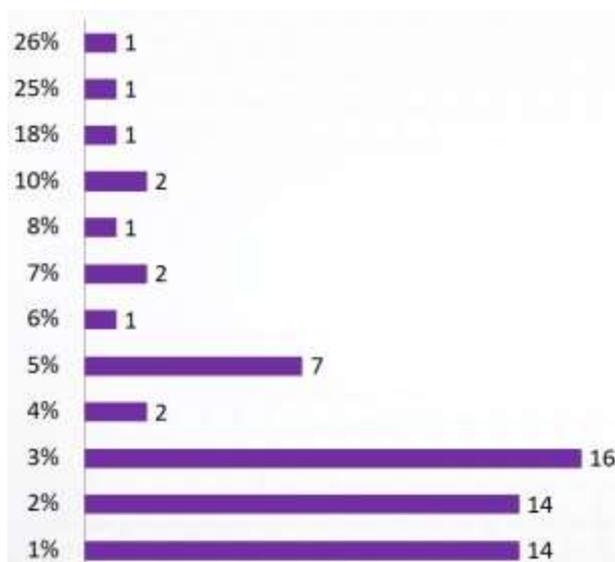
Thực trạng tĩnh mạch BN	Kết quả	Vị trí bị thoát mạch	Kết quả
Rất dễ lấy/dễ lấy	4%	Đầu	6%
Bình thường	31%	Ngón bàn tay/chân	5%
Khó lấy	34%	Mu bàn tay/chân	48%
Rất khó lấy	31%	Cổ tay/chân	27%

Thời điểm phát hiện		Khuyết tay/khèo chân	8%
Sáng	11%	Cánh/cẳng tay	4%
Trưa	11%	Buồng tiêm (Port)	2%
Chiều	47%		
Tối	31%		

Bảng 3: Các thuốc tiêm/truyền khi bị rò rỉ, thoát mạch

Tên thuốc/ dịch	Kết quả	Tên thuốc/ dịch	Kết quả
Adrenalin	2 (3,2%)	Human Albumin	2 (3,2%)
Acyclovir	4 (6,4%)	Loxen	2 (3,2%)
Bocartin	1 (1,6%)	Methotrexat	3 (4,8%)
Cisplatin	2 (3,2%)	Mabthera	1 (1,6%)
Daunorubicin	3 (4,8%)	Ondasetron	3 (4,8%)
Doxorubicin	2 (3,2%)	Spectrila	3 (4,8%)
Dịch ly giải u	4 (6,4%)	Thuốc cản quang	2 (3,2%)
Dịch có Kali	5 (8%)	Vancomycin	5 (8%)
Dịch nuôi dưỡng	5 (8%)	Vinblastin	2 (3,2%)
Endoxan	2 (3,2%)	Vincran	3 (4,8%)
Etoposide	3 (4,8%)	Vinorebine	3 (4,8%)

Nhận xét: Hầu hết các thuốc tiêm/ truyền khi bị rò rỉ, thoát mạch thuộc nhóm gây phồng rộp.



Biểu đồ 1: Mức độ tổn thương khi bị rò rỉ thoát mạch

Nhận xét: Hầu hết các ca rò rỉ, thoát mạch có mức độ tổn thương <10%. Đặc biệt có 03 ca ở mức 18%, 25% và 26%. Tổn thương trung bình: 4%.

3.2. Hiệu quả xử trí, chăm sóc BN rò

rỉ, thoát mạch

100% BN được xử trí theo lưu đồ 6 bước của bệnh viện và được chỉ định can thiệp chuyên sâu tùy theo mức độ tổn thương. Kết quả như sau:

Bảng 4: Các can thiệp chuyên sâu

Can thiệp	Kết quả
Xử trí theo phác đồ	62 (100%)
Dùng thuốc đặc hiệu (Nitroglycerin 2%. Magie Sulfat 15%)	10 (16,1%)
Thay băng rửa vết thương	8 (12,9%)
Chiếu tia Plasma	6 (9,7%)
Liệu pháp chân không	3 (4,8%)
Chuyển vật da	2 (3,2%)
Ghép da	1 (1,6%)

Nhận xét: Trong 10 ca sử dụng thuốc đặc hiệu, chỉ có Nitroglycerin 2%. Magie Sulfat 15%, không có DMSO, Dexrazoxan hoặc Hyaluronidase.

Bảng 5: Kết quả xử trí, chăm sóc

Thời gian lành thương	Kết quả
1-2 ngày	40 (64,5%)
3-5 ngày	10 (16,1%)
>5 ngày	12 (19,4%)
Kết quả lành thương	
Lành thương KHÔNG SEO	43 (69,4%)
Lành thương CÓ SEO	17 (27,4%)
Chưa lành thương	2 (3,2%)

IV. BÀN LUẬN

Trong khoảng thời gian nghiên cứu (từ tháng 02/2023-07/2023), có 62 BN bị rò rỉ thoát mạch trong tổng số 1411 BN có tiêm truyền thuốc đường tĩnh mạch, chiếm tỉ lệ 4,4%. Tỉ lệ này không cao so với các nước. Tại Mỹ, tỉ lệ BN thoát mạch có thể lên đến 11% [4], tại Ấn Độ tỉ lệ này có thể dao động từ 10% đến 30% [5].

Trong số 62 ca rò rỉ, thoát mạch, độ tuổi hay gặp là 1-5 tuổi (59,7%), giới tính nam (58%), chủ yếu ở nông thôn (68%), bệnh thường gặp là u lympho, u nguyên bào thần kinh và bạch cầu cấp. Điều này phù hợp với thực tế lứa tuổi, phân bố vùng miền và tỉ lệ điều trị các mặt bệnh tại trung tâm Ung thư. Rò rỉ, thoát mạch xảy ra nhiều vào buổi trưa, chiều và tối, ít gặp buổi sáng (9,7%). Thoát

mạch xảy ra phần lớn ở mu bàn tay/ chân (48%). Đây là vị trí điều dưỡng dễ tiếp cận tĩnh mạch nhất nhưng đồng thời cũng là vị trí trẻ hoạt động nhiều nhất do đi lại, cầm nắm đồ vật. Ngoài ra tình trạng thoát mạch cũng xảy ra ở các vị trí cổ tay, cổ chân (27%), vùng khuỷu, vùng khoeo (8%). Đây là những vị trí hay cử động nên dễ trật đường truyền gây thoát mạch. Do vậy trong thực hành chăm sóc, điều dưỡng nên tránh, hạn chế chọn đường truyền tĩnh mạch ở vị trí các khớp. Trong nghiên cứu, có ghi nhận 01 ca thoát mạch khi sử dụng buồng tiêm dưới da (Port), do đó điều dưỡng cũng cần lưu ý, không chủ quan khi BN có đường truyền tĩnh mạch trung tâm. Các loại thuốc/ dịch truyền gây rò rỉ, thoát mạch có nhóm không gây phồng rộp (dịch ly giải u, Endoxan,

Mabthera), nhóm gây kích thích (Bocartin, Etoposide...) và nhóm gây phòng rộp: Có nồng độ thẩm thấu cao (dịch pha có Glucose 10%, Kali, Canxi, Magie), có độ pH phi sinh lý (Vancomycin, Acyclovir), nhóm Vinca alkaloids và Anthracyclines. Điều này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Các nghiên cứu cho thấy dung dịch có nồng độ thẩm thấu cao trên 600 mOsm/L, pH cực kỳ axit hoặc bazơ (<5 hoặc >9), gây độc tế bào và thuốc co mạch có liên quan đến nguy cơ rò rỉ và tổn thương mô cao hơn khi dùng ở ngoại vi [6]. Trong những trường hợp này, việc lựa chọn đường truyền và thiết bị tiếp cận mạch máu phù hợp nhất là rất quan trọng để giảm thiểu nguy cơ biến chứng rò rỉ, thoát mạch. Mức độ tổn thương khi bị rò rỉ thoát mạch trong nghiên cứu này lớn nhất là 26%, nhỏ nhất là 1%, trung bình là 4%. Trong nghiên cứu của tác giả Ngọc Thúy tại bệnh viện K, đường kính tổn thương chủ yếu < 3cm [7]. Tuy không chia %, nhưng vị trí thoát mạch <2cm ở người lớn được đánh giá là nhỏ và phát hiện sớm. Điều này cho thấy, điều dưỡng cần tăng cường hơn nữa việc giám sát đường truyền, giáo dục sức khỏe cho các BN và gia đình BN cùng phối hợp theo dõi để phát hiện sớm tình trạng rò rỉ, thoát mạch.

Với 62 BN thoát mạch, 100% được xử trí theo lưu đồ của bệnh viện. 05 BN thoát mạch dịch pha có Kali sử dụng thuốc đặc hiệu là Magie Sulfat 15% (đắp gạc ướt tẩm Magie Sulfat 15%, thay gạc mỗi 1h), 05 BN thoát mạch dịch (có Glucose 10% hoặc Manitol) được bôi Nitroglycerin 2%. Các BN thoát mạch với thuốc Doxorubicin, Daunorubicin có chỉ định dùng thuốc đặc hiệu Dimethyl sulfoxid (DMSO) hoặc Dexrazoxan; nhóm Alkaloid (Vincristin, Vinblastin, Vinorelbin) có chỉ định dùng

thuốc đặc hiệu Hyaluronidase: không được thực hiện do không tìm được thuốc trên thị trường tại thời điểm nghiên cứu, 08 BN được thay bằng rửa vết thương với các vật liệu tiên tiến (dung dịch antiseptic không gây kích ứng, bảo vệ vị trí thoát mạch bằng tấm dán silicone trong suốt hoặc băng gạc chứa bạc), 06 BN được chiếu tia plasma, 03 BN sử dụng liệu pháp hút áp lực âm, 02 BN chuyển vật da và 01 BN ghép da. Kết quả chăm sóc với tỉ lệ lành thương không để sẹo: 69,4%, lành vết thương có để lại sẹo: 27,4 %, chưa lành thương: 3,2%. So sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả Ngọc Thúy về hiệu quả xử trí thoát mạch do hóa chất ở người lớn, 97,5% BN có chai cứng sau thoát mạch, 37,5% có đau rát kéo dài, 2,5% bị loét; điều này cho thấy khả năng phục hồi ở trẻ em tốt hơn người lớn [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian lành thương ở nhóm hóa chất gây phòng rộp Vinca alkaloids và Anthracyclines là > 5 ngày, các thuốc còn lại là 1-2 ngày (58%) hoặc 3-5 ngày (12,9%). Trong nghiên cứu của tác giả Minh Tiến tại khoa Hồi sức tích cực chống độc, thời gian lành thương trung bình là 7,1 ngày, nhưng trong danh sách các loại thuốc gây thoát mạch, không có nhóm thuốc độc tế bào gây phòng rộp [8]. Kết quả nghiên cứu cho thấy thiệt hại do thoát mạch hóa chất rất lớn, phòng ngừa là biện pháp tốt nhất để giảm thiệt hại.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 62 BN bị rò rỉ, thoát mạch tại trung tâm Ung thư – Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi nhận thấy thoát mạch là một trong những biến chứng nghiêm trọng liên quan đến tiêm truyền. Nhận biết sớm và xử trí đúng cách sẽ giảm thiểu tổn thương cho BN. Điều dưỡng chịu trách nhiệm đánh

giá và quản lý các ca tiêm truyền tĩnh mạch, giáo dục BN/gia đình về các dấu hiệu, triệu chứng và kiến thức về các thuốc truyền có khả năng gây hại cần được theo dõi chặt chẽ. Phương án quản lý thoát mạch tốt nhất là giám sát liên tục vị trí truyền thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **National Health Service Resolution** (2021) “Did you know – Extravasation”.
2. <https://resolution.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/05/Did-You-Know-Extravasation.pdf>
3. **Park, S. M., Jeong, I. S., et al.** (2016). The effect of intravenous infiltration management program for hospitalized children. *Journal of pediatric nursing*, 31(2), 172-178
4. **Bệnh viện Nhi Trung ương** (2020). Hướng dẫn xử trí thoát mạch tại vị trí đưa thuốc.
5. **Reynolds PM, et al** (2014). Management of extravasation injuries: a focused evaluation of noncytotoxic medications. *Pharmacotherapy*. 2014 Jun; 34(6):617-32. doi: 10.1002/phar.1396. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24420913.
6. **Kaur, S., Kaur, P., et al** (2022). Development and Validation of the Intravenous Infiltration and Extravasation Risk Assessment Tool (IHERAT) for Pediatric Patients. *Indian Pediatrics*, 59(9), 688-691.
7. **Manrique-Rodríguez et al** (2021). Standardization and Chemical Characterization of Intravenous, Drugs in R&D (2021) 21:39–64
8. **Nguyễn Thị Ngọc Thúy và cộng sự** (2023). “Đánh giá tình trạng thoát mạch trên bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất tại khoa nội 5 Bệnh viện K”. *Vietnam Journal of Community Medicine*, Vol 64, Special Issue: 30-35
9. **Nguyễn Minh Tiến và cộng sự** (2015). “Kết quả xử trí tình trạng thoát mạch ở bệnh nhân nằm khoa Hồi sức tích cực chống độc Bệnh viện Nhi đồng 1”. *Y Học TP. Hồ Chí Minh * Phụ Bản Tập 19 * Số 6 * 2015*, trang 123-128.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU TAN MÁU TỰ MIỄN Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Mai Hương¹, Lưu Thị Nhân¹, Nguyễn Hồng Sơn²,
Nguyễn Thị Hà¹, Nguyễn Hoàng Nam¹, Trần Thị Mạnh¹

TÓM TẮT.

Thiếu máu tan máu tự miễn (AIHA: Autoimmune hemolytic anemia) là một nhóm các rối loạn đặc trưng bởi một bất thường của hệ thống miễn dịch, do sự hiện diện của các tự kháng thể bám trên bề mặt hồng cầu do chính cơ thể người bệnh sản xuất ra, làm cho các hồng cầu này bị phá huỷ sớm hơn bình thường. Hiện nay các phương pháp chẩn đoán và điều trị thiếu máu tan máu tự miễn đã được cập nhật với khuyến nghị corticoid là lựa chọn ưu tiên hàng đầu, tiếp theo đó là Rituximab và IVIG.

Mục tiêu: Nhận xét kết quả điều trị thiếu máu tan máu tự miễn ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 52 trẻ em được chẩn đoán AIHA tại Bệnh viện Nhi Trung ương, nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh: hồi cứu từ tháng 06/2016 đến hết tháng 05/2022, tiền cứu từ tháng 06/2022 đến hết tháng 05/2023.

Kết quả: 52 trẻ đều được điều trị bắt đầu với corticoid, đáp ứng sau 21 ngày điều trị là 80,8%; 19,2% trẻ thất bại; 21% trẻ đã đáp ứng điều trị với Glucocorticoid bị tái phát từ 4,5 tháng đến 34 tháng sau khi ngừng glucocorticoid. Trẻ có đáp

ứng tốt sau khi được sử dụng IVIG là 9/11 trẻ. Có 5/5 trẻ đáp ứng tốt khi được điều trị bằng Rituximab.

Kết luận: Trẻ mắc AIHA đáp ứng tốt với điều trị bằng corticoid nhưng tỉ lệ tái phát cao, IVIG và rituximab được lựa chọn ưu tiên khi tái phát.

Từ khóa: Tan máu tự miễn, trẻ em

SUMMARY

OUTCOME OF TREATMENT WITH AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA'S CASES AT NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rare immune disorder. It happens when your body mistakes red cells as foreign substances and attacks them.

Objective: Evaluate the outcome of autoimmune hemolytic anemia in children at Vietnam National Children's Hospital.

Methods: Study of 52 children was diagnosed with AIHA at Vietnam National Children's Hospital. Case series descriptive study: a retrospective series from June 2016 to May 2022, a prospective study from June 2022 to May 2023.

Result: 52 children were treated starting with corticosteroids, with 80.8% response after 21 days of treatment; 19.2% of children failed; 21% of children were relapsed after Glucocorticoid course from 4.5 months to 34 months. The patients had complete response were 9/11 of cases with IVIG and all patients had good result

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai Hương
SĐT: 0912010305

Email: huong.ntmai@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

when they were treated by Rituximab (5 cases).

Conclusion: Children with AIHA respond well to corticosteroid treatment, but with a high recurrence rate. IVIG and Rituximab are preferred choices for relapse.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, children

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu tan máu tự miễn (AIHA: Autoimmune hemolytic anemia) là một nhóm các rối loạn đặc trưng bởi một bất thường của hệ thống miễn dịch do sự hiện diện của các tự kháng thể bám trên bề mặt hồng cầu do chính cơ thể người bệnh sản xuất ra, làm cho các hồng cầu này bị phá hủy sớm hơn bình thường¹. Biểu hiện lâm sàng của thiếu máu tan máu tự miễn có thể là tan máu cấp đe dọa tới tính mạng hoặc tan máu mạn tính tiến triển từ từ tăng dần. Tại Việt Nam đã rất lâu chưa có báo cáo về tan máu tự miễn trên trẻ em, trong khi với tiến bộ về khoa học, các phương pháp chẩn đoán và điều trị đã thay đổi rất nhiều. Vì vậy nghiên cứu này nhằm mục đích nhận xét kết quả điều trị AIHA ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung Ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 52 trẻ em được chẩn đoán và điều trị thiếu máu tan máu tự miễn tại Khoa Huyết học lâm sàng - Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 06 năm 2016 đến hết tháng 05 năm 2023. Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả bệnh nhi được chẩn đoán thiếu máu tan máu tự miễn tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu.

2.2 Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh. Nghiên cứu hồi cứu: Từ tháng 06 năm 2016 đến hết tháng 05 năm 2022. Nghiên cứu tiền cứu: Từ tháng 06 năm 2022 đến hết tháng 05 năm 2023.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán: dựa vào hướng dẫn chẩn đoán AIHA của Hội huyết học Mỹ² bao gồm: Test Coombs trực tiếp dương tính, thiếu máu hồng cầu bình thường hoặc to, hemoglobin giảm từ mức độ nhẹ đến nặng, bilirubin toàn phần và gián tiếp tăng, hồng cầu lưới tăng. Methyl Prednisolon là lựa chọn đầu tiên với liều ban đầu từ 2-4 mg/kg cân nặng/ ngày tùy vào tình trạng tan máu của bệnh nhân, có thể nâng liều lên 8- 10 mg/kg cân nặng/ ngày nếu không đáp ứng với liều ban đầu. Liều IVIG được dùng là 1g/ kg cân nặng trong 1 ngày. Liều Rituximab: 375 mg/ m² da, truyền tĩnh mạch 1 tuần/ lần trong 4 tuần. Bệnh nhân được đánh giá là lui bệnh khi không có biểu hiện tan máu trên lâm sàng, nồng độ hemoglobin tăng lên, bilirubin trở về bình thường, nước tiểu trong. Các thông tin của bệnh nhi về dịch tễ, lâm sàng, xét nghiệm, phương pháp điều trị và kết quả điều trị trong hồ sơ bệnh án được ghi nhận vào trong bệnh án nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 52 bệnh nhân điều trị thiếu máu tan máu tự miễn được bắt đầu bằng Glucocorticoid (Methylprednisolon) liều ban đầu là 2 – 4 mg/kg/ngày chiếm 77,9%. Tỷ lệ nam/ nữ là như nhau và không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi.

3.1. Kết quả điều trị trẻ mắc AIHA

Bảng 1. Kết quả điều trị bằng methylprednisolon

Đặc điểm		n	%
Kết quả điều trị sau 21 ngày	Đáp ứng hoàn toàn	18	34,6
	Đáp ứng một phần	24	46,2
	Thất bại điều trị	10	19,2
Kết quả đáp điều trị lâu dài	Đáp ứng hoàn toàn	20	83,3
	Thời gian đáp ứng (tháng) (Min-Max)		0,7 – 7,7
	Thất bại	0	0
Thời gian sử dụng Glucocorticoid (tháng) (Min-Max)			0,7-8,4

Nhận xét: Sau 21 ngày điều trị có 80,8% trẻ đáp ứng với điều trị (34,6% trẻ đáp ứng hoàn toàn và 46,2% trẻ đáp ứng một phần). Theo dõi các trẻ đáp ứng một phần có 83,3% trẻ đáp ứng hoàn toàn, thời gian đáp ứng hoàn toàn là sau tháng 0,7 tháng đến 8,4 tháng. Có 10/52 (19,2%) trẻ thất bại điều trị. Có 21% trẻ đã đáp ứng điều trị với Glucocorticoid bị tái phát. Thời gian tái phát từ 4,5 đến 34 tháng sau ngừng điều trị Glucocorticoid.

Bảng 2. Kết quả điều trị bằng IVIG

Đặc điểm		n	%
Kết quả điều trị bằng IVIG	Có đáp ứng	9	81,8
	Không đáp ứng	2	19,2

Nhận xét: Có 9/11 trẻ (81,8%) được sử dụng IVIG để điều trị AIHA có đáp ứng điều trị. Có 2/11 trẻ (19,2%) trẻ sử dụng IVIG để điều trị AIHA không có đáp ứng điều trị. Cả 2 trường hợp này đều là những trẻ không đáp ứng điều trị với Glucocorticoid đơn thuần và Glucocorticoid có kết hợp Cyclosporin A.

Bảng 3. Kết quả điều trị trẻ AIHA bằng Rituximab

Đặc điểm		n	%
Kết quả điều trị bằng Rituximab	Có đáp ứng	5	100
	Không đáp ứng	0	0

Nhận xét: Có 5 trẻ mắc AIHA được điều trị bằng Rituximab, kết quả cho thấy cả 5 trẻ đều có đáp ứng tốt.

3.2. Điều trị hỗ trợ

Có 75% trẻ mắc thiếu máu tan máu tự miễn cần truyền máu để điều trị. Số lần truyền máu từ 1– 4 lần. Số bệnh nhân đáp ứng với truyền máu là 84,6% trẻ và không có tai biến nào xảy ra trong quá trình truyền máu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Hiệu quả điều trị của Glucocorticoid

Methylprednisolon là thuốc điều trị đầu tay ở trẻ em mắc AIHA, thuốc được sử dụng ở hầu hết các nghiên cứu khác trước đây. Liều điều trị chủ yếu 2-4 mg/kg/ngày chiếm 77% trong đó có 21,2% trẻ phải tăng liều trong quá trình điều trị. Tỷ lệ trẻ mắc AIHA được sử dụng Methylprednisolon là thuốc điều trị đầu tay theo Aladjidi (2004) là 92%, theo Sankaran (2016) là 88,5% hay theo Arora (2021) là 100% liều trung bình 2

mg/kg cân nặng.^{3,4,5} Sau 21 ngày sử dụng liệu pháp Glucocorticoid có 80,8% trẻ đáp ứng điều trị trong đó có 34,6% trẻ đáp ứng hoàn toàn và 46,2% trẻ đáp ứng 1 phần. Tiếp tục theo dõi điều trị, tất cả các trẻ còn lại đạt được đáp ứng hoàn toàn sau 0,7 đến 7,7 tháng. Thời gian điều trị Glucocorticoid từ 0,7 đến 8,4 tháng. Tỷ lệ này tương tự với nhiều nghiên cứu trước đây vào khoảng 70-90%. Tại Việt Nam điều trị Methylprednisolon vẫn là liệu pháp đầu tay và cũng đạt hiệu quả tương đương với các nước khác trên thế giới.

21% trẻ mắc AIHA thuyên giảm khi điều trị bằng Methylprednisolon bị tái phát bệnh với thời gian tái phát từ 4,5 đến 34 tháng, tương đương với các tác giả khác từ 6 tháng - 1 năm. Tỷ lệ tái phát như vậy khá cao, cần theo dõi lâu dài ở các nhóm trẻ điều trị.

4.2. Hiệu quả điều trị của IVIG

IVIG là một trong những liệu pháp được sử dụng nhiều để điều trị thiếu máu tan máu ở trẻ em. Trong 52 trẻ được điều trị thiếu máu tan máu tự miễn có 11 trẻ (17,3%) cần dùng đến liệu pháp IVIG, kết quả có 9/11 (81,8%) trẻ đáp ứng điều trị với liệu pháp này. Kết quả này tương đồng với Yarah và cộng sự (2018), hiệu quả điều trị của liệu pháp lên đến 94,7%.⁶ Tuy nhiên nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng IVIG không đạt hiệu quả cao như vậy. Theo Flores và cộng sự (1993) tại Vương quốc Anh, tỷ lệ đáp ứng với IVIG chỉ có 30%.⁷ Tương tự, Sankara (2016) báo cáo 3 trường hợp sử dụng IVIG thì chỉ có một (33,3%) trẻ đạt đáp ứng điều trị với IVIG.⁴ Theo chúng tôi IVIG vẫn có nhiều hiệu quả trong điều trị thiếu máu tan máu tự miễn. Vì vậy, IVIG vẫn nên được sử dụng để điều trị AIHA ở trẻ em nếu không đáp ứng với liệu pháp Glucocorticoid.

4.3. Hiệu quả điều trị của Rituximab

Chúng tôi ghi nhận có 5 trẻ được điều trị bằng Rituximab sau khi đã điều trị bằng Glucocorticoid và IVIG. Khác biệt về ưu tiên lựa chọn Rituximab do nguyên nhân giá thuốc ở Việt Nam khá đắt và không được bảo hiểm y tế tại Việt Nam chi trả do đó rất khó để lựa chọn điều trị rộng rãi. Tuy vậy, kết quả ghi nhận được rất khả quan. Cả 5 trẻ đều có đáp ứng tốt với điều trị Rituximab, không ghi nhận tác dụng phụ và tất cả đều đạt được lui bệnh hoàn toàn. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu khác trên thế giới. Theo Birgens và cộng sự (2013), 75% bệnh nhân được điều trị bằng Rituximab và Prednisolon đã có đáp ứng hoàn toàn với tỉ lệ sống sót và không tái phát cao hơn đáng kể so với chỉ 36% ở những bệnh nhân chỉ dùng đơn thuần Prednisolon.⁹ Stasi và cộng sự (2010) thấy 85% các trường hợp đáp ứng điều trị tốt với Rituximab.¹⁰

4.4. Truyền máu ở trẻ mắc thiếu máu tan máu tự miễn

Nguyên tắc điều trị thiếu máu tan máu tự miễn ở trẻ em là duy trì nồng độ huyết sắc tố trên 70 g/L vì vậy rất nhiều trẻ mắc thiếu máu tan máu tự miễn cần truyền máu để duy trì nồng độ huyết sắc tố như trên. Trong 52 trẻ mắc thiếu máu tan máu tự miễn ở nghiên cứu của chúng tôi, 75% trẻ cần truyền máu từ 1 – 4 lần. Có 84,6 % trẻ đáp ứng tốt với truyền máu và không ghi nhận trường hợp nào xảy ra tai biến khi truyền máu. Do có phương pháp chọn máu để truyền nên hầu hết các trường hợp đều đáp ứng tốt với truyền máu và không ghi nhận tai biến khi truyền máu.

4.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của Glucocorticoid

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ảnh hưởng của tuổi, giới, mức độ thiếu

máu và kết quả test Coombs đến hiệu quả điều trị. Tuy nhiên cần phải có nhiều nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn và có so sánh đối chứng giữa các nhóm.

V. KẾT LUẬN

Trẻ mắc thiếu máu tan máu tự miễn đáp ứng tốt với Methylprednisolon. Tuy nhiên tỷ lệ tái phát ở nhóm trẻ này còn cao. IVIG và Rituximab là thuốc được sử dụng ưu tiên khi không đáp ứng với Glucocorticoid và cho hiệu quả cao. Nhiều trẻ mắc AIHA cần truyền máu, hầu hết đều đáp ứng tốt với truyền máu và không có tai biến xảy ra. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ảnh hưởng của tuổi, giới, mức độ thiếu máu và kết quả test Coombs đến hiệu quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lâm Thị Mỹ.** Thiếu máu tan máu tự miễn. Sách Giáo Khoa Nhi Khoa. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2016:1000-1003.
- Hill A, Hill QA.** Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*. 2018; 2018(1):382-389. doi:10.1182/asheducation-2018.1.382
- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al.** New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011; 96(5):655-663.
- Sankaran J, Rodriguez V, Jacob EK, et al.** Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Mayo Clinic Experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016; 38(3):e120-e124. doi:10.1097/MPH.0000000000000542
- Arora S, Dua S, Radhakrishnan N, et al.** Autoimmune hemolytic anemia in children: Clinical presentation and treatment outcome. *Asian J Transfus Sci*. 2021;15(2):160-165. doi:10.4103/ajts.AJTS_31_20
- Yaralı N, Bilir ÖA, Erdem AY, et al.** Clinical features and treatment of primary autoimmune hemolytic anemia in childhood. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018; 57(5):665-668.
- Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al.** Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. *American Journal of Hematology*. 1993; 44(4): 237-242. doi:10.1002/ajh.2830440404
- Vagace JM, Bajo R, Gervasini G.** Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. *Archives of Disease in Childhood*. 2014; 99(7): 668-673. doi:10.1136/archdischild-2013-305748
- Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al.** A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab inpatients with autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2013;163(3): 393-399. doi: 10.1111/bjh.12541
- Stasi R.** Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells. *Semin Hematol*. 2010; 47(2):170-179. doi:10.1053/j.seminhematol.2010.01.010

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO Ở TRẺ EM VỚI PHÁC ĐỒ CÓ SỬ DỤNG PEG ASPARGASE TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Cai Thị Thu Ngân¹, Võ Thị Thanh Trúc¹, Phù Chí Dũng¹,
Nguyễn Hưng Tiến¹, Nguyễn Chân Phương¹,
Đặng Quốc Nhi¹, Huỳnh Nghĩa²

TÓM TẮT.

Mục tiêu nghiên cứu: Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em với phác đồ có sử dụng pegaspargase tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (BV TMHH).

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhi chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công với phác đồ có sử dụng pegaspargase tại BV TMHH thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh.

Kết quả: Nghiên cứu chúng tôi có 26 bệnh nhân (BN) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ. Tuổi trung vị 5,73 tuổi (2-14), tỷ lệ nam/nữ 1,9/1. Đặc điểm BN lúc nhập viện ghi nhận: bạch cầu (WBC) lúc nhập viện dưới $50 \text{ k}/\mu\text{l}$ chiếm tỷ lệ 88,5%, không xâm lấn tinh hoàn, 100% BN không xâm lấn thần kinh trung ương lúc chẩn đoán (CNS1). Đánh giá đáp ứng điều trị ghi nhận 26,9% BN có MRD N8 < 1%, 80% BN đạt MRD N29 đạt mức < 0,01%, tỷ lệ đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công là 96,2%, tỷ

lệ tử vong chiếm 3,8%. Tỷ lệ OS-1 năm là $91,7 \pm 0,8\%$, tỷ lệ EFS-1 năm $81,5 \pm 11,9\%$. Biến chứng ghi nhận trong quá trình điều trị có 57,7% BN có giảm Fibrinogen, 23,1% BN sốt nhiễm trùng, viêm tụy cấp do thuốc chiếm tỷ lệ 3,8%, viêm gan cấp ghi nhận 3,8%. Tỷ lệ tử vong trong giai đoạn tấn công là 3,8%.

Kết luận: Bạch cầu cấp dòng lympho B ở trẻ em điều trị với phác đồ có pegaspargase cho tỷ lệ đáp ứng cao, cải thiện thời gian sống còn.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng lympho, pegaspargase.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF ACUTE LYMPHOLOGIC LEUKEMIA IN CHILDREN WITH PROTOCOL USING PEG ASPARGASE AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Aims: initial evaluation of the effectiveness of treatment of acute lymphologic leukemia in children with protocol using pegaspargase at Blood Transfusion Hematology Hospital.

Methods: case series study.

Objective: pediatric patient diagnosed with acute B-cell lymphocytic leukemia (BCCDL B) achieved remission after the attack phase with a regimen using pegaspargase at BTH hospital.

Result: In our study, there were 26 patients who met the sampling criteria and exclusion

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Trường Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Cai Thị Thu Ngân
SĐT: 0978492299

Email: thungany05@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 04/9/2024

criteria. Median age 5.73 years (2-14), male/female ratio 1.9/1. Characteristics of patients at admission recorded: WBC at admission was less than 50 k/ μ l, accounting for 88.5%, no testicular invasion, 100% of patients had CNS1. Evaluation of treatment response recorded that 26.9% of patients had MRD N8 < 1%, 80% of patients achieved MRD N29 < 0.01%, and the rate of remission after the attack phase was 96.2%. The mortality rate is 3.8%. The OS-1-year rate is , the EFS-1-year rate is . Complications recorded during treatment were 57.7% of patients with decreased Fibrinogen, 23.1% of patients with infectious fever, 3.8% of patients with drug-induced acute pancreatitis, and 3.8% of patients with acute hepatitis. The mortality rate during the induction is 3.8%.

Conclusion: Acute B lymphocytic leukemia in children treated with regimens using pegaspargase resulted in high response rates and improved survival time.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, pegaspargase

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Asparaginase là một trong những thuốc có vai trò quan trọng trong việc cải thiện khả năng sống sót trên bệnh nhi bệnh bạch cầu cấp lympho. Qua nhiều thập kỷ cho thấy tỷ lệ sống sót đã tăng lên kể từ khi đưa asparaginase phác đồ điều trị. Với phác đồ hiện nay tỷ lệ sống toàn bộ đạt trên 90%. Hiện nay, L-asparaginase có nguồn gốc từ Escherichiacoli (pegasparaginase) gốc polyethylen glycolated là chế phẩm asparaginase hàng đầu được ưu tiên đưa vào phác đồ điều trị giúp cải thiện hiệu quả điều trị. Nghiên cứu Pui CH., trên 598 BN ghi nhận tỷ lệ OS-5 năm là $94,3 \pm 1,4\%$ và EFS - 5 năm là $90,9 \pm 15,8\%$ ⁽¹⁾⁽²⁾.

Từ tháng 7 năm 2023, BV TMHH đã triển khai phác đồ điều trị BCCDL ở trẻ em có sử dụng pegaspargase. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm cho cái nhìn tổng quát về **“Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em với phác đồ có sử dụng pegaspargase tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhi chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho B (BCCDLB) đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công với phác đồ có sử dụng pegaspargase thỏa các điều kiện chọn mẫu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Tuổi: trên 1 tuổi và dưới 16 tuổi

Chẩn đoán BCCDL B hoàn tất giai đoạn tấn công của phác đồ COG

Điều trị với pegaspargase.

Cỡ mẫu: lấy trọn mẫu

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 và phân tích bằng chương trình Excel 2010 và SPSS 18.

Định nghĩa trong nghiên cứu

MRD ngày 8: đánh giá tồn lưu tế bào ác tính ở máu ngoại vi bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy vào ngày 8 hóa trị liệu.

MRD ngày 29: đánh giá tồn lưu tế bào ác tính ở tủy xương bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy sau giai đoạn tấn công.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 7 năm 2023 đến nay tại BV TMHH có 26 BN thỏa các điều kiện chọn mẫu. Tuổi trung vị là 5,73 tuổi, trong đó nhỏ

nhất là 02 tuổi, tuổi cao nhất là 14 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,8/1.

Đặc điểm của bệnh nhi BCCDL B

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm	% (n)
Nhóm tuổi	
1- < 10 tuổi	76,9 (20)
≥ 10 tuổi	23,1 (6)
Giới	
Nam	65,4 (17)
Nữ	34,5 (9)
Xâm lấn tinh hoàn	
Có	0 (0)
Không	100 (17)
Xâm lấn TKTW	
CNS 1	100 (26)
CNS 2	0 (0)
CNS 3	0(0)
WBC (k/μl)	
< 50	88,5 (23)
≥ 50	11,5 (3)
Nhiễm sắc thể	
Bình thường	38,5 (10)
Đa bội	38,5 (10)
Thiếu bội	0 (0)
Phức tạp	23 (6)
PCR	
Âm tính	69,2 (18)
BCR/ABL	3,8 (1)
TEL/AML1	23,1 (6)
E2A/PBX1	3,8 (1)

Nhận xét: BCCDL B thường gặp nhóm trẻ có tuổi từ 1 đến 10 tuổi (79,6%) với 88,5% BN có WBC lúc nhập viện dưới 50 (K/ μ l). Xét nghiệm sinh học phân tử (SHPT) ghi nhận bộ nhiễm sắc thể (NST) đa số là bình thường và đa bội (38,5% vs 38,5%), đa số có kết quả PCR âm tính (69,2%), tổ hợp gen TEL/AML1 chiếm tỷ lệ 23,1%.

Đáp ứng điều trị

Bảng 2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Đặc điểm	% (n)
MRD Ngày 8	
< 1%	26,9 (7)
≥ 1%	73,1 (19)
MRD ngày 29	
< 0,01%	80 (20)
≥ 0,01%	20 (05)
Đánh giá lui bệnh	
Lui bệnh hoàn toàn (CR)	96,2 (25)
Không lui bệnh (NR)	3,8 (01)

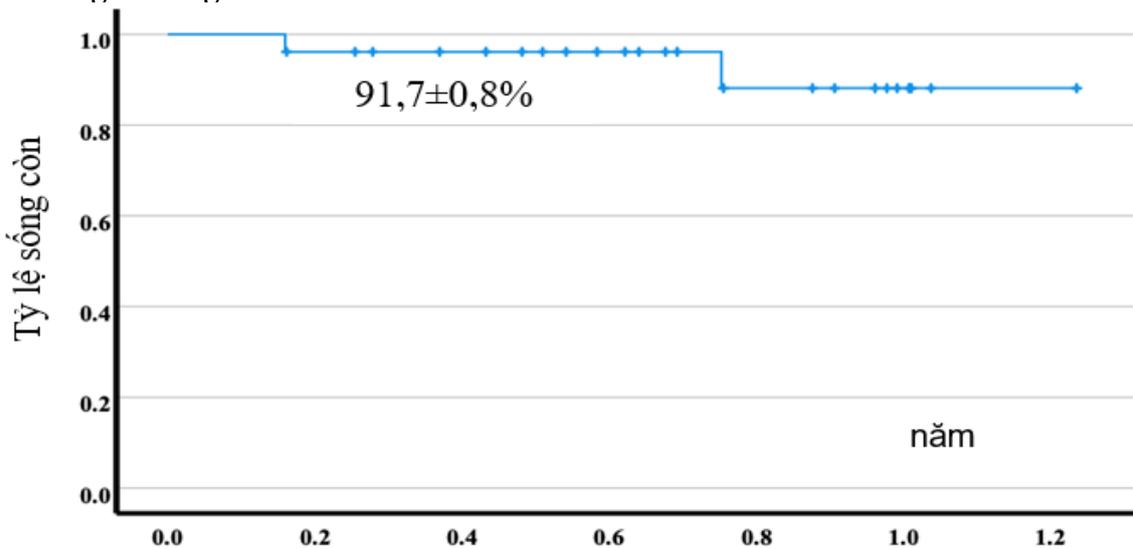
Nhận xét: Kết quả ghi nhận MRD N8 có giá trị $\geq 1\%$ chiếm tỷ lệ cao (73,1%). Tuy nhiên đánh giá lui bệnh vào N29 ghi nhận tỷ lệ MRD < 0,01% chiếm 80% và 96,2% đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công. Trong nghiên cứu có 01 BN (3,8%) tử vong trước thời điểm đánh giá lui bệnh.

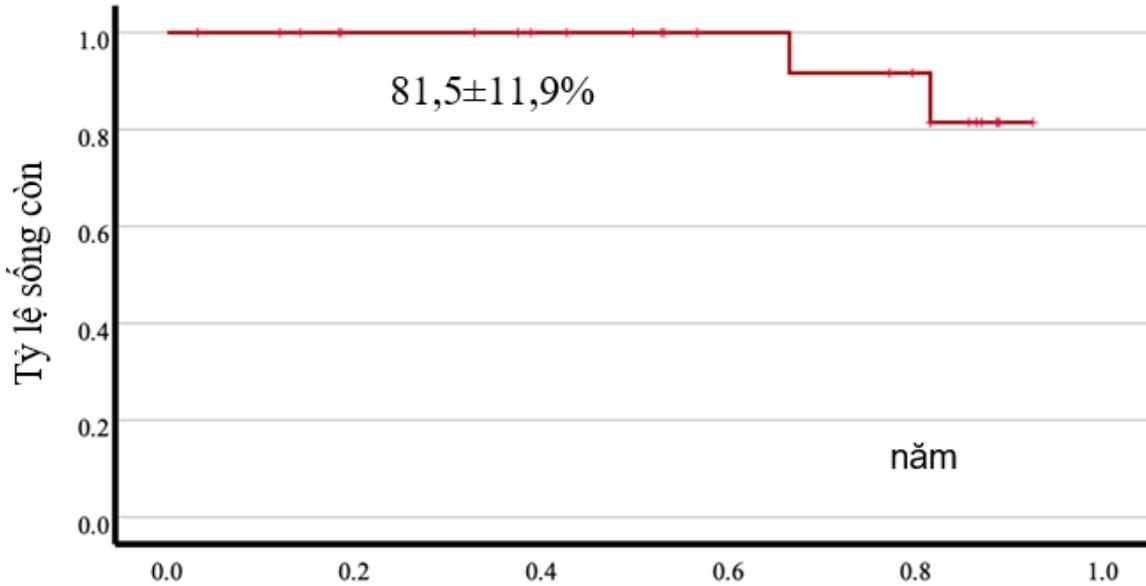
Bảng 3. Biến chứng điều trị

Biến chứng	n	Tỷ lệ %
Sốt nhiễm trùng	06	23,1
Viêm tụy cấp	01	3,8
Viêm gan cấp	01	3,8
Giảm fibrinogen	15	57,7
Tử vong	01	3,8

Nhận xét: Fibrinogen là biến chứng thường gặp trong giai đoạn tấn công (57,7%). Tỷ lệ tử vong ghi nhận là 3,8%.

Thời gian sống còn





Biểu đồ 1. Kaplan Meier biểu diễn tỷ lệ OS – 1 năm và tỷ lệ EFS -1 năm

Nhận xét: Trong 26 BN tham gia nghiên cứu có tỷ lệ OS-1 năm là $91,7 \pm 0,8\%$ và EFS -1 năm là $81,5 \pm 11,9\%$.

pegaspargase ở giai đoạn tấn công, việc phân loại đáp ứng sau tấn công sẽ quyết định các liều pegaspargase tiếp theo được sử dụng.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 26 bệnh nhân trẻ em BCCDL-B. Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần ở nhóm tuổi từ 1 đến dưới 10 tuổi (76,9%) và tỷ lệ nam nhiều hơn nữ, và phần lớn các bệnh nhân có các đặc điểm thuộc nhóm nguy cơ chuẩn trước điều trị (WBC < 50 K/ μ L, không có xâm lấn TKTW tại thời điểm chẩn đoán, không xâm lấn tinh hoàn). So với một nghiên cứu lớn khác sử dụng pegaspargase trong điều trị BCCDL-B ở trẻ em khác của tác giả Raetz EA. cùng cộng sự (2015) trên hơn 8000 trường hợp BCCDL trẻ em đa phần bệnh nhân (63,2%) nằm ở nhóm nguy cơ chuẩn theo NCI [3]. Và dù ở nhóm nguy cơ nào, tất cả bệnh nhân đều dùng cùng một liều

Đáp ứng điều trị, biến chứng và sống còn

Việc đánh giá đáp ứng sau tấn công ban đầu bao gồm việc đánh giá đáp ứng sớm thông qua MRD ngày 8 dựa trên mẫu máu và đánh giá sau tấn công bao gồm tỷ lệ đạt lui bệnh và MRD sau tấn công. Kết quả ghi nhận MRD N8 có giá trị $\geq 1\%$ chiếm tỷ lệ cao (73,1%). Tuy nhiên đánh giá lui bệnh vào N29 ghi nhận tỷ lệ MRD < 0,01% chiếm 80% và 96,2% đạt lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công. So sánh với nghiên cứu của Raetz cùng cộng sự, tỷ lệ đạt đáp ứng sớm của nhóm nguy cơ chuẩn và cao trong tấn công lần lượt là 84,1% và 73,1 [3] việc phân loại đáp ứng sớm trong nghiên cứu này của tác giả dựa vào tùy đồ vào N8 hoặc N15 và bao gồm kết quả MRD vào N29 nên nhìn chung, kết quả của nghiên cứu chúng tôi

cũng bước đầu cho kết quả tương đồng khi cho thấy được tỷ lệ đạt lui bệnh cao ở những BN có sử dụng pegaspargase trong điều trị tấn công.

Ngoài nhiều lợi ích lâm sàng rõ rệt đã được chứng minh, pegaspargase còn gây độc tính đáng kể ở 20–25% tổng số bệnh nhân sử dụng bao gồm cả trẻ em và người lớn [2]. Những độc tính này bao gồm phản ứng quá mẫn, viêm tụy, tăng đường huyết, tăng lipid máu, rối loạn chức năng gan, tăng bilirubin máu, huyết khối, chảy máu và hoại tử xương [4]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các tác dụng phụ liên quan đến pegaspargase bao gồm nhiều nhất là giảm fibrinogen máu (57,7%), các độc tính khác viêm gan, viêm tụy cấp chiếm 3,8%. Hầu hết các tác dụng phụ này có thể được kiểm soát bằng chăm sóc hỗ trợ mà không cần ngừng thuốc vĩnh viễn, ngoại trừ 01 trường hợp viêm tụy, là dấu hiệu để loại bỏ hoàn toàn asparaginase khỏi kế hoạch điều trị. Ngoài ra, tỷ lệ nhiễm trùng trong tấn công ghi nhận khoảng 23,1%, có thể do phần lớn dân số nghiên cứu thuộc nhóm chuẩn, điều trị tấn công chỉ 3 thuốc bao gồm pegaspargase không gây suy tủy sâu. Kết quả so sánh với nghiên cứu của Awwad Sameh trên 191 bệnh nhi BCCDL sử dụng pegaspargase trong điều trị ghi nhận số phản vệ/quá mẫn (36,7%) và nhiễm độc gan (31,6%) là những độc tính phổ biến nhất được báo cáo, tiếp theo là viêm tụy và tăng đường huyết (mỗi loại 12,7%). Theo phân loại của CTC AE, khoảng 70% độc tính được phân loại là độ 3 và 4 và đa số % các biến cố xảy ra trong giai đoạn khởi đầu và cũng có

của điều trị [1]. Và so sánh một báo cáo tổng hợp các tổng kết khác của những phác đồ có sử dụng pegaspargase trong điều trị BCCDL, ghi nhận tỷ lệ độc tính trên gan chiếm đa số trên 70%, kể đến là phản ứng quá mẫn dao động từ 13 – 22%, viêm tụy chiếm tỷ lệ khoảng 7%, ngoài ra còn một số độc tính khác như huyết khối/xuất huyết (3-8%), hoại tử xương (6-18%) [2]. Nghiên cứu của chúng tôi do cỡ mẫu ít và thời gian theo dõi ngắn nên các độc tính ghi nhận còn hạn chế.

Về hiệu quả điều trị, bước đầu thời gian ngắn sử dụng, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ OS-1 năm là 91,7±0,8% và tỷ lệ sống không biến cố EFS -1 năm là 81,5±11,9%. Xác suất sống còn cao và nhiều công trình nghiên cứu khác có sử dụng pegaspargase trong điều trị cũng cho hiệu quả tương tự. Nghiên cứu DFCI 09-001 trên 551 BN cho thấy nhóm sử dụng pegaspargase có tỷ lệ sống còn rất cao, OS và EFS 5 năm lần lượt là 96% và 90% [7].

V. KẾT LUẬN

Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị BCCDL trẻ em với phác đồ có pegaspargase ghi nhận hiệu quả điều trị cao, tăng tỷ lệ sống còn. Các độc tính liên quan đến thuốc không nghiêm trọng, có thể kiểm soát và không làm gián đoạn điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Awwad S., Abu AR, et al. (2024), "Peg-asparaginase associated toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia: A single-center cross-sectional study". *Pediatric*

- Hematology Oncology Journal, 9 (1), pp. 54-62.
2. **Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A.** (2021), "Clinical Utility of Pegaspargase in Children, Adolescents and Young Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review". *Blood Lymphat Cancer*, 11, pp. 25-40.
 3. **Gupta S., Wang C., et al.** (2020), "Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group". *J Clin Oncol*, 38 (17), pp. 1897-1905.
 4. **Heo YA., Syed YY., Keam SJ.** (2019), "Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia". *Drugs*, 79 (7), pp. 767-777.
 5. **Inaba H., Pui C. H.** (2021), "Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia". *J Clin Med*, 10 (9).
 6. **Lynggaard LS., Rank CU., et al.** (2023), "PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis". *Cochrane Database Syst Rev*, 5 (5), pp. CD014570.
 7. **Medawar CV., Mosegui GB. G., et al** (2020), "PEG-asparaginase and native *Escherichia coli* L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a systematic review". *Hematol Transfus Cell Ther*, 42 (1), pp. 54-61.

QUẢN LÝ MANG THAI TRÊN BỆNH NHÂN NỮ BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY: BÁO CÁO MỘT CA LÂM SÀNG VÀ Y VĂN

Lê Vũ Hà Thanh¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm của một bệnh nhân nữ bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) trong thời kỳ mang thai và cách xử trí cũng như kết quả.

Đối tượng và phương pháp: Báo cáo một trường hợp bạch cầu mạn dòng tủy mang thai sau quá trình điều trị Imatinib và theo dõi đến hiện tại. Các thông tin về chẩn đoán, đặc điểm lâm sàng, quá trình điều trị, quá trình mang thai, kết quả cuộc sanh, đánh giá đáp ứng điều trị trước và sau khi sinh sẽ được ghi nhận và mô tả trong bài báo này.

Kết quả: Một bệnh nhân BCMDT điều trị Imatinib sau 4 năm, đạt MMR và xin ngưng thuốc để mang thai. Bệnh nhân không cần xử trí gì trong suốt quá trình mang thai và hiện vẫn còn duy trì được MR4 nên chưa cần khởi động lại TKI từ sau sanh.

Kết luận: Việc điều trị cho phụ nữ mang thai mắc BCMDT là khó khăn, tuy nhiên nếu có kế hoạch và chuẩn bị kỹ thì việc mang thai có thể thực hiện thành công với những rủi ro thấp nhất.

Từ khóa: BCMDT, mang thai, TKI

SUMMARY

PREGNANCY OUTCOME IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Objective: Describe the characteristics of female patient chronic myeloid leukemia (CML) during pregnancy and the management and outcomes.

Methods: Case report

Results: A patient with CML treated Imatinib after 4 years, achieved MMR and asked to stop taking the drug to get pregnant. The patient did not need any treatment during pregnancy and currently maintains MR4, so there is no need to restart TKI after giving birth.

Conclusions: Treating pregnant women with CML is difficult, but with careful planning and preparation, pregnancy can be successful with minimal risks.

Keywords: CML, pregnant, TKI

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) hoặc tổ hợp gen BCR/ABL[16]. Thuốc ức chế Tyrosine kinase (TKI- tyrosine kinase inhibitors), là một liệu pháp điều trị nhắm trúng đích trên những bệnh nhân này. BCMDT có thể xảy ra ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, có nghĩa là có thể mang thai vào lúc mới chẩn đoán bệnh hoặc trong, sau quá trình điều trị BCMDT.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Lê Vũ Hà Thanh

SĐT: 0918698543

Email: levuhathanh@yahoo.com

Ngày nhận bài: 30/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 29/8/2024

Việc quản lý tình trạng này là một thách thức, do những tác động của TKIs ở mẹ và thai nhi. Nếu bệnh nhân muốn có thai, nên lập kế hoạch mang thai và đạt được đáp ứng sinh học phân tử càng sâu càng tốt, ít nhất là đạt được đáp ứng phân tử phần lớn (MMR). Liệu pháp TKI nên được tiếp tục ngay sau khi sinh hay không tùy thuộc vào việc còn duy trì đáp ứng sinh học phân tử sâu (MR4 trở lên) của bệnh nhân hay không [1]. Trong bài báo này chúng tôi sẽ mô tả 1 trường hợp lâm sàng trên bệnh nhân chẩn đoán BCMDT mang thai sau khi đã điều trị TKI.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi phân tích một trường hợp mang thai ở bệnh nhân BCMDT đã được điều trị TKI. Dữ liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án và chăm sóc trước khi sinh: tuổi, giai đoạn bệnh, phân nhóm nguy cơ theo ELTS khi chẩn đoán, tình trạng đáp ứng về sinh học phân tử trước khi mang thai và sau khi sinh.

Các đáp ứng của bệnh nhân luôn được theo dõi và đánh giá theo tiêu chuẩn NCCN, cụ thể là:

Đáp ứng sinh học phân tử phần lớn: Tỷ lệ $BCR-ABL/BCR \leq 0,1\%$ theo thang chuẩn quốc tế, thực hiện bằng phương pháp RT-PCR Digital định lượng

Đáp ứng sinh học phân tử sâu: Đáp ứng SHPT ở mức 4 log (MR4) và mức 4,5 log (MR4,5) được định nghĩa Tỷ lệ $BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ và Tỷ lệ $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ theo thang chuẩn quốc tế, thực hiện bằng phương pháp RT-PCR Digital định lượng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân nữ, 35 tuổi được chẩn đoán BCMDT Ph (+) vào 01/2018. Bệnh nhân được điều trị với Imatinib 400mg/ ngày và đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (major molecular response -MMR) sau khoảng 4 năm điều trị. Tháng 05/2022 bệnh nhân xin được ngưng Imatinib để có thai. Sau khoảng 2 tháng ngưng Imatinib, bệnh nhân có thai tự nhiên và sau đó sanh được một bé gái nặng 3,5 kg khỏe mạnh. Trong quá trình mang thai, bệnh nhân vẫn đi tái khám tại BV TMMH (bệnh viện Truyền Máu Huyết Học) và được theo dõi công thức máu định kỳ. Vì vẫn giữ được đáp ứng huyết học trong thời gian mang thai nên bệnh nhân không cần xử trí gì. Sau khi sanh, bệnh nhân được làm xét nghiệm RQ-PCR Digital định lượng mỗi 2 tháng/lần và cho thấy vẫn giữ được đáp ứng Sinh học phân tử sâu (từ MR4 trở lên) nên bệnh nhân vẫn tiếp tục cho con bú và chưa cần sử dụng lại Imatinib.

Bảng 1: Kết quả theo dõi về đáp ứng Sinh học phân tử thực hiện bằng phương pháp RQ-PCR Digital định lượng trước và sau khi sanh như sau

	Định lượng major BCR/ABL	Kết quả
Trước khi mang thai		
RQ-PCR Digital(01/2020)	0,0277%	Đạt MR 3.56
RQ-PCR Digital(01/2021)	0,0093%	Đạt MR 4.03
RQ-PCR Digital(01/2022)	0,0166%	Đạt MR 3.78
Sau khi sanh		
RQ-PCR Digital(05/2023)	0,0078%	Đạt MR 4.11

RQ-PCR Digitai(07/2023)	0,0019%	Đạt MR 4.72
RQ-PCR Digitai(09/2023)	0,0014%	Đạt MR 4.87
RQ-PCR Digitai(01/2024)	0	Đạt MR 5.02
RQ-PCR Digitai(05/2024)	0,0014%	Đạt MR 4.85

IV. BÀN LUẬN

Việc tư vấn trước mang thai cho các bệnh nhân BCMDT là điều bắt buộc và phải được tiến hành một cách nghiêm túc, đầy đủ. Tại BVTMMH của chúng tôi tất cả bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ trước khi sử dụng TKI đều được tư vấn không nên có thai trong thời gian điều trị và điều kí cam kết đồng ý ngưng TKI để mong muốn có thai sau khi đã nghe bác sĩ giải thích những nguy cơ có thể xảy ra khi ngưng TKI.

Điều trị bệnh nhân nữ BCMDT khi mang thai cần xem xét từng trường hợp tại thời điểm khi có thai về các mặt như huyết đồ, thời gian đã điều trị TKI cũng như có khả năng nguy cơ tiến triển bệnh khi dùng TKI, tình trạng tuổi thai lúc chẩn đoán bệnh, mong muốn của bệnh nhân...

Quản lí bệnh nhân BCMDT khi mang thai, theo ASH 2022, được chia làm 3 đối tượng:

1. BCMDT được chẩn đoán khi mang thai.
2. BCMDT trong trường hợp mang thai mà bệnh nhân là ứng viên của TFR (Treatment-free remission) (lưu bệnh khi không điều trị).
3. BCMDT trong trường hợp mang thai mà bệnh nhân không là ứng viên của TFR.

Khi mang thai việc xử lý tăng bạch cầu hay tiểu cầu gặp rất nhiều thách thức vì vừa phải kiểm soát bệnh nhưng lại đảm bảo không tổn hại đến thai. Nhiều nghiên cứu về điều trị BCMDT trong thai kỳ đã cho thấy rằng có thể sử dụng các phương pháp như chiết tách bạch cầu, tiểu cầu, Hydroxyurea

và Interferon mà không gây ra bất thường cho thai nhi, tuy nhiên, những phát hiện này chưa được xác thực an toàn hoàn toàn. Người ta thấy rằng không có tiêu chuẩn chăm sóc nào để điều trị tốt nhất BCMDT trong trường hợp mang thai, tuy nhiên Interferon và/hoặc chiết tách bạch cầu, tiểu cầu được đưa vào xem là các phương án tương đối khả thi và an toàn nhất [3].

Hydroxyurea có thể giảm nhanh bạch cầu nhưng có thể xảy ra quái thai trong nghiên cứu tiền lâm sàng. Tuy có một vài báo cáo sử dụng Hydroxyurea trên bệnh nhân BCMDT nhưng dữ liệu không đủ khuyến nghị để sử dụng chúng[6].

Về Interferon- α , mặc dù thiếu các nghiên cứu quy mô lớn nhưng vẫn có đủ bằng chứng để gợi ý rằng interferon- α (IFN- α) là an toàn trong thai kỳ, đặc biệt nếu bắt đầu trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba nhưng không phải là không có tác dụng phụ đáng kể[3][15].

Chiết tách bạch cầu cho thấy được thực hiện an toàn trong thai kỳ và có thể là một chiến lược quản lý hỗ trợ phù hợp ở bệnh nhân mang thai được chẩn đoán BCMDT khi số lượng bạch cầu hơn $150 \times 10^9/L$ có hoặc không có triệu chứng[13].

Khi số lượng bạch cầu có thể kiểm soát được thì chiến lược: theo dõi và chờ đợi. Những bệnh nhân tăng tiểu cầu nên bắt đầu bằng Aspirin liều thấp (75-100mg) và heparin trọng lượng phân tử thấp. Nên bắt đầu dùng khi Tiểu cầu $\geq 600 \text{ k}/\mu\text{l}$ [10][11].

Về việc sử dụng TKI trong thai kì: Hiện còn nhiều tranh cãi về việc ảnh hưởng của

thuốc TKI lên thai kì. TKI trong thai kỳ, đặc biệt là Dasatinib (và ở mức độ thấp hơn là Imatinib), không được khuyến cáo do có liên quan đến dị tật bẩm sinh và kết quả bất lợi cho thai kỳ[6]. ASH 2022 khuyến cáo TKI nên tránh trong thai kỳ, đặc biệt là 3 tháng đầu thai kỳ. Dasatinib có tỷ lệ mắc các bất thường ở thai nhi cao nhất và không được sử dụng ở bất kỳ thời điểm nào của thai kỳ. Ít có bằng chứng về Bosutinib và chưa có báo cáo về Ponatinib và Asciminib [6][5][9].

Mặc dù TKI thì nên tránh hoàn toàn trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy sự an toàn của chúng trong những thai kỳ sau. Khi bệnh nhân BCMDT có BCR/ABL tăng nhanh, khuyến cáo dùng TKI ở những thai kỳ sau (tam cá nguyệt 2,3)[2][4][5].

Bệnh nhân của chúng tôi trong quá trình mang thai vẫn còn giữ được đáp ứng Huyết học nên không cần can thiệp gì.

Việc quản lý bệnh nhân BCMDT trong trường hợp mang thai mà bệnh nhân không phải là ứng viên của TFR (lui bệnh khi không điều trị) thì đây là những trường hợp hay gặp nhất, gồm nhiều tình huống khác nhau, cần xác định thời gian điều trị TKI và mức đáp ứng SHPT ở thời điểm này: Nếu bệnh nhân đã điều trị TKI < 3 năm chưa đạt MMR hay CcyR (đáp ứng di truyền học tế bào) có nguy cơ mất đáp ứng huyết học cao khi ngừng TKI, việc quản lý đơn giản nhất là trì hoãn việc mang thai và tiếp tục TKI mạnh hơn để đạt đáp ứng sâu hơn. Nếu điều này không thực hiện được thì việc quản lý xử trí tăng bạch cầu, tiểu cầu hay cần thiết dùng TKI trong quá trình mang thai được thực hiện như khuyến cáo ở trên. Ngoài ra còn có

các biện pháp hỗ trợ ở phụ nữ lớn tuổi như: kích trứng, tạo phôi, cấy phôi để giảm thời gian nghỉ TKI. Nhiều nghiên cứu cho thấy hơn 1 nửa số bệnh nhân mất MMR nhưng vẫn còn giữ được CCyR thì có thể kiểm soát được tình trạng mang thai trong suốt thai kỳ mà không cần can thiệp gì [12].

Bệnh nhân của chúng tôi mô tả mặc dù trước khi có thai chỉ đạt được đáp ứng MR 3.78, chưa đạt được đáp ứng SHPT sâu nhưng bệnh nhân đã có thời gian điều trị Imatinib đến khi có thai là 4 năm, chính vì vậy nên có lẽ bệnh nhân vẫn giữ được đáp ứng Huyết học trong suốt thai kì mà không cần xử trí gì.

Ở những bệnh nhân nữ đang ở độ tuổi sanh đẻ, việc mong muốn có con là một điều hoàn toàn chính đáng, nhưng chúng ta có thể lập kế hoạch và tư vấn cho bệnh nhân thời điểm an toàn nhất để mang thai. Đó là khi họ đang duy trì tình trạng đáp ứng phân tử sâu, ổn định (đạt DMR, BCR/ABL $\leq 0,01\%$ hay đạt MR ≥ 4) và các thông số về tiêu chuẩn lui bệnh khi không điều trị (TFR) được thỏa mãn[1]. Sự ổn định về đáp ứng sinh học phân tử có thể được đảm bảo trong suốt thai kỳ.

Bệnh nhân mô tả trong ca lâm sàng này là 01 bệnh đã điều trị TKI, mặc dù chưa đạt đáp ứng SHPT sâu ổn định trước khi mang thai, nhưng vì mong muốn được làm mẹ nên bệnh nhân đồng ý cam kết ngưng TKI để có thai.

Theo các khuyến cáo trên thế giới: Khi ngừng TKI thì bệnh nhân nên được theo dõi BCR/ABL mỗi 4-6 tuần, nếu vẫn còn giữ được MMR thì có thể ngừng vô thời hạn. Nếu bệnh nhân mất MMR, tùy vào bệnh nhân có mang thai hay không:

- Nếu không mang thai, dùng lại TKI ban đầu hoặc mạnh hơn để đạt DMR với việc cố gắng mang thai trong tương lai.

- Nếu mang thai, tùy thuộc vào độ tuổi thai, đến cuối thai kỳ nếu không mất đáp ứng CCyR hoặc CHR (đáp ứng huyết học hoàn toàn) thì không cần điều trị. Nếu cần can thiệp thì lựa chọn các phương pháp như chiết tách tiểu cầu, bạch cầu, Interferon alpha hay TKI ở những tam cá nguyệt 2,3 tùy thuộc vào việc đánh giá huyết học, còn hay mất đáp ứng di truyền học (CCyR) như đã mô tả ở trên [17].

Chiến lược quản lý tối ưu cho những bệnh nhân này nên được cá thể hóa trên từng bệnh nhân và xem xét trên từng tình huống cụ thể. Các bác sĩ không những đánh giá dữ liệu từ nhiều nghiên cứu trường hợp, mà còn phải tham khảo thêm ý kiến chuyên gia và tổng hợp một kế hoạch điều trị phù hợp với nhu cầu và mong muốn của bệnh nhân[1].

Bệnh nhân trong mô tả này được thăm khám và theo dõi Huyết học trong suốt thai kỳ, do Huyết đồ bệnh nhân ổn định trong thời gian mang thai nên ở đây chúng tôi không làm xét nghiệm định lượng gen BCR/ABL mỗi 4-6 tuần như khuyến cáo trên.

Nhiều nghiên cứu khuyến cáo rằng liệu pháp TKI nên được bắt đầu lại ngay sau khi sanh nếu như bệnh nhân mất đáp ứng MMR. Vì TKI có thể qua sữa mẹ nên tránh nuôi con bằng sữa mẹ trong thời gian điều trị TKI [17].

Tuy nhiên trên bệnh nhân này từ sau khi sanh đã được làm RQ-PCR Digital mỗi 2 tháng/ lần để theo dõi và cho thấy vẫn còn

duy trì đáp ứng SHPT sâu nên bệnh nhân vẫn tiếp tục ngừng TKI và nuôi con bằng sữa mẹ.

V. KẾT LUẬN

Thách thức trong quản lý bệnh BCMĐT trong thời kỳ mang thai là việc cân bằng giữa rủi ro liên quan đến thai nhi với lợi ích cho người mẹ. Cần có kế hoạch và chuẩn bị kỹ thì việc mang thai có thể thực hiện thành công với những rủi ro thấp nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abruzzese, E., et al.**, Pregnancy Management in CML Patients: To Treat or Not to Treat? Report of 224 Outcomes of the European Leukemia Net (ELN) Database. *Blood*, 2019. 134: p. 498.
2. **Abruzzese E, Aureli S, Bondanini F, et al.** Chronic myeloid leukemia and pregnancy: when dreams meet reality. State of the art, management and outcome of 41 cases, nilotinib placental transfer. *J Clin Med*. 2022;11(7): 1801
3. **Ali, R., et al.**, Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. 2009. 280(2): p. 169-175.
4. **Assi, R., et al.**, Management of chronic myeloid leukemia (CML) during pregnancy among patients (pts) treated with a tyrosine kinase inhibitor (TKI): a single-center experience. 2017. 130: p. 2881.
5. **Barkoulas T, Hall PD.** Experience with dasatinib and nilotinib use in pregnancy. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(2):121-128.
6. **Celiloglu, M., S. Altunyurt, and B. Undar.** Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000. 79(9): p. 803-4.
7. **Chelysheva, E., et al.**, S881 Pregnancy outcome in female patients with chronic

- myeloid leukemia worldwide: Analysis of 305 cases of the European Leukemia Net registry. 2019. 3(S1): p. 395-396.
8. **Cortes, J.E., et al.,** The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. 2015. 90(12): p. 1111-1115.
 9. **Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger M, Abruzzese E, DeAnnuntis L, Brümmendorf TH.** Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. *Int J Hematol Oncol.* 2020;9(2):IJH26
 10. **Deruelle P, Coulon C.** The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy—how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(6):573
 11. **James AH, Branciazio LR, Price T.** Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(1):49-57.
 12. **Lee JO, Kim DW, Abruzzese E, Apperley J, Caldwell L, Mauro MJ.** Kinetics of BCR-ABL after TKI interruption during pregnancy in CML: a multinational retrospective analysis. *Blood.* 2018;132(suppl 1):4263.
 13. **Madabhavi, I., et al.,** Pregnancy Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia: A Single Center Experience. *J Glob Oncol,* 2019. 5: p. 1-11. (13)
 14. **Russell, M., et al.,** Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. 2007. 27(4): p. 241-243.
 15. **Staley, E.M., et al.,** Management of chronic myeloid leukemia in the setting of pregnancy: when is leukocytapheresis appropriate? A case report and review of the literature. 2018. 58(2): p. 456-460.
 16. **Steven H. Swerdlow, E.C. and E.S.J. Nancy Lee Harris,** Chaper 2: Myeloproliferative neoplasms. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2017. (16)
 17. **Version 1.2023 — August 5, 2022.** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)
 18. **Weisz, B., et al.,** Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Review of Anticancer Therapy,* 2004. 4(5): p. 889-902.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ THỨ PHÁT SAU BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO Ở TRẺ EM

Nguyễn Thân Ngọc Quyên¹, Cai Thị Thu Ngân¹,
Huỳnh Hữu Thân¹, Võ Thị Thanh Trúc¹

TÓM TẮT.

Ở trẻ em, ung thư thứ phát sau bạch cầu cấp dòng lympho thường hiếm gặp (1% - 10%). Theo đó, 1/3 số ca tử vong sau bạch cầu cấp lympho trẻ em là do độc tính của thuốc hóa trị liệu hoặc do ung thư thứ phát. Nhằm chia sẻ kinh nghiệm trong việc chẩn đoán và điều trị ung thư thứ phát, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán T-lymphoblastic lymphoma sau 1,5 năm hoàn tất điều trị phác đồ bạch cầu cấp lympho B, nhập viện vì triệu chứng phù áo khoác rõ. Bệnh nhân được điều trị với phác đồ COOPRALL 2007 nhóm S4, bắt đầu với giai đoạn VANDA. Tuy nhiên do khối lượng u lớn, bệnh nhi của chúng tôi đã không qua khỏi. Với ca bệnh này chúng tôi cung cấp thêm dữ liệu về những trường hợp bệnh lý hiếm gặp nhưng tiên lượng rất xấu.

SUMMARY

REPORT OF A SECONDARY CANCER CASE FOLLOWING CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

In children, secondary cancers after acute lymphoblastic leukemia are very rare (1% - 10%). Accordingly, 1/3 of deaths after acute

lymphoblastic leukemia in children are due to toxicity of chemotherapy drugs or secondary cancers. In order to share experiences in diagnosing and treating secondary cancers, we report a case of a patient diagnosed with secondary T-lymphoblastic lymphoma that appeared 1.5 years after completing treatment with acute lymphoblastic leukemia regimen B, hospitalized for obvious coat edema symptoms. The patient was treated with COOPRALL 2007 regimen group S4, starting with stage VANDA. However, due to the large tumor mass, our child did not survive. With this case, we provide additional data on rare pathological cases but with very poor prognosis.

Keywords: lymphoblastic lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp (BCC) là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 30% tổng số bệnh ung thư trẻ em, trong đó BCC dòng lympho (BCCDL) chiếm ưu thế khoảng 80% [2]. Việc áp dụng phác đồ hóa trị liệu cường độ cao đã giúp nâng tỉ lệ sống còn sau 5 năm không có biến chứng (EFS) lên 85% và thời gian sống còn (OS) trên 70% [1]. Vì vậy, nguy cơ mắc tích lũy một loại ung thư thứ phát khác cũng tăng cao hơn trên nhóm bệnh nhân này. Ung thư thứ phát được xác định khi chẩn đoán trên cùng 1 bệnh nhi không lặp lại cùng một chẩn đoán bệnh ung thư lần đầu trước đó. Trong đó, các khối u ác tính về huyết học thứ phát thường xảy ra sớm

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thân Ngọc Quyên
SĐT: 0776910768

Email: drngocquyenbth@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 18/9/2024

hơn các nhóm bệnh ung thư thứ phát khác. Thời gian trung bình xuất hiện bệnh lý huyết học ác tính thứ hai là 2,9 năm (2,0 – 4,5 năm). Ung thư thứ phát có tiên lượng rất kém, xác suất sống sót sau 10 năm là 18,9% ± 6,9% đối với những bệnh nhân được chẩn đoán trước năm 1990, 34,8% ± 2,8% đối với chẩn đoán từ năm 1990 đến năm 1999 và tăng lên 40,9% ± 6,3% đối với bệnh nhân ung thư thứ phát từ năm 2000 trở đi ($p < 0,001$). Đồng thời, tỉ lệ sống sót chung (OS) sau 5 năm của bệnh nhân mắc ung thư thứ hai là rất thấp (35,2% ± 2,7%) [4].

Bệnh u lymphoblastic lymphoma (LBL) còn được gọi là u nguyên bào lympho; là loại ung thư hạch không Hodgkin (NHL) phổ biến thứ hai ở trẻ em, thanh thiếu niên và thanh niên (25% - 35%). Trong đó, u lympho nguyên bào lympho T (T-LBL) chiếm 70-80% các trường hợp. Sự khác biệt giữa LBL và BCCDL là phần trăm tế bào non. Đối với LBL, tỉ lệ tế bào non chiếm < 25% trong máu hoặc tủy xương [3]. Phác đồ điều trị trên bệnh nhân LBL được khuyến cáo là tương tự

các phác đồ điều trị BCC như: FRALLE 2000, COG, hoặc COOPRAL 2007 ở bệnh nhi tái phát, ... [3]. Đặc biệt, T-LBL có thể phát triển rất nhanh; việc chẩn đoán và bắt đầu điều trị có thể là một trường hợp khẩn cấp. Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư nguyên bào lympho T thứ phát sau BCCDL B, đã hoàn tất phác đồ điều trị khoảng 1,5 năm.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 07 tuổi. Nhập viện với triệu chứng phù áo khoác. Tiền sử: BCCDL điều trị phác đồ FRALLE 2000B1 đạt lui bệnh hoàn toàn và đã kết thúc phác đồ được 1,5 năm.

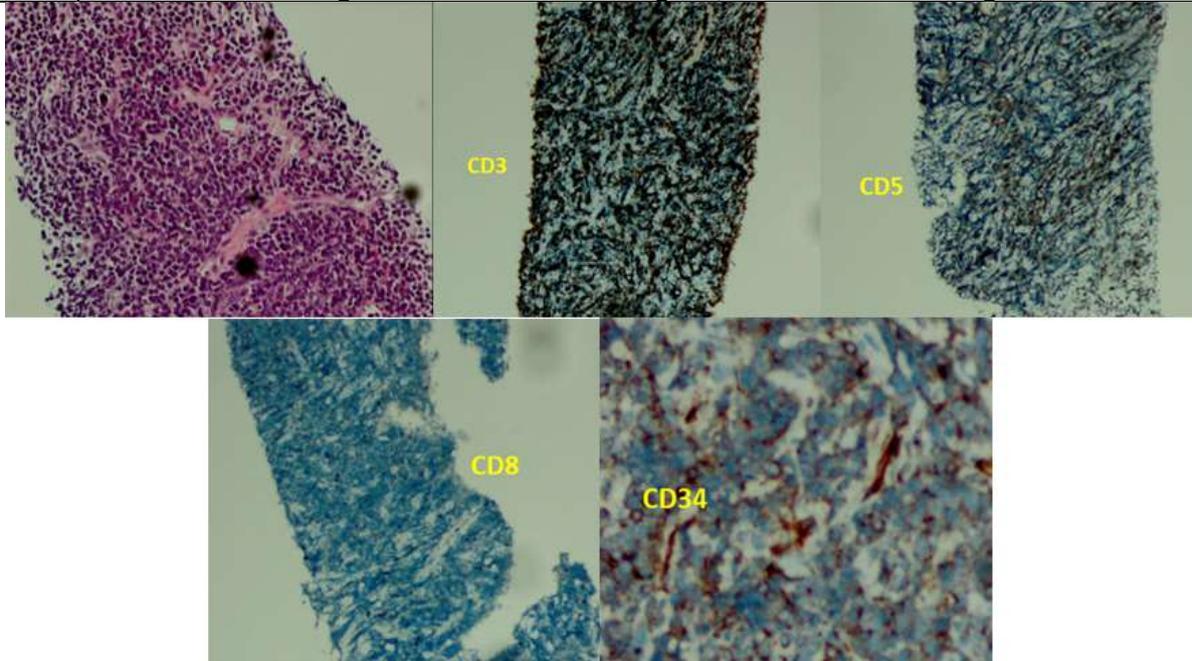
Cách nhập viện 1 tuần, bệnh nhân sưng to vùng đầu mặt, cổ, ngực và cánh tay 2 bên ngày một tăng dần. Bé vẫn ăn uống, sinh hoạt bình thường, không khó thở. Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng tỉnh táo, tiếp xúc tốt, sinh hiệu bình thường, SpO2 98%/ khí trời, phù áo khoác rõ.

Xét nghiệm ghi nhận:

Bảng 1: Các chỉ số xét nghiệm của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện

Huyết đồ	Hb	10,6 g/dl	Phết máu ngoại biên	S.Neutrophil	45%
	MCV	85,2 fL		Lympho	45%
	MCH	28,4 pg		Mono	6%
	PLT	221 K/uL		S.eosinophil	4%
	WBC	5,33 K/uL	Đông máu	PT	13,9 s
	Neu	2,69 K/uL		aPTT	32,8 s
	Lympho	2,18 K/uL		Fibrinogen	3,44 g/l
	Mono	0,18 K/uL			
Sinh hóa	Creatinin	37 umol/l	Sinh hóa	Albumin	43 g/l
	Acid uric	371 umol/l		Protein TP	85 g/l
	LDH	354 U/L		AST/ALT	29/17 U/L

<p>Sinh thiết u trung thất</p>	<p>Mẫu sinh thiết hiện diện lan tỏa các tế bào kích thước nhỏ, nhân tròn, nhiễm sắc chất từ thô đến mịn, có hạt nhân, bào tương hẹp. Nhuộm hóa mô miễn dịch: CD10 âm tính, PAX5 âm tính, TdT âm tính, CD3 dương tính, CD34 dương tính, CD5 dương một phần, CD2, CD4 và CD8 âm tính. Kết luận: Phù hợp u lympho nguyên bào lympho tế bào T (T-LBL)</p>	<p>Tủy đồ</p>	<p>Kết luận: Bạch cầu cấp lympho sau điều trị hiện diện blast # 3%</p>
<p>Ct-scan ngực, bụng</p>	<p>+ Khối choáng chỗ trung thất trước và trung thất giữa đậm độ mô mềm, bắt thuốc không đồng nhất khả năng hoại tử trung tâm, kích thước # 5,2x8,1cm, dày màng ngoài tim khả năng xâm lấn. + Tĩnh mạch thân tay đầu trái và phải, tĩnh mạch chủ trên bị chèn ép do khối trung thất. + Ghi nhận tuần hoàn bàng hệ chủ trên: Tĩnh mạch ngực trong trái và tĩnh mạch hoành trái thông nối với tĩnh mạch trên gan (nhánh trái và nhánh giữa).</p>		



Hình 1: Kết quả giải phẫu bệnh mẫu mô sinh thiết u trung thất

Xử trí: bệnh nhân được bổ sung Dexamethasone liều 6mg/m²/ngày, kèm điều trị phòng ngừa hội chứng lỵ giải u. Tiến hành hội chẩn với bệnh viện nhi đồng 2 phối hợp sinh thiết u trung thất làm rõ bản chất u. Kết quả giải phẫu bệnh mô sinh thiết u trung thất kết luận phù hợp u lympho nguyên bào

lympho tế bào T (T-cell lymphoblastic lymphoma).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được lên kế hoạch điều trị phác đồ COOPRALL 2007 nhóm S4, giai đoạn VANDA.

Lâm sàng	Cận lâm sàng	Điều trị
N1 - prephase: Bệnh nhân khó thở nhiều hơn, thở gắng sức.	LDH 462 U/L, acid uric 357 umol/l, Creatinin 40 umol/l. Xquang ngực thẳng: Tràn dịch màng phổi phải trung bình - nhiều, trái ít. Trung thất mở rộng.	Hóa trị liệu theo prephase-COP phác đồ LMB 2010 (Prednisone 60mg/m ² /ngày, Vincristine 1mg/m ² /ngày, Cyclophosphamide 300mg/m ² /ngày).
N8 - prephase: Bệnh nhân đột ngột khó thở, tím tái nhanh, không đáp ứng với oxy liệu pháp. Lồng ngực căng, tuần hoàn bàng hệ vùng ngực tăng nhiều, tím tái.	Hb 11,9 g/dl, PLT 178 K/uL, Neu 11,7 K/uL; LDH 1109 U/L, acid uric 630 umol/l, Creatinin 73 umol/l, Ion Ca ²⁺ 0,97 umol/l Xquang ngực thẳng: Tràn dịch màng phổi phải trung bình - nhiều, trái ít. Trung thất mở rộng.	Bệnh nhân được hồi sức, hỗ trợ thông khí qua nội khí quản, thở máy. Cùng thời điểm này, qua hội chẩn chuyên môn huyết học chúng tôi quyết định bắt đầu cho bệnh nhân điều trị hóa trị liệu N1 – giai đoạn VANDA, phác đồ COOPRALL 2007.
N5 - VANDA: Lâm sàng cải thiện một cách ngoạn mục sau đó. Bệnh nhân giảm tím tái dần.	LDH 1044 U/L, acid uric 88,3 umol/l. Xquang ngực thẳng: Tràn dịch màng phổi phải trung bình - nhiều, trái ít. Trung thất mở rộng.	Bệnh nhân bắt đầu xuất hiện biến chứng suy tủy sau hóa trị liệu, được theo dõi sát và tiếp tục điều trị nâng đỡ.
N7 - VANDA: Bệnh nhân hồng hào trở lại, hết tím.	Hb 11 g/dl, PLT 309 K/uL, Neu 0,7 K/uL; LDH 827 U/L, acid uric 111 umol/l, Creatinin 34 umol/l. Xquang ngực thẳng: Tràn dịch màng phổi 2 bên lượng ít. Trung thất mở rộng.	Bệnh nhân được tập cai máy thở dần. Đến N10 của giai đoạn VANDA: bệnh nhân được rút nội khí quản và cho tập thở khí trời.
N14 - VANDA: Bệnh nhân mệt, tiếp xúc kém. Sinh hiệu ổn.	Hb 12,8 g/dl, PLT 30 K/uL, Neu 0,01 K/uL; CRP 225 mg/l, Ion đồ tạm ổn.	Bổ sung kháng sinh tĩnh mạch phổ rộng - > Chiều cùng ngày: Bệnh nhân mệt nhiều hơn, mạch nhanh nhẹ, huyết áp không đo được: Tiến hành hồi sức tích cực. -> Tối cùng ngày (N14): Bệnh nhân tái sốc lần 2 và tử vong sau đó.

IV. BÀN LUẬN

Về nguyên tắc điều trị T lymphoblastic lymphoma nhìn chung là giống nhau giữa chẩn đoán ung thư thứ phát sau BCC hoặc là bệnh lý nguyên phát. Tuy nhiên, tỉ lệ đạt lui bệnh trên bệnh nhân u nguyên bào lympho thứ phát tiên lượng rất kém và tỉ lệ đạt lui bệnh thấp (<50%) [4]. Thách thức trong việc chẩn đoán đối với trường hợp bệnh nhân này là phải sinh thiết được khối u trung thất; kèm theo chẩn đoán trước đây của bệnh nhân là BCCDL tế bào B, không phải dạng bất thường dòng lympho T. Các bệnh lý bất thường dòng lympho B rất hiếm khi ghi nhận trường hợp có khối u vùng trung thất; nên chúng tôi gặp khó khăn trong việc xác định chẩn đoán đây là trường hợp bệnh lý tái phát ngoài tủy hoặc là một ung thư thứ phát mới xuất hiện. Do đó, việc sinh thiết được khối u trung thất là hết sức cần thiết. Kết quả giải phẫu bệnh u trung thất cho thấy sự hiện diện lan tỏa các tế bào kích thước nhỏ, nhân tròn, nhiễm sắc chất từ thô đến mịn, có hạt nhân, bào tương hẹp; với CD10 và TdT âm tính, CD3 dương tính, CD34 dương tính, CD5 dương một phần, CD2, CD4 và CD8 âm tính. Như vậy phù hợp tổn thương dạng u lympho nguyên bào lympho tế bào T (T-LBL). Ngoài ra, kết quả tủy đồ không ghi nhận tế bào non trong tủy xương tại thời điểm bệnh nhân biểu hiện bệnh trở lại. Do đó, chúng tôi kết luận đây là một trường hợp ung thư thứ phát sau bạch cầu cấp lympho hiếm gặp ở trẻ em.

Độ tuổi biểu hiện của bệnh u nguyên bào lympho trung bình dao động từ 7 đến 10,5 tuổi và tỉ lệ nam/nữ là 2,5/1. Thường gặp tổn

thương ở trung thất, kèm theo tràn dịch màng ngoài tim hoặc màng phổi. Các khối u trung thất lớn thường gây ra các triệu chứng tắc nghẽn đường thở bao gồm ho, thở rít, khó thở và/ hoặc hội chứng tĩnh mạch chủ trên. Ở những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nặng hoặc không ổn định, các thủ thuật chẩn đoán xâm lấn nên được trì hoãn cho đến khi các bất thường trên lâm sàng được kiểm soát. Bệnh nhân có khối trung thất lớn nên được điều trị bằng steroid, phòng ngừa và điều trị hội chứng ly giải khối u, tránh dùng thuốc an thần và gây mê toàn thân vì việc đặt nội khí quản cho bệnh nhân có khối u trung thất lớn có thể dẫn đến suy hô hấp đe dọa tính mạng [3].

Về điều trị, chúng tôi lựa chọn phác đồ COOPRALL 2007 nhóm S4 vì bệnh nhân đã hoàn tất điều trị với phác đồ FRALLE 2000B trước đó. Đáp ứng lâm sàng ban đầu cho thấy có hiệu quả trong trường hợp này do bệnh nhân có cải thiện về tình trạng tím tái, khó thở trên lâm sàng; đồng thời bệnh nhân cai được máy thở, thở lại tự nhiên với khí trời và giảm triệu chứng phù áo khoác. Tuy nhiên, bệnh nhân đã không thể qua khỏi vì kích thước khối u quá lớn và biến chứng do hóa trị liệu.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, ung thư thứ phát sau bệnh lý BCC là rất hiếm gặp, đặc biệt trên bệnh nhân BCCDL tế bào B. Mặc dù việc điều trị còn gặp nhiều khó khăn và tiên lượng bệnh là rất xấu; ca bệnh của chúng tôi cung cấp một cái nhìn chi tiết mô tả trường hợp ung thư thứ

phát xuất hiện mới sau bạch cầu cấp dòng lympho B đã hoàn tất phác đồ điều trị, đạt được đáp ứng ban đầu về lâm sàng khi điều trị với phác đồ hóa trị liều cao, mở ra hy vọng nâng cao tỉ lệ sống sót và lui bệnh trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fratino G, Molinari AC, et al.** Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: An observational study of 418 devices. *Ann Oncol.* 2005; 16:648–654.
2. **Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, et al.** *William Hematology: Acute lymphoblastic leukemia.* The McGraw-Hill companies, Inc.; 2007. Available from: <http://www.accessmedicine.com>
3. **Temple WC, Mueller S, Hermiston ML, Burkhardt B.** Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2023 Mar 1;36(1):101449.
4. **Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich G, Gibson B, Heydrich C, Horibe K, Ishida Y, Liang DC.** Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2013 Jul 7;31(19):2469.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VIÊM TỤY CẤP DO 6-MERCAPTOPYRINE Ở BỆNH NHI BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO B

Hồ Châu Minh Thư¹, Võ Thị Thanh Trúc¹, Cai Thị Thu Ngân¹

TÓM TẮT.

Giới thiệu: Mercaptopurine (6-mercaptopurine, 6-MP) là một thành phần chính trong giai đoạn điều trị duy trì và góp phần vào việc cải thiện tỉ lệ sống còn toàn bộ trong bệnh cảnh bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) ở trẻ em. Mặc dù 6-MP thường được dung nạp tốt, tuy nhiên một số bệnh nhi có thể gặp phải các tác dụng phụ đáng kể, dẫn đến gián đoạn quá trình điều trị hoặc giảm liều thuốc, ảnh hưởng đến kết quả dài hạn cũng như chất lượng cuộc sống. Đáng chú ý nhất là các tác dụng phụ đường tiêu hóa như buồn nôn, viêm tụy và độc tính gan. **Báo cáo ca lâm sàng:** Chúng tôi trình bày một trường hợp bệnh nhi nữ, 13 tuổi, BCCDL-B và được chẩn đoán viêm tụy cấp do 6-MP sau khi hoàn tất chu kì đầu tiên của giai đoạn điều trị duy trì. Sau khi tình trạng viêm tụy ổn định, thông qua việc sử dụng allopurinol kết hợp với giảm liều 6-MP, chúng tôi nhận thấy bệnh nhi vẫn dung nạp tốt với 6-MP mà không ghi nhận tình trạng viêm tụy trở lại. **Kết luận:** Việc sử dụng allopurinol với giảm liều 6-MP có thể là một liệu pháp an toàn và hiệu quả ở trẻ em BCCDL gặp phải tình trạng viêm tụy cũng như các độc tính đường tiêu hóa khác liên quan đến 6-MP.

Từ khoá: Bạch cầu cấp dòng lympho, allopurinol, mercaptopurine, viêm tụy.

SUMMARY

CASE REPORT OF ACUTE PANCREATITIS DUE TO 6-MERCAPTOPYRINE IN A CHILD WITH B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Introduction: Mercaptopurine (6-mercaptopurine, 6-MP) is a crucial component in the maintenance phase of treatment and contributes to improving overall survival rates in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). While 6-MP is well-tolerated by a majority of patients, some children experience significant side effects which can result in substantial pauses in therapy or dose reductions that may affect long-term outcomes and influence quality of life. Notably, the most significant side effects are gastrointestinal ones such as nausea, pancreatitis, and hepatotoxicity. **Case Report:** We present a case of a 13-year-old female pediatric patient with B-cell ALL who was diagnosed with acute pancreatitis due to 6-MP after completing the first cycle of the maintenance phase. Following stabilization of pancreatitis through the use of allopurinol combined with a reduced dose of 6-MP, we observed that the patient continued to tolerate 6-MP well without recurrence of pancreatitis. **Conclusion:** The use of allopurinol with a reduced dose of 6-MP may be a safe and effective therapy in children with ALL who experience pancreatitis and other gastrointestinal toxicities related to 6-MP.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, allopurinol, mercaptopurine, pancreatitis.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Châu Minh Thư
SĐT: 0937027777

Email: thuthu.hochau@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

I. GIỚI THIỆU

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là loại ung thư phổ biến ở trẻ em và thanh thiếu niên¹. Một trong các chiến lược điều trị thiết yếu nhằm giảm nguy cơ tái phát là giai đoạn duy trì kéo dài với 6-mercaptopurine (6-MP) kết hợp các tác nhân chống ung thư khác. 6-MP là một chất tương tự purine cần được chuyển hóa thành dạng hoạt động là nucleotide 6-thioguanine (6-TGN) để đạt được hiệu quả ức chế tuỷ xương. Một con đường chuyển hóa thay thế liên quan đến sự hình thành 6-methylmercaptopurine (6-MMP) được cho là chịu trách nhiệm chính cho các tác dụng phụ đường tiêu hóa như buồn nôn, viêm tụy và độc tính gan^{2,3}.

Viêm tụy cấp là một tác dụng phụ đã được ghi nhận của liệu pháp thiopurine ở trẻ em chẩn đoán bệnh viêm ruột (IBD) với tỉ lệ 2 – 4% nhưng hiếm khi được báo cáo ở trẻ em BCCDL^{4,5}. Việc sử dụng lại thường gây tái phát viêm tụy, do đó trước đây những trường hợp này sẽ được ngưng điều trị 6-MP. Tuy nhiên, với sự hiểu biết ngày càng rõ hơn về cơ chế chuyển hoá thuốc, liệu pháp kết hợp giữa allopurinol với giảm liều 6-MP cho thấy sự dung nạp tốt và hiệu quả ở trẻ em chẩn đoán BCCDL gặp phải tình trạng viêm tụy cũng như các độc tính đường tiêu hoá khác liên quan đến 6-MP²⁻⁴.

II. CA LÂM SÀNG

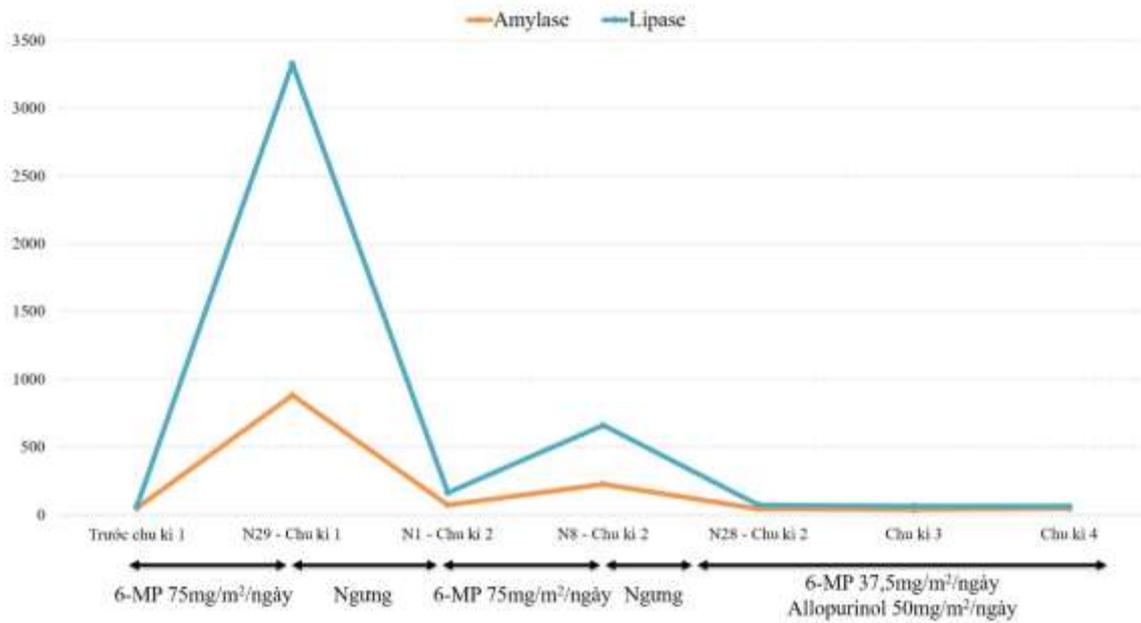
Một bệnh nhân nữ, 13 tuổi, được chẩn đoán BCCDL-B và điều trị theo phác đồ FRALLE 2000 nhóm B2 do có tình trạng kháng corticoid ngày 8.

Vào ngày 24 của giai đoạn Tăng cường 1, bệnh nhân (BN) xuất hiện triệu chứng đau bụng, xét nghiệm (XN) cho thấy tăng men tụy Amylase (881 U/L), Lipase (2.447 U/L)

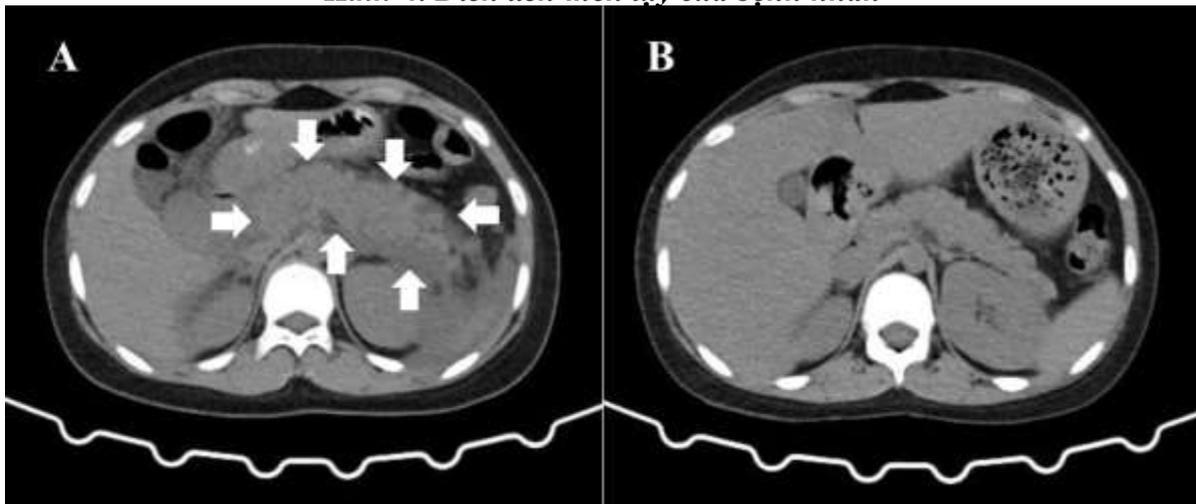
và CT-Scan bụng ghi nhận tình trạng viêm tụy cấp. Men gan tăng nhẹ với aspartate aminotransferase (AST) là 44 U/L, alanine aminotransferase (ALT) là 116 U/L và bilirubin toàn phần là 1,5 mg/dL. Thời điểm này, viêm tụy được nghĩ nhiều thứ phát do L-Asparaginase và L-Asparaginase cũng đã được ngưng không tiếp tục sử dụng ở giai đoạn Tăng cường 2.

Vào ngày 29 của chu kỳ duy trì đầu tiên, trước khi bắt đầu đợt thuốc thứ hai, bệnh nhân lại xuất hiện các triệu chứng phù hợp với viêm tụy cấp: đau bụng, men tụy amylase và lipase tăng cao lần lượt là 978 và 3.280 U/L, CT scan bụng ghi nhận viêm tụy phù nề (MCTSI 6 điểm) với kích thước đầu tụy 2,9cm, thân tụy 2cm, đuôi tụy 2,3cm, tụy bất thuốc đồng nhất, thâm nhiễm mỡ quanh tụy kèm tụ dịch và dịch ổ bụng lượng ít. Men gan ALT cao nhất là 88 U/L và bilirubin toàn phần cao nhất là 1,6 mg/dL. Chúng tôi đã hỏi bệnh sử, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm để khảo sát nguyên nhân gây viêm tụy. Sau khi thảo luận, chúng tôi nhận thấy thuốc là nguyên nhân được nghĩ đến nhiều nhất, đặc biệt là 6-Mercaptopurine.

Khi viêm tụy đã ổn định, bệnh nhân đã được khởi động lại giai đoạn duy trì chu kỳ 2 với đủ liều 6-MP (75mg/m²/ngày) và theo dõi sát. Bảy ngày sau đó, chúng tôi nhận thấy men tụy có xu hướng tăng trở lại với mức Amylase, Lipase lần lượt là 225 và 435 U/L khiến quá trình điều trị của bệnh nhân phải tạm ngưng. Sau khi men tụy trở về bình thường, chúng tôi quyết định giảm liều 6-MP còn 37,5mg/m²/ngày (50% liều thông thường) phối hợp với allopurinol 50mg/m²/ngày, các thuốc còn lại theo phác đồ (Vincristin, Prednisone và Methotrexate) vẫn sử dụng đủ liều. Bệnh nhân cũng được khảo sát gen NUDT15 và không ghi nhận đột biến.



Hình 4. Diễn tiến men tụy của bệnh nhân



Hình 5. Hình ảnh CT-scan của bệnh nhân

A. Viêm tụy phù nề (mũi tên màu trắng) -
 B. Tụy bình thường sau 1,5 tháng

Sau 8 tuần điều trị, mức amylase và lipase vẫn bình thường. Hiện bệnh nhân vẫn đang điều trị giai đoạn duy trì tháng thứ 7 với liều 6-MP ở mức 37,5mg/m²/ngày song song với allopurinol, với tình trạng huyết đồ bình thường, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính của bệnh nhân vẫn nằm trong khoảng trị liệu mong muốn (từ 0,5 x 10⁹/L đến 1,5 x 10⁹/L)

và không hề ghi nhận thêm đợt viêm tụy cấp nào nữa.

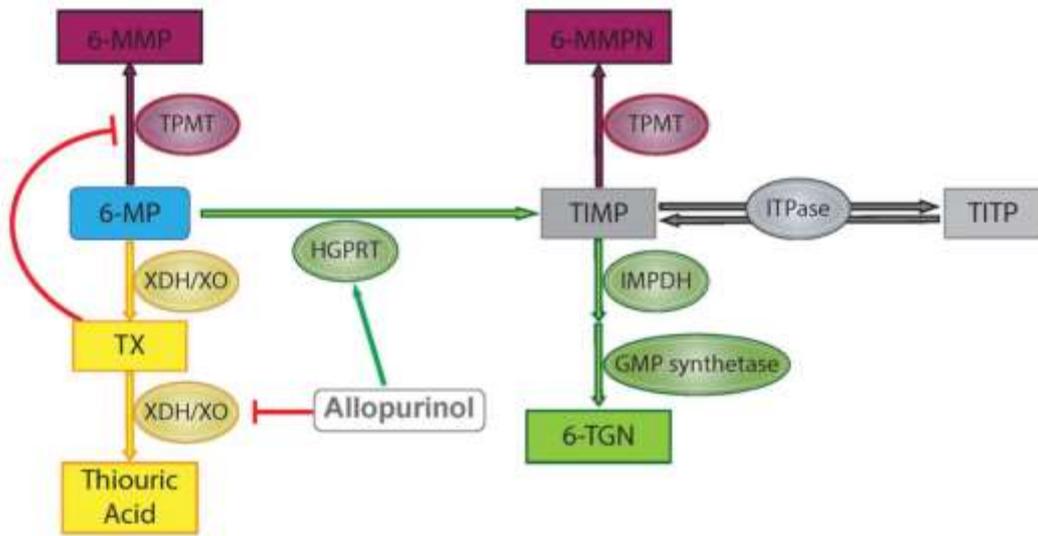
III. BÀN LUẬN

Viêm tụy cấp liên quan đến liệu pháp thiopurine ở trẻ em được chẩn đoán viêm ruột (IBD) cũng thường được mô tả trước đây, nhưng hiếm khi được báo cáo ở trẻ em BCCDL^{4,5}. Ở ca lâm sàng này, chúng tôi đã hỏi bệnh sử, khám lâm sàng và làm các xét

nghiệm để khảo sát tác nhân gây viêm tụy. Nguyên nhân từ đường mật ít nghĩ đến do không ghi nhận bất thường về hình dạng, cấu trúc, không sỏi, đường mật không giãn, kết quả GGT trong giới hạn bình thường. Các bệnh lý toàn thân cũng ít nghĩ do bệnh nhân không sốt, không ghi nhận tiền căn các triệu chứng đường tiêu hoá,... Bệnh nhân cũng không có tiền căn ăn uống thịnh soạn, không rượu bia, kết quả xét nghiệm riglycerid và bilan lipid máu (Cholesterol, LDL-C, HDL-C) đều trong giới hạn bình thường, vì thế

nguyên nhân chuyển hoá cũng được loại trừ. Lúc này, thuốc là nguyên nhân được nghĩ đến nhiều nhất, đặc biệt là 6-Mercaptopurine.

6-Mercaptopurine là một thành phần thiết yếu của liệu pháp điều trị bệnh BCCDL, đặc biệt là giai đoạn duy trì kéo dài. Mặc dù 6-MP thường được dung nạp tốt, một số bệnh nhân phải chịu các tác dụng phụ đáng kể như độc tính đường tiêu hóa, bao gồm viêm gan, hạ đường huyết, buồn nôn và viêm tụy, gây ảnh hưởng đến quá trình điều trị²⁻⁴.



Hình 6. Các con đường chuyển hoá của 6-Mercaptopurine²

6-MP được chuyển hóa qua một số con đường khác nhau để thành các dạng hoạt động hoặc bất hoạt. Đầu tiên, hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) chuyển đổi 6-MP thành thioinosine monophosphate (TIMP), sau đó có thể tiếp tục được chuyển hoá thành nucleotide 6-thioguanine (6-TGN) dạng hoạt động. 6-TGN được cho là chịu trách nhiệm chính trong việc chống các tế bào ung thư, ức chế tuỷ xương. Ngoài ra, 6-MP hoặc trung gian TIMP có thể trải qua methyl hóa bởi thiopurine methyltransferase (TPMT) để tạo

thành dạng 6-methylmercaptopurine (6-MMP) dạng bất hoạt, chịu trách nhiệm cho độc tính đường tiêu hóa bao gồm tăng men gan, tăng bilirubin máu, viêm tụy, chán ăn, hạ đường huyết, nôn mửa hoặc đau bụng^{2,3,6}. Những độc tính này có thể biểu hiện ở mức độ nhẹ cho đến nghiêm trọng, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống hoặc nguy cơ tổn thương cơ quan lâu dài. Khi độc tính nghiêm trọng xảy ra do 6-MP, các phác đồ điều trị hiện tại khuyến nghị ngừng thuốc cho đến khi các triệu chứng được ổn định, đôi khi phải giảm liều ở đợt điều trị tiếp theo để

giảm thiểu các tác dụng phụ. Mặc dù điều này thường hiệu quả trong việc giảm độc tính nhưng việc giảm đồng thời 6-TGN có thể làm giảm hiệu quả chống ung thư. Trong một số trường hợp, 6-MP có thể bị ngừng hoàn toàn, đặt bệnh nhân vào nguy cơ tái phát cao hơn.

Sự thay đổi di truyền trong hoạt động của các enzym liên quan đến con đường chuyển hoá 6-MP và các chất tương tự purine khác. Khoảng 10% bệnh nhân có biến thể di truyền dẫn đến giảm hoạt động của TPMT, làm chuyển hóa ưu tiên sang sản xuất 6-TGN. Bên cạnh đó, NUDT15 được cho là phosphoryl hóa các chất chuyển hóa 6-MP từ dạng hoạt động thành dạng bất hoạt, vì thế đột biến gen NUDT15 dẫn đến tích lũy các chất chuyển hóa 6-MP ở dạng 6-TGN. Bệnh nhân đột biến TPMT hoặc NUDT15 có thể trải qua sự ức chế tủy xương nghiêm trọng do mức độ chất 6-TGN hoạt động quá mức². Do đó nhiều tổ chức ung thư trẻ em khuyến cáo XN sàng lọc TPMT và NUDT15 trước điều trị 6-MP, khuyến cáo giảm liều 6-MP ở những BN có những biến thể gen liên quan đến giảm nặng chuyển hóa 6-MP².

Một con đường thứ ba liên quan đến sự thoái hóa của 6-MP thành acid uric hay acid thiouric bởi xanthine oxidase (XO) và xanthine dehydrogenase (XDH). Ngoài ra, quá trình chuyển hóa xanthine oxidase (XO) vô hiệu hóa đến 70% 6-MP dẫn đến sinh khả dụng kém. Allopurinol là một chất tương tự purine ức chế xanthine oxidase (XO), làm tăng sự sinh khả dụng của 6-MP. Allopurinol cũng đã được chứng minh làm thay đổi chuyển hóa purine theo hướng tăng 6-TGN hơn so với 6-MMP^{2-4,6,7}. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng ức chế XO thông qua allopurinol sẽ giảm sự chuyển hoá của 6-MP dọc theo con đường này, cũng như allopurinol tăng

hoạt động HGPRT, từ đó tăng chuyển đổi 6-MP thành 6-TGN (Hình 3). Tuy nhiên, do tăng 6-TGN có thể gây tăng sự ức chế tủy xương, 6-MP cần được giảm liều khi bắt đầu sử dụng phối hợp với allopurinol. Liều allopurinol 50 mg/m²/ngày (tối đa 100 mg/ngày) kết hợp với giảm liều 6-MP còn 50% là một sự khởi đầu hợp lý. Phần lớn các báo cáo, duy trì liều allopurinol giống nhau trong suốt quá trình điều trị cho các bệnh nhân. Liều thích hợp 6-MP nên được điều chỉnh dựa trên mức bạch cầu đa nhân trung tính, mục tiêu từ 0,5 x 10⁹/L đến 1,5 x 10⁹/L^{2-4,6}.

Tương tự trên thế giới cũng đã ghi nhận các trường hợp viêm tụy cấp do 6-MP ở bệnh nhi BCCDL / lymphoma⁸. Như trên bài đăng của tác giả Hadeel Halalsheh và cộng sự⁸ đã báo cáo 2 trường hợp (TH) lâm sàng bệnh nhi, một trường hợp BCCDL và một trường hợp lymphoblastic lymphoma⁸. Tác giả Patricia Zerra và cộng sự⁴ cũng báo cáo về 1 trường hợp bé trai, 11 tuổi chẩn đoán BCCDL-B được điều trị theo phác đồ COG AALL1131 nhóm nguy cơ cao, phát triển viêm tụy cấp tái phát được cho là thứ phát do 6-MP⁴.

Chẩn đoán một trường hợp viêm tụy cấp do thuốc khi BN cần thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy cấp, khi thỏa 2 trong 3 tiêu chuẩn (theo Hướng dẫn Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ): (1) đau bụng phù hợp viêm tụy cấp, (2) tăng amylase và/ hoặc lipase máu trên 3 lần so với ngưỡng bình thường, (3) hình ảnh học (CT-Scan hoặc MRI) phù hợp với chẩn đoán viêm tụy cấp⁵, và loại trừ các nguyên nhân viêm tụy cấp thường gặp khác: do sỏi, do rượu, tăng triglycerid máu,...⁵

Báo cáo gần đây cho thấy việc sử dụng allopurinol ở bệnh nhi mắc BCCDL và Lymphoma được điều trị 6-MP trong giai

đoạn duy trì là an toàn và hiệu quả, giảm sự chuyển hóa thành 6-MMP, từ đó giảm các độc tính trên đường tiêu hoá. Tỷ lệ 6-MMP:6-TGN trung bình trước khi bắt đầu dùng allopurinol là 304:1 và sau khi dùng allopurinol là 15:1. Không có bệnh nhân nào tái phát trong thời gian nghiên cứu³.

IV. KẾT LUẬN

Việc sử dụng allopurinol với giảm liều 6-Mercaptopurine có thể là một liệu pháp an toàn và hiệu quả ở trẻ em mắc bạch cầu cấp dòng lympho gặp phải tình trạng viêm tụy cấp cũng như các độc tính đường tiêu hoá khác liên quan đến 6-MP như tăng men gan, tăng bilirubin máu, chán ăn, hạ đường huyết, nôn mửa hoặc đau bụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. SEER (Surveillance E, and End Results)** Cancer Statistics Review, 1975-2017. National Cancer Institute; Published 2020, Feb 12. April 15. Accessed June 23, 2024. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/index.html.
- 2. Conneely SE, Cooper SL.** Use of allopurinol to mitigate 6-mercaptopurine associated gastrointestinal toxicity in acute lymphoblastic leukemia. 2020;10:1129.
- 3. Barone T, Dandekar S.** Assessment on the use of allopurinol to improve safety and efficacy of mercaptopurine in pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma during maintenance therapy. 2024;7(2):e1987.
- 4. Zerra P, Bergsagel J.** Maintenance Treatment With Low-Dose Mercaptopurine in Combination With Allopurinol in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Mercaptopurine-Induced Pancreatitis. 2016; 63(4): 712-715.
- 5. Saini J, Marino D.** Drug induced acute pancreatitis: An evidence based classification (revised). 2022;10.14309.
- 6. Stuckert AJ, Schafer ES.** Use of allopurinol to reduce hepatotoxicity from 6-mercaptopurine (6-MP) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). 2020;61(5): 1246-1249.
- 7. Friedman A, Brown S.** Randomised clinical trial: efficacy, safety and dosage of adjunctive allopurinol in azathioprine/mercaptopurine nonresponders (AAA Study). 2018;47(8):1092-1102.
- 8. Halalsheh, Hadeel, et al.** "6-Mercaptopurine-induced recurrent acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma." *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 35.6 (2013): 470-472.

TĂNG KALI GIẢ DO VẬN CHUYỂN MẪU XÉT NGHIỆM BẰNG HỆ THỐNG KHÍ NÉN TỰ ĐỘNG TRÊN BỆNH NHÂN BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY PH(+) CÓ TÌNH TRẠNG TĂNG BẠCH CẦU CẤP CỨU: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Nguyễn Đắc Quỳnh Anh¹, Phạm Nguyễn Thùy Trang¹,
Hoàng Nguyên Khanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Báo cáo một trường hợp tăng kali máu giả do hệ thống vận chuyển ống khí nén.

Ca lâm sàng: Bệnh nhân nam, 41 tuổi được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy Ph(+) từ năm 2019, nhập khoa cấp cứu vì đau ngực và mệt mỏi hai ngày trước đó. Các xét nghiệm cho thấy nồng độ kali trong huyết tương là 6,75 mmol/L và số lượng bạch cầu tổng là $394 \times 10^9/L$, các thông số điện giải khác và chức năng thận bình thường. Điện tâm đồ không cho thấy những thay đổi tương ứng với tình trạng tăng kali máu. Xử trí cấp cứu cho tình trạng tăng kali máu đã được tiến hành. Theo dõi giá trị kali huyết tương sau khi điều trị cho thấy giá trị kali huyết tương vẫn tăng đáng kể không phù hợp với biểu hiện lâm sàng và thay đổi trên ECG, điều này dẫn tới nghi ngờ tình trạng tăng kali máu giả và các mẫu tiếp theo được vận chuyển đến phòng xét nghiệm bằng đi bộ cho thấy nồng độ kali huyết tương bình thường. Do đó đã chứng minh rằng tăng kali máu giả là do sự li giải các tế bào bạch cầu trong quá trình vận chuyển mẫu máu từ khoa cấp cứu đến

khoa xét nghiệm trong hệ thống ống khí nén vận chuyển mẫu tự động.

Bàn luận: Tăng kali máu là một rối loạn điện giải có khả năng gây tử vong cần được phân biệt với tăng kali máu giả. Tăng kali máu giả được định nghĩa là sự tăng giả nồng độ kali, thường do chấn thương cơ học trong quá trình tiêm tĩnh mạch lấy mẫu xét nghiệm dẫn đến tan máu và giải phóng kali từ các thành phần tế bào của máu. Ngoài ra, hệ thống vận chuyển bằng ống khí nén nên được liệt kê trong y văn như một nguyên nhân tiềm ẩn khác gây tăng kali máu giả, đặc biệt ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu cao.

Kết luận: Các bác sĩ lâm sàng nên nhận biết hệ thống vận chuyển ống khí nén có khả năng gây tăng kali máu giả bởi vì việc điều trị tình trạng tăng kali máu ở những trường hợp này có thể gây hại cho bệnh nhân.

Từ khóa: Tăng Kali máu giả, hệ thống vận chuyển mẫu bằng khí nén, bệnh bạch cầu.

SUMMARY

A CASE REPORT:

PSEUDOHYPERKALEMIA DUE TO PNEUMATIC TUBE TRANSPORT IN A HYPER LEUKOCYTOSIS CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA PH(+) PATIENT

Objective: To report a case of pseudohyperkalemia due to a pneumatic tube transport system.

¹Bệnh viện Truyền máu - Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đắc Quỳnh Anh
SĐT: 0986960869

Email: dacquynh6588@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 04/9/2024

Case Summary: A 41-year-old male was diagnosed with Chronic Myeloid Leukaemia Ph(+) (CML Ph (+)) in 2019 and presented to the emergency medicine department with chest pain and fatigue the previous 2 days. Laboratory studies revealed a potassium value of 6.75 mmol/L and a white blood cell count of $394 \times 10^9/L$, with otherwise normal electrolytes and renal function. A 12-lead electrocardiogram was normal, with no changes suggestive of hyperkalaemia. Emergent treatment for hyperkalaemia was instituted. Repeat plasma potassium values obtained after treatment for the hyperkalemia remained significantly elevated. Pseudohyperkalaemia was suspected, and further samples transported to the laboratory by foot showed normal plasma potassium levels. It was subsequently demonstrated that the pseudohyperkalemia was due to the lysis of leukaemic white cells during the transport of blood samples from the ward to the laboratory within the pneumatic tube system.

Discussion: Hyperkalemia is a potentially fatal electrolyte abnormality that must be differentiated from pseudohyperkalemia. Pseudohyperkalemia is defined as a spurious elevation of potassium levels usually due to mechanical trauma during venipuncture resulting in hemolysis and release of potassium from the cellular elements of blood. Pneumatic tube transport systems should be listed in the scientific literature as another potential cause of pseudohyperkalemia, especially in patients with high WBC.

Conclusion: Clinicians should be aware of pneumatic tube transport systems potentially causing pseudohyperkalemia, because regular treatments for hyperkalemia for this problem may cause patient harm.

Keywords: Pseudohyperkalemia; pneumatic tube; leukemia.

I. GIỚI THIỆU

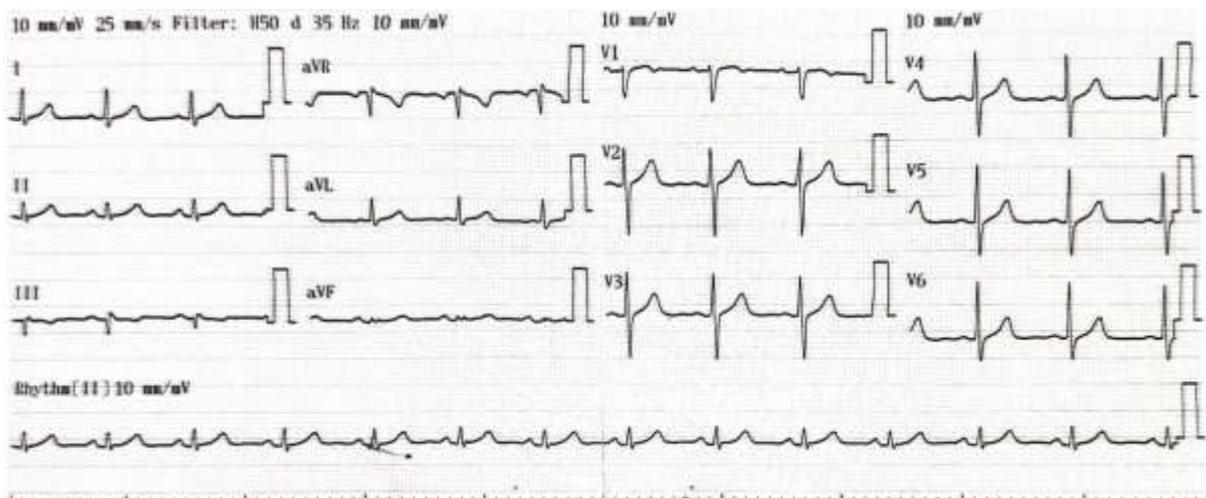
Bệnh nhân mắc các bệnh lý huyết học ác tính nếu không được điều trị sẽ dẫn đến tình trạng tăng sản xuất bạch cầu quá mức gây ra tình trạng tăng bạch cầu cấp cứu. Tăng bạch cầu cấp cứu làm tăng nguy cơ tắc mạch ảnh hưởng hệ hô hấp hoặc hệ thần kinh trung ương cùng với các rối loạn chuyển hóa đi kèm với quá trình ly giải khối u là nguyên nhân gây tử vong sớm cho bệnh nhân. Do đó theo dõi sát hội chứng ly giải giúp kiểm soát nồng độ kali trong máu trong giới hạn bình thường từ đó giảm thiểu nguy cơ tử vong cho bệnh nhân. Tuy nhiên trong quá trình theo dõi nồng độ kali trong máu cần chú ý tình trạng tăng kali máu giả. Việc không xác định được tăng kali máu giả và điều trị không thích hợp ngược lại có thể dẫn đến hạ kali máu nghiêm trọng - có khả năng đe dọa tính mạng cho bệnh nhân. Tăng kali máu giả được định nghĩa là sự tăng nồng độ kali trong huyết thanh/huyết tương trong phòng xét nghiệm không tương ứng với nồng độ kali thực sự trong cơ thể. Tăng kali máu giả là một trong những lỗi xét nghiệm phổ biến nhất xảy ra trong phòng xét nghiệm và tình trạng này không cần điều trị [5]. Phân biệt tăng kali máu thực sự và tăng kali máu giả ở những bệnh nhân này là điều cần thiết để bệnh nhân có thể được theo dõi điều trị thích hợp. Chúng tôi trình bày một trường hợp tăng kali máu giả do hệ thống vận chuyển ống khí nén ở một bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy Ph(+) có tình trạng tăng bạch cầu cấp cứu tại thời điểm nhập viện. Mục tiêu của chúng tôi khi báo cáo trường hợp này là cảnh báo về khả năng hệ thống vận chuyển ống khí nén có thể gây ra tình trạng tăng kali máu giả ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng cao quá mức để tránh điều trị không cần

thiết gây hạ kali máu có thể gây hại cho bệnh nhân.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 41 tuổi, được chẩn đoán bệnh bạch cầu mạn dòng tủy Ph(+) từ năm 2019, được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (Imatinib) với liều 400 mg/ngày tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, đạt đáp ứng huyết học. Đến tháng 9 năm 2020, bệnh nhân được theo dõi đánh giá đáp ứng điều trị, khảo sát RT-PCR xác định tồn dư tổ hợp gen major BCR/ABL là 27%, không phát hiện đột biến kháng Imatinib trong vùng ATP. Bệnh nhân được tăng liều điều trị Imatinib lên 600 mg /ngày, nhưng sau đó từ tháng 12 năm 2020 bệnh nhân tự bỏ điều trị, không theo dõi bệnh ngoại trú. Đến tháng 2 năm 2024 cách nhập viện 2

ngày, bệnh nhân thấy mệt nhiều và đau ngực, đi khám xét nghiệm cho thấy tình trạng tăng bạch cầu quá mức với số lượng bạch cầu tổng $394 \times 10^9/L$, bệnh nhân được nhập khoa cấp cứu để theo dõi điều trị. Khám lâm sàng bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, sinh hiệu ổn, niêm hồng nhạt, không xuất huyết, lách to độ III, các cơ quan khác không ghi nhận bất thường. Xét nghiệm tổng phân tích máu toàn phần cho thấy tình trạng bạch cầu tăng rất cao với số lượng WBC là $394 \times 10^9/L$ với nhiều dạng bạch cầu chưa trưởng thành trong máu ngoại vi; kali huyết tương là 6,75 mmol/L, chức năng thận trong giới hạn bình thường (Creatinin 91 $\mu\text{mol/L}$). Điện tâm đồ 12 chuyển đạo (ECG) không cho thấy những thay đổi liên quan đến tăng kali máu như đỉnh sóng T hoặc mở rộng phức hợp QRS (Hình 1).



Hình 1. ECG: Trục nhịp xoang bình thường, sóng Q ở chuyển đạo dưới, không có thay đổi đáng kể đối với tăng kali máu

Bệnh nhân được chẩn đoán CML Ph(+), có tình trạng tăng bạch cầu cấp cứu, theo dõi hội chứng ly giải, được xử trí đa truyền, kiềm hóa, chiết tách bạch cầu, Hydroxyurea để hạ bạch cầu, kiểm soát hội chứng ly giải. 3 giờ sau đó bệnh nhân được kiểm tra lại công thức máu, điện giải đồ. Kết quả cho thấy số lượng

bạch cầu tổng giảm xuống $220 \times 10^9/L$, tuy nhiên nồng độ Kali trong máu lại tăng lên 10,92 mmol/L. Khám lâm sàng bệnh nhân không ghi nhận bất thường về tim mạch, cũng như các cơ quan khác. Bệnh nhân được đo lại ECG để theo dõi tình trạng tim mạch và ECG cho thấy không thay đổi so với hình

1. Bác sĩ lâm sàng nghi ngờ rằng bệnh nhân này có thể bị tăng kali máu giả, khoa xét nghiệm xác nhận mẫu xét nghiệm không có tình trạng tán huyết và mẫu được xử lý chạy mẫu ngay khi nhận mẫu, do đó trên lâm sàng nghi ngờ tình trạng tăng Kali huyết tương giả có thể do vận chuyển bằng hệ thống ống khí nén gây vỡ bạch cầu trên bệnh nhân có tình trạng tăng bạch cầu cao. Để xác nhận sự nghi ngờ này, 2 mẫu máu thu thập cùng một lúc đã được gửi đi phân tích bằng 2 phương thức vận chuyển khác nhau. Mẫu A được gửi qua hệ thống vận chuyển ống khí nén như cũ và

mẫu B được hộ lí đi bộ vận chuyển đến khoa xét nghiệm. Mẫu A cho thấy lượng kali vẫn là 10 mmol/L trong khi đó mẫu B cho thấy lượng kali trong giới hạn bình thường là 4,05 mmol/L. Những mẫu máu xét nghiệm của bệnh nhân sau đó được vận chuyển đi bộ cho thấy nồng độ Kali dao động khoảng 2,85-3,19 mmol/L với số lượng bạch cầu tổng 100-150 x 10⁹/L (Bảng 1). Chúng tôi xác định rằng tình trạng tăng bạch cầu quá mức và chấn thương cơ học do vận chuyển bằng ống khí nén là nguyên nhân rất có thể gây ra giả tăng kali máu trên bệnh nhân này.

Bảng 1. Mô tả thời gian, phương thức lấy mẫu và nồng độ kali tương ứng

Thời gian	Cách vận chuyển mẫu	Số lượng bạch cầu tổng (x 10 ⁹ /L)	Nồng độ Kali trong huyết tương (mmol/L)
12:34	Hệ thống khí nén tự động	394	6,75
15:40	Hệ thống khí nén tự động	220	10,92
16:00	Hệ thống khí nén tự động-Mẫu A	210	10
	Đi bộ-Mẫu B	210	4,05
18:12	Đi bộ	150	3,35
21:00	Đi bộ	130	2,85
23:00	Đi bộ	100	3,19

III. BÀN LUẬN

Tăng kali máu là một vấn đề lâm sàng có khả năng đe dọa tính mạng mà các bác sĩ thường gặp phải trong quá trình theo dõi bệnh nhân, đặc biệt là ở bệnh nhân ung thư máu có tình trạng bạch cầu cao nguy cơ dẫn đến hội chứng ly giải tế bào u phóng thích kali từ trong tế bào ra. Tăng kali máu giả là khi nồng độ kali trong huyết tương tăng trong xét nghiệm so với nồng độ kali huyết tương thực sự trong cơ thể.

Tình trạng tăng Kali giả trong xét nghiệm được mô tả lần đầu tiên bởi Hartmann và Mellinoff vào năm 1955 [6]. Tăng kali máu giả đã được báo cáo trong các bối cảnh lâm sàng như tan máu trong ống nghiệm do chấn

thương cơ học khi tiêm tĩnh mạch lấy mẫu, tăng tiểu cầu quá mức và/hoặc tăng bạch cầu; tăng kali máu mang tính chất gia đình. Trước đây thường sử dụng ống đựng mẫu không chứa chất chống đông để lấy huyết thanh thực hiện xét nghiệm sinh hóa, do quá trình hoạt hóa tiểu cầu diễn ra gây phóng thích kali, nên mẫu xét nghiệm trong ống huyết thanh thường cho giá trị kali cao hơn ống đựng mẫu chứa chất chống đông Heparin là 0,4 mmol/L. Trong trường hợp này chúng tôi sử dụng ống đựng mẫu chứa Heparin nên tăng Kali máu giả do hoạt hóa tiểu cầu không phải là nguyên nhân trong trường hợp của chúng tôi, và phòng xét nghiệm xác nhận

mẫu xét nghiệm không có tình trạng tán huyết.

Lây nhiễm kali trong mẫu máu là nguyên nhân tiềm ẩn gây tăng kali máu giả. Chất gây nhiễm phổ biến nhất là muối kali của ethylenediaminetetraacetic acid (K+EDTA) [11], đây là một chất chống đông máu có trong các ống dùng để thu thập máu dành cho xét nghiệm huyết học. Để đảm bảo không lây nhiễm Kali từ K+EDTA trong ống thu thập mẫu xét nghiệm huyết học chúng tôi thực hiện đúng trình tự lấy mẫu khuyến cáo: (1) ống nuôi cấy; (2) ống natri citrate; (3) ống huyết thanh; (4) ống heparin; (5) ống EDTA và lấy mẫu ống nào mở nắp ống đó, không mở nắp cùng lúc tất cả các ống đựng mẫu xét nghiệm [3].

Các nguyên nhân khác gây tăng kali máu giả ngoài những nguyên nhân được đề cập ở trên bao gồm nắm chặt tay trong quá trình phẫu thuật lấy máu, có thể dẫn đến giá trị kali tăng nhẹ [4]. Đặt mẫu trên đá hoặc xử lý mẫu chậm trễ có thể dẫn đến thiếu nhiên liệu trao đổi chất gây ra hiện tượng tăng kali máu giả, nồng độ kali tăng dần theo thời gian [10]. Mẫu bệnh phẩm của chúng tôi đã được thu thập đúng cách, bảo quản nhiệt độ phòng và không có sự chậm trễ trong quá trình vận chuyển, xử lý mẫu.

Một nghiên cứu về 4 bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu mạn dòng lympho có số lượng bạch cầu lớn hơn 200 K/uL được báo cáo gây ra tình trạng tăng kali máu giả do sử dụng ống chân không, có thể trực tiếp ly giải bạch cầu giải phóng kali [2]. Tuy nhiên, nghiên cứu bệnh-chứng của Kellerman và cộng sự cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ kali trong huyết tương khi việc lấy máu tĩnh mạch được thực hiện bằng ống tiêm chân không so với ống tiêm, miễn là phương pháp vận chuyển mẫu đến phòng thí nghiệm

là tương tự nhau [8]. Trong trường hợp của chúng tôi, phương pháp hút chân không không được sử dụng để thu thập mẫu máu, nhưng chỉ vận chuyển bằng hệ thống ống khí nén đã khiến lượng kali tăng lên rõ rệt.

Một nguyên nhân khác gây tăng kali máu giả là bệnh lí di truyền hiếm gặp được gọi là tăng kali máu giả mang tính chất gia đình. Bệnh này là một rối loạn di truyền gen trội trên nhiễm sắc thể thường (16q23-ter) [7]. Tình trạng tăng kali giả trong bệnh lí này được đặc trưng bởi sự phóng thích kali từ hồng cầu, và phụ thuộc vào nhiệt độ, tình trạng này là do tính thấm kali của màng hồng cầu cao bất thường thông qua bơm $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ hoặc hệ thống dòng vận chuyển $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Cl}^-$ hoặc khuếch tán thụ động; tình trạng này không liên quan đến số lượng bạch cầu trong cơ thể và không liên quan đến phương thức vận chuyển mẫu.

Nghiên cứu bệnh chứng của Kellerman và cộng sự [8] và các báo cáo liên quan trường hợp các tình trạng tăng Kali máu giả với tình trạng bạch cầu cao được vận chuyển qua hệ thống khí nén đã được ghi nhận trong y văn [1]. Báo cáo ca lâm sàng của chúng tôi chỉ ra rằng hệ thống vận chuyển ống khí nén đã góp phần làm tăng đáng kể kết quả kali liên tiếp nhau khi vận chuyển mẫu bằng hệ thống tự động trên bệnh nhân có tình trạng tăng bạch cầu. Có vẻ như các kết quả tăng kali giả khi sử dụng hệ thống vận chuyển ống khí nén đặc biệt có khả năng xảy ra ở những bệnh nhân số lượng bạch cầu cao. Các nghiên cứu trước đây kiểm tra tác động của hệ thống vận chuyển ống khí nén đối với sự gia tăng giá trị kali huyết thanh ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu bình thường cho thấy không có bằng chứng nào về việc tăng kali có ý nghĩa lâm sàng [9]. Trong báo

cáo này, để chứng minh cho nghi ngờ tác động của hệ thống vận chuyển khí nén có thể gây vỡ bạch cầu trên bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng, chúng tôi thực hiện cùng lúc 2 mẫu xét nghiệm, cả hai mẫu đều được thu thập bằng phương pháp lấy mẫu tĩnh mạch với ống đựng mẫu chứa chất chống đông heparin, đảm bảo quy trình kỹ thuật, quy định hướng dẫn bảo quản mẫu thích hợp, và được vận chuyển đến phòng xét nghiệm ngay sau khi thu thập mẫu. Tuy nhiên, mẫu A được vận chuyển qua hệ thống ống khí nén trong khi mẫu B được giao thủ công đi bộ đến phòng xét nghiệm, 2 mẫu này cho các kết quả kali lần lượt là 10 mmol/L và 4,05 mmol/L. Các kết quả kali khác nhau được ghi nhận trong trường hợp của chúng tôi khi 2 mẫu được gửi đến phòng xét nghiệm bằng 2 phương pháp vận chuyển khác nhau gợi ý rõ ràng về tác động cơ học gây ly giải bạch cầu, nhất là trong các trường hợp bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính. Trong nghiên cứu hồi cứu của tác giả Guillaume Grzych và cộng sự [5] tổng số 18 mẫu được đưa vào phân tích, 9 mẫu được lấy từ các bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính và 9 mẫu không có bệnh lý huyết học ác tính. Ở 9 bệnh nhân không có ác tính về huyết học (số lượng bạch cầu trung bình, $20,4 \times 10^9/L$), giá trị kali trung bình là 5,4 mmol/L trong huyết tương và 4,5 mmol/L trong huyết thanh hoặc máu toàn phần. Ở 9 bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính (số lượng bạch cầu trung bình, $151,9 \times 10^9/L$; $p < 0,001$), giá trị kali trung bình là 7,7 mmol/L trong huyết tương và 4,3 mmol/L trong huyết thanh hoặc máu toàn phần (chênh lệch trung bình, 2,9 mmol/L; $p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng

mức tăng bạch cầu thậm chí ở mức độ nhẹ (tức là khoảng $15 \times 10^9/L$), có thể thường gặp trong thực hành lâm sàng, có thể liên quan đến sự thay đổi đáng kể của kali huyết tương. Nghiên cứu kết luận rằng nên tránh vận chuyển mẫu huyết tương bằng hệ thống khí nén ngay cả ở những bệnh nhân tăng bạch cầu nhẹ.

Hệ thống ống khí nén là phương pháp phổ biến để vận chuyển mẫu lấy máu đến phòng xét nghiệm. Các bệnh viện sử dụng hệ thống vận chuyển bằng ống khí nén nên xây dựng các chính sách liên quan đến những vật liệu nào phù hợp để vận chuyển qua các hệ thống này. Các chính sách này nên xem xét việc vận chuyển phù hợp dựa trên các khuyến nghị từ nhà sản xuất hệ thống cũng như các tài liệu đã xuất bản có thể phát hiện ra các vấn đề bất thường liên quan, cũng như ghi nhận vấn đề phát sinh sau khi sử dụng hệ thống vận chuyển mẫu tự động, như tình trạng tăng kali giả do vỡ bạch cầu khi vận chuyển bằng hệ thống này. Các bác sĩ lâm sàng nên lưu ý tăng kali máu giả là một vấn đề quan trọng tiềm tàng ở những bệnh nhân tăng bạch cầu hoặc tăng tiểu cầu. Việc nhận biết vấn đề này là cần thiết để ngăn ngừa hạ kali máu do điều trị không cần thiết tình trạng tăng kali máu do giá trị kali tăng cao giả tạo gây ra.

IV. KẾT LUẬN

Các bác sĩ lâm sàng nên nghi ngờ tăng kali máu giả ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng cao mà không có bằng chứng lâm sàng và thay đổi ECG tương ứng với nồng độ kali xét nghiệm tăng. Ở những bệnh nhân tăng bạch cầu cấp cứu ($>100 \times 10^9/L$),

chúng tôi khuyến nghị nên tránh vận chuyển các mẫu máu dùng để phân tích kali thông qua hệ thống vận chuyển ống khí nén. Ngoài ra, chúng tôi khuyến nghị nên liệt kê hệ thống vận chuyển khí nén là nguyên nhân quan trọng gây ra vấn đề này ở những bệnh nhân có tình trạng tăng bạch cầu nhất là trên bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chawla, N.R., J. Shapiro, and R.L. Sham,** Pneumatic tube "pseudo tumor lysis syndrome" in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*, 2009. 84(9): p. 613-4.
2. **Colussi, G.,** Pseudohyperkalemia in leukemias. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(2): p. 373.
3. **Cornes, M., et al.,** Order of blood draw: Opinion Paper by the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clin Chem Lab Med*, 2017. 55(1): p. 27-31.
4. **Don, B.R., et al.,** Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. *N Engl J Med*, 1990. 322(18): p. 1290-2.
5. **Grzych, G., et al.,** Pneumatic tube system transport and false hyperkalemia related to leukocytosis: a retrospective analysis. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2019. 77(3): p. 281-286.
6. **Hartmann RC, M.S.,** Relationship of platelets to serum potassium concentration [abstract]. *J Clin Invest*, 1955. 34: p. 934.
7. **Iolascon, A., et al.,** Familial pseudohyperkalemia maps to the same locus as dehydrated hereditary stomatocytosis (hereditary xerocytosis). *Blood*, 1999. 93(9): p. 3120-3.
8. **Kellerman, P.S. and J.M. Thornbery,** Pseudohyperkalemia due to pneumatic tube transport in a leukemic patient. *Am J Kidney Dis*, 2005. 46(4): p. 746-8.
9. **Keshgegian, A.A. and G.E. Bull,** Evaluation of a soft-handling computerized pneumatic tube specimen delivery system. Effects on analytical results and turnaround time. *Am J Clin Pathol*, 1992. 97(4): p. 535-40.
10. **Moore, D., P. Walker, and A. Ismail,** The alteration of serum potassium level during sample transit. *Practitioner*, 1989. 233(1465): p. 395-7.
11. **Sharratt, C.L., et al.,** EDTA sample contamination is common and often undetected, putting patients at unnecessary risk of harm. *Int J Clin Pract*, 2009. 63(8): p. 1259-62.

HỘI CHỨNG GIẢ U NÃO KHI ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG ATRA TRÊN BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP TIỀN TỬY BÀO: BÁO CÁO 1 CA LÂM SÀNG

Nguyễn Oanh Thùy Linh¹, Huỳnh Hữu Thân¹,
Nguyễn Ngọc Quế Anh¹, Trần Quốc Tuấn¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Báo cáo một trường hợp hội chứng giả u não (PC) hiếm gặp do axit All-trans retinoic (ATRA) ở một bệnh nhân bạch cầu cấp tiền tủy bào (APL) đang được điều trị tấn công.

Ca lâm sàng: Chúng tôi báo cáo một trường hợp PC hiếm gặp do ATRA ở một bệnh nhân APL nữ 17 tuổi đang được điều trị tấn công. Các triệu chứng được cải thiện khi ngừng ATRA và điều trị bằng glucocorticoid. Trong trường hợp này, trong giai đoạn củng cố ATRA tiếp tục được sử dụng lại với liều giảm một nửa mặc dù trước đó đã được chẩn đoán mắc PC và bệnh nhân được dùng acetazolamide để điều trị dự phòng PC. Kết quả sau điều trị củng cố bao gồm bốn chu kỳ (ATRA) giảm nửa liều và arsenic trioxide (ATO) cho thấy lui bệnh về sinh học phân tử mà không có triệu chứng thần kinh tái phát.

Bàn luận: ATRA được sử dụng với mục đích thúc đẩy các tế bào APL bước vào giai đoạn biệt hóa. Mặc dù ATRA là một loại thuốc dung nạp tốt nhưng một số bệnh nhân có thể gặp các biến chứng như khô da, hội chứng axit retinoic, tăng triglycerid máu, hội chứng Sweet, tăng bạch

cầu và hiếm gặp là viêm cơ, PC. Cơ chế bệnh sinh của PC do ATRA gây ra ít được hiểu rõ. PC được đặc trưng bởi các triệu chứng và dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ, bao gồm đau đầu, nhìn đôi và phù gai thị, với thành phần dịch não tủy (CSF) bình thường và các phát hiện hình ảnh não. Một số nghiên cứu trước đây báo cáo rằng PC xảy ra chủ yếu ở bệnh nhi, tuy nhiên vẫn có thể xảy ra ở người trưởng thành. Tử vong không được thấy trong bất kỳ trường hợp nào. Không có di chứng thần kinh. Cần phải có các đánh giá lâm sàng chặt chẽ để ngừng ATRA khi phát hiện nhiễm độc thần kinh và sử dụng lại ATRA vào đúng thời điểm để đạt được sự lui bệnh APL.

Kết luận: ATRA là thành phần thiết yếu trong điều trị APL. Mặc dù được coi là một loại thuốc tương đối an toàn, việc sử dụng ATRA có thể dẫn đến một số tác dụng phụ như hội chứng axit retinoic và não giả (PC). PC là một rối loạn hiếm gặp đặc trưng bởi triệu chứng thần kinh và là một chẩn đoán không nên bỏ sót khi nghi ngờ trên lâm sàng.

Từ khóa: Hội chứng giả u não, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, all trans retinoic acid

SUMMARY

ALL-TRANS RETINOIC ACID- INDUCED PSEUDOTUMOR CEREBRI DURING INDUCTION THERAPY FOR ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: A CASE REPORT

Objective: To report a rare case of All-trans retinoic acid (ATRA)-induced pseudotumor

¹Bệnh viện Truyền máu - Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Oanh Thùy
Linh

SĐT: 0987051621

Email: oanhthuylinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 18/9/2024

cerebri (PC) in a patient undergoing induction treatment for acute promyelocytic leukemia (APL).

Case Summary: We report a rare case of ATRA-induced PC in a 17-year-old woman undergoing induction treatment for APL. Symptoms improved with discontinuation of ATRA and treatment with glucocorticoid. In this case, ATRA with reducing half of the dose was continued despite the diagnosis of PC, and the patient was prescribed acetazolamide for prophylaxis PC. She then completed consolidation chemotherapy consisting of four cycles of (ATRA) and arsenic trioxide (ATO) without recrudescence neurologic symptoms.

Discussion: ATRA is used as differentiation therapy for APL. Even though, ATRA is a well-tolerated drug, some patients may develop complications like dry skin, retinoic acid syndrome, hypertriglyceridemia, sweet's syndrome, hyperleukocytosis, and rarely myositis, PC. The pathogenesis of ATRA-induced PC is less understood. PC is characterized by symptoms and signs of increased intracranial pressure, including headache, diplopia, and papilledema, with a normal cerebrospinal fluid (CSF) composition, and brain imaging findings. Several previous studies report, that PC is a complication of ATRA therapy occurring predominantly in pediatric patients usually within 2 weeks of initiation of treatment. Mortality was seen in none of the cases. There was no neurological sequela. This case highlights the possibility of PC while on therapy with ATRA even in the adult APL. A strong clinical judgment is necessary to stop ATRA at the onset of neurotoxicity and reinstitute ATRA at the right time to attain clinical remission.

Conclusion: ATRA is an essential component in the treatment of APL. Though

considered to be a relatively safe drug, use of ATRA can lead to several side effects such as retinoic acid syndrome and pseudotumor cerebri (PC). PC is a rare disorder characterized by neurologic. There was no neurological sequela.

Keywords: Pseudotumor cerebri, acute promyelocytic leukemia, all-trans retinoic acid

I. GIỚI THIỆU

Bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào (APL) là một rối loạn bệnh lý lâm sàng riêng biệt, chiếm 10% đến 15% các trường hợp mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Các đặc điểm độc đáo của APL đã được mô tả đầy đủ, bao gồm hình thái tế bào đặc trưng; sự chuyển vị tương hỗ giữa nhánh dài của nhiễm sắc thể 15 và 17, gây ra sự tái sắp xếp của 2 gen là gen thúc đẩy bệnh bạch cầu tiền tủy bào (PML) với gen thụ thể acid retinoic (RAR)- α , từ đó dẫn đến sự hình thành tổ hợp gen PML-RAR- α . Bệnh thường khởi phát ở người trẻ và gây ra những rối loạn đông máu nghiêm trọng với tỷ lệ xuất huyết dẫn đến tử vong sớm cao [9].

All-trans retinoic acid (ATRA), là một dẫn xuất của vitamin A, khi kết hợp với ATO có thể mang lại đáp ứng với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (CR) hơn 90% trong các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến bệnh nhân mắc APL [7]. Tuy nhiên, ATRA cũng có liên quan đến một số tác dụng phụ, bao gồm các vấn đề về da (khô, bong tróc, ngứa và nhạy cảm với ánh nắng), tăng men gan có thể phục hồi, suy giáp và đau đầu. Ít phổ biến hơn, ATRA có liên quan đến nhồi máu não và nhồi máu cơ tim, lắng đọng giác mạc thứ phát do tăng canxi máu, loét bìu, hội chứng Sweet, hoại thư Fournier, hội chứng biệt hóa APL và hội chứng giả u não (PC) [5], [10].

PC được đặc trưng bởi các triệu chứng và dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ, bao gồm đau đầu, nhìn đôi và phù gai thị, với thành phần dịch não tủy bình thường và hình ảnh học của não bình thường (Bảng 1). Biểu hiện phù gai thị, mặc dù là triệu chứng phổ biến của PC, nhưng không phải là tiêu chí thiết yếu để

chẩn đoán bệnh này [2]. Cơ chế bệnh sinh chính xác của PC do ATRA gây ra vẫn chưa được xác định rõ ràng. Một số nghiên cứu trước đây báo cáo rằng PC là một biến chứng của liệu pháp ATRA xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân nhi, thường trong vòng 2 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị [11].

Bảng 1: Tiêu chuẩn Dandy hiệu chỉnh trong chẩn đoán hội chứng giả u não [2]

(1) Nếu xuất hiện các triệu chứng cơ năng và thực thể, chúng chỉ có thể phản ánh tình trạng tăng áp lực nội sọ toàn thể hoặc phù gai thị. Các triệu chứng phổ biến nhất phản ánh tăng áp nội sọ là đau đầu, tiếng ồn nội sọ theo mạch đập và nhìn đôi. Các triệu chứng phản ánh phù gai thị bao gồm che khuất thị giác thoáng qua và mất thị giác ngoại biên.
(2) Áp lực nội sọ cao phải được ghi nhận lại khi bệnh nhân nằm ở tư thế nằm nghiêng. Áp lực mở dịch não tủy vùng thắt lưng lớn hơn 250 mm H ₂ O là dấu hiệu của rối loạn này. Các kết quả đo từ 200 mm đến 250 mm H ₂ O không mang tính chẩn đoán.
(3) Dịch não tủy phải bình thường. Không được có bằng chứng về tăng bạch cầu, tế bào không điển hình hoặc hạ đường huyết và nồng độ protein dịch não tủy phải ở mức bình thường.
(4) Không được có bằng chứng về tổn thương não úng thủy, khối choán chỗ, tổn thương cấu trúc hoặc bất thường mạch máu trên MRI hoặc CT cân quang đối với bệnh nhân điển hình trên chụp MRI; và MRI tĩnh mạch đối với bệnh nhân không điển hình. Huyết khối xoang tĩnh mạch (VST) hiếm gặp ở những bệnh nhân điển hình (phụ nữ béo phì trong độ tuổi sinh đẻ). Vì vậy, CT là đủ mặc dù nó không thể phát hiện VST. Tỷ lệ mắc VST và các tổn thương mạch máu khác tăng đáng kể ở những bệnh nhân không điển hình. MRI cho thấy đảm bảo khả năng phát hiện cao hơn các rối loạn phân biệt này.
(5) Không thể xác định được nguyên nhân nào khác của giả u não. MRI: chụp cộng hưởng từ; CT: chụp cắt lớp vi tính; VST: Huyết khối xoang tĩnh mạch não

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 17 tuổi xuất hiện nhiều vết bầm rải rác toàn thân, kèm chảy máu chân răng rỉ rả. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cho thấy Hb 7.0 g/dL, số lượng bạch cầu là $4,3 \times 10^9/L$ (25% tế bào lympho, 2% bạch cầu đơn nhân, 60% tế bào đa nhân trung tính phân đoạn, 10% promyelocyte bất thường và 2% tế bào non)

và số lượng tiểu cầu là $21 \times 10^9/L$. Các xét nghiệm khác như điện giải và transaminase gan, lactate dehydrogenase huyết thanh bình thường, thời gian đông máu ngoại sinh PT là 11,1 giây, thời gian đông máu nội sinh aPTT là 28,3 giây, fibrinogen là 5,20 g/L trong giới hạn bình thường và D-dimer tăng (7,53 $\mu\text{g/mL}$).

Phết máu ngoại vi cho thấy một số tế bào non với bào tương chứa các hạt thô màu đỏ tím và Auer, nhân tách đôi, hạt nhân rõ và chất nhiễm sắc mịn phù hợp với promyelocyte bất thường. Chọc hút tủy xương làm tủy đồ cho thấy lan tỏa promyelocyte bất thường 90%. Phân tích nhiễm sắc thể đồ cho thấy sự chuyển vị nhiễm sắc thể đặc trưng t(15;17); phân tích FISH và RT-PCR đã xác nhận sự hiện diện của tái sắp xếp gen PML-RAR α . Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào nhóm nguy cơ trung gian.

Bệnh nhân bắt đầu hóa trị liệu tấn công với phác đồ tấn công ATO (liều 0,15 mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch, 5 ngày/tuần trong 5 tuần) kết hợp với ATRA (45 mg/m² mỗi ngày, uống). Vào ngày thứ 13 của hóa trị liệu, bệnh nhân bắt đầu xuất hiện triệu chứng đau đầu từng cơn ở vùng chẩm, nhìn đôi, kèm theo cảm giác buồn nôn và nôn.

Khám lâm sàng ghi nhận dấu hiệu liệt dây thần kinh số VI bên phải, không có bất thường liên quan các dây thần kinh khác. Bệnh nhân được khám với bác sĩ chuyên khoa mắt cho thấy đồng tử 2 bên 2,5mm, soi đáy mắt ghi nhận phù gai thị hai bên nhưng không xuất huyết võng mạc. Kết quả xét nghiệm số lượng tiểu cầu và chức năng đông máu của bệnh nhân đã hồi phục về bình thường, chúng tôi tiến hành chọc dò dịch não tủy cho thấy kết quả sinh hóa và tế bào học bình thường. Hình ảnh cộng hưởng từ của não cho thấy phù nhẹ gai thị 2 bên, không tổn thương nhu mô não, không tổn thương hóc mắt. Bệnh nhân được tiến hành hội chẩn

giữa chuyên khoa Nội thần kinh và Huyết học, chẩn đoán Hội chứng giả u não do ATRA được thiết lập. ATRA sau đó được ngưng sử dụng từ ngày 17 của hóa trị liệu, bệnh nhân được sử dụng Methylprednisolone 1g tiêm mạch trong 3 ngày, sau đó chuyển sang uống Methylprednisolone 16mg 2 viên/ngày trong 7 ngày. ATO vẫn được tiếp tục sử dụng đơn độc để điều trị bệnh lý APL. Trong 10 ngày tiếp theo, các triệu chứng về thần kinh và mắt của bệnh nhân cải thiện hoàn toàn. Giai đoạn đánh giá sau tấn công ghi nhận huyết học hồi phục vào ngày 29 của hóa trị liệu, tủy đồ lui bệnh. Giai đoạn điều trị củng cố, sau khi hội chẩn bệnh viện, cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích, bệnh nhân tiếp tục thử thách lại với ATRA giảm 1/2 liều (25 mg/m²/ngày) và ATO; cùng với đó là điều trị dự phòng hội chứng giả u não bằng Acetazolamide 250 mg 1 viên x 2 lần/ ngày, điều này được khuyến cáo bởi các báo cáo ca riêng lẻ trên thế giới. Sau điều trị củng cố, bệnh nhân không xuất hiện lại các triệu chứng thần kinh nào, kiểm tra tủy đồ lui bệnh, RQ-PCR không phát hiện tổ hợp gen PML-RAR- α . Bệnh nhân không có chỉ định điều trị duy trì do thuộc nhóm nguy cơ trung gian. Hiện tại bệnh nhân vẫn đạt được lui bệnh hoàn toàn trên lâm sàng và phân tử sau 18 tháng theo dõi.

III. BÀN LUẬN

Với những đặc điểm lâm sàng như triệu chứng đau đầu, buồn nôn, nhìn đôi, phù gai thị, liệt dây thần kinh VI, xét nghiệm DNT bình thường khi kiểm tra sinh hóa và tế bào

học, và chụp MRI chỉ ghi nhận phù nhẹ gai thị, phù hợp để thiết lập chẩn đoán Hội chứng giả u não (PC) ở bệnh nhân của chúng tôi. Hội chứng giả u não (PC) là một rối loạn hiếm gặp với tỷ lệ mắc hàng năm khoảng 1 trường hợp trên 100.000 người, nhưng chủ yếu ảnh hưởng đến phụ nữ béo phì trong độ tuổi sinh đẻ. Bệnh này thường gặp các triệu chứng như đau đầu, buồn nôn và nôn, cũng như ù tai dạng mạch đập và nhìn đôi. Nếu không được điều trị, có thể gây phù gai thị, dẫn đến teo quang tiền triển và mù lòa [4]. Mặc dù nguyên nhân chính xác của PC vẫn chưa rõ ràng, một số lý thuyết đã được đề xuất như tăng sản xuất dịch não tủy, tăng lưu lượng máu đến mô não và tăng sức cản dòng chảy tĩnh mạch [1]. Một số tình trạng bệnh lý hay một số loại thuốc có liên quan ngẫu nhiên đến PC, bao gồm thuốc tránh thai, các loại kháng sinh khác nhau... Ngoài ra, mối liên hệ chặt chẽ đã được xác định với việc sử dụng hormone tăng trưởng, tetracycline và các hợp chất liên quan cũng như các dẫn xuất vitamin A, trong đó có ATRA [4].

Cho tới nay vẫn không rõ ATRA gây ra PC như thế nào. Một giả thuyết cho rằng retinoids làm tăng sản xuất dịch não tủy và cũng làm thay đổi thành phần lipid của đám rối màng mạch và nhung mao màng nhện, phá vỡ hệ thống vận chuyển bình thường và cản trở sự hấp thu của CSF [8]. Liều ATRA dung nạp tối đa ở người lớn là 150 mg/m²/ngày và 45–60 mg/m²/ngày đối với trẻ em, nhưng PC đã xảy ra ở liều thấp hơn nhiều ở cả hai nhóm. ATRA bị oxy hóa bởi hệ thống cytochrome P-450 bao gồm các

đồng phân CYP2C8, CYP2C9 và CYP3A4. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế hoặc được chuyển hóa bởi hệ thống này, trong đó đáng chú ý nhất là thuốc chống nấm triazole, có thể dẫn đến gia tăng nồng độ ATRA độc hại [3].

Một báo cáo tổng hợp 23 ca APL có biến chứng giả u não do ATRA cho thấy, các triệu chứng thần kinh xuất hiện ở 22 bệnh nhân, trong đó tất cả đều biểu hiện đau đầu, 11 bệnh nhân (50%) nhìn đôi (thường bị liệt dây thần kinh sọ VI) và 7 bệnh nhân có (32%) buồn nôn và nôn. Những triệu chứng ít phổ biến hơn dẫn đến chẩn đoán PC là mờ mắt (23%), nhạy cảm với ánh sáng (9%), ù tai (5%) và lác mắt (5%). Phù gai thị là một phát hiện thường gặp trong tất cả trong 23 trường hợp được mô tả khi khám võng mạc [4].

Thời gian trung bình để chẩn đoán PC sau khi bắt đầu điều trị ATRA là 14 ngày (khoảng giới hạn 7 ngày - 10 tháng), tương tự như bệnh nhân của chúng tôi, triệu chứng bắt đầu xuất hiện sau 13 ngày sử dụng ATRA. Cũng trong bài này, PC được ghi nhận thường xảy ra nhất trong quá trình điều trị tấn công (n = 18, 78%) nhưng cũng có thể xảy ra trong giai đoạn củng cố (n = 3, 13%) và điều trị duy trì (n = 8, 35%) [4].

Giả u não do ATRA là một biến chứng rất hiếm gặp, do đó cho tới nay không có hướng dẫn cụ thể nào cho việc xử trí khi xảy ra biến chứng, chủ yếu là các thông tin từ các báo cáo ca lẻ tẻ hoặc tổng hợp loạt ca. Trong phần lớn các báo cáo ca, điều trị chính là ngưng ATRA và thường bắt đầu lại sau khi các triệu chứng đã được giải quyết, và

thường ở liều thấp hơn. Một số ít trường hợp vẫn tiếp tục ATRA dù đã được chẩn đoán PC, hoặc vẫn giữ nguyên liều khi khởi động lại ATRA. Các liệu pháp điều trị khác đã được sử dụng bao gồm corticosteroid, acetazolamide, mannitol, glycerin, topiramate hoặc chọc dò tủy sống giải áp. Các triệu chứng thần kinh thường mất đi trong thời gian trung bình 7 ngày (khoảng: 1/2 ngày đến 25 tuần) sau khi ngừng ATRA [4],[6].

Ngừng ATRA và sử dụng lại sau đó với việc giảm liều và sử dụng acetazolamide dự phòng trước khi tái sử dụng ATRA là những chiến lược bổ sung mà các bác sĩ lâm sàng đã sử dụng trong bối cảnh điều trị PC do ATRA qua các báo cáo. Tuy nhiên thông tin về hiệu quả điều trị qua các báo cáo đều rất ít để có thể cho thấy tính ưu việt của bất kỳ cách tiếp cận cụ thể nào.

Nhìn lại, bệnh nhân của chúng tôi dường như không có các yếu tố nguy cơ đối với PC: trẻ tuổi, không béo phì và sử dụng đồng thời bất kỳ thuốc nào khác có nguy cơ gây PC. Triệu chứng của bệnh nhân cải thiện một phần sau 48h ngưng thuốc ATRA và cải thiện hoàn toàn sau khi được sử dụng phối hợp thêm Corticosteroid liều cao trong 3 ngày. Chiến lược điều trị giảm liều ATRA và dự phòng với acetazolamide trong giai đoạn củng cố đã tỏ ra có hiệu quả, bệnh nhân không xuất hiện lại PC và kết quả điều trị APL cho thấy lui bệnh về sinh học phân tử, dù bệnh nhân không được sử dụng đủ liều ATRA, một phần có lẽ do bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung gian.

IV. KẾT LUẬN

ATRA là một thành phần thiết yếu trong điều trị APL. Mặc dù được coi là một loại thuốc tương đối an toàn, việc sử dụng ATRA có thể dẫn đến một số tác dụng phụ như hội chứng acid retinoic và hội chứng giả u não. Hội chứng giả u não do ATRA là một rối loạn thần kinh hiếm gặp, không để lại di chứng thần kinh nếu được phát hiện kịp thời và xử trí đúng lúc; thường gặp ở bệnh nhi trong 2 tuần sau khi điều trị tấn công với ATRA, tuy nhiên vẫn có thể gặp ở người trưởng thành. Do đó khi có các triệu chứng liên quan thần kinh xảy ra trên bệnh nhân APL điều trị với ATRA, bên cạnh việc chẩn đoán bệnh lý ác tính liên quan thần kinh, cũng không thể bỏ qua biến chứng hiếm gặp này, với các tiêu chuẩn chẩn đoán đã được công bố. Cần phải có đánh giá lâm sàng đúng lúc để ngừng ATRA khi bắt đầu có triệu chứng thần kinh và sử dụng lại ATRA vào đúng thời điểm với liều lượng hợp lý để đạt được sự lui bệnh hoàn toàn bên cạnh việc tránh PC tái lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bateman G. A., Stevens S. A., Stimpson J.** (2009), "A mathematical model of idiopathic intracranial hypertension incorporating increased arterial inflow and variable venous outflow collapsibility". *J Neurosurg*, 110 (3), pp. 446-56.
2. **Friedman D. I., Jacobson D. M.** (2002), "Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension". *Neurology*, 59 (10), pp. 1492-5.

3. **Guirgis M. F., Lueder G. T.** (2003), "Intracranial hypertension secondary to all-trans retinoic acid treatment for leukemia: diagnosis and management". *J aapos*, 7 (6), pp. 432-4.
4. **Holmes D., Vishnu P., Dorer R. K., Aboulafia D. M.** (2012), "All-Trans Retinoic Acid-Induced Pseudotumor Cerebri during Induction Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia: A Case Report and Literature Review". *Case Rep Oncol Med*, 2012, pp. 313057.
5. **Jeddi R., Kacem K., Ben Neji H., Mnif S., Gouider E., et al.** (2008), "Predictive factors of all-trans-retinoic acid related complications during induction therapy for acute promyelocytic leukemia". *Hematology*, 13 (3), pp. 142-6.
6. **Naderi S., Nukala S., Marruenda F., Kudarvalli P., Koduri P. R.** (1999), "Pseudotumour cerebri in acute promyelocytic leukemia: improvement despite continued ATRA therapy". *Ann Hematol*, 78 (7), pp. 333-4.
7. **Ortaboz D., Çetin M. S., Cömert B., Eşkazan A. E.** (2023), "ATRA+ATO combination in APL - A commentary on "evolving of treatment paradigms and challenges in acute promyelocytic leukaemia: A real-world analysis of 1105 patients over the last three decades" by Teng-Fei et al". *Transl Oncol*, 29, pp. 101620.
8. **Spector R. H., Carlisle J.** (1984), "Pseudotumor cerebri caused by a synthetic vitamin A preparation". *Neurology*, 34 (11), pp. 1509-11.
9. **Stone R. M., Mayer R. J.** (1990), "The unique aspects of acute promyelocytic leukemia". *Journal of Clinical Oncology*, 8 (11), pp. 1913-1921.
10. **Vanier K. L., Mattiussi A. J., Johnston D. L.** (2003), "Interaction of all-trans-retinoic acid with fluconazole in acute promyelocytic leukemia". *J Pediatr Hematol Oncol*, 25 (5), pp. 403-4.
11. **Visani G., Bontempo G., Manfroi S., Pazzaglia A., D'Alessandro R., et al.** (1996), "All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri in a young adult with acute promyelocytic leukemia: a possible disease association". *Haematologica*, 81 (2), pp. 152-4.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP BỆNH BẠCH CẦU CẤP KHÔNG BIỆT HÓA Ở TRẺ EM

Lê Thị Vũ My¹, Nguyễn Ngọc Sang²,
Nguyễn Phương Liên², Phan Thị Xinh^{1,2}, Huỳnh Nghĩa^{1,2}

TÓM TẮT.

Bạch cầu cấp không biệt hóa (AUL: Acute undifferentiated leukemia) là một phân loại hiếm gặp trong bệnh bạch cầu cấp với định nghĩa là thiếu các dấu ấn miễn dịch và bất thường sinh học phân tử đặc hiệu cho dòng. Người bệnh (NB) AUL có kết cục xấu và hiện tại vẫn chưa có sự thống nhất trong lựa chọn phác đồ điều trị. Điều này tạo nên một thách thức lớn cho các bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý AUL. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày ca bệnh mô tả một bệnh nhi nam với biểu hiện bệnh ban đầu là đau khớp, bị chẩn đoán nhầm thành viêm khớp thiếu niên. Tuy nhiên, sau đó NB được chẩn đoán xác định là AUL và đạt đáp ứng tốt với phác đồ FRALLE 2000 B2.

Từ khóa: bạch cầu cấp không biệt hóa, báo cáo trường hợp bệnh, phác đồ FRALLE 2000 B2.

SUMMARY

REPORT OF A CASE OF ACUTE UNDIFFERENTIATED LEUKEMIA IN CHILDREN

Acute undifferentiated leukemia (AUL) is a rare subtype of acute leukemia that lacks lineage-

specific immunological markers or molecular biological abnormalities. Patients with AUL have poor outcomes and there is currently no consensus on treatment regimen selection. This is a great challenge for clinicians in diagnosing and treating AUL. In this article, we present a case of a male pediatric patient with initial symptoms of arthralgia, which was initially misdiagnosed as juvenile arthritis. However, the patient was later diagnosed with AUL and showed a good response to the FRALLE 2000 B2 regimen.

Keywords: acute undifferentiated leukemia, case report, FRALLE 2000 B2 regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây có nhiều tiến bộ đáng kể trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh lý bạch cầu cấp, tuy nhiên vẫn còn khoảng 4% trường hợp bệnh không thể xác định được là bạch cầu cấp dòng tủy (AML: Acute myeloid leukemia) hay bạch cầu cấp dòng lympho (ALL: Acute lymphoblastic leukemia), những trường hợp này được phân loại là bạch cầu cấp không xác định dòng (ALAL: Acute Leukemia of Ambiguous Lineage) [1]. Dựa trên các bất thường di truyền và kiểu hình miễn dịch, ALAL được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO: World Health Organization) phân loại thành nhiều dưới nhóm với các tiên lượng khác nhau, trong đó gồm hai phân nhóm là bạch cầu cấp kiểu hình hỗn hợp (MPAL: Mixed - Phenotype Acute Leukemia) và AUL [2]. Khác với MPAL, AUL không biểu hiện dấu ấn miễn

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Nghĩa

Điện thoại: 0918449119

Email: nghiahoathuphuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

dịch đặc hiệu cho dòng tủy hay dòng lympho. AUL có tiên lượng xấu với thời gian sống còn toàn bộ (OS: Overall survival) trung bình là 9 tháng, thấp hơn nhiều so với ALL và AML. Đây là bệnh lý hiếm gặp với tỉ lệ mắc bệnh hằng năm trong một báo cáo gần đây là $1,34/10^6$ dân và độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 74 tuổi [3]. Hiện nay vẫn chưa có hướng dẫn điều trị thống nhất cho bệnh lý này. Trong bài báo này, chúng tôi xin báo cáo một trường hợp bệnh AUL hiếm gặp ở trẻ em với những khó khăn trong quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP BỆNH

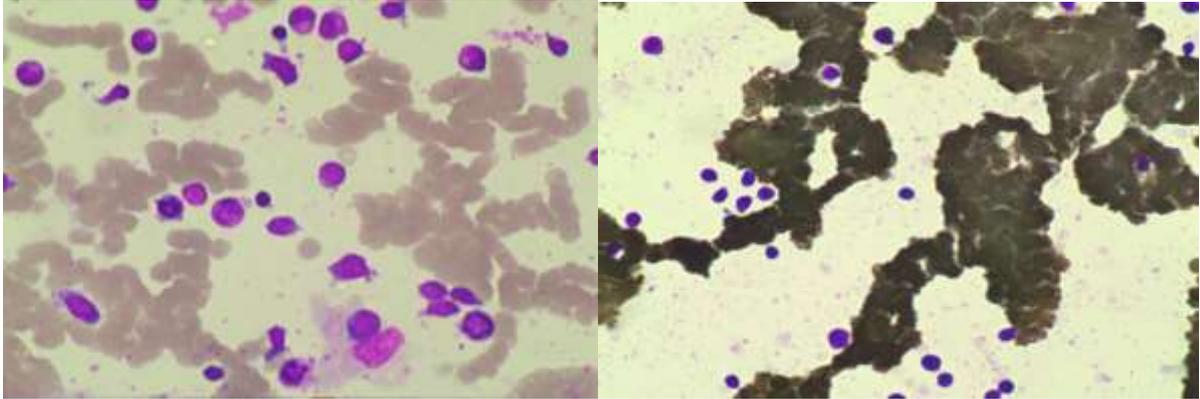
NB nam, 15 tuổi đến khám tại bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH) với triệu chứng sưng đau các khớp. Bệnh khởi phát 9 tháng trước với sưng đau các khớp nhỏ (các khớp bàn ngón, gian đốt ngón gần, gian đốt xa) ở bàn tay và bàn chân sau đó là các khớp vừa (khớp cổ tay, khuỷu, cổ chân và gối), đối xứng hai bên. Đồng thời, NB hạn chế vận động các khớp kèm sưng to, biến dạng đốt gần ngón 3 tay phải. Sưng đau khớp ban đầu có đáp ứng một phần với thuốc kháng viêm không steroid nhưng sau đó không cải thiện, sưng đau khớp tái đi tái lại. 2 tháng trước, NB được chẩn đoán viêm khớp thiếu niên thể đa khớp với RF(-), antiCCP (-), ASO(-), ANA(-) tại bệnh viện địa phương và được điều trị với methylprednisolone 20mg/ngày. Tuy nhiên, các triệu chứng không được cải thiện, methylprednisolone được ngưng sau 3 tuần sử dụng. Khoảng 1 tháng trước, NB xuất hiện triệu chứng sốt, dao động $38^{\circ}\text{C} - 38,5^{\circ}\text{C}$, 2 - 3 cử trong ngày và các dòng tế bào máu bắt đầu giảm dần. Do đó, NB được chuyển đến BV TMHH để tiếp tục chẩn đoán và điều trị.

Khám lâm sàng NB tại thời điểm nhập viện ghi nhận da niêm mạc hồng nhạt, không dấu hiệu xuất huyết. Đốt gần ngón 3 tay phải sưng to, biến dạng. Nhiều hạch cổ hai bên, hình bầu dục, kích thước nhỏ, còn di động, không đau. Lách to độ 1, bờ dưới gan dưới bờ sườn 2 cm.

Công thức máu ngoại biên cho thấy giảm hai dòng tế bào máu với hemoglobin 7,9 g/dL, tiểu cầu $268 \times 10^9/\text{L}$, bạch cầu $2,62 \times 10^9/\text{L}$, bạch cầu trung tính $0,01 \times 10^9/\text{L}$. Phết máu ngoại biên hiện diện 10% tế bào non (blast). Siêu âm bụng ghi nhận gan to (trái: 8,9 cm, phải: 15,6 cm), lách to (13,9 cm); Siêu âm phần mềm phát hiện nhiều hạch cổ 2 bên (nhóm I, II, III, IV, V), hạch lớn nhất kích thước khoảng $1,3 \times 0,8 \times 0,3$ cm, còn cấu trúc rón hạch, không tăng sinh mạch máu, giới hạn bờ viền rõ; Chụp cộng hưởng từ bàn tay phải kết luận viêm đa khớp bàn ngón tay 1, 2, 3, 4, 5 kèm viêm dày màng hoạt dịch bao quanh gân gấp và khớp gian đốt ngón 3. Xét nghiệm tế bào học tủy xương kết luận bạch cầu cấp hướng dòng lympho với 90% tế bào blast có kích thước $12 - 16 \mu\text{m}$, tỉ lệ nhân/nguyên sinh chất khoảng 5/1, nhân tròn, nhiễm sắc chất mịn, có hạt nhân, nguyên sinh chất kiềm trung bình, bào tương không hạt, peroxidase âm tính. Dấu ấn miễn dịch tủy xương ghi nhận quần thể blast chiếm khoảng 40% tủy với kiểu hình: $\text{CD45}^{\text{Inter-Bright}}\text{CD34}^+\text{TdT}^{\pm}\text{CD38}^+\text{HLA-DR}^+\text{CD10}^-\text{CD7}^+\text{CD33}^{\pm}\text{cyCD3}^-\text{CD117}^-\text{MPO}^-$ (Hình 2). Kết quả công thức bộ nhiễm sắc thể tủy xương của NB: $47,\text{XY},\text{del}(9)(\text{q}22),\text{t}(10;11)(\text{p}13;\text{q}22),\text{del}(12)(\text{p}12),+22[4]/47,\text{idem},\text{add}(6)(\text{p}25)[6]/47,\text{idem},\text{add}(11)(\text{q}25)[5]/46,\text{XY}[5]$. Xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) không phát hiện tái sắp xếp 11q23. Sử dụng phương pháp RT - PCR không phát hiện được các tổ

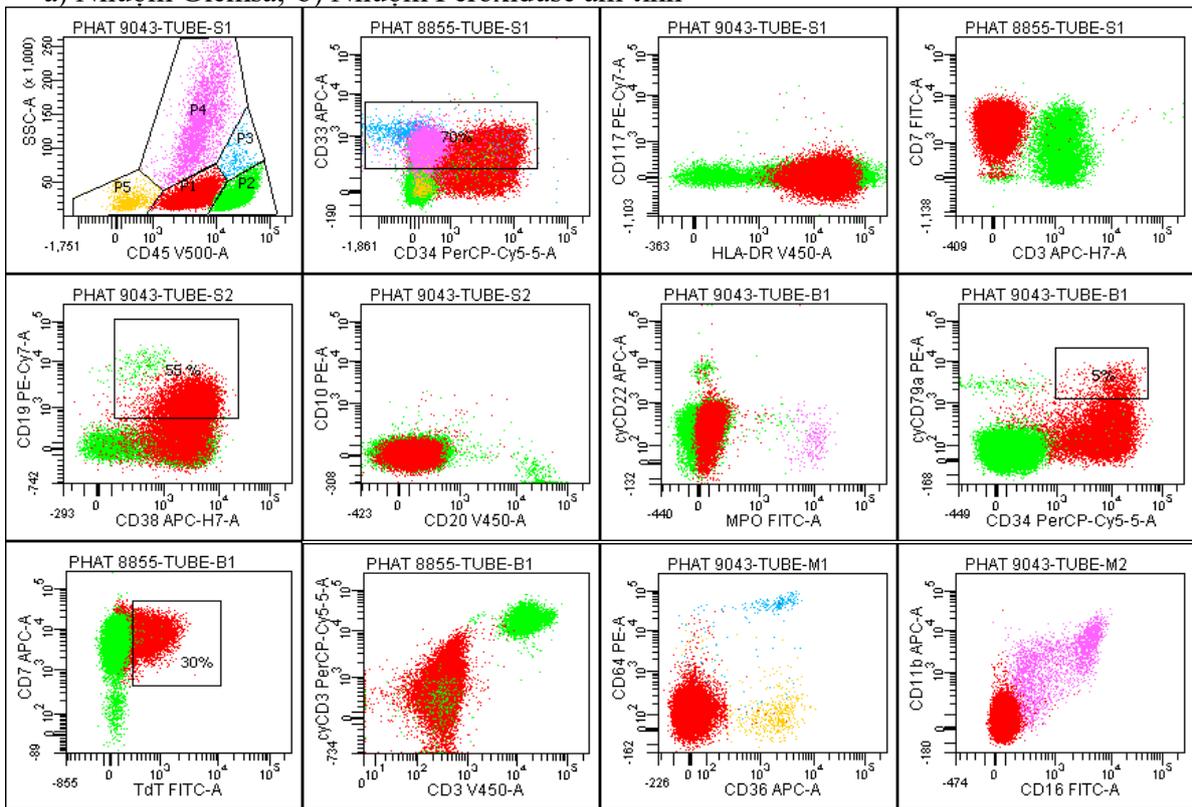
hợp gen đặc trưng của AML (AML1/ETO, PML/ RARA, CBFβ/ MYH1.1, MLL/ AF9) hay ALL (TEL/AML1, BCR/ABL,

E2A/PBX1, MLL/AF4). Ngoài ra, mô bệnh học hạch cổ được thực hiện cho kết quả hạch tăng sản xoang.



Hình 7: Hình ảnh blast trong tủy xương

a) Nhuộm Giemsa; b) Nhuộm Peroxidase âm tính



Hình 8: Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy xương ghi nhận 5 quần thể

P1 (màu đỏ # 40%): Quần thể tế bào bất thường. P2 (màu xanh lá # 52%): Quần thể tế bào lympho trưởng thành. P3 (màu xanh dương # 0.5%): Quần thể tế bào mono

trưởng thành. P4 (màu hồng # 6.5%): Quần thể bạch cầu hạt trưởng thành. P5 (màu vàng # 1%): Hồng cầu và mảnh vỡ.

Chẩn đoán AUL được nghĩ đến khi quần thể blast không biểu hiện các dấu ấn miễn dịch hay bất thường sinh học phân tử đặc hiệu cho dòng tủy, lympho B hay lympho T. Sau khi kết hợp các dữ liệu lâm sàng, tế bào học, giải phẫu bệnh, dấu ấn miễn dịch và di truyền sinh học phân tử, NB được chẩn đoán xác định là AUL và hóa trị theo phác đồ FRALLE 2000 B2.

Trong giai đoạn tấn công, NB nhạy corticoid khi không còn hiện diện blast trong phết máu ngoại biên ở ngày 8 và nhạy hóa trị liệu khi số lượng blast trong tủy xương ở ngày 21 là 3%. Ở ngày 45 của giai đoạn tấn công, huyết đồ NB hồi phục, mật độ tế bào tủy xương bình thường với 2% blast, đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy xương không phát hiện quần thể blast có kiểu hình giống với lúc chẩn đoán, công thức nhiễm sắc thể tủy xương là 46,XY [20]. Do đó, NB được đánh giá đạt lui bệnh hoàn toàn (CR: complete response) với bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD: Minimal residual disease) âm tính sau giai đoạn tấn công. NB được tiếp tục hóa trị theo phác đồ FRALLE 2000 B2, hiện hoàn tất giai đoạn trung gian và đang duy trì đáp ứng điều trị tốt với lâm sàng ổn, huyết đồ trong giới hạn bình thường, tủy đồ blast < 5%, MRD lần gần nhất thực hiện sau giai đoạn củng cố âm tính. Trong quá trình điều trị, NB gặp một số biến chứng như sốt giảm bạch cầu hạt, tăng men gan do thuốc. Những biến chứng này đáp ứng tốt với kháng sinh, kháng nấm tĩnh mạch và thuốc hạ men gan.

IV. BÀN LUẬN

AUL và MPAL là hai phân loại dưới nhóm của ALAL thất bại trong việc biệt hóa thành một dòng tế bào tạo máu duy nhất. Các tiêu chí về kiểu hình miễn dịch để thiết lập chẩn đoán AUL tương đối nhất quán theo

thời gian và được định nghĩa là không biểu hiện của các dấu hiệu đặc trưng của dòng. Ở NB được báo cáo, quần thể blast không biểu hiện các dấu ấn đặc trưng cho dòng tủy như MPO hay các dấu ấn biệt hóa của bạch cầu đơn nhân (CD11c, CD14, CD64). Tuy nhiên, sự vắng mặt các dấu ấn đặc trưng cho dòng tủy kể trên có thể gặp trong trường hợp AML có độ biệt hóa tối thiểu. Trong các dấu ấn liên quan đến dòng tủy khác như CD13, CD33, CD117, NB chỉ biểu hiện CD33, do đó, NB không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán AML có độ biệt hóa tối thiểu theo WHO [2]. Đồng thời, NB cũng không biểu hiện các dấu ấn đặc trưng cho dòng lympho T như CD3 hay cyCD3. Đối với dòng lympho B, NB chỉ biểu hiện CD19(+) yếu khi so với quần thể tế bào lympho B trưởng thành bình thường (Hình 2). Trong trường hợp này, theo tiêu chuẩn của WHO, chẩn đoán dòng lympho B cần thêm sự biểu hiện mạnh của ít nhất 2 trong 3 dấu ấn gồm: CD79a, cyCD22 hoặc CD10 [2]. Tuy nhiên, NB chỉ có 5% quần thể blast dương tính mạnh với cyCD79a, do đó chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho B không được đặt ra trên NB này. Kiểu hình miễn dịch của quần thể blast trong AUL thường biểu hiện các dấu ấn non như CD34, HLA-DR, CD38 hay TdT, điều này tương tự đặc điểm quần thể blast của NB. Việc sử dụng corticoid là nguyên nhân gây mất các dấu ấn đặc hiệu dòng ít được nghĩ đến do corticoid liều cao được ghi nhận làm giảm các dấu ấn non như CD34, CD10 và TdT hơn là ảnh hưởng đến những dấu ấn đặc hiệu dòng. Ngoài ra, NB cũng không có bất thường tế bào hay các đột biến gen nào đặc trưng cho dòng. Vì vậy, dựa vào các đặc điểm của kiểu hình miễn dịch và di truyền phân tử, NB được chẩn đoán AUL theo phân loại của WHO phiên bản thứ 5 [2].

Về tiên lượng bệnh, dựa trên dữ liệu lớn nhất về AUL từng được công bố của Ayman Qasrawi và cộng sự cho thấy tuổi là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng trong AUL khi OS trung vị càng giảm khi tuổi càng tăng. Ở người lớn, khi so sánh với các trường hợp AML và ALL được chẩn đoán cùng thời điểm, AUL có tiên lượng xấu nhất khi OS trung vị là 9 tháng so với 27 tháng ở ALL và 13 tháng ở AML. Ngược lại, ở trẻ em, OS 3 năm của AUL là 85%, thấp hơn 91% ở ALL nhưng cao hơn 67% ở AML. Tuy nhiên, ở trẻ em, nhóm 10 - 17 tuổi như trong trường hợp bệnh của chúng tôi có tiên lượng kém hơn khi OS 3 năm là 76%, thấp hơn nhóm trẻ < 10 tuổi là 82% [3].

Do sự hiếm gặp của AUL nên hiện tại AUL vẫn chưa có hướng dẫn điều trị rõ ràng. Trong hầu hết các nghiên cứu trên nhóm ALAL ở trẻ em, phác đồ hóa trị liệu đa tác nhân tương tự ALL được ưu tiên hơn là phác đồ AML. Một nghiên cứu hồi cứu đa quốc gia trên 233 bệnh nhi ALAL cho thấy thời gian sống không biến cố (EFS: Event free survival) 5 năm ở nhóm điều trị theo phác đồ ALL ($80\% \pm 4\%$) cao hơn so với nhóm điều trị phác đồ AML ($36\% \pm 7,2\%$) và nhóm kết hợp hai phác đồ ($50\% \pm 12\%$). Đặc biệt, khi xét nhóm ALAL có CD19(+), phác đồ ALL có hiệu quả vượt trội khi EFS 5 năm là $83\% \pm 5,3\%$ so với phác đồ AML ($0\% \pm 0\%$) và phác đồ phối hợp ($28\% \pm 14\%$). Trong nghiên cứu này, phác đồ AML chỉ được ưu tiên trong một số ít trường hợp ALAL CD19(-) và không có các đặc điểm khác của dòng lympho kèm theo [4]. Ngược lại, ở người lớn, phác đồ điều trị AML hay ALL đều có thể được chấp nhận [3]. NB của chúng tôi có biểu hiện CD19(+) nên phác đồ

điều trị theo ALL ở trẻ em là FRALLE 2000 được lựa chọn, đồng thời NB được phân nhóm B2 do tiên lượng xấu của AUL cũng như độ tuổi và bộ nhiễm sắc thể phức tạp.

Đối với ALAL, người ta thấy rằng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài ở những NB đạt lui bệnh sau khi hóa trị sẽ giúp cải thiện sống còn dài hạn [5]. Tuy nhiên, trong báo cáo ca bệnh gần đây trên 10 trường hợp AUL trải qua ghép tế bào gốc cho kết cục khá ảm đạm với tỉ lệ tái phát cao. Kết quả cho thấy tại thời điểm một năm sau ghép, OS chỉ đạt 37,5% và tỉ lệ tái phát lên tới 53,3%. Các yếu tố như bất thường nhiễm sắc thể và đáp ứng bệnh tại thời điểm trước ghép ảnh hưởng đến kết cục ghép của NB AUL [4]. Do đó, việc lựa chọn ghép tế bào gốc nên được cá nhân hóa dựa vào độ tuổi, bệnh nền, bất thường tế bào, phân tử kèm theo, đáp ứng và MRD sau hóa trị cũng như người cho tế bào gốc phù hợp [6]. NB của chúng tôi đạt CR sau hóa trị tấn công với MRD âm tính, không tìm được người cho phù hợp nên được tiếp tục hóa trị theo phác đồ FRALLE 2000 B2 và hiện cho đáp ứng tốt.

Gần đây, có các phương pháp điều trị AUL cũng đang được thử nghiệm và cho kết quả khả quan. Đối với những NB lớn tuổi, nhiều bệnh kèm, không thể trải qua hóa trị cường độ cao có thể cân nhắc những thử nghiệm hóa trị liều thấp như các tác nhân giảm methyl hóa (azacitidine), thuốc ức chế BCL2 (venetoclax), cytarabine hoặc vincristine và corticoid [6]. Gần đây, một NB AUL được báo cáo có đột biến IDH1, thất bại trong hóa trị ban đầu nhưng đáp ứng với phương pháp điều trị trúng đích (ivosidenib) [7].

V. KẾT LUẬN

AUL là một phân loại hiếm gặp trong bệnh lý bạch cầu cấp, chẩn đoán khó và chưa có hướng dẫn điều trị chính thức. Nghĩ đến chẩn đoán AUL khi NB không có bất thường đặc trưng cho dòng tủy hay lympho trên dấu ấn miễn dịch hay sinh học phân tử. Phác đồ FRALLE 2000 theo nhóm B2 bước đầu cho thấy đáp ứng tốt trong ca bệnh AUL trẻ em mà chúng tôi báo cáo. Cần theo dõi thêm để xác định đáp ứng lâu dài trên NB này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **van den Ancker W, Terwijn M, Westers TM, et al.** Acute leukemias of ambiguous lineage: diagnostic consequences of the WHO2008 classification. *Leukemia*. Jul 2010; 24(7): 1392-6. doi:10.1038/leu.2010.119
2. **Khoury JD, Solary E, Abla O, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. Jul 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
3. **Qasrawi A, Gomes V, Chacko CA, et al.** Acute undifferentiated leukemia: data on incidence and outcomes from a large population-based database. *Leuk Res*. Feb 2020;89: 106301. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106301
4. **Kurosawa S, Toya T, Kishida Y, et al.** Outcome of patients with acute undifferentiated leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. Dec 2018;59(12):3006-3009. doi:10.1080/10428194.2018.1441410
5. **Huang J, Zhou J, Xiao M, et al.** The association of complex genetic background with the prognosis of acute leukemia with ambiguous lineage. *Sci Rep*. Dec 21 2021;11(1):24290. doi:10.1038/s41598-021-03709-7
6. **Patel SS, Weinberg OK.** Diagnostic workup of acute leukemias of ambiguous lineage. *Am J Hematol*. Jun 2020;95(6):718-722. doi:10.1002/ajh.25771
7. **Zhong L, Jiang T, Wang X, et al.** Molecular Complete Remission Following Ivosidenib in a Patient With an Acute Undifferentiated Leukemia. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(1): 6-10. doi:10.21203/rs.3.rs-1374944/v1

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ BRENTUXIMAB VEDOTIN PHỐI HỢP HOÁ TRỊ CỨU VỚT TRÊN BỆNH NHÂN U LYMPHO HODGKIN TÁI PHÁT KHÁNG TRỊ

Trần Thanh Tùng¹, Hoàng Thị Thuý Hà¹, Vy Thế Hà,
Lê Bảo Ngọc¹, Phan Nguyễn Vũ Linh¹, Huỳnh Tuyết Ngọc¹,
Bùi Thị Hồng Hạnh¹, Hoàng Trần Đức Hồng²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ hoá trị cứu vớt có brentuximab vedotin trên bệnh nhân u lympho hodgkin tái phát kháng trị tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân u lympho hodgkin tái phát kháng trị điều trị bằng phác đồ có brentuximab vedotin sau đó ghép hoặc không ghép tế bào gốc tự thân tại Khoa Huyết Học - Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 4/2018 đến tháng 7/2024. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Từ tháng 4/2018 đến tháng 7/2024 tại khoa Huyết Học - bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi ghi nhận 21 bệnh nhân vào nghiên cứu, trong đó 12 trường hợp kháng trị nguyên phát và 9 trường hợp tái phát. Trung vị theo dõi 30 tháng. 20/21 bệnh nhân hoá trị phác đồ brentuximab vedotin - bendamustin, 1 bệnh nhân đơn trị với brentuximab vendotin. Tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn 76,2%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 81%. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 2 năm ước tính

73%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ chưa đạt đến. Tác dụng phụ gặp phải thường độ thấp và kiểm soát tốt.

Kết luận: Phác đồ cứu vớt có brentuximab vedotin đạt hiệu quả cao trên bệnh nhân u lympho hodgkin tái phát kháng trị và tác dụng phụ có thể kiểm soát.

Từ khóa: U Lympho Hodgkin, brentuximab vedotin.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF SALVAGE THERAPY WITH BRENTUXIMAB VEDOTIN IN TREATMENT OF RELAPSED AND REFRACTORY HODGKIN LYMPHOMA

Objective: Evaluate the effectiveness of salvage therapy with brentuximab vedotin in treatment of relapsed and refractory (RR) Hodgkin lymphoma (HL) patients at Cho Ray hospital.

Subjects and Methods: Subjects: Adult patients with RR HL, were treated by chemotherapy with brentuximab vedotin then autologous stem cell transplantation or not at Department of Hematology - Cho Ray Hospital from April 2018 to July 2024. Methods: Descriptive and observational study.

Results: During the period from April 2018 to July 2024, at the Department of Hematology - Cho Ray Hospital, we had 21 cases in our study, of which 12 cases were primary refractory and 9

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Đại học Tân Tạo

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thuý Hà
SĐT: 0908456307

Email: thuyhado@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

relapsed. Median of follow-up was 30 months. 20/21 patients had brentuximab vedotin-bendamustin (BVB) and only 1 treated with BV monotherapy. Complete response rate was 76.2%, overall response rate was 81%. 2-years Progressive Free Survival (PFS) rate estimated 73%. Median PFS and OS were not reached. Adverse events were all low grade and well controlled.

Conclusion: The salvage therapy with brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma was highly active with a manageable toxicity profile.

Keywords: Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho Hodgkin (ULH) là nhóm bệnh ác tính của tổ chức lympho, có nguồn gốc từ tế bào B, với đặc trưng là sự hiện diện của tế bào tăng sinh (tế bào Reed - Sternberg và các biến thể của nó) trên nền các tế bào phản ứng. ULH chiếm khoảng 10% trong tổng số u lympho và 0.6% tổng số bệnh ung thư. Tỷ lệ khỏi bệnh cao sau phác đồ điều trị đầu tiên với tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) tại thời điểm 5 năm là 88,9% (1). Tuy nhiên, tái phát gặp trong ở 10-15% BN ULH giai đoạn sớm có yếu tố nguy cơ tốt và khoảng 15-30% BN ULH giai đoạn tiến triển. Khoảng 10-15% không đạt đáp ứng với điều trị bước 1 hoặc tiến triển sau khi đạt lui bệnh một phần (2). Phương pháp điều trị chuẩn bệnh tái phát hoặc kháng trị là hóa trị liệu cứu vớt, sau đó ghép tế bào gốc tự thân, có thể đạt đáp ứng ở khoảng 50% bệnh nhân. Tuy nhiên, để đưa bệnh nhân vào ghép tế bào gốc, các phác đồ hoá trị cứu vớt kinh điển như ICE, DHAP... để bệnh nhân đạt lui bệnh với tỷ lệ khá thấp (3,4). Những bệnh nhân tái phát hoặc tiến triển trong vòng 1 năm sau ghép tế bào gốc tự

thân tiên lượng rất kém với thời gian sống thêm toàn bộ ước lượng khoảng 1,2 năm (5).

Tế bào Reed-Sternberg ác tính được đặc trưng bởi sự biểu hiện của CD30 và là mục tiêu lý tưởng cho liệu pháp kháng thể đơn dòng (6). Brentuximab vedotin là một liên hợp kháng thể-thuốc (ADC) chống CD30 và thuốc monomethyl auristatin (MMAE) thông qua cầu nối dipeptid. Cầu nối giúp cho thuốc hòa màng các tế bào mang thụ thể CD30 trên bề mặt và phóng thích MMAE làm phá vỡ mạng lưới vi ống làm cho tế bào dừng lại ở pha G2/M và chết theo chương trình. Brentuximab vedotin được NCCN đưa vào lựa chọn điều trị bước 1 kết hợp với AVD đối với bệnh nhân u lympho Hodgkin thể cổ điển giai đoạn III/IV và là lựa chọn điều trị cứu vớt trong trường hợp tái phát/kháng trị, giúp bệnh nhân có thể đạt lui bệnh để ghép tế bào gốc nếu đủ điều kiện ghép hoặc đạt được lui bệnh lâu dài sau ghép và trên bệnh nhân không phù hợp ghép (7,8).

Brentuximab vedotin hiện đã được sử dụng tại bệnh viện Chợ Rẫy để điều trị u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi có CD30 dương tính. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu “đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ Brentuximab vedotin phối hợp hoá trị cứu vớt trên bệnh nhân u lympho Hodgkin tái phát kháng trị”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

❖ **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân u lympho Hodgkin tái phát kháng trị điều trị bằng phác đồ brentuximab vedotin phối hợp hoá trị cứu vớt tại Khoa Huyết Học - Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 4/2018 đến tháng 7/2024.

❖ **Phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

❖ **Tiêu chuẩn chọn mẫu:**

- Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên, chẩn đoán xác định ULK (theo WHO 2016)⁽⁹⁾ tái phát/kháng trị.

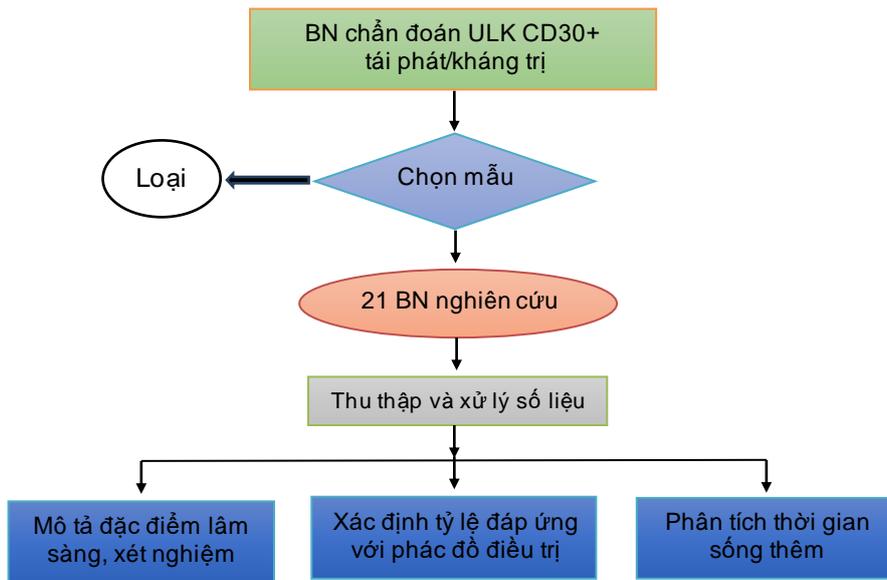
- Điều trị với phác đồ có brentuximab vendotin.

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ:** Hồ sơ không đủ thông tin, dữ liệu thông tin về lâm sàng, giải phẫu bệnh.

❖ **Chọn mẫu:** lấy trọn mẫu.

❖ **Các bước tiến hành:**

Hồi cứu bệnh án những bệnh nhân được chẩn đoán ULK tái phát/kháng trị có chức năng gan thận ổn định, điều trị cứu vớt với phác đồ có brentuximab vendotin.



Phác đồ điều trị: Brentuximab vendotin liều 1,8 mg/kg ngày 1 chu kì 21 ngày (phác đồ đơn trị) hoặc kết hợp bendamustin liều 90 mg/m² ngày 1,2 chu kì 21 ngày (phác đồ BVB) x 6 chu kì, sau đó bệnh nhân phù hợp ghép tế bào gốc sẽ được đưa vào ghép, bệnh nhân sau ghép hoặc không phù hợp ghép tiếp tục điều trị duy trì với brentuximab vendotin cho tới 16 chu kì hoặc khi bệnh tiến triển.

Thu thập số liệu lâm sàng, sinh học và việc điều trị, dựa vào hồi cứu hồ sơ bệnh án theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu. Các tiêu chí khảo sát gồm: đặc điểm dịch tễ: tuổi, giới, bệnh kèm theo; đặc điểm lâm sàng, sinh học: triệu chứng, vị trí tổn thương u lympho, giải phẫu bệnh, chỉ số tiên lượng; đặc điểm điều trị và đáp ứng điều trị: phác đồ điều trị,

đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn Lugano⁽¹⁰⁾, tái phát, tử vong.

Đánh giá đáp ứng: (1) lui bệnh hoàn toàn; (2) lui bệnh một phần; (3) bệnh ổn định; (4) bệnh tiến triển.

Theo dõi: Tác dụng phụ (viêm thần kinh, giảm bạch cầu hạt, tiêu chảy, rash da, ngứa, mệt, buồn nôn và nôn...). Làm xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận trước mỗi chu kì hoá trị. Chụp CT- scan ngực bụng cản quang hoặc PET CT mỗi 4 chu kì.

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, đáp ứng; tính trị số trung bình, độ lệch chuẩn các biến tuổi, thời gian theo dõi; Đánh giá thời gian và tỉ lệ sống

thêm bệnh không tiến triển (tính từ thời điểm sinh thiết bệnh phẩm làm chẩn đoán đến lúc bệnh tái phát hoặc tiến triển) và sống thêm toàn bộ (tính từ thời điểm sinh thiết bệnh phẩm làm chẩn đoán đến lúc tử vong do mọi nguyên nhân) sử dụng phương pháp phân tích Kaplan – Meier.

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Từ tháng 4/2018 đến tháng 7/2024, chúng tôi ghi nhận 21 trường hợp vào nghiên cứu. Trung vị tuổi 27 tuổi (nhỏ tuổi nhất 16 tuổi, lớn tuổi nhất 65 tuổi); đa số bệnh nhân ở lứa tuổi 20-40 (15 bệnh nhân chiếm 71,4%), có 2 bệnh nhân > 60 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ tương đương nhau 11/10 bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu (n=21)

Tiêu chí	Đặc điểm	n (%)
Tái phát/ kháng trị	Tái phát	8 (38,1%)
	Kháng trị nguyên phát	12 (57,1%)
	Kháng trị sau tái phát	1 (4,8%)
Giai đoạn	II	5 (23,8%)
	III	3 (14,3%)
	IV	13 (61,9%)
Triệu chứng B	Có	9 (42,9%)
	Không	12 (57,1%)
Bulky	Có	9(42,9%)
	Không	12 (57,1%)
Phác đồ điều trị trước	1 phác đồ	14 (66,7%)
	2 phác đồ	5 (23,8%)
	≥ 3 phác đồ	2 (9,5%)
Giải phẫu bệnh (phân loại theo WHO 2016)	Cổ điển thể xơ nốt	6 (28,5%)
	Cổ điển thể hỗn hợp	13 (61,9%)
	Cổ điển thể thể giàu lympho bào	1 (4,8%)
	Cổ điển thể thể nghèo lympho bào	1 (4,8%)

Số bệnh nhân kháng trị nguyên phát khá cao là 15 (57,1%), đa số bệnh nhân kháng trị với phác đồ bước 1 ABVD có hoặc không có xạ kèm theo. Có 2 bệnh nhân đã trải qua trên 3 phác đồ điều trị trước. Không có bệnh nhân nào được ghép tế bào gốc trước đó.

Đa số bệnh nhân tái phát ở giai đoạn tiến triển (giai đoạn IV 61,9%), gần nửa bệnh nhân có triệu chứng B và u Bulky. Đa số bệnh nhân chẩn đoán ULH thể hỗn hợp tế bào (61,9%)

3.2. Phác đồ điều trị cứu vớt và kết quả

Bảng 2. Phác đồ điều trị cứu vớt

Phác đồ	Số bệnh nhân (tỷ lệ%)
Brentuximab đơn trị (BV)	1 (4,8%)
Brentuximab + bendamustin (BVB)	20 (95,2%)
BVB + ghép tế bào gốc	9 (42,9%)
Duy trì BV	4 (19,0%)

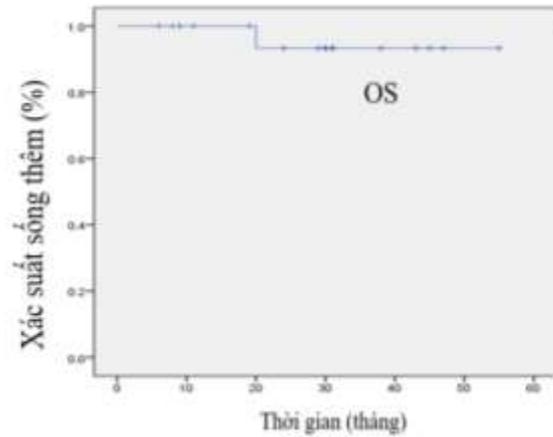
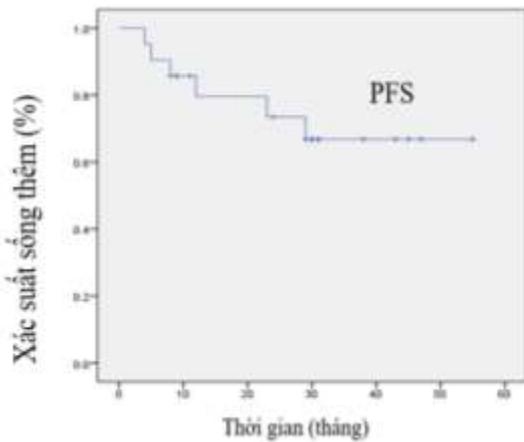
Đa số bệnh nhân được điều trị với phác đồ BVB (20/21 bệnh nhân), chỉ 1 BN điều trị BV đơn trị (do đã hoá trị 4 phác đồ trước đó). 9 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn được ghép tế bào gốc và 3 ca hiện đang duy trì sau

ghép. 1 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn từ chối ghép tế bào gốc; 2 bệnh nhân không tách được tế bào gốc, trong đó 1 ca tiếp tục duy trì BV. Số bệnh nhân không ghép hoặc duy trì chỉ theo dõi sau điều trị brentuximab.

Bảng 3. Kết quả đáp ứng sau hoá trị cứu vớt

Kết quả	Số bệnh nhân (tỷ lệ %)
Lui bệnh hoàn toàn	16 (76,2%)
Lui bệnh một phần	1 (4,8%)
Tiến triển/ kháng trị/tử vong	4 (19,0%)

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 76,2%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 81%, 4 bệnh nhân tiến triển/kháng trị (trong đó 1 ca tử vong, 3 ca chuyển điều trị bước tiếp theo), 1 bệnh nhân đạt lui bệnh một phần.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ

Với trung vị theo dõi 30 tháng, xác suất PFS tại 2 năm ước tính 73%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: 41,6 tháng ± 4,6 tháng. Xác suất OS tại 2 năm ước tính là 93,3%. Thời gian sống thêm toàn bộ là 52,6 tháng ± 2,2 tháng. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ chưa đạt đến.

Bảng 4. Tác dụng phụ (n=21)

Tác dụng phụ	Số bệnh nhân (tỷ lệ%)
Viêm thần kinh ngoại biên	7 (33,3%)
Ngứa da/ ban da	8 (38,1%)
Nôn/buồn nôn	3 (14,2%)
Thiếu máu	3 (14,2%)
Giảm bạch cầu hạt	3 (14,2%)
Phản ứng tiêm truyền	5 (23,8%)
Tiêu chảy	3 (14,2%)
Nhiễm trùng	3 (14,2%)

(Tác dụng phụ gặp > 10% bệnh nhân)

Nghiên cứu chúng tôi thống kê tác dụng phụ gặp ở tất cả các grade trong chu kỳ hoá trị (không tính tác dụng phụ gặp phải của ghép tế bào gốc). Tác dụng phụ gặp nhiều nhất là bệnh nhân có sang thương da, ngứa da 38%. Viêm thần kinh ngoại biên gặp ở 33% bệnh nhân. Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt thấp 14,2% và ở mức độ nhẹ grade 1-2. 23,8% bệnh nhân có phản ứng viêm truyền (đa số sốt nhẹ thường ở chu kỳ đầu). Tỷ lệ nhiễm trùng 14,2% và gặp ở số bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung vị 27 tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất 16 tuổi, lớn tuổi nhất 65 tuổi, 71% bệnh nhân ở lứa tuổi trẻ 20-40 tuổi, tỷ lệ nam/nữ tương đương nhau. Kết quả trên phù hợp với nghiên cứu của La Casce và Younes trên bệnh nhân tái phát kháng trị, tuổi bệnh nhân gặp ở lứa tuổi trẻ^(7,8) và tỷ lệ bệnh tái phát kháng trị gặp ở 2 giới tương tự nhau.

Đa số bệnh nhân bệnh xếp giai đoạn IV (13/21 bệnh nhân, 61,9%) theo phân loại của Lugano, có triệu chứng B 42,9%; giai đoạn IV là một trong 3 yếu tố nguy cơ xấu theo thang điểm IPS-3 tiên lượng bệnh ULH giai đoạn tiến triển (bên cạnh nồng độ hemoglobin <10,5 g/l và tuổi trên 45)⁽¹¹⁾. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn IV và có u Bulky trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao (u Bulky 42,9%) so với nghiên cứu của LaCasce (giai đoạn IV: 27,3%, u Bulky: 9,1%)⁽⁷⁾ mặc dù tỷ lệ bệnh nhân kháng trị nguyên phát là tương đương nhau. Sự khác biệt ở trên có khả năng bệnh nhân nước ta chẩn đoán và quyết định điều trị cứu vớt chậm trễ hơn và nghiên cứu của chúng tôi là

dữ liệu đời thực, không phải thử nghiệm lâm sàng như nghiên cứu của LaCasce và cộng sự⁽⁷⁾.

Tất cả bệnh nhân đã được điều trị bằng phác ABVD trước đó, đây là phác đồ đầu tay của ULH thể cổ điển. Phác đồ brentuximab vedotin được lựa chọn là phác đồ hàng hai ở 14 trường hợp (66,7%) và là phác đồ hàng ba ở 5 trường hợp (23,8%), hàng 4 ở 2 bệnh nhân (9,5%) trong mẫu nghiên cứu, phù hợp với hướng dẫn điều trị^(2,12).

Đa số bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học thể xơ nốt (61,9%), đây là thể bệnh thường gặp nhất của ULH.

4.2. Về phác đồ điều trị cứu vớt và kết quả

Chúng tôi lựa chọn phác đồ cứu vớt cho bệnh nhân ULH kháng trị nguyên phát hoặc tái phát là phác đồ BVD, sau khi hoá trị cứu vớt, bệnh nhân phù hợp ghép tế bào gốc sẽ được đưa vào chương trình ghép, bệnh nhân không phù hợp ghép hoặc không thu thập được tế bào gốc sẽ tiếp tục điều trị duy trì nếu bệnh nhân đủ điều kiện kinh tế. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân được điều trị với phác đồ BVB (20/21 bệnh nhân), 1 BN điều trị BV đơn trị do bệnh nhân này đã hoá trị rất nhiều phác đồ trước đó. 9 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn được ghép tế bào gốc (42,9%) và 3 ca hiện đang duy trì sau ghép. 1 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn từ chối ghép tế bào gốc; 2 bệnh nhân không tách được tế bào gốc, trong đó 1 ca tiếp tục duy trì BV. Có thể thấy, theo y văn, bệnh nhân ULH kháng trị nguyên phát hoặc tái phát được điều trị cứu vớt thì chỉ khoảng một nửa số bệnh nhân phù hợp ghép được đưa vào ghép, 50% còn lại không đạt được lui bệnh để đi tiếp liệu trình ghép^(3,4). Điều trị BV như liệu pháp bắc cầu, giúp bệnh nhân đạt lui bệnh trước ghép. Trong nghiên cứu

của LaCasce, 40/55 bệnh nhân được ghép tế bào gốc tự thân sau điều trị BVB (7). Trong số 21 bệnh nhân của chúng tôi, có 9 ca đã ghép tế bào gốc, 3 ca đã tách tế bào và chờ ghép, 1 trường hợp từ chối ghép, 6 ca không đạt mục tiêu (trong đó 4 ca tiến triển/kháng trị, 2 ca tách tế bào gốc không đủ). Đây là một kết quả đáng khích lệ, đặc biệt đối với nhóm bệnh kháng trị nguyên phát trước đây gần như không có cơ hội ghép tế bào gốc do không đạt lui bệnh sau hoá trị thông thường.

Tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn sau hoá trị cứu vớt (hoá trị có BV ± ghép tế bào gốc) của nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đạt 76,2%; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 81%, 4 bệnh nhân kháng trị trong đó có 1 bệnh nhân tử vong, 1 bệnh nhân lui bệnh một phần hiện đang duy trì BV. Kết quả cho thấy phác đồ này có hiệu quả cao, phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. LaCasce và cộng sự nghiên cứu trên 55 bệnh nhân ULH tái phát kháng trị điều trị brentuximab vedotin - bendamustin, có 92,5% bệnh nhân đạt lui bệnh, trong đó 73,6% đạt CR (7). Younes và cộng sự nghiên cứu trên 102 bệnh nhân ULH tái phát kháng trị sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị brentuximab vedotin - bendamustin, có 75% bệnh nhân đạt lui bệnh, trong đó 34% đạt CR (8).

Với trung vị theo dõi 30 tháng, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 2 năm ước tính 73%. Theo tác giả La Casce, với thời gian theo dõi 20,9 tháng, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 2 năm đạt gần 70% (7). Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ chưa đạt đến. Những kết quả trên rất khả quan đối với nhóm bệnh nhân ULH tái phát/kháng trị. Hy vọng, với thời gian và số lượng bệnh nhân có khả năng tiếp cận thuốc nhiều hơn, những

nghiên cứu tiếp theo của chúng tôi hứa hẹn có nhiều kết quả tích cực.

Về tác dụng phụ của hoá trị brentuximab, chúng tôi thống kê tác dụng phụ gặp ở tất cả các grade trong chu kỳ hoá trị và báo cáo tác dụng phụ gặp trên 10% bệnh nhân. Tác dụng phụ gặp nhiều nhất là bệnh nhân có sang thương da, ngứa da 38% và tỷ lệ này cao hơn các báo cáo trên thế giới (khoảng 15%) (7). Chúng tôi cũng nhận thấy những biến chứng trên da do tác dụng phụ của bendamustin phù hợp những báo cáo trước đây. Tỷ lệ viêm thần kinh ngoại biên gặp ở 33% bệnh nhân và các bệnh nhân đều hồi phục sau hoá trị. Kết quả tương đồng những báo cáo khác (7,8). Giảm bạch cầu hạt ít gặp 14,2% và ở mức độ nhẹ grade 1-2. 23,8% bệnh nhân có phản ứng tiêm truyền (đa số sốt nhẹ thường ở chu kỳ đầu). Kết quả ày tương tự các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ULH điều trị với BV (7,8). Tuy nhiên, nhiễm trùng gặp ở 14,2% số bệnh nhân và là trường hợp có giảm bạch cầu hạt. Do vậy kiểm soát và dự phòng giảm bạch cầu hạt trên bệnh nhân hoá trị BVB là một vấn đề cần quan tâm đặc biệt. Chúng tôi không dự phòng giảm bạch cầu hạt với pegfilgrastim do phác đồ BVB hoặc BV đơn trị không phải là phác đồ nguy cơ cao giảm bạch cầu hạt. Các tác dụng phụ đều ở độ thấp và kiểm soát được, không có trường hợp nào phải ngưng điều trị do tác dụng phụ.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 21 bệnh nhân u lympho Hodgkin tái phát kháng trị được điều trị cứu vớt bằng phác đồ có brentuximab vedotin tại khoa Huyết Học - bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 4/2018 đến tháng 7/2024, chúng tôi đưa ra kết luận phác đồ cứu vớt có brentuximab vedotin đạt hiệu quả cao trên bệnh nhân ULH tái phát kháng trị, giúp đạt

được lui bệnh để đưa bệnh nhân vào ghép tế bào gốc tạo máu tự thân nhằm duy trì lui bệnh lâu dài. Các tác dụng phụ của hoá trị có BV đều ở mức độ nhẹ và kiểm soát được. Đây là nghiên cứu bước đầu, vì vậy cần tiến hành các nghiên cứu lớn hơn để đánh giá toàn diện hơn hiệu quả của phác đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **SEER Program 2024, Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma.** National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
2. **Eichenauer DA, et al.** Hodgkin's lymphoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol. 2014; 25(Suppl. 3):iii70–75.
3. **Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al.** Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. Ann Oncol. 2005;16:625- 633.
4. **Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al.** Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12:1065-1072.
5. **Horning S, Fanale M, deVos S, et al.** Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. Ann Oncol. 2008; 19:118 (abstr).
6. **Matsumoto K, Terakawa M, Miura K, et al.** Extremely rapid and intense induction of apoptosis in human eosinophils by anti-CD30 antibody treatment in vitro. J Immunol. 2004;172:2186-2193.
7. **LaCasce Ann S., et al.** Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018; 132(1): 40-48.
8. **Younes A, et al.** Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012; 30(18):2183-9.
9. **Steven H, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.
10. **Cheson BD et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32, (27), 3059-68.
11. **Diefenbach CS, et al.** Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol. 2015;171:530-538
12. **NCCN guidelines 2024.** Hodgkin lymphoma. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf

CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HÀNH VI TỰ CHĂM SÓC CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ HUYẾT HỌC HÓA TRỊ

Nguyễn Thị Ngọc Minh¹, Suzanne Monivong Cheanh Beaupha¹,
Ling-Chun Tsai², Lê Thị Phương Thảo¹, Nguyễn Hồ Thủy Vy¹,
Nguyễn Thị Nhung¹, Trần Thị Thủy¹, Huỳnh Thị Phương Hoanh¹,
Nguyễn Thị Tuyền¹, Lê Thị Hội¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Hóa trị là phương pháp điều trị ung thư hiện đang được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên, một số tế bào bình thường sẽ bị tác động bởi hóa trị, có thể gây ra các tác dụng phụ. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng bệnh nhân thực hành tự chăm sóc sẽ giảm bớt các triệu chứng căng thẳng như mệt mỏi, buồn nôn và nôn cũng như học cách đối phó với tác động của ung thư và việc điều trị. Tuy nhiên, ít nghiên cứu được thực hiện để kiểm tra mối liên quan giữa hỗ trợ xã hội, niềm tin vào năng lực bản thân và hành vi tự chăm sóc ở bệnh nhân hóa trị.

Mục tiêu: Xác định các yếu tố liên quan đến hành vi tự chăm sóc của bệnh nhân hóa trị.

Đối tượng - phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả tương quan được thực hiện trên 242 bệnh nhân nội trú và ngoại trú với các bệnh ác tính huyết học nhận hóa trị tĩnh mạch tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy. Nghiên cứu sử dụng bộ câu hỏi tự điền có cấu trúc để thu thập dữ liệu, dựa trên công cụ được phát triển tại Khoa Ngoại trú của Trung tâm Ung thư ở thành

phố Chonburi, Thái Lan. Để kiểm tra giả thuyết và so sánh trung bình giữa các nhóm, nghiên cứu áp dụng phân tích phương sai (ANOVA) và các phân tích hậu định. Hệ số tương quan Pearson được sử dụng để đo lường tương quan tuyến tính giữa hai biến số, bên cạnh hồi quy tuyến tính đa biến để xác định các yếu tố có thể dự đoán hành vi tự chăm sóc.

Kết quả: Đa phần bệnh nhân có hành vi tự chăm sóc tốt khi được hóa trị. Kết quả cho thấy nếu kiến thức về thực hành tự chăm sóc tăng một đơn vị thì thực hành tự chăm sóc tăng 0,66. Hỗ trợ xã hội, nhóm tuổi dự đoán 45,9% thực hành.

Kết luận: Nghiên cứu đã xác định các yếu tố chính ảnh hưởng đến hành vi tự chăm sóc của bệnh nhân khi họ hóa trị, cung cấp những hiểu biết có giá trị cho việc phát triển các can thiệp và chiến lược giáo dục mục tiêu trong nhóm đối tượng này.

SUMMARY

FACTORS RELATED TO SELF-CARE BEHAVIORS OF CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY TREATMENT

Background: Chemotherapy is a cancer treatment that is widely accepted. Nonetheless, some healthy cells will be adversely affected by chemotherapy, which might result in unfavourable side effects. Studies have shown that patients who practice self-care will lessen symptoms of distress such exhaustion, nausea,

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Trường đại học Meiho

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Minh
SĐT: 0903588082

Email: ngocminhdbt@gmail.com@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

and vomiting as well as learn to cope with the effects of cancer and its treatment. However, little research has been done to examine the relationship between social support, self-efficacy, and self-care behaviours among chemotherapy patients.

Objective: The primary aim was to determine factors related to self-care behaviors of cancer patients receiving chemotherapy treatment.

Methods: This study employed a cross-sectional design with a descriptive and correlational approach. A self-developed questionnaire was used, which drew inspiration from a previous study conducted in Thailand, in which that instrument was established and developed at the Out-Patient Department of the Cancer Center in Chonburi City, Thailand in Thai language. To test hypotheses and compare means between groups, ANOVA, and post-hoc tests were utilised. Pearson's correlation coefficient was employed to measure the linear correlation between two variables, besides the multiple linear regression to figure out which factors can predict self-care behavior.

Results: Participants exhibited a quite good proportion of satisfactory self-care behavior when they were treated with chemotherapy. The result indicated when self-care knowledge increased one unit, self-care behavior increased by 0.66. Social support, age group predicted 45.9% of the variance in self-care behavior.

Conclusions: The study identified key factors influencing patients' self-care behavior when they were treated with chemotherapy, providing valuable insights for developing targeted interventions and educational strategies in this population.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hóa trị là một trong những liệu pháp điều

trị ung thư được sử dụng phổ biến hiện nay [5]. Mục tiêu của hóa trị là ngăn chặn hoặc làm chậm sự phát triển của các tế bào ung thư, khiến chúng không thể phát triển và phân chia nhanh chóng. Tuy nhiên, một số tế bào bình thường cũng sẽ bị tác động bởi hóa trị, chẳng hạn như tế bào lớp lót đường tiêu hóa, tế bào tủy xương và nang lông, có thể gây ra các tác dụng phụ và thường xảy ra khi người bệnh ở nhà [1, 10]. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng người bệnh hóa trị có khả năng tự chăm sóc bản thân sẽ giảm bớt phần nào sự lo lắng, mệt mỏi, buồn nôn và nôn, đồng thời học cách sống chung với tác động của ung thư và cách điều trị tương ứng [6, 9].

Theo Prutipinyo (Thái Lan), các hành vi tự chăm sóc bao gồm sự chuẩn bị trước khi hóa trị, tự chăm sóc bản thân trong suốt quá trình hóa trị, sau hóa trị và tự chăm sóc tại nhà [8]. Hoặc theo Foster, hành vi tự quản lý bệnh tật của người bệnh ung thư là chiến lược mà một cá nhân sử dụng để kiểm soát tình trạng bệnh tật nhằm tối đa hóa sức khỏe của họ, hoặc các phương pháp tiếp cận do một cá nhân lựa chọn để tối ưu hóa điều kiện sống chung với căn bệnh ung thư [3]. Tuy nhiên, có rất ít nghiên cứu được thực hiện để khảo sát mối quan hệ giữa niềm tin vào năng lực của bản thân, hỗ trợ xã hội và các hành vi tự chăm sóc của người bệnh hóa trị. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục đích khảo sát các kiến thức và hành vi tự chăm sóc của người bệnh hóa trị và các yếu tố liên quan đến các hành vi tự chăm sóc của họ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả người bệnh ung thư nội trú và ngoại trú trên 18 tuổi mắc các bệnh lý huyết học ác tính đang được điều trị hóa trị tại khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy, TP.HCM trong thời gian nghiên cứu.

Tiêu chí chọn vào

(1) trên 18 tuổi, có khối u ác tính về huyết học bao gồm u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, đa u tủy, bạch cầu cấp dòng tủy, bạch cầu cấp dòng lympho, loạn sản tủy, bạch cầu mạn dòng lympho thuộc bất kỳ giai đoạn nào, không ngoại trừ tái phát ung thư; (2) đã được hóa trị liệu qua đường tĩnh mạch trong quá khứ ít nhất 1 lần; (3) không có xạ trị hiện tại cùng với bệnh lý ác tính thứ hai trong thời gian nghiên cứu; (4) đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại ra

Đối tượng tham gia có một trong các tiêu chí sau sẽ bị loại trừ gồm: (1) người bệnh mới được chẩn đoán mắc bất kỳ bệnh ung thư nào khác ngoài 7 bệnh lý ác tính huyết học nêu trên trong vòng 3 tháng trước đó; (2) người bệnh mới được chẩn đoán mắc bệnh giai đoạn cuối từ bác sĩ chuyên khoa và có tiên lượng sống dưới 6 tháng theo đánh giá lâm sàng; (3) mắc các bệnh lý về tâm thần hoặc suy giảm nhận thức do bác sĩ điều trị đánh giá; (4) không thể giao tiếp bằng tiếng Việt; (5) không trả lời đầy đủ trên 75% tổng số mục các phần kiến thức về chăm sóc bản thân, niềm tin vào năng lực bản thân, hỗ trợ xã hội và hành vi chăm sóc.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu

Áp dụng trị số ước đoán tỷ lệ (p) là 0,818, là tỷ lệ người bệnh ung thư được điều

trị hóa trị có hành vi tự chăm sóc đạt mức tốt theo nghiên cứu của Prutipinyo (2012) ở Thái Lan [8], cùng với tỷ lệ mất mẫu 5%, cỡ mẫu cho nghiên cứu này là 242.

Cách chọn mẫu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu liên tiếp để thu thập dữ liệu.

Kỹ thuật và công cụ thu thập dữ liệu

Phòng vấn mặt đối mặt. Sử dụng bộ câu hỏi tự điền với 84 câu hỏi, chia làm 6 phần, bao gồm thông tin nền, đặc điểm về sức khỏe, kiến thức về hành vi tự chăm sóc, hành vi tự chăm sóc, niềm tin vào năng lực của bản thân đối với các hành vi tự chăm sóc của người bệnh hóa trị, và hỗ trợ từ NVYT. Bộ câu hỏi phỏng vấn soạn sẵn sử dụng trong nghiên cứu này được xây dựng và phát triển từ bộ câu hỏi gốc phát triển bởi nhóm nghiên cứu Thái Lan gồm tác giả Prutipinyo, Sirichotiratana và Maikew (2012) (8). Dựa vào bộ câu hỏi trên, nghiên cứu của chúng tôi đã bổ sung và loại bỏ một số câu hỏi để phù hợp với hoàn cảnh của người bệnh theo bối cảnh nghiên cứu. Trong đó, nghiên cứu này chủ yếu đánh giá về kiến thức và hành vi tự chăm sóc. Thang đo có độ tin cậy nội bộ rất cao, với hệ số Cronbach's alpha chung là 0,93.

Xử lý và phân tích số liệu

Kiểm định Chi bình phương, t và hậu ANOVA theo phương pháp Scheffe được sử dụng để xác định mối liên quan giữa các biến số độc lập và thực hành hành vi tự chăm sóc. Để xác định các yếu tố có liên quan độc lập đến hành vi tự chăm sóc của người bệnh, phân tích hồi quy đa biến được sử dụng bên cạnh phân tích đơn biến. Dữ liệu nhập bằng phần mềm Epidata 3.1 và phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Số lượng và tỷ lệ người bệnh ung thư điều trị bằng hóa trị. Phân loại theo kiến thức về tự chăm sóc (N=239)

STT	Mục	Trả lời đúng		Xếp hạng
		Số lượng	%	
1	Trước khi người bệnh được hóa trị, họ phải thực hiện xét nghiệm máu để kiểm tra số lượng của các tế bào máu (Đúng)	220	92,05	1
2	Sau khi hóa trị, người bệnh không cần tái khám với bác sĩ chuyên khoa (Sai)	179	74,90	
3	Hóa trị sẽ làm giảm số lượng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu (Đúng)	139	58,16	12
4	Nếu trong trường hợp người bệnh hóa trị có những triệu chứng như sốt cao, ho, đau họng, khó tiểu tiện, tiêu chảy thì cần thăm khám với bác sĩ sớm hơn lịch hẹn (Đúng)	208	87,03	
5	Người bệnh được hóa trị có thể dẫn đến thay đổi tâm trạng thất thường (Đúng)	166	69,46	
6	Điều trị bằng hóa trị có thể gây ra hiện tượng phân lỏng hoặc tiêu chảy (Đúng)	155	64,85	
7	Điều trị bằng hóa trị có thể gây ra hiện tượng phân cứng và táo bón (Đúng)	149	62,34	
8	Điều trị bằng hóa trị có thể gây cảm giác buồn nôn và nôn (Đúng)	192	80,33	
9	Nếu người bệnh có cảm giác buồn nôn và nôn, người bệnh nên ăn những thức ăn chế biến mềm và hạn chế dầu mỡ (Đúng)	207	86,61	
10	Ngay sau khi hóa trị, người bệnh hạn chế tiếp xúc gần với thân nhân và người khác (Sai)	72	30,13	13
11	Sau khi hóa trị, người bệnh có thể tập một số bài tập thể dục (Đúng)	189	79,08	
12	Điều trị bằng hóa trị dễ gây cho người bệnh cảm giác mệt mỏi (Đúng)	216	90,38	2
13	Nếu bạch cầu giảm, người bệnh nên tránh tiếp xúc với người bị cảm cúm và ăn những thức ăn nấu chín (Đúng)	169	70,71	
		Đạt		
Phân loại kiến thức về hành vi tự chăm sóc		145	60,67	

Bảng 2. Số lượng và tỷ lệ người bệnh ung thư hóa trị. Phân loại theo tỷ lệ các mục của hành vi tự chăm sóc (N=239)

STT	Câu hỏi	Tần số (%)					TB (ĐLC)
		Không bao giờ	Hiếm khi	Thỉnh thoảng	Thường xuyên	Luôn luôn	
1	Ăn thức ăn đã được nấu chín kỹ	0 (0)	1 (0,42)	12 (5,02)	74 (30,96)	152 (63,60)	4,6±0,6
2	Giữ gìn vệ sinh môi trường xung quanh sạch sẽ	0 (0)	1 (0,42)	15 (6,28)	78 (32,64)	145 (60,67)	4,5±0,6
3	Chủ động tìm hiểu thêm nhiều phương pháp tự chăm sóc sức khỏe để cải thiện sức khỏe	6 (2,51)	14 (5,86)	38 (15,90)	98 (41,00)	83 (34,73)	4,0±1,0
4	Cố gắng tập thể dục ít nhất 15 phút liên tục mỗi ngày	11 (4,60)	22 (9,21)	52 (21,76)	92 (38,49)	62 (25,94)	3,7±1,1
5	Thực hiện một số các hoạt động thư giãn (đi bộ, nghe nhạc, đọc sách hoặc đi chơi với bạn bè hoặc gia đình, v.v)	12 (5,02)	24 (10,04)	89 (37,24)	85 (35,56)	29 (12,13)	3,4±1,0
6	Ngủ ít nhất 7 đến 8 tiếng mỗi ngày và ngủ sâu	5 (2,09)	34 (14,23)	55 (23,01)	89 (37,24)	56 (23,43)	3,7±1,1
7	Xin tư vấn từ nhân viên y tế về hướng dẫn cách tự chăm sóc sức khỏe sau hóa trị	16 (6,69)	19 (7,95)	82 (34,31)	77 (32,22)	45 (18,83)	3,5±1,1
8	Thường xuyên quan sát, nhận biết các dấu hiệu và triệu chứng của bản thân sau khi hóa trị	5 (2,09)	8 (3,35)	26 (10,88)	126 (52,72)	74 (30,96)	4,1±0,9
9	Đảm bảo chuẩn bị sẵn sàng về mặt thể chất và tâm lý để giữ gìn cơ thể luôn khỏe mạnh	2 (0,84)	4 (1,67)	24 (10,04)	109 (45,61)	100 (41,84)	4,3±0,8
10	Dành thời gian cho bản thân để thực hiện các thói quen tốt hằng ngày	1 (0,42)	13 (5,44)	36 (15,06)	116 (48,54)	73 (30,54)	4,0±0,8
11	Khi Ông/Bà không thể tự chăm sóc tốt cho bản thân, Ông/Bà xin tư vấn từ những người có chuyên môn về huyết học và ung thư học	21 (8,79)	28 (11,72)	77 (32,22)	65 (27,20)	48 (20,08)	3,4±1,2
12	Ông/Bà có thể duy trì công việc hằng ngày của mình một cách chu đáo khi bản thân mệt mỏi và đau yếu	15 (6,28)	40 (16,74)	84 (35,15)	69 (28,87)	31 (12,97)	3,3±1,1

Tổng điểm trung bình của người tham gia về hành vi tự chăm sóc là 46,37±7,39. Trong đó, ba hành vi tự chăm sóc có điểm tốt nhất gồm: Số 1/ Ăn thức ăn đã được nấu chín kỹ (TB=4,6), Số 2/ Luôn giữ gìn môi trường vệ

sinh xung quanh sạch sẽ (TB=4,5), và số 9/ Luôn đảm bảo chuẩn bị sẵn sàng về mặt thể chất và tâm lý để giữ gìn cơ thể luôn khỏe mạnh (TB=4,3) (Bảng 2).

Bảng 3. Mối liên quan giữa thực hành và các yếu tố khảo sát theo mô hình hồi quy tuyến tính (N=239)

Biến số độc lập	B	Beta	R² tích lũy	R² hiệu chỉnh	T	VIF
(Hằng số)	31,41					
Kiến thức về tự chăm sóc bản thân (biến số liên tục)	0,66	0,24	0,32	0,30	4,13	1,73
Hỗ trợ xã hội (biến số liên tục)	0,37	0,32	0,27	0,26	4,84	1,68
Nhóm tuổi (>=55)	-2,22	-0,15	0,34	0,33	-2,15*	2,14
Tổng số biến số			0,528	0,459		

Kết quả cho thấy hệ số hồi quy phản ánh sự thay đổi của biến số phụ thuộc khi một biến số độc lập thay đổi và các biến số độc lập còn lại được giữ nguyên. Kết quả này chỉ ra rằng khi điều kiện các biến số còn lại không thay đổi, nếu kiến thức về thực hành tự chăm sóc bản thân tăng một đơn vị thì thực hành tự chăm sóc bản thân tăng 0,66. Hệ số VIF nhỏ hơn 2 nên không xảy ra hiện tượng đa cộng tuyến. Hỗ trợ xã hội, nhóm tuổi dự đoán 45,9% phương sai trong thực hành tự chăm sóc.

IV. BÀN LUẬN

Mỗi đơn vị tăng thêm trong kiến thức tự chăm sóc dẫn đến sự gia tăng 0,66 đơn vị trong thực hành. Điều này khẳng định tầm quan trọng của kiến thức trong việc cải thiện thực hành tự chăm sóc. Khi bệnh nhân có hiểu biết tốt hơn về các biện pháp tự chăm sóc, họ sẽ áp dụng các biện pháp đó hiệu quả hơn. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Porter và cộng sự (2008) khi kiến thức về quản lý bệnh tật có mối liên hệ tích cực với việc thực hiện các hành vi tự chăm sóc, đồng thời nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư [7].

Mỗi đơn vị tăng thêm trong hỗ trợ xã hội dẫn đến sự gia tăng 0,37 đơn vị trong thực hành tự chăm sóc. Điều này có thể là do sự hỗ trợ từ gia đình, bạn bè và cộng đồng đóng

vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy các hành vi tự chăm sóc. Hỗ trợ xã hội có thể cung cấp động lực, tài nguyên và thông tin cần thiết để bệnh nhân quản lý sức khỏe của mình. So với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Edwards (2015) đã chỉ ra rằng hỗ trợ xã hội không chỉ cải thiện hành vi chăm sóc sức khỏe mà còn giảm thiểu căng thẳng và nâng cao sức khỏe tâm lý [2].

Mỗi đơn vị tăng thêm trong nhóm tuổi dẫn đến sự giảm 2,22 đơn vị trong thực hành tự chăm sóc. Kết quả này phản ánh rằng người lớn tuổi gặp nhiều khó khăn hơn trong việc thực hiện các biện pháp tự chăm sóc, có thể do suy giảm sức khỏe thể chất, hạn chế về khả năng tiếp cận thông tin, hoặc thiếu hỗ trợ cần thiết. Thật vậy, nghiên cứu của González và cộng sự (2019) cũng cho thấy rằng người cao tuổi thường gặp nhiều khó khăn hơn trong việc tuân thủ các biện pháp tự chăm sóc, đặc biệt là khi không có sự hỗ trợ đầy đủ từ gia đình và hệ thống y tế [4].

V. KẾT LUẬN

Đa phần người bệnh có hành vi tự chăm sóc bản thân tốt khi họ hóa trị. Nếu kiến thức về thực hành tự chăm sóc tăng một đơn vị thì thực hành tự chăm sóc tăng 0,66. Hỗ trợ xã hội, nhóm tuổi dự đoán 45,9% phương sai trong thực hành tự chăm sóc.

VI. KIẾN NGHỊ

Thiết lập kế hoạch giáo dục sức khỏe cho người bệnh ung thư hóa trị về các hành vi tự chăm sóc, với ba mục tiêu chính: Cải thiện kiến thức về hóa trị và tự chăm sóc, phát triển hành vi tự chăm sóc, và tăng cường niềm tin vào năng lực bản thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **H. K. Chan, S. Ismail** (2014) "Side effects of chemotherapy among cancer patients in a Malaysian General Hospital: experiences, perceptions and informational needs from clinical pharmacists". *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15 (13), 5305–9.
2. **G. V. Edwards, N. J. Aherne, P. J. Horsley, L. C. Benjamin, C. S. McLachlan, M. J. McKay, et al.** (2015) "Prevalence of complementary and alternative therapy use by cancer patients undergoing radiation therapy". *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 10 (4), 346-53.
3. **C. Foster, J. Brown, M. Killen, S. Brearley** (2007) "The NCRI cancer experiences collaborative: defining self management". *European Journal of Oncology Nursing*, 11 (4), 295-7.
4. **C. I. Gonzalez, M. Galletta, E. Chessa, P. Melis, P. Contu, M. F. Jimenez** (2019) "Caring efficacy: nurses' perceptions and relationships with work-related factors". *Acta Biomed*, 90 (1), 74-82.
5. **C. Y. Huang, D. T. Ju, C. F. Chang, M. Reddy, B. K. Velmurugan** (2017) "A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer". *Biomedicine (Taipei)*, 7 (4), 23.
6. **Y. Lou** (2014) "Self-management of chemotherapy-related nausea and vomiting: a cross-sectional survey of Chinese cancer patients". *Cancer Nursing*, 37 (2), 126-38.
7. **L. S. Porter, F. J. Keefe, J. Garst, C. M. McBride, D. Baucom** (2008) "Self-efficacy for managing pain, symptoms, and function in patients with lung cancer and their informal caregivers: associations with symptoms and distress". *Pain*, 137 (2), 306-315.
8. **C. Prutipinyo** (2012) "Self-care behaviours of chemotherapy patients". *Journal of the Medical Association of Thailand*, 95 (6), S30-7.
9. **V. Lopez, P. D. Williams, C. S. Ying, U. Piamjariyakul, W. Wenru, G. T. Hung, et al.** (2010) "Symptom monitoring and self-care practices among oncology adults in China". *Cancer Nursing*, 33 (3), 184-93.
10. **L. V. Wochna, V. Loerzel** (2015) "Symptom Experience in Older Adults Undergoing Treatment for Cancer". *Oncology Nursing Forum*, 42 (3), E269-78.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ PEMBROLIZUMAB Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO HODGKIN TÁI PHÁT KHÁNG TRỊ TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY: BÁO CÁO BỐN TRƯỜNG HỢP

Trần Thanh Tùng¹, Lâm Mỹ Hạnh¹, Huỳnh Hồng Hoa¹, Nguyễn Thị Hiền¹, Lê Thị Thu Thủy¹, Nguyễn Thị Tuyền¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng trước điều trị, kết quả điều trị ban đầu và tác dụng phụ của bệnh nhân u lympho Hodgkin (HL) tái phát / kháng trị sử dụng pembrolizumab.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả báo cáo 4 ca Hodgkin tái phát kháng trị được điều trị với phác đồ pembrolizumab đơn trị liệu tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Kết quả nghiên cứu: Từ tháng 10/2022 đến nay, chúng tôi có 4 ca Hodgkin tái phát kháng trị. Trong đó 4 ca đều thất bại với brentuximab, 2 ca tái phát sau ghép tế bào gốc tự thân, 2 ca không đủ điều kiện ghép tế bào gốc tự thân. Sau điều trị 3 ca đạt lui bệnh một phần, 1 ca duy trì được tình trạng lui bệnh hoàn toàn ban đầu. Số đợt điều trị pembrolizumab dao động từ 4 đến 35 đợt. Trong quá trình điều trị chỉ có 1 ca bị sốt và nổi rash da vào chu kỳ 1.

Kết luận: Bước đầu thấy hiệu quả tích cực và an toàn của pembrolizumab trong điều trị HL tái phát kháng trị. Cần tiến hành các nghiên cứu

lớn hơn để đánh giá chính xác hơn hiệu quả của phác đồ.

Từ khóa: U lympho Hodgkin tái phát kháng trị, pembrolizumab.

SUMMARY

INITIAL EFFECTIVE EVALUATION OF TREATING PEMBROLIZUMAB OF REPLAPSE OR REFACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA IN CHO RAY HOSPITAL: 4 CASE REPORTS

Aims: Describe the clinical features, initial treatment response and adverse effects in treatment of pembrolizumab.

Objects and Methods: Retrospective description, case reports.

Results: From March 2022 until now, we have had four case of refractory classical lymphoma. Among them, 4 cases failed with Brentuximab; 2 cases relapsed after autologous stem cell transplantation, and 2 cases were not eligible for autologous stem cell transplantation. After treatment, 3 cases achieved partial remission, and 1 case maintained the initial complete remission. The number of pembrolizumab treatment cycles ranged from 4 to 35 cycles. During the treatment process, only 1 case experienced fever and skin rash in the first cycle.

¹Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Lâm Mỹ Hạnh

SĐT: 0989.012.971

Email: myhanhcr10@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Conclusion: Initial results show the positive efficacy and safety of pembrolizumab in the treatment of refractory relapsed HL. Larger studies are needed to more accurately assess the effectiveness of this regimen.

Keywords: Relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, pembrolizumab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho Hodgkin (HL) là một bệnh huyết học ác tính ít gặp của hệ bạch huyết và được xem là bệnh ung thư có thể chữa khỏi với tỉ lệ sống còn toàn bộ (OS) 5 năm đạt trên 80%[1] Tuy nhiên, khoảng 10%–30% bệnh nhân tái phát sau điều trị bước 1 và 10%–15% bệnh nhân có bệnh kháng trị với liệu pháp ban đầu. Để đạt lui bệnh và kéo dài thời gian lui bệnh cho những bệnh nhân này có thể hóa trị với phác đồ cứu vớt cổ điển hoặc phức hợp thuốc - kháng thể đơn dòng (brentuximab vedotin) và ghép tế bào gốc tự thân. Tuy nhiên 50% bệnh nhân tái phát sau ghép tế bào gốc tự thân. Thuốc ức chế chốt miễn dịch PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) bước đầu đã thấy mang lại hiệu quả tốt cho bệnh nhân HL tái phát kháng trị tái phát sau ghép tế bào gốc hay thất bại với brentuximab.

Từ năm 2022 bệnh viện Chợ Rẫy đã triển khai điều trị pembrolizumab trên bệnh nhân HL tái phát kháng trị. Nên chúng tôi làm nghiên cứu “*Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị pembrolizumab trong bệnh hodgkin kháng trị tại bệnh viện Chợ Rẫy báo cáo bốn trường hợp*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán U lympho Hodgkin được điều trị Pembrolizumab.

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

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu bệnh án những bệnh nhân được chẩn đoán u lympho Hodgkin có chức năng gan thận ổn định, tái phát hoặc kháng trị với 2 phác đồ trước đó và đủ điều kiện điều trị pembrolizumab.

Phác đồ điều trị: Pembrolizumab 200mg pha trong 100ml NaCl 0.9% truyền tĩnh mạch trên 30 phút dùng ngày 1/mỗi 3 tuần kéo dài 2 năm hoặc khi bệnh tiến triển [2].

Thu thập số liệu lâm sàng, sinh học và việc điều trị, dựa vào hồi cứu hồ sơ bệnh án theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu. Các tiêu chí khảo sát gồm: đặc điểm dịch tễ: tuổi, giới, bệnh kèm theo; đặc điểm lâm sàng, sinh học: triệu chứng, vị trí tổn thương u lympho, giải phẫu bệnh, chỉ số tiên lượng; đặc điểm điều trị và đáp ứng điều trị: phác đồ điều trị, đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn Lugano, tái phát, tử vong.

Đánh giá đáp ứng: (1) lui bệnh hoàn toàn; (2) lui bệnh một phần; (3) bệnh ổn định; (4) bệnh tiến triển.

Theo dõi: Tác dụng phụ liên quan đến miễn dịch : rash da, rối loạn chuyển hóa, nội tiết. Làm xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, chức năng tuyến giáp mỗi 3 tuần. Chụp CT- scan ngực bụng cản quang hoặc PET CT mỗi 4 chu kì.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của 4 bệnh nhân

Bảng 3.1. Đặc điểm của 4 ca U lympho Hodgkin trong nghiên cứu

STT	Tuổi (năm)	Giới	Thời gian điều trị
BN 1	77	Nữ	2018-2024
BN 2	38	Nữ	2022-2024
BN 3	20	Nam	2021-2024
BN 4	30	Nam	2020-2024

Độ tuổi: Các bệnh nhân có độ tuổi trải dài từ 20 đến 77 tuổi nhưng tập trung 2 nhóm tuổi từ người trẻ tuổi (dưới 40 tuổi) và cao tuổi (trên 65 tuổi). Thời gian điều trị của nhóm bệnh nhân trên 2 năm.

Bảng 3.2. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị Pembrolizumab

STT	Giai đoạn	Loại tế bào	Vị trí hạch	Triệu chứng B	Tổn thương ngoài hạch	Xâm lấn tủy xương
BN 1	IIIA	Hỗn hợp	Cổ	Không	Không	Không
BN 2	IIIA	Hỗn hợp	Cổ	Không	Có	Không
BN 3	IVA	Hỗn hợp	Cổ	Không	Có	Không
BN 4	IVB	Hỗn hợp	Cổ	Có	Không	Không

Nhận xét: 4/4 bệnh nhân là Hodgkin thể cổ điển loại tế bào hỗn hợp và vị trí sinh thiết hạch đầu tiên là hạch cổ. Cả 4 bệnh nhân đều ở giai đoạn bệnh tiến triển. Chỉ có bệnh nhân 4 có triệu chứng B, phản ánh sự nghiêm trọng của bệnh ở giai đoạn IVB. Cả bốn bệnh nhân đều không có xâm lấn tủy xương và hai bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch.

Bảng 3.3. Phác đồ đã sử dụng

	BN 1	BN 2	BN 3	BN 4
Phác đồ	BV + AVD, Nivolumab + BV, Nivolumab	ABVD, BVB	ABVD, BVB 4 chu kì, ghép tế bào gốc, BV duy trì 9 chu kì	ABVD, BVB 4 chu kì, ghép tế bào gốc, ICE 6 chu kì
Các bước điều trị	4 phác đồ	2 phác đồ	4 phác đồ	4 phác đồ
Ghép tế bào gốc	Không	Không	Có	Có
Dùng brentuximab	Có	Có	Có	Có
Đã xạ trị	Không	Không	Không	Không
Kết quả trước Pempro	Lui bệnh hoàn toàn	Tiến triển	Tái phát	Tái phát

Cả 4 bệnh nhân đều trải qua ít nhất 2 phác đồ điều trị trước sử dụng Pembrolizumab và thất bại với Brentuximab. Ba trong bốn bệnh nhân được điều trị bước 1 với ABVD, 1 bệnh nhân điều trị BV+ AVD. Có 2 bệnh nhân tái phát sau ghép tế bào gốc tự thân và 2 bệnh nhân không đủ điều kiện

ghép tế bào gốc tự thân. Bệnh nhân 3, dù đã ghép tế bào gốc và duy trì brentuximab 9 chu kì vẫn tái phát. Bệnh nhân 1 đã điều trị với ức chế chốt miễn dịch cùng loại (nivolumab) và đạt lui bệnh hoàn toàn, sau đó chuyển sang pembrolizumab.

Bảng 3.4. Thông tin kết quả điều trị của 4 ca nghiên cứu

	BN 1	BN 2	BN 3	BN 4
Số chu kỳ	35	29	4	4
Sau 4 chu kỳ	Lui bệnh hoàn toàn	Lui bệnh một phần	Lui bệnh một phần	Lui bệnh một phần
Kết quả hiện tại	Lui bệnh hoàn toàn	Ổn định	Lui bệnh một phần	Lui bệnh một phần
Tác dụng phụ	Không	Không	Rash da	Không

Số chu kỳ điều trị của bệnh nhân dao động từ 4 đến 35 chu kỳ. Bệnh nhân 2 điều trị lâu nhất với 35 chu kỳ và duy trì được tình trạng lui bệnh. Bệnh nhân 2, 3, 4 đạt lui bệnh một phần sau 4 chu kỳ. Cả 4 bệnh nhân đều kiểm tra định kỳ mỗi 4 chu kỳ với CT scan ngực bụng cản quang. Hiện tại 4 bệnh nhân vẫn đang duy trì được tình trạng lui bệnh của mình. Chỉ có bệnh nhân 3 có tác dụng phụ nổi ban da vào chu kỳ 1 của liệu trình. Hiện tại trên 4 bệnh nhân chưa ghi nhận độc tính đáng kể phải giảm liều thuốc hay ngưng thuốc trong quá trình điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Qua 4 bệnh nhân của nghiên cứu được chia làm 2 đỉnh tuổi: tuổi trẻ (20-40 tuổi) và người cao tuổi (trên 65 tuổi) tương tự y văn và các nghiên cứu trong và ngoài nước [1]. Nghiên cứu trên bệnh nhân HL của tác giả Lâm Mỹ Hạnh và cộng sự nhóm tuổi dưới 40 chiếm 72,4% [3]. Mặc dù HL thể cổ điển được xem là ung thư có thể chữa khỏi với OS 5 năm trên 80%. Cả 4 bệnh nhân đều ở giai đoạn tiến triển tại thời điểm chẩn đoán và có mô học là Hodgkin thể cổ điển dạng tế bào hỗn hợp. Loại tế bào thường gặp thứ 2 sau thể xơ nốt và có tiên lượng xấu, đáp ứng kém hóa trị. Tuy nhiên 4 bệnh nhân đều kháng với điều trị bước 1 ngay cả với AVD + brentuximab. Mặc dù phác đồ AVD + brentuximab (liên hợp thuốc kháng thể chống CD30) đã cho thấy hiệu quả và an toàn đối với bệnh nhân HL giai đoạn tiến triển với OS

5 năm đạt 93,9% so với ABVD 89,4% [4]. Theo LaCasce và cộng sự nghiên cứu trên 55 bệnh nhân HL tái phát kháng trị điều trị brentuximab - bendamustin, có 92,5% bệnh nhân đạt lui bệnh, trong đó 73.6% đạt CR [6]. Hay nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Chợ Rẫy với 10 bệnh nhân HL tái phát được sử dụng brentuximab - bendamustin thì bước đầu đạt tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn 100%, lui bệnh hoàn toàn 50% [7]. Trong 4 ca của chúng tôi có 2 ca nằm trong lô nghiên cứu đó cũng đạt lui bệnh và đưa vào ghép tế bào gốc sau đó. Tuy nhiên chỉ có 1 bệnh nhân được duy trì brentuximab sau ghép tế bào gốc. Kết quả là cả 2 bệnh nhân đều tái phát sau 1 năm. Qua các nghiên cứu đã chứng minh rằng duy trì brentuximab sau ghép tế bào gốc đối với nhóm bệnh nguy cơ cao: tái phát dưới 12 tháng, tổn thương ngoài hạch hay có triệu chứng B tại thời điểm tái phát giúp cải thiện rõ rệt sống còn toàn bộ, thời gian sống bệnh không tiến triển sau 3 năm đạt 77% và 96% so với nhóm không duy trì sau ghép 54% và 71% với $p=0.003$ [8]. Điều này chứng tỏ cả 4 ca lâm sàng trên đều là HL kháng trị, và cần một liệu pháp điều trị khác tích cực hơn.

Hiệu quả điều trị Pembrolizumab

Việc Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã công nhận thuốc ức chế chốt miễn dịch Pembrolizumab, nhắm mục tiêu vào protein chết theo chương trình 1 (PD-1), đã hoàn toàn thay đổi cục diện điều trị u lympho Hodgkin tái phát hoặc kháng trị. Bằng cách ức chế liên kết giữa PD-1 và hai

ligand của nó (PD-L1 và PD-L2), pembrolizumab hiệu quả trong việc khôi phục hệ thống phòng vệ tự nhiên của cơ thể nên giúp tăng cường khả năng bảo vệ của cơ thể chống lại các tế bào ác tính [5]. Ba trong bốn bệnh nhân được điều trị lần đầu với thuốc ức chế chốt miễn dịch PD-1 là pembrolizumab. Cả 3 bệnh nhân đều đạt được hiệu quả điều trị lui bệnh một phần sau 4 chu kì tương tự các nghiên cứu của Moskowitz trên 31 bệnh nhân HL tái phát thất bại sau brentuximab với tỉ lệ lui bệnh toàn bộ 53% và lui bệnh hoàn toàn đạt 20% [9]. Tương tự nghiên cứu Keynote 087 của Philip Armand trên theo dõi điều trị Pembrolizumab đơn trị 5 năm trên 420 bệnh nhân đã trải qua trung bình 4 liệu pháp điều trị trước trong đó 83,3% bệnh nhân thất bại với brentuximab đã có những kết luận khả quan. Tỉ lệ lui bệnh chung đạt 71,4% với lui bệnh hoàn toàn 27,6%, lui bệnh một phần 43,8%. Trung vị thời gian đạt đáp ứng sau 16,6 tháng, trung vị thời gian sống không bệnh 13,7 tháng. Đặc biệt hơn một nửa bệnh nhân đạt đáp ứng sau điều trị vẫn duy trì tình trạng lui bệnh trên 4 năm [10].

Chúng tôi có 1 bệnh nhân thứ 2 đạt lui bệnh một phần sau 29 đợt và hiện tại phải dừng lại vì thiếu kinh tế. Mặc dù các bệnh nhân đã được hỗ trợ một phần chi phí điều trị từ chương trình PAP, nhưng với thu nhập của người Việt Nam, việc phải chi trả hơn 30 triệu đồng cho mỗi chu kì là một số tiền không nhỏ. Và điều này cũng xảy ra với bệnh nhân các nước phát triển. Nhằm tìm ra giải pháp giảm bớt chi phí điều trị cho bệnh nhân, một nghiên cứu của Chang TSY tại Trung Quốc trên 17 bệnh nhân HL tái phát kháng trị

điều trị với pembrolizumab 100 mg mỗi 3 tuần. Tỉ lệ đạt lui bệnh chung đạt 100%, lui bệnh một phần 27%, lui bệnh hoàn toàn đạt 73%. Trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển là 35 tháng. [11]. Mặc dù nghiên cứu này với số mẫu nhỏ và chưa được chấp thuận làm liệu chuẩn trong điều trị nhưng phân nào đã chứng minh với nửa liều pembrolizumab cũng mang lại hiệu quả đáng kể và giảm nửa chi phí điều trị cho bệnh nhân HL.

Trong quá trình điều trị, 4 bệnh nhân dùng pembrolizumab sẽ được làm xét nghiệm máu theo dõi chức năng gan thận, tuyến giáp mỗi chu kì trước khi vô thuốc. Và chỉ có bệnh nhân số 3 có tác dụng phụ là sốt và nổi rash da và chu kì đầu tiên, điều này chứng tỏ thuốc khá an toàn đối với người bệnh kể cả bệnh nhân lớn tuổi (bệnh nhân 1). Cũng nghiên cứu Keynote-087 tác dụng phụ chủ yếu thường gặp trên bệnh nhân liên quan đến tác dụng lên hệ miễn dịch như suy giáp (14.3%), mệt mỏi (11%) và nổi rash da (11%). Không có bệnh nhân nào tử vong liên quan đến tác dụng phụ của thuốc [10].

V. KẾT LUẬN

Sau 2 năm theo dõi, 3 trong 4 bệnh nhân đều đạt lui bệnh hoàn toàn sau 4 chu kì, 1 bệnh nhân vẫn duy trì được tình trạng lui bệnh hoàn toàn khi chuyển từ nivolumab sang pembrolizumab. Chỉ có 1 bệnh nhân có tác dụng phụ là rash da và sốt ở chu kì 1 điều trị. Tuy số cỡ mẫu ít và thời gian theo dõi không dài nhưng cũng thấy hiệu quả tích cực và an toàn của Pembrolizumab trong điều trị HL tái phát kháng trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **SEER Program** (2020), Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program.
2. <https://nssg.oxford-aematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-105-pembrolizumab.pdf>
3. **Lâm Mỹ Hạnh** (2021). "Đánh giá hiệu quả phác đồ ABVD trong điều trị lymphoma Hodgkin tại khoa huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2015-2020". Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh, 504.
4. **Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al.** Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 387(4): 310-320.
5. **Flynn JP, Gerriets V.** StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
6. **LaCasce Ann S., et al.** (2018), "Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma", *Blood*, 132(1), pp. 40-48.
7. **Phan Nguyễn Vũ Linh** (2022), "Bước đầu đánh giá hiệu quả phác đồ Brentuximab Bendamustin trên 10 bệnh nhân Hodgkin tái phát kháng trị", Tạp chí Y học Việt Nam ,số 520(2),pp 386-389.
8. **Massaro F.** Brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma: A Fondazione Italiana Linfomi real-life experience. *Hematol Oncol.* 2022 Feb;40(1): 31-39.
9. **Moskowitz CH,** PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1B study (Keynote-013) [abstract]. *Blood.* 2014; 124(21). Abstract 290.
10. **Philippe Armand;** Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2023; 142 (10): 878–886.
11. **Chan TSY, Hwang YY, Khong PL, Leung AYH, Chim CS, Tse EWC, Kwong YL.** Low-dose pembrolizumab and nivolumab were efficacious and safe in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: Experience in a resource-constrained setting. *Hematol Oncol.* 2020 Dec;38(5):726-736.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: THAY ĐỔI NHÓM MÁU Ở BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY

Võ Hữu Tín¹, Lê Hùng Phong¹, Lê Tú Anh¹,
Phan Thị Thanh Lộc², Nguyễn Thị Mỹ Tiên²

TÓM TẮT.

Nhóm máu hệ ABO và Rh có ý nghĩa quan trọng, đặc biệt là trong truyền máu. Các kháng nguyên trên bề mặt của màng hồng cầu sẽ quyết định nhóm máu. Ở những bệnh nhân mắc bệnh lý ác tính về huyết học, đặc biệt là dòng tủy, nhóm máu hệ ABO có thể thay đổi chủ yếu do kháng nguyên yếu hoặc mất một vài kháng nguyên được tìm thấy trong hệ nhóm máu ABO. Những thay đổi của kháng nguyên nhóm máu thường trở lại bình thường sau khi bệnh đạt được thuyên giảm. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML) có sự thay đổi kháng nguyên ABO trong giai đoạn bệnh bạch cầu cấp tính và biểu hiện lại kháng nguyên ABO ban đầu của họ sau khi bệnh thuyên giảm.

Từ khóa: nhóm máu hệ ABO, thay đổi nhóm máu, kháng nguyên, bạch cầu cấp dòng tủy

SUMMARY

A CASE REPORT: CHANGE OF BLOOD GROUP IN A PATIENT WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)

ABO blood groups and Rhesus have

important meanings, especially in blood transfusion. The type of antigen on the surface of the erythrocyte membrane determines blood. In patients with hematological malignancies, especially from myeloid lineage, blood group changes can occur in the ABO system mainly due to weak or loss of several antigens found in the ABO system. These modifications of blood group antigens usually revert to normal after remission is attained. We report one case of patients with acute myeloid leukemia (AML) who had ABO antigen alteration during the acute leukemic phase and reexpression of their original ABO antigen upon remission

Keywords: ABO blood groups, blood group change, antigen, acute myeloid leukemia

I. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Nhóm máu hệ ABO và Rh có ý nghĩa quan trọng, đặc biệt là trong truyền máu. Các kháng nguyên trên bề mặt của màng hồng cầu sẽ quyết định nhóm máu.[2], [3] Việc xác định nhóm máu ABO là xét nghiệm quan trọng nhất trong truyền máu, vì truyền máu không tương thích ABO có nguy cơ gây ra phản ứng tan máu với kết cục có thể tử vong ở người nhận. Nhóm máu được di truyền từ cha mẹ và có liên quan chặt chẽ với nhau. Hệ thống ABO được Landsteiner sáng lập vào năm 1900 và cho đến nay đã có 36 hệ thống nhóm máu và hơn 300 kháng nguyên nhóm máu đã được xác định. [2], [3]. Các kháng nguyên ABO phát triển đầy đủ sau 2–4 tuổi và được biểu hiện trên bề mặt màng hồng

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Trung tâm Truyền máu Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Võ Hữu Tín

SĐT: 0939761184

Email: drvohuutincr10@yahoo.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

cầu và biểu hiện của chúng vẫn không đổi trong suốt cuộc đời.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh lí ác tính về huyết học, đặc biệt là dòng tủy, nhóm máu hệ ABO có thể thay đổi chủ yếu do kháng nguyên yếu hoặc mất một vài kháng nguyên. Sự thay đổi kháng nguyên ABH trong bệnh ác tính về huyết học lần đầu tiên được Van Loghem và cộng sự mô tả biểu hiện kháng nguyên A rất yếu trên các tế bào hồng cầu của một bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), mà trước đó biểu hiện kháng nguyên A bình thường. Bianco và cộng sự cũng báo cáo rằng mất kháng nguyên A và B xảy ra ở 28% bệnh nhân quan sát được.[1], [2], [17]. Sự thay đổi nhóm máu là một hiện tượng hiếm gặp, trong đó các gen mã hóa các kháng nguyên nhóm máu ABO có thể bị đột biến dẫn đến sự thay đổi trong biểu hiện kháng nguyên. Một số báo cáo cho thấy các bệnh ác tính về huyết học có khả năng làm thay đổi kiểu hình biểu hiện kháng nguyên ABH do sự bất thường về mặt di truyền. Một cơ chế là sự bất hoạt của enzyme vận chuyển H được mã hóa tại 19q13 dẫn đến sự giảm chất H, sau đó sẽ làm giảm chất A và/hoặc B và gây ra sự biểu hiện ít thường xuyên hơn của hai kháng nguyên này.[16]

Sự mất kháng nguyên ABH cũng được ghi nhận ở bệnh nhân ung thư biểu mô, bao gồm bàng quang, phổi, tuyến giáp... và có tiên lượng xấu [4], [9].

Trong một số trường hợp, sự thay đổi nhóm máu được xác định bởi phương pháp điều trị bằng hóa trị liệu và tình trạng thuyên giảm của bệnh.[12] Một số tác giả khác cho thấy tình trạng mất kháng nguyên A, B hoặc H khỏi bề mặt của các tế bào hồng cầu đã được báo cáo và sự khác biệt được phục hồi khi bệnh được điều trị thành công.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 20 tuổi, được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy AML2 vào tháng 4/2023, kết quả nhiễm sắc thể và FISH không ghi nhận bất thường ở nhiễm sắc thể số 9. Trước khi mắc bệnh, bệnh nhân chưa được xét nghiệm nhóm máu. Tháng 5/2023 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm nhóm máu bằng phương pháp gelcard trên máy tự động, xác định là nhóm máu O, Rh, D(+). Bệnh nhân được hóa trị tấn công với phác đồ A7D3 (Cytarabine + Daunorubicin), trong quá trình điều trị bệnh nhân được truyền các chế phẩm máu (hồng cầu lắng và tiểu cầu nhóm O, Rh D(+)) và không ghi nhận các phản ứng bất thường. Sau điều trị tấn công, bệnh đạt lui bệnh với kết quả tủy đồ: blast <1% tháng 7/2023. Bệnh nhân tiếp tục được hóa trị củng cố với phác đồ HiDAC (Cytarabine liều cao), tuy nhiên khi thực hiện lại xét nghiệm nhóm máu bằng phương pháp gelcard trên máy tự động, có sự thay đổi nhóm máu từ O, Rh D(+) sang AB, Rh, D(+). Bệnh nhân được truyền các chế phẩm máu là hồng cầu lắng và tiểu cầu nhóm O, Rh, D(+). Tháng 9/2023 bệnh tiếp tục đạt lui bệnh với blast trong tủy < 1% và nhóm máu được thực hiện lại là AB, Rh,D(+). Trong quá trình đạt lui bệnh, bệnh nhân được truyền hồng cầu lắng nhóm AB, Rh, D(+) và không ghi nhận phản ứng bất lợi. Để xác định chính xác nhóm máu thực sự của bệnh nhân, chúng tôi đã tiến hành xét nghiệm giải trình tự gen ABO, hai mẫu máu được thực hiện ở 2 thời điểm: ngày 19/4/2023 (phết máu lưu từ kỹ thuật chọc hút tủy) và mẫu máu chứa trong tube có chất chống đông EDTA thực hiện ngày 03/8/2023. Kết quả ghi nhận: kiểu gen nhóm máu bệnh nhân trước và sau điều trị (đạt lui bệnh) là AB.

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm tủy đồ và nhóm máu trong quá trình điều trị

Thời điểm	19/5/2023	24/7/2023	14/9/2023
Tủy đồ (blast)	>20%	<1%	<1%
Nhóm máu	O, Rh D(+)	AB, Rh D(+)	AB, Rh D(+)
Điều trị	Phác đồ A7D3	Phác đồ HiDAC	Phác đồ HiDAC

Nhận xét: nhóm máu bệnh nhân tại thời điểm mang bệnh là O, Rh D(+), khi đạt lui bệnh là AB, Rh D(+).

Bảng 2: Các vị trí có đa hình gen ABO ở bệnh nhân tại 2 thời điểm lấy mẫu khác nhau

Vị trí được khảo sát trên gen ABO	Mẫu thu thập ngày 19/04/2023	Mẫu thu thập ngày 03/08/2023
Exon 1	IVS1+ 94 T>C (dị hợp tử) IVS1+ 112 G>A (dị hợp tử)	IVS1+ 94 T>C (dị hợp tử) IVS1+ 112 G>A (dị hợp tử)
Exon 2	IVS2 – 86 G>A (dị hợp tử)	IVS2 – 86 G>A (dị hợp tử) IVS2 +98 C>G (dị hợp tử)??
Exon 3	Không phát hiện đa hình gen	Không phát hiện đa hình gen
Exon 4	Không phát hiện đa hình gen	Không phát hiện đa hình gen
Exon 5	Không phát hiện đa hình gen	Không phát hiện đa hình gen
Exon 6	IVS6 – 25 A>G (dị hợp tử) c. 297 A>G (dị hợp tử) IVS6 + 42 G>T (dị hợp tử)	IVS6 – 25 A>G (dị hợp tử) c. 297 A>G (dị hợp tử) IVS6 + 42 G>T (dị hợp tử)
Exon 7	c. 467 C>T (dị hợp tử) c. 526 C>G (dị hợp tử) c. 657 C>T (dị hợp tử) c. 703 G>A (dị hợp tử) c. 796 C>A (dị hợp tử) c. 803 G>C (dị hợp tử) c. 930 G>A (dị hợp tử)	c. 467 C>T (dị hợp tử) c. 526 C>G (dị hợp tử) c. 657 C>T (dị hợp tử) c. 703 G>A (dị hợp tử) c. 796 C>A (dị hợp tử) c. 803 G>C (dị hợp tử) c. 930 G>A (dị hợp tử)

Nhận xét: kết quả phân tích trình tự gen từ Exon 1 đến Exon 7 xác định nhóm máu là nhóm AB.

III. BÀN LUẬN

Những thay đổi trong biểu hiện kháng nguyên hồng cầu có liên quan đến các bệnh ác tính, trong đó kháng nguyên hệ ABO thường xuyên thay đổi nhất. Van der Hart và cộng sự đã mô tả những thay đổi kháng nguyên ABH trong các bệnh lí máu ác tính vào năm 1962, mô tả biểu hiện kháng nguyên B yếu ở những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu, mặc dù biểu hiện kháng nguyên bình

thường trước đó[15]. Cũng như trong trường hợp của chúng tôi, sau khi hoàn tất hóa trị liệu, bệnh đạt được lui bệnh, kháng nguyên A và B đã được phát hiện bằng phương pháp thông thường. Có hai cơ chế có thể xảy ra làm suy yếu kháng nguyên ABO trong các bệnh về máu. Cơ chế đầu tiên là bất hoạt các enzyme vận chuyển A/B, và cơ chế thứ hai là bất hoạt enzyme vận chuyển H. Trong cơ chế đầu tiên, có sự biểu hiện giảm của kháng nguyên A và B với sự gia tăng đồng thời của kháng nguyên H. Kháng nguyên H không được chuyển đổi thành kháng nguyên A và B do các enzyme vận chuyển A/B bị bất hoạt.

Gen vận chuyển A và B được mã hóa trên nhiễm sắc thể số 9, và chúng có thể bị bất hoạt do sự chuyển đoạn nhiễm sắc thể (9;22). Đây là lời giải thích hợp lý cho sự thay đổi kháng nguyên ABO trong bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Cơ chế thứ hai là do bất hoạt enzyme vận chuyển H được mã hóa tại 19q13, dẫn đến giảm chất H và kết quả là giảm chất A và/hoặc B. Biến đổi kháng nguyên ABO thường gặp hơn ở bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, mặc dù chuyển đoạn liên quan đến nhiễm sắc thể 9 hiếm khi thấy ở AML,[7], [13] trong ca lâm sàng của chúng tôi cũng không ghi nhận chuyển đoạn liên quan đến nhiễm sắc thể 9.

Sự thay đổi kháng nguyên ABO trong bệnh máu ác tính và trở lại nhóm máu ban đầu phản ánh tình trạng thuyên giảm của bệnh. Nambiar và cộng sự đã báo cáo hai trường hợp thay đổi nhóm máu, trong đó một bệnh nhân 14 tuổi, được chẩn đoán AML, nhóm máu sau khi điều trị thành công đã được xác định rõ.[11] Sarwer Jahan và cộng sự đã mô tả trường hợp một bệnh nhân được chẩn đoán AML, nhóm máu ban đầu là O và được truyền hồng cầu nhóm O, sau khi điều trị đạt lui bệnh, bệnh nhân có nhóm máu A và được điều trị hồng cầu đúng nhóm máu của mình.[5]

Xét nghiệm huyết thanh học nhóm máu là phương pháp thường quy để xác định nhóm máu dựa trên phản ứng ngưng kết giữa kháng nguyên và kháng thể tương ứng. Tuy nhiên, các phương pháp mới có thể thay thế và bổ sung khi phương pháp huyết thanh học không thể xác định được nhóm máu. Phương pháp tế bào dòng chảy đã được thiết lập để phát hiện nhóm máu hệ ABO và Rh của người, phương pháp này có độ đặc hiệu và độ nhạy cao hơn so với phương pháp ngưng kết hồng cầu trước đây. [6]Giải trình tự gen

có thể xác định kháng nguyên nhóm máu trên cơ sở trình tự gen cụ thể và phát hiện tất cả các dạng đa hình.[8]. Do đó, giải trình tự gen là một phương pháp tiếp cận rất phù hợp để xác định các nhóm máu hiếm và đột biến mà không có kháng thể đặc hiệu nào khác. [10]

IV. KẾT LUẬN

Sự thay đổi nhóm máu ABO hiếm xảy ra và thường gặp ở bệnh lý ác tính về máu đặc biệt là bệnh lý dòng tủy. Giảm hoặc mất biểu hiện kháng nguyên có liên quan đến tình trạng bệnh và thường kháng nguyên sẽ biểu hiện trở lại ban đầu khi bệnh thuyên giảm sau điều trị. Ngoài phương pháp huyết thanh học nhóm máu thường quy, các xét nghiệm khác như tế bào dòng chảy, giải trình tự gen giúp phát hiện các trường hợp nhóm máu khó và hiếm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bartova A, Novotny Z, Slepicka J.** Changes in the group A antigen in a case of acute myeloblastic leukemia. *Blood.* 1962;19:566-572
2. **Bianco T, Farmer BJ, Sage RE, Dobrovic A.** Loss of red cell A, B, and H antigens is frequent in myeloid malignancies. *Blood.* 2001;97(11):3633-3639.
3. **Dover GJ, Boyer SH, Zinkham WH, Kazazian HH Jr, Pinney DJ, Sigler A.** Changing erythrocyte populations in juvenile chronic myelocytic leukemia: evidence for disordered regulation. *Blood.* 1977;49(3): 355-365
4. **Gonzalez-Campora R, Garcia-Sanatana JA Jorda i Heras MM, et al.** Blood group antigens in differentiated thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:957-965

5. **Jahan SMS, Kamruzzaman AKM, Hossain MI, Matin MA, Hossain MZ.** Blood group changed in a patient with acute myelocytic leukemia. *J Med.* 2013;14(1):77-9
6. **Krishnan NS, Fleetwood P, Higgins RM, Hathaway M, Zehnder D, Mitchell D, et al.** Application of flow cytometry to monitor antibody levels in ABO incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* (2008) 86:474-7. 10.1097/TP.0b013e31817c4c4c
7. **Kuhns WJ, Oliver RT, Watkins WM, Greenwell P.** Leukemia-induced alterations of serum glycosyltransferase enzymes. *Cancer Res* 1980; 40 (2): 268 – 275
8. **Lane WJ, Westhoff CM, Uy JM, Agud M, Smeland-Wagman R, Kaufman RM, et al.** Comprehensive red blood cell and platelet antigen prediction from whole genome sequencing: proof of principle. *Transfusion.* (2016) 56:743-54. 10.1111/trf.13416
9. **Limas C, Lange P, Fraley EE, Vessella RL.** A, B, H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder: correlation with the clinical course. *Cancer.* 1979;44:2099-107
10. **Montemayor-Garcia C, Westhoff CM.** The “next generation” reference laboratory? *Transfusion.* (2018) 58:277-9. 10.1111/trf.14483
11. **Nambiar RK, Narayanan G, Prakash NP, Vijayalakshmi K.** Blood group change in acute myeloid leukemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017;30(1):74-5.
12. **Radhakrishnan V, Mishra S, Bhaskar N, Sagar T.** Blood Group Change in Pediatric Leukemia: A Rare Phenomena. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2016;83(8):874-874
13. **Reid ME, Bird GW.** Associations between human red cell blood group antigens and disease. *Transfus Med Rev* 1990; 4 (1): 47 – 55.
14. **Roback JD, Barclay S, Hillyer CD.** Improved method for fluorescence cytometric immunohematology testing. *Transfusion.* (2004) 44:187-96. 10.1111/j.1537-2995.2004.00640.x
15. **Van der Hart, van der Veer, van Loghem J.** Change of blood group B in a case of leukaemia. *Vox Sang.* 1962;7:449-53
16. **Winters JL, Howard DS.** Red blood cell antigen changes in malignancy: case report and review. *Immunohematology* 2001; 17:1e9.
17. **Yoshida A, Kumazaki T, Davé V, Blank J, Dzik WH.** Suppressed expression of blood group B antigen and blood group galactosyltransferase in a preleukemic subject. *Blood.* 1985;66(4):990- 992.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP ĐA U TỦY LỚN TUỔI MỚI CHẨN ĐOÁN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ CÓ DARATUMUMAB

Bùi Lê Cường¹, Trần Thanh Tùng¹, Huỳnh Dương Bích Trâm¹,
Nguyễn Thị Thuý Tiên¹, Huỳnh Hồng Hoa¹, Lê Thị Ngọc Hân²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Điều trị phác đồ có daratumumab cho bệnh nhân đa u tủy lớn tuổi mới chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp: Báo cáo một trường hợp đa u tủy mới chẩn đoán được điều trị với phác đồ có daratumumab tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy.

Kết quả: Bệnh nhân nữ 85 tuổi với chẩn đoán đa u tủy xương được điều trị theo phác đồ DRd (daratumumab, lenalidomide và dexamethasone). Đánh giá sau 8 chu kỳ điều trị, bệnh nhân cải thiện về lâm sàng và đạt lui bệnh 1 phần (PR). Bệnh nhân được tiếp tục điều trị duy trì mỗi tháng với Daratumumab. Biến chứng ghi nhận trong quá trình điều trị gồm: lạnh run sau truyền Daratumumab liều đầu tiên, giảm bạch cầu hạt trong quá trình điều trị, thiếu máu, nhiễm trùng tiểu, huyết khối tĩnh mạch sâu chân phải. Các biến chứng này không yêu cầu phải ngưng liệu pháp điều trị đa u tủy.

Kết luận: Ca bệnh này mô tả hiệu quả lâu dài của phác đồ có daratumumab trên bệnh nhân có thể trạng suy yếu và những tác dụng phụ có thể gặp trên bệnh nhân.

Từ khoá: Đa u tủy mới chẩn đoán, daratumumab

SUMMARY

A CASE OF NEWLY DIAGNOSED OLDER MULTIPLE MYELOMA ADJUSTED TO TREATMENT WITH DARATUMUMAB REGIMEN

Objective: Treatment regimen containing daratumumab for newly diagnosed older multiple myeloma patients.

Subjects and Methods: Report of a newly diagnosed case of multiple myeloma treated with a regimen containing daratumumab at the Hematology Department at Cho Ray Hospital.

Results: An 85-year-old female patient with a diagnosis of multiple myeloma was treated with the DRd regimen (daratumumab, lenalidomide and dexamethasone). Evaluation after 8 treatment cycles, the patient improved clinically and achieved partial remission (PR). Patients continued monthly maintenance treatment with Daratumumab. Complications recorded during treatment include: chills after the first dose of Daratumumab infusion, granulocytopenia during treatment, anemia, urinary tract infection, and right leg deep vein thrombosis. These complications do not require discontinuation of multiple myeloma therapy.

Conclusion: This case describes the long-term effectiveness of a daratumumab-containing regimen in a patient with a weakened condition and the side effects that the patient may experience.

¹Khoa Huyết Học, Bệnh viện Chợ Rẫy

²Khoa điều trị theo yêu cầu, Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Cường

SĐT: 0903850950

Email: cuongbuile@yahoo.com

Ngày nhận bài: 16/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Keywords: Newly diagnosed multiple myeloma, daratumumab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy là một bệnh ác tính huyết học thường xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi. Độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 69 tuổi và hơn 30% bệnh nhân trên 75 tuổi.¹ Mặc dù các phương pháp điều trị mới đã cải thiện trung vị sống còn toàn bộ là 6 năm,² nhưng những dữ liệu hiện có cho thấy tuổi tác là thông số chính ảnh hưởng đến kết quả. Và kết quả này xấu đi qua từng thập kỷ với trung vị sống còn toàn bộ ở những bệnh nhân từ 80 tuổi trở lên đạt 28,9 tháng.³ Tác động của tuổi tác đến khả năng sống còn cũng được nêu rõ trong nhiều thử nghiệm lâm sàng lớn.³⁻⁵ Các yếu tố khác như tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của bệnh đi kèm là những yếu tố dự báo thời gian sống của bệnh nhân.⁶ Mặc dù xu hướng kết hợp thuốc trong điều trị đa u tủy với các phác đồ từ 2-4 thuốc nhằm mang lại hiệu quả cao nhưng kèm theo nhiều độc tính bất lợi, đặc biệt những bệnh nhân lớn tuổi có bệnh nền.⁷ Bệnh nhân tái phát càng nhiều lần thì thời gian sống càng ngắn lại sau mỗi phác đồ điều trị. Nghiên cứu của Yong và cộng sự cho thấy 22% bệnh nhân trên 75 tuổi, 62% bệnh nhân được điều trị bước hai và chỉ còn dưới 25% được điều

trị bước 3.⁸ Nghiên cứu của Fonseca và cộng sự cho thấy những bệnh nhân không đủ điều kiện ghép được điều trị bằng 1 phác đồ phần lớn là cao tuổi mắc nhiều bệnh đi kèm.⁹ Chính vì vậy, nhu cầu cần có những tác nhân mới, hiệu quả cao, dung nạp tốt trên những đối tượng bệnh nhân này. Trong số các tác nhân mới, kháng thể đơn dòng, cụ thể là kháng thể đơn dòng chống CD38, daratumumab, nổi bật lên như một liệu pháp tiềm năng với đặc điểm phù hợp cho những bệnh nhân này. Do đó chúng tôi xin trình bày một trường hợp bệnh nhân đa u tủy lớn tuổi mới chẩn đoán được điều trị bằng phác đồ có daratumumab.

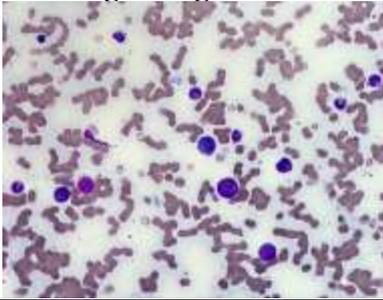
II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 85 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. Từ tháng 10/2021, bệnh nhân đau nhức xương nhiều, mệt mỏi, xanh xao, khám bệnh viện tư, chẩn đoán theo dõi đa u tủy xương, chuyển bệnh viện Chợ Rẫy 07/12/2021 tiếp tục điều trị. Tình trạng bệnh nhân lúc nhập viện, bệnh tình, sinh hiệu ổn, đau nhiều cột sống thắt lưng, hạn chế vận động, ECOG 3 điểm.

Các xét nghiệm tìm nguyên nhân lúc nhập viện:

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm lúc vào viện (07/12/2021)

Xét nghiệm máu	Huyết học	Hb 95g/L, PLT 229 G/L, WBC 5.28 G/L
	Sinh hóa	Đường huyết 64 mg/dL, ALT 22 U/L, AST 24 U/L, BUN 28 mg/dL, Creatinine 0.61 mg/dL, Na ⁺ 140 mmol/L, K ⁺ 3.6 mmol/L, Cl ⁻ 110 mmol/L, CaTP 2.5 mmol/L, Albumin 3.2 g/L, Protein máu 6.9 g/L, LDH 163 U/L, β2 microglobulin 5840.6 μg/L, IgA 4340.8 mg/dL (BT:70-400), IgE < 25 mg/dL, IgG 432 mg/dL (BT:700-1600), IgM 13.2 mg/dL (BT:40-230), Kappa 17.76 mg/L, Lambda 106.97mg/L

Tủy đồ	Tăng tương bào 13%	
		
Flow cytometry	Tương bào ác tính 6% với kiểu hình miễn dịch: CD45 ^{Int} CD38 ^{br} CD138 ^{mod} CD19 ^{neg} CD56 ^{neg} CD117 ^{br} CD28 ^{neg} CD27 ^{br} CD81 ^{br} CD138 ^{mod} CD19 ^{neg} β2micro ^{br} CyCDKappa ^{neg} Lambda ^{br}	
Di truyền tế bào	FISH 8 probes	Không phát hiện bất thường
	Công thức nhiễm sắc thể	46XX

Bệnh được chẩn đoán đa u tủy IgA Lambda giai đoạn IIIA phân loại theo hệ thống phân giai đoạn quốc tế R-ISS, nguy cơ chuẩn

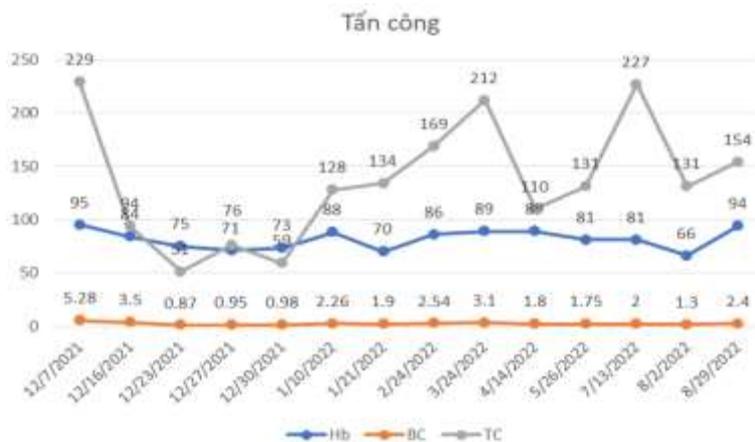
Bệnh được điều trị tấn công với phác đồ DRd (daratumumab, Lenalidomide và dexamethasone). Ở chu kì 1 và chu kì 2, daratumumab (16mg/kg vào ngày 1, 8, 15, 22), lenalidomide (25mg từ ngày 1 đến ngày 21) và dexamethasone (40mg vào ngày 1, 8, 15, 22). Ở chu kì 3 đến chu kì 6, daratumumab (16mg/kg vào ngày 1, 15),

lenalidomide (25mg từ ngày 1 đến ngày 21) và dexamethasone (40mg vào ngày 1, 8, 15, 22). Ở chu kì 7 trở đi, daratumumab (16mg/kg vào ngày 1), lenalidomide (25mg từ ngày 1 đến ngày 21) và dexamethasone (40mg vào ngày 1, 8, 15, 22). Trong quá trình điều trị, bệnh nhân được điều trị dự phòng huyết khối với aspirin 81mg mỗi ngày.

Kết quả điều trị

Chu kì 1 đến chu kì 8

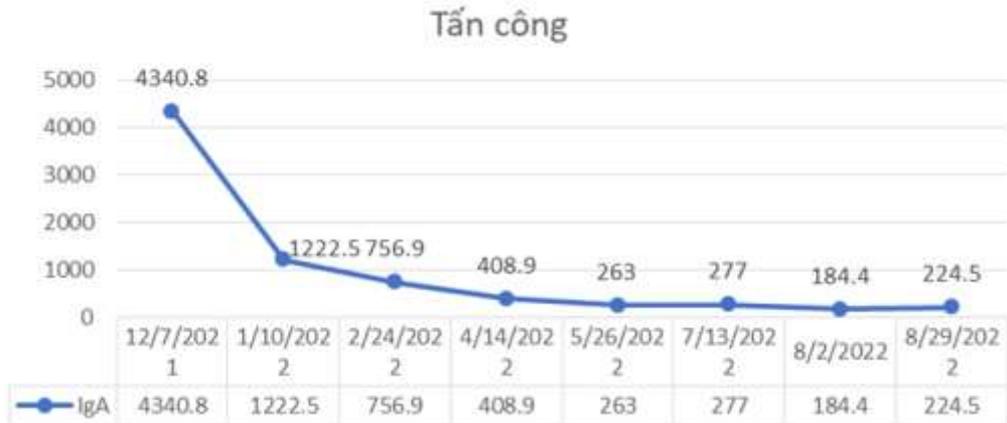
Kết quả xét nghiệm máu:



Biểu đồ 1. Kết quả Hb, bạch cầu, tiểu cầu giai đoạn tấn công

Hb: Hemoglobin; BC: bạch cầu; TC: tiểu cầu

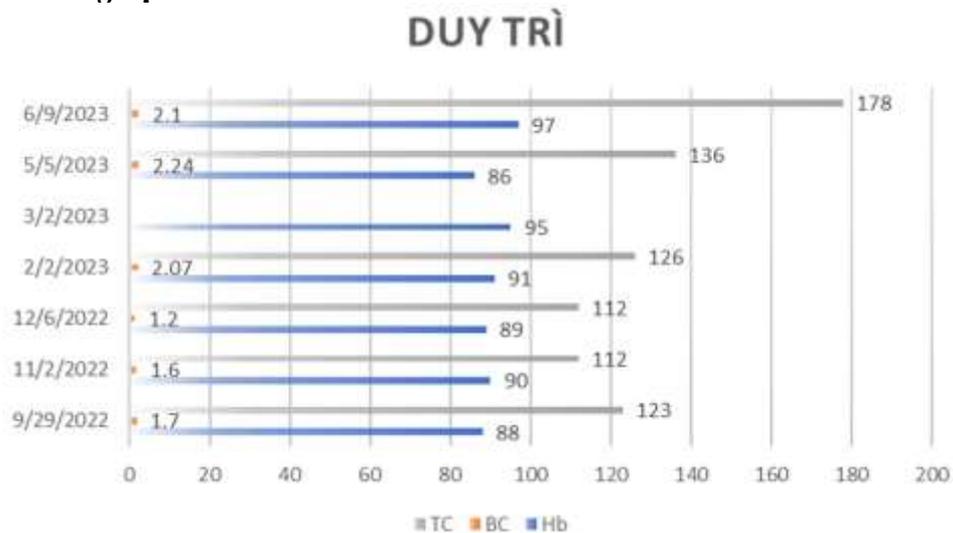
Kết quả định lượng IgA:



Biểu đồ 2. Kết quả định lượng IgA giai đoạn tấn công

Giai đoạn duy trì

Kết quả xét nghiệm máu:



Biểu đồ 3. Kết quả Hb, bạch cầu, tiểu cầu giai đoạn duy trì

Kết quả định lượng IgA:



Biểu đồ 4. Kết quả định lượng IgA giai đoạn duy trì

Đánh giá sau 4 chu kì điều trị, bệnh nhân giảm đau nhức nhiều, ngồi được xe lăn, xét nghiệm cho thấy đạt lui bệnh 1 phần (PR). Sau 8 chu kì điều trị, bệnh nhân giảm đau nhức hẳn, có thể tự đi bằng khung đỡ xét nghiệm cho thấy vẫn lui bệnh 1 phần (PR). Đánh giá bệnh ở thời điểm 2 năm sau chẩn

đoán, xét nghiệm tủy đồ với plasmocyte < 1%, các xét nghiệm khác ghi nhận Hb 83g/L, PLT 110G/L, WBC 1.8G/L, IgA 72 mg/dl, IgM < 25 mg/dL, IgG 532 mg/dL, IgE < 25mg/dL, Kappa 21.19 mg/L, Lambda 28.77 mg/L. Bệnh vẫn đạt đáp ứng lui bệnh một phần sau 2 năm điều trị.



TRƯỚC ĐIỀU TRỊ



SAU 4 CHU KÌ



SAU 8 CHU KÌ

Hình 1. Hình ảnh bệnh nhân trước và sau điều trị

Biến chứng ghi nhận trong quá trình điều trị gồm: lạnh run sau truyền daratumumab liều đầu tiên, giảm bạch cầu hạt độ 3 trong quá trình điều trị, cần sử dụng thuốc kích bạch cầu hạt, thiếu máu độ 3 cần phải truyền máu, nhiễm trùng tiểu do Proteus mirabilis nhạy cefoperazone, amikacine, meropenem, ceftazidim, imipenem. Ngoài ra còn ghi nhận biến chứng huyết khối tắc hoàn toàn tĩnh mạch sâu chân phải ở chu kì 4 của quá trình điều trị và bệnh đã được điều trị chống huyết khối với kháng đông rivaroxaban. Các biến

chứng này không yêu cầu phải ngưng liệu pháp điều trị đa u tủy.

III. BÀN LUẬN

Theo nghiên cứu MAIA, 10 nghiên cứu 368 bệnh nhân có thể trạng suy yếu được điều trị bằng phác đồ D-Rd, bệnh nhân ≥ 75 tuổi chiếm 69,8%, ECOG ≥ 2 chiếm 36,6%, nguy cơ chuẩn 83,7%, kết quả PFS 36 tháng là 61,5%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 87,2%. Biến cố bất lợi gồm giảm bạch cầu hạt 57,7%, thiếu máu 16,7%, giảm tiểu cầu 10,1%, nhiễm trùng 27,7%, viêm phổi 10,2% và

thuyên tắc phổi 4,2%. Theo nghiên cứu CASSIOPEIA, 11 điều trị duy trì daratumumab sau tấn công giảm đáng kể nguy cơ tiến triển bệnh, biến cố giảm bạch cầu hạt là 2%. Nghiên cứu GRIFFIN, 12 nghiên cứu 104 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ D-RVd trong đó ≥ 65 tuổi 26,9%, nguy cơ chuẩn 83,7%, kết quả $\geq CR$ là 51,5%, giảm bạch cầu hạt 57,6%, giảm tiểu cầu 43,4%, thiếu máu 35,4%, tiêu chảy 59,6%, phản ứng với truyền thuốc 42,4%. Tương tự là nghiên cứu PERSEUS, 13 nghiên cứu 355 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ D-VRd trong đó ≥ 65 tuổi 26,5%, nguy cơ chuẩn 74,4%, kết quả PFS thời điểm 48 tháng là 84,3%, bệnh nhân đạt $\geq CR$ là 87,9%. Giảm bạch cầu hạt 69,2%, giảm tiểu cầu 48,4%, thiếu máu 22,2% và nhiễm trùng 86,9%.

Qua các nghiên cứu trên cho thấy rằng phác đồ điều trị có daratumumab cho nhóm bệnh nhân đa u tủy mới mắc có thể trạng yếu, lớn tuổi đạt lui bệnh khá cao. Bệnh nhân trong nghiên cứu đạt lui bệnh một phần ngay sau chu kỳ 1 cho thấy kết quả điều trị phác đồ có daratumumab đạt lui bệnh khá sớm trong trường hợp này. Sau 4 chu kỳ, bệnh nhân có thể ngồi xe lăn và sau 8 chu kỳ bệnh nhân giảm đau nhức hẳn và có thể tự đi bằng khung đỡ. Điều này cho thấy triệu chứng lâm sàng cải thiện ngày càng rõ theo thời gian điều trị, chất lượng cuộc sống được cải thiện. Sau 8 chu kỳ, bệnh nhân tiếp tục điều trị duy trì với daratumumab và tiếp tục đạt lui bệnh tương tự với nghiên cứu CASSIOPEIA. Kết thúc nghiên cứu bệnh nhân ở thời điểm 2 năm vẫn đạt PR.

Về biến cố bất lợi trong khi điều trị, bệnh nhân bị phản ứng sau khi truyền liều đầu tiên, tương tự như nghiên cứu GRIFFIN, có thể gặp 42,4%. Giảm bạch cầu hạt phải dùng

chất kích bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu có lúc phải truyền máu trong quá trình điều trị tương tự như các nghiên cứu MAIA, GRIFFIN và PERSEUS. Biến chứng nhiễm trùng cũng gặp ở bệnh nhân này tương tự nghiên cứu MAIA(27,7%) và PERSEUS(86,9%). Bệnh nhân này còn gặp biến chứng huyết khối tắc tĩnh mạch sâu chân phải, nghiên cứu MAIA cũng gặp thuyên tắc phổi 4,2%. Giai đoạn duy trì, Hb giảm nhẹ không cần phải truyền máu, tiểu cầu tăng dần, bạch cầu hạt giảm nhẹ hơn so với giai đoạn tấn công, tương tự như nghiên cứu CASSIOPEIA giảm bạch cầu hạt chiếm 2%. Những biến cố bất lợi ở bệnh nhân nghiên cứu đều được điều trị hỗ trợ kịp thời và không làm bệnh nhân phải ngưng hóa trị.

IV. KẾT LUẬN

Ca bệnh này mô tả hiệu quả lâu dài của phác đồ có daratumumab trên bệnh nhân có thể trạng suy yếu và những tác dụng phụ có thể gặp trên bệnh nhân. Từ đó, chúng tôi hy vọng sẽ góp phần hiểu rõ hơn về hiệu quả lâu dài, tính an toàn của phác đồ có daratumumab trên những bệnh nhân đa u tủy lớn tuổi mới chẩn đoán trong thực hành tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cronin KA, Scott S, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. Cancer. Dec 15 2022;128(24):4251-4284. doi:10.1002/cncr.34479
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. American journal of hematology. Aug 2022;97(8): 1086-1107. doi:10.1002/ajh.26590

3. **Pawlyn C, Cairns D, Kaiser M, et al.** The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial. *Leukemia*. 2020/02/01 2020;34(2): 604-612. doi:10.1038/s41375-019-0595-5
4. **Facon T, Kumar S, Plesner T, et al.** Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine*. May 30 2019;380(22): 2104-2115. doi:10.1056/NEJMoa1817249
5. **Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, 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 (London, England)*. Feb 4 2017;389(10068): 519-527. doi:10.1016/s0140-6736(16)31594-x
6. **Walter LC, Covinsky KE.** Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *Jama*. Jun 6 2001; 285(21): 2750-6. doi:10.1001/jama.285.21.2750
7. **Magarotto V, Brinchen S, Offidani M, et al.** Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. Mar 3 2016; 127(9): 1102-8. doi:10.1182/blood-2015-08-662627
8. **Yong K, Delforge M, Driessen C, et al.** Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology*. Oct 2016;175(2):252-264. doi:10.1111/bjh.14213
9. **Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, et al.** Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC cancer*. Nov 10 2020;20(1): 1087. doi:10.1186/s12885-020-07503-y
10. **Facon T, Cook G, Usmani SZ, et al.** Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia*. Apr 2022;36(4):1066-1077. doi:10.1038/s41375-021-01488-8
11. **Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al.** Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. Oct 2021;22(10):1378-1390. doi:10.1016/s1470-2045(21)00428-9
12. **Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al.** Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-945. doi:10.1182/blood.2020005288
13. **Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al.** Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. Jan 25 2024;390(4):301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH BỆNH TẬT PHÒNG KHÁM HUYẾT HỌC GIAI ĐOẠN 2018 ĐẾN 2022 TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Trần Thùy Anh¹, Nguyễn Thị Thanh Phụng¹, Trần Thị Tuyết Hoa¹,
Liên Hiếu¹, Hoàng Thị Chánh¹, Bùi Thị Vạn Hạnh¹,
Phạm Hữu Luân¹, Nguyễn Thị Băng Srong¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Tình hình bệnh lí huyết học tại bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD TPHCM) có đặc thù riêng so với các bệnh viện chuyên khoa huyết học. Do đó, các nhà lâm sàng cần biết mô hình bệnh tật tại bệnh viện để định hướng chẩn đoán và điều trị cũng như xây dựng chính sách phòng chống trong tương lai. **Mục tiêu:** Khảo sát tình hình bệnh tật phòng khám huyết học tại BV ĐHYD TPHCM từ năm 2018 đến năm 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, tất cả hồ sơ người bệnh (NB) đến khám phòng khám huyết học BV ĐHYD từ 01/01/2018 đến 31/12/2022. **Kết quả:** Nghiên cứu thực hiện trên 11299 NB có bệnh lí huyết học. Độ tuổi trung bình của NB là $45,24 \pm 16,74$, nhóm tuổi thường gặp nhất là 30-60 tuổi. Chủ yếu NB đến khám là nữ, chiếm tỉ lệ 69,89%; đa số sống ở TPHCM. Bệnh lí huyết học thường gặp nhất là thiếu máu do thiếu sắt, kế đến là Thalassemia và bệnh lí tăng tiểu cầu. Các bệnh lí như bệnh bạch cầu, suy tủy xương, loạn sinh tủy cần chuyển đến bệnh viện chuyên khoa. Tỉ lệ NB đến khám dao

động đáng kể do ảnh hưởng đại dịch Covid. **Kết luận:** Phần lớn người bệnh đến khám phòng khám huyết học bị mắc các bệnh lí huyết học lành tính.

Từ khóa: tình hình bệnh tật, huyết học.

SUMMARY

DISEASE SURVEY OF THE HEMATOLOGY CLINIC IN THE PERIOD 2018 TO 2022 AT UNIVERSITY MEDICAL CENTER IN HO CHI MINH CITY

Background: The situation of hematological diseases at the University Medical Center in Ho Chi Minh City (HCMC) has its own characteristics compared to other hospitals specialized in hematology. Therefore, clinicians need to know disease patterns in hospitals for diagnostics guidance and treatment as well as to develop future prevention policies. **Objective:** Disease survey of the hematology clinic from 2018 to 2022 at University Medical Center in HCMC. **Subjects and Methods:** Retrospective study, all records of outpatients visiting the Hematology clinic from January 1, 2018 to December 31, 2022. **Results:** The study was conducted on 11299 patients with hematological diseases. The average age of patients is $45,24 \pm 16,74$, and the most common age group is 30-60. Females accounted for the majority at 69,89%, most of whom live in HCMC. The most common hematological disease is iron deficiency anemia,

¹Trường Đại học Y Dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thùy Anh

SĐT: 0366731373

Email: thuyanh94yds@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 26/9/2024

followed by Thalassemia and thrombocytosis. The rate of outpatients fluctuates significantly due to the impact of the Covid pandemic.

Conclusion: The majority of outpatients coming to the Hematology clinic have benign hematological disorders.

Keywords: disease situation, hematology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mô hình bệnh tật phản ánh điều kiện kinh tế, văn hóa, xã hội và chính trị của một vùng hay một quốc gia. Không chỉ trên thế giới mà ngay tại Việt Nam, việc nghiên cứu mô hình bệnh tật và tử vong cũng được các nhà khoa học quan tâm. Việc xác định mô hình bệnh tật và tử vong sẽ là cơ sở khoa học cho việc định hướng lâu dài về kế hoạch phòng chống bệnh tật, xây dựng mạng lưới y tế hoàn chỉnh, kết nối các bệnh viện đa khoa và chuyên khoa với nhau. Mục tiêu cuối cùng là chăm sóc sức khỏe cho người dân một cách tốt nhất, giảm tỉ lệ tử vong và gánh nặng bệnh tật cho một quốc gia.

BV ĐHYD là một trong những cơ sở khám chữa bệnh hàng đầu tại Việt Nam, gần như phát triển đầy đủ các chuyên khoa trong một bệnh viện đa khoa, đáp ứng nhu cầu chăm sóc sức khỏe cho người dân cư trú tại TP.HCM và các vùng lân cận. Theo thống kê chung, mỗi ngày bệnh viện tiếp nhận khoảng 7000 lượt đến khám ngoại trú với số lượt đến khám chữa bệnh tăng dần qua các năm và chịu sự ảnh hưởng bởi sự phát triển kinh tế, sự dịch chuyển mô hình bệnh tật, sự thay đổi cơ cấu dân số và già hóa dân số cũng như sự tác động môi trường. Đối với chuyên khoa huyết học, phổ bệnh tật có đặc thù riêng so với các bệnh viện chuyên khoa. Do đó, các nhà lâm sàng cũng cần biết mô hình bệnh tật tại bệnh viện để định hướng chẩn đoán và điều trị. Bên cạnh đó, mô hình bệnh tật cung

cấp cơ sở cho các nhà hoạch định chính sách phòng chống bệnh tật trong tương lai. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “*Khảo sát tình hình bệnh tật phòng khám huyết học giai đoạn 2018 đến 2022 tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Dữ liệu hồi cứu được thu thập từ hồ sơ bệnh án điện tử lưu trữ trên phần mềm quản lý khám chữa bệnh tại phòng khám huyết học BV ĐHYD từ 01/01/2018 đến 31/12/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: NB có mã ICD chính đến khám phòng khám huyết học tại BV ĐHYD từ 01/01/2018 đến 31/12/2022.

Tiêu chuẩn loại trừ: NB chưa được phân loại và chẩn đoán rõ ràng các bệnh lý huyết học theo mã ICD-10.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Lấy mẫu thuận tiện NB đến khám phòng khám huyết học từ 01/01/2018 đến 31/12/2022.

Thu thập và xử lý số liệu: Số liệu thu thập được lưu trữ bằng phần mềm Excel và xử lý dữ liệu bằng phần mềm Stata 14. Có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Thống kê chẩn đoán theo ICD-10 các nhóm bệnh lý huyết học gồm: Thiếu máu thiếu sắt (D50, D50.8, D50.9), Thalassemia (D56, D56.0 → D56.9), giảm tiểu cầu (D69.6), tăng tiểu cầu vô căn (D47.3), bệnh bạch cầu (C95.9, C91 → C95), Đa u tủy (C90), lymphoma (D47, C81.9, C85.9, C81 → C85), bệnh tăng hồng cầu (D75.0), rối loạn chuyển hóa sắt (E83.1), thuyên tắc - huyết khối (động mạch - I74, tĩnh mạch - I82), loạn sinh tủy (D46), suy tủy xương (D61), bệnh xơ hóa tủy xương (D47.4).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình hình bệnh tật phòng khám huyết học:

Đặc điểm chung của người bệnh:

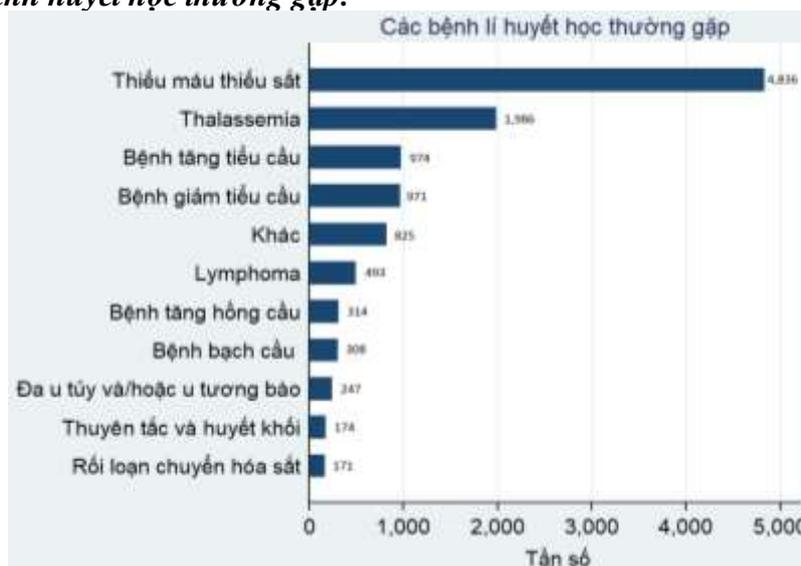
Tổng số NB đến phòng khám huyết học từ tháng 01/01/2018 đến tháng 31/12/2022 là 11.299.

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ

Đặc điểm	Tần số (N)	Tỉ lệ (%)
Tuổi		
< 18	445	3,94
18 – <30	1625	14,38
30 – 60	7068	62,55
> 60	2161	19,13
Trung bình ± độ lệch chuẩn	45,24 ± 16,74	
Giới tính		
Nam	3402	30,11
Nữ	7897	69,89
Nơi cư trú		
TPHCM	2792	24,71
Đồng Nai	818	7,24
Tiền Giang	609	5,39
An Giang	512	4,53
Bà Rịa – Vũng Tàu	469	4,15

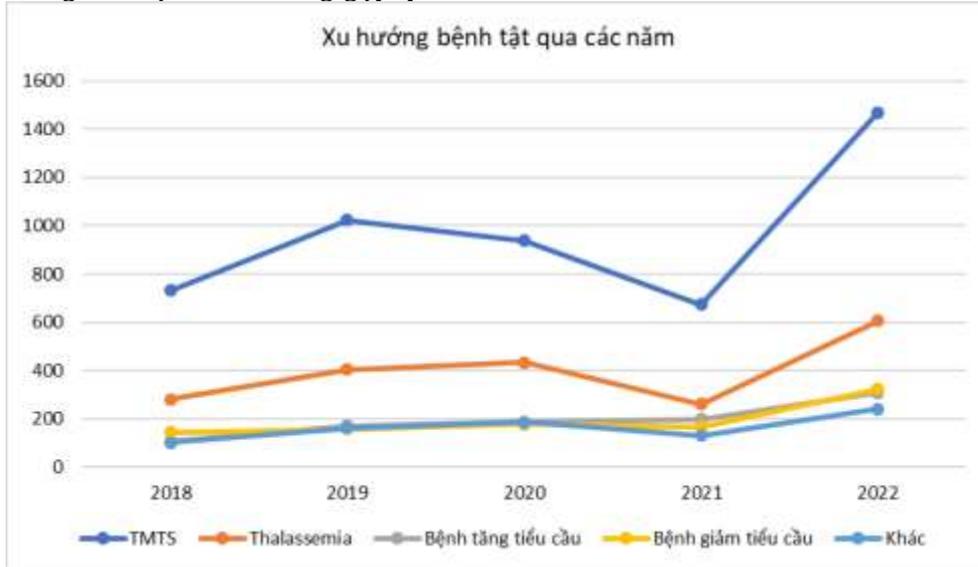
Nhận xét: Độ tuổi trung bình là 45,24 ± 16,74; nhóm tuổi thường gặp nhất là 30 – 60, nhỏ nhất là 1 tuổi, lớn nhất là 97 tuổi. Chủ yếu NB đến khám sống ở TP. HCM.

Các loại bệnh huyết học thường gặp:



Biểu đồ 1. Các loại bệnh lý huyết học thường gặp ở phòng khám từ 2018 đến 2022

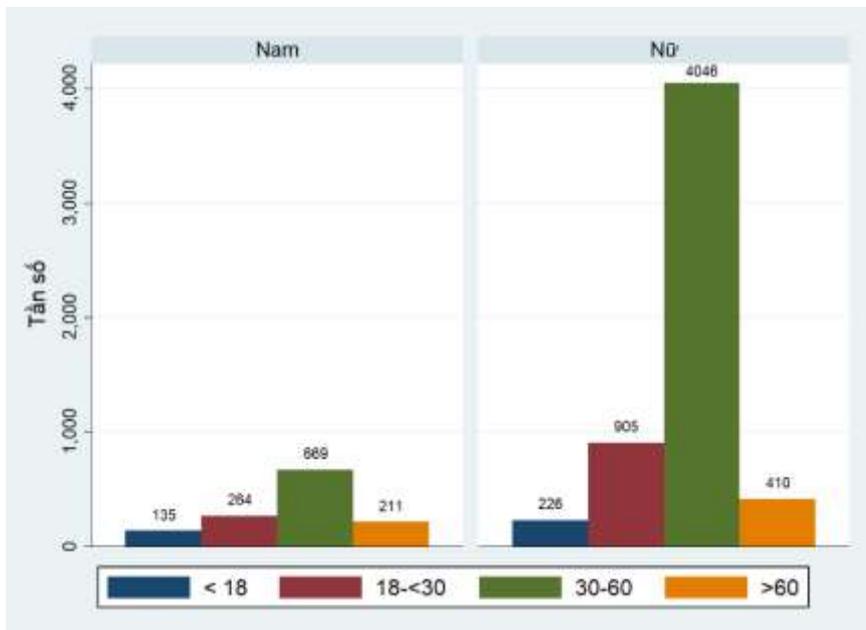
Xu hướng các bệnh lí thường gặp qua các năm:



Biểu đồ 2. Các loại bệnh lí huyết học thường gặp ở phòng khám từ 2018 đến 2022

Nhận xét: Thiếu máu thiếu sắt là bệnh lí huyết học thường gặp nhất, kế đến là bệnh Thalassemia và bệnh tăng tiểu cầu. Xu hướng thay đổi bệnh lí qua các năm có sự thay đổi không đáng kể.

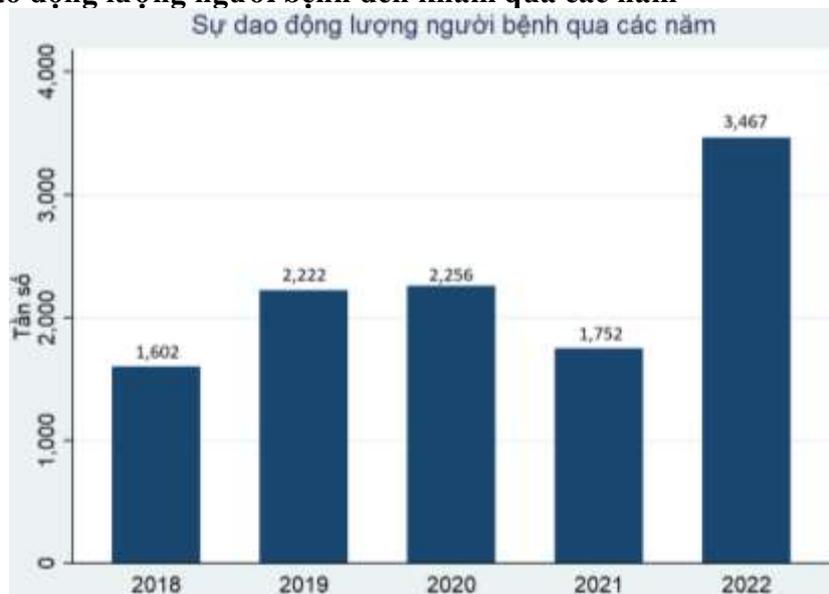
Mối liên quan độ tuổi và giới tính với các loại bệnh lí thiếu máu thường gặp (TMTS + Thalassemia)



Biểu đồ 3. Mối liên quan độ tuổi và giới tính với các bệnh lí thiếu máu

Nhận xét: Đa số NB bị bệnh lí thiếu máu trong độ tuổi từ 30 đến 60, nữ giới vẫn chiếm tỉ lệ cao hơn nam ở mọi độ tuổi (p = 0,000).

3.2. Sự dao động lượng người bệnh đến khám qua các năm



Biểu đồ 4. Sự dao động lượng người bệnh đến khám từ 2018 đến 2022

Nhận xét: Số lượng người bệnh đến khám năm 2021 bị giảm do ảnh hưởng của đại dịch Covid, sau dịch người bệnh đi khám tăng lên rõ rệt vào năm 2022, gấp đôi so với năm trước (15,51% so với 30,68%).

3.3. Bệnh lý Huyết học cần chuyển bệnh viện chuyên khoa qua các năm

Bệnh lí	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Bệnh bạch cầu	308	2,72
Suy tủy xương	160	1,42
Loạn sinh tủy	156	1,38
Bệnh xơ hóa tủy xương	02	0,02
Thoái hóa dạng bột	01	0,01
Tổng	627	5,55

Nhận xét: Các loại bệnh huyết học ở phòng khám cần chuyển đến bệnh viện chuyên khoa chỉ chiếm 5,55%, đa số là các bệnh lí ác tính.

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $45,24 \pm 16,74$; nhóm NB chủ yếu hay gặp ở độ tuổi 30 đến 60; nữ giới chiếm tỉ lệ cao so với nam giới. NB đến khám BV ĐHYD chủ yếu sinh sống ở TPHCM và các vùng lân cận như Đồng Nai và Tiền Giang. BV ĐHYD là bệnh viện trực

thuộc Bộ Y tế, định hướng đầu tư nhân lực trình độ cao và trang thiết bị hiện đại để điều trị các bệnh lí phức tạp, cần phối hợp nhiều chuyên khoa. Do đó, lượng NB đến khám khá đông, sinh sống tại TPHCM và cả các tỉnh thành khác.

Bệnh lí huyết học chiếm tỉ lệ cao nhất là thiếu máu thiếu sắt. Thống kê từ các dữ liệu nghiên cứu trên thế giới cho thấy bệnh lí thiếu máu thiếu sắt thường gặp nhất ở các nước đang phát triển [4]. Ngược lại, so với các nước phát triển, bệnh lí ung thư chiếm tỉ lệ cao hơn so với các bệnh lí thiếu máu do

thiếu dinh dưỡng nói chung [2]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy đa số NB thiếu máu là phụ nữ, tập trung chủ yếu từ 18 đến 60 tuổi. Các chiến lược phòng ngừa và kiểm soát thiếu máu thiếu sắt đã được thực hiện như: cải thiện chế độ ăn uống bằng cách đa dạng các loại thực phẩm, sản xuất các loại sữa có tăng cường chất sắt, tập trung bổ sung bằng thuốc cho các đối tượng nguy cơ cao như trẻ em, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Tuy nhiên, rào cản vẫn còn tồn tại do thiếu kiến thức cơ bản và giáo dục về phòng ngừa thiếu máu cũng như chưa kịp thời trong việc đáp ứng nhu cầu cho các đối tượng nguy cơ cao vào những thời điểm quan trọng trong cuộc đời họ. Ở Việt Nam, nhóm đối tượng phụ nữ tham gia chương trình bổ sung sắt và acid folic kèm sổ giun định kỳ cho thấy tỉ lệ thiếu máu giảm từ 37,8% xuống còn 14,3% [3]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận Thalassemia là bệnh lí phổ biến thứ hai sau thiếu máu thiếu sắt. Những cải thiện trong chẩn đoán và điều trị ngày nay làm giảm tỉ lệ tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi. Song song với việc điều trị NB, đẩy mạnh giáo dục cộng đồng về khả năng sinh con mắc bệnh cao hơn ở các cặp đôi mang gen bệnh bằng cách sàng lọc gen bệnh và tư vấn di truyền cho họ.

Đối với nhóm bệnh lí ác tính, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận Lymphoma và bệnh bạch cầu thường gặp hơn. Điều này phù hợp với thống kê của GLOBOCAN đến năm 2020, Non-Hodgkin lymphoma xếp hạng thứ 12 về tỉ lệ mắc bệnh và tử vong, bệnh bạch cầu đứng thứ 14 về tỉ lệ mắc bệnh và thứ 11 về tỉ lệ tử vong [5]. Các nhà thống kê nhận thấy xu hướng toàn cầu đã giảm dần về cả tỉ lệ mắc và tử vong do bệnh trong giai đoạn 1990 đến 2019 [6]. Tuy nhiên, có sự khác biệt giữa các khu vực và quốc gia, phản ánh sự khác biệt về khả năng chẩn đoán và điều

trị, cơ sở hạ tầng chăm sóc sức khỏe, chênh lệch thu nhập.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thống kê 5 năm từ 2018 đến 2022, cho thấy NB đến khám tăng dần qua các năm, từ năm 2018 đến 2020 (từ 14,18% lên 19,97%). NB vẫn còn đông trong giai đoạn đầu của đại dịch COVID-19 (năm 2020 chiếm 19,97%), nhưng đến năm 2021 là đỉnh dịch bệnh khiến lượng NB đến khám sụt giảm không chỉ riêng TPHCM mà trên cả nước (năm 2021 giảm còn 15,51%). Đến khi tình trạng dịch bệnh tạm ổn, NB đến khám tăng đột biến (năm 2022 tăng gấp đôi so với 2021). Điều này cũng được ghi nhận trong các thống kê trên thế giới cũng cho thấy hoạt động khám bệnh ngoại trú bị ảnh hưởng đáng kể, với tổng số lượt khám lần đầu giảm 55%, số lượt tái khám giảm 70%, dẫn đến số lượng nhập viện giảm 35% và tử vong tăng 56% [1]. Ngoài ra, việc tư vấn sức khỏe từ xa qua điện thoại góp phần làm giảm số lượt thăm khám trực tiếp và lần đầu, đặc biệt khả thi cho người NB huyết học thường xuyên đến bệnh viện. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lớn gần đây cũng ghi nhận, nhóm dân số mắc COVID-19 có kèm bệnh lí ác tính huyết học có nguy cơ xảy ra biến cố nghiêm trọng hơn, một phần do điều trị làm suy giảm miễn dịch hoặc tăng phản ứng miễn dịch quá mức. Cần có những nghiên cứu lớn hơn với thời gian theo dõi kéo dài để hiểu rõ tác động của COVID-19 lên NB huyết học và có kế hoạch dự phòng giúp cải thiện chăm sóc y tế trong các trường hợp khẩn cấp trong tương lai.

BV ĐHYD là một bệnh viện đa khoa nhưng chưa phát triển khoa Huyết học, do đó một số bệnh lí huyết học vượt quá khả năng chẩn đoán và điều trị mà cần phải chuyển đến BV chuyên khoa. Trong đó, bệnh bạch cầu, suy tủy xương, loạn sinh tủy là các loại

bệnh lý cần phải chuyển đi. Tại Việt Nam, bệnh bạch cầu đứng thứ 7 về tỉ lệ mắc bệnh và thứ 5 về tỉ lệ tử vong theo GLOBOCAN, xếp hạng cao hơn so với Thế giới, cho thấy đây là gánh nặng bệnh tật của nước ta [5]. Ngoài ra, bệnh suy tủy xương mặc dù là bệnh lý lành tính nhưng đòi hỏi phương pháp điều trị chuyên sâu như ghép tế bào gốc hoặc tủy xương, kèm theo đó đòi hỏi xét nghiệm lựa chọn người cho phù hợp và cơ sở hạ tầng đảm bảo vô trùng cho NB trong thời gian nằm viện. Do đó, việc chuyển đến BV chuyên khoa rất cần thiết cho NB để được chăm sóc tối ưu nhất.

V. KẾT LUẬN

Tình hình bệnh tật tại BV Đại học Y Dược TP.HCM trong giai đoạn 2018 đến 2022 cho thấy phần lớn NB đến khám phòng khám huyết học bị mắc các bệnh lý huyết học lành tính như thiếu máu thiếu sắt và Thalassemia. Qua thống kê, nghiên cứu cũng phản ánh một phần ảnh hưởng của đại dịch COVID-19 lên hoạt động khám bệnh ngoại trú. Nghiên cứu này còn xác định nhu cầu cần thiết cần xây dựng mô hình bệnh tật cho chuyên khoa huyết học như là cơ sở cho việc triển khai các công cụ hỗ trợ chẩn đoán, phân loại và chuyển viện đúng chuyên khoa, cũng như xây dựng chương trình giáo dục sức khỏe cộng đồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Condom M., Mussetti A., Maluquer C., et al.** (2021), "The direct and indirect effects of COVID-19 pandemic in a real-life hematological setting", *Cancer Reports*, 4 (4), pp. e1358.
2. **Kassebaum N. J., Collaborators G. A.** (2016), "The global burden of anemia", *Hematology/oncology clinics of North America*, 30 (2), pp. 247-308.
3. **Owais A., Merritt C., Lee C., et al.** (2021), "Anemia among women of reproductive age: an overview of global burden, trends, determinants, and drivers of progress in low- and middle-income countries", *Nutrients*, 13 (8), pp. 2745.
4. **Safiri S., Kolahi A.-A., Noori M., et al.** (2021), "Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019", *Journal of hematology & oncology*, 14, pp. 1-16.
5. **Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al.** (2021), "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA: a cancer journal for clinicians*, 71 (3), pp. 209-249.
6. **Zhang N., Wu J., Wang Q., et al.** (2023), "Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years", *Blood Cancer Journal*, 13 (1), pp. 82.

HUYẾT HỌC CẬN LÂM SÀNG

XƠ TỤY NGUYÊN PHÁT: CẬP NHẬT VỀ CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN NHÓM NGUY CƠ - NĂM 2024

Châu Thúy Hà¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT.

Xơ tủy nguyên phát là một thể bệnh thuộc nhóm tân sinh tăng sinh tủy. Bệnh đặc trưng bởi thiếu máu, lách to, gan to và xơ hóa tủy xương. Các đột biến gen gồm JAK2, CALR, MPL, ASXL1, EZH2, TET2,... có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học phân tử của bệnh. Bệnh được chia thành 2 giai đoạn là tiền xơ tủy và xơ tủy toàn phát, chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn của WHO năm 2016 và được cập nhật theo WHO 2022. Điểm khác biệt trong tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO 2016 so với trước đây là có tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn tiền xơ tủy, mà giai đoạn này rất dễ trùng lặp với bệnh cảnh tăng tiểu cầu nguyên phát. Tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO 2022 không khác biệt so với WHO 2016. Kỹ thuật sinh thiết tủy có giá trị tiên quyết trong chẩn đoán phân biệt tiền xơ tủy và tăng tiểu cầu nguyên phát dựa vào hình thái mẫu tiểu cầu trong tủy xương. Ngoài ra, đây là một nhóm bệnh không đồng nhất, được phân nhóm tiên lượng dựa vào nhiều hệ thống phân nhóm tiên lượng gồm hệ thống IPSS, DIPSS, DIPSS plus, MIPSS70, MIPSSv2 và GIPSS. Dựa vào việc

phân nhóm tiên lượng, các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao được điều trị tích cực và tiến hành ghép tế bào gốc sớm góp phần cải thiện tiên lượng.

Từ khóa: Xơ tủy nguyên phát, phân nhóm nguy cơ, MIPSS

SUMMARY

PRIMARY MYELOFIBROSIS: UPDATE 2024 ON DIAGNOSIS AND RISK CLASSIFICATION

Primary myelofibrosis (PMF) is a disorder of myeloproliferative neoplasm. The disease is characterized by anemia, splenomegaly, hepatomegaly, and bone marrow fibrosis. Gene mutations including JAK2, CALR, MPL, ASXL1, EZH2, TET2,... play an important role in the molecular pathogenesis of the PMF. The PMF is divided into 2 stages: pre-PMF and overt PMF, diagnosed according to WHO 2016 and updated according to WHO 2022 criterias. The pre-PMF stage easily overlaps with essential thrombocythemia. The diagnostic criteria of WHO 2022 are no different from WHO 2016. The marrow biopsy technique is of primary value in the differential diagnosis of pre-PMF and essential thrombocytosis based on the morphology of platelets in the bone marrow. In addition, this is a heterogeneous group of diseases, which are prognosticated based on multiple prognostic classification systems including IPSS, DIPSS, DIPSS plus, MIPSS70, MIPSSv2 and GIPSS systems. Based on the prognostic classification, patients with the high-

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932728115

Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 29/8/2024

risk group have a chance to receive treatment and early stem cell transplantation which contribute to improving the prognosis.

Keywords: Primary myelofibrosis, risk classification, MIPSS

I. TỔNG QUAN

Xơ tủy nguyên phát (PMF: Primary myelofibrosis) là một rối loạn dòng tủy mạn tính đặc trưng bởi thiếu máu (1), lách to (2), tăng bạch cầu hạt không trưởng thành, tăng tế bào CD34+, nguyên hồng cầu và HC hình giọt nước trong máu (3), Xơ tủy (MF: marrow fibrosis) (4) và xơ cứng xương (5).

Theo phân loại của WHO 2022 [2] thì đa hồng cầu nguyên phát (PV: polycythemia vera), tăng tiểu cầu nguyên phát (ET: Essential Thrombocythemia), và PMF được xếp vào nhóm tân sinh tăng sinh tủy (MPN: myeloproliferative neoplasm). PMF được phân dưới nhóm thành tiền xơ tủy (PrePMF) và xơ tủy toàn phát (Overt PMF). Ngoài ra, khoảng 15% bệnh nhân ET và PV phát triển thành MF, được gọi là xơ tủy thứ phát sau ET (post-ET MF), xơ tủy thứ phát sau PV (post-PV MF). Đột biến trong MPN gồm 2 nhóm là đột biến điều khiển (JAK2, CALR và MPL) và đột biến khác gồm ASXL1, SRSF2, U2AF1, IDH1/IDH2, EZH2, DNMT3A, TET2,... các đột biến khác này được xem góp phần tiến triển bệnh và chuyển dạng bạch cầu cấp.

II. CƠ CHẾ SINH BỆNH HỌC PHÂN TỬ

Những cơ chế sinh bệnh học trong PMF bao gồm (1) tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu, (2) những thay đổi chất nền tủy xương, và (3) tạo máu ngoài tủy.

Từ năm 2005 các đột biến tăng chức năng liên quan đến gen JAK2 tyrosine kinase (JAK2V617F) được phát hiện trong 60%

trường hợp PMF. Codon 617 của gen JAK2 mã hóa amino acid Valine thuộc vị trí bảo tồn tiến hóa trong vùng chức năng JH2 và đóng vai trò quan trọng đối với sự tương tác giữa vùng JH1 và JH2. Đột biến JAK2 V617F biến valine thành phenylalanine là đột biến tăng chức năng, can thiệp vào chức năng tự ức chế qua trung gian JH2 gây nên hoạt hoá liên tục tyrosine kinase. Chuyển gen JAK2 bị đột biến vào tế bào tủy xương của chuột gây ra được hiện tượng tăng hồng cầu và xơ tủy sau đó ở chuột thí nghiệm [4].

Những thành phần khác trong con đường truyền tín hiệu JAK-STAT, bao gồm thụ thể MPL, là những yếu tố điều hoà quan trọng của quá trình sinh mẫu tiểu cầu. Gen MPL, mã hoá cho protein thuộc nhóm thụ thể cytokine, nằm trên nhiễm sắc thể 1p34 và bao gồm 12 exon. Các đột biến MPLW515L, W515S, S505N cho thấy gây ra sự kích hoạt tự nhiên của con đường tín hiệu JAK-STAT, từ đó khiến các tế bào gốc tạo máu chuyển dạng thành kiểu tăng sinh không phụ thuộc cytokine. Chuột được cấy ghép đột biến MPLW515L vào tủy xương có rối loạn tăng sinh tủy với những hình ảnh đặc trưng như tăng tiểu cầu, lách to, nhồi máu lách và xơ tủy [7].

Năm 2013, đột biến sinh dưỡng của gen calreticulin (CALR) mã hóa ra phân tử chaperone ở trong lưới nội chất được phát hiện trong những trường hợp PMF không có đột biến JAK2 và MPL, chiếm 25-30% trường hợp. Có 2 kiểu đột biến thường gặp là đột biến mất đoạn 52 bp gọi là type 1 (c.1092_1143del) và chèn 5 bp gọi là đột biến type 2 (c.1154_1155insTTGTC) chiếm khoảng 80% trong số các đột biến CALR. Hiện nay, có hơn 50 kiểu đột biến mất đoạn (type 1-like) và đột biến chèn đoạn (type 2-

like) của gen CALR được tìm thấy và đều xảy ra trên exon 9. Nghiên cứu trên chuột được ghép với tế bào gốc tạo máu mang đột biến CALR del52 và ins5 cho thấy có tăng tiểu cầu ở máu ngoại vi, kết hợp với gia tăng mẫu tiểu cầu trong tủy xương [6].

Ngoài ra, đột biến các gen ASXL1, EZH2, p53, CBL, IKZF, NF1, RUNX1, LNK, NRAS/KRAS, TET2, IDH1/2 ...có

liên quan với tiến triển bệnh và sự chuyển dạng thành bệnh bạch cầu [8].

III. CHẨN ĐOÁN PMF

Tiêu chuẩn chẩn đoán PrePMF theo WHO 2022. PrePMF là giai đoạn rất sớm của bệnh PMF được chẩn đoán theo các tiêu chuẩn trong bảng 1. Trong giai đoạn này bệnh nhân có thiếu máu nhẹ và lách to nên cần khám kỹ để tìm nguyên nhân.

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán PrePMF theo WHO 2022 [2]

Chẩn đoán prePMF đòi hỏi phải có 3 tiêu chuẩn chính và ít nhất 1 tiêu chuẩn phụ	
Tiêu chuẩn chính	
1	Nguyên mẫu tiểu cầu tăng sinh và không điển hình, không có xơ hóa reticulin > độ 1, kèm theo tăng mật độ tế bào tủy xương được điều chỉnh theo tuổi, tăng sinh tế bào hạt, và thường giảm tạo hồng cầu.
2	Không có các tiêu chuẩn theo WHO về Bạch cầu mạn dòng tủy có BCR-ABL1(+), Đa hồng cầu, Tăng tiểu cầu nguyên phát, Hội chứng loạn sinh tủy, hay các rối loạn tế bào dòng tủy khác
3	Có đột biến JAK2, CALR, hay MPL hoặc khi không có các đột biến này, thì có marker đơn dòng khác†, hay không có xơ hóa tủy reticulin phản ứng nhẹ‡
Tiêu chuẩn phụ: Có ít nhất 1 tiêu chuẩn dưới đây, được xác định bằng 2 lần kiểm tra liên tiếp	
1	Thiếu máu mà không do bệnh kèm theo
2	Bạch cầu $\geq 11 \times 10^9/L$
3	Lách to sờ được
4	LDH tăng so với giới hạn trên của khoảng tham chiếu

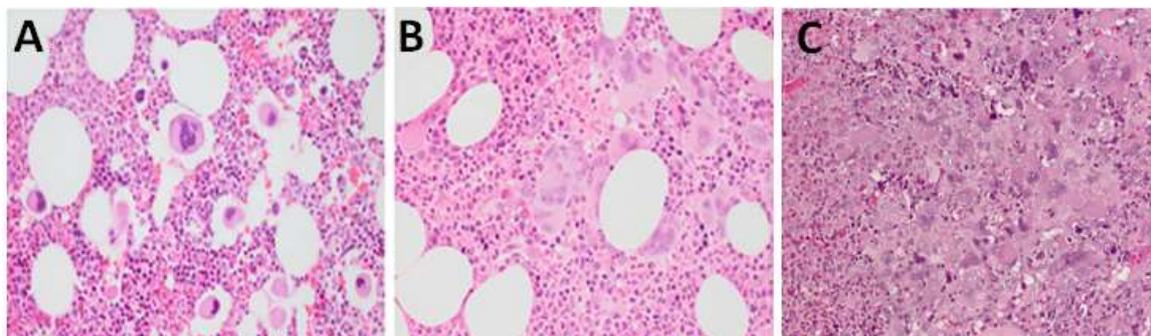
† Khi không có bất kỳ 3 đột biến chính trên, việc tìm kiếm các đột biến kèm theo thường gặp (như ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) sẽ giúp xác định bệnh.

‡ Xơ hóa tủy xương nhẹ (độ 1) thứ phát sau nhiễm trùng, rối loạn tự miễn dịch hay các bệnh viêm mạn khác, hairy cell leukemia hay bệnh lý lympho khác, ung thư di căn, hay bệnh tủy xương do nhiễm độc (mạn tính).

Biểu hiện lâm sàng và cả dữ liệu đột biến gen (gồm JAK2, CALR hoặc MPL) của prePMF rất giống với ET. So với tăng ET, bệnh nhân prePMF có thời gian sống còn ngắn hơn rõ rệt cũng như tỉ lệ tiến triển thành PMF giai đoạn toàn phát và bạch cầu cấp cao hơn. Khoảng 20% bệnh nhân prePMF có tiên lượng xấu và thời gian sống toàn bộ trung vị dưới 3 năm. Vì vậy quan sát kỹ hình thái tế bào trên mẫu sinh thiết tủy là cần thiết để phân biệt prePMF và ET.

Các đặc điểm mô học giúp chẩn đoán phân biệt ET và prePMF như sau:

ET	prePMF
Mật độ tế bào so với tuổi: Không tăng hoặc tăng nhẹ	Mật độ tế bào so với tuổi: tăng cao
Không tăng sinh dòng hồng cầu và bạch cầu hạt	Tăng sinh dòng bạch cầu hạt và giảm đầu dòng hồng cầu
Ưu thế mẫu tiểu cầu trưởng thành khổng lồ, nhân tăng phân thùy hoặc gấp cuộn, phân bố rải rác hoặc thành cụm lỏng lẻo trong xoang tủy	Mẫu tiểu cầu tụ đám, kích thước trung bình đến lớn, nhân tăng sắc, giảm phân thùy, hình củ hành hoặc gấp nếp không đều, hạt nhân và tỷ lệ hạt nhân/tế bào chất bất thường
Không có hoặc rất hiếm khi tăng nhẹ sợi reticulin	Không có hoặc không có sự gia tăng đáng kể về sợi reticulin



Hình 1: Hình ảnh sinh thiết của bệnh nhân ET (A) và prePMF (B), (C) [3]

Nghiên cứu của Danijela Lekovic và cộng sự hồi cứu trên 464 bệnh nhân (289 bệnh nhân ET và 175 bệnh nhân prePMF) để xác định thang đo các yếu tố lâm sàng và xét nghiệm nhằm phân biệt 2 nhóm bệnh này. Các yếu tố quan trọng nhất dự báo prePMF trong hồi quy đa biến là tuổi ≥ 60 (RR = 2,2), lách to (RR = 13,2), và tăng LDH (RR = 2,8). Điểm phân tầng nguy cơ xác định từ nguy cơ tương đối (RR) cho yếu tố tuổi ≥ 60 (1 điểm), lách to (2 điểm), và tăng LDH (1 điểm). Giá trị tiên đoán dương (PPV) cho chẩn đoán prePMF với điểm nguy cơ ≥ 2

điểm là 69,8%, trong khi với điểm nguy cơ ≥ 3 điểm là 88,2% [5].

Tiêu chuẩn chẩn đoán overt PMF theo WHO 2022

Đối với nhóm bệnh nhân PMF ở giai đoạn toàn phát thì lúc này triệu chứng bệnh đã rõ ràng, việc tạo hồng cầu không hiệu quả trong tủy xương và tạo máu ngoài tủy ở gan lách là nguyên nhân chính đưa đến thiếu máu và phì đại cơ quan. Bảng 2 cho thấy tiêu chuẩn chẩn đoán xác định PMF giai đoạn toàn phát.

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán overt PMF theo WHO 2022 [2]

Chẩn đoán overt PMF đòi hỏi phải có 3 tiêu chuẩn chính và ít nhất 1 tiêu chuẩn phụ	
Tiêu chuẩn chính	
1	Mẫu tiểu cầu tăng sinh và không điển hình, kèm theo reticulin và/hoặc xơ hóa collagen độ 2 hay 3
2	Không thỏa các tiêu chuẩn theo WHO về Bạch cầu mạn dòng tủy có BCR-ABL1+, Đa hồng cầu, Tăng tiểu cầu nguyên phát, Hội chứng loạn sinh tủy, hay các rối loạn tế bào dòng tủy khác
3	Có đột biến JAK2, CALR, hay MPL hoặc khi không có các đột biến này, thì có marker khác* hay không có xơ tủy phản ứng**
Tiêu chuẩn phụ: Có ít nhất 1 tiêu chuẩn dưới đây, được xác định bằng 2 lần kiểm tra liên tiếp	
1	Thiếu máu mà không do bệnh kèm theo
2	Bạch cầu >11 x 10 ⁹ /L
3	Lách to sờ được
4	LDH tăng so với giới hạn trên của khoảng tham chiếu
5	Tăng hồng cầu, bạch cầu non (Leukoerythroblastosis)

* Khi không có bất kỳ 3 đột biến chính nào, việc tìm kiếm các đột biến kèm theo thường gặp (như ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) sẽ giúp xác định bệnh.

** Xơ hóa tủy xương thứ phát sau nhiễm trùng, rối loạn tự miễn dịch hay các bệnh viêm mạn khác, hairy cell leukemia hay bệnh

lympho khác, ung thư di căn, hay bệnh tủy xương do nhiễm độc (mạn tính).

Ngoài ra, post-PV MF và post-ET MF chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Nhóm làm việc quốc tế về nghiên cứu và điều trị MPN (IWG-MRT: International Working Group for MPN Research and Treatment) như bảng 3 và 4.

Bảng 3. Tiêu chuẩn chẩn đoán post-PV MF theo IWG-MRT

Tiêu chuẩn chính	
1	Trước đây đã được chẩn đoán bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PV) theo tiêu chuẩn WHO 2022
2	Xơ hóa tủy \geq độ 2
Tiêu chuẩn phụ (cần có 2 tiêu chuẩn)	
1	Thiếu máu ^b hoặc mất nhu cầu trích máu tĩnh mạch (khi không sử dụng thuốc giảm tế bào) hoặc điều trị giảm tế bào vì tăng số lượng hồng cầu
2	Thiếu máu có kết hợp với tế bào blast (dòng hồng cầu và dòng tủy) trong máu ngoại biên
3	Gia tăng lách to, được định nghĩa là lách sờ được tăng \geq 5cm (khoảng cách từ mỏm lách đến bờ sườn trái) hoặc sự xuất hiện mới của lách to sờ được
4	Xuất hiện \geq 1 trong 3 triệu chứng toàn thân: sụt cân >10% trong 6 tháng, đổ mồ hôi đêm, sốt không rõ nguyên nhân (>37,5°C)

Bảng 4. Tiêu chuẩn chẩn đoán post-ET MF theo IWG-MRT

Tiêu chuẩn chính	
1	Trước đây đã được chẩn đoán bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát (ET) theo tiêu chuẩn WHO 2022
2	Xơ hóa tủy xương \geq độ 2
Tiêu chuẩn phụ (cần có 2 tiêu chuẩn)	
1	Thiếu máu và nồng độ Hb giảm ≥ 2 g/dl so với bình thường
2	Thiếu máu có kết hợp với tế bào blast (dòng hồng cầu và dòng tủy) trong máu ngoại biên
3	Gia tăng lách to, được định nghĩa là lách sờ được tăng ≥ 5 cm (khoảng cách từ mỏm lách đến bờ sườn trái) hoặc sự xuất hiện mới của lách to sờ được
4	LDH tăng (trên ngưỡng bình thường)
5	Xuất hiện ≥ 1 trong 3 triệu chứng toàn thân: sụt cân $> 10\%$ trong 6 tháng, đổ mồ hôi đêm, sốt không rõ nguyên nhân ($> 37,5^\circ\text{C}$)

IV. CÁC HỆ THỐNG PHÂN NHÓM NGUY CƠ [1]

Hệ thống IPSS và DIPSS

Năm 2009, hệ thống thang điểm đầu tiên được hình thành để đánh giá tiên lượng PMF là hệ thống điểm tiên lượng quốc tế (IPSS:

International Prognostic Scoring System). Tuy nhiên hệ thống IPSS chỉ đánh giá tiên lượng lúc chẩn đoán nên tổ chức IWG-MRT đã phát triển hệ thống DIPSS (dynamic IPSS) sử dụng đánh giá tiên lượng bất kỳ giai đoạn nào của bệnh.

Bảng 5. Hệ thống tiên lượng IPSS và DIPSS

Dấu hiệu	IPSS	DIPSS
Tuổi > 65 tuổi	X	X
Có các triệu chứng toàn thân (sụt cân, sốt, đổ mồ hôi đêm)	X	X
Thiếu máu rõ rệt (Hb < 10 g/dL)*	X	X
WBC $> 25 \times 10^9/L$	X	X
Blast máu ngoại biên $\geq 1\%$	X	X
	Mỗi dấu hiệu = 1 điểm	Mỗi dấu hiệu = 1 điểm, trừ Hb < 10 g/dL: 2 điểm

* Trị số hemoglobin < 10 g/dL phải được chứng minh trong lần khám sàng lọc đối với những bệnh nhân không lệ thuộc truyền máu. Bệnh nhân được truyền hồng cầu lắng thường xuyên sẽ được xem là có hemoglobin < 10 g/dL trong mục đích đánh giá các yếu tố nguy cơ.

Hệ thống DIPSS plus

Việc phối hợp thêm 3 yếu tố nguy cơ, độc lập với DIPSS gồm số lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^9 /L$, nhu cầu truyền máu và kết quả bất thường nhiễm sắc thể xấu đưa đến phát triển hệ thống DIPSS-plus.

Bảng 6. Hệ thống tiên lượng DIPSS-plus

Dấu hiệu	Điểm dựa trên DIPSS	Các yếu tố nguy cơ độc lập
DIPSS nguy cơ thấp	0	
DIPSS nguy cơ trung bình-1	1	
DIPSS nguy cơ trung bình-2	2	
DIPSS nguy cơ cao	3	
Số lượng tiểu cầu < 100 x 10 ⁹ /L		1
Lệ thuộc truyền máu		1
Có bất thường NST xấu: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, tái sắp xếp 11q23		1

Cách tính điểm và phân nhóm nguy cơ cho các hệ thống tiên lượng IPSS, DIPSS và DIPSS plus được trình bày theo Bảng 7.

Bảng 7. Thang điểm phân nhóm nguy cơ của IPSS, DIPSS và DIPSS plus

Nhóm nguy cơ	IPSS		DIPSS		DIPSS plus	
	Điểm	Thời gian sống TB (năm)	Điểm	Thời gian sống TB (năm)	Điểm	Thời gian sống TB (năm)
Thấp	0	11,3	0	(-)	0	15,4
Trung bình-1	1	7,9	1-2	14,2	1	6,5
Trung bình-2	2	4	3-4	4	2-3	2,9
Cao	≥ 3	2,3	5-6	1,5	≥ 4	1,3

Hệ thống MIPSS-70, MIPSSv2 và GIPSS

Hệ thống MIPSS-70 cho bệnh nhân PMF ≤ 70 tuổi dựa vào đột biến gen, các yếu tố lâm sàng và sinh học để phân nhóm tiên lượng. Từ đó lựa chọn bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao nhằm hướng đến ghép tế bào gốc.

Bảng 8. Hệ thống MIPSS-70

Yếu tố tiên lượng	Điểm
Hb < 10 g/dL	1
WBC > 25 x10 ⁹ /L	2
Số lượng tiểu cầu < 100 x 10 ⁹ /L	2
Blast máu ngoại biên ≥ 2%	1
Xơ hóa tủy xương ≥ độ 2	1
Có các triệu chứng toàn thân	1
Không có đột biến CALR type-1	1
Đột biến gen nguy cơ cao (HMR: High-molecular risk) ^a	1
≥ 2 đột biến HMR	2

^a Hiện diện 1 đột biến trong các đột biến sau: ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2

Thang điểm MIPSS-70 được chia thành 3 nhóm nguy cơ gồm nguy cơ thấp (0 -1 điểm), nguy cơ trung bình (2 - 4 điểm) và nguy cơ cao (≥ 5) điểm).

Hệ thống MIPSSv2 có sự phối hợp của 3 mức nguy cơ bất thường di truyền tế bào, U2AF1Q157 được thêm vào nhóm đột biến phân tử nguy cơ cao và ngưỡng Hb được điều chỉnh theo giới và tuổi (Bảng 9).

Bảng 9. Hệ thống MIPSSv2

Yếu tố tiên lượng	Điểm
Thiếu máu nặng (Hb < 8 g/dL/nữ và < 9 g/dL/nam)	2
Thiếu máu trung bình (Hb 8-9,9 g/dL/nữ và 9-10,9 g/dL/nam)	1
Blast máu ngoại biên $\geq 2\%$	1
Có các triệu chứng toàn thân	2
Không có đột biến CALR type-1	2
Đột biến HMR ^a	2
≥ 2 đột biến HMR	3
NST bất thường phức tạp ^b	3
NST bất thường nguy cơ rất cao (VHR: Very-high-risk) ^c	4

^aHiện diện 1 đột biến trong các đột biến sau: ASXL1, EZH2, SRSF2, U2AF, hoặc IDH1/2

^bNST bất thường phức tạp hoặc 1-2 bất thường gồm +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, tái sắp xếp 11q23, +21, +19

^cBất thường đơn độc hoặc nhiều gồm -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, hoặc trisomy các NST khác không bao gồm +8/+9 (VD +21, +19)

Hệ thống MIPSSv2 được chia thành 5 nhóm nguy cơ gồm nguy cơ rất thấp (0 điểm), nguy cơ thấp (1 -2 điểm), nguy cơ trung bình (3 - 4 điểm), nguy cơ cao (5 - 8 điểm) và nguy cơ rất cao (≥ 9 điểm).

Ngoài các hệ thống tiên lượng ở trên vừa đánh giá dựa trên hệ thống GIPSS hoàn toàn dựa vào bất thường NST và đột biến gen với 6 yếu tố tiên lượng như Bảng 10.

Bảng 10. Hệ thống GIPSS

Yếu tố tiên lượng	Điểm
NST bất thường VHR	2
Có bất thường NST xấu	1
Không có đột biến CALR type 1/giống type 1	1
ASXL1	1
SRSF2	1
U2AF1Q157	1

- VHR: Một hoặc nhiều bất thường -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, +21, hoặc autosomal trisomies khác (không gồm: +8/+9)

- NST tốt: NST bình thường hoặc bất thường đơn độc +9, 13q-, 20q-, trans/dup NST 1 hoặc bất thường NST X, Y

- Có bất thường NST xấu: tất cả các bất thường khác

Hệ thống GIPSS được chia thành 4 nhóm nguy cơ gồm nguy cơ thấp (0 điểm), nguy cơ trung bình 1 (1 điểm), nguy cơ trung bình 2 (2 điểm) và nguy cơ cao (≥ 3 điểm)

Đối với nhóm post-PV MF và post-ET MF thì sử dụng hệ thống MYSEC-PM (Myelofibrosis secondary to PV and ET – prognostic model) để phân nhóm nguy cơ như Bảng 11.

Bảng 11. Hệ thống MYSEC-PM

Yếu tố tiên lượng	Điểm
Tuổi lúc chẩn đoán	0,15 x tuổi BN
Hb < 11 g/dL	2
Blast máu ngoại biên $\geq 3\%$	2
Không có đột biến CALR	2
Số lượng tiểu cầu < $150 \times 10^9/L$	1
Có các triệu chứng toàn thân	1

Hệ thống MYSEC-PM được chia thành 4 nhóm nguy cơ gồm nguy cơ thấp (< 11 điểm), nguy cơ trung bình 1 (11 - 13 điểm), nguy cơ trung bình 2 (14 - 15 điểm) và nguy cơ cao (≥ 16 điểm).

Các hệ thống phân nhóm tiên lượng được ứng dụng tùy tình hình của các cơ sở điều trị. Hiện nay hệ thống IPSS hiếm được sử dụng vì chỉ đánh giá được lúc chẩn đoán. Nếu cơ sở điều trị chỉ đánh giá được lâm sàng và công thức máu thì sử dụng hệ thống DIPSS. Khi có thêm kết quả của NST đồ thì dùng hệ thống DIPSS plus. Trường hợp có đầy đủ các xét nghiệm đột biến gen thì có thể phân nhóm tiên lượng theo các hệ thống MIPSS-70, MIPSSv2 và GIPSS.

V. KẾT LUẬN

Việc phát hiện ra đột biến JAK2V617F vào năm 2005 đã mở ra 1 kỷ nguyên mới trong chẩn đoán, phân nhóm tiên lượng và điều trị nhóm bệnh PMN trong đó có PMF. Hiện nay nhờ kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới nên các đột biến gen được phát hiện, phối hợp với các bất thường NST và dấu hiệu lâm sàng, sinh học để hoàn thiện các hệ thống phân nhóm tiên lượng, giúp nhận ra các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao nhằm có phác đồ điều trị phù hợp, góp phần cải thiện sống còn cho bệnh nhân PMF.

Điểm mới đáng lưu ý trong cập nhật về PMF hiện nay là cần nhận ra những bệnh nhân prePMF với bệnh cảnh rất giống với ET để tiến hành điều trị sớm và đúng hướng cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Myeloproliferative Neoplasms.** Version 1.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024.
2. **WHO.** Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. WHO classification of tumours series, 5th ed., 2022 11(Lyon (France): International Agency for Research on Cancer).
3. **Barbui, T., et al.,** Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(23): p. 3179-84.
4. **Lacout, C., et al.,** JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis. *Blood*, 2006. 108(5): p. 1652-60.
5. **Lekovic, D., et al.,** Easily Applicable Predictive Score for Differential Diagnosis of Prefibrotic Primary Myelofibrosis from Essential Thrombocythemia. *Cancers (Basel)*, 2023. 15(16).
6. **Nangalia, J., et al.,** Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*, 2013. 369(25): p. 2391-2405.
7. **Pikman, Y., et al.,** MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*, 2006. 3(7): p. e270.
8. **Tefferi, A.,** Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*, 2010. 24(6): p. 1128-38.

PHÂN LOẠI U LYMPHO TẾ BÀO B TRƯỞNG THÀNH TIẾN TRIỂN NHANH THEO WHO 2016

Lê Thị Huyền Trân¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT.

Theo phân loại u của hệ tạo máu và mô lympho WHO 2016, u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh là nhóm bệnh không đồng nhất gồm các bệnh (1) U lympho tế bào áo nang biến thể tế bào non/đa hình, (2) U lympho Burkitt, (3) U lympho tế bào B lớn và các biến thể, (4) U lympho tế bào B độ ác cao. Bệnh thường có diễn tiến lâm sàng nhanh, giai đoạn Ann Arbor cao (III – IV), chỉ số tiên lượng quốc tế cao, ít đáp ứng với phác đồ điều trị chuẩn, cần được điều trị với các phác đồ tích cực hơn. Bệnh tương đồng với nhau về nhiều đặc điểm, tuy nhiên mỗi phân loại bệnh có phác đồ điều trị không giống nhau; do đó việc chẩn đoán chính xác phân loại dưới nhóm là yêu cầu cần thiết đầu tiên, làm tiền đề cho việc lựa chọn phác đồ điều trị cho người bệnh.

Từ khóa: U lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh, u lympho tế bào áo nang biến thể tế bào non/đa hình, u lympho Burkitt, u lympho lan tỏa tế bào B lớn không đặc hiệu, u lympho tế bào B độ ác cao.

SUMMARY

WHO 2016 - CLASSIFICATION OF AGGRESSIVE MATURE B CELL LYMPHOMA

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Huyền Trân

SĐT: 0989295048

Email: ltht210@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 19/9/2024

According to Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues WHO 2016, aggressive mature B cell lymphoma is a heterogeneous group including (1) Blastoid/Pleomorphic mantle cell lymphoma, (2) Burkitt lymphoma, (3) Diffuse large B cell lymphoma and variants, (4) High grade B cell lymphoma. The disease often has a rapid clinical progression, with high Ann Arbor stage (III - IV), high International Prognostic Index; it also responds poorly to the standard treatment regimen, and required treatment with more aggressive regimens. These classifications have many similar characteristics, but each subtype will be treated with different regimens; so that, the accurate diagnosis of subtype classification is the first necessary requirement, as a premise for choosing the most appropriate treatment regimen for the patient.

Keywords: Aggressive mature B cell lymphoma, blastoid/pleomorphic mantle cell lymphoma, Burkitt lymphoma, diffuse large B cell lymphoma and variants, high grade B cell lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (NHL) tế bào B là bệnh lý ác tính có nguồn gốc từ hệ bạch huyết. Dựa vào tốc độ tiến triển và mức độ lan rộng mà bệnh được phân thành 2 nhóm chính là tiến triển chậm và tiến triển nhanh. Trong đó u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh là tên gọi chung của một nhóm bệnh gồm nhiều bệnh không đồng nhất về đặc điểm di truyền, cơ chế bệnh sinh và

lâm sàng bao gồm các bệnh: (1) U lympho tế bào áo nang biến thể tế bào non/đa hình (MCL), (2) U lympho Burkitt (BL), (3) U lympho tế bào B lớn (DLBCL) và các biến thể, (4) U lympho tế bào B độ ác cao (HGBL)¹.

Theo ước tính của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ năm 2023, NHL chiếm khoảng 4% (xếp hạng 8), có 80550 trường hợp bệnh mới và 20180 trường hợp tử vong. Tại Việt Nam, theo ước tính của GLOBOCAN 2022, NHL là một trong 15 ung thư phổ biến nhất (xếp hạng 13), có 3516 trường hợp bệnh mới và 2211 trường hợp tử vong. Trong đó, u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh chiếm tỉ lệ khoảng 40% các trường hợp NHL và khoảng 47% các trường hợp u lympho tế bào B¹; bệnh có xu hướng phát triển nhanh, gây ra nhiều triệu chứng, có đáp ứng điều trị với phác đồ chuẩn thấp hơn, tiên lượng bệnh và thời gian sống còn thấp hơn so với u lympho tiến triển chậm, do đó u lympho tế bào B tiến triển nhanh cần được điều trị với phác đồ hóa trị liệu mạnh hơn

như RhyperCVAD, RDaEPOCH, REPOCH ... Do đây là một nhóm bệnh gồm nhiều bệnh có biểu hiện tương tự nhau về nhiều đặc điểm nên việc chẩn đoán bệnh và phân giai đoạn bệnh chính xác là yêu cầu cần thiết đầu tiên để có thể lựa chọn phác đồ đúng, mang lại hiệu quả điều trị tốt nhất.

II. NỘI DUNG

U lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh gồm các bệnh sau: (1) MCL biến thể tế bào non/đa hình, (2) BL, (3) DLBCL và các biến thể, (4) HGBL.

DLBCL gồm nhiều biến thể, phân làm 2 nhóm là đặc hiệu và không đặc hiệu. Phân nhóm đặc hiệu như DLBCL nguyên phát thần kinh trung ương, DLBCL nguyên phát trung thất... chiếm tỉ lệ rất ít, khoảng 1% - 2%; trong khi phân nhóm không đặc hiệu DLBCL NOS chiếm tỉ lệ nhiều nhất NHL (25% - 35% ở những nước phát triển), do đó trong bài viết này chỉ đề cập đến DLBCL NOS¹.

Bảng 11: Phân loại u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh theo WHO 2016

STT	Nhóm	Phân nhóm
1	MCL	Biến thể tế bào non/đa hình
2	BL	
3	DLBCL, NOS	<ul style="list-style-type: none"> • Hình thái: Nguyên tâm bào, nguyên bào miễn dịch, thoái sản. • Kiểu hình miễn dịch: DLBCL CD5 (+), NOS; DLBCL Cyclin D1 (+), NOS; DLBCL CD30 (+), NOS và DLBCL double expressor, NOS. • Sinh học phân tử: Tế bào B trung tâm mầm (GCB), tế bào B hoạt hóa (ABC) và không được phân loại theo đặc điểm biểu hiện gen.
4	HGBL	<ul style="list-style-type: none"> • HGBL với tái sắp xếp MYC và BCL2 và/hoặc BCL6 • HGBL, NOS

❖ U lympho tế bào áo nang (MCL) là u tân sinh tế bào B trưởng thành có nguồn gốc từ vùng áo nang của nang lympho, bao gồm các tế bào đơn hình kích thước nhỏ đến trung

binh biểu hiện CD5, SOX11 và cyclin D1; liên quan đến tái sắp xếp gen CCND, phổ biến nhất là CCND1. MCL chia làm 2 nhóm diễn tiến âm ỉ và nhanh, trong đó nhóm diễn

tiến nhanh gồm 2 biến thể là tế bào non và đa hình. MCL chiếm khoảng 6% NHL, trong đó biến thể tế bào non và đa hình chiếm khoảng 10% MCL (0.6% NHL), thường gặp 60 – 70 tuổi, ưu thế nam, triệu chứng B (30% - 50%), hạch toàn thân, liên quan mô ngoài hạch, giai đoạn Ann Arbor cao (III - IV) và chỉ số tiên lượng quốc tế MCL (MIPI) cao ¹.

- MCL biến thể tế bào non: Thường nguyên phát “De novo”. Mô hạch/u hiện diện lan tỏa các tế bào dạng tế bào non với tỉ lệ phân bào cao, thường có hình ảnh “bầu trời sao”. Bệnh thường có bất thường nhiễm sắc thể 8, 13, và 18 ¹.

- MCL biến thể đa hình: Có thể gặp ở người bệnh có tiền sử MCL. Hiện diện quần thể tế bào không đồng nhất, ≥ 10 phân bào/10 quang trường 40X. Bệnh thường gặp bất thường nhiễm sắc thể 3, 13, và 17 ¹.

MCL biến thể tế bào non/đa hình có kiểu hình miễn dịch tương tự như MCL cổ điển: CD20 (+), CD5 (+), Cyclin D1 (+) ($> 95\%$ trường hợp), SOX11 (+) ($> 90\%$ trường hợp), Ki-67 (+) 30% - 60%. CD10 hoặc BCL6 có thể (+) trong một số ít trường hợp. Chuyển vị t(11;14)(q13;q32) có thể gặp trong 95% trường hợp. Người bệnh cần được điều trị với phác đồ hóa trị mạnh như RHyperCVAD ... hoặc ghép tế bào gốc. Thời gian sống toàn bộ kém hơn so với MCL cổ điển với CR khoảng 74% và thời gian sống trung bình là 48 tháng ².

- ❖ U lympho Burkitt (BL) là u tân sinh tế bào B trưởng thành độ ác tính cao có nguồn gốc từ trung tâm mầm, bao gồm các tế bào đơn hình, kích thước trung bình với bào tương ưa kiềm, nhiều hạt nhân nhỏ, kiểu hình tế bào B trung tâm mầm, chỉ số tăng sinh cao và tái sắp xếp IG::MYC. Có 3 biến thể BL: Thể địa phương (Châu Phi), thể rải rác và thể liên quan đến suy giảm miễn dịch. Mặc dù có

sự giống nhau về mô học và một số đặc điểm lâm sàng, nhưng có sự khác biệt về dịch tễ, biểu hiện lâm sàng và đặc điểm di truyền giữa ba thể này. Biểu hiện lâm sàng là khối u lớn nhanh, khoảng 70% giai đoạn III/IV, triệu chứng B không phổ biến, hầu hết BL biểu hiện ngoài hạch. Tế bào u biểu hiện CD20 (+), Ki-67 (+) cao ($> 95\%$), CD10 (+), BCL6 (+), CD5 (-), CD23 (-), BCL2 (-). Một số trường hợp biểu hiện kiểu hình miễn dịch bất thường CD5 (+), CD10 (-), BCL2 (+) yếu. Tuy nhiên, nếu BCL2 biểu hiện cao nên được nghĩ đến khả năng có điểm gãy BCL2 trong HGBL DH/TH. Nhuộm ISH EBER (+) $> 95\%$ trường hợp BL thể địa phương, 10% - 20% trường hợp BL thể lẻ tẻ và 30% - 40% trường hợp BL liên quan đến suy giảm miễn dịch. Về di truyền, đặc trưng BL là chuyển vị MYC với các locus của gen IGH, trong đó t(8;14)(q24;q32) khoảng 80%, t(8;22) (q24;q11) khoảng 15%, t(2;8) (p11;q24) khoảng 5%; nhiễm sắc đồ đơn giản hơn so với HGBL. Người bệnh được điều trị với phác đồ R-EPOCH, RDaEPOCH, RHyperCVAD; với liệu pháp điều trị tích cực, hầu hết người bệnh đều đạt đáp ứng hoàn toàn, có OS khoảng 80% - 90% đối với giai đoạn lâm sàng I – II và 60% - 80% đối với giai đoạn lâm sàng III – IV ¹.

- ❖ U lympho lan tỏa tế bào B lớn, không đặc hiệu (DLBCL, NOS) là u tân sinh tế bào B trưởng thành có nguồn gốc trung tâm mầm (GCB) hoặc sau trung tâm mầm (dạng hoạt hóa - ABC) bao gồm các tế bào B có kích thước trung bình đến lớn với kiểu phát triển lan tỏa. Đây là một phân nhóm không đồng nhất về mặt hình thái và phân tử, không đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán của các trường hợp u lympho tế bào B lớn đặc hiệu (như DLBCL nguyên phát ở da, thần kinh trung

ương, trung thất...). Trên thực hành lâm sàng có nhiều cách phân loại DLBCL NOS như dựa theo hình thái, kiểu hình miễn dịch hoặc di truyền học. DLBCL NOS là loại bệnh phổ biến nhất của NHL (25% - 35%), thường gặp ở người trưởng thành và người lớn tuổi, một phần nhỏ có thể gặp ở trẻ em và thanh thiếu niên với tỉ lệ nam mắc bệnh nhiều hơn nữ. Người bệnh thường có triệu chứng B (30% - 40%), liên quan hạch, liên quan ngoài hạch (30% - 40%) nhiều nhất ở đường tiêu hóa và tủy xương (10% - 20%). DLBCL là bệnh có thể chữa khỏi với tỉ lệ 50% - 70% trường hợp với liệu pháp điều trị chuẩn RCHOP, tỉ lệ đáp ứng điều trị bước đầu khoảng 90% và khoảng 30% người bệnh tái phát sau này. Phác đồ REPOCH được áp dụng cho người bệnh thuộc nhóm tiên lượng xấu. Mục tiêu điều trị là cải thiện thời gian sống còn của người bệnh, theo thống kê OS 5 năm khoảng 60% - 70% ¹.

Việc chẩn đoán DLBCL, NOS cần “cá nhân hóa” và đánh giá các vấn đề sau: (1)

chẩn đoán xác định bệnh, (2) chẩn đoán giai đoạn lâm sàng (Ann Arbor), (3) chẩn đoán tiên lượng: IPI, HMMD (CD5, CD30, CYCLIN D1, DE, GCB, ABC), di truyền học (Single hit).

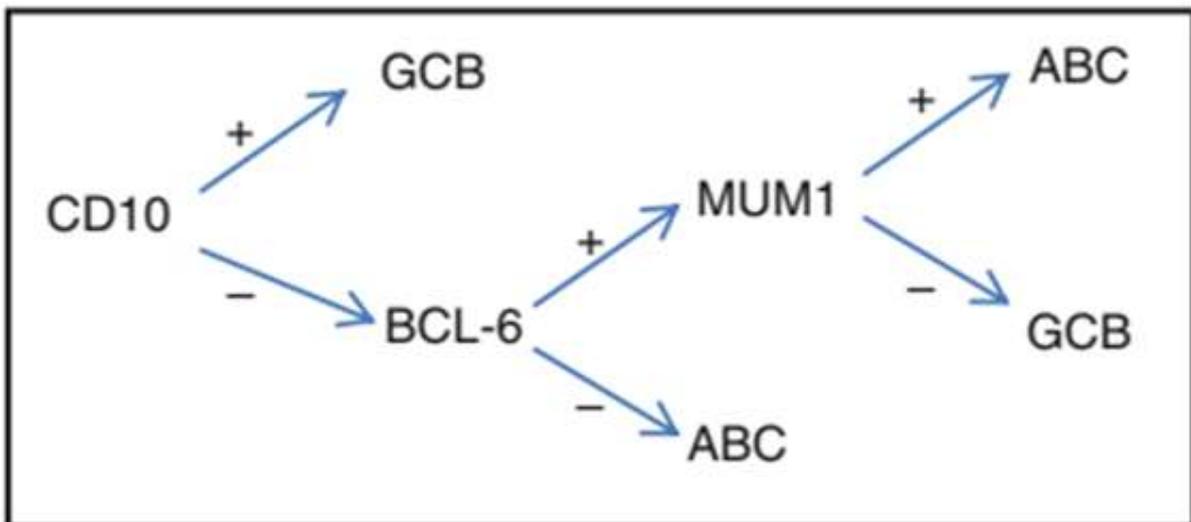
Có nhiều cách phân loại DLBCL NOS trên thực hành lâm sàng như sau:

1. Phân loại DLBCL NOS theo hình thái

Có 3 biến thể gồm: Biến thể nguyên tâm bào (85%), biến thể nguyên bào miễn dịch (10%) và biến thể thoái sản (3%).

2. Phân loại DLBCL NOS theo di truyền học - nguồn gốc tế bào u

Dựa trên đặc điểm biểu hiện gen, DLBCL NOS được phân thành 2 nhóm chính là GCB và ABC. Nhưng hiện tại phương pháp này không được thực hành thường quy trong thực tế do vấn đề về kinh phí và chỉ thực hiện được ở một số phòng xét nghiệm. Trong nỗ lực tránh sự cần thiết của đặc điểm biểu hiện gen, WHO 2016 khuyến cáo sử dụng thuật toán Hans như một phương tiện thay thế để xác định nguồn gốc tế bào u.



Hình 9: Thuật toán Hans phân nhóm GCB và ABC của DLBCL

Theo nghiên cứu của Gonzalo Gutierrez-García và cộng sự cho thấy DLBCL ABC có OS và PFS 5 năm kém hơn so với GCB (lần lượt là 45% so với 80% và 31% so với 76%)³ do đó người bệnh phân nhóm ABC cần có chiến lược điều trị tích cực hơn; đặc trưng bệnh học cả phân nhóm này là kích hoạt con đường thụ thể tế bào B đơn dòng cho phép sử dụng các liệu pháp nhắm trúng đích (Bortezomib, Thalidomide, Ibrutinib...).

3. Phân loại DLBCL NOS theo kiểu hình miễn dịch

- DLBCL CD5 (+), NOS (5% - 10%): Bệnh có tiên lượng xấu hơn đáng kể và tỉ lệ tái phát cao hơn (14.2%); OS 5 năm thấp hơn nhiều so với trường hợp CD5 (-) (35.5% so với 64.8%). DLBCL CD5 (+) biểu hiện kém đáp ứng với điều trị dù sử dụng các phác đồ hóa trị mạnh như REPOCH, RDaEPOCH với PFS trung bình khoảng 21.3 tháng và OS trung bình khoảng 25.3 - 28.1 tháng. Các đặc điểm sau giúp giải thích lý do DLBCL CD5 (+) là nhóm bệnh có tiên lượng nặng: (1) Đặc điểm lâm sàng: Người bệnh thường > 60 tuổi, ưu thế ở nữ, triệu chứng B, LDH cao, liên quan ngoài hạch (26% - 45%) như tủy xương (28%), CNS (13%); (2) Đặc điểm hình thái tế bào u thường có dạng nguyên tâm bào (76%) và thoái sản (11%); (3) Đặc điểm kiểu hình miễn dịch tế bào u thường biểu hiện CD20 (+), CD5 (+), CD10 (-), BCL2 (+), MUM1 (+), phần lớn thuộc phân nhóm ABC hoặc biểu hiện double expressor (27.6%), DLBCL CD5 (+) phân biệt với các trường hợp MCL ở đặc điểm Cyclin D1 (-), SOX11 (-) và không có chuyển vị t(11;14); (4) Đặc điểm di truyền bệnh thường có nhiễm sắc thể đồ phức tạp⁴.

- DLBCL Cyclin D1 (+), NOS (1.5% - 15%): Bệnh có Cyclin D1 (+) nhưng không có chuyển vị gen CCND1, khoảng 10% các

trường hợp này cho thấy tăng số sao chép gen CCND1. Bệnh ưu thế ở nam, người trẻ tuổi, không có sự khác biệt đáng kể về biểu hiện lâm sàng, bệnh lý, OS và PFS giữa người bệnh DLBCL Cyclin D1 (+) và DLBCL Cyclin D1 (-). Tế bào u thường dạng nguyên tâm bào, phân nhóm ABC (75%); CD5 (-) (một vài trường hợp hiếm gặp có biểu hiện CD5 (+)). DLBCL Cyclin D1 (+) có thể phân biệt với MCL biến thể đa hình bởi đặc điểm: thiếu biểu hiện CD5, SOX11 và chuyển vị CCND1.

- DLBCL CD30 (+), NOS (10% - 20%): Bệnh có thể liên quan đến biến thể hình thái thoái sản. Không có sự khác biệt đáng kể về biểu hiện lâm sàng, mô bệnh học, OS và PFS giữa DLBCL CD30 (+) và DLBCL CD30 (-). Một số nghiên cứu cho thấy biểu hiện CD30 trong DLBCL có liên quan đến việc thiếu tái sắp xếp MYC, đây có thể là nguyên nhân dẫn đến tiên lượng bệnh tốt hơn và các trường hợp này có thể được lợi ích từ liệu pháp kháng CD30.

- DLBCL double expressor, NOS (DEL) (30%): Là trường hợp DLBCL NOS có kiểu hình miễn dịch đồng biểu hiện protein MYC và BCL2 nhưng không có chuyển vị MYC hoặc BCL2. DEL có kiểu hình lâm sàng riêng biệt, ưu thế ở nam, tuổi trung bình 71, bệnh thường có ECOG xấu, Ann Arbor (III - IV), Ki67 cao, IPI từ nguy cơ trung bình - cao đến cao, liên quan nhiều vị trí ngoài hạch. Tế bào u thường dạng nguyên tâm bào (60%) và thuộc phân nhóm ABC. Không có sự biểu hiện tương ứng giữa tình trạng biểu hiện protein MYC và BCL2 với tái sắp xếp gen, điều này được giải thích là do nhiều cơ chế khác nhau như khuếch đại gen, thay đổi số lượng copy, đột biến trong gen dẫn đến biểu hiện protein. DEL có tiên lượng xấu so với những trường hợp DLBCL,

NOS không biểu hiện MYC và BCL2 nhưng có tiên lượng tốt hơn khi so sánh với u lympho double hit (DHL) hoặc triple hit (THL) với OS 4 năm lần lượt là 71.9%, 46.9% và 0% đối với DLBCL, DEL và DHL⁵.

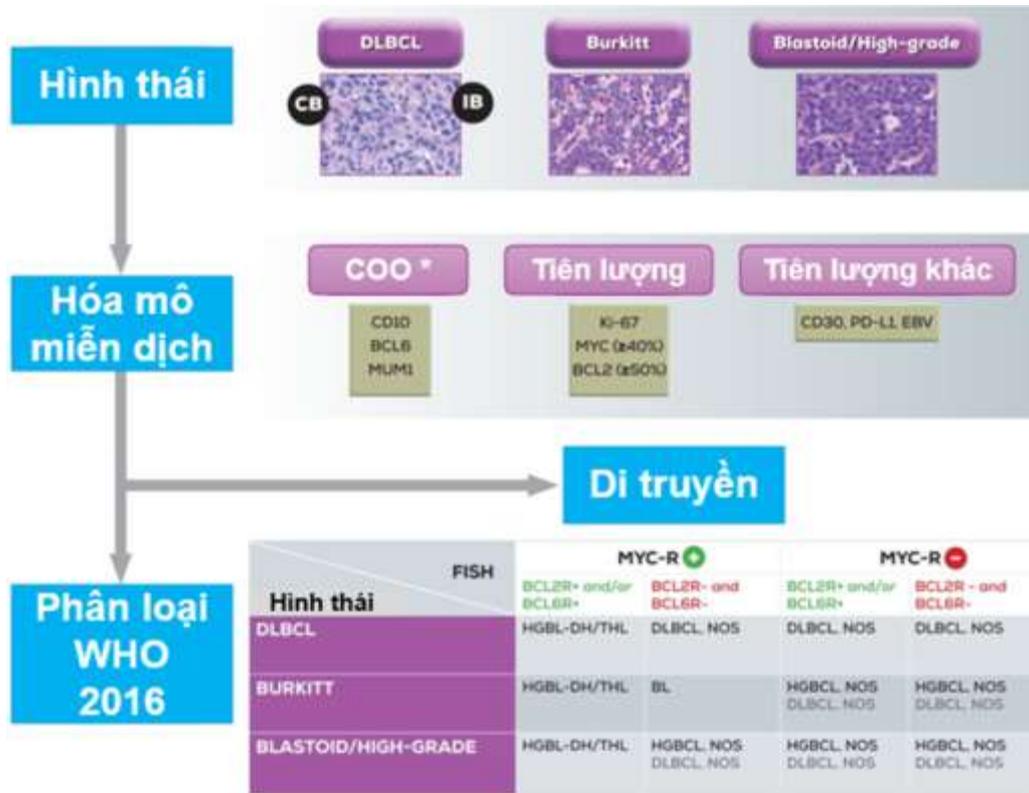
- DLBCL với tái sắp xếp MYC còn gọi là u lympho single hit – SHL (10% - 15%), thường gặp trên 60 tuổi, ưu thế nam, Ann Arbor III - IV, ECOG xấu và thường liên quan ngoài hạch. Tế bào u có dạng DLBCL (67.6%), dạng trung gian giữa DLBCL và BL (32.4%), tế bào non (10%) với phân nhóm GCB và ABC với tỉ lệ gần tương đương. Landsburg và cộng sự phát hiện rằng SHL khi điều trị bằng RCHOP cho kết quả tiên lượng kém, tương tự như DHL; nhưng khi được điều trị với phác đồ tích cực hơn cho thấy đáp ứng thuốc tốt hơn với tiên lượng tương tự như DLBCL, NOS không có tái sắp xếp MYC⁶.

- ❖ U lympho tế bào B độ ác cao (HGBL)¹ thuộc nhóm u lympho tế bào B trưởng thành có độ tiến triển nhanh có đặc điểm lâm sàng và sinh học không được phân loại như DLBCL, NOS hoặc BL (có đặc điểm trung gian giữa DLBCL NOS và BL), có thể có nguồn gốc trung tâm mầm hoặc sau trung tâm mầm. HGBL gồm 2 phân nhóm là HGBL với tái sắp xếp MYC và BCL2 và/hoặc BCL6 và HGBL, NOS. Theo WHO 2016 khuyến cáo các trường hợp sau không thuộc phân loại HGBL: (1) MCL với tái sắp xếp MYC và CCND1, (2) FL với tái sắp xếp MYC và BCL2, (3) FL chuyển dạng nguyên bào lympho (lymphoblastic). Bệnh không phổ biến, chưa biết được tần suất chính xác; hay gặp ở người lớn tuổi và ưu thế ở nam. Người bệnh có biểu hiện hạch to, liên quan ngoài hạch như tủy xương (50%), não (33%), triệu chứng B, Ann Arbor III - IV (>50%),

tăng bạch cầu máu ngoại biên có thể gặp. Hình thái tế bào u có 3 biến thể: Dạng DLBCL; dạng BL hoặc hình thái trung gian giữa DLBCL và BL; dạng tế bào non. Khoảng 50% trường hợp HGBL DH/TH có hình thái của DLBCL, NOS, điều này chứng minh DLBCL có tỉ lệ nhiều nhất trong phân loại dưới nhóm u lympho và khoảng 4% – 8% DLBCL là u lympho double hit. Trong nghiên cứu của Li S và cộng sự, 69% u lympho có DH MYC và BCL2 và 85% u lympho có DH MYC và BCL6 có hình thái DLBCL⁷. Tế bào u biểu hiện kháng nguyên tế bào B (+), CD20 có thể (+) yếu, CD30 (+) khoảng 40% trường hợp; dạng GCB gần như gặp trong tất cả các trường hợp DHL (75% - 90%); những trường hợp có hình thái giống BL thường có Ki67 > 95%, BCL2 (+); MYC biểu hiện khoảng 50% trường hợp, trong đó đồng biểu hiện MYC và BCL2 khoảng 30% và hầu hết những trường hợp này thiếu tái sắp xếp MYC hoặc IGH-BCL2; EBER thường (-). HGBL thường có nhiễm sắc thể đồ phức tạp (≥ 3 bất thường); HGBL double hit/triple hit bao gồm chuyển vị MYC hiện diện trong tất cả các trường hợp trong đó double hit với tái sắp xếp MYC và BCL2 khoảng 65%; MYC và BCL6 khoảng 15%; triple hit với tái sắp xếp MYC, BCL2, và BCL6 khoảng 20%; HGBL NOS: Chuyển vị MYC khoảng 30% trường hợp nhưng không có tái sắp xếp BCL2 hoặc BCL6 (single MYC). Không có sự thống nhất về phương pháp điều trị tối ưu, liệu pháp điều trị chuẩn với phác đồ RCHOP thường không hiệu quả, người bệnh cần được điều trị với phác đồ hóa trị mạnh như REPOCH, RHyperCVAD hoặc các thử nghiệm lâm sàng; nên ưu tiên sử dụng những phác đồ ít độc tính. Hầu hết người bệnh HGBL đều có diễn tiến bệnh tự nhiên xấu, kết quả đáp ứng lâm sàng kém;

các trường hợp HGBL DH/TH có thời gian sống trung bình < 2 năm và HGBL NOS có tiên lượng không đồng nhất.

❖ Cách tiếp cận một trường hợp u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh



Hình 10: Tiếp cận chẩn đoán u lympho tiến triển nhanh theo WHO 2016⁸

(*) COO: Nguồn gốc tế bào; CB (Centroblast): Nguyên tâm bào, IB (Immunoblast): Nguyên bào miễn dịch.

Chẩn đoán một trường hợp u lympho cần được “ cá nhân hóa ” kết hợp các yếu tố từ lâm sàng đến cận lâm sàng, trong đó quan trọng nhất là hình thái, kiểu hình miễn dịch và di truyền (hình 2):

- Bước 1: Đánh giá hình thái tế bào u có dạng DLBCL, BL hay HGBL.

- Bước 2: Đánh giá kiểu hình miễn dịch tế bào u, cần xác định các phân nhóm tiên lượng: GCB/ABC, Ki67, double expressor, CD5, CD30, Cyclin D1, EBER.

- Bước 3: Kết hợp di truyền (tái sắp xếp MYC, BCL2, BCL6) để đưa ra chẩn đoán xác định cuối cùng.

III. KẾT LUẬN

U lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh là một nhóm bệnh không đồng nhất và có thể có vài đặc điểm tương tự nhau, có diễn tiến nhanh và độ ác cao. Chẩn đoán bệnh cần “ cá nhân hóa ”, kết hợp nhiều yếu tố như lâm sàng, sinh học, giải phẫu bệnh và di truyền học. Việc chẩn đoán chính xác bệnh dưới nhóm là yêu cầu cần thiết đầu tiên để có thể lựa chọn phác đồ đúng, mang lại hiệu quả

điều trị tốt nhất, mục đích cuối cùng là nâng cao thời gian sống còn của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.** WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer Lyon. 2017.
2. **Preetesh Jain, Shaojun Zhang, Rashmi Kanagal-Shamanna, et al.** Genomic profiles and clinical outcomes of de novo blastoid/pleomorphic MCL are distinct from those of transformed MCL. *Blood Advances*. 2020;4(6):1038-1050.
3. **Gonzalo Gutiérrez-García, Teresa Cardesa-Salzmann, Fina Climent, et al.** Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(18):4836-4843.
4. **Lapo Alinari, Alejandro Gru, Carl Quinion, et al.** De novo CD 5+ diffuse large B-cell lymphoma: Adverse outcomes with and without stem cell transplantation in a large, multicenter, rituximab treated cohort. *American journal of Hematology*. 2016;91(4):395-399.
5. **Anurag Mehta, Ajita Verma, Garima Gupta, Rupal Tripathi, Sharma A.** Double Hit and Double Expresser Diffuse Large B Cell Lymphoma Subtypes: Discrete Subtypes and Major Predictors of Overall Survival. *Indian J Hematol Blood Transfus*. Oct 2020;36(4):627-634. doi:10.1007/s12288-019-01248-w
6. **Daniel Landsburg, Marissa Falkiewicz, Adam Petrich, et al.** Sole rearrangement but not amplification of MYC is associated with a poor prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma and B cell lymphoma unclassifiable. *British journal of Haematology*. 2016;175(4):631-640.
7. **Shaoying Li, Parth Desai, Pei Lin, et al.** MYC/BCL6 double-hit lymphoma (DHL): a tumour associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. *Histopathology*. 2016;68(7):1090-1098.
8. **Peter A Riedell, Smith S.** Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment. *Cancer*. 2018;124(24):4622-4632.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THỂ KHÁNG TIỂU CẦU VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH DẠI DẶNG CỦA TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Nguyễn Minh Tuấn¹, Vĩnh Ngọc Phương Uyên¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch (GTCMD) là một trong những rối loạn đông máu thường gặp nhất ở trẻ em và tỷ lệ bệnh nhi chuyển sang dai dẳng khá cao. Việc nhận diện các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, và theo dõi kết quả điều trị trong thời gian đầu là rất quan trọng để đánh giá tiên lượng và đưa ra phương pháp điều trị phù hợp.

Mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm kháng thể kháng tiểu cầu của trẻ mắc GTCMD tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 (BVND1). (2) Khảo sát các yếu tố liên quan đến diễn tiến dai dẳng ở trẻ mắc GTCMD.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc

Đối tượng: 124 bệnh nhi GTCMD mới chẩn đoán nhập viện tại khoa Sốt xuất huyết – Huyết học BVND1, từ tháng 1/2024 đến tháng 7/2024.

Kết quả: Tỷ lệ kháng thể kháng tiểu cầu (KTKTC) dương tính là 40% (n=73). Trong số đó, hiện diện đơn thuần isotype IgM là chủ yếu (52%), tiếp đến là hiện diện cả 3 isotype với 24%, 7% chỉ có IgA hoặc IgG hoặc IgA và IgM, 3% có IgM và IgG. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) giữa có kháng thể kháng tiểu

cầu loại IgG hay IgA và mức độ xuất huyết. Sau 3 tháng theo dõi, tỷ lệ bệnh diễn tiến dai dẳng là 32% (n=96). Các yếu tố liên quan đến diễn tiến dai dẳng bao gồm: số lượng tiểu cầu tại các thời điểm 72 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần sau điều trị; phương pháp điều trị lúc nhập viện.

Kết luận: Tỷ lệ KTKTC dương tính là 40%, chủ yếu là isotype IgM. Tỷ lệ GTCMD dai dẳng là 32%. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự hiện diện của kháng thể kháng tiểu cầu IgG hoặc IgA và mức độ xuất huyết. Các yếu tố liên quan đến diễn tiến bệnh dai dẳng bao gồm số lượng tiểu cầu tại các thời điểm 72 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần sau điều trị và phương pháp điều trị ban đầu.

Từ khóa: GTCMD, yếu tố liên quan GTCMD dai dẳng, kháng thể kháng tiểu cầu

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF ANTIPLATELET ANTIBODIES AND THE RISK FACTORS OF PERSISTENT IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Background: Immune thrombocytopenia (ITP) is one of the most common bleeding disorders in children, with a significant proportion of cases progressing to the persistent form. Identifying the clinical and subclinical characteristics, as well as early treatment outcomes, is crucial for prognosis and determining appropriate therapeutic strategies.

¹Bệnh viện Nhi Đồng 1

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Tuấn

SĐT: 0938.007.313

Email: tuannm@nhidong.org.vn

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Objectives: (1) Describe the characteristics of antiplatelet antibodies in children with ITP at Children's Hospital 1. (2) Explore some relationship between clinical and subclinical characteristics of progressing persistent ITP in children at Children's Hospital 1.

Research methodology: Prospective longitudinal study.

Subjects: 124 newly diagnosed ITP patients admitted to Department of Dengue Hemorrhagic Fever and Hematology – Children's hospital 1 from January 2024 to July 2024.

Results: The prevalence of positive antiplatelet antibodies was 40% (n=73). Among these, isolated IgM was the most common isotype (52%), followed by the presence of all three isotypes (24%). Isolated IgA or IgG or the combination of IgA and IgM was observed in 7%, while 3% had both IgM and IgG. There was a positive relationship ($p < 0.05$) between the presence of IgG or IgA and the severity of bleeding. After 3 months of follow-up, the rate of persistent ITP was 32% (n=96). Factors associated with persistent ITP included platelet counts at 72 hours, 1 week, 2 weeks, 3 weeks, and 4 weeks post-treatment, as well as the initial treatment modality.

Conclusion: The prevalence of antiplatelet antibodies was 40%, with IgM being the most frequently detected isotype. The rate of persistent ITP was 32%. A statistically significant association was found between the presence of IgG or IgA antiplatelet antibodies and bleeding severity. Factors associated with persistent ITP included platelet counts at various time points post-treatment and the initial treatment approach.

Keywords: Immune thrombocytopenia (ITP); risk factors persistent ITP, antiplatelet antibodies

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch (GTCMD) là một trong những bệnh lý huyết học thường gặp nhất ở trẻ em.¹

Thứ nhất, việc chẩn đoán GTCMD vẫn còn là một thách thức do thiếu các dấu ấn sinh học đặc hiệu. Các tự kháng thể kháng tiểu cầu (KTKTC) gây phá hủy tiểu cầu, ức chế mẫu tiểu cầu ở tủy xương, được cho là nguyên nhân chính gây giảm tiểu cầu ở bệnh nhân GTCMD. Tỷ lệ phát KTKTC ở người bệnh GTCMD dao động từ 60% đến 90,9%.²⁻⁷ Ngoài ra, các nghiên cứu chủ yếu tập trung phát hiện tự kháng thể lớp IgG gắn đặc hiệu với GPIIb/IIIa, mà bỏ qua các kháng thể lớp khác như IgM, IgA. Theo một nghiên cứu đoàn hệ tại Hà Lan,⁸ sau thời gian theo dõi 1 năm, những trẻ có kháng thể kháng tiểu cầu lớp IgM có sự phục hồi tiểu cầu nhanh hơn so với những trẻ không có ($p = 7,1 \times 10^{-5}$). Một nhóm nhỏ bệnh nhân có kháng thể kháng tiểu cầu IgG đáp ứng gần như hoàn toàn với điều trị bằngIVIg ($N = 12$; $p = 0,02$). Từ kết quả những nghiên cứu trên, việc xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu có tiềm năng trở thành phương tiện chẩn đoán trong các trường hợp không rõ ràng, đồng thời có thể gợi ý về tiên lượng bệnh và đáp ứng điều trị.

Thứ hai, tỷ lệ bệnh nhi GTCMD diễn tiến sang dai dẳng mạn tính là khoảng 20-30%.⁹⁻¹¹ Các yếu tố nguy cơ liên quan đến diễn tiến bệnh được báo cáo trong nhiều nghiên cứu là: trẻ lớn, tình trạng giảm tiểu cầu nhẹ lúc mới chẩn đoán, các triệu chứng khởi phát âm thầm,¹¹ số lượng tiểu cầu không hồi phục sau 4 tuần,¹²... Với tần suất bệnh khá cao, điều trị kéo dài của bệnh GTCMD dai dẳng thì việc nhận diện các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, và theo dõi kết quả điều trị trong thời gian đầu là rất quan trọng để đánh giá

tiên lượng và đưa ra phương pháp điều trị phù hợp.

Mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm kháng thể kháng tiểu cầu của trẻ mắc GTCMD.
2. Phân tích một số yếu tố tương quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với diễn tiến dai dẳng ở trẻ GTCMD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán GTCMD lần đầu, nhập khoa Sốt xuất huyết – Huyết học Bệnh viện Nhi Đồng 1, từ tháng 1/2024 đến tháng 7/2024, những bệnh nhân này sẽ được theo dõi tiếp trong 3 tháng.

- Thời gian nghiên cứu: 01/2024 – 07/2024
- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Sốt xuất huyết – Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 1
- Tiêu chuẩn chọn mẫu
 - Các bệnh nhi từ 1 tháng tuổi đến 15 tuổi
 - Được chẩn đoán GTCMD lần đầu theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học” của Bộ Y tế năm 2022¹³
 - Tiêu chuẩn loại trừ:
 - Có nguyên nhân gây giảm tiểu cầu khác như: cường lách, nhiễm HIV, nhiễm trùng nặng, hội chứng Kasabach Merritt, rối loạn đông máu hay bệnh lý tại tuỷ như suy tuỷ, bạch cầu cấp...
 - Bệnh nhân có các dị tật bẩm sinh (do không thể loại trừ có bất thường đáp ứng miễn dịch hay nằm trong các hội chứng bẩm sinh liên quan giảm tiểu cầu).
 - Gia đình từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc.
- Cỡ mẫu:

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

n: cỡ mẫu tối thiểu

p: tỉ lệ ước đoán

α : sai lầm loại 1, $\alpha = 0,05 \Rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

d: sai số ước lượng

- Mục tiêu 1: Cỡ mẫu dựa vào xác định tỉ lệ bệnh nhi có xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu

Dựa vào nghiên cứu của Ole Haubjerg Nielsen công bố năm 2015 có tỉ lệ kháng thể kháng tiểu cầu dương tính ở dân số trẻ GTCMD là 74%¹⁴. Áp dụng công thức trên thu được kết quả là 74 bệnh nhân.

- Mục tiêu 2: Cỡ mẫu dựa vào xác định tỉ lệ bệnh nhi GTCMD đạt lui bệnh sau 6 tháng

Dựa vào nghiên cứu của Taylor Olmsted Kim (2021),¹⁵ tỉ lệ bệnh nhi GTCMD lui bệnh sau 6 tháng theo dõi là 70%. Áp dụng công thức trên thu được kết quả là 81 bệnh nhân.

Vậy cỡ mẫu chung cho 2 mục tiêu là 81 bệnh nhân.

Với tỉ lệ mất mẫu cho phép 10%, cỡ mẫu tối thiểu để tiến hành nghiên cứu là 89 bệnh nhân.

- Cách thức thu thập số liệu: phiếu thu thập số liệu được thiết kế sẵn.

2.3. Phát hiện tự kháng thể kháng tiểu cầu bằng flow cytometry

Bộ kit ThromboStep (thế hệ thứ 2) được sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Immunostep S.L). Mẫu huyết tương giàu tiểu cầu được tách từ 2 ml máu toàn phần trong chất chống đông citrate, sau đó ủ với kháng thể đơn dòng gắn kết CD42a và kháng thể đa dòng gắn kết IgA, IgG, và IgM trên màng tiểu cầu bệnh nhân. Sau khi các kháng thể gắn kết, tiểu cầu được phân tích qua máy Novocyte để phát hiện tự kháng thể. Mẫu

máu được lấy tại thời điểm trong tuần đầu tiên khi bệnh nhi được chẩn đoán GTCMD.

2.4. Thu thập dữ liệu và phân tích thống kê

GTCMD dai dẳng khi thỏa tiêu chí số lượng tiểu cầu dưới 100 G/L từ 3 đến dưới 12 tháng sau khi chẩn đoán.¹⁶ Mức độ xuất huyết được phân loại theo thang điểm Buchana và Adix, trong đó Độ I và II là nhẹ, Độ III là trung bình, Độ IV và V là nặng.¹⁷ Đáp ứng hoàn toàn khi SLTC \geq 100 G/L và không xuất huyết (dựa vào kết quả giữa 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 7 ngày).¹⁶

Số liệu được nhập bằng phần mềm Excel – Microsoft Office 365 và phân tích bằng phần mềm STATA 14.1. Dữ liệu được trình bày dưới dạng tỉ lệ %, trung bình \pm SD, trung vị. Biến số rời: Tần số, tỉ lệ, dùng phép kiểm χ^2 hay Fisher, hồi quy logistic. Biến số liên

tục: trung bình, trung vị và giới hạn, kiểm định t – test, ANOVA, phi tham số Kruskal–Wallis, Mann-Whitney. Giá trị p < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê. Trình bày kết quả dưới dạng bảng, biểu đồ.

2.5. Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức của Bệnh viện Nhi Đồng 1, số 689/GCN-BVNĐ1, ngày 17 tháng 11 năm 2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 124 bệnh nhi GTCMD từ tháng 1/2024 đến 7/2024 tại khoa Sốt xuất huyết - Huyết học BVNĐ1, chúng tôi ghi nhận được một số kết quả sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 12. Đặc điểm dịch tễ học và tiền căn

Đặc điểm		Số ca (N=124)	Tỷ lệ (%)
		Trung bình \pm độ lệch chuẩn	
Tuổi nhập viện (tháng)		42,6 \pm 46,1	
Nhóm tuổi	Dưới 12 tháng	53	42,7
	1 – 5 tuổi	36	29,0
	Trên 5 tuổi	35	28,3
Giới	Nữ	46	37,1
	Nam	78	62,9
Tỷ lệ nữ/nam		1/1,7	
Nơi cư trú	TP. HCM	43	34,7
	Tỉnh/TP khác	81	65,3
Tiền căn trong 6 tuần	Có nhiễm siêu vi	13	10,5
	Có tiêm chủng	14	11,3

Nhận xét:

Lứa tuổi trung bình khởi phát bệnh là 42,6 \pm 46,1 tháng tuổi. Bệnh khởi phát phần lớn ở trẻ dưới 5 tuổi (71,7%). Tỷ lệ nữ/nam là 1/1,7. Tỷ lệ này cho thấy sự chênh lệch khá rõ giữa hai giới, với bệnh nhân nam có xu hướng mắc bệnh nhiều hơn.

Số lượng bệnh nhân đến từ các tỉnh thành chiếm 65,3%, cao hơn so với TP.HCM (34,7).

Tỷ lệ bệnh nhi có nhiễm siêu vi trong vòng 6 tuần trước nhập viện là 10,5%. Tỷ lệ bệnh nhi có tiêm chủng trong vòng 6 tuần là 11,3%, trong đó tỷ lệ trẻ tiêm vaccin 6 trong 1 chiếm đa số (35,7%), kể đến là sởi hay MMR với 21,4%.

Bảng 13. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Số ca (N=124)	Tỷ lệ (%)
		Trung bình ± độ lệch chuẩn	
Thời gian khởi phát xuất huyết (ngày)		2 (1 – 5)	
Hoàn cảnh khởi phát	Tự nhiên	118	95,2
	Va chạm	6	4,8
Mức độ xuất huyết	Nhẹ	82	66,1
	Trung bình	35	28,2
	Nặng	7	5,7
Vị trí xuất huyết	Da	54	43,6
	Niêm mạc	56	45,1
	Nội tạng	14	11,3
	Não	0	0

Nhận xét: Thời gian khởi phát các triệu chứng xuất huyết đến khi nhập viện trung vị là 2 ngày (IQR 1 – 5). Đa số khởi phát xuất huyết tự nhiên khoảng 95,2%. Xuất huyết dưới da và niêm mạc (mũi, miệng, nướu răng) là biểu hiện phổ biến nhất với tỷ lệ lần

lượt là 43,6% và 45,1%. Xuất huyết nặng chiếm 11,3% bao gồm: xuất huyết tiêu hóa (8,1%), tiểu máu (1,6%), rong kinh (1,6%). Xuất huyết trung bình và nặng lần lượt chiếm 28,2% và 5,7%.

Bảng 14. Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm		Số ca	Tỷ lệ (%)
		Trung bình +/- ĐLC	
Bạch cầu (G/L)		10,0 ± 3,9	
Hemoglobin (g/dL)		11,0 ± 1,7	
MCV		77,4 ± 6,5	
MCH		26 ± 2,8	
Mức độ thiếu máu	Không	80	64,5
	Nhẹ	32	25,8
	Trung bình	9	7,3
	Nặng	3	2,4
SLTC lúc nhập viện		8 (4 – 20,5)	
SLTC sau 72 giờ		41 (17 – 87)	
SLTC sau 1 tuần		89 (40 – 221)	
SLTC sau 2 tuần		144 (54 – 324)	
SLTC sau 3 tuần		162 (74 – 319)	
SLTC sau 4 tuần		192,5 (71,5 – 318,5)	
SLTC sau 3 tháng		254,5 (75,5 – 323)	
IgA		85,9 ± 73,7	
IgG		820,0 ± 337,3	

IgM	124,7 ± 66,7	
ANA dương	2	1,6
Coombs dương	3	2,4
C3 giảm (n=79)	8	10,1
C4 giảm (n=79)	3	3,7
HBV	0	0
HCV	0	0

Nhận xét:

Số lượng bạch cầu có trung bình là 10,0 ± 3,9 G/L, nằm trong giới hạn bình thường.

Nồng độ Hemoglobin trung bình là 11,0 ± 1,7 g/dL, đa số không ghi nhận thiếu máu (64,5%). Tỷ lệ thiếu máu nặng là 2,4% và thường là hậu quả của xuất huyết nặng. MCV trung bình là 77,4 ± 6,5 fL và MCH trung bình là 26 ± 2,8 pg. Cả hai chỉ số này nằm dưới giới hạn bình thường, gợi ý tình trạng thiếu máu hồng cầu nhỏ và giảm sắc tố, thường gặp trong thiếu máu thiếu sắt.

Số lượng tiểu cầu lúc nhập viện giảm nặng với trung vị là 8 (IQR 4 – 20,5) G/L. Số lượng tiểu cầu (G/L) tăng dần ở các thời điểm 72 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần và 3 tháng sau điều trị với trung vị lần lượt là 41, 89, 144, 162, 193, 255. Không ghi nhận bệnh nhi nào có định lượng kháng thể giảm. Tỷ lệ ANA dương tính là 1,6%, C3 giảm trong 10,1%, C4 giảm trong 3,7%. Không ghi nhận bệnh nhân nào có xét nghiệm HBV và HCV dương tính.

Bảng 15. Đặc điểm điều trị ban đầu

Đặc điểm	Số ca	Tỷ lệ (%)
Theo dõi (không thuốc)	6	4,8
Corticoid uống	55	44,4
Corticoid tĩnh mạch	61	49,2
IVIG + corticoid	2	1,6
Tổng	124	100

Nhận xét:

Có 6 bệnh nhi (4,8%) có mức độ xuất huyết nhẹ: với tình trạng xuất huyết da đơn thuần và số lượng tiểu cầu trên 30 G/L, các bệnh nhân này được theo dõi và không cần điều trị bằng thuốc. Có 44,4% trẻ được điều trị với corticoid đường uống và 49,2% điều trị corticoid tĩnh mạch. Một tỷ lệ nhỏ (1,6%) bệnh nhân được điều trị kết hợp corticoid

tĩnh mạch và IVIG do tình trạng xuất huyết vẫn nặng và cần tăng nhanh SLTC.

3.2. Đặc điểm kháng thể kháng tiểu cầu

Chúng tôi thu thập được mẫu máu của 73 bệnh nhân trong số 124 trường hợp GTCMD để thực hiện xét nghiệm phân tích sự hiện diện của kháng thể kháng tiểu cầu. Kết quả có 39,7% (29/73) có KTKTC dương tính.

Bảng 16. Tỷ lệ hiện diện kháng thể tiêu cầu

Đặc điểm	Số ca (n=73)	Tỷ lệ (%)
KTKTC dương tính	29	39,7
KTKTC âm tính	44	60,3
Tổng cộng	73	100

Bảng 17. Tỷ lệ phân bố các lớp kháng thể kháng tiêu cầu

Đặc điểm	Số ca (n=29)	Tỷ lệ (%)
IgA	2	6,9
IgG	2	6,9
IgM	15	51,7
IgM + IgA	2	6,9
IgM + IgG	1	3,5
IgM + IgA + IgG	7	24,1
Tổng cộng	29	100

Nhận xét: Tỷ lệ phát hiện kháng thể kháng tiêu cầu ở các bệnh nhân là 39,7%. Trong đó, hiện diện đơn thuần isotype IgM là chủ yếu (51,7%), tiếp đến là hiện diện cả 3 isotype với 24,1%; 6,9% chỉ có IgA hoặc IgG hoặc IgA và IgM, 3,5% có IgM và IgG.

Bảng 18. Phân bố kháng thể kháng tiêu cầu giữa các nhóm

Đặc điểm	KT KTC dương tính (n=29)	KT KTC âm tính (n=44)	p
	Số ca Trung bình ± độ lệch chuẩn		
Tuổi (tháng)	90,2 ± 4,3	81,8 ± 7,6	>0,05
Giới tính ^b	Nữ	12	>0,05
	Nam	17	
Nhiễm siêu vi ^a	4	2	>0,05
Chích ngừa ^a	2	6	>0,05
Mức độ xuất huyết ^a	Nhẹ	19	>0,05
	Trung bình	8	
	Nặng	2	
SLTC lúc nhập viện (G/L) ^a	<20	20	>0,05
	20 – 50	9	
	>50	0	

Chú thích: So sánh trung bình giữa hai nhóm bằng t-test và tỉ lệ phần trăm giữa các nhóm bằng Fisher's exact test (a) hoặc Chi bình phương (b).

Nhận xét: Không có mối liên hệ có ý

nghĩa thống kê giữa các yếu tố sau và KTKTC dương tính: tuổi, giới tính, tiền căn nhiễm siêu vi hay chích ngừa trong vòng 6 tuần trước khởi phát bệnh, mức độ xuất huyết, mức độ giảm tiêu cầu lúc nhập viện.

Bảng 19. Phân bố các lớp kháng thể kháng tiểu cầu theo mức độ xuất huyết

Mức độ xuất huyết		Nhẹ (n=51)	Trung bình (n=19)	Nặng (n=3)	p
Lớp kháng thể kháng tiểu cầu					
IgA	Có	3	7	1	0,001
	Không	48	12	2	
IgM	Có	16	7	5	>0,05
	Không	35	12	1	
IgG	Có	4	5	1	0,026
	Không	47	14	2	

Chú thích: So sánh giữa các nhóm bằng Fisher's exact test (a)

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa có kháng thể kháng tiểu cầu loại IgG hay IgA và mức độ xuất huyết.

3.3. Một số yếu tố liên quan giữa lâm sàng, cận lâm sàng với GTCMD mạn tính

Qua theo dõi đến kết thúc thời điểm nghiên cứu, chúng tôi chỉ còn ghi nhận có 96 trường hợp bệnh nhân tái khám đầy đủ để phân loại. Kết quả ghi nhận tỉ lệ GTCMD dai dẳng là 32,3% (31/96).

Bảng 20. Tỷ lệ GTCMD dai dẳng

Đặc điểm	Số ca (N=96)	Tỷ lệ (%)
GTCMD đáp ứng hoàn toàn	65	67,7
GTCMD dai dẳng	31	32,3
Tổng cộng	96	100

Nhận xét: Sau theo dõi 3 tháng, đa số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với SLTC > 100 G/L (67,7%), bệnh diễn tiến dai dẳng chiếm tỷ lệ 32,3%.

Bảng 21. So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị của 2 nhóm GTCMD dai dẳng và GTCMD không dai dẳng

Đặc điểm		GTCMD dai dẳng (n=31)	GTCMD đáp ứng hoàn toàn (n=65)	p
		Số ca Trung bình ± độ lệch chuẩn		
Tuổi (tháng)		54,8 ± 23,3	42,9 ± 27,4	0,043
Giới tính ^b	Nữ	13	22	>0,05
	Nam	18	43	
Có nhiễm siêu vi ^a		1	10	>0,05
Có tiêm ngừa ^b		1	9	>0,05
Thời gian khởi phát xuất huyết		14,1 ± 25,5	2,8 ± 2,2	>0,05
Hoàn cảnh khởi phát ^a	Tự nhiên	28	62	>0,05
	Va chạm	3	3	
Mức độ xuất huyết ^a	Nhẹ	22	39	>0,05
	Trung bình	8	20	
	Nặng	1	6	

SLTC lúc nhập viện (G/L)		20,8 ± 18,4	14,8 ± 21,5	>0,05
SLTC 72 giờ		36,8 ± 32,2	73,3 ± 74,9	0,021
SLTC 1 tuần		63,5 ± 55,4	271,5 ± 235,8	0,001
SLTC 2 tuần		73,5 ± 60,8	263,4 ± 177,2	0,000
SLTC 3 tuần		66,1 ± 55,0	259,8 ± 139,4	0,000
SLTC 4 tuần		62,0 ± 47,6	284,1 ± 135,0	0,000
Lượng Hb (g/dL)		11,8 ± 1,6	10,5 ± 1,7	0,002
Bạch cầu (G/L)		11,6 ± 5,2	9,5 ± 3,6	0,079
Neutrophil (G/L)		6,4 ± 5,5	3,0 ± 2,3	0,000
Coombs dương ^a		2	1	>0,05
Kháng thể kháng tiểu cầu ^b	Dương tính	11	11	>0,05
	Âm tính	12	11	
Điều trị đặc hiệu ^a	Corticoid uống	21	24	0,03
	Corticoid tĩnh mạch	10	36	
	IVIG + corticoid	0	2	
	Theo dõi (không thuốc)	0	3	

Chú thích: So sánh trung bình giữa hai nhóm bằng t-test và tỉ lệ phần trăm giữa các nhóm bằng Fisher's exact test (a) hoặc chi bình phương (b).

Nhận xét:

Phân tích đơn biến khi so sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị giữa 2 nhóm GTCMD dai dẳng và không dai dẳng cho thấy: có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) của các yếu tố sau: tháng tuổi lúc

chẩn đoán, SLTC tại các thời điểm sau điều trị: 72 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, số lượng Neutrophil, lượng Hemoglobin và phương pháp điều trị ban đầu.

Phân tích đa biến bằng hồi quy logistic, có mối tương quan thuận ($p < 0,05$) giữa số lượng Neutrophil với nhóm GTCMD dai dẳng. Có mối tương quan nghịch ($p < 0,05$) giữa SLTC sau 72 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần điều trị với nhóm GTCMD dai dẳng.

Bảng 11. Các yếu tố tương quan với GTCMD dai dẳng

Đặc điểm	OR (95% KTC)	p
SLTC 72 giờ	0,8 (0,7 – 0,9)	0,045
SLTC 1 tuần	0,8 (0,6 – 0,9)	0,041
SLTC 2 tuần	0,6 (0,4 – 0,8)	0,008
SLTC 3 tuần	0,6 (0,3 – 0,8)	0,000
SLTC 4 tuần	0,4 (0,2 – 0,6)	0,000
Neutrophil (G/L)	2,1 (1,8 – 2,6)	0,000

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về kháng thể kháng tiểu cầu

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ hiện diện

kháng thể kháng tiểu cầu trong nhóm nghiên cứu là 39,7%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Nguyễn Hữu Chiến¹⁸ - nghiên cứu trên 55 bệnh nhân bị giảm tiểu cầu thì tỷ lệ KTKTC dương tính trong nhóm

bệnh nhân GTCMD là 67,44%. Trong nghiên cứu của tác giả V. Kiefel,¹⁹ tỷ lệ KTKTC dương tính là 46,2%.

Trong số bệnh nhân có KTKTC, lớp KT được ghi nhận chủ yếu là IgM đơn thuần (51,7%), tiếp đến là hiện diện cả 3 isotype với 24,1%; 6,9% chỉ có IgA hoặc IgG hoặc IgA và IgM, 3,5% có IgM và IgG. Kết quả này có sự khác biệt so với tác giả V. Kiefel,¹⁹ lớp KTKTC được ghi nhận chủ yếu là IgG, tiếp đến IgM và không ghi nhận có lớp KT IgA.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa sự hiện diện của kháng thể kháng tiểu cầu IgG hoặc IgA và mức độ xuất huyết. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không có kháng thể khi xét về: tuổi, giới tính, SLTC lúc nhập viện, tiền căn nhiễm trùng hay tiêm ngừa trước đó. Kết quả này tương đồng với tác giả Wan-Ling Ho.⁶ Theo nghiên cứu của Fabris²⁰ theo dõi 50 bệnh nhân GTCMD. Nhóm bệnh nhân có KT dương tính có tỉ lệ “tình trạng lâm sàng xấu đi” cao hơn ($P < 0.004$) (18/25 bệnh nhân) so với nhóm KT âm tính (8/25 bệnh nhân). Hơn nữa, thời gian trung vị từ lúc khởi bệnh đến lúc có biến cố này là 27,7 tháng đối với nhóm KT âm tính và 2,1 tháng đối với nhóm KT dương tính.

4.2. Tìm yếu tố liên quan về mặt lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị với diễn tiến GTCMD dai dẳng

Nghiên cứu cho thấy: Tỷ lệ GTCMD dai dẳng là 32,3%. Tỷ lệ này tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả Neunert CE (2013), Edsley PW (2007), Imbach P (2006) là 20 – 30%.⁹⁻¹¹ Các yếu tố liên quan đến GTCMD dai dẳng bao gồm: Số lượng neutrophil cao lúc chẩn đoán; SLTC sau 72 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần điều trị

không tăng. Theo y văn và các nghiên cứu khác ghi nhận yếu tố liên quan với GTCMD dai dẳng bao gồm trẻ lớn, tình trạng giảm tiểu cầu nhẹ lúc mới chẩn đoán, các triệu chứng khởi phát âm thầm,¹¹ số lượng tiểu cầu không hồi phục sau 4 tuần¹² và yếu tố khởi phát không phải là nhiễm trùng hay chích ngừa trước đó.^{12,21,22}

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc trên 124 bệnh nhi GTCMD tại khoa Sốt xuất huyết - Huyết học Bệnh viện Nhi Đồng 1, chúng tôi ghi nhận như sau: Tỷ lệ phát hiện kháng thể kháng tiểu cầu ở các bệnh nhân là 39,7%. Trong đó, hiện diện đơn thuần isotype IgM là chủ yếu (51,7%), tiếp đến là hiện diện cả 3 isotype với 24,1%; 6,9% chỉ có IgA hoặc IgG hoặc IgA và IgM, 3,5% có IgM và IgG. Tỷ lệ GTCMD dai dẳng là 32,3%. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự hiện diện của kháng thể kháng tiểu cầu IgG hoặc IgA và mức độ xuất huyết. Các yếu tố liên quan đến diễn tiến bệnh dai dẳng bao gồm: số lượng neutrophil lúc chẩn đoán, số lượng tiểu cầu tại các thời điểm 72 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần sau điều trị.

VI. KIẾN NGHỊ

Có thể ứng dụng xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu trong chẩn đoán và tiên lượng do có mối liên quan với mức độ xuất huyết. Những bệnh nhi có số lượng neutrophil thấp lúc chẩn đoán hoặc số lượng tiểu cầu giảm mạnh sau điều trị nên được theo dõi sát sao, vì đây là các yếu tố liên quan đến diễn tiến bệnh dai dẳng. Dựa trên kết quả nghiên cứu, cần xem xét điều chỉnh phác đồ điều trị cho những bệnh nhân có kháng thể IgG hoặc IgA, cũng như những trường hợp có nguy cơ cao diễn tiến dai dẳng.

Nghiên cứu sắp tới: Khảo sát mối liên quan giữa các kháng thể kháng tiểu cầu và hiệu quả của các phương pháp điều trị khác nhau như IVIG và corticosteroids.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Yong M, Schoonen WM, Li L, et al.** Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database: Paediatric ITP in the GPRD. *Br J Haematol.* 2010;149(6):855-864. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x
- Warner MN, Moore JC, Warkentin TE, Santos AV, Kelton JG.** A prospective study of protein-specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1999;104(3): 442-447. doi:10.1046/j.1365-2141.1999.01218.x
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET.** The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009;113(26):6511-6521. doi:10.1182/blood-2009-01-129155
- Brighton T, Evans S, Castaldi P, Chesterman C, Chong B.** Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood.* 1996;88(1): 194-201. doi:10.1182/blood.V88.1.194.194
- Cooper N, Bussel J.** The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;133(4): 364-374. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06024.x
- Ho WL, Lee CC, Chen CJ, et al.** Clinical features, prognostic factors, and their relationship with antiplatelet antibodies in children with immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(1):6-12. doi:10.1097/MPH.0b013e3182282548
- Rosenfeld CS, Nichols G, Bodensteiner DC.** Flow cytometric measurement of antiplatelet antibodies. *Am J Clin Pathol.* 1987;87(4): 518-522. doi:10.1093/ajcp/87.4.518
- Schmidt DE, Heitink-Polle KMJ, Porcelijn L, et al.** Anti-platelet antibodies in childhood immune thrombocytopenia: Prevalence and prognostic implications. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1210-1220. doi:10.1111/jth.14762
- Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al.** Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood.* 2013;121(22):4457-4462. doi:10.1182/blood-2012-12-466375
- Imbach P, Kühne T, Müller D, et al.** Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(3): 351-356. doi:10.1002/pbc.20453
- Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, et al.** A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol.* 2007;138(4):513-516. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06682.x
- Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, Wongchanchailert M, McNeil E.** Predictive factors for resolution of childhood immune thrombocytopenia: Experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(1): 128-134. doi:10.1002/pbc.26178
- Bộ Y tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Published online 2022.

14. **Nielsen OH, Tuckuviene R, Nielsen KR, Rosthøj S.** Flow cytometric measurement of platelet-associated immunoglobulin in children with newly diagnosed Immune Thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2016;96(4): 397-403
15. **Kim TO, Despotovic JM.** (2021). Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. *Annals of Botany*, 6, 4-4.
16. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-2393
17. **Buchanan GR, Adix L.** Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* (2002) 141:683–8
18. **Nguyễn Hữu Chiến.** Ứng Dụng Kỹ Thuật MAIPA Để Phát Hiện Kháng Thể Kháng Tiểu Cầu ở Bệnh Nhân Xuất Huyết Giảm Tiểu Cầu Tại Viện Huyết Học - Truyền Máu Trung Ương. Luận văn thạc sĩ Y học. Y Hà Nội; 2009.
19. **Kiefel V, Freitag E, Kroll H, Santoso S, Mueller-Eckhardt C.** Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 1996; 72(4): 280-285. doi:10.1007/s002770050173
20. **Fabris F, Scandellari R, Ruzzon E, Randi ML, Luzzatto G, Girolami A.** Platelet-associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103(12):4562-4564. doi:10.1182/blood-2003-09-3352
21. **Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S.** A Population-Based, Multisite Cohort Study of the Predictors of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatrics.* 2008;121(3):e506-e512. doi:10.1542/peds.2007-1129
22. **Revel-Vilk S, Yacobovich J, Frank S, et al.** Age and Duration of Bleeding Symptoms at Diagnosis Best Predict Resolution of Childhood Immune Thrombocytopenia at 3, 6, and 12 Months. *J Pediatr.* 2013; 163(5): 1335-1339.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.018

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ CỦA BIỂU ĐỒ PHÂN TÍCH HOẠT TÍNH PEROXIDASE VÀ MẬT ĐỘ NHÂN (PANDA) TRONG CHẨN ĐOÁN BẠCH CẦU CẤP TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng¹, Quách Châu Tài¹, Trương Ngọc Quyên¹, Nguyễn Thị Thảo¹, Phạm Ngọc Diễm¹, Nguyễn Thị Bích Trâm¹, Lê Văn Đượ¹, Cao Thị Trang¹, Trần Thị Ánh Tuyền¹, Nguyễn La Thủy Tiên¹

TÓM TẮT.

Giới thiệu: Việc chẩn đoán sớm và xử trí ban đầu phù hợp là rất quan trọng đối với các bệnh nhân bạch cầu cấp. Khảo sát hình thái kết hợp hóa tế bào là phương pháp đầu tay quan trọng giúp chẩn đoán và phân loại bạch cầu cấp. Phương pháp phân tích hoạt tính peroxidase và mật độ nhân trên máy huyết học tự động có thể giúp phát hiện và đánh giá đặc điểm của tế bào non ở máu ngoại vi một cách nhanh chóng, hạn chế được nhiều nhược điểm của phương pháp thủ công.

Đối tượng: Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán bạch cầu cấp tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 6 năm 2023 đến tháng 6 năm 2024.

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận 184 BN bạch cầu cấp dòng tủy (AML) và 42 BN bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, bên cạnh đó 44 BN bệnh lý tăng sinh lympho mạn tính (CLPD) cũng được phân tích. Kết quả cho thấy 98,5% trường hợp có phân loại phù hợp với hệ thống phân loại PANDA của Onofrio. Ở

nhóm biểu đồ D1 – P0, tỉ lệ LUC khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm AML-M5, AML-M0 và ALL. Dạng biểu đồ D1 – P1/P2/P3/P4 giúp định hướng chẩn đoán AML và loại trừ ALL. Dạng biểu đồ D1- P6 giúp chẩn đoán AML-M3 với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 88% và 91,7%.

Kết luận: Biểu đồ PANDA trên máy phân tích huyết học tự động có giá trị cao giúp định hướng chẩn đoán và bước đầu phân loại bệnh bạch cầu cấp. Ưu điểm của phương pháp này là sự nhanh chóng, tiện lợi, có thể giúp bác sĩ lâm sàng chẩn đoán nhanh và xử trí ban đầu phù hợp.

Từ khóa: Bạch cầu cấp; Máy phân tích huyết học tự động; PANDA.

SUMMARY SURVEY OF PEROXIDASE ACTIVITY AND NUCLEAR DENSITY ANALYSIS (PANDA) SCATTERGRAM IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE LEUKEMIA AT CHO RAY HOSPITAL

Introduction: Early diagnosis and appropriate initial treatment are very important for patients with acute leukemia. Cytochemical and morphological examination is an important first-line method to help diagnose and classify acute leukemia. The method of analyzing peroxidase activity and nuclear density (PANDA) on an automated hematology instrument can help detect and evaluate the characteristics of immature cells in peripheral

¹Khoa Huyết Học, Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Quách Châu Tài
SĐT: 0846177881

Email: quachchautai0802@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

blood quickly, limiting many disadvantages of manual methods.

Subjects: Patients diagnosed with acute leukemia at Cho Ray Hospital from June 2023 to June 2024.

Research method: retrospective, descriptive cross-sectional.

Results: We recorded 184 patients with acute myeloid leukemia (AML) and 42 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who met the selection criteria, in addition, 44 patients with chronic lymphoproliferative disease (CLPD) were also analyzed. The results showed that 98.5% of cases were classified in accordance with Onofrio's PANDA classification system. In the D1 – P0 pattern, the LUC ratio was statistically significantly different between the AML-M5, AML-M0 and ALL groups. The D1 – P1/P2/P3/P4 pattern helped to guide the diagnosis of AML and exclude ALL. The D1 - P6 pattern helped to diagnose AML-M3 with a sensitivity and specificity of 88% and 91.7% respectively.

Conclusion: the PANDA scattergram on the automated hematology analyzer has high value in guiding the diagnosis and classification of acute leukemia in many cases. The advantages of this method are its speed and convenience, which can help clinicians make a quick diagnosis and provide appropriate treatment for patients.

Keywords: Acute leukemia; Automated hematology analyzer; PANDA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp là bệnh lý ác tính huyết học đặc trưng bởi sự tăng sinh của các tế bào tạo máu đầu dòng, thường biểu hiện ở tủy xương và máu ngoại biên, gây chèn ép sự phát triển của các dòng tế bào tạo máu bình thường và xâm lấn các cơ quan khác. Việc phát hiện và chẩn đoán sớm bạch cầu cấp rất quan trọng,

nhất là ở các bệnh cảnh lâm sàng đặc biệt như bạch cầu cấp tiền tủy bào (APL) hoặc tăng bạch cầu cấp cứu (hyperleukocytosis) [1].

Việc phân loại bạch cầu cấp khi chưa có các xét nghiệm chuyên sâu (như đếm tế bào dòng chảy, di truyền và sinh học phân tử) vẫn đóng vai trò rất quan trọng cho các bác sĩ lâm sàng để xử trí cấp cứu, lựa chọn điều trị ban đầu phù hợp như chỉ định gạn tách bạch cầu, loại thuốc hạ bạch cầu, truyền chế phẩm máu. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy đếm tự động và phết máu ngoại biên là hai xét nghiệm đầu tay quan trọng giúp chẩn đoán bạch cầu cấp. Trong đó, đánh giá hình thái tế bào kết hợp nhuộm hóa tế bào là không thể thiếu trong phân loại ban đầu ở bệnh bạch cầu cấp, tuy nhiên tính chính xác của phương pháp thủ công này ảnh hưởng nhiều bởi kinh nghiệm của người đọc và chất lượng tiêu bản.

Với sự phát triển của các hệ thống máy phân tích huyết học tự động, chúng ta có thể gián tiếp đánh giá hình thái tế bào và hóa tế bào thông qua các thông số hoặc các biểu đồ scattergram. Trên máy Advia 2120i của Siemens, 2 phương pháp đánh giá bạch cầu được sử dụng là phương pháp Baso và Peroxidase. Với phương pháp Baso, màng bạch cầu (trừ basophil) bị ly giải bởi Naphlic Acid, nhờ đó ghi nhận được mật độ nhân và sự phân thùy nhân, điều này quan trọng cho việc phát hiện các tế bào đơn nhân có mật độ nhân thấp như tế bào non. Với phương pháp Peroxidase, các hạt có men Myeloperoxidase sẽ được nhuộm và đánh giá, giúp phát hiện các nhóm tế bào với mức độ phản ứng Peroxidase khác nhau, tương tự như khi nhuộm hóa tế bào, mức Peroxidase của tế bào non sẽ rất quan trọng trong phân loại bạch cầu cấp [2]. Giuseppe d'Onofrio là tác

giả đầu tiên đã sử dụng phương pháp phân tích hoạt tính Peroxidase và mật độ nhân (gọi tắt là PANDA) trên hệ thống Advia 2120i để chẩn đoán và phân loại một số bệnh lý ác tính huyết học [3]. Sau đó, nhiều tác giả khác trên thế giới đã có những báo cáo về sử dụng phương pháp PANDA để chẩn đoán và phân loại các bệnh lý ác tính huyết học, tuy nhiên hiện tại ở Việt Nam chưa ghi nhận nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phương pháp này.

Ở Bệnh viện Chợ Rẫy (BVCR), chúng tôi ghi nhận khoảng 50 bệnh nhân bạch cầu cấp mới được chẩn đoán mỗi tháng, với đa dạng phân loại. Đồng thời hệ thống Advia 2120i là một trong những hệ thống phân tích huyết học tự động được sử dụng thường xuyên. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: “*Khảo sát giá trị của biểu đồ Scattergram sử dụng phân tích hoạt tính Peroxidase và mật độ nhân trong chẩn đoán và phân loại bạch cầu cấp*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

❖ **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

❖ **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân được chẩn đoán bạch cầu cấp tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 6 năm 2023 đến tháng 6 năm 2024.

❖ **Tiêu chuẩn chọn mẫu:**

- Bệnh nhân mới được chẩn đoán xác định bạch cầu cấp theo tiêu chuẩn của WHO 2016, phân loại hình thái theo tiêu chuẩn FAB.

- Được thực hiện tổng phân tích tế bào máu bằng máy Siemens Advia 2120i tại thời điểm chẩn đoán.

- Được thực hiện huyết tủy đồ và đếm tế bào dòng chảy để phân loại bạch cầu cấp.

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân không ghi nhận được tế bào non trên phết máu ngoại vi.

- Bạch cầu cấp có thể hỗn hợp dòng (Mixphenotype) và bạch cầu cấp không biệt hóa dòng.

❖ **Biến số nghiên cứu:**

• Phân nhóm bệnh:

○ Bạch cầu cấp dòng tủy (AML) phân loại theo FAB gồm 8 thể: M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7.

○ Bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) phân loại theo FAB gồm 2 thể: L1, L2 (phân loại L3 được xem là lymphoma).

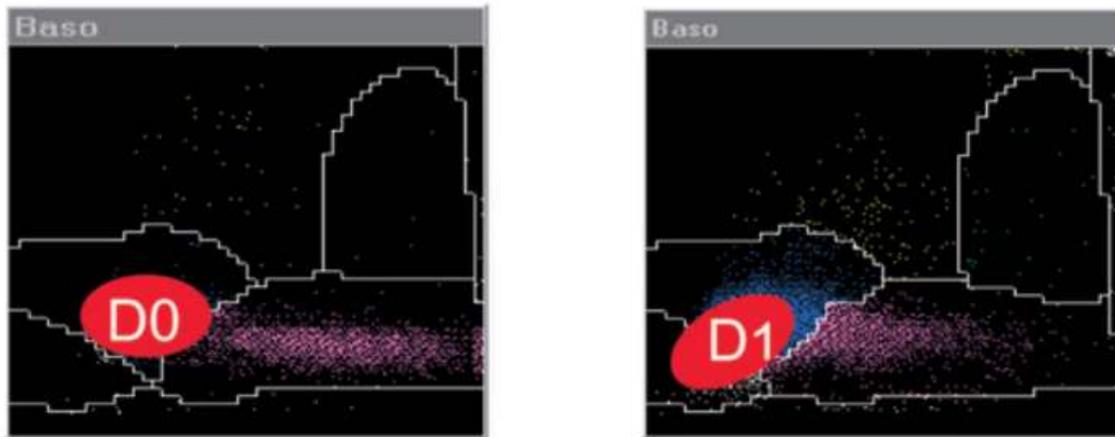
○ Bệnh lý tăng sinh lympho mạn tính chia thành 2 nhóm: CLPD-1 gồm các bệnh tăng sinh tế bào lympho kích thước nhỏ như bạch cầu mạn dòng lympho (CLL), lymphoma tế bào nhỏ; CLPD-2 gồm các bệnh tăng sinh lympho kích thước trung bình – lớn, lymphoma hình thái Blastoid.

• Đặc điểm thông số huyết học cơ bản: HGB (g/l), PLT (G/l), WBC (G/l).

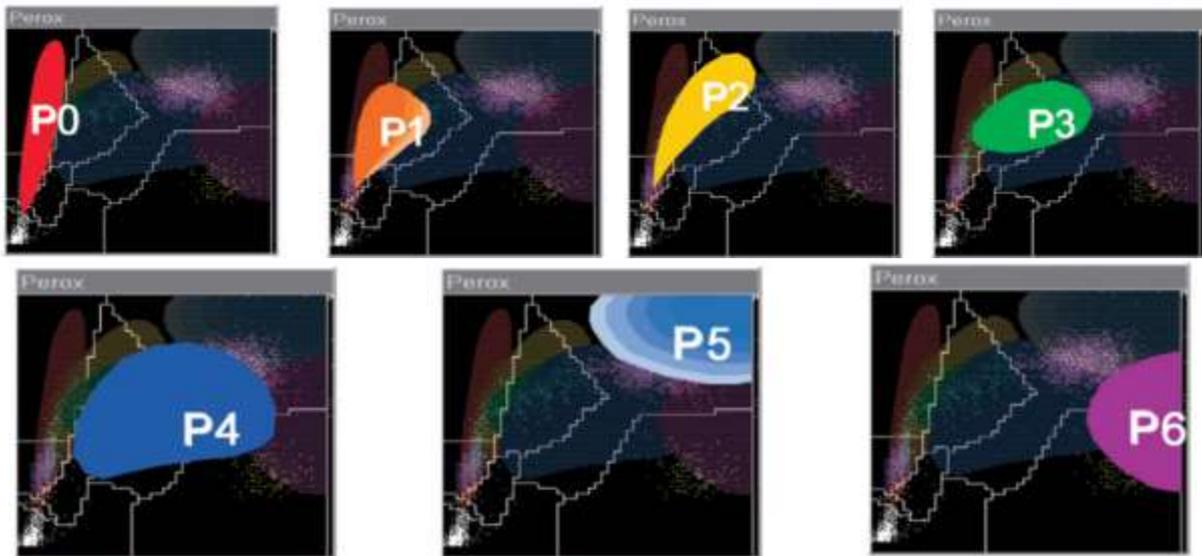
• Đặc điểm các thông số bạch cầu phân tích bằng phương pháp PANDA: NEU (%), MONO (%), EOS (%), LYM (%), LUC (%), BASO (%).

• Đặc điểm cờ báo tế bào bất thường: BLAST (+/+/+/+), ATYP (+/+/+/+), IG (+/+/+/+).

• Đặc điểm biểu đồ scattergram: Biểu đồ mật độ nhân (D0/D1) (hình 1); Biểu đồ hoạt tính peroxidase (P0 → P6) (hình 2).



Hình 1: Biểu đồ mật độ nhân dạng D0 và D1^[8]



Hình 2: Biểu đồ hoạt tính Peroxidase dạng P0, P1, P2, P3, P4, P5, P6^[8]

❖ **Xử lý số liệu:** Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel. Tính tần suất, tỉ lệ phần trăm của các biến định tính. Tính trung vị và khoảng tứ phân vị của các biến định lượng. Sử dụng phép kiểm T-test cho các biến định lượng với giá trị $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 6/2023 đến tháng 6/2024, tại khoa Huyết học Bệnh viện

Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận 184 BN AML và 42 BN ALL thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Bệnh cạnh đó, chúng tôi cũng thu thập thêm 44 BN được chẩn đoán bệnh lý tăng sinh lympho mạn tính và lymphoma có tế bào bất thường ở máu ngoại vi, do một số trường hợp cần phải chẩn đoán phân biệt với nhóm bạch cầu cấp. Kết quả được trình bày trong bảng 1, bảng 2 và bảng 3.

Bảng 1: Đặc điểm tổng quan của mẫu nghiên cứu (n=270)

Đặc điểm	AML (n=184)	ALL (n=42)	CLPD (n=44)
Tuổi chẩn đoán TV, [TPV]	53 [37-65]	30 [24 – 52]	64 [54 – 72]
Công thức máu TV, [TPV]			
HGB (g/l)	82 [73,5 – 90] **	83 [76 – 100,3] ***	94 [81 -122]
PLT (G/l)	41 [26 – 65,5] **	43,5 [24,8 – 63,5] ***	112 [44 – 235]
WBC (G/l)	27,4 [8,4 – 81,7] *	44,2 [4,8 – 99,4] ***	27,1 [11,9 – 79]
Phân loại hình thái [n, (tỉ lệ %)]	M0: 20 (10,9) M1: 40 (21,7) M2: 33 (17,9) M3: 25 (13,6) M4: 54 (29,3) M5a: 10 (5,4) M6: 0 (0) M7: 2 (1,1)	L1: 10 (23,8) L2: 32 (76,2)	CLPD 1: 22 (50) CLPD 2: 22 (50)

*: p < 0,05 giữa nhóm AML và ALL

** : p < 0,05 giữa nhóm AML và CLPD

***: p < 0,05 giữa nhóm ALL và CLPD

TV: trung vị; TPV: khoảng tứ phân vị

Bảng 2: Đặc điểm PANDA của các phân nhóm hình thái AML

Đặc điểm	M0 n = 20	M1 n = 40	M2 n = 33	M3 n = 25	M4 n = 54	M5a n = 10
%NEU (TV)	6,95	16,8	32,8	59,2	30,5	8,9
BPV 25 th	2,35	6,95	25,55	43,2	13,95	4,6
BPV 75 th	25,28	24,6	45	72,4	43,35	15,6
%LYM (TV)	32,15	15,53	21,2	10,1	15,3	13,6
BPV 25 th	16,35	6,9	7,35	4,1	11,3	9,15
BPV 75 th	55,48	32	30,45	26,1	23,95	30,2
%MONO (TV)	3,2	38,5	19,6	1,3	16,95	4,1
BPV 25 th	2,05	17,3	11	0,5	4,85	2,75
BPV 75 th	5,85	53,35	30,15	3,2	25,38	7,25
%EOS (TV)	0,25	0,2	1,6	11,7	0,9	0,3
BPV 25 th	0,1	0,1	0,625	6,6	0,39	0,15
BPV 75 th	1,18	0,35	4,9	21,75	2,9	0,55
%BASO (TV)	1	1,8	0,9	1,2	0,7	0,5
BPV 25 th	0,33	0,65	0,4	0,55	0,43	0,35
BPV 75 th	2,98	3,6	1,45	1,75	1,28	0,75
%LUC (TV)	41	15,2	5,3	1,1	22	70,8
BPV 25 th	27,68	4,6	2,4	0,6	6,45	53
BPV 75 th	59,53	29,7	20,1	2,7	39,75	75,25

BLAST 1+ (%)	0%	0%	0%	0%	1,85%	0%
2+	5%	0%	6,1%	0%	1,85%	0%
3+	95%	100%	93,9%	100%	96,3%	100%
ATYP 1+ (%)	0%	0%	3%	0%	1,85%	0%
2+	0%	0%	0%	0%	0%	0%
3+	70%	14,6%	21,2%	0%	46,3%	77,8%
IG 1+ (%)	0%	7,3%	3%	0%	1,85%	0%
2+	0%	0%	9,1%	4%	1,85%	0%
3+	0%	68,3%	57,6%	96%	51,85%	0%
BIỂU ĐỒ (%)						
D1-P0	100%	0%	0%	0%	0%	90%
D1-P1	0%	37,5%	6,1%	0%	40,8%	10%
D1-P2	0%	57,5%	21,2%	0%	22,2%	0%
D1-P3	0%	5%	30,3%	0%	25,9%	0%
D1-P4	0%	0%	30,3%	0%	11,1%	0%
D1-P5	0%	0%	9,1%	12%	0%	0%
D1-P6	0%	0%	6,1%	88%	0%	0%

Bảng 3: Đặc điểm PANDA của các phân nhóm hình thái ALL và CLPD:

Đặc điểm	CLPD 1 n = 22	CLPD 2 n = 22	L1 n = 10	L2 n = 32
%NEU (TV)	8,5	33,1	7,15	8,1
BPV 25 th	2,58	14,33	5,85	2,9
BPV 75 th	14,18	48,48	19,83	13,5
%LYM (TV)	76,65	26,75	69,95	61,5
BPV 25 th	71,3	18,25	13,18	47,25
BPV 75 th	81,08	46,8	81,9	74,35
%MONO (TV)	0,9	3,95	0,95	1
BPV 25 th	0,475	2,5	0,4	0,275
BPV 75 th	1,725	5,48	1,45	1,53
%EOS (TV)	0,3	0,3	0,3	0,3
BPV 25 th	0,2	0,1	0,1	0,1
BPV 75 th	1	1,3	0,95	0,5
%BASO (TV)	1,4	1	2	1
BPV 25 th	0,48	0,58	1,03	0,5
BPV 75 th	4,15	1,93	3,38	4,5
%LUC (TV)	10,95	18,9	11,6	20,9
BPV 25 th	6	15,35	9,55	16
BPV 75 th	18,45	34,75	21,78	35,33
BLAST 1+ (%)	13,6%	15%	20%	0%
2+	0%	45%	20%	15,6%
3+	18,2%	40%	30%	84,4%

ATYP 1+ (%)	18,2%	9,5%	10%	0%
2+	27,3%	9,5%	10%	0%
3+	50%	81%	60%	46,9%
BIỂU ĐỒ (%)				
D0-P0	81,8%	54,5%	50%	0%
D1-P0	18,2%	45,5%	50%	100%

IV. BÀN LUẬN

Tác giả Giuseppe d’Onofrio vào năm 2001 đã hệ thống sự phân bố quần thể tế bào trên biểu đồ Perox và biểu đồ Baso để sử dụng trong chẩn đoán và phân loại bệnh lý ác tính huyết học với độ chính xác khi sử dụng hệ thống phân loại này là 91,1% [3]. Một số tác giả cũng đã sử dụng hệ thống trên để phân loại bệnh bạch cầu, như trong báo cáo của Gibbs và cộng sự năm 2005 (n=150) với độ chính xác trong phân loại các bệnh lý ác tính huyết học (bạch cầu cấp, loạn sinh tủy, bệnh lý ác tính lympho) là 77,8%, cho riêng

nhóm bạch cầu cấp là 93,8% [4]. Trong báo cáo của Dashani Pillay vào năm 2015 (n=150), hệ thống này cho giá trị tiên đoán dương bệnh bạch cầu là 88%, 48% số ca có thể phân loại chính xác, 42,7% số ca cần phải chẩn đoán phân biệt [5]. Trong báo cáo của tác giả Akshi Gupta và cộng sự vào năm 2020 (n = 48), sử dụng hệ thống PANDA để chẩn đoán bạch cầu cấp cho giá trị tiên đoán dương là 95% và độ chính xác là 79,16% [6]. Kết quả phân loại theo hệ thống của Onofrio trong nghiên cứu của chúng tôi được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4: Phân nhóm bạch cầu cấp theo hệ thống phân loại PANDA

Biểu đồ Baso	Biểu đồ Peroxidase	Phân loại theo Onofrio	Nghiên cứu chúng tôi
D0: Tế bào đơn nhân với mật độ nhân bình thường.	P0: Tế bào không có hoạt tính Peroxidase	CLL, CLPD, lymphoma, IM, ALL (hiếm, thường type L1)	n=35 CLPD-1: 18 (51,1%) CLPD-2: 12 (34,2%) ALL-L1: 5 (14,7%)
D1: Tế bào đơn nhân giảm mật độ nhân.	P0: Tế bào không có hoạt tính Peroxidase	ALL, AML-M0, M5a, M6, M7	n=80 CLPD-1: 4 (5%) CLPD-2: 10 (12,5%) ALL-L1: 5 (6,25%) ALL-L2: 32 (40%) AML-M0: 20 (25%) AML-M5: 9 (11,25%)
	P1: Một ít tế bào có hoạt tính Peroxidase yếu, quần thể tế bào tập trung ở vùng LUC, một ít vượt qua vùng Mono	M1, M2, M4, M5	n=40 AML-M1: 15 (37,5%) AML-M2: 2 (5%) AML-M4: 22 (55%) AML-M5: 1 (2,5%)

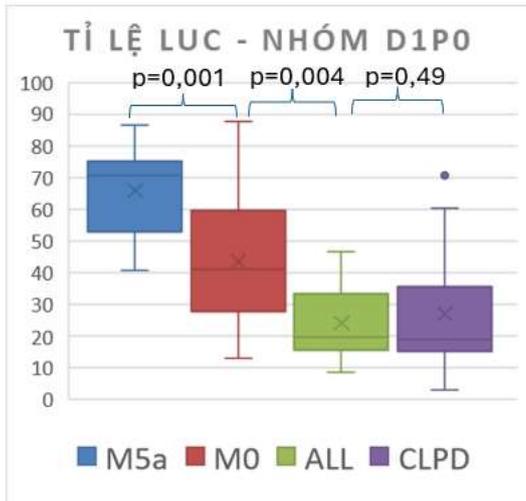
P2: Tế bào có hoạt tính Peroxidase yếu đến trung bình, quần thể lan rộng từ vùng LUC sang vùng Mono.	M1, M2, M4, M5	n= 42 AML-M1: 23 (54,7%) AML-M2: 7 (20,6%) AML-M4: 12 (35,3%)
P3: Tế bào có hoạt tính Peroxidase trung bình đến mạnh, quần thể tập trung ở vùng Mono, 1 số lan sang vùng Neu.	M2, M4	n=26 AML-M1: 2 (7,7%) AML-M2: 10 (38,5%) AML-M4: 14 (53,3%)
P4: Tế bào có hoạt tính Peroxidase mạnh, quần thể tập trung ở vùng Mono và Neu.	M2, M4, M3v	N=15 AML-M2: 9 (60%) AML-M4: 6 (40%)
P5: Tế bào có hoạt tính Peroxidase mạnh và kích thước lớn, quần thể tập trung ở phần cao của vùng Neu.	M2, M3v	N=6 AML-M2: 3 (50%) AML-M3v: 3 (50%)
P6: Tế bào có hoạt tính Peroxidase rất mạnh, tập trung ở vùng Neu lan sang vùng Eos.	M3	N=24 AML-M2: 2 (8,3%) AML-M3: 20 (83,3%) AML-M3v: 2 (8,3%)

Khi so sánh với phân loại bệnh bạch cầu dựa trên biểu đồ PANDA do Onofrio đưa ra, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả phù hợp lên đến 98,5% (264/268 trường hợp), tuy nhiên ở nhiều dạng biểu đồ cần phải chẩn đoán phân biệt.

Dạng biểu đồ D0-P0 đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào đơn nhân không giảm mật độ nhân, điều này phù hợp nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 85% trường hợp là các bệnh lý tăng sinh lympho mạn tính. Tuy nhiên, 15% trường hợp còn lại là ALL-L1 với hình thái đặc trưng bởi các lymphoblast kích thước nhỏ, mật độ nhân cao hơn các trường hợp lymphoblast trong ALL-L2. Điều này có nghĩa là không thể sử dụng biểu đồ dạng D0 để loại trừ hoàn toàn các bệnh lý bạch cầu cấp, đặc biệt là ALL-L1.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dạng biểu đồ D1-P0 chiếm tỉ lệ cao nhất, đồng thời

đây cũng là dạng biểu đồ có nhiều phân nhóm bệnh lý nhất, với 3 nhóm chẩn đoán phân biệt lớn là CLPD, ALL và AML. Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ LUC có thể hỗ trợ chẩn đoán phân biệt giữa các nhóm, cụ thể nhóm AML-M5 có tỉ lệ LUC cao nhất, tiếp theo là AML-M0, ALL và CLPD. Sự khác biệt tỉ lệ LUC giữa nhóm AML-M5a với AML-M0, giữa AML-M0 với ALL có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004$, $p=0,001$). Tuy nhiên, tỉ lệ LUC khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm ALL và CLPD ($p=0,49$) (hình 3). Tỉ lệ LUC tăng cao ở AML-M5a được đặc trưng bởi Monoblast kích thước lớn biểu hiện trên biểu đồ Perox, quần thể tế bào vượt ra khỏi giới hạn trên của biểu đồ và không có sự liên tục giữa vùng LUC và vùng Lympho. Tác giả Onofrio gọi dạng biểu đồ này là P0b^[7].



Đặc điểm %LUC	TV	Khoảng TPV
M5a	70,8	[53 – 75,25]
M0	41	[27,7 – 59,5]
ALL	24,1	[15,7 – 33,6]
CLPD	27,1	[35,4 – 35,6]

Hình 3: chỉ số tỉ lệ LUC ở nhóm D1-P0

Dạng biểu đồ D1 – P1 đến P4 đặc trưng bởi tế bào đơn nhân có mật độ nhân thấp với các mức hoạt tính Peroxidase khác nhau, đặc điểm này phù hợp các tế bào Myeloblast và Monoblast có hoạt tính Peroxidase. Nhìn chung, sự có mặt của 4 dạng biểu đồ này có thể giúp định hướng chẩn đoán AML và loại trừ phần lớn các trường hợp ALL, điều này rất quan trọng cho bác sĩ lâm sàng khi xử trí một trường hợp tăng bạch cầu cấp cứu cần phải lựa chọn phương pháp hạ bạch cầu phù hợp.

Bạch cầu cấp tiên tủy bào (APL) hay AML-M3 là một thể bệnh đặc biệt, có thể xem là một trường hợp cấp cứu nội khoa. Xử

trí ban đầu ở nhóm bệnh này có sự khác biệt rất lớn với các thể AML còn lại, bệnh nhân có thể tử vong nhanh chóng nếu không được chẩn đoán và điều trị thích hợp. Hệ thống PANDA rất hữu ích trong chẩn đoán AML-M3, điều này được báo cáo trong các nghiên cứu của Gibbs, Maule và Dashani Pillay. Tương tự như Eosinophil, các Promyelocyte bất thường tăng sinh hạt sẽ có hoạt tính peroxidase rất mạnh dẫn đến sự sai lệch tín hiệu quang học, nên quần thể quần thể tế bào mở rộng từ vùng Neu sang Eos. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy rằng tỉ lệ Eos ở AML-M3 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các phân nhóm AML còn lại ($p < 0,05$).

Bảng 5: Biểu đồ dạng D1-P6 trong chẩn đoán AML-M3

Đặc điểm	AML M3	Không AML M3	Tổng cộng
D1-P6	22	2	24
Không D1-P6	3	201	204
Tổng cộng	25	203	226

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 226 bệnh nhân chẩn đoán bạch cầu cấp, trong đó có 25 bệnh nhân được chẩn đoán là AML-M3. Kết quả trong bảng 5 cho thấy ở bệnh nhân bạch cầu cấp, với biểu đồ D1-P6, độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán AML-M3

lần lượt là 88% và 91,7%. Một số trường hợp AML-M3 không điển hình với biến thể giảm hạt sẽ có dạng biểu đồ Perox là P5 hoặc P4. Một số trường hợp AML-M2 với Myeloblast tăng sinh hạt có thể phân bố trên biểu đồ Perox dạng P6.

Tuy nhiên trong thực hành lâm sàng, kết quả huyết đồ thường chỉ thể hiện các thông số mà không bao gồm hình ảnh biểu đồ Scattergram. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các thông số có liên quan đến dạng biểu đồ bất thường kiểu D1-P6 bao gồm: cờ báo Blast $\geq 2+$, cờ báo IG $\geq 2+$ và tăng Eosinophils. Do đó, các bác sĩ lâm sàng nên cảnh giác các trường hợp AML-M3 nếu có sự xuất hiện các bất thường trên ở một bệnh nhân nghi ngờ bạch cầu cấp.

V. KẾT LUẬN

Biểu đồ PANDA trên máy phân tích huyết học tự động có giá trị cao giúp định hướng chẩn đoán và bước đầu phân loại bệnh bạch cầu cấp. Ưu điểm của phương pháp này là sự nhanh chóng, tiện lợi, có thể giúp bác sĩ lâm sàng chẩn đoán nhanh và xử trí ban đầu phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ganzel, Chezi et al** (2012). "Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management." Blood reviews vol. 26,3: 117-22.
2. **Gibbs G.** (2011). "ADVIA 120/2120i: A Guide to Cytogram Interpretation". Rossendale Books.
3. **D'Onofrio G.** (2001). PANDA-Innovative classification of haematopoietic malignancies. Bloodline; 1(2-R): 3-6
4. **Gibbs GJ.** (2005). Peroxidase activity and nuclear analysis (PANDA) in the diagnosis of haematological malignancy. Br J Biomed Sci; 62(3): 142-144.
5. **Dashini Pillay** (2015). Diagnosis Of Haematological Malignancies In The Era Of Total Laboratory Automation: Comparison Of The Advia 2120 To Immunophenotyping And Morphology.
6. **Akshi Gupta, Sachin Kale, Manoj Toshniwal, CP Bhale** (2020). Detection and Classification of Leukemia Based on Advia 2120i Scattergram/PANDA Algorithm and Comparison with Flow Cytometric Diagnosis. Indian J Pathol Res Pract ;9(2 Part I):17–19.
7. **Giuseppe d'Onofrio, Gina Zini** (2014). "Acute Myeloid Leukaemia". Morphology of Blood Disorders, pp. 285-421.
8. **Harris Neil, Kunicka Jolanta, Kratz Alexander** (2005). "The ADVIA 2120 Hematology System: Flow Cytometry-Based Analysis of Blood and Body Fluids in the Routine Hematology Laboratory". Laboratory hematology: official publication of the International Society for Laboratory Hematology, 11, pp. 47-61.

TÌNH TRẠNG THIẾU MÁU Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN MỚI TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI GIAI ĐOẠN 2022-2023

Đỗ Thị Thanh Huyền¹, Nguyễn Kim Đồng¹, Nguyễn Thị Chúc Mai¹,
Nguyễn Thị Thu Thủy¹, Phạm Văn Tuấn²,
Nguyễn Chí Thành², Nguyễn Quang Tùng¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ thiếu máu, mức độ thiếu máu, mối liên quan giữa tình trạng thiếu máu với đặc điểm khối u, nồng độ CEA và CA19-9 ở bệnh nhân UTĐTT được chẩn đoán mới. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 153 bệnh nhân (BN) UTĐTT được chẩn đoán mới tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Bệnh nhân UTĐTT có tuổi từ 62,62±13,70, nam chiếm chủ yếu 62,09%. Tỷ lệ phát hiện ở giai đoạn I thấp (15,4%), chủ yếu được phát hiện ở giai đoạn II (44,44%) và giai đoạn III (43,79%), khi khối u đã xâm lấn với T3 (56,21%) và T4 (21,03%); tỷ lệ di căn xa ra các cơ quan khác thấp (2,40%). Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán là 33,99%, thiếu máu nhẹ chiếm nhiều nhất với 61,12%, thiếu máu vừa và thiếu máu nặng lần lượt là 35,40% và 3,48%. Có sự khác biệt về giai đoạn TNM, hạch vùng N, kích thước khối u, nồng độ CEA và CA19-9, số lượng tiểu cầu (PLT) giữa nhóm UTĐTT thiếu máu và UTĐTT không thiếu máu ($p<0,05$). **Kết luận:** 33,99% bệnh nhân UTĐTT tại thời điểm

được chẩn đoán có thiếu máu, chủ yếu là thiếu máu nhẹ (61,12%). Tình trạng thiếu máu có mối tương quan với giai đoạn TNM, hạch vùng, kích thước khối u, nồng độ CEA và CA19-9 tại thời điểm được chẩn đoán ($p<0,05$).

Từ khóa: Thiếu máu, Ung thư đại trực tràng, CEA, CA19-9

SUMMARY

ANAEMIA IN NEWLY DIAGNOSED COLORECTAL CANCER PATIENTS AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL DURING 2022 - 2023

Objects: Determining the rate of anaemia, the severity of anaemia, the relationship between anaemia and tumour characteristics, and cancer markers CEA and CA19-9 in newly diagnosed colorectal cancer patients. **Method:** The cross-sectional study was performed on 153 patients newly diagnosed with colorectal cancer at Hanoi Medical University Hospital. **Results:** 153 patients were diagnosed with colorectal cancer during the period 2022 to 2023 at Hanoi Medical University Hospital. The average age was 62.62±13,70 years old and 62.09% were male. Only 15.4% of patients were diagnosed at stage I, stage II and stage III were 44.44% and 43.79% respectively; T3 accounted for the highest per cent (56.21%) and T4 with 21.03%; the rate of distant metastasis to other organs is low (2.4%). The proportion of patients with anaemia at the time of diagnosis was 34%, mild anaemia

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Thanh Huyền

Email: dothanhhuyen@hmu.edu.vn

SĐT: 0359169951

Ngày nhận bài: 08/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

accounted for the most at 61.12%, and moderate anaemia and severe anaemia were 35.40% and 3.48%, respectively. There are differences in TNM stage, N region lymph nodes, tumor size, CEA and CA19-9 test results, platelet count (PLT) between the anemic colorectal cancer group and the non-anaemic colorectal cancer group ($p < 0.05$). **Conclusion:** 34% of colorectal cancer patients at the time of diagnosis had anaemia, mainly mild anaemia (61%). Anaemia was correlated with TNM stage, regional lymph nodes, tumor size, CEA and CA19-9 results at diagnosis ($p < 0.05$).

Keywords: Anaemia; Colorectal cancer; CEA; CA19-9

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu Globocan năm 2020, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong ba loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới¹. Tại Việt Nam, UTĐTT phổ biến hàng thứ 5 sau ung thư gan, phổi, vú, dạ dày với hơn 15.000 ca mắc mới và khoảng hơn 7000 ca tử vong năm 2020. Chẩn đoán sớm có thể cải thiện tỷ lệ sống sót của bệnh nhân. Nếu được phát hiện ở giai đoạn I, tỷ lệ sống sót sau 5 năm của bệnh nhân lên tới 93%, nếu ở giai đoạn IV khi ung thư đã di căn tới các cơ quan khác, tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ 10%. Tuy nhiên các triệu chứng của bệnh ở giai đoạn sớm thường không rõ ràng.

Thiếu máu là một trong các triệu chứng ngoài đường ruột phổ biến nhất ở bệnh nhân UTĐTT và là nguyên nhân tới khám ban đầu trong một số trường hợp. Nguyên nhân thiếu máu được biết tới do sự chảy máu từ khối u, đồng thời đây cũng là hậu quả của quá trình đáp ứng viêm hệ thống. Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra tình trạng thiếu máu tại thời điểm phát hiện UTĐTT với tiên lượng bệnh, khả năng tái phát và thời gian sống

thêm của người bệnh. Tuy nhiên, tại Việt Nam, các nghiên cứu về tỷ lệ thiếu máu, mức độ thiếu máu cũng như mối tương quan giữa thiếu máu với một số đặc điểm của khối u cũng như các dấu ấn ung thư đường tiêu hoá chưa nhiều. Bởi vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng được chẩn đoán mới ở bệnh viện Đại học Y Hà Nội giai đoạn 2022-2023”. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu xác định tỷ lệ thiếu máu, mức độ thiếu máu và mối tương quan giữa tình trạng thiếu máu, một số đặc điểm của khối u, kết quả xét nghiệm CEA và CA19-9 tại thời điểm phát hiện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 153 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTĐTT tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong giai đoạn từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Được chẩn đoán xác định UTĐTT theo kết quả mô bệnh học

+ UTĐTT phát hiện lần đầu

+ Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ về thông tin bệnh nhân cũng như kết quả xét nghiệm công thức máu, xét nghiệm CEA, CA19-9 tại thời điểm được chẩn đoán, trước khi tiến hành phẫu thuật, điều trị.

+ Bệnh nhân trên 18 tuổi.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Truyền máu trong vòng 3 tháng.

+ Mắc nhiều loại ung thư.

+ Các trường hợp bệnh máu, bệnh thận, đái tháo đường, bệnh gan hoặc đang mắc các bệnh nhiễm trùng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu cắt ngang mô tả, hồi cứu

- **Mẫu nghiên cứu:** cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

+ Cỡ mẫu tối thiểu được tính theo công thức:

$$N = \frac{Z^2(1-\alpha/2)P(1-P)}{\Delta^2}$$

Trong đó: Z: Trị số giới hạn của độ tin cậy là 95%, $Z^2(1-\alpha/2) = 1,96$. Δ : Là sự khác biệt ước lượng với các kết quả của các nghiên cứu trước. P: Là tỷ lệ thiếu máu trong UTĐTT theo các nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu của Vayrynen (2018), tỷ lệ thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán UTĐTT là 43%.² Nghiên cứu của Phan Văn Nhã (2017), tỷ lệ thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán ung thư đại trực tràng là 32,3%.³ P dao động từ 32,3-43%, lấy trung bình là 37%, ước lượng sự khác biệt với các nghiên cứu trước là 10%. Thay vào công thức trên chúng tôi có cỡ mẫu tối thiểu: $N=(1,96)^2 \times 0,37 \times 0,63 / (0,10)^2 = 89,5$ (90) bệnh nhân.

+ Cách chọn mẫu: ngẫu nhiên. Số liệu được thu thập từ tháng 01/2022 đến tháng 12 năm 2023.

- **Thời gian thu thập số liệu:** từ tháng 01/2024 đến tháng 04/2024.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

- **Xử lý số liệu:** Biến định lượng được thể hiện qua giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất và giá trị lớn nhất. Biến định tính được thể hiện dưới dạng tỷ lệ %. Số liệu thu thập được xử lý, phân tích trên chương trình SPSS 26.0. So sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm sử dụng kiểm định T-test, so sánh giữa 3 nhóm sử dụng kiểm định ANOVA 1 chiều hoặc kruskal-Wallis H. Kiểm định Chi-square (χ^2) sử dụng so sánh

các tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi (năm); giới (nam, nữ)

- Đặc điểm giải phẫu bệnh khối u: kích thước (cm) lấy theo chiều dài nhất, giai đoạn chẩn đoán TNM theo UICC.

- Nồng độ dấu ấn ung thư: CEA > 5ng/ml là dương tính; CA19-9 > 37UI/ml dương tính

- Tỷ lệ thiếu máu và mức độ thiếu máu: Chẩn đoán thiếu máu dựa trên nồng độ hemoglobine (Hb), nam dưới 130g/l; nữ dưới 120g/l. Phân loại mức độ thiếu máu: thiếu máu nhẹ: nam từ 110-129g/l; nữ từ 110-119 g/l; thiếu máu vừa: 80 -109g/l; thiếu máu nặng: dưới 80 g/l.⁴

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:

Sau khi áp dụng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, chúng tôi chọn được 153 bệnh nhân UTĐTT phù hợp để đưa vào nghiên cứu.

Tuổi: Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 62,62 với BN lớn tuổi nhất là 94 tuổi, nhỏ nhất là 19 tuổi. **Giới:** Trong 153 bệnh nhân UTĐTT nghiên cứu, có 95 BN là nam chiếm 62,09% và 58 BN là nữ chiếm 37,91%. **Giai đoạn phát hiện:** Tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện UTĐTT ở giai đoạn I khá thấp (9,15%), chủ yếu ở giai đoạn II (44,44%) và giai đoạn III (43,79%), khi khối u đã xâm lấn, phát hiện ở giai đoạn T3 và T4 lần lượt là 56,21% và 32,03%. Tuy nhiên hầu hết các trường hợp (97,4%) chưa phát hiện di căn tới cơ quan khác. Kết quả được thể hiện qua bảng 3.1 phía dưới:

Bảng 3.1: Một số đặc điểm nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Bệnh nhân UTĐTT (n=153)	
Tuổi, $\bar{X} \pm SD$ (GTNN-GTLN)	62,62 \pm 13,70 (19-94)	
Giới		
Nam	95	62,09%
Nữ	58	37,91%
Giai đoạn TNM		
I	14	9,15%
II	68	44,44%
III	67	43,79%
IV	4	2,61%
Giai đoạn xâm lấn T		
T0	1	0,65%
T1	5	3,27%
T2	12	7,84%
T3	86	56,21%
T4	49	32,03%
Hạch vùng N		
N0	82	53,59%
N1	52	33,99%
N2	19	12,42%
Di căn xa		
M0	149	97,4%
M1	4	2,6%
Kích thước khối u (cm)		
>5	70	42,9%
\leq 5	83	54,2%
Dấu ấn ung thư		
CEA >5 ng/ml	46	30,0%
CA19-9 >37 UI/ml	29	19,0%

Tỷ lệ thiếu máu và mức độ thiếu máu ở nhóm đối tượng nghiên cứu: Trong 153 bệnh nhân UTĐTT, có 52 bệnh nhân thiếu máu chiếm 33,99% được chẩn đoán dựa trên kết quả xét nghiệm nồng độ huyết sắc tố

(Hb). Trong đó, chủ yếu là thiếu máu nhẹ, sau đó tới thiếu máu vừa và thiếu máu nặng với tỷ lệ lần lượt là 61,12%; 35,40% và 3,48%. Kết quả được thể hiện qua 2 biểu đồ phía dưới:



3.1a **3.1b**
Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ thiếu máu (3.1a) và mức độ thiếu máu (3.1b) ở nhóm đối tượng nghiên cứu

So sánh một số đặc điểm giữa nhóm bệnh nhân UTĐTT có thiếu máu và nhóm UTĐTT không thiếu máu:

Đặc điểm khối u: Không có sự khác biệt về tuổi, giới giữa nhóm UTĐTT có thiếu máu và UTĐTT không thiếu máu. Tỷ lệ BN UTĐTT thiếu máu ở giai đoạn T0-T1 và N0-

N1 ít hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu ($p < 0,01$). Nhóm UTĐTT thiếu máu có kích thước khối u lớn hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ di căn xa, giai đoạn theo TNM giữa 2 nhóm (bảng 3.2).

Bảng 3.2. Một số đặc điểm khối u ở nhóm UTĐTT thiếu máu và UTĐTT không thiếu máu

Đặc điểm	Bệnh nhân UTĐTT thiếu máu (n=52)	Bệnh nhân UTĐTT Không thiếu máu (n=101)	P
Tuổi (năm), ($\bar{X} \pm SD$)	65,44 ± 12	61,17 ± 13,90	$p > 0,05$
Giới, n(%)			
Nam (%)	34 (63,5%)	61 (60,4%)	$p > 0,05$
Nữ (%)	18 (34,6%)	40 (39,6%)	
Giai đoạn TNM			
I+II	28 (53,84%)	54 (53,46%)	$p > 0,05$
III+IV	24 (46,16%)	47 (46,54%)	
Giai đoạn xâm lấn T			
T0-T1	1 (1,92%)	5 (4,95%)	$p < 0,01$
T2-T4	51 (98,08%)	96 (95,05%)	
Hạch vùng N			

N0-N1	41 (78,85%)	95 (94,06%)	p<0,01
N2	11 (21,15%)	6 (5,94)	
Di căn xa			
M0	50 (96,2%)	99 (98,0%)	p>0,05
M1	2 (3,8%)	2 (2,0%)	
Kích thước khối u (cm), ($\bar{X}\pm SD$)	4,6 \pm 2,18	3,7 \pm 1,6	p<0,05

Kết quả nồng độ dấu ấn ung thư đường tiêu hoá giữa 2 nhóm UTĐTT thiếu máu và UTĐTT không thiếu máu: Nhóm UTĐTT thiếu máu có tỷ lệ BN có kết quả CEA>5ng/ml và CA19-9>37U/ml nhiều hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu (p<0,01). Kết quả được thể hiện qua bảng 3.3 phía dưới:

Bảng 3.3. So sánh nồng độ CEA và CA19-9 giữa nhóm UTĐTT thiếu máu và UTĐTT không thiếu máu

Dấu ấn ung thư		Bệnh nhân UTĐTT thiếu máu (n=52)		Bệnh nhân UTĐTT không thiếu máu (n=101)		p
		n	%	n	%	
CEA (ng/ml)	>5	19	36,5	27	26,7	p<0,01
	≤5	33	63,5	74	73,3	
CA19-9 (U/ml)	≤ 37	41	78,8	89	88,1	p<0,01
	> 37	11	21,2	18	17,8	

Kết quả một số chỉ số tế bào máu ngoại vi giữa 2 nhóm UTĐTT thiếu máu và UTĐTT không thiếu máu: Nhóm UTĐTT thiếu máu có kích thước hồng cầu trung bình (MCV), nồng độ huyết sắc tố (MCHC) và lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) thấp hơn so với nhóm UTĐTT không

thiếu máu. Số lượng tiểu cầu (PLT) và dải phân bố kích thước hồng cầu ở nhóm UTĐTT thiếu máu lớn hơn nhóm UTĐTT không thiếu máu (p<0,05). Không có sự khác biệt về số lượng về bạch cầu (WBC) giữa 2 nhóm (bảng 3.4)

Bảng 3.4. Đặc điểm một số chỉ số tế bào máu ngoại vi ở nhóm UTĐTT thiếu máu và UTĐTT không thiếu máu

Chỉ số	Bệnh nhân UTĐTT thiếu máu (n=52)	Bệnh nhân UTĐTT không thiếu máu (n=101)	p
MCV (fL)	81,92 \pm 10,08	90,33 \pm 4,79	p<0,01
MCH (pg)	26,34 \pm 4,16	29,99 \pm 1,95	p<0,01
MCHC (g/l)	319,52 \pm 17,97	331,90 \pm 10,04	p<0,01
RDW – CV (%)	15,43 \pm 2,53	13,30 \pm 1,20	p<0,01
WBC (10 ⁹ /l)	8,39 \pm 3,64	8,92 \pm 7,73	0,567
PLT (10 ⁹ /l)	351,92 \pm 126,61	296,88 \pm 74,53	p<0,05

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi: Trong 153 bệnh nhân UTĐTT được chẩn đoán xác định tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ năm 2022 đến 2023, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 19 tuổi và lớn tuổi nhất là 94 tuổi. Tuổi trung bình phát hiện ra bệnh là $62,62 \pm 13,70$ tuổi. Kết quả này tương tự với nghiên cứu Gvirtzman và cao hơn so với nghiên cứu của Phan Văn Nhã với tuổi trung bình là $59,7 \pm 11,1$ tuổi.^{3,5} Nguyên nhân có thể do bệnh nhân có xu hướng chịu đựng bệnh đến khi triệu chứng nặng, ảnh hưởng tới cuộc sống mới đến khám. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi gặp một số trường hợp độ tuổi phát hiện UTĐTT rất trẻ, cho thấy UTĐTT có xu hướng trẻ hoá. Nguyên nhân có thể do chịu tác động từ chế độ dinh dưỡng nghèo chất xơ, lối sống ít vận động, môi trường độc hại, yếu tố di truyền...

Giới: Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 95/153 trường hợp phát hiện UTĐTT là nam, chiếm 62,09%, tỷ lệ mắc bệnh nam/nữ là 1,64. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Gvirtzman (53,0%), Vayrynen (54,1%) và nghiên cứu của Phan Văn Nhã (44%).^{2,3,5} Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu trong các nghiên cứu là khác nhau.

Giai đoạn phát hiện: Tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện UTĐTT ở giai đoạn I khá thấp (9,15%), chủ yếu ở giai đoạn II (44,44%) và giai đoạn III (43,79%), giai đoạn IV chỉ 2,61%. Xét về mức độ xâm lấn của khối u, khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTĐTT, phần lớn đã ở giai đoạn T3 và T4 với tỷ lệ lần lượt là 56,21% và 32,03%. Tuy nhiên hầu hết các trường hợp (97,4%) chưa phát hiện di căn tới cơ quan khác, di căn hạch vùng 46,41%. Tỷ lệ phát hiện ở giai đoạn I trong nghiên cứu của Vayrynen cao hơn nghiên cứu của chúng tôi

với tỷ lệ là 18,4%.² Nguyên nhân có thể do các triệu chứng cơ năng của bệnh như đau bụng, rối loạn đường tiêu hoá... diễn ra âm ỉ, dẫn tới tình trạng cố gắng chịu đựng của người bệnh. Khi các triệu chứng rầm rộ người bệnh mới tới khám khi đó khối u đã ở giai đoạn tiến triển. Ngoài ra, việc khám sàng lọc UTĐTT, khám sức khỏe còn chưa được phổ biến do điều kiện kinh tế cũng như chủ quan đến từ bệnh nhân so với các nước phát triển. Khi đó kích thích khối u cũng có sự tăng lên theo thời gian.

Xét nghiệm dấu ấn ung thư: CEA và CA19-9 là một trong các dấu ấn ung thư đường tiêu hoá phổ biến được sử dụng. CEA được sản xuất trong cấu trúc tiền hoá trong thời kỳ phát triển của thai và ngừng sản xuất sau khi sinh, đóng vai trò trong quá trình chết theo chương trình và sự gắn tế bào. Trong quá trình ung thư, CEA ức chế sự phát triển bình thường của tế bào đường tiêu hoá, ức chế sự biệt hoá và gây dị sản. Ngưỡng bình thường của CEA là 0-4,6 ng/ml trên 5 ng/ml là bắt đầu biểu hiện ác tính. CA19-9 có vai trò trong gắn các tế bào với nội mô mạch máu để xâm lấn và di căn. CA19-9 có vai trò quan trọng trong sự gắn của tế bào, được thấy trên bề mặt của nhiều loại ung thư như đại trực tràng, tụy và dạ dày. Giá trị bình thường của CA19-9 dưới 37 UI/ml và được sử dụng trong sàng lọc, theo dõi điều trị của một số ung thư đường tiêu hoá như ung thư tụy, dạ dày, đại trực tràng. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy chỉ có 46/153 bệnh nhân (30%) có nồng độ CEA > 5 ng/ml và 19% bệnh nhân có nồng độ CA19-9 trên 37 UI/ml. Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Hà (2018).⁷ Điều này được giải thích do CEA và CA19-9 có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao trong chẩn đoán UTĐTT, tuy nhiên chúng được sử dụng

có hiệu quả trong điều trị và theo dõi tình trạng tái phát hay di căn.

Tỷ lệ thiếu máu và mức độ thiếu máu ở nhóm đối tượng nghiên cứu: Trong 153 đối tượng nghiên cứu, có 53 bệnh nhân (34,0%) có thiếu máu. Thiếu máu nhẹ chiếm tỷ lệ nhiều nhất (61,12%), sau đó tới thiếu máu vừa và thiếu máu nặng với tỷ lệ lần lượt là 35,40% và 3,48%. Tỷ lệ thiếu máu này thấp hơn so với nghiên cứu của Gvirtzman là 41%, Vayrynen là 43% và cao hơn nghiên cứu của Phan Văn Nhã là 32,3%.^{2,3,5} Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu của Gvirtzman và Vayrynen tập chung chủ yếu ở đối tượng tuổi từ 50-70 tuổi.

So sánh nhóm UTĐTT có thiếu máu và không thiếu máu

Đặc điểm khối u: Không có sự khác biệt về tuổi và giới giữa 2 nhóm. Mặc dù thiếu máu là một trong các triệu chứng ngoài đường ruột phổ biến nhất ở bệnh nhân UTĐTT và là nguyên nhân tới khám ban đầu trong một số trường hợp, giúp phát hiện sớm sự xuất hiện của khối u. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân UTĐTT thiếu máu có tỷ lệ bệnh nhân phát hiện khi khối u chưa xâm lấn (T0) hoặc xâm lấn lớp dưới niêm mạc (T1) ít hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu ($p < 0,001$). Điều này có thể giải thích do mức độ thiếu máu tại giai đoạn đầu thường nhẹ do chưa có sự xâm lấn hoặc mới xâm lấn lớp dưới niêm mạc. Thêm vào đó, có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế, cụ thể chỉ có 6 BN UTĐTT được phát hiện tại giai đoạn T0-T1. Tỷ lệ bệnh nhân có di căn trên 4 hạch bạch huyết khu vực (N2) nhiều hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu. Kích thước trung bình khối u ở nhóm UTĐTT có thiếu máu là 4,6 cm lớn hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu (3,7 cm), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự khác biệt này có thể liên quan do khối u có kích

thước càng lớn, khối u càng xâm lấn thì mức độ chảy máu từ khối u càng nhiều, đáp ứng viêm của cơ thể diễn ra càng mạnh mẽ gây tình trạng thiếu máu rõ hơn. Tỷ lệ bệnh nhân nhóm UTĐTT có thiếu máu di căn xa (3,8%) nhiều hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu (2,0%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể do tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện tại thời điểm khối u đã di căn xa chiếm tỷ lệ rất ít, dẫn tới chưa thấy rõ sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Nồng độ một số dấu ấn ung thư: Nhóm UTĐTT thiếu máu có tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ CEA trên 5ng/ml và CA19-9 trên 37UI/ml nhiều hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Hà cũng chỉ ra có mối tương quan giữa nồng độ CEA trước phẫu thuật với giai đoạn phát hiện, kích thước của khối u.⁷ Dựa vào đây có thể xem xét kết hợp các chỉ số dấu ấn ung thư này cùng với các chỉ số khác như nồng độ Hb để cân nhắc thực hiện sàng lọc phát hiện sớm UTĐTT.

Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi: Nhóm UTĐTT thiếu máu có thể tích trung bình hồng cầu (MCV), nồng độ huyết sắc tố (MCHC), lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) thấp hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu ($p < 0,05$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Vayrynen.² Sự khác biệt này có thể do nguyên nhân thiếu máu được biết tới do sự chảy máu từ khối u, đồng thời đây cũng là hậu quả của quá trình đáp ứng viêm hệ thống. Đáp ứng viêm hệ thống với sự tăng cao các cytokine viêm như interferon gamma (IFN- γ), các interleukin như IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 trực tiếp hoặc gián tiếp gây thiếu máu do thiếu sắt chức năng thông qua con đường hepcidin. Trong khi mất máu mạn tính dẫn tới cạn kiệt kho dự trữ sắt. Do vậy, trong UTĐTT có thể giảm đồng thời cả sắt chức năng và kho dự trữ sắt.⁸ Trong khi ở nhóm UTĐTT thiếu máu có dải phân bố kích thước hồng cầu (RDW) và

số lượng tiểu cầu (PLT) cao hơn so với nhóm UTĐTT không thiếu máu. RDW cho biết mức đồng đều về kích thước giữa các hồng cầu. Nghiên cứu của Yanfang Song trên 783 bệnh nhân UTĐTT được chẩn đoán mới, cũng cho thấy có sự tăng của RDW ở nhóm UTĐTT so với nhóm có polyp lành tính và nhóm người khỏe mạnh, đồng thời có sự khác biệt ($p < 0,05$) về giá trị RDW giữa các giai đoạn khác nhau của khối u.⁵ Nghiên cứu của Endna cùng cộng sự cũng cho kết quả có sự tăng số lượng tiểu cầu ở nhóm UTĐTT thiếu máu so với nhóm không thiếu máu.⁹ Tiểu cầu từ lâu được biết đến với vai trò quan trọng trong quá trình đông máu và hình thành huyết khối. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy có sự tương tác giữa tiểu cầu và các tế bào khối u. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng cơ chế tăng tiểu cầu trong ung thư là do các tế bào khối u tiết ra các cytokin như IL-1, yếu tố kích thích tạo dòng hạt-mono (GM-CSF), G-CSF và IL-6 kích thích sinh tiểu cầu thông qua cơ chế phụ thuộc TPO, tác động lớn tới sự tăng trưởng và biệt hoá mẫu tiểu cầu.

V. KẾT LUẬN

33,99% bệnh nhân UTĐTT tại thời điểm được chẩn đoán có thiếu máu, chủ yếu là thiếu máu nhẹ (61,12%). Tình trạng thiếu máu có mối tương quan với giai đoạn TNM, hạch vùng, kích thước khối u, nồng độ CEA và CA19-9 tại thời điểm được chẩn đoán ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. GLOBOCAN 2022: Latest global cancer data shows rising incidence and stark inequities** | UICC. Accessed March 30, 2024. <https://www.uicc.org/news/globocan-2022-latest-global-cancer-data-shows-rising-incidence-and-stark-inequities>
- 2. Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, et al.** Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep.* 2018;8(1): 1126. doi:10.1038/s41598-018-19572-y
- 3. Phan Văn Nhã.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện K cơ sở Tam Hiệp. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ đa khoa, trường Đại học Y Hà Nội.
- 4. WHO.** Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22
- 5. Gvirtzman R, Livovsky DM, Tahover E, Goldin E, Koslowsky B.** Anemia can predict the prognosis of colorectal cancer in the pre-operative stage: a retrospective analysis. *World Journal of Surgical Oncology.* 2021;19(1): 341. doi:10.1186/s12957-021-02452-7
- 6. Song Y, Huang Z, Kang Y, et al.** Clinical Usefulness and Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Colorectal Cancer. *Biomed Res Int;*2018;9858943. doi:10.1155/2018/9858943
- 7. Nguyễn Thị Ngọc Hà, Ngô Thị Tính.** Đánh giá sự thay đổi nồng độ CEA ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng trước và sau điều trị. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2018; 462(1):82
- 8. Wilson MJ, Dekker JW, Bruns E, Borstlap W, Jeekel J, Zwaginga JJ, Schipperus M.** Short-term effect of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients with anemia: results of a cohort study. *Transfusion.* 2018;58(3):795–803. doi: 10.1111/trf.14456
- 9. Edna TH, Karlsen V, Jullumstrø E, Lydersen S.** Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(115):713-716. doi:10.5754/hge11479

ỨNG DỤNG CD58 VÀ CD81 TRONG THEO DÕI BỆNH TỒN LƯU TỐI THIỂU Ở NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO B BẰNG KỸ THUẬT TẾ BÀO DÒNG CHẢY TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Hồng Điệp¹, Mai Trường Cửu¹, Trương Phước Thọ²
Nguyễn Ngọc Sang¹, Hoàng Thị Tuệ Ngọc¹, Nguyễn Phương Liên¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định mức độ biểu hiện của CD58 và CD81 trên quần thể tế bào B non (B-cell precursors - BCPs) ác tính ở lần chẩn đoán và sau điều trị là một ứng dụng gần đây để theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD - Minimal Residual Disease) trong Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho B (BCCDL-B). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca được thực hiện ở 138 người bệnh BCCDL-B mới chẩn đoán và được đánh giá MRD sau điều trị tấn công. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ biểu hiện CD58 và CD81 của quần thể BCPs ác tính ở thời điểm chẩn đoán là 100%; biểu hiện CD58 và CD81 ở quần thể BCPs ác tính mang tính ổn định cao, đồng thời ghi nhận có sự khác biệt về mức độ biểu hiện các dấu ấn này giữa các quần thể: BCPs ác tính và BCPs bình thường/hoạt hóa ($p < 0,0001$). Cụ thể CD58 thường có biểu hiện mạnh hơn 2 lần ở quần thể BCPs ác tính so với các BCPs bình thường/hoạt hóa, và ngược lại CD81 thường có biểu hiện yếu hơn 5 lần trên quần thể BCPs ác tính. Đồng thời, sử dụng việc đánh giá chỉ số

cường độ huỳnh quang trung bình (viết tắt là MFI, tương ứng với mật độ kháng thể gắn với các kháng nguyên trên bề mặt tế bào) cho thấy có sự khác biệt MFI rõ rệt của CD58 và CD81 trên quần thể tế bào ác tính so với quần thể BCPs bình thường/hoạt hóa. **Kết luận:** Chúng tôi nhận thấy sử dụng tỉ số MFI giữa CD81 và CD58 (ký hiệu: $MFI_{CD81/CD58} \geq 7,9$) sẽ xác định được quần thể BCPs bình thường/hoạt hóa với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 98,55%.

Từ khóa: tế bào dòng chảy, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho B, bệnh tồn lưu tối thiểu, CD58, CD81, MFI CD81/CD58.

SUMMARY

APPLICATION OF CD58 AND CD81 IN MONITORING MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) IN PATIENTS WITH B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL) USING FLOW CYTOMETRY AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Identifying the expression levels of CD58 and CD81 on malignant B-cell precursors (BCPs) at diagnosis and after treatment is a recent application for monitoring minimal residual disease (MRD) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Subjects and methods:** Our study was conducted in 138 newly diagnosed B-ALL patients, and MRD was assessed post-induction therapy. **Results:** The

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Điệp
SĐT: 0988323005

Email: diepnh@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

CD58 and CD81 expression rates of BCPs at diagnosis were 100%. The research results revealed that the expression of CD58 and CD81 in malignant BCP populations is consistently high, while differences in expression levels were observed between malignant BCPs and normal/activated BCPs ($p < 0.0001$). Specifically, CD58 tends to be more strongly 2 times expressed in malignant BCPs compared to normal/activated BCPs, whereas CD81 shows 5 times weaker expression in the malignant BCP population. Additionally, evaluating the mean fluorescence intensity (MFI) – corresponding to antibody density on cell surfaces – highlighted significant differences in MFI for CD58 and CD81 between malignant BCPs and normal/activated BCPs. **Conclusions:** Notably, using the MFI ratio between CD81 and CD58 ($\text{MFI CD81/CD58} \geq 7.9$) effectively identifies normal/activated BCP populations with 100% sensitivity and 98.55% specificity.

Keywords: Flow Cytometry, B-ALL, Minimal Residual Disease (MRD), CD58, CD81, MFI CD81/CD58.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD - Minimal Residual Disease) trong bạch cầu cấp dòng lympho B (BCCDL-B) bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy (TBDC) đã được áp dụng rộng rãi trên thế giới do có độ nhạy và độ đặc hiệu cao [2,6], nhờ vào phân tích các kiểu hình ác tính (LAIPs, Leukaemia-Associated-Immunophenotypes) lúc chẩn đoán. Tuy nhiên, không phải tất cả các tế bào ác tính trong cùng một mẫu bệnh phẩm đều đồng nhất kiểu hình LAIPs, nhiều tế bào ác tính có kiểu hình tương tự tế bào Hematogones. Do đó, các nhà nghiên cứu trên thế giới vẫn đang tìm kiếm thêm nhiều dấu ấn mới và kiểu hình bất thường mới để

giúp phân biệt chính xác hơn giữa tế bào lành tính và ác tính.

Trong số các dấu ấn mới được phát hiện, CD58 và CD81 đã được chứng minh là có hiệu quả cao giúp phân biệt giữa quần thể BCPs bình thường/hoạt hóa với quần thể B-cell precursors (BCPs) ác tính trong BCCDL-B như tác giả Nagant C và cộng sự, Tariq Muzzafar và cộng sự [4,5,7,8]. Chúng tôi thực hiện đề tài này để đánh giá khả năng ứng dụng sự biểu hiện của CD58, CD81 trong thực hành thường qui trên bệnh lý BCCDL-B để:

- Xác định mức độ biểu hiện của CD58 và CD81 trên quần thể BCPs ác tính trên người bệnh BCCDL-B.

- Xác định vai trò của CD58 và CD81 trong theo dõi MRD ở người bệnh BCCDL-B.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 138 người bệnh (NB) được chẩn đoán BCCDL-B mới mắc dựa vào kết quả tủy đồ và kỹ thuật TBDC và được đánh giá MRD sau hoá trị liệu giai đoạn tấn công theo phác đồ FRALLE 2000 ở trẻ em và GRAALL05 ở người lớn tại BV.TMHH từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2022.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

Kỹ thuật sử dụng và phân tích kết quả:

Bệnh phẩm là mẫu tủy xương được thu nhận trong ống nghiệm có chống đông EDTA, được xử lý mẫu và nhuộm với bộ kháng thể đơn dòng có gắn màu huỳnh quang (gồm 20 CD). Thu thập và phân tích trên hệ thống máy BD FACSCanto II (8 màu của hãng BD). Các đặc tính tán xạ ánh sáng và mức độ huỳnh quang tự nhiên của các quần

thể tế bào bình thường trong cùng mẫu được sử dụng làm chứng.

Khi theo dõi MRD, khoanh vùng trực tiếp trên quần thể tế bào CD19 dương tính (dấu ấn của dòng lympho B) và đặc tính tán xạ nội tại SSC thấp hoặc trung gian để xác định sự hiện diện của quần thể tế bào bất thường. Tối thiểu 5×10^5 tế bào được thu thập, nhằm đảm bảo có thể phát hiện tối thiểu 10-20 tế bào có kiểu hình ác tính (LAIPs) còn sót lại sau điều trị. Chúng tôi kết hợp nhiều chiến lược đánh giá khác nhau để xác định đầy đủ các kiểu hình LAIPs có thể xảy ra trên từng ca bệnh.

CD58 và CD81 được phân tích trên nhiều mẫu tủy của người bệnh BCCDL-B, bao gồm ở lần chẩn đoán và theo dõi sau tấn công. Ở

lần chẩn đoán, sẽ phân tích biểu hiện CD58, CD81 theo các mức độ huỳnh quang (âm tính, yếu, trung bình, mạnh) so với quần thể bình thường. Đồng thời so sánh MFI của CD58 và CD81 giữa các quần thể, từ đó xác định chính xác mức độ biểu hiện kháng nguyên của quần thể BCPs ác tính và bình thường [3]. Các mẫu tủy sau điều trị được đánh giá tương tự.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 138 trường hợp BCCDL-B thỏa điều kiện của nghiên cứu, có 106 trẻ em (76.8%) và 32 người lớn (23.2%).

3.1. Biểu hiện CD58, CD81 trên BCCDL-B lúc chẩn đoán (n=138)

Bảng 1. Biểu hiện dương tính và chỉ số MFI của CD58, CD81 trên quần thể BCPs ác tính lúc chẩn đoán (n=138)

Mức độ biểu hiện	CD58			CD81		
	n	%	MFI	n	%	MFI
Dương tính						
Mạnh (trên 10^4)	4	2,90	8808 (8479 - 9228)	16	11,59	6592 (5670 - 7330)
Trung bình ($10^3 - 10^4$)	134	97,1	1956 (1419 - 3121)	99	71,74	1890 (1582 - 2447)
Yếu ($10^2 - 10^3$)	0	0	-	23	16,67	675 (579 - 913)
Âm tính (0 - 10^2)	0	0	-	0	0	-
Tổng số	138	100		138	100	

Nhận xét: 100% các trường hợp BCCDL-B đều biểu hiện CD58 và CD81 trên quần thể tế bào non ác tính, trong đó 100% CD58 dương tính ở mức trung bình trở lên, trong khi đó CD81 có 16.67% trường hợp dương tính yếu. Trên quần thể BCPs ác tính, MFI của CD58 dao động từ 1419 – 9228, trong khi MFI của CD81 dao động ở mức thấp hơn 579 – 7330.

3.2. Đánh giá vai trò của CD58, CD81 trong theo dõi MRD ở người bệnh

BCCDL-B.

3.2.1. So sánh biểu hiện CD58, CD81 của các BCPs trước và sau điều trị

Sau giai đoạn tấn công, chúng tôi ghi nhận 42/138 trường hợp (30,4%) có MRD dương tính (MRD $\geq 0,01\%$). Chúng tôi tiến hành so sánh chỉ số MFI của CD58 và CD81 trên 42 trường hợp có tồn lưu tế bào ác tính ở lần chẩn đoán và sau điều trị tấn công.

Bảng 2. So sánh sự biểu hiện của CD58, CD81 trên quần thể BCPs ác tính trước và sau tấn công

MFI	Lúc chẩn đoán (n=42)	Sau điều trị tấn công (n=42)	Giá trị p
CD58	2039 (1241 - 3359)	1573 (985 - 3464)	p=0,09*
CD81	1655 (875 - 2204)	1728 (938 - 2231)	p=0,82*

* Kiểm định Wilcoxon (signed-rank)

Nhận xét: Không có sự khác biệt giá trị MFI của CD58 và CD81 giữa 2 quần thể BCPs ác tính trước và sau điều trị (với $p > 0,05$) cho thấy sự biểu hiện ổn định của 2 dấu ấn tế bào này trên quần thể tế bào ác tính trước và sau điều trị.

Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận 60 trường hợp MRD âm tính (tức $MRD < 0,01\%$) có xuất hiện quần thể BCPs bình thường/hoạt hóa.

Bảng 3. So sánh giá trị MFI của CD58 và CD81 giữa quần thể BCPs ác tính lúc chẩn đoán và quần thể BCPs bình thường/hoạt hoá sau điều trị

MFI	BCPs ác tính (n=138)	BCPs bình thường (n=60)	Giá trị p
CD58	1977 (1452 - 3295)*	944 (746,5 - 1238)**	p<0,0001
CD81	1840 (1398 - 2647)*	9194 (7584 - 11430)**	p<0,0001

Kiểm định Wilcoxon (signed-rank)

* Trung vị (bách phân vị 25% và 75%); ** Trung bình ($\pm SD$)

Nhận xét: Giá trị MFI của CD58 và CD81 giữa quần thể BCPs ác tính và quần thể BCPs bình thường/hoạt hoá có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Quần thể BCPs ác tính có giá trị MFI của CD58 cao hơn tế bào BCPs bình thường/hoạt hoá. Ngược lại, giá trị MFI của CD81 trên quần thể BCPs ác tính thấp hơn quần thể BCPs bình thường/hoạt hoá.

3.2.2. Ứng dụng tỉ số MFI giữa CD81 và CD58 để phân biệt quần thể BCPs lành tính và ác tính

Các kết quả trên cho thấy quần thể BCPs lành tính (hay còn gọi là Hematogones) có biểu hiện CD58 yếu hơn và CD81 mạnh hơn so với quần thể BCPs ác tính. Chúng tôi thiết lập tỉ số MFI giữa CD81 và CD58 (ký hiệu là MFI CD81/CD58) và so sánh tỉ số này trên quần thể Hematogones và BCPs ác tính. (Bảng 5)

Bảng 4. So sánh tỉ số MFI CD81/CD58 của quần thể Hematogones và BCPs ác tính.

	Hematogones (N=60)	BCPs ác tính (N=138)	Giá trị p
MFI CD81/CD58	14,3 (12,1 - 17,2)*	0,9 (0,4 - 1,5)*	p<0,0001

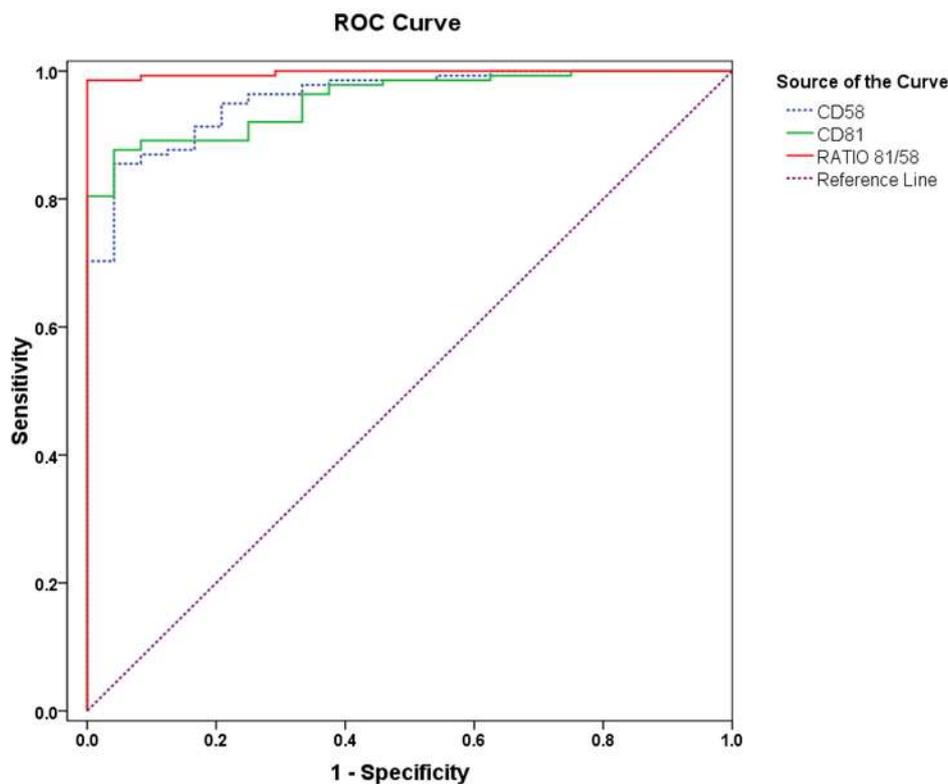
Kiểm định Wilcoxon (signed-rank)

* Trung vị (bách phân vị 25% và 75%)

Nhận xét: Quần thể Hematogones có tỉ số MFI CD81/CD58 cao hơn so với quần thể BCPs ác tính (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,0001$).

Để làm nổi bật sự kết hợp của hai dấu ấn CD58 và CD81 trong phân biệt

Hematogones và BCPs ác tính, chúng tôi sử dụng đường cong ROC (receiver operating characteristic) để thể hiện, kết quả cho thấy AUC (diện tích dưới đường cong) của CD58 là 0,958; AUC của CD81 là 0,955; và AUC của tỉ số MFI CD81/CD58 là 0,997 (Hình 1).



Hình 1. Đường cong ROC của 3 chỉ số MFI (CD58, CD81 và CD81/CD58)

Nhận xét: AUC của 3 chỉ số MFI (CD58, CD81 và CD81/58) đều lớn hơn 0,95. Do đó cả 3 chỉ số đều có giá trị chẩn đoán rất tốt, trong đó chỉ số MFI CD81/CD58 có khả năng chẩn đoán đặc hiệu với AUC gần bằng 1 (AUC:0,997).

Ngoài ra, chúng tôi sử dụng chỉ số Youden Index (viết tắt là J) xác định ngưỡng cắt MFI có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Kết quả cho thấy:

- Ngưỡng cắt của MFI CD58 là 1112,5 (độ nhạy = 95,8%; độ đặc hiệu = 85,5%),
- Ngưỡng cắt của MFI CD81 là 4451,5 (độ nhạy = 95,8%; độ đặc hiệu = 87,7%)
- Ngưỡng cắt MFI CD81/CD58 là 7,9 (độ nhạy = 100%; độ đặc hiệu = 98,55%).

Chỉ số MFI CD81/CD58 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất ở ngưỡng 7,9. Do đó,

khi MFI CD81/CD58 $\geq 7,9$ sẽ xác định được quần thể BCPs bình thường/hoạt hóa.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 138 trường hợp BCCDL-B, chúng tôi nhận thấy 100% trường hợp biểu hiện CD58, CD81 tương đương với nghiên cứu của các tác giả Đặng Thị Hà, Nagant C và Veltroni M [1,4,8].

Mức độ biểu hiện CD58, CD81 của BCPs ác tính không có sự khác biệt trước và sau điều trị ($p > 0,05$), điều đó cho thấy tính ổn định của các dấu ấn này. Tác giả Veltroni M cũng kết luận không có sự thay đổi đáng kể của biểu hiện CD58 trong quá trình điều trị và chỉ ra rằng CD58 là công cụ mạnh để xác định MRD ở pre-B-ALL [8].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy quần thể BCPs ác tính có biểu hiện CD58 mạnh hơn và CD81 yếu hơn so với quần thể Hematogones ($p < 0,001$). Sự khác biệt về giá trị MFI của CD58 và CD81 có thể sử dụng để hỗ trợ phân biệt Hematogones và BCPs ác tính. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả Nagant C, Tsitsikov E và Veltroni M [4,7,8]. Tuy giá trị MFI của các nghiên cứu là khác nhau do thiết bị sử dụng khác nhau, nhưng tất cả đều cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về giá trị MFI của CD58, CD81 ở 2 quần thể lành tính và ác tính. Nên có thể sử dụng CD58, CD81 để hỗ trợ phân biệt Hematogones và BCPs ác tính, kết hợp với các chiến lược xác định kiểu hình ác tính LAIPs khác.

Như đã trình bày ở trên, sử dụng tỉ số MFI giữa CD81 và CD58 sẽ có giá trị cao trong phân biệt hai quần thể này, Hematogones có tỉ số MFI CD81/CD58 cao gấp 15 lần so với BCPs ác tính. Từ đó, chúng ta có một công cụ đơn giản hơn để so sánh, cũng như loại được các yếu tố liên quan đến tín hiệu, bù trừ quang phổ của cùng máy ở các thời điểm khác nhau. Đường cong ROC làm nổi bật sự kết hợp của hai dấu ấn CD58 và CD81 trong việc phân biệt BCPs lành tính và ác tính. Tỉ số MFI CD81/CD58 cho thấy có độ nhạy (100%) và độ đặc hiệu (98,55%) ở ngưỡng 7,9. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Nagant C và cộng sự, cho thấy BCPs ác tính có thể phân biệt với Hematogones độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 97,7% khi tỉ số MFI CD81/CD58 thấp hơn 29,7 [4]. Sự khác biệt về ngưỡng cắt MFI CD81/CD58 giữa hai

nghiên cứu là do được thực hiện trên hai loại máy khác nhau. Tuy nhiên cả hai đều cho thấy vai trò của tỉ số MFI CD81/CD58 đã tối ưu hoá khả năng phân biệt BCPs ác tính và lành tính. Kết hợp với các chiến lược xác định kiểu hình ác tính khác, chúng tôi sẽ ứng dụng 3 ngưỡng cắt MFI (CD58, CD81 và CD81/CD58) này để định hướng phân biệt BCPs ác tính và Hematogones, không bỏ sót quần thể bất thường.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy việc ứng dụng CD58 và CD81 trong chẩn đoán và đánh giá MRD sau điều trị ở những trường hợp BCCDL-B là cần thiết.

Trên quần thể BCPs ác tính, CD58 thường có biểu hiện mạnh hơn và ngược lại CD81 biểu hiện yếu hơn khi so sánh với các BCPs bình thường/hoạt hóa, thông qua sự khác biệt rõ rệt về MFI của CD58 và CD81 trên quần thể BCPs ác tính với hematogones lành tính. Sau hoá trị liệu, biểu hiện CD58 và CD81 ở quần thể BCPs ác tính ít thay đổi, nên có thể sử dụng để theo dõi MRD. Đồng thời, sử dụng tỉ số MFI CD81/CD58 có thể tăng độ mạnh trong phân biệt Hematogones và BCPs ác tính. Khi tỉ số MFI CD81/CD58 $\geq 7,9$ sẽ xác định được quần thể BCPs bình thường/hoạt hóa với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 98,55%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Thị Hà, Nguyễn Quang Tùng, Bùi Ngọc Lan, Nguyễn Thanh Bình. Đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu bằng đếm tế bào dòng

- chảy ở trẻ bạch cầu cấp dòng lympho B sau điều trị tấn công và trước duy trì. Tạp chí nhi khoa 2022,15,5.
2. **Béné MC and Kaeda JS.** How and why minimal residual disease studies are necessary in leukemia: a review from WP10 and WP12 of the European LeukaemiaNet. *Haematologica* 2009;94:1135-1150.
 3. **Mizrahi O, Ish-shalom E, Baniyash M, and Klieger Y.** Quantitative Flow Cytometry: Concerns and Recommendations in Clinic and Research. *Cytometry Part B* 2018; 94B: 211–218
 4. **Nagant C, Casula D, Janssens A, Nguyen VTP, Cantinieaux B.** Easy discrimination of hematogones from lymphoblasts in B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia patients using CD81/CD58 expression ratio. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(6):734-739.
 5. **Tariq Muzzafar, MBBS, L. Jeffrey Medeiros, MD, Sa A. Wang, MD, Archana Brahmandam, MS, Deborah A. Thomas, MD, Jeffrey L. Jorgensen, MD, PhD,** Aberrant Underexpression of CD81 in Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Utility in Detection of Minimal Residual Disease by Flow Cytometry, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 132, Issue 5, 2009, 692–698.
 6. **Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L et al.** Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;129(3):347-357.
 7. **Tsitsikov E, Harris MH, Silverman LB, Sallan SE, Weinberg OK.** Role of CD81 and CD58 in minimal residual disease detection in pediatric B lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hem.* 2018;00:1–9.
 8. **Veltroni M, De Zen L, Sanzari MC, et al.** Expression of CD58 in normal, regenerating and leukemic bone marrow B cells: implications for the detection of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2003;88:1245-1252.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ NGOẠI KIỂM PHẾT MÁU NGOẠI BIÊN TẠI KHOA HUYẾT HỌC - BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Cao Thị Bích Như¹, Nguyễn Thị Thảo¹, Nguyễn Văn Thọ¹,
Trần Thanh Tùng¹, Quách Châu Tài¹, Phạm Thị Kim Vân¹,
Nguyễn Thị Thoa¹, Lương Trần Minh Tiến¹,
Từ Thị Thanh Trúc¹, Võ Thị Hồng Hạnh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Phân tích kết quả ngoại kiểm phết máu ngoại biên (PMNB) từ đó đưa ra các thông số có tỷ lệ đạt thấp hay có nguy cơ sai số tiềm ẩn, khắc phục và đánh giá hiệu suất phòng xét nghiệm (PXN).

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu mô tả cắt ngang, có can thiệp/điều chỉnh. PXN nhận mẫu ngoại kiểm dạng PMNB từ Trung tâm kiểm chuẩn Chất lượng xét nghiệm y học - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh mỗi năm 6 đợt, mỗi đợt 2 mẫu lame phết máu từ 2019 đến 2023, thực hiện phân tích và gửi kết quả về đơn vị ngoại kiểm, bảng đánh giá kết quả mỗi đợt được gửi lại sau 10 ngày. PXN xem xét, đánh giá kết quả không phù hợp hay chấp nhận nhưng cần theo dõi, tìm nguyên nhân ảnh hưởng, đề ra hành động can thiệp để khắc phục sai số, theo dõi đánh giá hiệu suất sau khi khắc phục qua các năm tiếp theo.

Kết quả: Kết quả xếp loại PXN luôn ở mức cao với tỷ lệ “rất tốt” tăng từ 66,67%-100%; tỷ lệ xếp loại “tốt” giảm từ 16,67%-0%; tỷ lệ xếp loại “đạt” được khắc phục hoàn toàn từ 16,67%-0%.

Đánh giá dòng bạch cầu, tỷ lệ bạch phân sai lệch ở lymphocyte chiếm 33,33%, neutrophil chiếm 16,67%. Đánh giá dòng hồng cầu, tỷ lệ không phù hợp đối với hồng cầu hình oval chiếm 3,33%, hồng cầu hình bia chiếm 6,67%, mảnh vỡ hồng cầu chiếm 10%. Đánh giá dòng tiểu cầu, tỷ lệ không phù hợp đối với tiểu cầu kết chùm chiếm 6,67%, tiểu cầu khổng lồ chiếm 10%.

Kết luận: Sau can thiệp, tỷ lệ xếp loại “rất tốt” tăng cao (tăng thêm 33,34%), tỷ lệ xếp loại “tốt” giảm dần (còn 0%), tỷ lệ xếp loại “đạt” được khắc phục hoàn toàn ở năm 2019 (còn 0%).

Từ khóa: phòng xét nghiệm, chương trình ngoại kiểm tra chất lượng, phết máu ngoại biên.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF QUALITY ASSESSMENT PROGRAM FOR BLOOD SMEAR EXAMINATION OF THE HEMATOLOGY DEPARTMENT IN CHO RAY HOSPITAL

Objective: Evaluate the results of blood smear proficiency testing, thereby providing parameters with low pass rates or potential risks of errors, correcting and evaluating laboratory performance.

Subject and method: Cross-sectional retrospective review with intervention/adjustment. The laboratory receives external control samples in the form of blood smear from the Center for Medical Testing Quality Control - University of Medicine and Pharmacy in Ho Chi

¹Khoa Huyết Học - Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Cao Thị Bích Như

SĐT: 0945846768

Email: bichnhu18889@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Minh City 6 times a year, each time 2 blood smear samples from 2019 to 2023, performs analysis and Send the results to the external control unit, the results evaluation sheet for each batch will be sent back after 10 days. The laboratory reviews and evaluates the results as inappropriate or acceptable, but needs to monitor, find the causes, propose intervention actions to correct errors, and monitor and evaluate performance after correction over the years. next and make recommendations to prevent potential risks.

Results: Evaluate of laboratory is always at the high level with the "very good" rate increasing from 66.67%-100%; The rate rated "good" decreased from 16.67% - 0%; The "pass" rating rate was completely overcome from 16.67% - 0%. Evaluating the white blood cell flow, the differential percentage of lymphocytes accounts for 33.33%, neutrophil accounts for 16.67%. Evaluating red blood cell lines, the unsuitable rate for oval red blood cells accounts for 3.33%, target-shaped red blood cells account for 6.67%, and red blood cell fragments account for 10%. Evaluating platelet flow, the unsuitable rate for clumped platelets accounts for 6.67%, and giant platelets accounts for 10%.

Conclusions: After intervention, the rate of "very good" ratings increased (increased to 33.34%), the rate of "good" ratings decreased (down to 0%), the rate of "satisfactory" ratings. Completely resolved in 2019 (0%).

Keywords: laboratory proficiency, external quality assessment scheme, peripheral blood smears.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Để thực hiện tốt công tác đảm bảo chất lượng xét nghiệm, Bộ Y tế đã ban hành những qui định bắt buộc đối với các PXN hướng theo tiêu chí đánh giá mức chất lượng

của các PXN y học (quyết định 2429, quyết định 3148, quyết định 5588), phải kiểm soát chất lượng thông qua hoạt động nội kiểm tra và ngoại kiểm tra, đồng thời thực hiện các hoạt động duy trì và cải tiến liên tục để đảm bảo kết quả chính xác, kịp thời cũng như chuẩn hoá làm cơ sở liên thông, công nhận kết quả xét nghiệm, giảm chi phí, tiết kiệm nguồn nhân lực để làm cơ sở hội nhập hệ thống kiểm soát chất lượng trong khu vực và trên thế giới [1], [2], [3].

Hiện nay, xét riêng về huyết học, các hệ thống máy phân tích huyết học từ cơ bản đến nâng cao đang được sử dụng rộng rãi để rút ngắn thời gian trả kết quả tổng phân tích tế bào máu. Tuy nhiên, khi kết quả công thức máu bất thường thì xét nghiệm phết máu ngoại biên (PMNB) để đánh giá các thành phần tế bào đặc biệt trong trường hợp khẩn cấp các bệnh lý ác tính về huyết học vẫn là công cụ đánh giá quan trọng. Qua đó cung cấp thông tin cần thiết hỗ trợ huyết học lâm sàng chẩn đoán sớm bệnh lý liên quan[6]. Kết quả đánh giá hình thái phụ thuộc chủ yếu vào kiến thức, kỹ năng và kinh nghiệm của kỹ thuật viên. Để kết quả hình thái trên phết máu chính xác và tin cậy, PXN phải đảm bảo đủ các tiêu chí về năng lực trong đánh giá hình thái tế bào. Do đó, để nâng cao tính chính xác và rút ngắn thời gian chẩn đoán cho huyết học lâm sàng, cũng như xác định các thành phần tế bào cần cải thiện, chuẩn hoá xét nghiệm thành hệ thống từ trung ương đến địa phương thì đánh giá hiệu quả ngoại kiểm PMNB là kim chỉ nam trong việc đảm bảo hiệu suất PXN [10],[4]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá hiệu quả đạt được khi tham gia ngoại kiểm phết máu ngoại biên, lọc ra các thành phần chiếm tỷ lệ đạt thấp, hay có nguy cơ sai số tiềm ẩn.

2. Xem xét các yếu tố ảnh hưởng chủ quan hay khách quan tại PXN, đưa ra hành động khắc phục và ngăn ngừa rủi ro tiềm ẩn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Ngoại kiểm xét nghiệm phết máu ngoại biên từ năm 2019 đến 2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả cắt ngang có can thiệp/ điều chỉnh.

Thời gian nghiên cứu: PXN nhận mẫu ngoại kiểm dạng PMNB từ Trung tâm kiểm chuẩn Chất lượng xét nghiệm Y học- Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh mỗi năm 6 đợt, mỗi đợt 2 mẫu lame phết máu được mã hoá EH-01 và EH-02 từ 2019 đến 2023 với số mẫu ngoại kiểm n=30. Mẫu ngoại kiểm được đảm bảo các tiêu chí kiểm soát chất lượng đầu vào, kèm theo bảng hướng dẫn bảo quản và biểu mẫu thực hiện. PXN tiến

hành thực hiện phân tích mẫu ngoại kiểm theo biểu mẫu đính kèm và gửi kết quả về Trung Tâm theo đúng thời gian quy định. Bảng báo cáo đánh giá kết quả tổng hợp của mỗi đợt sẽ được gửi lại sau 10 ngày.

Các biến nghiên cứu: Kết quả xếp loại chung (không đạt, chấp nhận, đạt, tốt và rất tốt), kết quả mẫu EH-01 (thành phần bạch cầu, tỷ lệ bạch phân tế bào bạch cầu), kết quả mẫu EH-02 (hình thái học dòng hồng cầu, hình thái học dòng tiểu cầu).

Đánh giá và nhận định kết quả:

Đánh giá tỷ lệ bách phân thành phần bạch cầu từ độ lệch giữa kết quả PXN và giá trị ấn định của đơn vị ngoại kiểm (DI), quy đổi ra thang điểm tiêu chuẩn của WHO:

- + $|DI| < 0.5$: 4 Điểm/Score
- + $0.5 \leq |DI| < 1$: 3 Điểm/Score
- + $1 \leq |DI| < 2$: 2 Điểm/Score
- + $2 \leq |DI| < 3$: 1 Điểm/Score
- + $3 \leq |DI|$: 0 Điểm/Score

Chương 1: Thang điểm tiêu chuẩn WHO về đánh giá tỷ lệ bách phân

Điểm	Kết quả	Diễn giải
4	Kết quả phù hợp hoàn toàn-rất tốt	Kết quả được xem phù hợp hoàn toàn về mặt cung cấp thông tin đáp ứng cho việc chẩn đoán và quyết định điều trị chính xác
3	Kết quả chấp nhận-tốt	Kết quả có sự sai lệch, tuy nhiên không ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán và quyết định điều trị
2	Kết quả chấp nhận-đạt	Kết quả có sự sai lệch, tuy nhiên ít ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán và quyết định điều trị
1	Kết quả chấp nhận	Kết quả có sự sai lệch, đủ làm lệch kết quả chẩn đoán và quyết định điều trị
0	Kết quả hoàn toàn không phù hợp.	Kết quả sai lệch hoàn toàn, ảnh hưởng đến chẩn đoán và quyết định điều trị

Đánh giá kết quả hình thái dòng hồng cầu, dòng tiểu cầu theo dựa vào giá trị chuẩn (AV), từ đó quy ra điểm. Giá trị chuẩn (AV) được xác định dựa vào sự đồng nhất về kết quả phân tích của Ban tư vấn, chuyên viên trung tâm và các PXN tham gia so sánh liên phòng.

Chương 2: Thang điểm tiêu chuẩn WHO về đánh giá hình thái

Điểm	Kết quả	Diễn giải
1	Kết quả phù hợp hoàn toàn	Kết quả được xem phù hợp hoàn toàn về hình thái tế bào so với giá trị chuẩn (AV) của Ban tư vấn.
0	Kết quả không phù hợp	Kết quả có sự sai lệch, không phù hợp với giá trị chuẩn (AV) của Ban tư vấn.

Thông số cần can thiệp: Kết quả không phù hợp (Điểm = 0), kết quả chấp nhận (Điểm = 1) đối với tỷ lệ bách phân.

Hình thức can thiệp:

Tổng hợp đánh giá sau mỗi năm và theo dõi hiệu quả can thiệp ở các năm tiếp theo.

Xác định nguyên nhân: Dựa trên biểu đồ xương cá tìm nguyên nhân chính gây sai số (con người, thiết bị, quy trình SOPs, hoá chất-thuốc thử). Kết quả PXN phát hiện nguyên nhân chủ yếu liên quan đến yếu tố con người.

Biện pháp can thiệp: Đào tạo nội bộ về hình thái học bởi bác sĩ chuyên khoa huyết học, đánh giá nhân viên chưa có kinh nghiệm thực tiễn về tế bào dựa trên bảng kiểm giám sát (bảng đánh giá quy trình làm việc chuẩn) mỗi tháng; tổ chức kỳ đánh giá năng lực toàn bộ nhân viên (lý thuyết và thực hành) hàng năm; cập nhật kiến thức mới liên tục (hội nghị, hội thảo chuyên đề)[10],[4].

Phân tích và xử lý số liệu: Thu thập số liệu bằng phần mềm Excel 2010, xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 14.1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

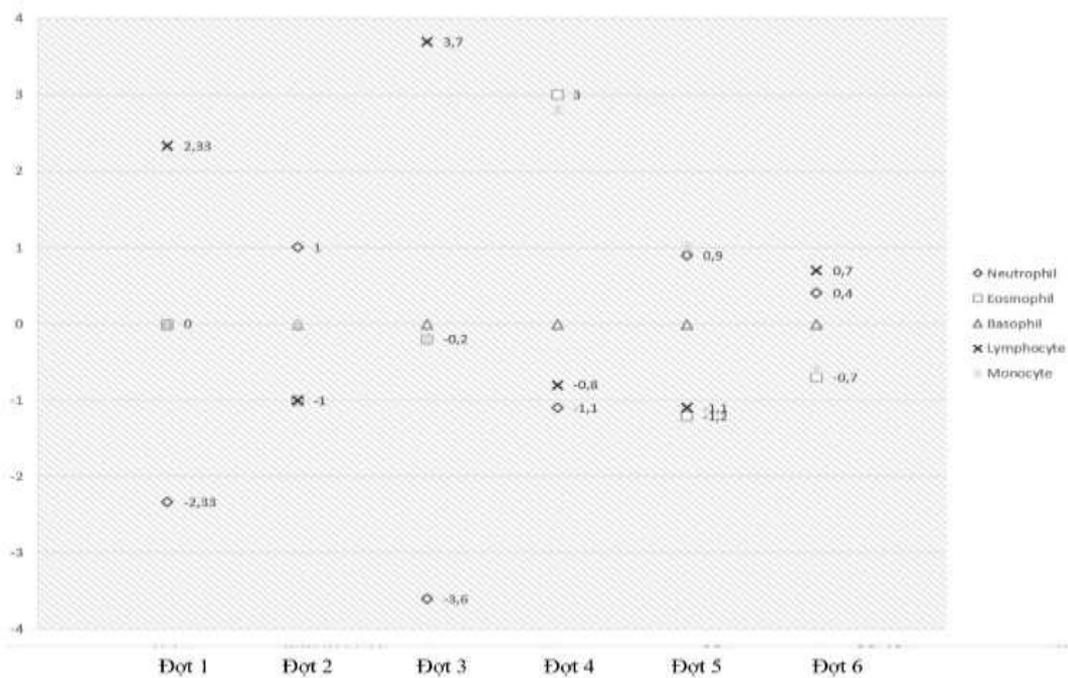
3.1. Kết quả xếp loại phòng xét nghiệm

Bảng 1. Tổng kết - Xếp loại PXN

Đợt/năm (n=30)	Đợt 1	Đợt 2	Đợt 3	Đợt 4	Đợt 5	Đợt 6	Tổng điểm	Xếp loại
2019	96,25	96,25	70	80,62	85,62	98,12	87,81±11,15	Rất tốt: 66,66% Tốt: 16,67% Đạt: 16,67%
2020	93,13	90,63	82,5	94,0	90,0	95,63	90,98±8,48	Rất tốt: 83,33% Tốt: 16,67%
2021	90	90	96,88	93,75	89,38	93,75	92,29±7,50	Rất tốt: 100%
2022	96,25	89,38	84,38	80	95	91,25	89,38±16,25	Rất tốt: 83,33% Tốt: 16,67%
2023	91,88	90,63	86,88	91,88	92,50	93,75	91,25±6,88	Rất tốt: 100%

Nhận xét: Tỷ lệ xếp loại PXN “rất tốt” luôn ở mức cao (66,67%-100%) thấp nhất ở năm 2019; tỷ lệ xếp loại “tốt” ở mức thấp (16,67%); tỷ lệ xếp loại “đạt” xuất hiện ở năm 2019 (16,67%).

3.2. Phân tích kết quả đánh giá mẫu EH-01



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bạch phân bạch cầu năm 2019

Nhận xét: Trong đợt 1-2019, thông số bạch phân lymphocyte và neutrophil nằm trong giới hạn chấp nhận nhưng cần theo dõi (Điểm=1; $2,0 \leq |DI| < 3,0$). Ở đợt 3, 2 thông số này có kết quả không phù hợp (Điểm=0; $|DI| \geq 3,0$) cần lọc ra để can thiệp.

Thông số can thiệp: Neutrophil và Lymphocyte.

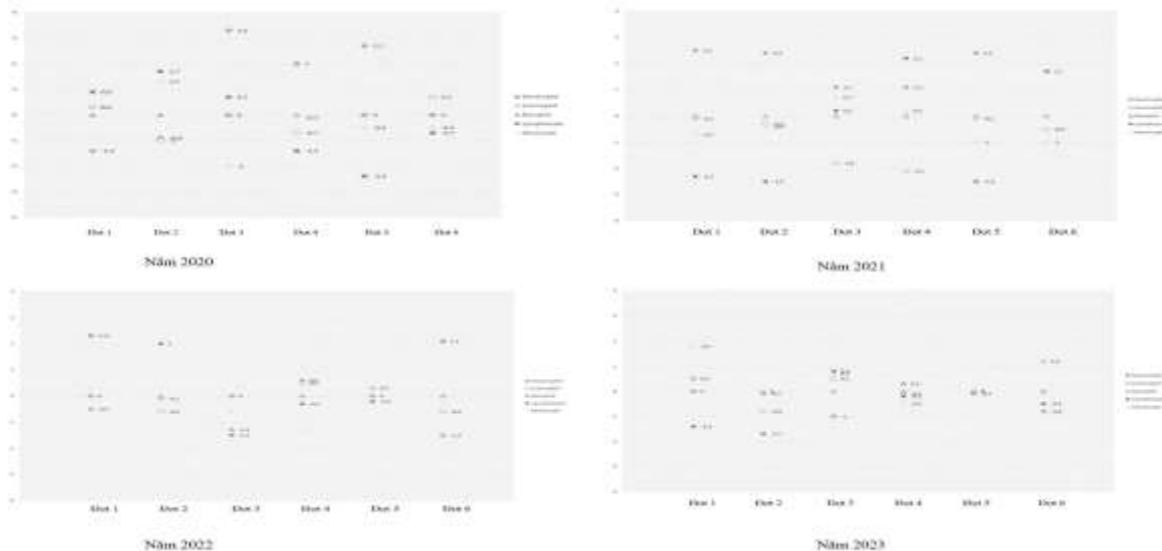
Nguyên nhân:

Thiết bị-Kính hiển vi	Hoá chất-Thuốc thử	Con người
Bảo trì, bảo dưỡng.	Quy cách: Lot thuốc thử, hạn sử dụng.	Đào tạo, thực hành, kinh nghiệm.
SOPs: Quy trình hướng dẫn nhà sản xuất.	SOPs: Quy trình hướng dẫn nhà sản xuất	SOPs: Quy trình hướng dẫn PXN.
⇒ Đạt	⇒ Đạt	⇒ Nguyên nhân chính

Biện pháp can thiệp:

Yếu tố	Can thiệp
1. Kinh nghiệm	- Bác sĩ chuyên khoa huyết học hoặc nhân viên lĩnh vực tế bào học lâu năm: Đào tạo, hướng dẫn thực hành. - Cập nhật kiến thức mới, đào tạo nâng cao.
2. Đào tạo	- Huấn luyện nhận biết hình thái học tế bào bạch cầu, cách thức bạch phân bạch cầu trên phết máu. - Sách vở, thực tế, mạng. - Tham gia các khoá đào tạo liên tục. - Tham gia hội nghị, hội thảo chuyên đề.
3. Thực hành	- Phiếu check đánh giá nhân viên hàng tháng. - Kỳ đánh giá năng lực nhân viên hàng năm. - Giám sát, kiểm tra lại trong trường hợp bất thường hình thái.

Đánh giá sau can thiệp:



Biểu đồ 2. Tỷ lệ bách phân bạch cầu từ 2020 đến 2023

Nhận xét: Năm 2020, tỷ lệ bách phân bạch cầu được cải thiện nhưng không ổn định (đợt 3: điểm_{Neutrophil}=0, đợt 5: điểm_{Neutrophil-Lymphocyte} =1). Năm 2021, tỷ lệ bách phân Neutrophil và Lymphocyte bắt đầu được cải thiện nhưng vẫn phải theo dõi (điểm_{Neutrophil}= [1-4], điểm_{Lymphocyte} =[1- 4]). Năm 2022, cải thiện hoàn toàn tỷ lệ bách

phân Neutrophil (Điểm= [2-4]; $0 \leq |DI| < 2,0$), tỷ lệ bách phân Lymphocyte có cải thiện đáng kể nhưng cần theo dõi (Điểm= [1- 4]; $0 \leq |DI| < 3,0$). Năm 2023, tất cả các thành phần được cải thiện rất tốt (Điểm= [2 - 4]; $0 \leq |DI| < 2,0$).

3.3. Phân tích kết quả đánh giá mẫu EH-02

Bảng 2. Tỷ lệ đánh giá hình thái hồng cầu

Hình thái hồng cầu (%)	2019	2020	2021	2022	2023
Bình thường	100	100	100	100	100
Thay đổi hình dạng	100	100	100	100	100
Hình bia	100	83,33	100	83,33	100
Hình oval	83,33	100	100	100	100
Hình cầu	100	100	100	100	100
Hình giọt nước	100	100	100	100	100
Hình gai	100	100	100	83,33	100
Hình liềm	100	100	100	83,33	100
Mảnh vỡ hồng cầu	100	100	100	83,33	100
Thể Howelle - Jolly	100	100	100	100	100

Nhận xét: Năm 2019, nhận diện hồng cầu hình oval chỉ đạt 83,33%. Năm 2020, tỷ lệ nhận diện hồng cầu hình oval chỉ đạt 83,33%. Năm 2022, tỷ lệ sai lệch tăng chủ yếu ở mảnh vỡ hồng cầu, hồng cầu hình bia, hình gai, hình liềm (83,33%).

Bảng 3. Tỷ lệ đánh giá hình thái tiểu cầu

Hình thái tiểu cầu (%)	2019	2020	2021	2022	2023
Tiểu cầu kết chùm	83,33	100	100	83,33	100
Tiểu cầu không lò	83,33	100	100	66,67	100

Nhận xét: Năm 2019, nhận diện tiểu cầu có sự sai lệch cả về tiểu cầu không lò và tiểu cầu kết chùm (83,33%). Năm 2022, tỷ lệ sai lệch cao ở tiểu cầu không lò (66,67%).

Thông số can thiệp: Hình thái hồng cầu (oval, bia, mảnh vỡ hồng cầu); tiểu cầu không lò, tiểu cầu kết chùm.

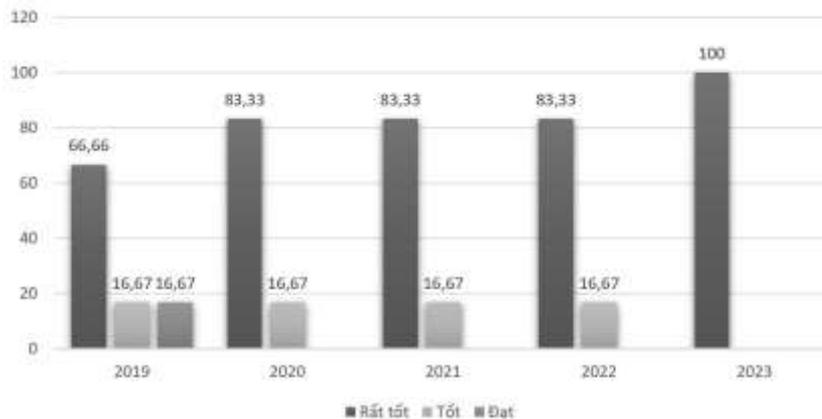
Nguyên nhân:

Thiết bị-Kính hiển vi	Hoá chất- Thuốc thử	Con người
Bảo trì, bảo dưỡng	Quy cách: Lot thuốc thử, hạn sử dụng	Đào tạo, thực hành, kinh nghiệm
SOPs: Quy trình hướng dẫn nhà sản xuất	SOPs: Quy trình hướng dẫn nhà sản xuất	SOPs: Quy trình hướng dẫn PXN
⇒ Đạt	⇒ Đạt	⇒ Nguyên nhân chính

Biện pháp can thiệp:

Yếu tố	Can thiệp
1. Kinh nghiệm	- Bác sĩ chuyên khoa huyết học hoặc nhân viên lĩnh vực tế bào học lâu năm: Đào tạo, hướng dẫn thực hành. - Cập nhật kiến thức mới, đào tạo nâng cao.
2. Đào tạo	- Huấn luyện nhận biết hình thái hồng cầu, tiểu cầu. - Sách vở, thực tế, mạng. - Tham gia các khoá đào tạo liên tục. - Tham gia hội nghị, hội thảo chuyên đề.
3. Thực hành	- Phiếu check đánh giá nhân viên hàng tháng. - Kỳ đánh giá năng lực nhân viên hàng năm. - Giám sát, kiểm tra lại trong trường hợp bất thường hình thái.

3.4. Hiệu quả thực hiện ngoại kiểm PMNB sau can thiệp



Biểu đồ 3. Tổng kết xếp loại phòng xét nghiệm sau can thiệp

Nhận xét: Sau can thiệp, hiệu suất PXN được nâng cao. Tỷ lệ xếp loại “rất tốt” tăng lên 83,33%-100%, tỷ lệ xếp loại “tốt” giảm 16,67%-0%, tỷ lệ xếp loại “đạt” được khắc phục hoàn toàn.

IV. BÀN LUẬN

Qua 5 năm tham gia ngoại kiểm PMNB (2019-2023), tỷ lệ xếp loại “rất tốt” tăng cao (hiệu suất tăng thêm 33,34%), tỷ lệ xếp loại “tốt” giảm dần qua các năm (giảm còn 0%), tỷ lệ xếp loại “đạt” được khắc phục hoàn toàn (còn 0%). Xếp loại đánh giá của PXN so với giá trị nhóm tham gia ngoại kiểm luôn dao động ổn định ở mức cao (87,81%-92,29%), điều này phù hợp với tiêu chí đánh giá mức chất lượng của PXN đối với bệnh viện hạng đặc biệt cũng như nghiên cứu của Gutiérrez G về mức độ hiệu quả trong ngoại kiểm chất lượng PMNB về độ thành thạo cao liên quan đến phân nhóm PXN [2],[5]. Tuy nhiên, với tiêu chí cải tiến liên tục, hoàn thiện và nâng cao tuyệt đối mức chất lượng xét nghiệm, chúng tôi tiến hành phân tích từng thông số của mẫu ngoại kiểm. Qua đó, chúng tôi nhận thấy:

Đối với bạch phân bạch cầu: Chúng tôi phát hiện ra thông số chiếm tỷ lệ đạt thấp hay có nguy cơ tiềm ẩn chủ yếu là neutrophil, lymphocyte ($2,0 \leq |DI| < 4,0$) với tỷ lệ bạch phân sai lệch ở lymphocyte chiếm 33,33%, neutrophil chiếm 16,67%. Qua ý kiến đơn vị ngoại kiểm, các thông số không phù hợp rơi vào các hình thái tế bào bất thường ở bệnh lý huyết học, nhận diện nhầm lẫn prolymphocyte, lympho không điển hình hay monocyte bất thường. Đây là các thông số khó xác định chính xác đối với người đọc chưa có nhiều kinh nghiệm thực tế. Điều này cũng tương tự với nghiên cứu của Xiaoiuan Lin về lỗi nhận diện hình thái bạch cầu chiếm tỷ lệ 25,74% trong ngoại kiểm tra [9]

và nghiên cứu của Quiles về tỷ lệ nhận diện hình thái bệnh lý huyết học ác tính chỉ đạt 64% đối với lympho bất thường [7].

Đối với nhận diện hình thái hồng cầu: Đánh giá trong 5 năm, tỷ lệ không phù hợp đối với hồng cầu hình oval chiếm 3,33%, hồng cầu hình bia chiếm 6,67%, mảnh vỡ hồng cầu chiếm 10%. Trong năm 2019, tỷ lệ nhận diện hình thái hồng cầu oval chỉ đạt 83,33%. Sau khi tự kiểm tra, chúng tôi phát hiện sai sót ngẫu nhiên do người đọc chọn vùng đánh giá trên lame không chính xác - rìa mỏng mẫu lame, điều này dẫn đến kết quả báo cáo sai sót. Đến năm 2022, chúng tôi nhận thấy đa số sự không đạt rơi vào các hình thái tế bào hồng cầu bất thường ở bệnh lý huyết học. Người đọc nhận diện nhầm lẫn mảnh vỡ hồng cầu thành hồng cầu hình gai hay hình liềm, ước lượng mức độ hiện diện của hồng cầu hình bia ít hơn so với giá trị chuẩn. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu Susan Chamroom cho thấy không đạt hiệu suất trong xác định hình thái hồng cầu khi đánh giá hiệu quả ngoại kiểm tại Thái Lan [12].

Đối với nhận diện hình thái tiểu cầu: Đánh giá trong 5 năm, tỷ lệ không phù hợp đối với tiểu cầu kết chùm chiếm 6,67%, tiểu cầu khổng lồ chiếm 10%. Trong năm 2019, tỷ lệ nhận diện hình thái tiểu cầu đạt 83,33% do người đọc chọn vùng đánh giá trên lame không chính xác. Năm 2022, tỷ lệ nhận diện tiểu cầu khổng lồ chỉ đạt 66,67% do nhầm lẫn với mảnh vỡ hồng cầu, cận thuộc nhuộm. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu Quiles

về tỷ lệ nhận diện hình thái tiểu cầu không lồ chỉ đạt 87% [7].

Điều này đã làm PXN phải nhìn lại và điều tra kĩ về tỷ lệ chính xác này. Chúng tôi đã nhờ sự can thiệp từ đơn vị ngoại kiểm để xem xét tất cả các khả năng gây ra sai số một cách toàn diện đồng thời kết hợp với sự hỗ trợ của bác sĩ chuyên khoa huyết học. Đây là hành động quan trọng trong xác định việc cải tiến chất lượng PXN. Trong đó tỷ lệ báo cáo ở các đợt sai số đều do bốc thăm ngẫu nhiên nhân viên thực hiện và tỷ lệ sai số rơi vào nhân viên mới đang tiếp cận bộ phận tế bào mặc dù người đọc có kiến thức lý thuyết rất tốt trong lĩnh vực huyết học. Tuy nhiên trong các trường hợp bệnh lý phức tạp, cần có sự kiểm tra lại của người đọc có kinh nghiệm. Đây là bằng chứng điển hình cho sự đồng thuận gắn liền với kinh nghiệm người thực hiện. Do đó, chúng tôi ghi nhận và tiếp tục làm tiền đề để đánh giá các đợt thực hiện sau. Đây có thể xem như yếu tố kinh nghiệm cá nhân thay vì là bằng chứng đánh giá toàn bộ PXN nhưng đặc thù PXN huyết học lâm sàng phải đảm bảo tính nhất quán cao nên bất kể nhân viên nào cũng phải có cả kiến thức lý thuyết lẫn kinh nghiệm thực hành. Sau quá trình theo dõi các đợt tiếp theo, chúng tôi thấy có hiệu suất cải thiện đáng kể chứng minh tác động tích cực của việc đánh giá bên ngoài [8]. Nghiên cứu của Sapre J.P cũng chỉ ra ngoại kiểm tra đóng vai trò quan trọng trong việc cải thiện hiệu quả của PXN tham gia [11]. Nhu cầu đào tạo thêm được đề xuất khi đánh giá năng lực nhân viên qua việc theo dõi mức chất lượng PXN. Đây cũng là

tiền đề để đánh giá đào tạo, năng lực nhân viên trong các lĩnh vực chuyên sâu hơn như xét nghiệm tế bào học tuỷ xương cho cái nhìn tổng quan về hệ thống tế bào máu hay đánh giá hình thái tế bào dịch cơ thể. Ngoài ra, hiệu suất PXN tăng cao đồng nghĩa giảm thiểu tối đa lỗi xảy ra trong toàn bộ quy trình XN, đáp ứng yêu cầu của tiêu chuẩn công nhận quốc tế và đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Sau can thiệp, tỷ lệ xếp loại “rất tốt” tăng cao (tăng thêm 33,34%), tỷ lệ xếp loại “tốt” giảm (giảm còn 0%), tỷ lệ xếp loại “đạt” được khắc phục hoàn toàn. Tỷ lệ bách phân bách cầu được cải thiện rất tốt (tỷ lệ phù hợp tăng lên 100%). Kết quả đánh giá hình thái hồng cầu và tiểu cầu có sự tăng giảm không ổn định nhưng có sự cải thiện tích cực năm 2023 (phù hợp 100%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2017) “Quyết định số 3148/QĐ-BYT Ban hành danh mục xét nghiệm áp dụng liên thông, công nhận kết quả phòng xét nghiệm”, 2-3.
2. **Bộ Y tế** (2017). Quyết định số 2429/ QĐ-BYT ngày 12/06/2017 về việc xây dựng và ban hành tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm.
3. **Bộ Y tế** (2019). Quyết định số 5588/ QĐ-BYT ngày 04/12/2019 về ban hành nội dung công bố kết quả kiểm tra, đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học áp dụng để liên thông kết quả .

4. **F.Tosato** (2020). Assessment and monitoring of agreement among professional for morphological evaluation in compliance with International accreditation standard requirements; Vol.501, 72-82.
5. **Gutiérrez G, Merino A, Domingo A, et al** (2008). EQAS for peripheral blood morphology in Spain: a 6-year experience, *International Journal of Laboratory Hematology*: 30: pp 460 – 466.
6. **International Standard Organization (ISO)** (2015). “ISO 13528- Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison”.
7. **J.A-Quiles** (2020). Peripheral blood morphology review and diagnostic proficiency evaluation by a new Spanish EQAS during the period 2011-2019, *Int J Lab Hematol*, 1-8.
8. **Kagathara PD, Godhani AR, Dave MR, Kateshiya D** (2024). Experience of external quality assessment scheme in hematology at Shantabaa Medical College, Amreli: An observational 5-year study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* ;14(06):1224-1226.
9. **Lin X, Dai Q and Yongmei** (2014). Proficiency testing experience with College of American Pathologists, Program at a University Hospital in China from 2007 to 2011.
10. **Rosenthal DS** (2017). Evaluation of the peripheral blood smear. Uptodate.
11. **Sapre J.P, Chaudhari S.N, Joshi H.J** (2014), The external quality assessment scheme in haematology: Ten years’ experience as a participating laboratory, *International Journal of Medical Science and Public Health*: 3(10): pp 1249 – 1250.
12. **Susan Chamroom MSc** (2008). Quality Assessment Program for Blood Smear Examination of Health Laboratories in Thailand. *J Med Assoc Thai*: Vol.91, No. 6. 9

KHẢO SÁT BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ 14Q32 TRÊN NGƯỜI BỆNH ĐA U TỬY BẰNG KỸ THUẬT FISH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TP.HCM

Cao Sỹ Luân^{1,3}, Trần Thế Vinh¹,
Lê Nguyễn Kim Dung¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát bất thường nhiễm sắc thể (NST) 14q32 trên người bệnh đa u tủy (ĐUT) bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH). **Đối tượng và phương pháp:** Ứng dụng kỹ thuật FISH với các đoạn dò gắn chất phát huỳnh quang màu xanh, màu cam và đỏ phủ tại các vùng tương ứng trên các NST 4, 6, 11, 14, 16, 20 để phát hiện những bất thường liên quan NST 14q32. **Kết quả:** Chúng tôi khảo sát bất thường NST trên 107 người bệnh ĐUT bằng kỹ thuật FISH với 5 loại đoạn dò khác nhau đã xác định 80,4% có các bất thường liên quan NST 14q32 và các NST khác. Trong đó, có 61,7% có bất thường liên quan NST 14q32 và 18,7% chỉ có bất thường NST khác. Đối với bất thường cấu trúc NST 14q32 thì 33,7% là có chuyển vị của NST 14 với các NST khác. Chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào có chuyển vị t(14;20). Còn với bất thường số lượng NST 14q32, chúng tôi ghi nhận có 28% trường hợp gồm 25,2% thêm đoạn NST với 3 tín hiệu NST 14q32 và 2,8% mất đoạn NST 14q32. **Kết luận:** Chúng tôi đã xác

định có 80,4% trường hợp có các bất thường về cấu trúc và số lượng liên quan NST 14 và các NST khác như 4, 6, 11, 16 và 20. Trong đó, bất thường về cấu trúc và số lượng NST 14q32 lần lượt là 33,7% và 28%.

Từ khóa: Đa u tủy, bất thường nhiễm sắc thể 14q32, kỹ thuật FISH

SUMMARY

DETECTION OF CHROMOSOMAL 14q32 ABNORMALITIES IN MULTIPLE MYELOMA USING FISH TECHNIQUE AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: To detect 14q32 chromosome abnormalities in multiple myeloma (MM) patients using fluorescence in situ hybridization (FISH) technique. **Subjects and methods:** Applying FISH technique with types of blue, orange and red fluorescent probes coated in corresponding regions on chromosomes 4, 6, 11, 14, 16, 20 to detect abnormalities of chromosome 14q32. **Results:** We analyzed chromosomal abnormalities in 107 people with MM using FISH technique with 5 different types of probes and identified 80.4% patients with abnormalities of chromosome 14q32 and other chromosomes. Of these, 61.7% cases had abnormalities of chromosome 14q32 and 18.7% cases had only other chromosome abnormalities. In structural abnormalities of chromosome 14q32, we found 33.7% cases having a translocation of

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Đại học Cửu Long

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932728115

Email: bsphanthixinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 17/9/2024

chromosome 14 with other chromosomes. We have not detected any cases with t(14;20) translocation. With abnormalities in the number of chromosomal 14q32, we detected 28% of cases, including 25.2% cases of trisomies of certain chromosomes with 3 signals of chromosome 14q32 and 2.8% cases of hypodiploid chromosome 14q32. **Conclusion:** We have determined that 80.4% of cases have structural and quantitative abnormalities of chromosome 14 and other chromosomes such as 4, 6, 11, 16 and 20. Among them, abnormalities in structure and number of chromosomal 14q32 are 33.7% and 28% of cases, respectively.

Keywords: multiple myeloma, abnormality chromosome 14q32, FISH technique

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy (ĐUT) là một thể bệnh tăng sinh tế bào dòng lympho B ác tính đặc trưng bởi sự tích tụ của các tế bào plasma đơn dòng trong tủy xương và hầu như luôn xảy ra trước giai đoạn tiền ung thư không triệu chứng, gây thiếu máu, tăng protein đơn dòng, hủy xương, tăng calci máu và suy thận⁽³⁾. Việc chẩn đoán muộn hoặc chẩn đoán sai ở giai đoạn đầu có thể ảnh hưởng đến chất lượng sống và tỷ lệ sống sau 5 năm của người bệnh. Trong nhiều thập kỷ, các cải tiến trong chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời cho người bệnh góp phần tăng gấp đôi thời gian sống sót trung bình (từ 3 đến 6 năm)⁽²⁾.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy các bất thường nhiễm sắc thể (NST) và gen có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán ĐUT và giá trị tiên lượng bệnh, giúp lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhằm cải thiện chất lượng sống và tăng thời gian sống sót cho người bệnh. Các bất thường NST gồm có bất thường về số lượng và cấu trúc. Bất thường số lượng NST thường gặp là trisomy 3, 7, 9,

11, 15 hoặc 17. Đối với nhóm bất thường cấu trúc NST, có thể phân chia thành 3 nhóm, một là bất thường có liên quan đến gen IgH nằm trên NST 14q32, chuyển vị với các NST khác như 4, 6, 11, 16 hoặc 20; hai là mất đoạn NST 13q14 kết hợp với chuyển vị t(4;14) liên quan tới các gen sinh ung thư như MMSET và FGFR3; và thứ ba là thêm đoạn NST 1q21. Trong số những bất thường liên quan tới NST 14q32 thì t(4;14) và t(11;14) là 2 chuyển vị thường gặp nhất. Những nghiên cứu trước đây đã xác định chuyển vị t(4;14) và t(14;16) thì có tiên lượng xấu với thời gian sống toàn bộ ngắn hơn. Trong khi chuyển vị t(11;14) thì có tiên lượng tốt hơn với thời gian sống dài hơn^(4,5).

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) khảo sát các bất thường NST và chuyển vị liên quan đến gen IgH nằm trên NST 14q32 trên người bệnh ĐUT tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) để cung cấp thêm dữ liệu về bất thường di truyền tế bào, giúp các bác sĩ lâm sàng phân nhóm tiên lượng được chính xác và hiệu quả hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán ĐUT theo tiêu chuẩn của IMWG (International Myeloma Working Group) tại BV.TMHH từ tháng 1/2023 đến tháng 5/2024.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Phương pháp tiến hành: Thu thập khoảng 1-2 mL mẫu dịch hút tủy xương của người bệnh trong chống đông heparin và được thu hoạch trực tiếp không qua nuôi cấy để thu hoạch tế bào bạch cầu và cố định tế bào trên tiêu bản. Các đoạn dò được sử dụng để lai hóa bao gồm:

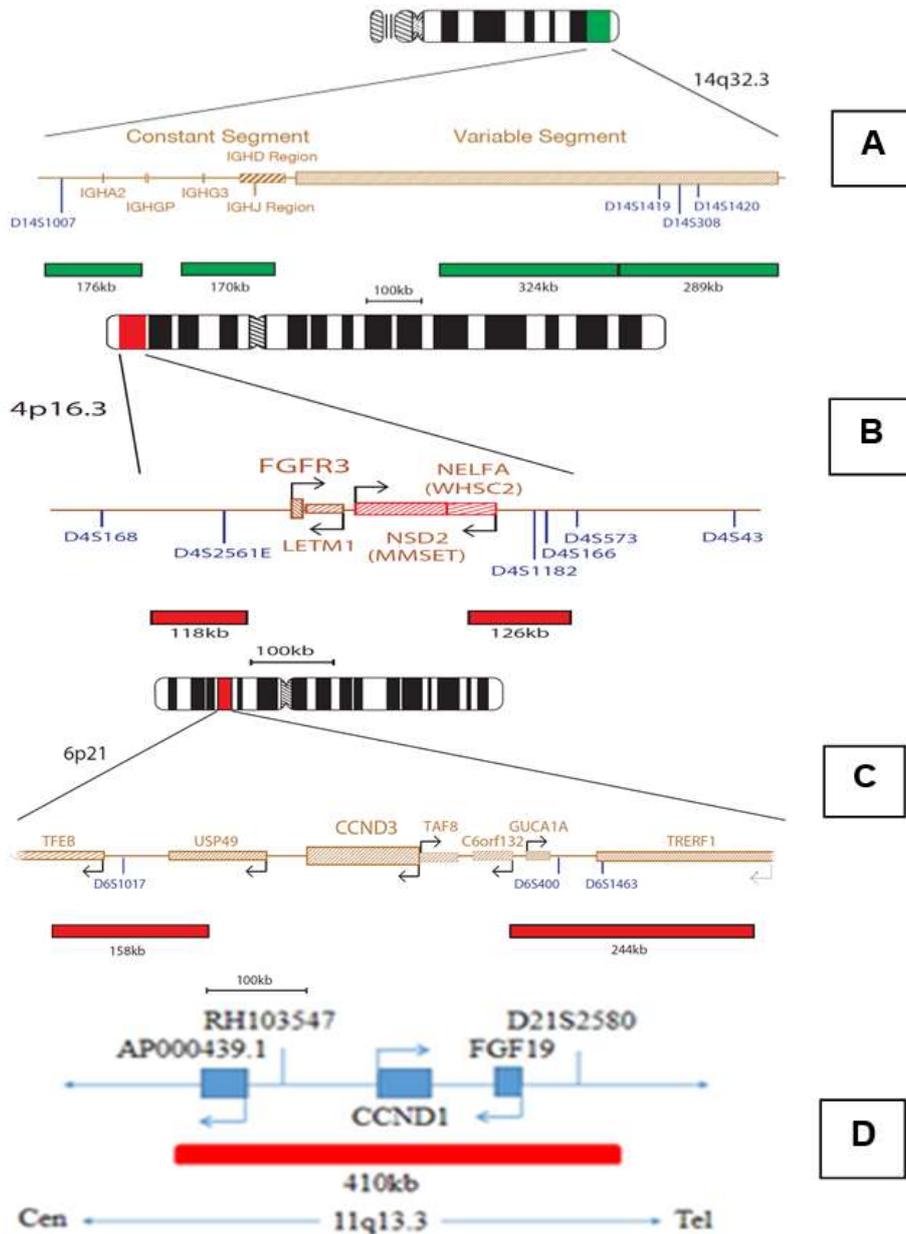
- IGH/FGFR3 Translocation, Dual Fusion Probe – t(4;14) (CytoCell, UK) để xác định chuyển vị t(4;14) (Hình 1, A và B).

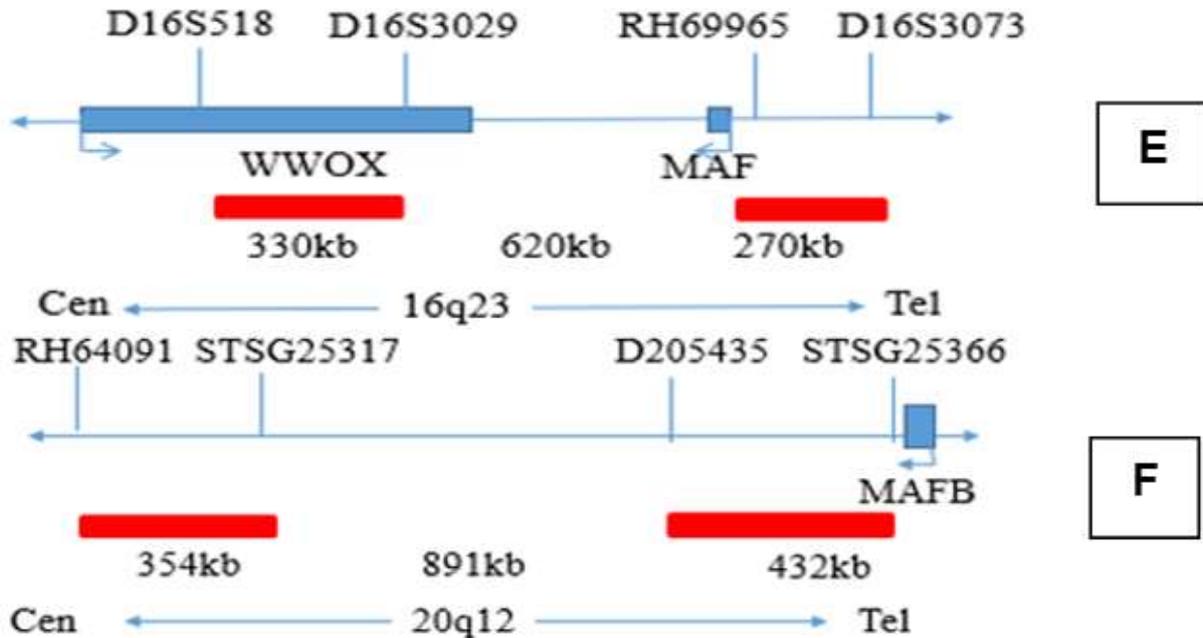
- IGH/CCND3 Translocation/Dual Fusion – t(6;14) (CytoCell, UK) để xác định chuyển vị t(6;14) (Hình 1, A và C).

- IGH/CCND1 Gene Fusion Detection Probe – t(11;14) (HealthCare, China) để xác định chuyển vị t(11;14) (Hình 1, A và D).

- IGH/MAF Gene Fusion Detection Probe – t(14;16) (HealthCare, China) để xác định chuyển vị t(14;16) (Hình 1, A và E).

- IGH/MAFB Gene Fusion Detection Probe – t(14;20) (HealthCare, China) để xác định chuyển vị t(14;20) (Hình 1, A và F).





Hình 1: Cấu trúc các đoạn dò liên quan đến gen IgH

- Đoạn dò 14q32 trải dài 100Kb gắn chất phát huỳnh quang màu xanh phủ toàn bộ gen IgH (A) và các đoạn dò gắn chất phát huỳnh quang màu cam và đỏ phủ tại các vùng trên các nhiễm sắc thể 4, 6, 11, 16, 20 tương ứng như sau:

- Đoạn dò tại vùng 4p16 phủ ở 2 đầu gen FGFR3 với độ dài 118kb và 126kb (B);

- Đoạn dò tại vùng 6p21 phủ ở 2 đầu của gen CCND3 với độ dài 158kb và 244kb (C);

- Đoạn dò tại vùng 11q13 trải dài 410kb phủ gen CCND1 (D);

- Đoạn dò tại vùng 16q23 với một đoạn trải dài 330kb phủ gen WWOX và một đoạn dài 270kb nằm giữa 2 locus RH69965 và D16S3073 phủ gen MAF (E).

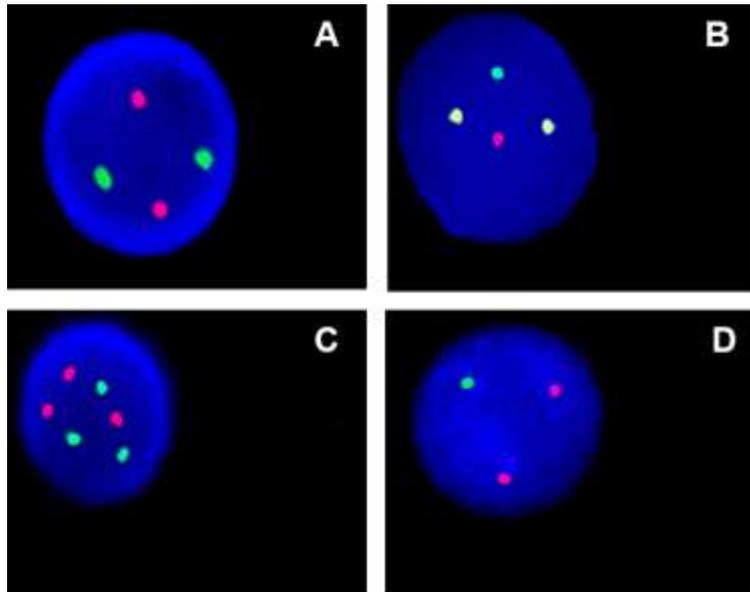
- Đoạn dò tại vùng 20q12 với một đoạn trải dài 354kb nằm giữa 2 locus RH64091 và STSG25317, một đoạn dài 432kb nằm giữa 2

locus D205435 và STSG25366 phủ gen MAFB (F).

Tiêu bản tế bào và đoạn dò được biến tính bằng máy ThermoBrite (Abbott, Hoa Kỳ) ở 77°C trong 6 phút, sau đó ủ ở 37°C qua đêm (khoảng từ 18 đến 20 tiếng). Các bước rửa sau lai được thực hiện như mô tả theo Lê Nguyễn Kim Dung và cộng sự⁽¹⁾. Sau đó, mẫu được phân tích trên 200 tế bào cho mỗi tiêu bản của người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát bất thường NST 14q32 và các NST liên quan các chuyển vị gồm t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16) và t(14;20) trên 107 người bệnh được chẩn đoán ĐUT bằng kỹ thuật FISH. Các bất thường NST được nhận diện dựa vào các tín hiệu huỳnh quang xanh, đỏ và vàng trên mỗi tế bào (Hình 2).



Hình 2: Kết quả FISH các bất thường liên quan đến NST 14q32

A: Tế bào bình thường (gồm 2 tín hiệu đỏ và 2 tín hiệu xanh); B: Tế bào có chuyển vị cân bằng của NST 14q32 (tín hiệu màu xanh) với NST 4, 6, 11, 16 hoặc 20 với (tín hiệu màu đỏ) tạo ra chuyển vị NST (tín hiệu màu vàng); C: tế bào thêm NST 14q32; D: tế bào mất NST 14q32. Tín hiệu màu xanh là của NST 14q32; tín hiệu màu đỏ là của NST 4, 6, 11, 16 hoặc 20; tín hiệu màu vàng của chuyển vị của NST14q32 với NST 4, 6, 11, 16 hoặc 20.

Phân tích kết quả FISH với các loại đoạn dò khác nhau trên 107 người bệnh ĐUT cho thấy có 86 trường hợp (80,4%) có các bất thường liên quan NST 14q32 và các NST khác như 4p16, 6p21, 11q13, 16q23 và 20q12 (Bảng 1). Đồng thời, có 21 trường hợp (19,6%) không tìm thấy bất thường di truyền tế bào trên các NST 4p16, 11q13, 14q32, 16q23 và 20q12 được khảo sát.

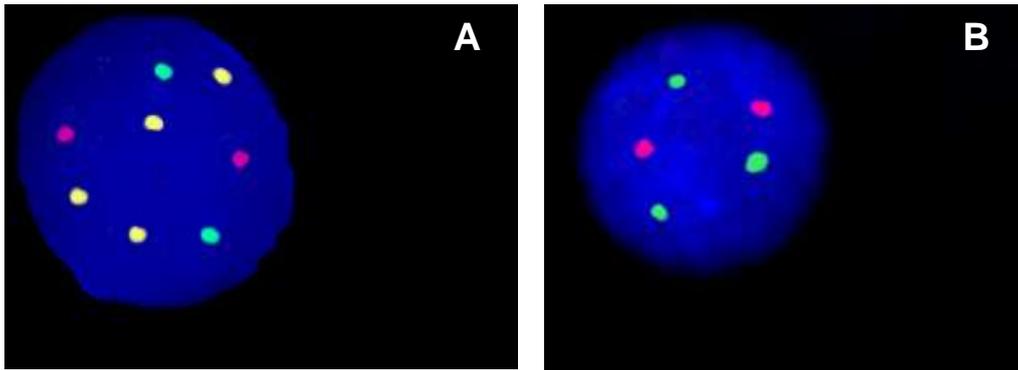
Bảng 1: Kết quả khảo sát bất thường NST trên người bệnh ĐUT bằng kỹ thuật FISH với các đoạn dò được khảo sát

Kiểu bất thường NST		Số người bệnh (%)
Bất thường cấu trúc NST 14q32		36 (33,7)
1	t(4;14)(p16;q32)	17 (15,9)
2	t(6;14)(p21;q32)	2 (1,9)
3	t(11;14)(q13;q32)	13 (12,1)
4	t(14;16)(q32;q23)	4 (3,7)
Bất thường số lượng NST 14q32		30 (28)
1	3 tín hiệu 14q32	27 (25,2)
2	1 tín hiệu 14q32	3 (2,8)
Bất thường của NST 4, 6, 11, 14 hoặc 16 với NST khác		20 (18,7)
Không có bất thường liên quan NST 4, 6, 11, 14 và 16		21 (19,6)
Tổng cộng		107 (100)

Trong 86 trường hợp phát hiện có bất thường NST (bằng kỹ thuật FISH với các đoạn dò được khảo sát trong nghiên cứu) thì có 66 người bệnh (61,7%) có bất thường liên quan NST 14q32 và 20 người bệnh (18,7%) chỉ có bất thường của NST 4, 6, 11, 14 hoặc 16 với NST khác. Đối với bất thường cấu trúc NST 14q32 thì có 36 trường hợp (33,7%) là có chuyển vị của NST 14 với các NST khác như 4, 6, 11 và 16. Hai chuyển vị chiếm tỷ lệ cao nhất là $t(4;14)(p16;q32)$ với 17 người bệnh (15,9%) và $t(11;14)(q13;q32)$ với 13 người bệnh (12,1%). Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa phát hiện có trường hợp nào có chuyển vị $t(14;20)(q32;q12)$. Còn với bất thường số lượng NST 14q32, chúng tôi ghi nhận có 30 (28%) trường hợp gồm 27 người bệnh (25,2%) thêm đoạn NST với 3 tín hiệu NST 14q32 và 3 người bệnh (2,8%) mất đoạn NST 14q32 (Bảng 1).

Sau khi xác định được tỷ lệ của các bất thường NST được khảo sát, chúng tôi tiến hành phân tích về kiểu hình của các bất thường liên quan NST 14q32 được phát hiện dựa trên kết quả FISH của 5 loại đoạn dò khác nhau. Đầu tiên là 36 trường hợp có bất thường về cấu trúc NST gồm các chuyển vị $t(4;14)$, $t(6;14)$, $t(11;14)$ và $t(14;16)$. Trong 17 trường hợp có chuyển vị $t(4;14)(p16;q32)$ thì 7 người bệnh có chuyển vị cân bằng (Hình 2B) và 10 người bệnh có chuyển vị không cân bằng kèm đa bội NST (Hình 3A). Còn trong 2 trường hợp (1,9%) có chuyển vị $t(6;14)(p21;q32)$ thì gồm 1 người bệnh có

chuyển vị cân bằng và 1 người bệnh có chuyển vị kèm đa bội NST. Trong 13 trường hợp có chuyển vị $t(11;14)(q13;q32)$ thì 5 người bệnh có chuyển vị cân bằng và chuyển vị kèm theo bất thường mất đoạn hoặc đa bội NST được tìm thấy trên 8 người bệnh. Chuyển vị $t(14;16)(q32;q23)$ được phát hiện trên 4 trường hợp (3,7%), gồm 1 người bệnh có chuyển vị cân bằng và 3 người bệnh có chuyển vị kèm bất thường mất đoạn hoặc đa bội NST. Tiếp theo, chúng tôi phân tích 30 trường hợp có các kiểu hình bất thường về số lượng gồm mất và thêm NST 14q32. Trong 27 trường hợp có kiểu hình thêm NST 14q32 thì có 8 người bệnh (7,5%) chỉ có 3 tín hiệu NST 14q32 (Hình 3B) và 19 người bệnh (17,7%) có thêm 3 tín hiệu hoặc nhiều hơn của các NST có chuyển vị với NST 14q32 như 4, 6, 11, 16 và 20 (Hình 2C). Trong 3 trường hợp có 1 tín hiệu NST 14q32 (Hình 2D) thì 1 ca không có bất thường NST khác đi kèm, kiểu hình này có thể là mất đoạn 14q32; 1 ca thì có 2 dòng tế bào, 1 dòng tế bào có mất đoạn NST 14q32 và 1 dòng tế bào có 3 tín hiệu NST 14q32, có thể là tái sắp xếp của NST 14q32 với NST khác; và 1 ca còn lại thì cũng có 2 dòng tế bào, gồm 1 dòng tế bào có 1 tín hiệu NST 14q32 và 1 dòng tế bào có 1 tín hiệu NST 16q23, kiểu hình này có thể là thiếu bội NST. Ngoài ra, chúng tôi cũng ghi nhận có 20 trường hợp không có bất thường liên quan NST 14q32 nhưng mang các bất thường NST khác như 4p16, 6p21, 11q13, 16q23 và 20q12.



Hình 3: Kết quả FISH các bất thường phức tạp liên quan đến NST 14q32

A: Tế bào có chuyển vị của NST 14q32 (3 tín hiệu màu vàng) và kèm đa bội NST (2 tín hiệu màu xanh); B: Tế bào có tái sắp xếp NST 14q32 với NST khác (3 tín hiệu màu xanh). Tín hiệu màu xanh là của NST 14q32; tín hiệu màu đỏ là của NST 4, 6, 11, 16 hoặc 20; tín hiệu màu vàng của chuyển vị của NST14q32 với NST 4, 6, 11, 16 hoặc 20.

IV. BÀN LUẬN

Hiện vẫn chưa có sự thống nhất về phân nhóm nguy cơ dựa trên các bất thường liên quan NST 14q32. Cụ thể, theo phân loại R-ISS và IMWG thì người bệnh ĐUT có chuyển vị t(4;14) và t(14;16) thuộc nhóm nguy cơ cao, nhưng theo mSMART thì có chuyển vị t(14;16) và t(14;20) thuộc nhóm nguy cơ cao (6,7). Trong nghiên cứu này, chúng tôi dựa theo tiêu chuẩn của IMWG nên kết quả cho thấy có 21 trường hợp (19,6%) thuộc nhóm nguy cơ cao, gồm 17 người bệnh có chuyển vị t(4;14), chiếm tỷ lệ 15,9%, và 4 người bệnh có chuyển vị t(14;16), chiếm tỷ lệ 3,7%, kết quả này tương đồng với báo cáo của Cardona-Benavides IJ và cộng sự với tỷ lệ tương ứng là khoảng 15% đối với t(4;14) và khoảng 5% với t(14;16) (7). Ngoài ra, chuyển vị t(4;14) và t(14;16) là những bất thường cấu trúc nhỏ, khó phát hiện được bằng kỹ thuật NST đồ, nhưng có thể xác định được những bất

thường này bằng kỹ thuật FISH, giúp cho việc phân nhóm tiên lượng bệnh chính xác và hiệu quả hơn. Còn chuyển vị t(6;14) và t(11;14) được xếp vào nhóm nguy cơ chuẩn theo phân loại của mSMART (6), tỷ lệ chuyển vị t(6;14) và t(11;14) trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 1,9% và 12,1%. Theo một số nghiên cứu khác trên thế giới thì tỷ lệ chuyển vị t(6;14) là khoảng 1-2% và t(11;14) là 15-20% (8,9). Như vậy, có sự tương đồng về tỷ lệ chuyển vị t(6;14) trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác nhưng tỷ lệ chuyển vị t(11;14) thì thấp hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên một người bệnh ĐUT có thể có nhiều bất thường NST bao gồm cả bất thường về cấu trúc và số lượng NST. Các trường hợp có chuyển vị của NST 14q32 với các NST 4, 6, 11, 16 đa số đều có kèm theo những bất thường khác như mất đoạn hoặc đa bội NST. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 25,2% trường hợp có 3 tín hiệu NST 14q32 được chia thành 2 nhóm, một nhóm (17,7%) có thêm 3 tín hiệu hoặc nhiều hơn của các NST 4, 6, 11, 16 hoặc 20 nhưng không có tín hiệu tổ hợp với NST 14q32, đây có thể xem là các trường hợp có đa bội NST, và một nhóm (7,5%) thì chỉ có 3 tín hiệu NST 14q32, phân tích tín hiệu quan sát được trên tế bào cho thấy có 2 tín hiệu có kích

thước nhỏ hơn tín hiệu còn lại, kết quả này cho thấy có thể có chuyển vị của NST 14q32 với NST khác không phải là NST 4, 6, 11, 16 hoặc 20 được khảo sát. Ngoài ra, các trường hợp được phát hiện có 3 tín hiệu trên các NST 4p16, 6p21, 11q13, 16q23 và 20q12 mà không tạo tổ hợp với NST 14q32 thì có thể là trisomy của NST đó hoặc có chuyển vị với một NST khác không phải NST 14q32.

Từ kết quả của nghiên cứu này cho thấy trên một người bệnh ĐUT có thể có nhiều bất thường NST và không đồng nhất nên việc xác định được đầy đủ các kiểu bất thường NST sẽ giúp cung cấp thông tin về đặc điểm di truyền tế bào để phân nhóm tiên lượng và định hướng điều trị hiệu quả hơn, chính xác hơn. Kỹ thuật FISH với nhiều đoạn dò đặc hiệu giúp xác định các bất thường cả về cấu trúc và số lượng NST trong ĐUT. Bên cạnh đó, cần kết hợp với kỹ thuật NST đồ để nhận diện đầy đủ hơn các bất thường NST khác không được khảo sát bởi kỹ thuật FISH.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã xác định có 80,4% trường hợp có các bất thường về cấu trúc và số lượng liên quan NST 14 và các NST khác như 4, 6, 11, 16 và 20. Trong đó, 33,7% là bất thường về cấu trúc và 28% là bất thường số lượng NST. Như vậy, kỹ thuật FISH với 5 kiểu đoạn dò đặc hiệu giúp xác định các bất thường NST liên quan đến NST 14q32 trong ĐUT một cách nhanh chóng, chính xác, giúp cho việc phân nhóm tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Nguyễn Kim Dung, Suzanne Monivong Cheanh Beaupha, Phan Thị Xinh.** Ứng dụng kỹ thuật FISH khảo sát bất thường nhiễm sắc thể 13q14-34 và 17p13 trên bệnh nhân đa u tủy. Y học TP.HCM 2013; 17(5): 173-176.
2. **Denise Schentrup.** Diagnosing Multiple Myeloma in Primary Care. Clinician Reviews 2018; 28(1): 16-18,20-21.
3. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15(12): e538-48.
4. **Kumar, S., Rajkumar, V., Kyle, R. et al.** Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers 3, 17046.
5. **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2016; 91(7): 719-34.
6. **Sarah E. Clarke, Kathryn A. Fuller et al.** Chromosomal defects in multiple myeloma. Blood Reviews 64 (2024) 101168.
7. **Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC.** Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. Cells. 2021; 10(2): 336.
8. **Manier S, Salem KZ, Park J, et al.** Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. Nat Rev Clin Oncol 2017; 14(2): 100–13.
9. **Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, et al.** Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. Blood Cancer J 2020; 10(8): 82.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP CÓ KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG Ở BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ DARATUMUMAB

Phạm Quang Thịnh¹, Hoàng Thị Thanh Nga², Nguyễn Quang Tùng¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Daratumumab là kháng thể đơn dòng kháng CD38 được chỉ định trong điều trị đa u tủy xương. Ngoài phá hủy tương bào, Daratumumab còn liên kết với CD38 trên màng hồng cầu làm kết quả xét nghiệm Coombs dương tính. Do đó, sự có mặt của kháng thể chống CD38 có thể che lấp sự tồn tại của kháng thể đồng loài khác trong huyết thanh bệnh nhân.

Mục tiêu: Xác định kháng thể bất thường và lựa chọn chế phẩm hồng cầu phù hợp để truyền cho bệnh nhân đa u tủy xương sử dụng Daratumumab. **Đối tượng nghiên cứu:** Một trường hợp đa u tủy xương sử dụng Daratumumab có kháng thể bất thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2023.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả ca bệnh. **Kết quả:** Ở điều kiện 37°C có kháng globulin, huyết thanh bệnh nhân phản ứng với tất cả hồng cầu được sử dụng để định danh kháng thể bất thường; sau khi xử lý CD38 trên màng hồng cầu bằng DTT 0,2M, huyết thanh bệnh nhân chỉ phản ứng với những hồng cầu có kháng nguyên E. Truyền khối hồng cầu không có kháng nguyên E cho bệnh nhân không thấy xuất hiện phản ứng truyền máu. Sau truyền máu, nồng độ huyết sắc tố của

bệnh nhân tăng 12 g/l và giá trị của các dấu ấn tan máu không thay đổi. **Kết luận:** Sử dụng hồng cầu định danh kháng thể bất thường đã loại bỏ CD38 bằng DTT 0,2M xác định được huyết thanh bệnh nhân có kháng thể chống E. Lựa chọn khối hồng cầu không có kháng nguyên E truyền cho bệnh nhân đảm bảo an toàn và hiệu quả truyền máu.

Từ khóa: Đa u tủy xương, CD38, Daratumumab, kháng thể bất thường.

SUMMARY

A CASE REPORT: THE PATIENT USING DARATUMUMAB HAD IRREGULAR ANTIBODIES

Background: Daratumumab is a CD38 inhibitor monoclonal antibody and indicated in the treatment of multiple myeloma. Beside of destroying plasmocyte, Daratumumab also binds to CD38 on red blood cell membranes leading to a positive Coombs test result. Therefore, the presence of anti-CD38 antibodies may mask the subsistence of other allogeneic antibodies in the patient's serum. **Objectives:** Identify irregular antibodies and select appropriate RBCs to transfuse blood for patient with multiple myeloma using Daratumumab. **Subjects:** A case of multiple myeloma using daratumumab with irregular antibodies at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 2023.

Research method: Case description. **Results:** The patient's serum reacted to all red blood cells which used for identifying the irregular antibodies at 37°C with antiglobulin; after treating CD38 on the red blood cell membranes with 0.2M DTT, the patient's serum only reacted to red blood cells with E antigen. Transfusion of

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quang Thịnh
SĐT: 0349834204

Email: phamquangthinh.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

RBCs without E antigen to the patient has no responses; the hemoglobin increased 12 g/L and the values of hemolysis markers have unchanged after blood transfusion. **Conclusion:** Anti-E was determined in the serum of patient by using erythrocytes to identify irregular antibodies that have removed CD38 with 0.2M DTT. We selected of RBCs without E antigen for patient in order to ensure the safety and efficiency in blood transfusion.

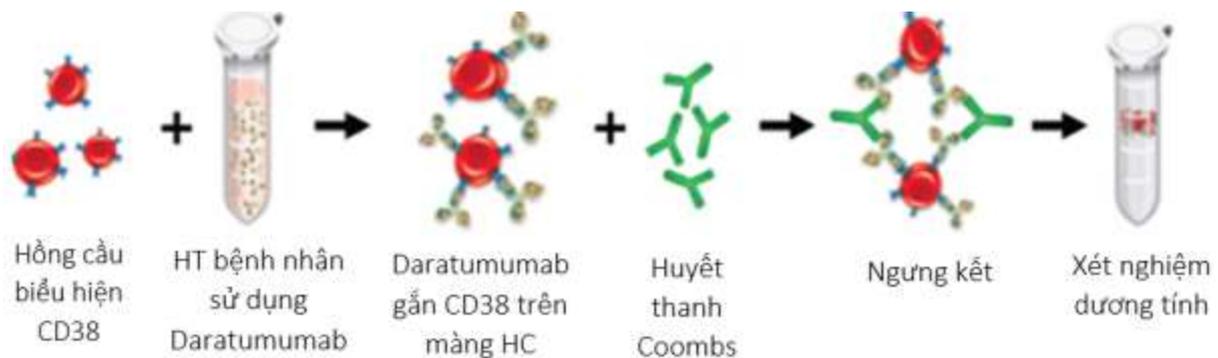
Keywords: Multiple myeloma, CD38, Daratumumab, irregular antibodies

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý đặc trưng bởi sự tăng sinh ác tính của dòng tương

bào dẫn đến tổn thương tủy xương và nhiều cơ quan khác. Chiến lược điều trị ĐUTX những năm gần đây đã nhiều tiến bộ giúp kéo dài thời gian sống của bệnh nhân, đặc biệt khi có sự ra đời của Daratumumab (1).

Daratumumab là một kháng thể (KT) đơn dòng chống CD38 có khả năng tiêu diệt tương bào thông qua các cơ chế như miễn dịch phụ thuộc Fc, chết theo chương trình (apoptosis) hay biến đổi hoạt tính enzym của CD38. Ngoài ra, KT chống CD38 trong huyết thanh (HT) của bệnh nhân có khả năng liên kết với CD38 trên màng hồng cầu làm kết quả xét nghiệm Coombs dương tính (1), (2).



Hình 1. Cơ chế ảnh hưởng của Daratumumab tới kết quả xét nghiệm Coombs (1)

(nguồn: *Frontiers in immunology*, 2018, 9:2616)

Khi sử dụng Daratumumab, thời gian KT chống CD38 tồn tại trong HT rất dài (khoảng 2-6 tháng sau khi dừng thuốc) và có tác động đáng kể tới đặc điểm huyết thanh học của bệnh nhân (1). KT chống CD38 che lấp sự tồn tại của các KT đồng loài khác nên việc xác định kháng thể bất thường (KTBT) trong HT gặp nhiều khó khăn. Thiếu máu là tình trạng rất phổ biến ở bệnh nhân ĐUTX nhưng nhiều trường hợp phải trì hoãn truyền máu hoặc kéo dài thời gian lựa chọn chế phẩm máu do liên kết giữa Daratumumab với CD38 trên màng hồng cầu người hiến máu (2). Vì vậy, các giải pháp hạn chế ảnh hưởng

của KT chống CD38 trong HT rất cần thiết, đặc biệt khi số lượng bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab ngày càng nhiều.

Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới đề cập đến việc xác định KTBT cũng như đưa ra khuyến cáo truyền máu cho những bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab nhưng chưa có báo cáo tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi báo cáo ca bệnh này nhằm giải quyết mục tiêu: “Xác định kháng thể bất thường và lựa chọn chế phẩm hồng cầu phù hợp để truyền cho bệnh nhân đa u tủy xương sử dụng Daratumumab”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Một trường hợp ĐUTX sử dụng Daratumumab có kháng thể bất thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (Viện HHTMTW) năm 2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả ca bệnh

2.2.2. Vật liệu, kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

- Vật liệu: Panel hồng cầu sàng lọc và định danh KTBT của Viện HHTMTW; Gelcard nước muối và Gelcard Coombs IgG của hãng Tulip, Ấn Độ; Dithiothreitol (DTT) của hãng Thermo Fisher Scientific, Mỹ; Phosphate buffered saline (PBS) của hãng Sigma Aldrich, Mỹ.

- Kỹ thuật:

✓ Sàng lọc và định danh KTBT bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel;

✓ Phá hủy CD38 trên màng hồng cầu bằng DTT 0,2M (3):

+ Pha hồng cầu cần phá hủy CD38 5% bằng nước muối sinh lý

+ Cho vào ống nghiệm sạch 0,5ml hồng cầu 5%, rửa 4 lần bằng PBS pH 7,3

+ Bổ sung tiếp vào ống nghiệm 2ml DTT 0,2M, lắc đều

+ Ủ hỗn hợp trên ở 37⁰C/30 phút, cứ 10 phút lắc trộn 1 lần

+ Rửa hỗn hợp trên 4 lần bằng PBS pH 7,3

+ Giữ lại hồng cầu đậm đặc, pha thành huyền dịch phù hợp

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

- Họ và tên: N.T. N. , nữ, sinh năm: 1956

- Nghề nghiệp: Hưu trí

- Chẩn đoán: Đa u tủy xương IgA-kappa.

- Tiền sử bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị ĐUTX tại Viện HHTMTW từ năm 2022 với phác đồ Bortezomib và Dexamethasone. Tới tháng 3 năm 2023, bệnh nhân tiến triển xấu và phác đồ điều trị có thêm Daratumumab.

- Tiền sử truyền máu: Bệnh nhân đã truyền 6 khối hồng cầu trong quá trình điều trị, lần truyền máu gần nhất là ngày 28/2/2023. Lịch sử các lần truyền máu không có gì đặc biệt, kết quả sàng lọc KTBT trước truyền máu đều âm tính.

- Ngày 1/4/2023, bệnh nhân vào viện theo hẹn. Xét nghiệm tại thời điểm vào viện thấy thiếu máu (Hb: 80g/L), bệnh nhân được chỉ định truyền 1 khối hồng cầu 350ml.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm trước truyền máu của bệnh nhân

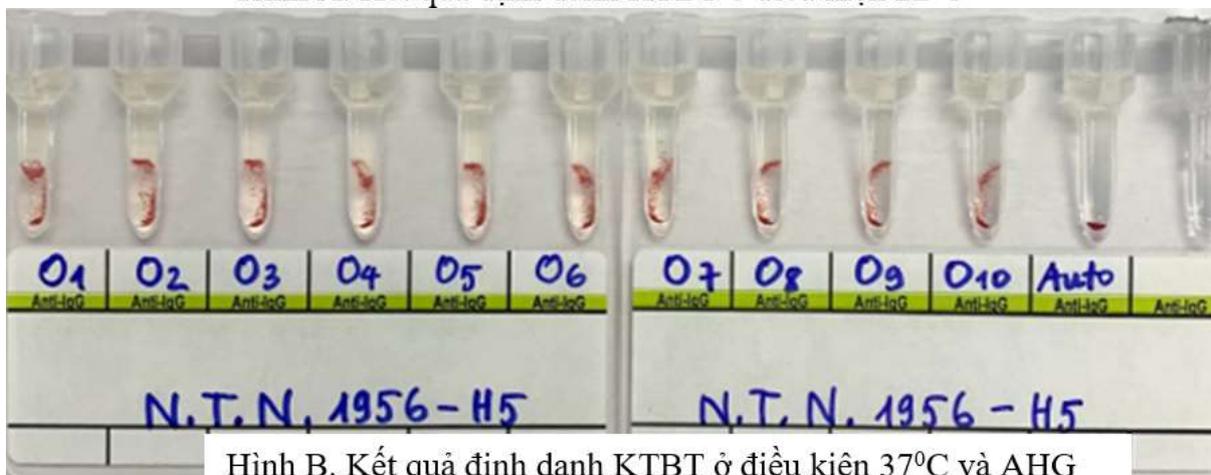
Nhóm máu hệ ABO,Rh(D)	Coombs trực tiếp	Coombs gián tiếp	Sàng lọc KTBT
O, Rh(D) dương	Âm tính	Dương tính (2+)	Dương tính

- Xét nghiệm định danh KTBT và lựa chọn đơn vị máu phù hợp cho bệnh nhân được chỉ định thực hiện.

3.2. Xác định kháng thể bất thường ở bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab



Hình A. Kết quả định danh KTBT ở điều kiện 22°C



Hình B. Kết quả định danh KTBT ở điều kiện 37°C và AHG

Hình 2. Kết quả xét nghiệm định danh kháng thể bất thường của bệnh nhân

Nhận xét: Kết quả xét nghiệm định danh KTBT của bệnh nhân cho thấy:

- Chứng tự thân (auto) ở cả 2 điều kiện xét nghiệm đều âm tính
- HT bệnh nhân không phản ứng với hồng cầu định danh KTBT ở điều kiện 22°C nhưng phản ứng ngưng kết mức độ (2+) với tất cả hồng cầu trên ở điều kiện 37°C và AHG.

Kết hợp với tình trạng bệnh nhân đang sử dụng Daratumumab nên trong HT của bệnh nhân có KT chống CD38 nhưng chưa loại trừ sự tồn tại của KT đồng loài khác. Do đó, chúng tôi tiếp tục thực hiện các thử nghiệm: (a) Cho HT của bệnh nhân phản ứng với hồng cầu không có thụ thể CD38 trên bề mặt (hồng cầu dây rốn) và (b) Phá hủy CD38 trên bề mặt hồng cầu panel bằng DTT 0,2M sau đó tiến hành định danh KTBT.

Bảng 2. Kết quả phản ứng giữa huyết thanh bệnh nhân và hồng cầu dây rốn

Hồng cầu dây rốn	Nhóm máu	22°C	37°C và AHG
Hồng cầu 1	O ⁺	Âm tính	Âm tính
Hồng cầu 2	O ⁺	Âm tính	Dương tính (1+)
Hồng cầu 3	O ⁺	Âm tính	Âm tính

Nhận xét: HT bệnh nhân không phản ứng với hồng cầu dây rốn ở điều kiện 22°C nhưng phản ứng phản ứng dương tính (1+) với 1/3 hồng cầu ở điều kiện 37°C và AHG.

Ngoài khả năng loại bỏ CD38 trên màng hồng cầu, DTT còn phá hủy kháng nguyên

của hệ Kell (K, k). Do đó, chúng tôi sử dụng hồng cầu chứng đã biết trước một số kháng nguyên để kiểm tra chất lượng của hồng cầu sau khi được xử lý CD38 bằng DTT 0,2M.

Bảng 3. Thay đổi một số kháng nguyên sau khi xử lý hồng cầu bằng DTT 0,2M

Hồng cầu chứng	Trước khi xử lý hồng cầu bằng DTT 0,2M	Sau khi xử lý hồng cầu bằng DTT 0,2 M
Hồng cầu có kháng nguyên E	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên Le ^a	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên Mi ^a	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên Jk ^a	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên Fy ^b	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên P ₁	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên k	+	0

Ghi chú: +: có kháng nguyên; 0: không có kháng nguyên

Nhận xét: Sau khi xử lý hồng cầu bằng DTT 0,2M, kháng nguyên k không còn tồn tại trên màng hồng cầu, các kháng nguyên khác (E, Le^a, Mi^a, Jk^a, Fy^b, P₁) không thay đổi.

Bảng 4. Kết quả định danh KTBT bằng panel hồng cầu đã xử lý bằng DTT 0,2M

Hồng cầu	Rh					Lewis		Kidd		MNS				Duffy		Kết quả		
	D	C	C	E	e	Le ^a	Le ^b	Jk ^a	Jk ^b	M	N	S	s	Mi ^a	Fy ^a	Fy ^b	RT	IAT
O ₁	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	0	2+
O ₂	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0
O ₃	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0	0	0
O ₄	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	1+
O ₅	+	+	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	0
O ₆	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0	1+
O ₇	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	2+
O ₈	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0	0	1+
O ₉	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	0
O ₁₀	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	1+

Chú thích: 0: Âm tính; +: Dương tính; RT: 22°C; IAT: 37°C và AHG

Nhận xét: Ở điều kiện 37°C và AHG, HT của bệnh nhân phản ứng với những hồng cầu có kháng nguyên E và không phản ứng với những hồng cầu không có kháng nguyên E.

Để kiểm chứng lại kết quả định danh KTBT, chúng tôi xác định kháng nguyên E của các hồng cầu dây rốn đã sử dụng ở thử nghiệm trên. Kết quả cho thấy chỉ hồng cầu phản ứng với HT bệnh nhân có kháng nguyên E và 2 hồng cầu còn lại không có

kháng nguyên E. Từ đó, chúng tôi kết luận HT của bệnh nhân có KT chống E.

3.3. Lựa chọn chế phẩm hồng cầu phù hợp cho bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab có KTBT

Dựa vào kết quả định danh KTBT, chúng tôi lựa chọn khối hồng cầu có nhóm máu O⁺, thể tích 350ml và không có kháng nguyên E truyền cho bệnh nhân.

Bảng 5. Kết quả phản ứng hòa hợp miễn dịch trước truyền máu

Phản ứng hòa hợp miễn dịch	Điều kiện phản ứng	
	22° C	37° C và AHG
HT bệnh nhân + mẫu HC trước xử lý	Âm tính	Dương tính (2+)
HT bệnh nhân + mẫu HC sau xử lý bằng DTT 0,2M	Âm tính	Âm tính

Nhận xét: Khi chưa xử lý hồng cầu người hiến máu, phản ứng hòa hợp miễn dịch dương tính ở điều kiện 37° C và AHG. Sau khi xử lý mẫu hồng cầu người hiến máu bằng DTT 0,2M, phản ứng hòa hợp miễn dịch âm tính.

Bảng 6. Thay đổi của bệnh nhân trước và sau 24 giờ truyền máu

	Trước truyền máu	Sau truyền máu
Phản ứng truyền máu	Không xuất hiện	
Hb (g/L)	80	92
Coombs trực tiếp	Âm tính	Âm tính
Bilirubin gián tiếp (µmol/L)	4,0	3,8
LDH (UI)	245	250

Nhận xét:

- Bệnh nhân không xuất hiện các biểu hiện phản ứng trong quá trình truyền máu
- Sau 24 giờ truyền 1 khối hồng cầu 350ml, nồng độ huyết sắc tố của bệnh nhân tăng 12g/L, kết quả của các xét nghiệm Coombs trực tiếp, bilirubin gián tiếp và LDH không thay đổi.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nữ, sinh năm 1956 được chẩn đoán và điều trị ĐUTX tại Viện HHTMTW từ năm 2022. Tới tháng 3 năm 2023, bệnh nhân tiến triển xấu và được chỉ định dùng Daratumumab. Sau 1 tháng dùng thuốc, bệnh nhân vào viện theo hẹn, xét nghiệm có Hb: 80g/L và được chỉ định truyền 1 khối hồng cầu 350ml. Kết quả một số xét nghiệm trước

truyền máu của bệnh nhân cho thấy xét nghiệm Coombs gián tiếp và sàng lọc KTBT dương tính trong khi xét nghiệm Coombs trực tiếp âm tính (bảng 1). Với những bệnh nhân sử dụng Daratumumab, KT chống CD38 trong HT có khả năng liên kết với CD38 trên màng hồng cầu làm thay đổi kết quả xét nghiệm Coombs (1). Nhiều nghiên cứu cho thấy 100% bệnh nhân sử dụng thuốc có xét nghiệm Coombs gián tiếp dương tính (1), (4). Dù vậy, xét nghiệm định danh KTBT cần thực hiện vì trong HT bệnh nhân có thể tồn tại các KT đồng loài khác.

4.2. Xác định kháng thể bất thường cho bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab

Tiến hành định danh KTBT cho bệnh nhân ở các điều kiện 22° C, 37° C và AHG. Kết quả cho thấy KTBT không phải là KT tự

miễn do chứng tự thân (auto) âm tính và KTBT chỉ ngưng kết hồng cầu ở điều kiện 37°C và AHG. Điều đặc biệt là KT này có khả năng phản ứng cùng mức độ (ngưng kết 2+) với tất cả hồng cầu định danh KTBT. Đặc điểm phản ứng trên rất phù hợp với tình

trạng bệnh nhân đang sử dụng Daratumumab nhưng chưa thể loại trừ sự tồn tại của KT đồng loài khác. Để giải quyết vấn đề này, theo hướng dẫn của *Frontiers in immunology*, 2018 có thể có các phương pháp sau:

Bảng 7. Phương pháp hạn chế khả năng phản ứng của KT chống CD38 (1)

STT	Phương pháp	Đánh giá
1	Trung hòa KT chống CD38 - Sử dụng CD38 hòa tan - Sử dụng KT kháng idioype	+ Đắt, không có sẵn ở phòng xét nghiệm + Sử dụng lượng lớn CD38 hòa tan để trung hòa KT chống CD38 + Yêu cầu thuốc thử kháng idioype đặc hiệu với mỗi loại KT chống CD38
2	Dùng hồng cầu không có CD38 để định danh KTBT - Sử dụng hồng cầu không có kháng nguyên Lu ^a , Lu ^b - Sử dụng hồng cầu dây rốn	Phương pháp dễ thực hiện nhưng có một số hạn chế: + Hồng cầu không có kháng nguyên Lu ^a , Lu ^b rất hiếm + Phải xác định phenotype hồng cầu dây rốn trước khi sử dụng
3	Phá hủy CD38 trên hồng cầu định danh KTBT - Phá hủy CD38 bằng DTT - Phá hủy CD38 bằng papain - Phá hủy CD38 bằng trypsin	Phương pháp có độ tin cậy cao, dễ áp dụng tại phòng xét nghiệm nhưng có một số hạn chế: + DTT phá hủy kháng nguyên của hệ Kell. + Papain phá hủy nhiều kháng nguyên quan trọng (hệ MNS, Duffy...) + Trypsin phá hủy nhiều kháng nguyên quan trọng (M, N, Lutheran,...)

(nguồn: *Frontiers in immunology*, 2018 (9):2616)

Qua phân tích ở bảng trên và kết hợp với điều kiện hiện có tại phòng xét nghiệm, chúng tôi sử dụng phương pháp 2 và 3 để định danh KTBT cho bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab. Đầu tiên, chúng tôi dùng 3 hồng cầu dây rốn có nhóm máu O⁺ cho phản ứng với HT bệnh nhân để kiểm tra sự có mặt của KT đồng loài (phương pháp 2). Kết quả từ bảng 2 cho thấy HT của bệnh nhân có khả năng phản ứng với 1/3 hồng cầu dây rốn ở điều kiện 37°C và AHG. Hồng cầu dây rốn không có CD38 nhưng có rất nhiều kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO (ví dụ kháng nguyên hệ Rh, MNS,...) nên HT

bệnh nhân phản ứng được với hồng cầu dây rốn chứng tỏ trong HT bệnh nhân có KT đồng loài. Lý tưởng nhất là có thể định danh KTBT cho bệnh nhân bằng bộ panel hồng cầu sản xuất từ dây rốn, nhưng điều đó không khả thi bởi số lượng hồng cầu dây rốn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi sử dụng DTT 0,2M để phá hủy CD38 trên hồng cầu panel trước khi định danh KTBT (phương pháp 3).

Với đặc tính cắt liên kết disulfua, DTT có khả năng phá hủy thụ thể CD38 có trên bề mặt hồng cầu. Bên cạnh đó, DTT cũng phá hủy một số protein và điển hình là kháng nguyên của hệ Kell (5). Dựa vào đặc điểm

này, chúng tôi sử dụng hồng cầu có kháng nguyên k để đánh giá hiệu quả xử lý CD38 của DTT 0,2M (6). Ngoài ra, chúng tôi cũng sử dụng hồng cầu có các kháng nguyên quan trọng để đánh giá sự ổn định của kháng nguyên sau khi hồng cầu tiếp xúc với DTT. Kết quả từ bảng 3 cho thấy, kháng nguyên của hệ Kell (k) bị phá hủy sau khi hồng cầu tiếp xúc với DTT 0,2M trong khi các kháng nguyên của hệ Rh (E), hệ Lewis (Le^a), hệ MNS (Mi^a), hệ Kidd (Jk^a), hệ Duffy (Fy^b), hệ P₁P^k (P₁) không bị ảnh hưởng. Với kết quả trên, panel hồng cầu đã xử lý bằng DTT 0,2M có thể sử dụng để định danh KTBT.

Sử dụng panel hồng cầu đã loại bỏ CD38 bằng DTT 0,2M để xác định KTBT (bảng 4) thấy HT bệnh nhân có khả năng phản ứng với các hồng cầu có kháng nguyên E và không phản ứng với các hồng cầu không có kháng nguyên E. Kết quả xác định kháng nguyên E trên bề mặt hồng cầu dây rốn đã sử dụng ở thử nghiệm trước cũng cho kết quả tương tự. Từ những kết quả trên, chúng tôi kết luận trong HT bệnh nhân có KT chống E.

Định danh KTBT bằng panel hồng cầu đã xử lý CD38 bằng DTT không phát hiện được sự tồn tại của KT chống K/k do các kháng nguyên của hệ Kell đã bị phá hủy (1), (5), (6). Tuy nhiên, điều này ít ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm của chúng tôi bởi các nghiên cứu trước đó tại Việt Nam cho thấy 100% người dân có kiểu hình nhóm máu hệ Kell là K-k+ và không gặp KTBT thuộc hệ nhóm máu này (7). Tuy nhiên, KT chống kháng nguyên hệ Kell lại rất phổ biến ở châu Âu, tỉ lệ xuất hiện KT chống K có lên tới 30% (8). Do vậy, xác định KTBT cho bệnh nhân sử dụng Daratumumab ở những khu vực này nên phối hợp các phương pháp khác để khắc phục hạn chế của DTT (2).

4.2. Lựa chọn chế phẩm hồng cầu phù hợp cho bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab có KTBT

Dựa vào kết quả định danh KTBT, chúng tôi lựa chọn khối hồng cầu có nhóm máu O⁺, thể tích 350ml và không có kháng nguyên E truyền cho bệnh nhân. Để tránh ảnh hưởng của Daratumumab, mẫu hồng cầu của người hiến máu được xử lý CD38 bằng DTT 0,2M trước khi thực hiện phản ứng hòa hợp miễn dịch với HT bệnh nhân (6). Kết quả từ bảng 5 cho thấy phản ứng hòa hợp miễn dịch chỉ âm tính ở điều kiện 37⁰C và AHG sau khi xử lý mẫu hồng cầu người hiến máu bằng DTT 0,2M. Theo dõi và nhận xét một số thay đổi của bệnh nhân trong quá trình truyền máu (bảng 6) thấy bệnh nhân không xuất hiện các biểu hiện của phản ứng truyền máu. Sau 24 giờ truyền 1 khối hồng cầu 350ml, nồng độ huyết sắc tố của bệnh nhân tăng 12g/L và kết quả xét nghiệm các dấu hiệu tan máu (Coombs trực tiếp, bilirubin gián tiếp và LDH) không có sự thay đổi. Mặc dù phản ứng hòa hợp miễn dịch trước truyền máu dương tính nếu không xử lý mẫu hồng cầu người hiến máu bằng DTT 0,2M nhưng ở trong cơ thể, KT chống CD38 không/ít liên kết với hồng cầu truyền vào. Sự khác biệt này được giải thích do ái tính của Daratumumab với các tương bào trong cơ thể bệnh nhân ĐUTX rất cao nên các tế bào hồng cầu không phải đích tấn công của KT chống CD38. Một lí do khác đưa ra có liên quan đến hiện tượng né tránh miễn dịch, CD38 biểu hiện thấp hơn trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân sử dụng Daratumumab (2), (9). Do đó, xét nghiệm Coombs trực tiếp của bệnh nhân trước và sau khi truyền máu đều âm tính, hồng cầu của người hiến máu truyền vào cơ thể không bị phá hủy.

Chiến lược truyền máu cho bệnh nhân sử dụng Daratumumab là vấn đề cần được đặt ra. Phương pháp tốt nhất là xác định kiểu hình nhóm máu cho bệnh nhân và lựa chọn chế phẩm máu phù hợp kiểu hình đã xác định. Tuy nhiên, điều này chỉ thực hiện được khi bệnh nhân không được truyền máu trong vòng 3 tháng (1). Với những trường hợp không xác định được kiểu hình nhóm máu cần lựa chọn chế phẩm truyền cho bệnh nhân theo kết quả định danh KTBT. Để giảm thiểu những hạn chế nêu trên, bác sĩ điều trị cần thông báo và phối hợp chặt chẽ với ngân hàng máu về kế hoạch điều trị Daratumumab cho bệnh nhân ĐUTX (8).

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả và bàn luận ở trên, chúng tôi đưa ra kết luận như sau:

- Sử dụng hồng cầu định danh kháng thể bất thường đã loại bỏ CD38 bằng DTT 0,2M xác định được huyết thanh bệnh nhân có kháng thể chống E.

- Lựa chọn khối hồng cầu không có kháng nguyên E truyền cho bệnh nhân đảm bảo an toàn và hiệu quả truyền máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lancman, Guido, et al.** Blood transfusion management for patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies. *Frontiers in immunology*, 2018 (9): 2616.
2. **Song, Jia, and Rong Fu.** Effects of anti-CD38 monoclonal antibodies on red blood cell transfusion and interventions. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2021 (35.12): 823-832.
3. **Grossman, B. J., et al.** Technical manual. American Association of Blood Banks (AABB), 2014. 216.
4. **Sullivan, Harold C., et al.** Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2017 (199.22): 3033-3037.
5. **Chapuy, Claudia I., et al.** International validation of a dithiothreitol (DTT) based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*, 2016 (56.12): 2964-2972.
6. **Bub, Carolina Bonet, et al.** Transfusion management for patients taking an anti-CD38 monoclonal antibody. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2018 (40): 25-29.
7. **Nguyễn Anh Trí, Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga, Hoàng Nhật Lệ, Trần Ngọc Quế.** Nghiên cứu kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO của người hiến máu để xây dựng Panel hồng cầu, ngân hàng người hiến máu có nhóm máu hiếm tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương. *Y học Việt Nam*, 2010 (373): 404-408.
8. **Franchini, Massimo, et al.** Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review. *Blood Transfusion*, 2019 (17.1): 4-15.
9. **Palumbo, Antonio, et al.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2016 (375.8): 754-766.

ĐẶC ĐIỂM VI KHUẨN GÂY NHIỄM TRÙNG HUYẾT TẠI KHOA HUYẾT HỌC LÂM SÀNG BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Đặng Trần Hữu Hiếu¹, Tôn Thất Minh Trí¹,
Đoàn Bạch Thuỳ Trang¹, Trương Diên Hải¹

TÓM TẮT.

Nhiễm trùng huyết là một bệnh nặng, nguy cơ tử vong cao. **Mục tiêu:** Khảo sát tỷ lệ vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết tại khoa Huyết học Lâm sàng, bệnh viện Trung ương Huế, khảo sát tình trạng đáp ứng với kháng sinh của một số vi khuẩn thường gặp. **Phương pháp:** mô tả cắt ngang, 45 bệnh nhân cấy máu (+) từ 4/2023-4/2024, xử lý số liệu bằng phần mềm excel. **Kết quả:** 45 chủng vi khuẩn được nghiên cứu, tác nhân gây bệnh là: Klebsiella pneumoniae (28,9%), Escherichia coli (24,4%), Pseudomonas aeruginosa (17,8%)... Kháng sinh Aminoglycosid và Carbapenem còn nhạy cảm cao với Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa. Klebsiella pneumoniae đề kháng với nhiều loại kháng sinh. **Kết luận:** Vi khuẩn Gr(-) gây bệnh nhiều nhất. Aminoglycosid và Carbapenem có hiệu quả với vi khuẩn Gr(-). Bệnh nhân bệnh máu có giảm bạch cầu hạt và giảm miễn dịch có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết với nhiều loại vi khuẩn, kể cả những vi khuẩn hiếm gặp.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF BACTERIA CAUSING SEPSIS IN THE CLINICAL

¹Bệnh viện Trung Ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Trần Hữu Hiếu
SĐT: 0905605356

Email: bs.dthhieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

HEMATOLOGY DEPARTMENT OF HUE CENTRAL HOSPITAL

Sepsis is a severe condition with a high risk of mortality. **OBJECTIVE:** To investigate the bacterial infection rates causing sepsis in the Clinical Hematology Department at Hue Central Hospital and examine the antibiotic response status of common bacteria. **Methods:** Cross-sectional descriptive study, including 45 blood culture-positive patients from April 2023 to April 2024, with data analysis using Excel software. **Results:** 45 bacterial strains were studied, with the causative agents being: Klebsiella pneumoniae (28.9%), Escherichia coli (24.4%), Pseudomonas aeruginosa (17.8%), etc. Aminoglycosides and Carbapenems remained highly sensitive to Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. Klebsiella pneumoniae showed resistance to multiple antibiotics. **Conclusion:** Gram-negative bacteria were the most common pathogens. Aminoglycosides and Carbapenems were effective against Gram-negative bacteria. Patients with blood disorders, granulocytopenia, and immunodeficiency were at risk of sepsis with various bacteria, including rare pathogens.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng huyết là một bệnh có bối cảnh lâm sàng nặng nề, nguy cơ tử vong cao[5]. Tại khoa Huyết học lâm sàng, với đặc thù điều trị bệnh máu và cơ quan tạo máu, hóa trị liệu gây giảm bạch cầu hạt, nhiễm

trùng huyết là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho bệnh nhân.

Một trong những biện pháp kiểm soát và khống chế nhiễm khuẩn nói chung và nhiễm trùng huyết nói riêng là có chiến lược sử dụng kháng sinh thích hợp và hiệu quả. Đây là một thách thức không nhỏ đối với công tác khám chữa bệnh hiện nay. Để có cái nhìn tổng quan về tình hình nhiễm trùng huyết của bệnh nhân tại khoa Huyết học lâm sàng từ đó mang lại nhiều lợi ích điều trị hơn cho bệnh nhân, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đặc điểm vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết tại Khoa Huyết học Lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế” nhằm đạt mục tiêu sau:

- Khảo sát tỷ lệ vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết tại khoa Huyết học lâm sàng
- Khảo sát tình trạng đáp ứng kháng sinh của một số vi khuẩn thường gặp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết

Bảng 1. Đặc điểm vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết

	n	%
Klebsiella pneumoniae	13	28,9
Escherichia coli	11	24,4
Pseudomonas aeruginosa	8	17,8
Acinetobacter baumannii	3	6,7
Enterobacter cloacae	3	6,7
Staphylococcus aureus	2	4,4
Burkholderia pseudomallei	2	4,4
Salmonella sp	2	4,4
Pantoea agglomerans	1	2,2
Tổng	45	100

2.1. Đối tượng nghiên cứu

45 bệnh nhân được điều trị tại khoa Huyết học lâm sàng bệnh viện Trung ương Huế cấy máu (+) từ 4/2023 đến 4/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt, hồi cứu.

2.2.2. Phương pháp tiến hành

Tất cả bệnh nhân sốt trên 38,5⁰C được cấy máu và làm kháng sinh đồ tại khoa Vi Sinh bệnh viện Trung ương Huế. Quy trình lấy mẫu, cấy máu và làm kháng sinh đồ đạt chuẩn ISO. Chỉ những bệnh nhân cấy máu (+) được thu thập dữ liệu phục vụ nghiên cứu.

Dữ liệu được thu thập ở lần cấy máu (+) đầu tiên của bệnh nhân.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

- Các biến số được nghiên cứu: loại vi khuẩn, sự đề kháng kháng sinh, tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn thường gặp.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm Excel.

3.2. Loại vi khuẩn gây bệnh

Bảng 2. Loại vi khuẩn gây bệnh

	n	%
Gram (-)	43	95,6
Gram (+)	2	4,4
Tổng	45	100

3.3. Mức độ đáp ứng với kháng sinh

3.3.1. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Escherichia coli*

Bảng 3. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Escherichia coli*

Tên kháng sinh	Nhạy cảm (n; %)	Giới hạn (n; %)	Đề kháng (n; %)
Ertapenem	8; 72,7	0; 0	3; 27,3
Imipenem	8; 72,7	2; 18,2	1; 9,1
Amikacin	10; 90,9	0; 0	1; 9,1
Gentamycin	4; 36,4	0; 0	7; 63,6
Piperacillin/Tazobactam	4; 36,4	2; 18,2	5; 45,4
Ampicillin	0; 0	0; 0	11; 100
Cefepime	4; 36,4	0; 0	7; 63,6
Ceftriaxone	0; 0	0; 0	11; 100
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	0; 0	0; 0	11; 100
Levofloxacin	1; 9,1	2; 18,2	8; 72,7

3.3.2. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae*

Bảng 4. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae*

Tên kháng sinh	Nhạy cảm (n; %)	Giới hạn (n; %)	Đề kháng (n; %)
Ertapenem	3; 23,1	1; 7,7	9; 69,2
Meropenem	5; 38,5	0; 0	8; 61,5
Imipenem	4; 30,8	2; 15,4	7; 53,8
Amikacin	6; 46,1	2; 15,4	5; 38,5
Gentamycin	5; 38,5	1; 7,7	7; 53,8
Piperacillin/Tazobactam	3; 23,1	0; 0	10; 76,9
Ampicillin	0; 0	0; 0	13; 100
Cefepime	3; 23,1	1; 7,7	9; 69,2
Ceftriaxone	2; 15,4	1; 7,7	10; 76,9
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	1; 7,7	0; 0	12; 92,3
Ciprofloxacin	0; 0	3; 23,1	10; 76,9

3.3.3. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei*

Bảng 5. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei*

Tên kháng sinh	Nhạy cảm (n; %)	Giới hạn (n; %)	Đề kháng (n; %)
Amoxicillin/Clavulanic acid	2; 100	0; 0	0; 0
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	2; 100	0; 0	0; 0
Ceftazidime	1; 50	1; 50	0; 0
Imipenem	1; 50	1; 50	0; 0
Meropenem	1; 50	1; 50	0; 0

3.3.4. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa***Bảng 6. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa***

Tên kháng sinh	Nhạy cảm (n; %)	Giới hạn (n; %)	Đề kháng (n; %)
Colistin	0; 0	8; 100	0; 0
Meropenem	6; 75,0	1; 12,5	1; 12,5
Imipenem	6; 75,0	1; 12,5	1; 12,5
Gentamycin	7; 87,5	0; 0	1; 12,5
Piperacillin/Tazobactam	6; 75,0	1; 12,5	1; 12,5
Ceftazidime	6; 75,0	1; 12,5	1; 12,5
Cefepime	4; 50,0	0; 0	4; 50,0
Ciprofloxacin	6; 75,0	0; 0	2; 25,0

3.3.5. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Staphylococcus aureus***Bảng 7. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Staphylococcus aureus***

Tên kháng sinh	Nhạy cảm (n; %)	Giới hạn (n; %)	Đề kháng (n; %)
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	2; 100	0; 0	0; 0
Chloramphenicol	2; 100	0; 0	0; 0
Vancomycin	2; 100	0; 0	0; 0
Linezolid	2; 100	0; 0	0; 0
Imipenem	2; 100	0; 0	0; 0
Meropenem	2; 100	0; 0	0; 0
Moxifloxacin	1; 50,0	0; 0	1; 50,0
Ceftriaxone	1; 50,0	0; 0	1; 50,0
Gentamycin	1; 50,0	0; 0	1; 50,0

3.3.6. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Pantoea agglomerans***Bảng 8. Mức độ đáp ứng với kháng sinh của vi khuẩn *Pantoea agglomerans***

Tên kháng sinh	Nhạy cảm (n; %)	Giới hạn (n; %)	Đề kháng (n; %)
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	1; 100	0; 0	0; 0
Ertapenem	1; 100	0; 0	0; 0
Meropenem	1; 100	0; 0	0; 0
Cefepime	1; 100	0; 0	0; 0
Ceftriaxone	1; 100	0; 0	0; 0
Piperacillin/Tazobactam	1; 100	0; 0	0; 0

IV. BÀN LUẬN

Từ bảng 1, các chủng vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết được ghi nhận: *Klebsiella pneumoniae* gây bệnh nhiều nhất với tỷ lệ 28,9%; *Escherichia coli* thứ hai với tỷ lệ 24,4%, *Pseudomonas aeruginosa* đứng thứ ba với tỷ lệ 17,8%; *Acinetobacter baumannii* và

Enterobacter cloacae đứng tiếp theo với tỷ lệ là 6,7%. Vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei*, *Staphylococcus aureus*, *Samonella* sp ghi nhận có 2 trường hợp mỗi loại với tỷ lệ 4,4%. Đặc biệt quá trình phân lập ghi nhận có 1 trường hợp dương tính với *Pantoea agglomerans*, đây là vi khuẩn khá

hiếm gặp và ít được ghi nhận trên y văn . Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt nhỏ với tác giả Bạch Quốc Khánh và cộng sự năm 2023, *Escherichia coli* là chủng vi khuẩn gây bệnh hàng đầu chứ không phải *Klebsiella pneumoniae* [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, *Escherichia coli* xếp thứ hai trong các loại vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết.

Bảng 2 ghi nhận có 95,6% trường hợp nhiễm trùng huyết tại khoa Huyết học lâm sàng là do vi khuẩn Gr(-), vi khuẩn Gr(+) chiếm tỷ lệ 4,4%, điều này cũng phù hợp với y văn, vi khuẩn Gr(-) là tác nhân gây bệnh thường gặp. Tác giả Bạch Quốc Khánh và cộng sự năm 2023 ghi nhận có 65,9% vi khuẩn phân lập được là Gr(-) [3].

Khảo sát mức độ đáp ứng với kháng sinh, bảng 3 cho thấy với *Escherichia coli*, kháng sinh Amikacin là kháng sinh hiệu quả nhất: Amikacin nhạy cảm với tỷ lệ 90,9%. Tiếp theo là Imipenem và Ertapennem với tỷ lệ lần lượt là 72,7%. Ngoài ra một số kháng sinh như Piperacillin/Tazobactam, Cefepime vẫn còn nhạy cảm với 36,4% trường hợp. Các kháng sinh như Ampicillin, Ceftriaxone, Trimethoprim/Sulfamethoxazole hoàn toàn không có đáp ứng với *Escherichia coli*. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với tác giả Bùi Thị Vân Nga và cộng sự năm 2024, kháng sinh nhóm Carbapenem có tỷ lệ nhạy cảm cao nhất với *Escherichia coli* [2].

Theo bảng 4, vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* nhạy cảm kém với hầu hết các kháng sinh, không có loại kháng sinh nào được ghi nhận có mức độ nhạy cảm cao hơn 50%, đây là một vấn đề đáng lo ngại trong thực hành lâm sàng chọn lựa kháng sinh điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Nhạy cảm nhất vẫn là nhóm Aminoglycosid với Amikacin và Gentamycin với tỷ lệ lần lượt là

46,1% và 38,5%. Kháng sinh nhóm Carbapenem xếp hàng hai với tỷ lệ nhạy cảm của Meropenem là 38,5%, Imipenem là 30,8% và Ertapenem là 23,1%. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự tác giả Phan Văn Hậu và tác giả Liu Cailin [1], [6].

Trong các loại vi khuẩn, *Pseudomonas aeruginosa* được ghi nhận có tỷ lệ nhạy cảm cao với nhiều loại kháng sinh (bảng 6). Các loại kháng sinh thông thường đều được ghi nhận nhạy cảm ở mức độ cao hơn 50%, tuy nhiên nhóm kháng sinh Colistin chỉ ghi nhận giới hạn với vi khuẩn trên kháng sinh đồ với tỷ lệ 100%. Gentamycin là kháng sinh có tỷ lệ nhạy cảm cao nhất với 87,5% trường hợp. Nhóm Carbapenem cũng ghi nhận 75% trường hợp nhạy cảm (cả Imipenem và Meropenem) Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu năm 2014 của tác giả Bùi Thị Vân Nga và cộng sự [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bảng 5 ghi nhận hai trường hợp nhiễm *Burkholderia pseudomallei*, đây là một loại vi khuẩn đang được đề cập nhiều đến trên các phương tiện thông tin đại chúng, mang tính thời sự cao. *Burkholderia pseudomallei*, một vi khuẩn Gr(-), tồn tại trong môi trường tự nhiên (được tìm thấy trong đất và nước bản). Bệnh cảnh nhiễm trùng do *Burkholderia pseudomallei* có thể có thời gian ủ bệnh kéo dài; diễn biến cấp tính, bán cấp hay mạn tính với bệnh cảnh lâm sàng đa dạng gây chậm trễ trong chẩn đoán xác định và điều trị[4]. May mắn là trong nghiên cứu của chúng tôi, vi khuẩn nhạy cảm với hầu hết các kháng sinh đặc hiệu. Tuy vậy, thời gian điều trị kháng sinh kéo dài theo phác đồ là một thách thức cho chúng tôi, vì bệnh nhân bệnh lý về máu cần được điều trị bằng các phác đồ gây suy tủy, thời gian điều trị giữa các chu kỳ cần được tuân thủ sát, nếu nhiễm

Burkholderia pseudomallei thì phải trì hoãn hoặc giãn rộng thời gian giữa các chu kỳ hoá chất gây giảm hiệu quả điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận một trường hợp nhiễm *Pantoea agglomerans* (bảng 8). Vi khuẩn *Pantoea agglomerans* gây bệnh ở người là không phổ biến. Theo hầu hết các báo cáo, *Pantoea agglomerans* là tác nhân gây bệnh trên thực vật. Các nhiễm trùng trên người được ghi nhận do *Pantoea agglomerans* được báo cáo thông thường là viêm khớp nhiễm trùng, viêm phổi, dị ứng... đồng thời được xem là tác nhân gây bệnh nghề nghiệp, nhiễm trùng cơ hội trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Điều này chỉ ra rằng với bệnh nhân bệnh máu và cơ quan tạo máu, giảm bạch cầu trung tính và suy giảm miễn dịch dẫn đến nguy cơ cao nhiễm khuẩn huyết.

V. KẾT LUẬN

- Tác nhân gây nhiễm trùng huyết tại khoa Huyết học lâm sàng, bệnh viện trung ương Huế lần lượt là *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*...

- Nhóm kháng sinh Ertapenem, Meropenem, Imipenem vẫn còn nhạy cảm cao với đa số vi khuẩn.

- Amikacin, Gentamycin vẫn có tỷ lệ nhạy cảm cao, đặc biệt với vi khuẩn Gr(-)

- Bệnh nhân bệnh máu có giảm bạch cầu trung tính và giảm miễn dịch có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết với nhiều loại vi khuẩn, kể cả những vi khuẩn hiếm gặp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phan Văn Hậu và cs**, “Thực trạng kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết phân lập được tại bệnh viện E năm 2022”, *Y học Việt Nam*, tập 538, 2024, tr 88-92.
2. **Bùi Thị Vân Nga và cs**, “Xác định mức độ nhạy cảm với kháng sinh với các chủng vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại viện Huyết học- Truyền máu Trung ương năm 2013”, *Y học Việt Nam*, tập 423, 2014, tr 345-349.
3. **Bạch Quốc Khánh và cs**, “Nghiên cứu mô hình vi khuẩn, vi nấm gây nhiễm trùng huyết tại viện Huyết học truyền máu trung ương giai đoạn 2019-2021”, *Y học Việt Nam*, tập 535, 2024, tr 119-123.
4. **Nguyễn Hoàng Sơn và cs**, “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị Melioidosis tại bệnh viện Đà Nẵng”, *Truyền nhiễm Việt Nam*, Số đặc biệt 2(42), 2023, tr 65-70.
5. **Sepsis Is The Body’s Extreme Response To An Infection**. Centers for Disease Control and Prevention. Published August 24, 2022. Accessed May 27, 2023. <https://www.cdc.gov/sepsis/what-is-sepsis.html>
6. **Liu Cailin et al**, “Trends in antimicrobial resistance in bloodstream infections at a large tertiary-care hospital in China: a 10-year retrospective study (2010–2019)”. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2022;29:413-419.

TÌNH HÌNH NHIỄM TRÙNG HUYẾT TRÊN NGƯỜI BỆNH GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC NĂM 2023

Lê Nguyễn Hiếu Hạnh¹, Nguyễn Thế Quang², Huỳnh Văn Mẫn²,
Nguyễn Hạnh Thu², Huỳnh Nghĩa^{1,2}, Phù Chí Dũng²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ghép tế bào gốc đồng loài được coi là phương pháp điều trị có thể mang lại hiệu quả cao cho các bệnh lý huyết học, đặc biệt là bệnh lý huyết học ác tính như bạch cầu cấp. Tuy nhiên, đây là một kỹ thuật phức tạp, người bệnh sau ghép có thể gặp phải nhiều biến chứng, trong đó có nhiễm trùng huyết. Do đó, việc khảo sát tình trạng nhiễm trùng huyết, các tác nhân vi sinh vật gây bệnh và các yếu tố nguy cơ giúp tối ưu hóa sử dụng kháng sinh kinh nghiệm và giảm tỷ lệ tử vong sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ nhiễm trùng huyết, mô tả đặc điểm lâm sàng, vi sinh, các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm trùng huyết trong vòng 100 ngày sau ghép tế bào gốc đồng loài tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2023.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca với 38 người bệnh được ghép tế bào gốc đồng loài tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/2023 đến 12/2023.

Kết quả: Trong tổng số 38 người bệnh, 15 (39,5%) người bệnh có ít nhất một đợt nhiễm trùng huyết (BSI) trong vòng 100 ngày sau ghép.

Phần lớn nhiễm trùng huyết xảy ra ở giai đoạn trước mọc mảnh ghép. Vi khuẩn Gram âm là tác nhân phân lập được nhiều nhất, chiếm tỷ lệ 63,2%. Vi khuẩn Gram âm đa kháng phổ biến nhất là *Klebsiella pneumoniae* với cơ chế đề kháng chính là Class D Carbapenem Producer. Tỷ lệ điều trị nhiễm trùng huyết thành công 86,7% với thời gian sử dụng kháng sinh tĩnh mạch trung vị là 21 ngày. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sử dụng post-Cyclophosphamide (PTCy) trong ghép tế bào gốc nửa thuận hợp để dự phòng bệnh lý mảnh ghép chống ký chủ (GVHD) là yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm trùng huyết sau ghép.

Kết luận: Nhiễm trùng huyết là một biến chứng phổ biến và nghiêm trọng sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài. Phân tích đặc điểm nhiễm trùng huyết và các tác nhân gây bệnh giúp các nhà lâm sàng xây dựng phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phù hợp, góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong.

Từ khóa: nhiễm trùng huyết, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, đa kháng

SUMMARY

BLOODSTREAM INFECTIONS FOLLOWING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL IN 2023

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) is currently

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Lê Nguyễn Hiếu Hạnh
SĐT: 0833790004

Email: le.nguyen.hieu.hanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 17/9/2024

the most common and effective treatment for patients with high-risk hematologic malignancies. However, allogeneic stem cell transplants are complex treatments that carry a significant risk of serious complications, including bloodstream infection (BSI). Our study aimed to investigate the incidence, pathogenic spectrum, timing and risk factors for BSI within 100 days after receiving alloHSCT in our hospital in 2023; in order to optimize the empiric antibiotic therapy and reduce the mortality rate.

Objectives: Investigating the incidence, microbiological characteristics and risk factors for BSI within 100 days following allogeneic HSCT.

Methods: This observational retrospective study comprised of 38 patients who underwent allogeneic HSCT at Blood Transfusion Hematology Hospital from January 2023 to December 2023.

Results: Of the 38 patients, 15 (39.5%) had at least one episode of BSI within 100 days after transplantation. BSI was more often diagnosed during the pre-engraftment phase. Gram-negative bacteria were the most prevalent microorganisms isolated until day 100 post-transplantation (63.2%). *Klebsiella pneumoniae* was the most common multidrug resistant Gram-negative bacteria (MDRGNB) causing BSI, with Class D Carbapenemase Producer as the main resistance mechanism. The median duration of intravenous antibiotic treatment for BSI patients was 21 days and the overall success rate was 86.7%. In addition, our study demonstrated that PTCy-based GVHD prophylaxis was associated with BSI following allogeneic stem cell transplantation.

Conclusions: Bloodstream infection is a common and serious complication in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Providing data on the incidence, timing and the

microbiological etiology of BSIs aims to support the clinicians to build appropriate empirical antimicrobial therapy to reduce BSI associated mortality.

Keywords: Bloodstream infection, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, multidrug resistance.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc (GTBG) tạo máu đồng loài hiện nay là phương pháp điều trị có thể mang lại hiệu quả cao cho nhiều bệnh lý huyết học ác tính và lành tính. Tuy nhiên, các yếu tố như giảm bạch cầu hạt sau ghép, hàng rào niêm mạc bị phá hủy bởi các thuốc điều kiện hóa cùng với việc người bệnh phải sử dụng thuốc ức chế miễn dịch mạnh để giảm thiểu tối đa biến chứng mảnh ghép chống kí chủ (GVHD), hậu quả là người bệnh phải đối mặt với nguy cơ nhiễm trùng cao hơn [2].

Nhiễm trùng huyết là một trong những biến chứng phổ biến sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, làm kéo dài thời gian nằm viện và tăng tỷ lệ tử vong sau ghép. Dựa vào tác nhân vi sinh vật, có thể là vi khuẩn hoặc vi nấm; phân lập được từ ít nhất một mẫu cấy máu của người bệnh, Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) đã định nghĩa nhiễm trùng huyết khi có bằng chứng vi sinh kèm theo, với thuật ngữ sử dụng là “bloodstream infection” (BSI) [5].

Nhiễm trùng huyết thông thường xảy ra ở giai đoạn trước mọc mảnh ghép với tỷ lệ mắc dao động từ 20 – 50% và tỷ lệ tử vong dao động từ 5 – 60% trong trường hợp nhiễm vi khuẩn đa kháng thuốc [6]. Nhiều nghiên cứu đơn trung tâm cũng cho thấy nhiễm trùng huyết xảy ra sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là yếu tố nguy cơ quan trọng liên quan đến tử vong sớm ở người bệnh sau ghép [4],[6].

Kỹ thuật ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài đã được triển khai tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 1995 cho tới nay. Riêng trong năm 2023, chúng tôi đã thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài cho 38 người bệnh, bao gồm cả bệnh lý huyết học ác tính và lành tính. Nhằm đánh giá tỷ lệ nhiễm trùng huyết, khảo sát đặc điểm tác nhân vi sinh vật gây bệnh và các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm trùng huyết sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, chúng tôi thực hiện đề tài “*Tình hình nhiễm trùng huyết trên người bệnh ghép tế bào gốc đồng loài tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2023*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/2023 đến 12/2023.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Người bệnh được điều trị ghép tế bào gốc đồng loài tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong khoảng thời gian nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Hồ sơ bệnh án không ghi nhận đầy đủ thông tin hoặc người bệnh bỏ theo dõi điều trị.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Lập danh sách người bệnh ghép tế bào gốc đồng loài tại BV TMHH trong thời gian nghiên cứu, phối hợp với phòng Kế Hoạch Tổng hợp để trích lục hồ sơ của người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.4. Định nghĩa một số biến số

- Thời gian hồi phục bạch cầu hạt: là biến số liên tục, là thời gian từ ngày bạch cầu hạt

$< 0,5K/uL$ sau ghép đến ngày đầu tiên bạch cầu hạt $> 0,5 K/\mu L$ trong 3 ngày liên tiếp.

- Nhiễm trùng huyết (BSI): được định nghĩa khi phân lập được tác nhân vi sinh hoặc vi nấm trong ít nhất một mẫu cấy máu tại bất kỳ thời điểm nào trong ghép.

- Kết quả điều trị: điều trị thành công (người bệnh sống) và thất bại (người bệnh tử vong do nhiễm trùng huyết hoặc xin về).

2.5. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu đã được thu thập bằng cơ sở dữ liệu Redcap và xử lý bằng Excel 2016 và SPSS 20. Biến số định tính được trình bày dưới dạng số tuyệt đối và tỷ lệ %. Biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn hay số trung vị và tứ phân vị. Phân tích đơn biến và đa biến bằng mô hình hồi quy 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 trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Quyết định số 14/HĐĐĐ-ĐHYD.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm người bệnh trước và trong quá trình ghép

Đặc điểm chung của 38 người bệnh trong nghiên cứu được trình bày ở Bảng 1. Tuổi trung vị tại thời điểm ghép là 25 (3 - 63). Đa phần, người bệnh được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy, chiếm 17/38 (44,7%) trường hợp. Người bệnh ghép tế bào gốc từ người cho phù hợp HLA 10/10 chiếm 65,8%. Có 13 (34,2%) người bệnh sử dụng phác đồ điều kiện hóa giảm cường độ hoặc không diệt tủy (RIC/NMA).

Tất cả người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đều được ghép tế bào gốc từ máu ngoại vi với liều CD34+ trung vị là $7 \times 10^6/\text{kg}$ và được sử dụng kháng sinh, kháng nấm dự phòng trong ghép. Có 12 (31,6%) người bệnh sử dụng Cyclophosphamide sau

ghép (PTCy) để dự phòng GVHD. Có 36 (94,7%) người bệnh mọc mảnh ghép với thời gian hồi phục bạch cầu hạt (BCH) trung vị sau ghép là 15 ngày. Thời gian giảm BCH trung vị là 13 ngày (giới hạn 4 - 28 ngày).

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	n=38 (100%)
Tuổi trung vị lúc ghép (giới hạn)	25 (3 – 63)
Giới tính	
▪ Nam	24 (63,2%)
▪ Nữ	14 (36,8%)
Chẩn đoán trước ghép, n (%)	
▪ Bạch cầu cấp dòng tủy	17 (44,7%)
▪ Loạn sinh tủy	2 (5,3%)
▪ Bạch cầu cấp dòng lympho	4 (10,5%)
▪ Suy tủy	9 (23,7%)
▪ Khác (Bạch cầu mạn dòng tủy, xơ tủy, MDS/MPNs)	6 (16,8%)
Kiểu ghép, n (%)	
▪ Người cho đồng huyết thống phù hợp HLA (MRD)	23 (60,5%)
▪ Người cho đồng huyết thống phù hợp HLA 9/10 (MMUD)	1 (2,6%)
▪ Người cho không đồng huyết thống phù hợp HLA (MUD)	2 (5,3%)
▪ Người cho nửa thuận hợp (Haploidentical)	12 (31,6%)
Phác đồ điều kiện hóa, n (%)	
▪ Diệt tủy	25 (65,8%)
▪ Giảm cường độ/Không diệt tủy	13 (34,2%)
Liều CD34+ trung vị, $\times 10^6/\text{kg}$ (giới hạn)	7 (6 – 7,59)
Dự phòng GVHD, n (%)	
▪ Có PTCy	12 (31,6%)
▪ Khác	26 (68,4%)
Tiền căn nhiễm trùng đa kháng, n (%)	7 (18,4%)
Tình trạng sống còn chung, n (%)	
▪ Còn sống	28 (73,7%)
▪ Tử vong	10 (26,3%)

3.2. Đặc điểm nhiễm trùng huyết sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài

Trong 38 người bệnh được GTBG tạo máu đồng loài, có 15/38 (39,5%) người bệnh có nhiễm trùng huyết, trong đó có 12 (80%) người bệnh có một đợt nhiễm trùng huyết và

3 (20%) người bệnh có 2 đợt nhiễm trùng huyết trở lên trong thời gian theo dõi. Thời gian trung vị từ ngày bắt đầu truyền tế bào gốc (N0) đến ngày bắt đầu xuất hiện nhiễm trùng huyết là 9,5 ngày (0 - 95). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết nhiễm trùng

huyết xảy ra ở giai đoạn giảm bạch cầu hạt tương đương với thời gian trước mọc mảnh ghép.

3.3. Tác nhân nhiễm trùng huyết sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài

Có 19 tác nhân phân lập được từ 18 đợt nhiễm trùng huyết sau ghép. Vi khuẩn Gram âm là tác nhân gây nhiễm trùng huyết sau ghép phổ biến hơn so với vi khuẩn Gram dương, với tỷ lệ lần lượt là 63,2% và 31,5%. Chỉ có 1 đợt nhiễm trùng huyết (5,3%) do tác nhân vi nấm là *Fusarium oxysporum*. Tác

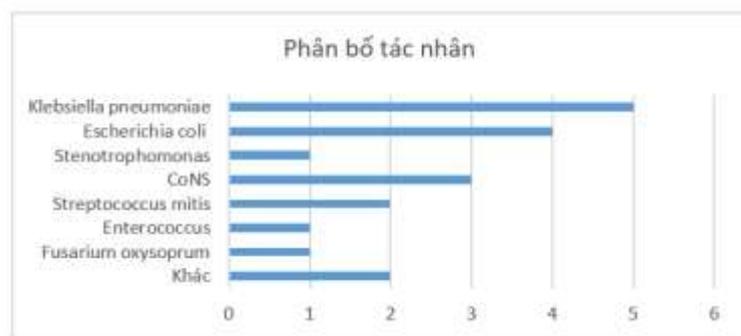
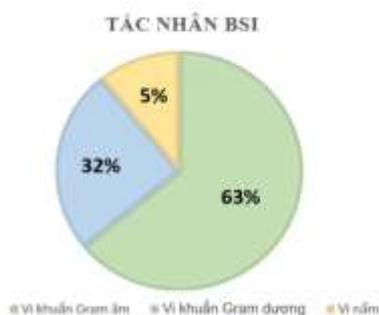
nhân vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn Gram dương phổ biến nhất gây nhiễm trùng huyết trong vòng 100 ngày sau ghép tế bào gốc đồng loài là *Klebsiella pneumoniae* (n = 5) và *Staphylococcus epidermidis* (n = 3).

Nhiễm trùng huyết Gram âm đa kháng gồm 9 (47,4%) trường hợp, thường gặp nhất là *Klebsiella pneumoniae* (5 trường hợp) với cơ chế đề kháng chính là Class D Carbapenem Producer và theo sau là nhiễm trùng huyết *Escherichia coli* đa kháng (3 trường hợp).

Bảng 2. Tác nhân nhiễm trùng huyết sau GTBG đồng loài

Nguyên nhân	Tổng (n=19)
Vi khuẩn Gram âm	12 (63,2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Stenotrophomonas</i>	1
Vi khuẩn khác	2
Vi khuẩn Gram dương	6 (31,5%)
Coagulase-negative Staphylococci	3
<i>Streptococcus</i>	2
<i>Enterococcus</i>	1
Vi nấm	1 (5,3%)
Vi khuẩn Gram âm đa kháng (MDRGNB*)	9 (47,4%)

*MDRGNB: Multidrug resistant Gram-negative bacteria



Hình 1. Phân bố tác nhân nhiễm trùng huyết sau GTBG đồng loài

3.4. Yếu tố nguy cơ nhiễm trùng huyết sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài

Qua phân tích đơn biến và đa biến một số yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng đến nhiễm trùng huyết trong vòng 100 ngày sau ghép tế bào gốc đồng loài, nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng người bệnh sử dụng PTCy sau ghép làm tăng nguy cơ BSI có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Yếu tố nguy cơ nhiễm trùng huyết sau GTBG đồng loài

	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến**	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	p
Tuổi				
▪ ≤ 25 tuổi	1			
▪ > 25 tuổi	1,1 (0,3 – 2,8)	0,968	-	-
Giới tính				
▪ Nữ	1			
▪ Nam	2,7 (0,7 – 9,6)	0,125	-	-
Phác đồ ĐKH				
▪ RIC/NMA	1			
▪ MAC	0,5 (0,2 – 1,5)	0,222	-	-
Dự phòng GVHD				
▪ Không PTCy	1			
▪ Có PTCy	5,2 (1,7– 15,6)	0,003	4,9 (1,4 – 17,9)	0,014
Giảm BCH				
▪ < 13 ngày	1			
▪ ≥ 13 ngày	2,8 (0,9 – 8,3)	0,056	1,6 (0,5 – 5,3)	0,41
Tiền căn nhiễm trùng đa kháng				
▪ Không	1			
▪ Có	1,1 (0,3 – 3,8)	0,93	-	-

** Các yếu tố nguy cơ có $p < 0,1$ ở phân tích đơn biến sẽ được đưa vào phân tích đa biến

3.5. Đặc điểm điều trị kháng sinh và kết quả điều trị

Tất cả người bệnh trong mẫu nghiên cứu đều xuất hiện sốt giảm bạch cầu hạt sau ghép tế bào gốc đồng loài và điều trị phác đồ kháng sinh kinh nghiệm khởi đầu có Meropenem và Amikacin; 20 (52,6%) người

bệnh được điều trị Amphoterecin B theo phác đồ kháng nấm kinh nghiệm.

Thời gian sử dụng kháng sinh trung vị ở nhóm nhiễm trùng huyết là 21 ngày (14-30 ngày) và ở nhóm không nhiễm trùng huyết là 12 ngày (7-28 ngày). Tỷ lệ người bệnh nhiễm trùng huyết được điều trị thành công là 86,7% và thất bại là 13,3%.

Bảng 4. Đặc điểm điều trị kháng sinh, kháng nấm tĩnh mạch

	Nhóm có BSI (n, %) (N=15)	Nhóm không có BSI (n, %) (N' = 23)
Tỷ lệ sử dụng kháng sinh		
▪ Meropenem	15 (100%)	23 (100%)
▪ Amikacin	15 (100%)	23 (100%)
▪ Colistin	12 (80%)	4 (17,4%)
▪ Vancomycin	7 (46,7%)	4 (14,7%)
▪ Teicoplanin	6 (40%)	3 (13,1%)
▪ Kháng sinh khác	8 (53,3%)	1 (4,3%)

Tỷ lệ sử dụng kháng nấm		
▪ Amphoterecin B	9 (60%)	11 (47,8%)
▪ Cancidas	5 (33,3%)	3 (13,1%)

3.6. Tình trạng sống còn của người bệnh

Trong nghiên cứu, có 28 (73,7%) người bệnh còn sống và 10 (26,3%) người bệnh tử vong, với thời gian theo dõi trung vị là 345 ngày (giới hạn 7 – 499 ngày). Tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng huyết là 5,3%. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là do tái phát (4/10 – 40%), kế đến là do nhiễm trùng huyết (2/10 – 20%) và các nguyên nhân khác. Các nguyên nhân tử vong khác bao gồm VOD/SOS, nhiễm trùng tiêu hóa, suy hô hấp - viêm phổi.

IV. BÀN LUẬN

Nhiễm trùng huyết hiện nay vẫn là một biến chứng phổ biến sau ghép tế bào gốc đồng loài, làm kéo dài thời gian nằm viện, gia tăng tỷ lệ tử vong. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 38 người bệnh được ghép tế bào gốc đồng loài trong năm 2023. Đa phần người bệnh trong mẫu nghiên cứu được ghép từ người cho đồng huyết thống phù hợp HLA. Tất cả đều được ghép từ nguồn tế bào gốc máu ngoại vi. Nghiên cứu của tác giả Larsson và cộng sự ghi nhận rằng người bệnh GTBG đồng loài có thời gian nằm viện và giảm BCH dài hơn so với ghép TBG tự thân (15 ngày so với 11 ngày) [7]. So với ghép từ nguồn tế bào gốc khác như máu cuống rốn, người bệnh ghép tế bào gốc từ nguồn cho máu ngoại vi có thời gian hồi phục nhanh hơn về mặt số lượng các tế bào máu cũng như hệ thống miễn dịch. Điều này cải thiện đáng kể mức độ nặng của nhiễm trùng trong ghép tế bào gốc máu ngoại vi [3].

Qua phân tích về đặc điểm lâm sàng của nhiễm trùng huyết sau ghép tế bào gốc đồng loài, chúng tôi nhận thấy hầu hết các đợt nhiễm trùng huyết đều xảy ra trong thời gian giảm bạch cầu hạt tương đương với giai đoạn trước mọc mảnh ghép. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới và trong nước [1],[2],[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn Gram âm là nhiều nhất, tiếp đến là Gram dương và vi nấm. Vi khuẩn Gram âm thường gặp nhất là *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli*. Nghiên cứu của tác giả Mã Xuân Tuấn về nhiễm trùng trong ghép tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2015 đến 2018 cũng ghi nhận vi khuẩn Gram âm là tác nhân chính gây nhiễm trùng huyết sau ghép nhưng có sự khác biệt nhỏ về phổ vi khuẩn gây bệnh, với *Pseudomonas aeruginosa* và *Escherichia coli* là hai tác nhân phổ biến nhất [1]. Trong khi đó ở các nước phương Tây, nhiễm trùng huyết Gram dương chiếm ưu thế [9].

Sự xuất hiện các tác nhân vi khuẩn đa kháng đã tạo ra nhiều thách thức trong việc điều trị người bệnh nhiễm trùng huyết. Cụ thể, trong nghiên cứu của chúng tôi, hơn một nửa số tác nhân Gram âm phân lập được là vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc. Nhiều nghiên cứu trên thế giới, trong đó có nghiên cứu của tác giả Puerta-Alcalde về các yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong sau ghép, cho thấy nhiễm trùng huyết *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng làm tăng nguy cơ tử vong gấp 4 lần [10].

Sử dụng PTCy để dự phòng GVHD sau ghép đang trở nên rất phổ biến ở người bệnh ghép tế bào gốc nửa thuận hợp, đem lại nhiều kết quả tích cực [8]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sử dụng PTCy là một yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm trùng huyết sau ghép. Tương tự với nghiên cứu của tác giả Carreira và cộng sự về nhiễm trùng huyết ở 657 người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, trong đó 447 người bệnh được dự phòng với PTCy đã đưa ra kết luận rằng sử dụng PTCy làm tăng nguy cơ nhiễm trùng huyết trong 100 ngày đầu tiên sau ghép lên gấp 1,78 lần so với những phác đồ dự phòng GVHD khác [2].

Mặt khác nghiên cứu của chúng tôi cũng tồn tại một số hạn chế như sau. Thứ nhất, nghiên cứu sử dụng thiết kế hồi cứu dữ liệu từ bệnh án và phần mềm quản lý bệnh viện, cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ hơn so với các nghiên cứu khác, do đó số liệu thu thập được có thể không đầy đủ. Ngoài ra, đây là nghiên cứu đơn trung tâm tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học nên kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có thể không phản ánh được tình trạng nhiễm trùng huyết cũng như phổ vi sinh vật ở những khu vực khác.

V. KẾT LUẬN

Nhiễm trùng huyết là một biến chứng nghiêm trọng thường gặp ở người bệnh sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, chủ yếu trong giai đoạn trước mọc mảnh ghép. Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp dữ liệu về đặc điểm vi sinh vật gây nhiễm trùng huyết sau ghép cũng như khoảng thời gian xảy ra nhiễm trùng huyết, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng kháng sinh kinh

nghiệm sớm và chiến lược phòng ngừa nhiễm trùng trong ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mã Xuân Tuấn, Huỳnh Thiện Ngôn, Huỳnh Văn Mẫn.** Đánh giá tình trạng nhiễm trùng trên bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu từ 2015-2018. Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP HCM. 2018:tr. 19-22.
2. **Carreira AS, Salas MQ, Remberger M, et al.** Bloodstream Infections and Outcomes Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Study. *Transplant Cell Ther.* Jan 2022;28(1):50.e1-50.e8. doi:10.1016/j.jtct.2021.10.008
3. **Chen YH, Xu LP, Liu DH, et al.** Comparative outcomes between cord blood transplantation and bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in patients with hematologic malignancies: a single-institute analysis. *Chin Med J (Engl).* Jul 2013;126(13):2499-503.
4. **Gill J, Busca A, Cinatti N, et al.** Bacterial Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Etiology, Risk Factors and Outcome in a Single-Center Study. *Microorganisms.* Mar 14 2023;11(3)doi:10.3390/microorganisms 11030742
5. **Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.** CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* Jun 2008;36(5): 309-32. doi:10.1016/j.ajic. 2008.03.002
6. **Kern WV, Roth JA, Bertz H, et al.** Contribution of specific pathogens to

- bloodstream infection mortality in neutropenic patients with hematologic malignancies: Results from a multicentric surveillance cohort study. *Transpl Infect Dis.* Dec 2019;21(6): e13186. doi:10.1111/tid.13186
7. **Larsson K, Björkstrand B, Ljungman P.** Faster engraftment but no reduction in infectious complications after peripheral blood stem cell transplantation compared to autologous bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* Jul 1998;6(4):378-83. doi:10.1007/s005200050180
 8. **Luznik L, Fuchs EJ.** High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res.* Jul 2010;47(1-3):65-77. doi:10.1007/s12026-009-8139-0
 9. **Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al.** Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* Apr 2014;68(4): 321-31. doi:10.1016/j.jinf.2013.12.006
 10. **Puerta-Alcalde P, Chumbita M, Charry P, et al.** Risk Factors for Mortality in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients with Bloodstream Infection: Points To Be Addressed by Future Guidelines. *Transplant Cell Ther.* Jun 2021;27(6): 501.e1-501.e6. doi:10.1016/j.jtct.2021.03.017

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ TIỂU CẦU LƯỚI TRÊN BỆNH NHÂN GIẢM TIỂU CẦU TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trương Ngọc Quyên¹, Trần Thanh Tùng¹, Quách Châu Tài¹,
Huỳnh Dương Bích Trâm¹, Nguyễn Thị Thảo¹, Phạm Thị Kim Vân¹,
Nguyễn Thị Thoa¹, Cao Thị Trang¹, Lê Văn Đước¹,
Nguyễn La Thủy Tiên¹, Lê Phước Lợi²

TÓM TẮT.

Giới thiệu: Tiểu cầu lưới (TCL) RtcPLT% là tiểu cầu vừa được giải phóng ra khỏi mẫu tiểu cầu trong tủy xương ra máu ngoại vi, có kích thước lớn và chứa nhiều RNA hơn tiểu cầu trưởng thành. TCL có thể phản ánh quá trình sinh tiểu cầu của tủy xương, do đó ở những bệnh nhân giảm tiểu cầu với nguyên nhân khác nhau thì giá trị RtcPLT% cũng có sự thay đổi khác nhau.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân đi khám bệnh và điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy (BVCR) từ tháng 7/2023–05/2024, trong đó có 112 bệnh nhân (BN) nhóm chứng có số lượng tiểu cầu (SLTC) bình thường và 291 BN giảm tiểu cầu có SLTC <150 G/L. Ngoài ra 90 nhân viên khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ cũng đưa vào nghiên cứu. Xét nghiệm RtcPLT% được phân tích trên máy huyết học tự động Siemens Advia 2120i trên kênh đo hồng cầu lưới, sử dụng kết quả huyết tủy đồ và bệnh án điện tử phân nhóm nguyên nhân. Phân tích giá trị trung bình và trung vị của RtcPLT% giữa các nhóm nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Cắt ngang mô tả

Kết quả: Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tổng cộng 493 mẫu, có kết quả trung vị RtcPLT% như sau: 90 người nhóm khỏe mạnh là 1,58 [1,14 – 2,37], 112 mẫu cho nhóm chứng 1,74 [1,29 – 2,86] và 291 mẫu nhóm giảm tiểu cầu (GTC) 3,49 [1,51–6,88]. Kết quả trung vị RtcPLT% cho những nhóm nguyên nhân GTC gồm 216 nguyên nhân tại tủy NNTT 2,29[1,15–3,86] trong đó 163 mẫu có nguyên nhân bệnh lý tại tủy (BLTT) là 1,97 [1,02 – 3,46], 53 mẫu loạn sinh tủy (LST) là 4,16 [2,14 – 7,14] và 75 mẫu cho nguyên nhân ngoại biên (NNNB) 8,27 [6,03 – 11,06]. Sự khác biệt giá trị TCL giữa các nhóm chứng và giảm tiểu cầu, giữa 3 nhóm nguyên nhân BLTT - LST - NNNB có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Giá trị TCL có thể sử dụng để giúp hỗ trợ chẩn đoán phân biệt nguyên nhân ban đầu là tại tủy hay ngoại biên và hơn nữa là giữa 3 nhóm bệnh lý tại tủy - ngoại biên - loạn sinh.

Từ khóa: Giảm tiểu cầu, tiểu cầu lưới

SUMMARY

SURVEY THE VALUE OF RETICULATED PLATELET IN THROMBOCYTOPENIA PATIENTS AT CHO RAY HOSPITAL

Introduction: Reticulated platelets (RtcPLT) which are larger and contain higher amounts of RNA platelets (PLT), are released from the bone marrow into the peripheral blood. Consequently, in patients with thrombocytopenia caused by

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trương Ngọc Quyên
SĐT: 0938829887

Email: ngocquyencr@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

various etiologies, the RtcPLT% value exhibits differential alterations.

Subjects: The patients were examined and treated at Cho Ray Hospital from July 2023 to May 2024, that included 112 control patients with normal platelet counts and 291 thrombocytopenic patients with platelet counts <150 G/L. Additionally, 90 healthy individuals underwent routine health check-ups. The RtcPLT% test was analyzed using the Siemens Advia 2120i automatic hematology analyzer by reticulocyte channel. Bone marrow results and electronic medical records were utilized to classify the causes. The mean and median values of RtcPLT% were analyzed between the study groups.

Research Method: Cross-sectional study.

Result: We recorded a total of 493 samples, with the median RtcPLT% as follows: 90 healthy individuals had a median RtcPLT% of 1.58 [1.14 - 2.37], 112 control group samples had a median RtcPLT% of 1.74 [1.29 - 2.86], and 291 thrombocytopenic group samples had a median RtcPLT% of 3.49 [1.51 - 6.88]. Within the thrombocytopenic group, the median RtcPLT% results were further categorized as follows: 216 sample with bone marrow causes had a median of 2.29 [1.15- 3.86], 163 samples with bone marrow pathology had a median of 1.97 [1.02 - 3.46], 53 samples with myelodysplasia had a median of 4.16 [2.14 - 7.14], and 75 samples with peripheral causes had a median of 8.27 [6.03 - 11.06]. The differences in RtcPLT% values between the control group and the thrombocytopenic group, as well as among the three subgroups of causes, were statistically significant.

Conclusion: RtcPLT% values can be used to support differentiate the diagnosis cause between bone marrow with peripheral and furthermore is

differentiate the three groups cause in the marrow - peripheral – myelodysplasia.

Keywords: Thrombocytopenia, Reticulated Platelet.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiểu cầu là những mảnh tế bào nhỏ và không nhân có nguồn từ mẫu tiểu cầu (megakaryocytes) trong tủy xương. TCL là những mảnh tiểu cầu mới được giải phóng từ mẫu tiểu cầu có kích thước lớn và có thành phần RNA nhiều hơn tiểu cầu trưởng thành.³

Giảm tiểu cầu (GTC) là bệnh lý đứng thứ hai trong các bệnh về máu và cơ quan tạo máu, đôi khi liên quan đến các biến chứng chảy máu nghiêm trọng. GTC có thể xảy ra do những nguyên nhân khác nhau, có thể do tăng tiêu thụ hay phá hủy tiểu cầu ở ngoại vi hoặc giảm sản xuất tiểu cầu ở tủy xương.⁴

Cơ chế sinh lý bệnh GTC khác nhau ở những nguyên nhân và rất phức tạp. Vì vậy, khi chưa biết rõ nguyên nhân gây nên GTC thì tùy đồ là xét nghiệm thường được thực hiện và cho kết quả đáng tin cậy. Tuy nhiên, tùy đồ là một thủ thuật xét nghiệm xâm lấn, gây đau đớn cho người bệnh và đòi hỏi bác sĩ thực hiện thủ thuật phải được đào tạo chuyên sâu. Để hạn chế vấn đề này, hệ thống máy phân tích huyết học tự động đã tích hợp chức năng phân tích TCL ở máu ngoại vi. Thông số này không thể chẩn đoán trực tiếp được nguyên nhân GTC, nhưng có thể phản ánh gián tiếp hoạt động sinh tiểu cầu trong tủy xương. Các nghiên cứu quốc tế đã chỉ ra rằng, TCL tăng cao đặc trưng cho rối loạn GTC tiêu hao, phá hủy ở ngoại vi hoặc đang hồi phục, trong khi đó giá trị của TCL thấp là đặc điểm của GTC trong tình trạng tủy xương bị ức chế giảm sản xuất TC⁵ và ở Việt Nam cũng có những nghiên cứu cho kết quả tương tự. Nhằm cung cấp thêm chứng cứ cho

những nhà lâm sàng để có thể xem TCL như là một công cụ hữu ích để chẩn đoán ban đầu trên những bệnh nhân GTC nên nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài “*Khảo sát giá trị tiểu cầu lưới trên bệnh nhân giảm tiểu cầu tại Bệnh viện Chợ Rẫy*”.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Khảo sát giá trị và đặc điểm của xét nghiệm tiểu cầu lưới ở các nhóm nghiên cứu
2. So sánh giá trị của xét nghiệm tiểu cầu lưới trên bệnh nhân giảm tiểu cầu do nguyên nhân ngoại biên và nguyên nhân tại tủy

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

❖ **Phương pháp nghiên cứu:** Cắt ngang mô tả

❖ **Mẫu nghiên cứu:** Mẫu máu của những bệnh nhân đi khám, điều trị tại BVCR có thực hiện xét nghiệm huyết tủy đồ từ tháng 7/2023 đến tháng 5/2024 và của nhân viên bệnh viện khám sức khỏe định kì.

❖ **Cỡ mẫu**

$$n \geq (1 + \sqrt{g-1}) \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{d^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \sqrt{g-1}}{2(1 + \sqrt{g-1})}$$

Mục tiêu của nghiên cứu là so sánh TCL ở những nhóm nguyên nhân GTC. Vì vậy dùng công thức tính cỡ mẫu so sánh nhiều trung bình:

Với $g=3$ và $d=0,8$, $\alpha = 0,5$ và $\beta = 0,1$. Thay vào công thức ta có $n \geq 41$.

❖ **Tiêu chuẩn chọn mẫu:**

Nhóm khỏe mạnh: kết quả công thức máu bình thường của những người bình thường khỏe mạnh, khám sức khỏe định kỳ.

Nhóm chứng: những kết quả huyết đồ có bất thường về dòng hồng cầu và/hoặc bạch cầu, dòng tiểu cầu có số lượng trong khoảng tham chiếu và kết quả tủy đồ chưa ghi nhận bất thường.

Nhóm bệnh giảm tiểu cầu: những kết quả huyết đồ của bệnh nhân có SLTC <150 G/L,

được chia thành những nhóm nguyên nhân sau:

- Nguyên nhân tại tủy (NNTT): Bao gồm nhóm bệnh lý huyết học ác tính (BLAT), tủy giảm sinh mẫu tiểu cầu (TGSMTC) (có thể kèm theo có hoặc không giảm dòng hồng cầu, bạch cầu hạt) hay trong nghiên cứu còn gọi 2 nhóm này là bệnh lý tại tủy (BLTT) và loạn sinh tủy (LST).

- Nguyên nhân ngoại biên (NNNB): Bao gồm các nhóm bệnh lý liên quan và không liên quan đến miễn dịch.

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- + Người bệnh đã được truyền TC trong vòng 48 giờ.
- + Người bệnh tái khám hoặc đã được can thiệp điều trị bệnh lý huyết học.
- + Giảm tiểu cầu giả tạo.
- + Phụ nữ có thai.
- + Kết quả chẩn đoán không rõ ràng.

❖ **Phương tiện và thu thập biến số nghiên cứu:**

Phân tích công thức máu, hồng cầu lưới bằng máy huyết học tự động Siemens Advia 2120i. Ghi nhận các biến số nền như: tuổi, giới tính, biến số cận lâm sàng như số lượng hồng cầu (RBC), nồng độ huyết sắc tố (HGB), % hồng cầu lưới (Retic%), số lượng tiểu cầu (PLT), % tiểu cầu lưới (RtcPLT%) và thể tích trung bình khối TC (MPV).

❖ **Thu thập và phân tích số liệu:** Số liệu được thu thập và nhập bằng phần mềm Microsoft excel 365. Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 14.0.

Thống kê phân tích:

- Phân phối bình thường: dùng phép kiểm T – test so sánh 2 trung bình của 2 nhóm, ANOVA so sánh trung bình >2 nhóm;
- Phân phối không bình thường: dùng phép kiểm Mann – Whitney so sánh 2 trung

biến của 2 nhóm, Kruskal – Wallis so sánh trung bình >2 nhóm;

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 493 mẫu thỏa tiêu chí chọn mẫu, trong đó RtcPLT% nhóm khỏe mạnh có n=90 tuân

theo phân phối chuẩn, nhóm chứng n=112 và nhóm GTC n=291 không tuân theo phân phối chuẩn. Kết quả những đặc điểm sinh trắc học của bệnh nhân và kết quả cận lâm sàng giữa các nhóm nghiên cứu được thể hiện trong bảng 1:

Bảng 1: Đặc điểm các nhóm nghiên cứu

Thông số	Nhóm khỏe mạnh	Nhóm chứng	Nhóm bệnh GTC			
			NNTT		NNNB	
			BLTT	LST		
	n= 90	n= 112	n=163	n=53	n=75	
Tuổi (TB±SD) Lớn nhất- nhỏ nhất	36,2 ±9,6 (21 – 62)	50,7 ±16,8 (16 – 79)	52,8 ±18,4 (16 – 88)	67,8 ±11,1 (38 – 88)	48,4 ±18,1 (16 – 92)	
Giới tính	Nam	39 (34,4%)	49 (43,8%)	81 (49,6%)	32 (60,4%)	36 (48%)
	Nữ	51 (54,2%)	63 (56,3%)	82 (50,4%)	21 (39,6%)	39 (52%)
TCL(RtcPLT%) TV [tứ phân vị]	1,58 [1,14 – 2,37]	1,74 [1,29 – 2,86]	1,97 [1,02– 3,46]	4,16 [2,14 – 7,14]	8,27 [6,03 – 11,06]	
PLT (G/L)	286 [150 – 412]	274 [151 – 439]	49 [28 – 72]	50 [28 – 89]	31 [11 – 53]	
MPV (fL)	8,53 ±1,31	7,69 ±0,62	8,7 ±1,7	9,7 ±2,0	10,1 ±2,0	
RBC(T/L)	4,69 [3,9 – 5,5]	4,35 [2,1 – 5,9]	2,65 [2,34 – 3,19]	2,63 [2,33– 3,07]	3,6 [2,75 – 4,57]	
Hgb (g/L)	136 ±10	123 ±22	83 ±19	82 ±13	105 ±33	
Retic (%)	1,9 [1 – 3,6]	5,2 [0,9 – 12,2]	1,2 [0,67– 2,16]	1,7 [0,74 – 3,17]	2,5 [1,66 – 4,33]	

*Giá trị được tính theo trung bình ± độ lệch chuẩn, trung vị [khoảng tứ phân vị]

Nhận xét: BVCR là bệnh viện điều trị chủ yếu về người lớn nên độ tuổi trong nghiên cứu nhỏ nhất là 16 tuổi, lớn nhất trong nghiên cứu là 92 tuổi. Về giới tính ghi nhận tỉ lệ gần bằng nhau ở nam và nữ trong nhóm bệnh NNNB và NNTT, riêng trong nhóm LST có tỉ lệ nam cao hơn nữ. Giá trị RetPLT%, MPV, RBC, Retic được thể hiện theo trung vị và khoảng tứ phân vị. RtcPLT% có giá trị trong nhóm người khỏe mạnh là

thấp nhất và cao nhất là nhóm GTC do NNNB. Số lượng tiểu cầu trong cả 3 nhóm nguyên nhân đều có trung vị ≤50G/L. Tình trạng thiếu máu nhiều xảy ra ở nhóm NNTT và LST và ít hơn ở nhóm NNNB, tương tự cho thông số Retic tăng cao ở nhóm chứng và nhóm bệnh do NNNB, thấp hơn ở nhóm bệnh LST và NNTT.

So sánh giá trị của RtcPLT% trên bệnh nhân giảm tiểu cầu do 2 nhóm nguyên nhân được thể hiện ở bảng 2

Bảng 2. Giá trị trung vị của RtcPLT (%) 2 nhóm nguyên nhân GTC và NC

	Nhóm chứng (n=112)	Nhóm NNTT (n=216)	Nhóm NNNB (n=75)
Trung vị	1,74	2,29	8,27
Khoảng tứ phân vị	(1,29 – 2,86)	(1,15 – 3,86)	(6,03 – 11,06)
P	<0,039		
		<0,001	
	<0,001		

Thực hiện phép kiểm Mann–Whitney cho mỗi 2 nhóm và Kruskal-wallis kiểm tra sự khác biệt giữa 3 nhóm: khoẻ mạnh, GTC và nhóm chứng.

Nhận xét: Giá trị trung vị của RtcPLT (%) cao nhất ở nhóm NNNB đến nhóm

NNTT và thấp nhất là nhóm chứng. Sự chênh lệch về trung vị RtcPLT (%) lần lượt giữa nhóm NNNB và NNTT, giữa nhóm NNNB và nhóm chứng, giữa nhóm NNTT và nhóm chứng, và cả 3 nhóm nguyên nhân đều khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05).

Bảng 3: Giá trị của RtcPLT% trong từng nhóm nguyên nhân giảm tiểu cầu

Nhóm	RtcPLT (%) [TV;(TPV)]
NNTT (n=216)	2,29[1,15- 3,86]
BLTT (n=163)	1,97 [1,02 – 3,46]
Bệnh lý ác tính (n=133)	2,18 [1,03 – 3,53]
Tuỷ giám sinh MTC (+/- hồng cầu, BC hạt) (n=30)	1,51 [1,02 – 2,44]
P	0,001
Loạn sinh tuỷ (n=53)	4,16 [2,14 – 7,14]
P (BLAT-TGSMTC-LST)	0,001
P (BLTT-LST)	0,001
NNNB (n=75)	8,27 [6,03 – 11,06]
Miễn dịch (n=59)	7,49 [5,67 – 10,66]
Không miễn dịch (n=16)	9,88 [7,56 – 12,42]
P	0,002
P (BLTT-LST-NNNB)	0,001

Thực hiện phép kiểm Mann–Whitney so sánh từng cặp và Kruskal-wallis kiểm tra sự khác biệt giữa 3 nhóm.

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3 cho thấy sự chênh lệch giá trị RtcPLT% giữa 2 nhóm chẩn đoán miễn dịch và không miễn dịch trong nhóm bệnh do NNNB là có ý nghĩa thống kê với p <0,05. Trong nhóm NNTT thì

sự khác biệt giữa bệnh lý ác tính với tuỷ giám sinh MTC, giữa BLTT với LST đều có P <0,05. Bên cạnh đó còn ghi nhận sự chênh lệch trung vị RtcPLT% giữa 3 nhóm như BLAT, TGSMTC và LST, giữa BLTT, LST và NNNB cũng có ý nghĩa thống kê với p <0,05.

Bảng 3: So sánh giá trị RtcPLT% với các nghiên cứu khác

Nghiên cứu/Nhóm nguyên nhân	BLTT	LST	NNNB
Chúng tôi	(n= 163) 1,97 [1,02 – 3,46]	(n= 53) 4,16 [2,14 – 7,14]	(n=75) 8,27 [6,03 – 11,06]
Francesca Aquila và cs (2022)- Benevento ⁹	(n=55) 1,87 [1,06 – 3,01]	(n=38) 4,73 [2,21 – 7,46]	(n=60) 7,6 [4,31 – 12,45]
Gleghorn và cs (2019)-Anh ¹⁰	(n=27) 1,11 [0 – 5,81]		(n=15) 8,17 [0,84 – 19]
Jeon và cộng sự (2020)- Hàn Quốc ⁷	(n=34) 1,8[0,9 – 2,3]		(n =37) 6,6[4 – 11,7]
Nguyễn Đắc Quỳnh Anh và cs 2020 Việt Nam ¹	(n=44) 7,7 ±6,44		(n=75) 16,63 ±11,65
Nguyễn Thị Ngọc Sang và cs 2022 Việt Nam ²	(n=91) 4 [1,75 – 6,75]		(n=106) 13,1 [6,4 – 21,8]
Naz và cs (2016)- Paskistan ⁶	(n=169) 7,69 ±6,09		(n=62) 16,69 ±11,15
Asghar và cs (2023) Paskistan ⁸	(n=41) 6,5[4,6 – 8,9]		(n=43) 21[14,4 – 26,2]

Nhận xét: Giá trị trung vị RtcPLT% trong nghiên cứu chúng tôi có giá trị tương đương với 3 nghiên cứu của tác giả Gleghorn và cs (2019), Jeon năm 2020 và Francesca Aquila và cs (2022). Tuy nhiên giá trị nghiên cứu lại thấp hơn 4 nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đắc Quỳnh Anh 2020, Nguyễn Thị Ngọc Sang 2024, Naz 2016 và Asghar năm 2023. Nhưng điểm chung của tất cả nghiên cứu đều cho thấy giá trị RtcPLT% luôn cao ở nhóm NNNB và thấp ở nhóm BLTT.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm khỏe mạnh và nhóm chứng là những người có kết quả tiểu cầu ở máu ngoại vi bình thường vì vậy giá trị RtcPLT% chỉ dao động ở trung vị 1,58 và 1,74. Trong khi đó

giá trị RtcPLT% tăng lên ở nhóm bệnh GTC đều đó cũng cho thấy rằng tủy xương đã tăng sản sinh tiểu cầu. Tuy nhiên giá trị %TCL tăng ở mức khác nhau với những nguyên nhân giảm tiểu cầu khác nhau. Kết quả nghiên cứu cho thấy GTC ở nhóm do NNNB có RtcPLT% tăng cao nhất với sự khác biệt rõ rệt trung vị là 8,27 (6,03-11,06) khoảng tứ phân vị luôn dao động ở mức cao, cho thấy sự tăng sinh tiểu cầu tại tủy đáp ứng lại với sự tiêu hao và bị phá hủy ở máu ngoại vi. Trong nhóm này nghiên cứu chúng tôi chia làm hai nhóm nhỏ dựa vào chẩn đoán lâm sàng là nhóm miễn dịch và không miễn dịch, ghi nhận được giá trị RtcPLT% của 2 nhóm này khác biệt với $p < 0,05$ tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Sang 2024 vừa thực hiện. Nhóm NNTT cho

thấy giá trị TCL không tăng hoặc tăng rất ít so với nhóm chứng với 2,29[1,15- 3,86] và trong nhóm nguyên nhân này thì nghiên cứu chúng tôi chia ra thành 2 nhóm nhỏ là BLTT và LST, kết quả cho thấy trung vị của BLTT là 1,97 [1,02 – 3,46] với khoảng tứ phân vị dao động gần và không cao hơn NNNB cho thấy ở nhóm nguyên nhân BLTT có sự ức chế sinh tiểu cầu tại tủy dẫn đến giảm tiểu cầu ở máu ngoại vi giảm. Tuy trong cùng BLTT thì ở những bệnh là bệnh lý ác tính sẽ có RtcPLT% chênh lệch với những bệnh do giảm sinh MTC hay LST đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm LST có trung vị 4,16 (2,14-7,14) ở nhóm này có khoảng tứ phân vị dao động ở mức bình thường đến mức tăng nhưng TC ở ngoại vi vẫn giảm, là do cơ chế loạn sinh tủy rất phức tạp và khó nhận định riêng lẻ nếu không kết hợp với đặc điểm lâm sàng và quan sát hình thái tế bào. So sánh với nghiên cứu khác trong nước và ngoài nước tại bảng 3 cho thấy giá trị của nghiên cứu chúng tôi có giá trị RtcPLT% ở mức tương đương với những nghiên cứu của tác giả Francesca Aquila và cs (2022), Jeon và cộng sự (2020) và Gleghorn và cs (2019). Tuy nhiên giá trị RtcPLT% nghiên cứu chúng tôi lại ở mức thấp hơn nghiên cứu của những tác giả Nguyễn Đắc Quỳnh Anh 2020, Nguyễn Thị Ngọc Sang 2024, Naz 2016 và Asghar năm 2023. Mặc dù có sự chênh lệch về giá trị TCL ở nghiên cứu chúng tôi 1 số nghiên cứu khác nhưng không thay đổi ý nghĩa sự chênh lệch giá trị RtcPLT% ở bệnh GTC do NNTT và NNNB. Thể hiện là tất cả các nghiên cứu đều cho ra kết quả là giá trị

RtcPLT% ở nhóm NNNB luôn cao hơn đáng kể so với nhóm tại tủy. Trong nghiên cứu chúng tôi trong nhóm NNTT được phân ra thành BLTT và kết quả cũng ghi nhận rằng sự khác biệt giá trị RtcPLT% giữa 3 nhóm BLTT, NNNB và LST có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, tương đương với nghiên cứu của Francesca Aquila và cs (2022) cũng có phân nhóm tương tự.

V. KẾT LUẬN

Giá trị TCL có sự thay đổi khác nhau giữa các nhóm trong nghiên cứu, với trung vị RtcPLT% ở nhóm chứng là 1,74 [1,29 – 2,86], nhóm NNTT là 2,29[1,15- 3,86] và NNNB 8,27 [6,03 – 11,06]. Cho thấy ở những bệnh GTC do nguyên nhân ngoại biên có giá trị TCL cao hơn những bệnh GTC do NNTT với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) và sự khác biệt giữa 3 nhóm nguyên nhân BLTT, NNNB và LST. Do đó, có thể sử dụng giá trị TCL để làm công cụ hỗ trợ trong việc chuẩn đoán nguyên nhân ban đầu ở bệnh nhân giảm tiểu cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Đắc Quỳnh Anh, Trần Hữu Chí, Dương Hải và cộng sự. Bước đầu đánh giá giá trị mảnh tiểu cầu chưa trưởng thành trên người bệnh giảm tiểu cầu do nguyên nhân ngoại biên và giảm tiểu cầu do bệnh lý tại tủy. Y Học Thành phố Hồ Chí Minh. 2019;23(6):127-132.
2. Nguyễn Thị Ngọc Sang. Xác định giá trị IPF (Immature platelet fraction) trong chẩn đoán và đánh giá đáp ứng điều trị Corticosteroid ở bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên

- phát mới chẩn đoán. Vol. Hội nghị Khoa học thường niên 2024
3. **Bat T, Leitman SF, Calvo KR, et al.** Measurement of the absolute immature platelet number reflects marrow production and is not impacted by platelet transfusion. *Transfusion*. Jun 2013;53(6):1201-4. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03918.x
 4. **McDonnell A, Bride KL, Lim D, et al.** Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: Differentiating from bone marrow failure and predicting bleeding risk. *Pediatr Blood Cancer*. Feb 2018;65(2)doi:10.1002/pbc.26812
 5. **Van De Wyngaert Z, Fournier E, Bera E, et al.** Immature platelet fraction (IPF): A reliable tool to predict peripheral thrombocytopenia. *Curr Res Transl Med*. Jan 2020;68(1): 37-42. doi:10.1016/j.retram.2019.04.002
 6. **Naz A, Mukry SN, Shaikh MR, et al.** Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic purpura. *Pak J Med Sci*. May-Jun 2016;32(3):575-9. doi:10.12669/pjms.323.9456
 7. **Jeon K, Kim M, Lee J, et al.** Immature platelet fraction: A useful marker for identifying the cause of thrombocytopenia and predicting platelet recovery. *Medicine (Baltimore)*. Feb 2020; 99 (7): e19096. doi: 10.1097/md. 0000000000019096
 10. **Asghar MB, Akhtar F, Mahmood A, et al.** Diagnostic Accuracy of Immature Platelet Fraction (IPF) to Differentiate Between Thrombocytopenia due to Peripheral Destruction versus Bone Marrow Failure. *J Coll Physicians Surg Pak*. Jul 2023;33(7): 760-764. doi:10.29271/jcpsp.2023.07.760
 9. **Francesca Aquila, Maurizio Fumi, Ylenia Pancione, et al.** Utility of reticulated platelets (RetPLTs) and their qualitative parameters on ADVIA2120i Siemens in the differential diagnosis of thrombocytopenia. Bologna, Italy - Volvo Congress Center or Online. 2022;
 10. **D.Gleghorn RN, G.Gibbs and et al; .** Evaluation of a New Reticulated Platelet Parameter Using an ADVIA 2120i. 2021;

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP NGƯỜI BỆNH U LYMPHO TẾ BÀO T Ở TRẺ EM CÓ NHIỄM EPSTEIN-BARR VIRUS

Phan Ngô Quang Thạch¹, Đặng Hoàng Thiên²,
Vanessa Dayton³, Huỳnh Nghĩa^{1,2}

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: U lympho tế bào T ở trẻ em có nhiễm Epstein-Barr virus (Systemic EBV positive T-cell lymphoma of childhood – S-EBV-TCL) là một bệnh lí tiến triển nhanh, xâm lấn nhiều hệ cơ quan, gây suy đa cơ quan, và có thể tử vong.

Mục tiêu nghiên cứu: Báo cáo một trường hợp người bệnh S-EBV-TCL được chẩn đoán, và điều trị tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Báo cáo ca. Chúng tôi chẩn đoán cho người bệnh dựa trên kết quả giải phẫu bệnh từ mẫu sinh thiết hạch, đánh giá giai đoạn bệnh và đáp ứng điều trị dựa trên PET-CT scan.

Kết quả nghiên cứu: Sau hai chu kì hoá trị liệu với phác đồ SMILE, người bệnh được đánh giá kháng trị. Chúng tôi chuyển đổi sang phác đồ ICE, và sau hai chu kì, người bệnh đạt lui bệnh một phần, giảm đáng kể kích thước và tín hiệu hấp thu FDG của các tổn thương ác tính xâm lấn đa cơ quan.

Kết luận: S-EBV-TCL là một bệnh lí hiếm gặp, nằm trong bối cảnh phức tạp của nhiễm EBV. Phác đồ điều trị hiện chưa được chuẩn hoá.

Từ khóa: Epstein-Barr virus, u lympho tế bào T, trẻ em

SUMMARY

SYSTEMIC EPSTEIN-BARR VIRUS POSITIVE T-CELL LYMPHOMA OF THE CHILDHOOD: A CASE REPORT

Background: S-EBV-TCL is a rapidly progressive disease, infiltrating many organs, leading to multiple end-organ dysfunction syndrome, and can be fatal.

Purpose: Reporting a S-EBV-TCL patient being diagnosed and treated at Blood Transfusion Hospital.

Materials and method: A case report. The diagnosis was based on the pathology examination of the lymph node, and PET-CT scan was used for staging and response assessment.

Results: After two cycles of SMILE regimen, the patient were refractory to the protocol. She was then treated with ICE regimen, and she achieved partial response, with significant recessive of the size and the FDG uptake of the neoplastic sites of multiple organs.

Conclusions: S-EBV-TCL is a rare disease, which is associated with the complex scenarios of EBV infection. There is no standard treatment protocol.

Keywords: Epstein-Barr virus, T-cell lymphoma, childhood

¹Đại học Y Dược TP.HCM

²Bệnh viện Truyền máu – Huyết học

³Hennepin Healthcare, Minneapolis, Minnesota, Hoa Kỳ

Chịu trách nhiệm chính: Phan Ngô Quang Thạch
SĐT: 0942630852

Email: quangthach911@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Epstein-Barr virus (EBV) là một loại virus herpes thường gặp, và nhiễm EBV chủ yếu ghi nhận ở trẻ rất nhỏ hoặc thanh thiếu niên với đường lây truyền là qua chất tiết ở hầu họng. Ở người lớn, hơn 90% trường hợp đã từng phơi nhiễm và có kháng thể chống lại EBV. Mặc dù về kinh điển, EBV tấn công vào tế bào biểu mô đường hầu họng và tế bào lympho B, một số hiếm trường hợp có rối loạn tăng sinh tế bào lympho T hoặc tế bào NK có nhiễm EBV được báo cáo.⁷ Vào năm 2022, Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization – WHO) đã cập nhật phân loại các bệnh lý tăng sinh tế bào lympho T và NK có nhiễm EBV ở trẻ em, bao gồm: hội chứng thực bào máu (hemaphagocytic lymphohistiocytosis - HLH) thứ phát sau EBV, nhóm bệnh lý EBV mạn tính hoạt hoá (chronic active Epstein-Barr virus – CAEBV), và u lympho tế bào T ở trẻ em có nhiễm EBV (S-EBV-TCL).^{1, 4} Đây là các bệnh lý rất hiếm gặp, có xu hướng tăng biểu hiện ở người châu Á (chủ yếu ở Nhật Bản, Đài Loan, Trung Quốc) và một số dân tộc ở Hoa Kỳ.

U lympho tế bào T ở trẻ em có nhiễm EBV là một bệnh lý đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng của các tế bào lympho T nhiễm EBV, với kiểu hình hoạt hoá tính gây độc tế bào. Bệnh có thể xuất hiện một thời gian ngắn sau nhiễm EBV cấp hoặc xuất hiện trong bối cảnh nhiễm EBV hoạt động mạn tính. Bệnh tiến triển nhanh, thường trong vài ngày đến vài tuần, gây suy đa cơ quan, nhiễm khuẩn huyết, và tử vong. HLH gần như xuất hiện trong bệnh cảnh này.⁴

Hiện nay chưa có một hướng dẫn điều trị chuẩn, chỉ có các trường hợp báo cáo ca trên y văn thế giới.⁹⁻¹¹ Do đó, chúng tôi báo cáo

một trường hợp S-EBV-TCL được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, để góp phần hiểu rõ thêm về diễn tiến và điều trị của người bệnh S-EBV-TCL.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Người bệnh nữ, 16 tuổi, đến khám tại bệnh viện Truyền máu Huyết học lần đầu vào năm 2021, vì sốt kéo dài. Tiền căn: cách nhập viện 3 năm, người bệnh được chẩn đoán viêm màng não chưa rõ tác nhân tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, điều trị với kháng sinh, với di chứng giảm thính lực và thị lực, nhưng các di chứng cải thiện sau 1 năm. Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, thăm khám lâm sàng ghi nhận hội chứng thiếu máu, lách to độ 3, bán manh thái dương hai bên, thị lực giảm, đồng tử hai bên 3 mm, phản xạ ánh sáng dương tính, không yếu liệt. Các xét nghiệm cận lâm sàng ghi nhận:

- Huyết đồ: nồng độ hemoglobin (Hgb) 8,9 g/dL, tiểu cầu (PLT) $70 \times 10^9/L$, bạch cầu (WBC) $3,7 \times 10^9/L$, bạch cầu hạt: $1,48 \times 10^9/L$, phết máu ngoại biên: tiểu cầu thấp, neutrophil 30%, lymphocyte 60%, monocyte 7%, eosinophil 3%.

- Đông máu: PT 15,1 giây, aPTT 30,3 giây, định lượng fibrinogen 2,43 g/l.

- Sinh hoá: tăng triglycerid (344,5 mg/dl), tăng ferritin (1.609 ng/ml), tăng β_2 -microglobulin (5,45 mg/l), các xét nghiệm sinh hoá thường quy khác chưa ghi nhận bất thường.

- Tuỷ đồ ghi nhận hiện diện chủ yếu lymphocyte nhỏ, nhân kéo dài, lympho tập trung đám, bên cạnh có một số tế bào có kích thước lớn 18-22 micrometres, kèm khoảng 1% histiocyte thực bào hồng cầu trưởng thành.

- Dấu ấn miễn dịch bằng phương pháp tế bào dòng chảy ghi nhận quần thể lympho

trưởng thành chiếm khoảng 53% tủy (T helper/T cytotoxic khoảng 9/1) có kiểu hình CD45^{Bright}CD34⁻HLA.DR[±] CD2⁺CD3⁺cyCD3⁺CD5⁺CD7⁺CD4⁺CD8[±]CD16⁻CD57⁺CD56⁻CD38[±].

- Sinh thiết tủy: mật độ tế bào tủy 100%. Hiện diện khá nhiều tế bào dạng lympho nhỏ và một số tế bào kích thước lớn, có 1-2 nhân, hạt nhân rõ, bào tương rộng, ái kiềm, nhuộm hoá mô miễn dịch ghi nhận CD3 (-), CD20 (-), PAX5 (-), CD45 (-), CD30 (+), CD15 (-), ALK (-), CD43 (-), CD2 (+), CD5 (-), CD7 (+), CD4 (-), CD8 (-), CD56 (+), CD68 (-), CISH-EBER (+).

- Định lượng EBV-DNA: 2.635 bản sao/ml.

- Siêu âm phần mềm: chưa ghi nhận hạch cổ, nách, bẹn. Siêu âm bụng: gan to (đường kính 15 cm), lách to (đường kính 17 cm).

- Chọc dò dịch não tủy: chưa ghi nhận bất thường.

Người bệnh thoả 5 yếu tố trên 9 tiêu chuẩn theo Hiệp hội thực bào máu năm 1994 (HLH-94): huyết đồ giảm 2 dòng tế bào máu, triglycerid tăng ≥ 3 mmol/l, ferritin ≥ 500 μ g/l, hình ảnh thực bào máu trong tủy xương, và lách to. Tại thời điểm này, chúng tôi chẩn đoán người bệnh mắc bệnh HLH thứ phát sau nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá tế bào T/NK hệ thống (CAEBV T/NK cell, systemic form), trên nền di chứng viêm màng não. Phác đồ được lựa chọn là HLH-94 (Dexamethasone, Etoposide, Cyclosporin A và tiêm kênh tủy với hoá chất). Ở các thời điểm đánh giá, người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn và điều trị giai đoạn duy trì ở phòng khám.

Đến tháng 11 năm 2023, người bệnh than đau lưng, yếu, dị cảm hai chân tăng dần kèm

sốt 1 – 2 lần trong ngày. Các xét nghiệm cận lâm sàng ghi nhận:

- Huyết đồ: Hgb 8,0 g/dL, PLT 75 x 10⁹/L, WBC 3,45 x 10⁹/L, bạch cầu hạt 0,96 x 10⁹/L

- Đông máu: PT 15 giây, aPTT 29 giây, fibrinogen 2,25 g/L

- Sinh hoá: tăng ferritin (2.074,22 ng/ml), triglycerid chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường.

- Tủy đồ và sinh thiết tủy: chưa ghi nhận bất thường.

- Sinh thiết hạch: Hạch mắt cấu trúc, còn hiện diện vài nang lympho thứ phát, tăng sản vùng T, tăng sản xoang kèm quần thể tế bào kích thước lớn, nhân tròn, hơi tăng sắc, bào tương rộng bắt màu hồng. Có hiện tượng thực bào. Nhuộm hoá mô miễn dịch trên quần thể tế bào lớn không điển hình: CD3 (-), CD20 (-), CD56 (+), CISH-EBER (+), CD2 (+), CD4 (+), CD5 (-), CD7 (-), CD8 (-), TIA1 (+), Granzyme B (+), Perforin (+), CD30 (+).

- Dấu ấn miễn dịch của dịch não tủy: quần thể lympho T trưởng thành chiếm 78% (T helper/T cytotoxic khoảng 4/1), có kiểu hình:

CD45^{Bright}CD2⁺CD5⁺CD1a⁻CD7[±]CD3⁺cyCD3⁺CD4[±]CD8[±].

- Định lượng EBV: 62.653 bản sao/ml

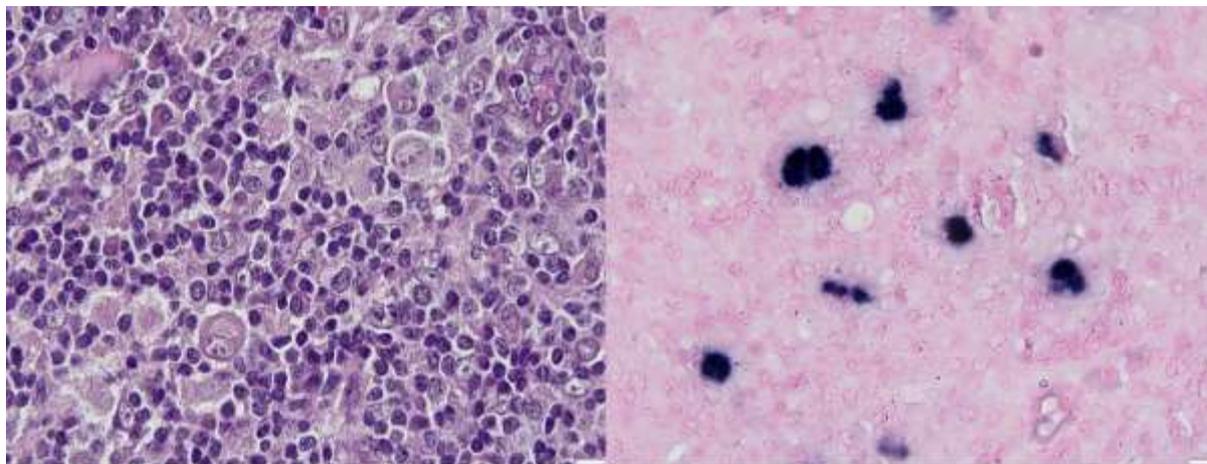
- MRI sọ não: dày màng cứng 2 bên, phải nhiều hơn trái, nghi xâm lấn. Tổn thương chất trắng ở 2 bán cầu đại não, tổn thương bản sọ chẩm phải, thành hóc mắt phải nghi xâm lấn.

- PET-CT scan: nhiều hạch dọc cơ ức đòn chũm hai bên và hố thượng đòn trái, hạch hố nách trái, hạch rốn phổi 2 bên và hạch ổ bụng, tăng hoạt động chuyển hoá, với maxSUV 6,0 – 9,1. Các tổn thương tăng chuyển hoá ở các cơ quan: tổn thương dạng nốt rải rác hai phổi với maxSUV 3,5, dày

khu trú màng phổi hai bên với maxSUV 8,1, lách to với maxSUV 8,3, nốt đồng đậm độ gan hạ phân thùy IV với maxSUV 2,4, tổn thương nhu mô hai thận với maxSUV 12,2, tổn thương nhiều xương với maxSUV 12,2. Nghi ngờ bệnh cảnh lymphoma.

Chúng tôi chẩn đoán người bệnh mắc bệnh u lympho tế bào T ở trẻ em có nhiễm EBV (S-EBV-TCL), giai đoạn IV theo Ann Arbor, xâm lấn đa cơ quan. Chúng tôi tiến

hành điều trị với hoá trị liệu phác đồ SMILE (Methotrexate, Ifosfamide, L-asparaginase, Etoposide, Dexamethasone) và tiêm kênh tuỷ với Depomedrol, Methotrexate và Aracytine. Sau 2 chu kì SMILE, chúng tôi tiến hành đánh giá đáp ứng điều trị với PET-CTscan, và kết quả ghi nhận tổn thương phổi, màng phổi, nhu mô hai thận và xương tăng lên về hoạt động chuyển hoá, chỉ ra rằng bệnh tiến triển.



Hình 11. Sinh thiết hạch của người bệnh lúc chẩn đoán

(Trái: Nhuộm Hematoxylin-Eosin x 100, Phải: nhuộm EBER)

Chúng tôi tiếp tục thay đổi điều trị với phác đồ ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide). Người bệnh được chụp PET-CT scan đánh giá đáp ứng sau 2 chu kì ICE, và kết quả ghi nhận các tổn thương đáp ứng điều trị: hạch cổ, màng phổi, phổi, lách, thận, xương, đánh giá đạt đáp ứng một phần (partial response – PR) theo tiêu chuẩn Lugano. Hiện người bệnh đang được tiếp tục điều trị phác đồ ICE.

III. BÀN LUẬN

S-EBV-TCL là một bệnh lí hiếm gặp, nhưng tiến triển nhanh, đe dọa tính mạng do tổn thương đa cơ quan. S-EBV-TCL có thể bắt nguồn từ tình trạng nhiễm EBV nguyên

phát với ưu thế tế bào lympho T CD8⁺, hoặc nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá (CAEBV). Bệnh lí này thường gặp ở dân số người châu Á, chủ yếu ở Trung Quốc và Đài Loan. Một số ít trường hợp lâm sàng được báo cáo tại các nước Trung và Nam Mỹ.⁴

Trong ca lâm sàng trên, người bệnh biểu hiện khởi đầu với HLH thứ phát sau EBV. Phân loại bệnh lí ác tính huyết học của Tổ chức Y tế Thế giới và các báo cáo ca lâm sàng ghi nhận HLH gần như hiện diện trong bệnh lí S-EBV-TCL.^{1, 3, 8} Các trường hợp HLH kèm tăng nồng độ EBV trong máu có biểu hiện lâm sàng đa dạng: (i) HLH gia đình có liên quan đến EBV, trong đó nhiễm EBV sẽ là yếu tố khởi phát bệnh trên một người

bệnh có các bất thường gen nhất định (ví dụ: bệnh tăng lympho liên quan nhiễm sắc thể X – XLP); (ii) HLH thứ phát sau EBV không kèm bệnh ác tính (iii) HLH thứ phát sau bệnh lí ác tính với biểu hiện lâm sàng của nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá tế bào T/NK hệ thống (CAEBV T/NK cell, systemic form) (iv) HLH thứ phát sau bệnh lí ác tính với biểu hiện lâm sàng của u lympho tế bào T/NK có nhiễm EBV (ví dụ: S-EBV-TCL).

Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, các trường hợp nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá tế bào T/NK hệ thống thường có hình ảnh các tế bào lympho không có sự thay đổi về hình thái gợi ý bệnh lí ác tính. Kiểu hình miễn dịch của các tế bào nhiễm EBV thường là tế bào lympho T trong 59% trường hợp, ngoài ra tế bào NK trong 41%, hỗn hợp giữa tế bào T và NK trong 4%, và tế bào lympho B trong 2% trường hợp. Tế bào lympho T trong nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá tế bào T/NK hệ thống thường có CD4⁺, hiếm khi CD8⁺.⁴ Đây là điểm khác biệt với thể bệnh S-EBV-TCL với đa số có lympho T CD8⁺.^{2, 4} Điều này cũng được ghi nhận trong trường hợp lâm sàng của chúng tôi. Tại thời điểm năm 2021, bên cạnh thoả các tiêu chuẩn chẩn đoán của HLH, người bệnh không ghi nhận hạch ngoại vi trên hình ảnh học, dấu ấn miễn dịch ghi nhận tăng quần thể lympho T trưởng thành, trong đó quần thể lympho T CD4⁺ chiếm ưu thế (T helper/T cytotoxic khoảng 9/1). Về tiên lượng, thời gian sống toàn bộ 5 năm ở người bệnh tăng sinh quần thể lympho T là 59%, trong đó các trường hợp khởi phát bệnh lúc > 8 tuổi, và rối loạn chức năng gan là các yếu tố tiên lượng xấu.⁴ Về điều trị, người bệnh nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá tế bào T/NK hệ thống có biểu hiện lâm sàng của HLH cần được điều trị các phác đồ liên quan HLH, và theo dõi sau đó. Nếu triệu

chứng của HLH kéo dài < 3 tháng (sốt, vã mồ hôi đêm, sụt cân, tăng men gan, tăng ferritin), không có đột biến gen, không tái hoạt HLH, không có bệnh lí u lympho hoặc bệnh bạch cầu đi kèm, và người bệnh đạt lui bệnh sau điều trị theo các phác đồ liên quan HLH (ví dụ: HLH-94) thì có thể theo dõi sát tình trạng người bệnh cho đến khi bệnh tiến triển. Nếu triệu chứng của HLH kéo dài trên 3 tháng, cần điều trị với các phác đồ hoá trị liệu với các phác đồ điều trị u lympho tế bào T (ví dụ: CHOP, DA-EPOCH) kết hợp ghép tế bào gốc đồng loài.⁶ Người bệnh trong ca lâm sàng trên đạt lui bệnh hoàn toàn sau phác đồ HLH-94 và duy trì đáp ứng trong vòng 2 năm, nên vẫn được theo dõi. Tuy nhiên, người bệnh nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá tế bào T/NK hệ thống có nguy cơ tiến triển thành bệnh lí ác tính như S-EBV-TCL.

Sau 2 năm theo dõi, người bệnh tiến triển với các triệu chứng thần kinh. Kết quả sinh thiết hạch ghi nhận hạch mất cấu trúc, tăng quần thể tế bào lympho kích thước lớn, hình thái không điển hình. Theo y văn, tế bào lympho trong S-EBV-TCL có hình thái tế bào rất đa dạng, từ những tế bào kích thước nhỏ (thường gặp hơn) đến những tế bào dạng lympho kích thước lớn không điển hình, nhân không đều và tăng sắc.⁴ Về kiểu hình miễn dịch, các tế bào ác tính sẽ có CD2⁺CD3⁺CD56⁻TIA⁺ và nhuộm CISH-EBER (+). Đa số trường hợp nếu bệnh khởi đầu từ nhiễm EBV nguyên phát cấp tính thì tế bào ác tính biểu hiện CD8⁺, còn nếu bệnh tiến triển từ nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá thì có thể có CD4⁺. Một số hiếm trường hợp ghi nhận cả CD4⁺ và CD8⁺.⁴ Trường hợp của chúng tôi tế bào u kích thước lớn biểu hiện CD4⁺ phù hợp với bệnh tiến triển từ nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá trước đó. Về đánh giá giai đoạn, PET-CT scan ghi nhận xâm lấn

đa cơ quan: hạch, phổi, màng phổi, gan, lách, thận, và xương, và tình trạng này thường gặp trong bệnh cảnh S-EBV-TCL. MRI sọ não cũng ghi nhận hình ảnh xâm lấn thần kinh trung ương. Theo phân loại Ann Arbor, người bệnh được đánh giá ở giai đoạn 4. Nếu không được điều trị kịp thời, người bệnh sẽ tiến triển suy đa cơ quan và có thể tử vong.

Về điều trị, vì S-EBV-TCL là bệnh lý hiếm gặp, nên không có phác đồ điều trị chuẩn. Các chứng cứ hiện tại chủ yếu ở mức độ báo cáo ca. Tác giả Yoshida và cộng sự⁵ đã mô tả một trường hợp người bệnh nam, 13 tuổi, biểu hiện lâm sàng với hạch cổ to, gan lách to, được chẩn đoán S-EBV-TCL tiến triển sau nhiễm EBV mạn tính hoạt hoá và điều trị với phác đồ SMILE (Dexamethasone, Methotrexate, Ifosfamide, L-asparaginase, Etoposide) kết hợp với ghép tế bào gốc nửa thuận hợp. Sau điều trị, nồng độ EBV âm tính, giảm kích thước khối u đáng kể. Tác giả Nagaham và cộng sự¹¹ đã mô tả một trường hợp người bệnh nữ, 2 tuổi, được chẩn đoán S-EBV-TCL, điều trị với phác đồ ICE (Ifosfamide – Carboplatin – Etoposide) 4 chu kỳ. Sau 4 chu kỳ hoá trị liệu, người bệnh ghi nhận giảm tất cả các tổn thương xâm lấn đa cơ quan trước đó. Sau 4 tháng kể từ khi khởi động hoá trị liệu, người bệnh trên được ghép tế bào gốc từ người cho cùng huyết thống phù hợp kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen – HLA), điều kiện hoá với phác đồ gồm TBI – Etoposide – Cyclophosphamide, và dự phòng bệnh mảnh ghép chống kí chủ với cyclosporin và methotrexate. Kết quả ghi nhận người bệnh duy trì lui bệnh sau ghép tế bào gốc trong 6,5 năm. Các phác đồ hoá trị liệu khác cũng được ghi nhận (CHOP; Etoposide phối hợp cyclosporin A; DA-EPOCH), và đều phối hợp với ghép tế bào

gốc tạo máu. Tuy nhiên, kết quả của các phác đồ này không cải thiện đáng kể tình trạng người bệnh. Người bệnh của chúng tôi hiện đang được điều trị với phác đồ ICE, và kết quả sau 2 chu kỳ, các tổn thương giảm đáng kể, và đánh giá lui bệnh một phần sau 2 chu kỳ. Chúng tôi sẽ tiếp tục điều trị hoá trị liệu ICE đủ 4 chu kỳ, đánh giá đáp ứng sau điều trị, và phối hợp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

IV. KẾT LUẬN

S-EBV-TCL là một bệnh lý hiếm gặp, nằm trong bối cảnh phức tạp của nhiễm EBV và các biến chứng đi kèm. Phác đồ điều trị hiện chưa được chuẩn hoá, và các báo cáo ca lâm sàng ghi nhận thành công lẫn thất bại với một số phác đồ điều trị nhất định. Nhân một trường hợp được chẩn đoán S-EBV-TCL, chúng tôi hi vọng có thể cung cấp thêm các dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng và diễn tiến đáp ứng của người bệnh, góp phần giúp tối ưu hơn mô hình chẩn đoán và điều trị trên đối tượng đặc biệt này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **R. Alaggio, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;1720-1748
2. **N. K. El-Mallawany, et al.** Haemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus: a complex relationship with diverse origins, expression and outcomes. *Br J Haematol*. 2022;31-44
3. **W. Y. Kim, et al.** Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr*. 2019;71
4. **S. H. Swerdlow, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification

- of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;2375-2390
5. **M. Yoshida, et al.** Successful treatment of systemic EBV positive T-cell lymphoma of childhood using the SMILE regimen. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018;121-124
 6. **C. M. Bollard, et al.** How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease. *Blood*. 2018;2899-2905
 7. **J. I. Cohen.** Epstein-Barr Virus Infections, Including Infectious Mononucleosis. In J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo and J. L. Jameson, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw-Hill Education; 2022.
 8. **A. Glover, et al.** From pathobiology to targeted treatment in Epstein Barr virus related T cell and Natural Killer cell lymphoproliferative diseases. *Annals of Lymphoma*. 2021
 9. **C. Hwang, et al.** Systemic EBV-Positive T-cell Lymphoma of Childhood: A Case Report and Comprehensive Literature Review. *American Journal of Clinical Pathology*. 2023;S68-S69
 10. **J. Li, et al.** Successful treatment of systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood using the ruxolitinib combined with L-DEP regimen chemotherapy followed by haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*. 2023;2955-2957
 11. **J. Nagahama, et al.** Systemic Epstein–Barr virus-positive T-cell lymphoma of childhood treated with the ICE regimen and allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*. 2023;e30041

NGHIÊN CỨU CÁC CHỈ SỐ NLR, PLR VÀ PNR TRONG ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG VIÊM Ở BỆNH NHÂN LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

Nguyễn Đắc Duy Nghiêm¹, Hoàng Thị Anh Thu¹,
Lê Phan Minh Triết¹, Hà Nữ Thùy Dương¹, Hồ Trần Phương¹

TÓM TẮT.

Lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT) là bệnh lý tự miễn gây viêm hệ thống mạn tính và ảnh hưởng đến chức năng của nhiều cơ quan, hậu quả của rối loạn dung thứ miễn dịch trong đáp ứng của cơ thể với chính kháng nguyên bản thân. Trong LBĐHT, tỷ lệ bạch cầu hạt trung tính/bạch cầu lympho (NLR) và tỷ lệ giữa tiểu cầu/bạch cầu lympho (PLR) thường cao hơn, trong khi đó tỷ lệ tiểu cầu/bạch cầu hạt trung tính (PNR) thấp hơn người bình thường, những chỉ số này có liên quan đáng kể đến mức độ tiến triển của bệnh và là chỉ số sinh học giúp theo dõi hoạt động của bệnh. Vì vậy nghiên cứu được thực hiện nhằm mục đích tìm hiểu sự thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành trên 82 bệnh nhân LBĐHT mới được chẩn đoán tại Khoa Nội tổng hợp – Nội tiết – Cơ xương khớp và nhóm chứng gồm 95 người khỏe mạnh đến khám sức khỏe tại bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 06/2022 đến tháng 03/2024. **Kết quả:** Chỉ số NLR, PLR ở bệnh nhân LBĐHT cao hơn, trong khi đó PNR thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với

nhóm chứng ($p < 0,05$). Dựa trên đường cong ROC, điểm cắt tốt nhất của NLR, PLR và PNR trong dự báo bệnh LBĐHT là 1,7, 111,9 và 68,9. Chỉ số NLR tương quan thuận mức độ mạnh với PLR ($r = 0,619$, $p < 0,001$) và số lượng bạch cầu chung ($r = 0,521$, $p < 0,001$), PNR tương quan nghịch mức độ mạnh với NLR ($r = -0,512$, $p < 0,001$) và số lượng bạch cầu chung ($r = -0,663$, $p < 0,001$).

Từ khóa: Lupus ban đỏ hệ thống, NLR, PLR, PNR.

SUMMARY

RESEARCH OF NLR, PLR AND PNR INDICATORS IN ASSESSING INFLAMMATORY STATUS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic inflammatory autoimmune disease and has various clinical manifestations affecting organ systems, consequences of immune tolerance disorders in the body's response to self-antigens. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in SLE are often higher, however platelet-to-neutrophil ratio (PNR) is lower than in the normal population, which is significantly related to disease progression and is an indicator of monitoring disease activity. Therefore, the study was conducted with the aim of understanding the change of some hematological indexes in patients with SLE. **Materials and method:** The study

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đắc Duy
Nghiêm

SĐT: 0968336407

Email: nddnghiem@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 19/9/2024

was conducted on 82 patients with newly diagnosed SLE at the Department of General Internal Medicine - Endocrinology - Musculoskeletal and a control group of 95 healthy people who came to the hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy from June 2022 to March 2024. **Results:** NLR and PLR indexes in patients with SLE were higher and PNR was lower with statistical significance compared to the control group ($p < 0.05$). Based on the ROC curve, the best cutoff points of NLR, PLR and PNR in predicting SLE are 1.7, 111.9 and 68.9. NLR index strongly positively correlated with PLR ($r = 0.619$, $p < 0.001$) and white blood cell count ($r = 0.521$, $p < 0.001$), PNR strongly negatively correlated with NLR ($r = -0.512$, $p < 0.001$) and white blood cell count ($r = -0.663$, $p < 0.001$).

Từ khóa: Systemic lupus erythematosus, NLR, PLR, PNR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

LBĐHT là một bệnh lý tự miễn mạn tính với các biểu hiện đa dạng như phát ban, loét niêm mạc, viêm thận và viêm thanh mạc. Mặc dù cho đến nay vẫn chưa phát hiện được nguyên nhân cụ thể của bệnh lý này, nhưng các yếu tố về gene, môi trường và hormon được xem là có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh lý này [1]. Sự phản ứng quá mức không giới hạn của hệ thống miễn dịch có thể dẫn đến tăng tạo các tự kháng thể dẫn đến sự lắng đọng của các phức hợp kháng nguyên-kháng thể và tăng sản xuất các cytokin viêm. Tình trạng viêm mạn tính đặc trưng có tất cả bệnh lý tự miễn trong đó có bệnh LPBĐHT [2]. Hiện nay vẫn chưa có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh LBĐHT, chẩn đoán bệnh hiện này dựa trên tiêu chí của The Systemic Lupus

International Collaborating Clinics (SLICC) bao gồm 11 tiêu chí lâm sàng và 6 tiêu chí miễn dịch. Bệnh nhân được chẩn đoán LBĐHT khi thỏa mãn ≥ 4 tiêu chí, trong đó có ít nhất 1 tiêu chí lâm sàng và 1 tiêu chí cận lâm sàng [3]. Thiếu máu tan máu tự miễn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu chính là những biến đổi huyết học nằm trong 11 tiêu chí lâm sàng giúp khẳng định chẩn đoán.

Hiện nay có nhiều marker chỉ điểm tình trạng viêm như protein phản ứng C (C reactive protein, CRP), procalcitonin, tốc độ lắng máu (erythrocyte rate sedimentation, ERS), fibrinogen, interferon (INF) và interleukin 6 (IL6). Quá trình viêm hệ thống liên quan đến sự thay đổi về thành phần và chất lượng các loại tế bào trong máu ngoại vi như tăng bạch cầu hạt trung tính, giảm tế bào lymphocyte, tăng số lượng tiểu cầu và thiếu máu bình sắc [4]. Những nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ bạch cầu hạt trung tính/bạch cầu lympho (NLR), tỷ lệ tiểu cầu/bạch cầu lympho (PLR) và tỷ lệ tiểu cầu/bạch cầu hạt trung tính (PNR) là những chỉ điểm đơn giản giúp đánh giá tình trạng viêm hệ thống trong một số bệnh như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp và viêm da cơ [5], [6], [7]. Hơn nữa một số nghiên cứu còn cho thấy NLR, PLR và PNR còn là những chỉ điểm viêm giúp đánh giá tình trạng viêm ở bệnh LBĐHT [7], [8], [9]. NLR và PLR được xem như là chỉ số giúp tiên tượng bệnh và đánh giá thời gian sống toàn bộ ở một số bệnh lý ác tính; ngoài ra hai chỉ số trên còn liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở nhiều bệnh lý mạn tính như tăng huyết áp, suy tim, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, hội chứng động mạch vành cấp và đái tháo đường típ 2 [9].

Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với hai mục tiêu nghiên cứu là tìm hiểu sự thay đổi một số chỉ số huyết học và mối liên quan của chúng đến đánh giá tình trạng viêm trên bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 82 bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống mới được chẩn đoán tại khoa Nội tổng hợp – Nội tiết – Cơ xương khớp theo tiêu chuẩn SLICC 2012 (the Systemic Lupus International Collaborating Clinics) [3]. Loại trừ các đối tượng mắc các bệnh lý tự miễn khác, bệnh lý huyết học, bệnh ác tính, bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, ức chế miễn dịch, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu. Nhóm chứng gồm 95 người khỏe mạnh đến khám sức khỏe tại bệnh viện

Trường Đại học Y Dược Huế trong khoảng thời gian từ 06/2022 đến 03/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu: thuận tiện.

Đối tượng nghiên cứu sau khi được chọn vào mỗi nhóm sẽ được tiến hành lấy máu làm xét nghiệm. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi được thực hiện trên máy Sysmex XN550 tại Bộ môn Huyết học. Các biến số nghiên cứu bao gồm giới, tuổi, số lượng bạch cầu chung (White blood cells, WBC), bạch cầu hạt trung tính – NEU (Neutrophils), bạch cầu lymphocyte (LYM), tiểu cầu (PLT), NLR, PLR và PNR.

Xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0, tính giá trị trung bình, tỷ lệ phần trăm, so sánh giữa các nhóm với ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, giá trị dự báo của một biến được đánh giá dựa trên phân tích đường cong Receiver Operating Characteristic (ROC).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố theo giới của đối tượng nghiên cứu

Giới \ Nhóm	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	P
Nam	4 (4,9%)	14 (14,7%)	0,044
Nữ	78 (95,1%)	81 (85,3%)	
Tổng	82 (100,0%)	95 (100,0%)	

Nhận xét: Tỷ lệ nữ/nam trong nhóm bệnh là 19,5/1 trong khi đó nhóm chứng khoảng 6/1, sự khác biệt về giới tính có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu ($p = 0,044$).

3.1.2. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

	Nhóm bệnh	Nhóm chứng
Tuổi trung bình	$34,9 \pm 13,6$	$43,2 \pm 10,1$

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là $34,9 \pm 13,6$ và $43,2 \pm 10,1$.

3.2. Các đặc điểm sinh học của nhóm nghiên cứu

3.2.1. Số lượng các dòng tế bào máu ngoại vi

Bảng 3. Số lượng các dòng tế bào máu ngoại vi của mẫu nghiên cứu

	Nhóm bệnh (n = 82)	Nhóm chứng (n = 95)	p
Hồng cầu (10 ¹² /L)	4,2 ± 0,6	4,6 ± 0,5	< 0,001
Hemoglobin (g/L)	120 ± 17,2	132,7 ± 13,3	< 0,001
WBC (10 ⁹ /L)	7,6 ± 3,1	6,7 ± 1,6	0,021
NEU (10 ⁹ /L)	5,0 ± 2,8	3,7 ± 1,2	< 0,001
LYM (10 ⁹ /L)	2,1 ± 0,9	2,5 ± 0,6	0,001
PLT (10 ⁹ /L)	260,6 ± 69,6	261,4 ± 53,8	0,931

Nhận xét: Ở nhóm bệnh có số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, LYM thấp hơn, trong khi đó WBC và NEU cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p < 0,05). Ngược lại PLT ở 2 nhóm chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

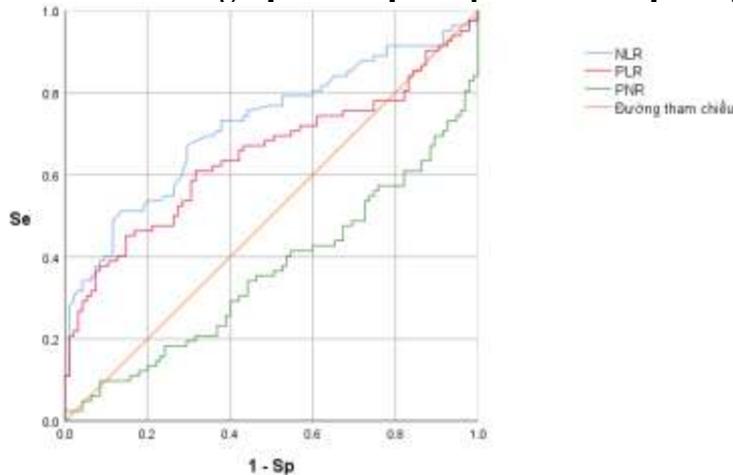
3.2.2. Chỉ số NLR, PLR và PNR ở nhóm nghiên cứu

Bảng 4. Chỉ số NLR và PLR ở nhóm nghiên cứu

	Nhóm bệnh (n = 82)	Nhóm chứng (n = 95)	p
NLR	2,8 ± 2,3	1,5 ± 0,7	< 0,001
PLR	145,0 ± 77,1	108,2 ± 31,0	< 0,001
PNR	65,6 ± 35,1	77,7 ± 27,9	0,012

Nhận xét: Cả hai chỉ số NLR và PLR ở nhóm bệnh cao hơn, trong khi đó PNR thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p < 0,05).

3.3. Chỉ số NLR và PLR trong dự đoán bệnh lupus ban đỏ hệ thống



	AUC*	Điểm cắt	Độ nhạy (Se)	Độ đặc hiệu (Sp)	95% CI	p
NLR	0,721	1,7	0,671	0,705	0,644-0,798	<0,001
PLR	0,648	111,9	0,634	0,621	0,563-0,732	0,001
PNR	0,362	68,9	0,415	0,432	0,279-0,445	0,002

Biểu đồ 1. Đường cong ROC của NLR, PLR và PNR trong dự đoán bệnh LBDHT

* Area under the curve: diện tích dưới đường cong

Nhận xét: Cả ba chỉ số NLR, PLR và PNR đều có khả năng dự đoán bệnh LBDHT với điểm cắt lần lượt là 1,7; 111,9 và 68,9.

3.4. Tương quan giữa các chỉ số huyết học ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống

Bảng 5. Tương quan giữa một số chỉ số huyết học ở nhóm bệnh

Chỉ số	NLR		PLR		PNR		Hb		WBC	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
NLR	-		0,619	<0,001	-0,512	<0,001	-0,122	0,274	0,521	<0,001
PLR	0,619	<0,001	-		0,107	0,338	-0,204	0,066	-0,087	0,437
PNR	-0,512	<0,001	0,107	0,338	-		-0,054	0,627	-0,663	<0,001
Hb	-0,122	0,274	-0,204	0,066	-0,054	0,627	-		0,112	0,274
WBC	0,521	<0,001	-0,087	0,437	-0,663	<0,001	0,112	0,274	-	

Nhận xét: Chỉ số NLR tương quan thuận mức độ mạnh với PLR và WBC. Trong khi đó chỉ số PNR tương quan nghịch với NLR và WBC.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về giới của các nhóm nghiên cứu

Trong kết quả trình bày tại bảng 1 nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ nữ/nam trong nhóm bệnh là 19,5/1 trong khi đó nhóm chứng khoảng 6/1, sự khác biệt về giới tính có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu ($p = 0,044$). Kết quả này phù hợp về mặt dịch tễ học khi mà tỷ lệ mắc bệnh LBDHT ở nữ cao hơn so với nam giới, thường là 8/1 [10]. Kết quả này cũng tương đồng với tác giả Nguyễn Hữu Trường (2017) khi nghiên cứu trên 128 bệnh nhân LBDHT cho thấy tỷ lệ nữ/nam = 13,2/1 [11], Wengen Li và cộng sự (2021), Hyoun-Ah Kim và cộng sự (2017), Yunxiu Wu và cộng sự (2016) cho thấy tỷ lệ nữ/nam ở nhóm bệnh LBDHT lần lượt là 6,8/1 ($n = 186$) [12], 12,3 ($n = 120$) [4], 5,1 ($n = 116$) [9]. Sự khác biệt về tỷ lệ nữ/nam giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về chủng tộc (Việt Nam, Trung Quốc, Hàn Quốc).

4.1.2. Đặc điểm về tuổi của các nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân LPBDHT trong nghiên cứu của chúng tôi là $34,9 \pm 13,6$ tuổi (bảng 2). Độ tuổi nghiên cứu này phù hợp với dịch tễ của bệnh lý LPBDHT ở Việt Nam khi tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở lứa tuổi từ 20 – 40 tuổi [10]. Nghiên cứu của Nguyễn Hữu Trường (2017) trên đối tượng bệnh nhân LBDHT có tuổi trung bình tương nghiên cứu chúng tôi là $31,1 \pm 9,46$ [11]. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy độ tuổi phát hiện bệnh LBDHT tương tự như ở Việt Nam; cụ thể Hyoun-Ah Kim và cộng sự (2017) là $32,6 \pm 12,0$ [4], Yunxiu Wu và cộng sự (2016) là 27 tuổi [9].

4.2. Đặc điểm sinh học của nhóm nghiên cứu

Trong bảng 3, sự khác biệt PLT ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Bên cạnh đó WBC, NEU ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$), ngược lại số lượng LYM ở nhóm bệnh LBDHT thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p = 0,007$). Có thể giải thích là bởi vì LBDHT đặc trưng bởi sự hoạt hóa tế bào B đa dòng, sự sản xuất quá mức các cytokin và các immunoglobulin; chính các cytokin kích thích tủy xương tăng sinh và biệt hóa dòng bạch cầu đặc biệt là NEU và dòng tiểu cầu [9]. Nghiên cứu trên 154 bệnh nhân LBDHT của Baodong Qin và cộng sự (2016) tại khoa Khớp học, bệnh viện Changzheng (Thượng Hải, Trung Quốc) có

kết quả tương tự chúng tôi khi số lượng NEU cao hơn; trong khi đó số lượng LYM thấp hơn ở nhóm bệnh so với nhóm chứng ($p < 0,01$) [8]. Nghiên cứu của Yunxiu Wu và cộng sự (2016) trên 116 bệnh nhân LBDHT cho thấy ngược lại khi WBC, NEU, LYM và PLT ở nhóm chứng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,001$) [9]. Nghiên cứu của Hoàng Thị Hà và cộng sự (2021) trên 82 bệnh nhân LBDHT có mang thai (nhóm 1), 40 bệnh nhân LBDHT không mang thai (nhóm 2) và 30 thai phụ khỏe mạnh (nhóm 3) cho NEU và LYM của nhóm 3 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 1 và nhóm 2; PLT khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm ($p = 0,204$) [13]. Nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Cũng theo nghiên cứu của Hoàng Thị Hà và cộng sự ở trên cho kết quả nhóm 1 và nhóm 2 có nồng độ hemoglobin thấp hơn so với nhóm 3 ($p < 0,05$) [13]. Cơ chế viêm mạn tính gây ức chế sắt trong quá trình tạo máu kết hợp với khả năng hình thành tự kháng thể gây tan máu tự miễn ở bệnh nhân LBDHT làm cho số lượng hồng cầu và nồng độ huyết sắc tố thấp hơn so với người bình thường.

Kết quả trình bày trong bảng 4 cho thấy chỉ số NLR, PLR ở nhóm bệnh lần lượt là $2,8 \pm 2,3$; $145,0 \pm 77,1$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng $1,5 \pm 0,7$ và $108,2 \pm 31,0$ ($p < 0,001$), tuy nhiên chỉ số PNR ở nhóm bệnh nhân LBDHT $65,6 \pm 35,1$ thấp hơn so với nhóm chứng là $77,7 \pm 27,9$ ($p = 0,012$). Một số nghiên cứu trên thế giới có kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, cụ thể nghiên cứu của Wafaa M và cộng sự (2020) trên 120 bệnh nhân LBDHT (60 bệnh nhân có biểu hiện viêm thận và 60

bệnh nhân không có viêm thận) cho thấy chỉ số NLR ở nhóm bệnh ($3,16 (2,05 - 5,05)$) cao hơn nhóm chứng ($1,21 (0,90 - 1,31)$) ($p < 0,001$); đồng thời chỉ số này ở bệnh nhân có biểu hiện viêm thận là $4,27 \pm 1,74$ cao hơn nhóm bệnh nhân không có tổn thương thận $2,86 \pm 1,54$ [14]. Kết quả nghiên cứu của Peng Liu và cộng sự (2020) cho thấy ở những bệnh nhân viêm thận lupus không có nhiễm trùng thì các chỉ số NLR, PLR cao hơn, trong khi đó PNR thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (PNR: $(42,9 (28,0-75,0)$ so với $68,5 \pm 25,9$, $p = 0,002$). Một phân tích của Paromita Nath và cộng sự (2023) trên 31 bệnh nhân LBDHT gồm 24 trẻ bệnh đang hoạt động (điểm SLEDAI-2K ≥ 6) và 7 trẻ bệnh không hoạt động (điểm SLEDAI-2K < 6) cho kết quả chỉ số NLR, PLR ở nhóm hoạt động lần lượt là $4,68 \pm 2,44$ và $125,91 \pm 41,29$ cao hơn nhóm không hoạt động $2,94 \pm 2,10$ ($p = 0,0002$); $65,45 \pm 18,0$ ($p = 0,008$) [15].

Quá trình viêm mạn tính khởi phát do môi trường và các yếu tố về gene là biểu hiện chung trong hầu hết các bệnh lý tự miễn, trong đó có LBDHT. Hệ thống miễn dịch ở những bệnh nhân LBDHT được kích hoạt bất thường bởi các tự kháng nguyên làm lắng đọng các phức hợp miễn dịch, hoạt hóa ổ thể và gây viêm mạn tính. Quá trình viêm luôn đi kèm với giải phóng nhiều cytokin và chemokin, gây kích hoạt bạch cầu, tuy nhiên phần trăm các loại bạch cầu có xu hướng tăng NEU là giảm LYM gây tăng chỉ số NLR. Đáng chú ý là chỉ số NLR có độ tin cậy và độ ổn định cao hơn các thông số riêng lẻ khác trong xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, bởi vì những chỉ số này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tình trạng mất nước, dư nước và sự khác biệt trong quá trình xử lý mẫu máu [16]. Nghiên

cứ của Mona M. (2020) trên 120 bệnh nhân LBDHT (gồm 28 bệnh nhân không hoạt động (nhóm 1), 12 bệnh đang hoạt động (nhóm 2), 80 bệnh có viêm thận (nhóm 3)) và nhóm chứng gồm 40 người, kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm 2 có chỉ số NLR là $10,54 \pm 1,81$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 1 ($2,02 \pm 0,93$, $p = 0,01$), nhóm 3 ($6,88 \pm 2,90$, $p = 0,01$) và nhóm chứng ($2,14 \pm 1,77$, $p = 0,02$); đồng thời chỉ số PLR ở nhóm 2 là $411,57 \pm 69,41$ cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 1 ($178,92 \pm 19,85$, $p = 0,01$), nhóm 3 ($281,98 \pm 20,18$, $p = 0,01$) và nhóm 2 ($134,22 \pm 51,67$, $p = 0,05$) [17].

4.3. Chỉ số NLR, PLR và PNR trong dự đoán bệnh lupus ban đỏ hệ thống

Kết quả trong biểu đồ 1, chỉ số NLR, PLR và PNR có khả năng dự đoán bệnh LBDHT với điểm cắt lần lượt là 1,7 (AUC: 0,721, Se: 67,1%, Sp: 70,5%, 95% CI = 0,644 – 0,798), 111,9 (AUC: 0,648, Se: 63,4%, Sp: 62,1%, 95%CI = 0,563 – 0,732), 68,9 (AUC: 0,362, Se: 41,5%, Sp: 43,2%, 95%CI: 0,279 – 0,445). Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với Qin và cộng sự (2016), các tác giả phân tích với kết quả điểm cắt dự đoán bệnh LBDHT là 2,06 (Se = 74,7%, Sp = 77,5%, AUC = 0,828, 95%CI = 0,781 – 0,875); điểm cắt NLR trong dự đoán viêm thận lupus là 2,66 (Se = 70,7%, Sp = 63,6%, AUC = 0,715, 95%CI = 0,616 – 0,787); tuy nhiên không có giá trị điểm cắt nào của chỉ số PLR dự đoán viêm thận lupus [8]. Nghiên cứu của Yunxiu Wu và cộng sự (2016) cho kết quả điểm cắt của NLR và PLR trong dự báo bệnh LBDHT cao hơn nghiên cứu của chúng tôi với giá trị lần lượt là 2,26 (Se = 75%, Sp = 50%, AUC = 0,640, 95%CI = 0,54 – 0,74) và 203,85 (Se = 42,3%, Sp = 83,9%, AUC = 0,613, 95%CI =

0,51 – 0,72) [9]. Phân tích dữ liệu ước tính trên đường cong ROC trong nghiên cứu của Mona M. và cộng sự (2020) để dự đoán bệnh LBDHT hoạt động thì NLR và PLR có điểm cắt lần lượt là 3,8 (Se = 98%, Sp = 58%, 95%CI = 0,542 – 0,875, $p = 0,024$) và 190,5 (Se = 90%, Sp = 58%, 95%CI = 0,614 – 0,911, $p = 0,005$); ngoài ra kết quả nghiên cứu còn phân tích hai chỉ số trên trong dự đoán tổn thương thận ở bệnh LBDHT với điểm cắt lần lượt là 2,83 (Se = 83,3%, Sp = 87,5%, 95%CI = 0,594 – 0,901, $p = 0,007$) và 111,3 (Se = 88,9%, Sp = 50%) [17]. Một nghiên cứu khác của Ayna và cộng sự (2017) cho thấy điểm cắt của NLR trong dự đoán viêm thận lupus là 1,93 (Se = 83%, Sp = 54%, AUC = 0,76, 95%CI = 0,66 – 0,85) [18]. Nghiên cứu của Peng Liu và cộng sự (2020) cho thấy điểm cắt của các chỉ số NLR, PLR và PNR trong dự đoán viêm thận lupus không có nhiễm trùng lần lượt là 3,43; 143,43; 41,29, đồng thời điểm cắt trong dự đoán viêm thận lupus có nhiễm trùng là 4,02, 208,04 và 28,26 [7].

4.4. Tương quan giữa các chỉ số huyết học ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số NLR tương quan thuận mức độ mạnh với PLR ($r = 0,619$, $p < 0,001$) và WBC ($r = 0,521$, $p < 0,001$), ngược lại PNR tương quan nghịch mức độ mạnh với NLR ($r = -0,512$, $p < 0,001$) và WBC ($r = -0,663$, $p < 0,001$) (bảng 5). Kết quả này đúng với bối cảnh trong đáp ứng viêm của bệnh LBDHT thường gây tăng WBC trong đó ưu thế NEU và PLT. Kết quả nghiên cứu trên khá tương đồng với nghiên cứu của Yunxiu Wu và cộng sự (2016) khi cho biết NLR có mối tương quan thuận với PLR ($r = 0,584$, $p < 0,001$), WBC ($r = 0,488$, $p < 0,001$), NEU ($r = 0,708$, $p < 0,001$), high-sensitivity CRP ($r = 0,356$, p

< 0,001) nhưng lại tương quan nghịch với LYM ($r = -0,447$, $p < 0,001$), C3 ($r = -0,218$, $p = 0,027$) và C4 ($r = -0,211$, $p = 0,033$) [9]. Nghiên cứu của Wengen Li và cộng sự (2021) thấy sự tương quan thuận của NLR với viêm thanh mạc ($r = 0,153$, $p = 0,037$), C3 ($r = 0,152$, $p = 0,038$) và C4 ($r = 0,177$, $p = 0,016$); PLR có tương quan thuận với ban ở da ($r = 0,227$, $p = 0,002$), viêm khớp ($r = 0,290$, $p < 0,001$), kháng thể anti-Sm ($r = 0,20$, $p = 0,006$) và tốc độ lắng máu ($r = 0,159$, $p = 0,03$) [12]. Tác giả Mona M. và cộng sự (2020) thì không cho thấy có mối tương quan giữa NLR với C3, C4 nhưng lại có sự tương quan thuận với ure máu ($r = 0,44$, $p = 0,004$) và creatinin ($r = 0,32$, $p < 0,001$); PLR có tương quan nghịch với C4 ($r = -0,48$, $p = 0,02$) [17].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi rút một số kết luận sau:

- Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có chỉ số NEU, NLR và PLR cao hơn, trong khi đó PNR, hồng cầu, LYM và Hb thấp hơn so với nhóm chứng.

- Điểm cắt của 3 chỉ số trên trong dự đoán bệnh LBDHT lần lượt là 1,7; 111,9 và 68,9.

- Chỉ số NLR và PNR có thể là marker hữu ích trong đánh giá tình trạng viêm trên bệnh nhân LBDHT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rigante D, Mazzoni MB, Esposito S.** The cryptic interplay between systemic lupus erythematosus and infections. *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):96–102.
2. **Goodnow CC.** Multistep Pathogenesis of Autoimmune Disease. *Cell.* 2007 Jul 13;130(1):25–35.
3. **Subramanian Shankar, Ma Abhishek Pathak.** Redefining Lupus in 2012. Chapter 99.6.2012 SLICC SLE Criteria. *Rheum Tutor.*
4. **Kim HA, Jung JY, Suh CH.** Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017 Nov 1;36(11):2479–85.
5. **Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al.** The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016 Sep 1;30(5):597–601.
6. **Yang W, Wang X, Zhang W, Ying H, Xu Y, Zhang J, et al.** Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis. *Clin Chim Acta.* 2017 Feb 1;465:11–6.
7. **Liu P, Li P, Peng Z, Xiang Y, Xia C, Wu J, et al.** Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-neutrophil ratio, and neutrophil-to-monocyte ratio in lupus nephritis. *Lupus.* 2020 Aug 1;29(9):1031–9.
8. **Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al.** Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol.* 2016 May 3;26(3):372–6.
9. **Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int*

- Immunopharmacol. 2016 Jul 1;36:94–9.
10. **Đào Thị Vân Khánh, Lê Thị Hồng Vân.** Viêm khớp dạng thấp, Bệnh học Nội khoa. Huế: NXB Đại học Huế. 2018. p677-684.
 11. **Nguyễn Hữu Trường.** Nghiên cứu mối tương quan giữa mức độ hoạt động của bệnh với một số tự kháng thể trong lupus ban đỏ hệ thống [Luận án Tiến sĩ]. Hà Nội: Trường Đại học Y Hà Nội. 2017.
 12. **Li W, Liu S, Chen C, Han Y.** Neutrophil-to-lymphocyte ratios and platelet-to-lymphocyte ratios in juvenile systemic lupus erythematosus: correlation with disease manifestations. *Ann Palliat Med.* 2021 Sep 1;10(9):9406–14.
 13. **Hoàng Thị Hà, Nguyễn Hữu Trường, Trần Thị Kiều My.** Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân lupus mang thai tại bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2020-2021. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021; (2): 81-87.
 14. **Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, EL-Badawy MA.** Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: Relation with disease activity and lupus nephritis. *Reumatol Clin.* 2020 Jul 1;16(4):255–61.
 15. **Nath P, Raychaudhuri D, Kisku HS, Bankura B, Datta K, Nandy M, et al.** Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to Lymphocyte Ratio Predicts the Disease Activity in Patients with Paediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;
 16. **Wang L, Wang C, Jia X, Yang M, Yu J.** Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Clinics.* 2020;75.
 17. **Mona M. Solimana, Yasmine S. Makaremb AAEW, Khairallaha MKA.** Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as noninvasive predictors for renal involvement. *Egypt J Intern Med.* 2020;34.
 18. **Ayna AB, Ermurat S, Coşkun BN, Harman H, Pehlivan Y.** Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume as Inflammatory Indicators in Systemic Lupus Erythematosus Nephritis. *Arch Rheumatol.* 2016;32(1):21–5.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ BIỂU HIỆN CỦA CD81 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ TẤN CÔNG Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỬY TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Lê Lan Anh^{1,2}, Đỗ Thị Vinh An²,
Nguyễn Tuấn Tùng², Phạm Quang Vinh¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: Mô tả mức độ biểu hiện CD81 ở bệnh nhân lơ xê mi (LXM) cấp dòng tủy và mối liên quan của nó với đáp ứng điều trị bằng phác đồ tấn công.

Đối tượng và phương pháp: Mô tả loạt ca bệnh trên 110 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được chẩn đoán mới tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6/2021 đến 6/2023. Bệnh nhân được phân tích dấu ấn miễn dịch CD81 bằng xét nghiệm flow cytometry tại thời điểm mới chẩn đoán, sau đó bệnh nhân được điều trị phác đồ tấn công, đánh giá kết quả điều trị sau 28 ngày.

Kết quả: Đa số bệnh nhân có tuổi trên 50 với 59,1%, tuổi trung bình là 50,1, thấp nhất 17 tuổi, cao nhất 83 tuổi, nam nhiều hơn nữ (57,3% so với 42,7%). Thể lâm sàng chủ yếu là M4 với 30,9%. Bệnh nhân đa số có CD81 dương tính với 61,8% với giá trị trung bình là 30,4%. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn ở nhóm CD81- cao nhất với 74,2%, thấp nhất là nhóm CD81++ 25,0%. Tỷ lệ tử vong trong giai đoạn cảm ứng cao nhất ở nhóm CD81++ (41,7%).

Kết luận: CD81 có mức độ biểu hiện cao ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy, và có mối liên quan đến đáp ứng điều trị của bệnh nhân

Từ khóa: lơ xê mi cấp dòng tủy, CD81, đáp ứng điều trị.

SUMMARY

INITIAL ASSESSMENT OF CD81 EXPRESSION AND ITS RELATIONSHIP WITH INITIAL TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AT BACH MAI HOSPITAL

Background: To investigate CD81 expression level in acute myeloid leukemia (AML) patients and its association with initial treatment response.

Populations and Methods: A case series report on 110 AML patients newly diagnosed at the Hematology and Transfusion Center of Bach Mai Hospital from June 2021 to June 2023. At the time of diagnosis, the CD81 expression level was analyzed by flow cytometry. The patient was treated with an attack regimen, treatment results were evaluated after 28 days.

Results: The majority of patients were over 50 years old, with 59.1%, the average age was 50.1 years old; the lowest was 17 years old, the highest was 83 years old, and there were more men than women (57.3% compared to 42.7%). The main clinical form was M4, with 30,9%. Most patients had CD81 positive with 61.8%; the average value was 30.4%. The complete

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Lê Lan Anh

SĐT: 0363253983

Email: lananhc@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 08/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

remission rate in the CD81- group was highest at 74.2%, followed by the CD81+ group with 31.4% and the CD81++ group with 25.0%. The mortality rate during the induction period was highest in the CD81++ group with 34.8%.

Conclusion: CD81 high expression in AML patients was associated with initial treatment response.

Keywords: Acute myeloid leukemia, CD81, initial treatment response.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CD81 là một protein bề mặt tế bào thuộc họ Tetraspanin, là một protein xuyên màng bề mặt tế bào. Biểu hiện của CD81 trong các khối u ác tính ở người đã được chứng minh là thúc đẩy sự phát triển và di căn của khối u, cho nên CD81 được coi là một đích tiềm năng trong điều trị ung thư.^{1,2} Trong bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy, theo Boyer và cộng sự (2016), mức độ biểu hiện CD81 trên 20% cho thấy tiên lượng xấu đáng kể với thời gian sống thêm toàn bộ ngắn.³ CD81 cũng cho thấy có vai trò tiềm năng như một dấu ấn tiên lượng cho lơ xê mi cấp dòng tủy với đáp ứng lâm sàng chỉ đạt được 12% ở nhóm CD81 dương tính so với 24% ở nhóm âm tính.⁴ CD81 là một kháng nguyên đặc trưng của dòng lympho, tuy nhiên lại được ghi nhận với tỷ lệ cao ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy (từ 60-80%) và CD81 còn được coi là yếu tố tiên lượng xấu trong điều trị bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy.⁵ Chính vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu mô tả mức độ biểu hiện CD81 ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và đánh giá mối liên quan của nó với đáp ứng điều trị bước đầu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 110 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6/2021 đến 6/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Bệnh nhân được chẩn đoán LXM cấp dòng tủy khi có biểu hiện

+ Lâm sàng: Hội chứng thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng, thâm nhiễm, biểu hiện toàn thân của bệnh lý ác tính như mệt mỏi, gầy sút, suy sụp nhanh.

+ Xét nghiệm tủy đồ thấy tỷ lệ tế bào non ác tính (blast) $\geq 20\%$ các tế bào có nhân trong tủy xương. 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.⁶ Xếp loại lơ xê mi cấp dòng tủy theo phân loại FAB 1986 có bổ sung phương pháp miễn dịch học.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân LXM cấp dòng tủy mới được chẩn đoán.

- Được thực hiện xét nghiệm phân loại miễn dịch flow cytometry trên mẫu dịch tủy xương.

- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân được chẩn đoán LXM cấp dòng tủy thể tiền tủy bào (M3).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh

2.2.2. 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:

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

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)³; d: sai số tương đối ($=0,1$)

Kết quả tính cỡ mẫu là $n= 81$ bệnh nhân.

Thực tế, nghiên cứu mô tả mức độ biểu hiện CD81 ở 110 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy. Có 78 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn và hoàn thành đủ phác đồ điều trị được đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm ngày 28 sau khi nhận hóa trị tấn công.

2.2.3. Quy trình kỹ 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 công thức nhiễm sắc thể trên mẫu dịch tủy xương thực hiện bằng phương pháp nhuộm băng G 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 $<20\%$, dương tính khi giá trị $\geq 20\%$.

Điều trị: phác đồ 3+7 đối với người bệnh dưới 60 tuổi, hoặc phác đồ 2+5 đối với người bệnh trên 60 tuổi

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 cấp dòng tủy, theo phân loại FAB 1986 kết hợp dấu ấn miễn dịch.

- Đặc điểm xét nghiệm tế bào máu ngoại vi: nồng độ huyết sắc tố, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu.

- Đặc điểm di truyền: công thức nhiễm sắc thể dịch tủy xương; phân loại tiên lượng dựa vào đặc điểm nhiễm sắc thể và gen.

- Tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện CD81: CD81- khi tỷ lệ $<20\%$, CD81+ khi tỷ lệ từ 20-50%, CD81++ khi tỷ lệ từ 50% trở lên.

- Đánh giá đáp ứng điều trị sau điều trị tấn công 28 ngày: lui bệnh hoàn toàn, lui bệnh không hoàn toàn, không lui bệnh, tử vong.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Sử dụng test thống kê Chi-bình phương, giá trị $p<0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội, số 927/GCN-HĐĐĐNCYSH- ĐHYHN.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 110 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn. Kết quả như sau:

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=110)

Đặc điểm		n	%
Tuổi	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$, min-max)	50,1 \pm 16,8 (17-83)	
	10-19	2	1,8
	20-39	29	26,4
	40-59	38	34,5
	≥ 60	41	37,3
Giới	Nam	63	57,3
	Nữ	47	42,7
Thể lâm sàng	M0	14	12,7
	M1	15	13,6
	M2	25	22,7
	M4	34	30,9
	M5	18	16,4
	M6	2	1,8
	M7	2	1,8

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có tuổi trên 50 với 59,1%, tuổi trung bình là 50,1, thấp nhất 17 tuổi, cao nhất 83 tuổi. Bệnh nhân nam nhiều hơn nữ (57,3% so với 42,7%). Thể lâm sàng chủ yếu là M4 với 30,9%, chỉ có 2 bệnh nhân thể M6 và M7.

Bảng 3.2. Mức độ biểu hiện dấu ấn CD81 ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=110)

CD81	n	%
CD81-	42	38,2
CD81+	47	42,7
CD81++	21	19,1
Tổng số	110	100
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$, min-max)	30,4 \pm 22,4 (0,3-98,3)	

Nhận xét: Bệnh nhân đa số có CD81 dương tính với 61,8%, giá trị trung bình là 30,4%, thấp nhất là 0,3%, cao nhất là 98,3%.

Bảng 3.3. Đặc điểm xét nghiệm huyết đồ theo biểu hiện CD81 (n=110)

Đặc điểm xét nghiệm	CD81- (n=42)	CD81+ (n=47)	CD81++ (n=21)	p
Nồng độ huyết sắc tố (Hb, g/l)	87,4 \pm 18,4	79,3 \pm 16,8	81,1 \pm 12,1	0,016
Số lượng bạch cầu máu (BC, G/L)	34,2 \pm 65,2	56,7 \pm 68,8	78,5 \pm 115,5	>0,05
Số lượng tiểu cầu máu (TC, G/L)	104,7 \pm 107,2	82,2 \pm 77,5	72,8 \pm 40,2	>0,05

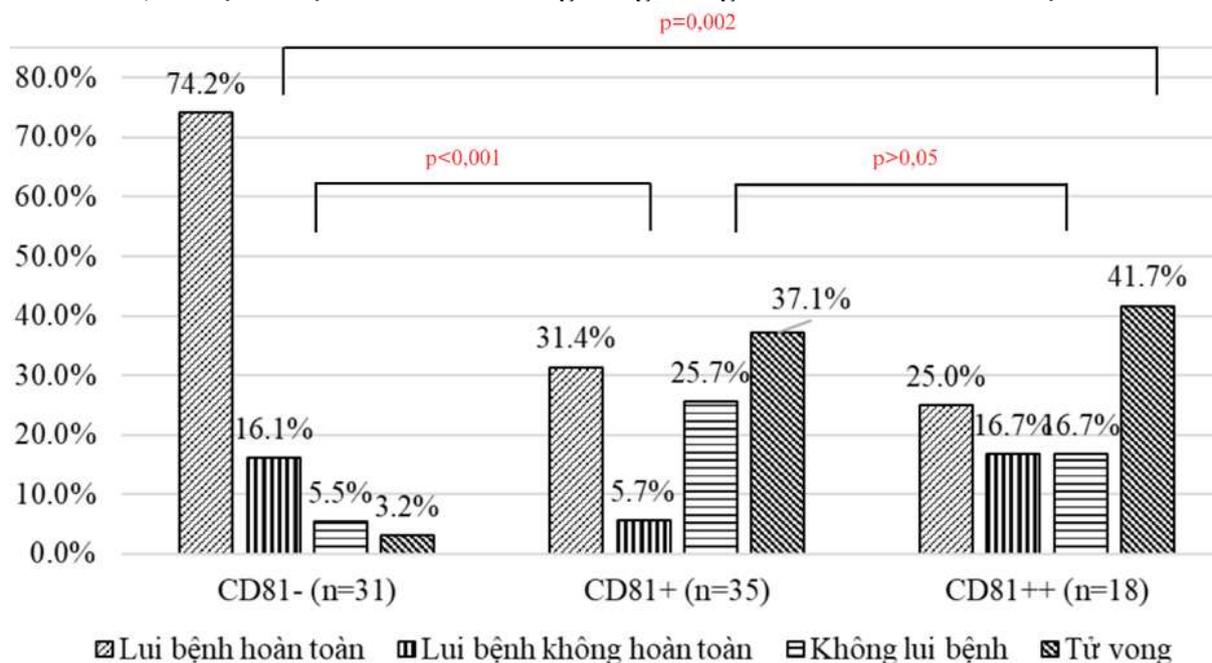
Nhận xét: Nồng độ huyết sắc tố của nhóm CD81- cao hơn so với nhóm CD81+ và CD81++, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Số lượng bạch cầu máu của nhóm CD81- thấp hơn nhóm CD81+ và CD81++.

Bảng 3.4. Đặc điểm công thức nhiễm sắc thể, nguy cơ di truyền theo biểu hiện CD81 (n=110)

Đặc điểm		CD81- (n=42) (a)		CD81+ (n=47) (b)		CD81++ (n=21) (c)		p
		n	%	n	%	n	%	
Công thức nhiễm sắc thể	Bình thường	26	61,9	22	46,8	8	38,1	p _{ab} =0,4 p _{ac} =0,3 p _{bc} =0,9
	Đột biến số lượng	1	2,4	5	10,6	2	9,5	
	Đột biến cấu trúc	4	9,5	5	10,6	2	9,5	
	Đột biến cấu trúc và số lượng	4	9,5	8	17,0	4	19,0	
	Không phân bào	7	16,7	7	14,9	5	23,8	
Nguy cơ di truyền	Thấp	3	7,1	6	12,8	1	4,8	p _{ab} =0,07 p _{ac} =0,9 p _{bc} =0,3
	Trung bình	33	78,6	26	55,3	16	76,2	
	Cao	6	14,3	15	31,9	4	19,0	

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân được xếp loại nguy cơ trung bình. Nhóm bệnh nhân có biểu hiện CD81 có tỷ lệ đột biến cấu trúc và số lượng nhiễm sắc thể cao (gần 20%).

Trong số 110 bệnh nhân nghiên cứu, có 78 bệnh nhân được điều trị hoá chất theo phác đồ tiêu chuẩn, còn lại 32 bệnh nhân đã tử vong trong thời gian chờ chẩn đoán xác định.



Biểu đồ 3.1. Kết quả điều trị sau 1 tháng theo biểu hiện CD81 (n=78)

Nhận xét: Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn ở nhóm CD81- cao nhất với 74,2%, thấp nhất ở nhóm CD81++ với 25,0%. Tỷ lệ tử vong trong giai đoạn điều trị tấn công cao nhất ở nhóm CD81++ (41,7%).

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu, có 110 bệnh nhân lơ xê mi (LXM) cấp dòng tủy thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn. Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy, đa số bệnh nhân có tuổi cao, trên 50

tuổi, tương tự như các nghiên cứu khác về LXM cấp dòng tủy tại Việt Nam như Trần Thị Phương Túy (2013). Đánh giá về mức độ biểu hiện của CD81 ở bảng 3.2, kết quả chỉ ra rằng, 61,8% trường hợp có CD81 dương tính, trong đó phần lớn bệnh nhân có tỉ lệ dương tính ở mức độ trung bình (20-50%). Theo Boyer (2016), CD81 là một dấu ấn có tỉ lệ xuất hiện cao ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy với 69%.³ CD81 được cho rằng có vai trò liên quan đến tín hiệu BCR trong tế bào B, tương tác tế bào B-T và liên quan đến chức năng thụ thể xâm nhập. Gần đây, theo Vences-Catalan và cộng sự, CD81 có vai trò chi phối trong di căn và điều hòa miễn dịch của ung thư.⁷ Chính vì vậy, theo các tác giả, CD81 có mức độ biểu hiện cao trong bệnh LXM cấp dòng tủy với tỉ lệ dao động trung bình từ 60-80%.³ Kết quả của chúng tôi là phù hợp với các tác giả.

Bệnh LXM cấp gây ra bởi sự tăng sinh dòng blast trong tủy xương và máu ngoại vi, lẫn át các dòng tế bào máu bình thường khác, dẫn đến biểu hiện thiếu máu, xuất huyết do giảm tiểu cầu trên lâm sàng. Ở trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ huyết sắc tố của nhóm CD81- cao hơn so với nhóm CD81+ và CD81++ (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$); và số lượng tiểu cầu trung bình của nhóm CD81- cao hơn so với nhóm CD81+ và CD81++ trong khi số lượng bạch cầu máu ngoại vi của nhóm CD81- thấp hơn nhóm CD81+ và CD81++. Về đặc điểm tổn thương di truyền, bệnh nhân có gặp các bất thường về đột biến cấu trúc hoặc số lượng, hoặc phối hợp cả hai. Nhóm bệnh nhân có CD81++ có tỉ lệ đột biến cấu trúc và số lượng nhiễm sắc thể cao (gần 20%). Nhưng nhìn chung, phần lớn bệnh nhân có công thức nhiễm sắc thể bình thường và được xếp loại tiên lượng nhóm nguy cơ trung bình.

Thực tế, các đột biến nhiễm sắc thể trong bệnh LXM cấp thường là đột biến phát sinh trong đời sống, nhiều bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể ở mức độ nhỏ khó phát hiện được bằng phương pháp nhuộm băng G thông thường; một số tồn tại ở dạng khảm. Những khó khăn này dẫn đến làm giảm tỷ lệ phát hiện bất thường trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong thời gian nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 78 trường hợp hoàn thành phác đồ điều trị tấn công, 32 bệnh nhân còn lại đã tử vong trong thời gian chờ chẩn đoán xác định. Trong số 32 bệnh nhân đã tử vong này, có 11/32 (34,4%) bệnh nhân không có biểu hiện CD81 trên bề mặt tế bào blast. Các bệnh nhân được điều trị theo phác đồ tiêu chuẩn và được đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm 28 ngày sau điều trị hoá chất. Biểu đồ 3.1 cho thấy, tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn ở nhóm CD81- cao nhất với 74,2%, tiếp theo là nhóm CD81+ 31,4%, thấp nhất ở nhóm CD81++ với 25,0%. Tỷ lệ không lui bệnh thấp nhất ở nhóm CD81- với 5,5%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm CD81+ và CD81++ lần lượt là 25,7% và 16,7%. Gonzales và cộng sự trong một nghiên cứu in vivo và in vitro đã nhận thấy tỷ lệ kháng với Daunorubicin và cytarabin ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có CD81 dương tính lên tới 30-40%.⁹ Theo tác giả, biểu hiện quá mức của CD81 làm tăng độ bám dính và di chuyển của tế bào blast, làm tăng sự xâm lấn của khối u trong máu ngoại vi, tủy xương và lách ở chuột, do đó liên quan đến tiên lượng sống kém. Nghiên cứu của tác giả Hussein (2021) nhận thấy 50% (15/30) số bệnh nhân có biểu hiện CD81 dương tính trong nghiên cứu này đạt được lui bệnh hoàn toàn, trong khi 43% (13/30) không đáp ứng với điều trị. Nghiên cứu của Elshoura (2018) chỉ ra 12% bệnh nhân đáp

ứng điều trị sau 1 tháng ở nhóm CD81+ so với tỉ lệ này ở nhóm CD81- là 24%.⁴ Tỉ lệ tử vong trong giai đoạn cảm ứng trong nghiên cứu của chúng tôi cao nhất ở nhóm CD81++ (41,7%). Trong nghiên cứu của Ola Hasen năm 2021, nhận thấy 8 bệnh nhân (26,6%) dương tính CD81 đã chết, trong khi 2 bệnh nhân (6,7%) với CD81 âm tính đã chết trong quá trình điều trị hóa chất.⁸ Trước nay, việc tiên lượng bệnh LXM cấp dòng tủy thường dựa vào đặc điểm di truyền bao gồm đặc điểm công thức nhiễm sắc thể hay gen; tuy nhiên những bất thường về kiểu hình miễn dịch, ví dụ như biểu hiện của CD81 cũng có thể là một đặc điểm bổ sung cho việc tiên lượng điều trị.

V. KẾT LUẬN

CD81 có mức độ biểu hiện cao ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và có thể được gợi ý như đặc điểm bổ sung cho việc tiên lượng điều trị của bệnh nhân, bên cạnh phân loại tiên lượng di truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vences-Catalán F, Rajapaksa R, Kuo CC, et al.** Targeting the tetraspanin CD81 reduces cancer invasion and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(24). doi:10.1073/pnas.2018961118.
2. **Bailly C, Thuru X.** Targeting of Tetraspanin CD81 with Monoclonal Antibodies and Small Molecules to Combat Cancers and Viral Diseases. *Cancers (Basel).* 2023;15(7). doi:10.3390/cancers15072186.
3. **Boyer T, Guihard S, Roumier C, et al.** Tetraspanin CD81 is an adverse prognostic marker in acute myeloid leukemia. *Oncotarget.* 2016;7(38):62377. doi:10.18632/oncotarget.11481.
4. **Elshoura OA, Elkholy RA, Selim AE, Sabry NM.** Prognostic significance of tetraspanin (CD81) expression in patients with acute myeloid leukemia. *The Egyptian Journal of Haematology.* 2018;43(4):151-157.
5. **Trần Thị Phương Túy, Nguyễn Duy Thăng, Nguyễn Văn Trách, 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):138-143.
6. **Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh.** Lơ xê mi cấp. Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu, tập 1. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2019:248-272.
7. **Vences-Catalán F, Rajapaksa R, Srivastava MK, et al.** Tetraspanin CD81 promotes tumor growth and metastasis by modulating the functions of T regulatory and myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.* 2015;75(21):4517-4526. doi:10.1158/0008-5472.Can-15-1021.
8. **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): 384-389. doi:10.21608/ZUMJ.2020.43038.1946.
9. **Gonzales F, Boyer T, Peyrouze P, et al.** Targeting aberrant expression of CD81 impacts cell adhesion and migration, drug resistance and prognosis of acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130:2675. doi:10.1182/blood.V130.Supp_1.2675.2675.

MỨC ĐỘ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA MỘT SỐ CHỦNG VI KHUẨN GÂY NHIỄM KHUẨN HUYẾT Ở BỆNH NHI LƠ XÊ MI CẤP TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2021 – 2023

Mai Lan¹, Lê Khánh Quỳnh¹, Hoàng Thị Hồng²,
Trần Quỳnh Mai¹, Nguyễn Thị Hương Giang¹,
Dương Thị Hưng¹, Lê Thị Nguyệt¹, Dương Thu Hằng¹

TÓM TẮT.

Nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp là biến chứng thường gặp và là một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ tử vong. **Mục tiêu:** Phân tích mô hình và mức độ kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 399 chủng vi khuẩn được phân lập từ bệnh phẩm cấy máu của 375 bệnh nhi lơ xê mi cấp điều trị tại khoa Bệnh máu trẻ em, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023. **Kết quả:** Trong 399 chủng vi khuẩn được nghiên cứu, vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 73,7%. Các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết thường gặp nhất theo thứ tự lần lượt là P.aeruginosa, E.coli, K.pneumoniae và S.aureus. Các chủng P.aeruginosa còn khá nhạy cảm với các kháng sinh thông dụng, E.coli còn khá nhạy cảm với Amikacin và các Carbapenem,

K.pneumoniae kháng với hầu hết các loại kháng sinh với tỷ lệ cao. Không có chủng vi khuẩn nào kháng Colistin. Trong các chủng S.aureus phân lập được, tỷ lệ MRSA chiếm 73,3%. Không có chủng MRSA và MSSA nào kháng Vancomycin. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu cung cấp cơ sở cho các bác sĩ lâm sàng về việc sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm cho các bệnh nhi lơ xê mi cấp được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết khi chưa có kháng sinh đồ.

Từ khóa: bệnh nhi lơ xê mi cấp, nhiễm khuẩn huyết, kháng sinh đồ

SUMMARY

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIAL STRAINS CAUSING SEPSIS IN PEDIATRIC ACUTE LEUKEMIA PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2021 TO 2023

Sepsis in pediatric acute leukemia patients is a common complication and one of the causes of increased mortality. **Objective:** The study aims to analysis the pattern and antibiotic resistance levels of bacteria causing sepsis in pediatric acute leukemia patients at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2021 to 2023. **Subjects and Methods:** A retrospective, cross-sectional study was conducted on 399 bacterial strains isolated from blood cultures of

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Khánh Quỳnh

SĐT: 0971757296

Email: lekhanhquynh.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

375 pediatric acute leukemia patients treated at the Pediatric Hematology Department of the National Institute of Hematology and Blood Transfusion during the 2021–2023 period. **Results:** Among the 399 bacterial strains studied, gram-negative bacteria accounted for the highest proportion at 73.7%. The most common bacteria causing sepsis, in order, were *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, and *S.aureus*. *P.aeruginosa* strains remained relatively sensitive to commonly used antibiotics, while *E.coli* was still quite sensitive to Amikacin and Carbapenems. *K.pneumoniae* showed high resistance to most antibiotics. No bacterial strain was resistant to Colistin. Among the isolated *S.aureus* strains, 73.3% were Methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA). No MRSA or Methicillin-sensitive *S.aureus* (MSSA) strains were resistant to Vancomycin. **Conclusion:** The study results provide a basis for clinicians to make empirical antibiotic treatment decisions for pediatric acute leukemia patients diagnosed with sepsis when antibiotic susceptibility results are not yet available.

Keywords: Pediatric acute leukemia, sepsis, antibiotic susceptibility.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp là bệnh lý ung thư phổ biến nhất, chiếm khoảng 35% trong số các bệnh lý ác tính ở trẻ em. Nhiễm khuẩn huyết là biến chứng hay gặp, nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong cao nhất ở các bệnh nhi lơ xê mi cấp¹. Những tiến bộ trong việc điều trị hóa chất và sử dụng kháng sinh dự phòng ở những bệnh nhi lơ xê mi cấp có nguy cơ cao nhiễm khuẩn huyết đã làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh và cải thiện tỷ lệ sống sót². Trong những thập kỷ qua, vi khuẩn gram dương được nhắc đến với vai trò chủ đạo gây nhiễm khuẩn huyết ở các bệnh nhi lơ

xê mi cấp³. Tuy nhiên qua nhiều nghiên cứu, vai trò này đang dần chuyển dịch qua nhóm vi khuẩn gram âm. Bên cạnh đó tình trạng vi khuẩn đa kháng, kháng với nhiều loại kháng sinh đã và đang trở thành một vấn đề nghiêm trọng làm tăng tỷ lệ tử vong và chi phí điều trị ở các bệnh nhi lơ xê mi cấp⁴. Khoa Bệnh máu trẻ em, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương đang điều trị một số lượng lớn bệnh nhi lơ xê mi cấp. Để có những hiểu biết về tình trạng nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp, nhằm mục đích giúp bác sỹ lâm sàng có định hướng căn nguyên, sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn và hiệu quả, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm 2 mục tiêu: (1) phân tích mô hình vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023, (2) phân tích mức độ kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là 399 chủng vi khuẩn được phân lập từ bệnh phẩm cấy máu của 375 bệnh nhi lơ xê mi cấp điều trị tại khoa Bệnh máu trẻ em, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn sau: chủng vi khuẩn phân lập lần đầu từ các mẫu cấy máu của bệnh nhi lơ xê mi cấp; tiêu chuẩn loại trừ: chủng vi khuẩn cùng loài được phân lập từ nhiều mẫu cấy máu của cùng bệnh nhi. Thiết kế nghiên cứu là hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh. Số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

Quy trình nghiên cứu: Các chủng vi khuẩn phân lập từ mẫu cấy máu của các bệnh nhi lơ xê mi cấp được định danh và làm kháng sinh đồ bằng hệ thống VITEK® 2 COMPACT (Biomerieux – Pháp).

Nghiên cứu được sự đồng ý của hội đồng đạo đức Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Mọi thông tin được bảo mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô hình vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023

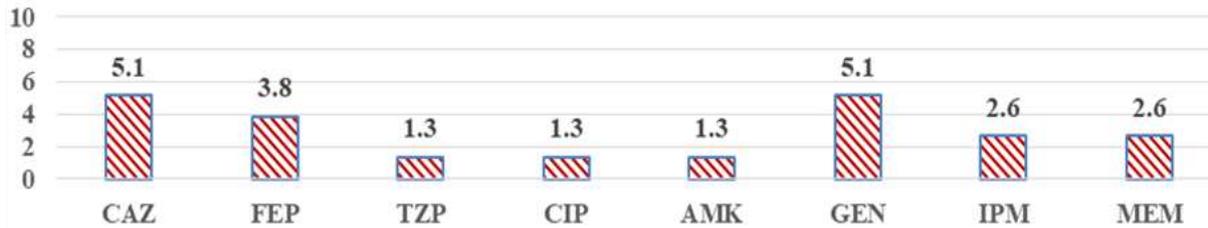
Trong 399 chủng vi khuẩn phân lập được trong nghiên cứu, vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ lớn nhất là 73,7%. P.aeruginosa là chủng vi khuẩn hay gặp nhất với tỷ lệ 21,3% (bảng 3.1).

Bảng 3.1. Các chủng vi khuẩn được phân lập trong nghiên cứu

Căn nguyên	Năm 2021		Năm 2022		Năm 2023		Tổng	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Vi khuẩn gram âm	96	71,1	88	66,7	110	83,3	294	73,7
P.aeruginosa	31	23	30	22,7	24	18,2	85	21,3
E.coli	23	17	23	17,4	25	18,9	71	17,8
K.pneumoniae	23	17	12	9,1	26	19,7	61	15,3
Enterobacter spp (E.aerogenes, E.cloacae, P.mirabilis, P.agglomerans, Salmonella, S.marcescens, S.plymuthica)	10	7,4	10	7,6	18	13,6	38	9,5
Acenobacter spp (A.baumannii, A.junii, A.lwoffii)	5	3,7	8	6,1	14	10,6	27	6,8
Các vi khuẩn gram âm khác	4	3	5	3,8	3	2,3	12	3
Vi khuẩn gram dương	39	28,9	44	33,4	22	16,7	105	26,3
S.aureus	15	11,1	22	16,7	13	9,8	50	12,5
Staphylococcus coagulase âm tính (CoNS)(S.epidermidis, S.haemolyticus)	4	3	3	2,3	1	0,9	8	2
Streptococcus spp (S.dysgalactiae, S.mitis/S.oralis, S.parasanguinis, S.pneumoniae, S.pyogenes, S.sanguinis)	13	9,6	17	12,9	6	4,5	36	9
Enterococcus spp (E.faecium, E.gallinarum)	7	5,2	2	1,5	2	1,5	11	2,8

3.2. Mức độ kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023

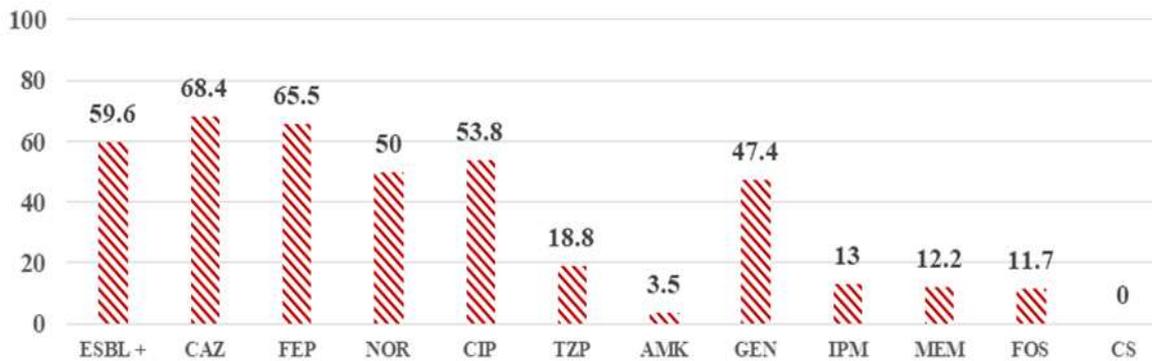
Đa phần các chủng P.aeruginosa trong nghiên cứu còn khá nhạy cảm với các kháng sinh thông dụng.



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ kháng các loại kháng sinh của P.aeruginosa

Chú thích: CAZ = Ceftazidime, FEP = Cefepime, TZP = Piperacillin/Tazobactam, CIP = Ciprofloxacin, AMK = Amikacin, GEN = Gentamicin, IPM = Imipenem, MEM = Meropenem

Các chủng E.coli phân lập được trong nghiên cứu đề kháng với hầu hết các kháng sinh thông dụng. Tuy nhiên, các vi khuẩn còn khá nhạy cảm với Amikacin khi tỷ lệ kháng là 3,5%.

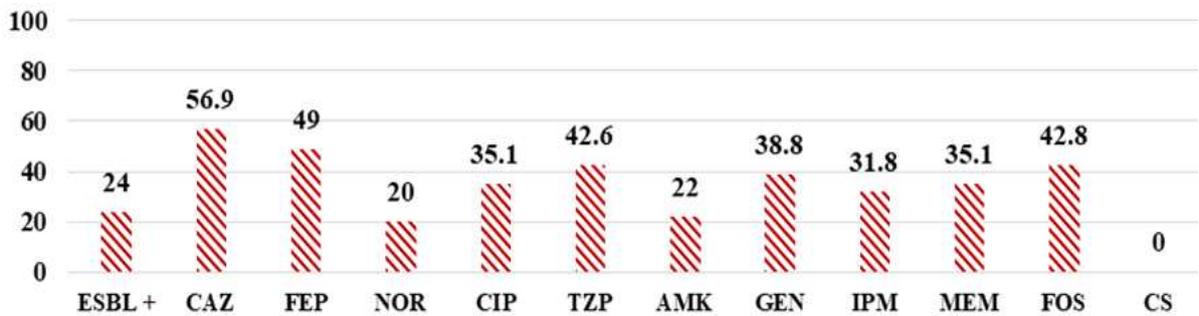


Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ kháng các loại kháng sinh của E.coli

Chú thích: CAZ = Ceftazidime, FEP = Cefepime, TZP = Piperacillin/Tazobactam, NOR = Norfloxacin, CIP = Ciprofloxacin, AMK = Amikacin, GEN = Gentamicin, IPM = Imipenem, MEM = Meropenem, FOS = Fosfomicin, CS = Colistin

kháng sinh thông dụng, các kháng sinh mạnh như Imipenem, Meropenem, Fosfomicin có tỷ lệ kháng dao động từ 31,8% đến 42,8%. Có 3,2% số vi khuẩn kháng Tigecyclin. Không ghi nhận trường hợp vi khuẩn nào kháng Colistin.

Các chủng K.pneumoniae phân lập được trong nghiên cứu đề kháng với hầu hết các

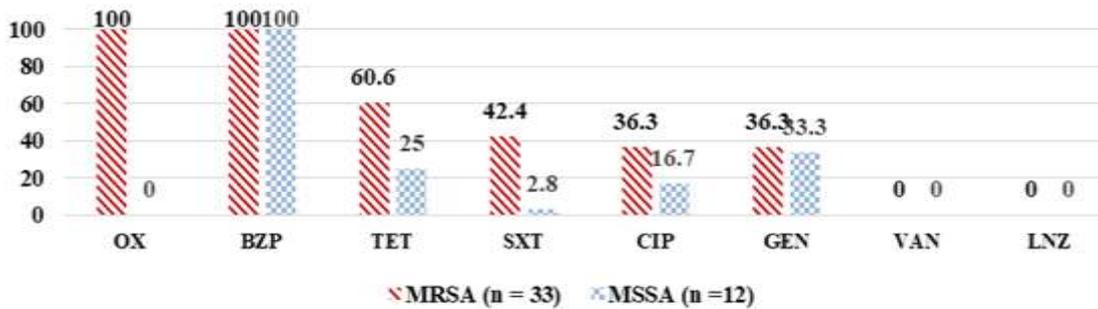


Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ kháng các loại kháng sinh của K.pneumoniae

Chú thích: CAZ = Ceftazidime, FEP = Cefepime, TZP = Piperacillin/Tazobactam, NOR = Norfloxacin, CIP = Ciprofloxacin, AMK = Amikacin, GEN = Gentamicin, IPM =

= Imipenem, MEM = Meropenem, FOS = Fosfomicin, CS = Colistin

Tỷ lệ MRSA trong nghiên cứu là 73,3%, các chủng MRSA và MSSA đều còn nhạy cảm 100% với Vancomycin.

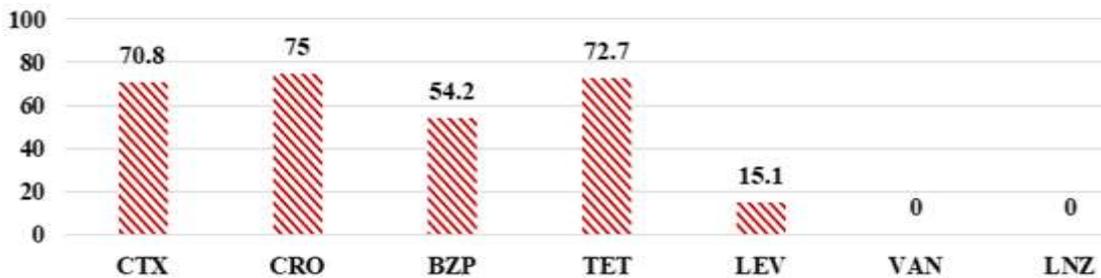


Biểu đồ 3.4: Tỷ lệ kháng các loại kháng sinh của các S.aureus

Chú thích: MRSA = Tụ cầu vàng kháng Methicilin, MSSA = Tụ cầu vàng nhạy cảm Methicilin, OX = Oxacillin, BZP = Benzylpenicillin, TET = Tetracycline, SXT = Trimethoprim/Sulfamethoxazole, CIP =

Ciprofloxacin, VAN = Vancomycin, LNZ = Linezolid

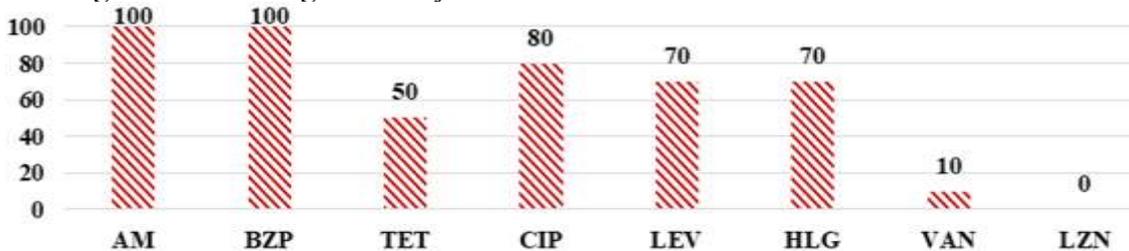
Streptococcus spp có tỷ lệ kháng cao với các loại kháng sinh thông thường, tuy nhiên còn nhạy cảm 100% với Vancomycin và Linezolid.



Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ kháng các loại kháng sinh của các Streptococcus spp

Chú thích: CTX = Cefotaxime, CRO = Ceftriaxone, BZP = Benzylpenicillin, TET = Tetracycline, LEV = Ciprofloxacin, VAN = Vancomycin, LNZ = Linezolid

Enterococcus spp có tỷ lệ kháng cao với các loại kháng sinh thông thường, đã ghi nhận 10% chủng vi khuẩn kháng Vancomycin.



Biểu đồ 3.6: Tỷ lệ kháng các loại kháng sinh của các Enterococcus spp

Chú thích: AM = Ampicillin, CTX = Cefotaxime, CRO = Ceftriaxone, BZP = Benzylpenicillin, TET = Tetracycline, LEV = Ciprofloxacin, HLG = Gentamicin high lever, VAN = Vancomycin, LNZ = Linezolid

IV. BÀN LUẬN

4.1. Mô hình vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023

Trong nghiên cứu của chúng tôi vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất là 73,7%, gấp 3 lần số vi khuẩn gram dương, những chủng vi khuẩn thường gặp nhất lần lượt là *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *S.aureus* (bảng 3.1). Nghiên cứu 126 chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết trên các bệnh nhi lơ xê mi cấp tại Đài Loan, Fu-Chun Kuo cũng ghi nhận vi khuẩn gram âm là tác nhân hay gặp nhất (56,3%) với *E.coli*, *K.pneumoniae* và CoNS chiếm tỷ lệ lớn⁵. Tại Trung Quốc, tác giả Jia-Feng Yao cho thấy 59,9% chủng vi khuẩn phân lập được là gram âm, với *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao nhất⁶. Nghiên cứu của chúng tôi có một số khác biệt với nghiên cứu của các tác giả đến từ Mỹ và châu Âu. Nghiên cứu của Melina Stergiotis tại bệnh viện đại học Bern (Thụy Sĩ) cho thấy trong 195 tác nhân vi khuẩn được phân lập, gram dương chiếm tỷ lệ 64%, trong đó nổi bật là CoNS, *Streptococcus spp* và *E.coli*⁷. Tác giả Bochennek đưa ra tỷ lệ vi khuẩn gram dương trong nghiên cứu của mình là 74,7%, với nhóm *Streptococcus spp* chiếm tỷ lệ cao nhất⁸. Như vậy mỗi cơ sở y tế khác nhau sẽ có một mô hình vi khuẩn gây bệnh khác nhau. Do vậy mỗi cơ sở y tế cần có dữ liệu giám sát vi sinh cho riêng mình, thậm chí dữ liệu vi sinh

riêng cho từng khoa phòng để thuận lợi hơn trong quá trình điều trị.

4.2. Mức độ kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021 – 2023

Trong nghiên cứu của chúng tôi các chủng *P.aeruginosa* còn khá nhạy cảm với các kháng sinh thông dụng (biểu đồ 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các tác giả khác khi nghiên cứu về tình trạng nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhi lơ xê mi cấp^{5,6,7,8}. Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt với các tác giả trong và ngoài nước. Tác giả Phạm Hồng Nhung (2023) nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai cho thấy *P.aeruginosa* có tỷ lệ kháng các loại kháng sinh dao động từ 60 – 70%⁹. Tác giả Foglia (2022) nghiên cứu ở bệnh viện Đại học L.Vanvitelli tại Italia từ năm 2016 đến năm 2021 ghi nhận tỷ lệ kháng các loại kháng sinh của *P.aeruginosa* dao động từ 11,4% – 66,7%, tỷ lệ kháng với Carbapenem từ 15,3% – 31,6%¹⁰. Mặc dù khác nhau về tỷ lệ kháng của các loại kháng sinh, nhưng nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả đều nhận thấy chủng *P.aeruginosa* nào nhạy cảm với Carbapenem thì sẽ nhạy cảm với các kháng sinh còn lại, trong khi chủng vi khuẩn nào kháng Carbapenem thì sẽ kháng hầu hết các loại kháng sinh còn lại.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ kháng Carbapenem của *E.coli* dao động từ 10,7 – 13% (biểu đồ 3.2), kết quả này cao hơn con số 8% trong báo cáo của “Hệ thống giám sát quốc gia về kháng kháng sinh của Việt Nam” (VINARES) trong giai đoạn 2016 – 2017¹¹. Kết quả của “Hệ thống giám sát kháng kháng sinh toàn cầu của Hàn Quốc” (Kor – GLASS) thấp hơn của chúng tôi rất

hiều, chỉ từ 0,1 – 0,2%¹². Tuy nhiên, các chủng *E.coli* trong nghiên cứu của chúng tôi còn khá nhạy cảm với Carbapenem và Amikacin. Do đó nếu nghĩ đến nhiễm khuẩn do *E.coli*, Carbapenem và Amikacin có thể là lựa chọn phù hợp.

K.pneumoniae trong nghiên cứu của chúng tôi kháng với hầu hết các loại kháng sinh với tỷ lệ cao (biểu đồ 3.3). Tỷ lệ kháng với Carbapenem của *K.pneumoniae* trong nghiên cứu của chúng tôi dao động từ 31,8 – 35,1% (biểu đồ 3.3). Kết quả này thấp hơn “ Báo cáo giám sát kháng kháng sinh năm 2020 của Bộ Y Tế” công bố tháng 11/2023, trong báo cáo này tỷ lệ kháng Carbapenem của *K.pneumoniae* là gần 50%¹³. Kết quả của Kor – GLASS) thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi rất nhiều, chỉ từ 1 – 1,4%¹².

Colistin là một trong những lựa chọn cuối cùng để điều trị vi khuẩn kháng Carbapenem. Do đó tăng tỷ lệ kháng Carbapenem dẫn đến tăng khả năng sử dụng Colistin, là một trong những nguyên nhân có thể gây kháng Colistin. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào kháng Colistin, tuy nhiên trong các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước tỷ lệ kháng Colistin dao động từ 11 – 15%^{9,10}.

Trong các chủng *S.aureus* phân lập được, tỷ lệ MRSA chiếm 73,3% (biểu đồ 3.4). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. “ Báo cáo giám sát kháng kháng sinh năm 2020 của Bộ Y Tế” công bố tháng 11/2023 ghi nhận tỷ lệ MRSA khoảng 70%¹³. Tác giả Phạm Hồng Nhung (2023) nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai đưa ra tỷ lệ 73,3%⁹. Báo cáo của Kor – GLASS ghi nhận tỷ lệ 49,6% thấp hơn của chúng tôi rất nhiều¹².

Các chủng MRSA và MSSA trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào kháng Vancomycin nên đây vẫn là thuốc đầu tay cho điều trị nhiễm khuẩn huyết do *S.aureus*.

Các chủng *Streptococcus spp* có tỷ lệ kháng cao với các loại kháng sinh thông thường, tuy nhiên còn nhạy cảm 100% với Vancomycin và Linezolid (biểu đồ 3.5).

Các chủng *E.feacalis* trong nghiên cứu của chúng tôi kháng hầu hết các kháng sinh thông thường nhưng còn nhạy cảm khá cao với Vancomycin và Linezolid (biểu đồ 3.6)

V. KẾT LUẬN

Trong 399 chủng vi khuẩn được nghiên cứu, vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 73,7%. Các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết thường gặp nhất theo thứ tự lần lượt là *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* và *S.aureus*. Các chủng *P.aeruginosa* còn khá nhạy cảm với các kháng sinh thông dụng, *E.coli* còn khá nhạy cảm với Amikacin và các Carbapenem, *K.pneumoniae* kháng với hầu hết các loại kháng sinh với tỷ lệ cao. Không có chủng vi khuẩn nào kháng Colistin. Trong các chủng *S.aureus* phân lập được, tỷ lệ MRSA chiếm 73,3%. Không có chủng MRSA và MSSA nào kháng Vancomycin. Kết quả nghiên cứu cung cấp cơ sở cho các bác sĩ lâm sàng về việc sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm cho các bệnh nhi lơ xê mi cấp được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết khi chưa có kháng sinh đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lüthi F., Leibundgut K., Niggli F.K. và cộng sự. (2012). Serious medical complications in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG

- 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer*, 59(1), 90–95.
2. **Lehrnbecher T., Robinson P.D., Ammann R.A. và cộng sự.** (2023). Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol*, 41(9), 1774–1785.
 3. **Zinner S.H.** (1999). Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*, 29(3), 490–494.
 4. **Montassier E., Batard E., Gastinne T. và cộng sự.** (2013). Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32(7), 841–850.
 5. **Kuo F.-C., Wang S.-M., Shen C.-F. và cộng sự.** (2017). Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 50(4), 507–513.
 6. **Yao J.-F., Li N., và Jiang J.** (2017). Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in Pediatric Acute Leukemia: A Single-center Experience with 231 Patients. *Chin Med J (Engl)*, 130(17), 2076–2081.
 7. **Stergiotis M., Ammann R.A., Droz S. và cộng sự.** (2021). Pediatric fever in neutropenia with bacteremia—Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One*, 16(2), e0246654.
 8. **Bochenek K., Hassler A., Perner C. và cộng sự.** (2016). Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J*, 6(1), e382.
 9. **Phạm Hồng Nhung và cộng sự** (2024). Mức độ nhạy cảm kháng sinh của một số loài vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết thường gặp phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2023. *TCNCYH*, 178(5), 70–81.
 10. **Foglia F., Della Rocca M.T., Melardo C. và cộng sự.** (2023). Bloodstream infections and antibiotic resistance patterns: a six-year surveillance study from southern Italy. *Pathog Glob Health*, 117(4), 381–391.
 11. **Vũ Tiến Việt Dũng, Choisy M và cộng sự.** (2021). Antimicrobial susceptibility testing results from 13 hospitals in Viet Nam: VINARES 2016–2017. *Antimicrob Resist Infect Control*, 10(1), 78.
 12. **Kim D., Yoon E.-J., Hong J.S. và cộng sự.** (2022). Major Bloodstream Infection-Causing Bacterial Pathogens and Their Antimicrobial Resistance in South Korea, 2017–2019: Phase I Report From Kor-GLASS. *Front Microbiol*, 12.
 13. **Báo Cáo Giám Sát Kháng Kháng Sinh Tại Việt Nam Năm 2020 Của Bộ Y Tế, Công Bố Tháng 11/2023.**

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO VÀ MIỄN DỊCH Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI KINH DÒNG LYMPHO VÀ U LYMPHO TẾ BÀO ÁO NANG GIAI ĐOẠN LEUKEMIA

Phí Thị Nguyệt Anh¹, Đỗ Hồng Ngọc¹,
Nguyễn Ngọc Dũng¹, Nguyễn Quang Tùng¹

TÓM TẮT.

Lơ xê mi kinh dòng lympho (CLL) và u lympho tế bào áo nang (MCL) giai đoạn leukemia là 2 phân nhóm bệnh lý ác tính dòng lympho được đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích lũy của các tế bào lympho B đơn dòng có CD5 dương tính trong máu và tủy xương, gây ra tình trạng bạch cầu tăng cao. **Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm tế bào và miễn dịch ở bệnh nhân tăng sinh đơn dòng lympho B trong tủy xương được chẩn đoán là CLL và MCL pha leukemia. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 135 bệnh nhân, nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 64,8 ở CLL và 66,8 ở MCL. Tỷ lệ nam/nữ ở CLL là 2,2/1 còn ở MCL là 9,6/1. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm lượng huyết sắc tố (HST) ở nhóm MCL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CLL, (62,5% ở MCL và 35% ở CLL). Đa phần tế bào u có đặc điểm là kích thước nhỏ, nhân thô. Tuy nhiên tỷ lệ gặp các hình thái bất thường khác ở nhóm MCL cao hơn nhóm CLL. Phân bố lan tỏa là dạng phân bố phổ biến nhất trong cả 2 thể bệnh (68,8% ở CLL và 68,9% ở MCL). CD20 dương tính mạnh trên 100% bệnh nhân MCL nhưng có 1 tỷ lệ nhỏ bệnh nhân CLL

có CD20 âm tính (3,9%). CD23 dương tính ở tất cả các trường hợp CLL nhưng chỉ có 15,6% MCL có CD23 dương tính. Cyclin d1 và SOX11 dương tính ở hầu hết các trường hợp MCL nhưng âm tính 100% ở CLL. Tỷ lệ dương tính của FMC7 và CD22 ở bệnh nhân MCL cao hơn so với bệnh nhân CLL (lần lượt là 84,4% và 93,8% so với 2,9% và 71,9%). **Kết luận:** MCL giai đoạn leukemia có CD5 và CD23 dương tính rất dễ chẩn đoán nhầm với CLL. Vì vậy nhuộm hóa mô miễn dịch mảnh sinh thiết tủy xương với cyclin d1 và SOX11 là rất cần thiết để phân biệt hai thể bệnh này.

Từ khóa: U lympho tế bào áo nang, pha tăng bạch cầu, lơ xê mi kinh dòng lympho.

SUMMARY

“STUDYING SOME FEATURES ABOUT CYTOLOGY AND IMMUNOLOGY ON CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND MANTLE CELL LYMPHOMA LEUKEMIC PHASE PATIENTS”

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) and mantle cell lymphoma (MCL) are two types of monoclonal B cell neoplasms with CD5 positive with involvement peripheral blood and bone marrow, causing an increase in white blood cells. **Objective:** Describe several morphologic and immunologic characters on B cell lymphoproliferative disorder in bone marrow diagnosed CLL or MCL leukemic phase. **Patients and methods:** 135 patients, descriptive

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phí Thị Nguyệt Anh
SĐT: 0356825636

Email: phinguyetanh109hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

study. **Results:** the median patient ages were 64.8 in CLL and 66,8 in MCL. Male/ female ratios were 2.2/1 in CLL and 9.6/1 in MCL. The percentage of patients with low hemoglobin in the MCL group was statistically higher than that in the CLL group (62.5% in MCL and 35% in CLL). There was no difference between platelet and white blood cell counts in the two groups. Most of the tumor cells were characterized by small size and coarse nuclei. However, the rate of other abnormal morphologies in the MCL group was higher than in the CLL group. Diffuse distribution was the most common pattern in both types (68.8% in CLL and 68.9% in MCL). CD20 was strongly positive in 100% of MCL patients but a small proportion of CLL patients were CD20 negative (3.9%). CD23 was positive in all CLL cases but a proportion of MCL were CD23 positive (15.6%). Cyclin d1 and SOX11 were positive in most MCL cases but were 100% negative in CLL. The positivity rates of FMC7 and CD22 were higher in MCL patients than in CLL patients (84.4% and 93.8% comparing with 2.9% and 71.9%, respectively). **Conclusion:** MCL leukemic phase with CD5 and CD23 co-express can be misdiagnosed as CLL. Therefore, immunohistochemistry staining with cyclin d1 and SOX11 is necessary for distinguish between these two types.

Keywords: mantle cell lymphoma, leukemic phase, chronic lymphocytic leukemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CLL và MCL là 2 phân nhóm bệnh lý ác tính dòng lympho được đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích lũy của các tế bào lympho B CD5 + trưởng thành. Cơ chế bệnh sinh của 2 nhóm bệnh này liên quan đến các tương tác phức tạp của 3 yếu tố cơ bản: tính nhạy cảm về mặt di truyền, tương tác giữa các tế bào u với vi môi trường của chúng và các đột biến

gen mắc phải sẽ định hình quá trình tiến triển của bệnh [1]. Thông thường, hạch ngoại vi là vị trí tổn thương phổ biến nhất của MCL, tuy nhiên có khoảng 10% bệnh nhân MCL tiến triển sang giai đoạn leukemia gây ra tình trạng tăng sinh mạnh tế bào u vào máu và tủy xương [2] giống với hình ảnh tổn thương thường gặp trên bệnh nhân CLL. Thêm vào đó, nhiều đặc điểm về hình thái tế bào và miễn dịch của hai nhóm bệnh lý này cũng tương tự nhau đã gây ra nhiều khó khăn trong chẩn đoán. Chính vì vậy, để tìm ra các đặc điểm khác biệt, từ đó giúp các bác sĩ chẩn đoán chính xác từng thể bệnh, chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu một số đặc điểm tế bào và miễn dịch ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho và u lympho tế bào áo nang giai đoạn leukemia” với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm tế bào và miễn dịch ở bệnh nhân tăng sinh đơn dòng lympho B trong tủy xương được chẩn đoán là CLL và MCL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 135 bệnh nhân, trong đó 103 bệnh nhân CLL và 32 bệnh nhân MCL giai đoạn leukemia có CD5 dương tính trên phân loại miễn dịch tủy xương hoặc hóa mô miễn dịch mô sinh thiết tủy xương, được chẩn đoán lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương thời gian từ 06/2019 đến 06/2024.

- Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

+ BN được chẩn đoán xác định là CLL và MCL có tăng sinh lympho B đơn dòng trong tủy xương >30%.

+ CD5 dương tính trên xét nghiệm phân loại miễn dịch hoặc hóa mô miễn dịch.

+ BN được làm đầy đủ xét nghiệm: tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, tủy đồ, tế bào

dòng chảy, sinh thiết tủy xương, nhuộm hóa mô miễn dịch.

- Tiêu chuẩn loại trừ BN:

+ Bệnh nhân có mắc kèm một bệnh lý ác tính khác.

+ Bệnh nhân đã điều trị hóa chất trước khi nhập viện Huyết học.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang, vừa hồi cứu, vừa tiến cứu.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Các kỹ thuật xét nghiệm dùng trong nghiên cứu:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy đếm tự động hoàn toàn có kết nối kéo lam trên máy tự động.

- Xét nghiệm tế bào học tủy xương.

- Xét nghiệm tế bào dòng chảy dịch tủy xương.

- Xét nghiệm mô bệnh học tủy xương bằng phương pháp nhuộm HE.

- Xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch trên tiêu bản sinh thiết tủy xương.

2.2.4. Các tiêu chuẩn dùng trong nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán CLL

+ Tăng sinh đơn dòng tế bào dòng B trưởng thành với giá trị tuyệt đối ở máu ngoại vi >5 G/l.

+ Tiêu chuẩn miễn dịch: Theo hệ thống điểm miễn dịch chẩn đoán CLL (Bảng 2.1)

Bảng 2.1. Thang điểm chẩn đoán CLL [3]

Dấu ấn	1 điểm	0 điểm	≥ 3 điểm: CLL < 3 điểm: Bệnh lý rối loạn đơn dòng lympho khác.
sIg	Dương yếu	Dương mạnh	
CD5	Dương tính	Âm tính	
CD23	Dương tính	Âm tính	
FMC7	Âm tính	Dương tính	
CD22 hoặc CD79b	Dương yếu	Dương mạnh	

- Tiêu chuẩn chẩn đoán u lympho tế bào áo nang giai đoạn leukemia [4]:

+ Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch mô lympho và/ hoặc tủy xương phát hiện tăng sinh tế bào lympho B với biểu hiện Cyclin d1 dương tính và hoặc SOX11 dương tính và hoặc FISH phát hiện chuyển đoạn t (11; 14).

+ Tăng tỷ lệ tế bào lympho bất thường trong tủy xương ≥ 30%.

+ Xuất hiện tế bào lympho bất thường trong máu ngoại vi.

- Tiêu chuẩn đánh giá dương tính trên các dấu ấn miễn dịch: Một dấu ấn được coi là dương tính khi biểu hiện ở trên 30% tế bào khảo sát.

- Đánh giá cường độ dương tính trên xét nghiệm tế bào dòng chảy [5]: được ước tính dựa vào thang logarit trên trục huỳnh quang và so sánh với thang đối chứng, trong đó:

+ Dương tính yếu: tương ứng với đỉnh dương tính trong phần trăm logarit đầu tiên.

+ Dương tính mạnh: tương ứng với đỉnh dương tính trong phần trăm logarit thứ hai hoặc thứ ba.

- Tiêu chuẩn về HST:

+ Lượng HST bình thường là từ 120 g/l.

+ Giảm lượng HST khi lượng HST < 120 g/l.

- Tiêu chuẩn phân loại hình thái xâm lấn trên sinh thiết tủy xương:

✓ Dạng kẽ: một phần mô tạo máu bình

thường bị thay thế bằng các tế bào lympho nhưng vẫn bảo tồn được cấu trúc tủy xương và các tế bào mỡ.

✓ Dạng nốt: các nốt được tạo thành từ các tế bào lympho, các nốt này thường không có trung tâm mầm rõ ràng, không có các tế bào mỡ xen giữa các nốt.

✓ Dạng lan tỏa: sự thâm nhiễm lympho lan tỏa trong mô tủy xương với sự thay thế cấu trúc mô tạo máu bình thường cũng như tế

bào mỡ.

✓ Dạng hỗn hợp: sự kết hợp của dạng kẽ và dạng nốt.

2.2.5. Xử lý số liệu:

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Tính toán và phân tích các biến số theo tỷ lệ %, kiểm định T-Test, kiểm định χ^2 với $p < 0.05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

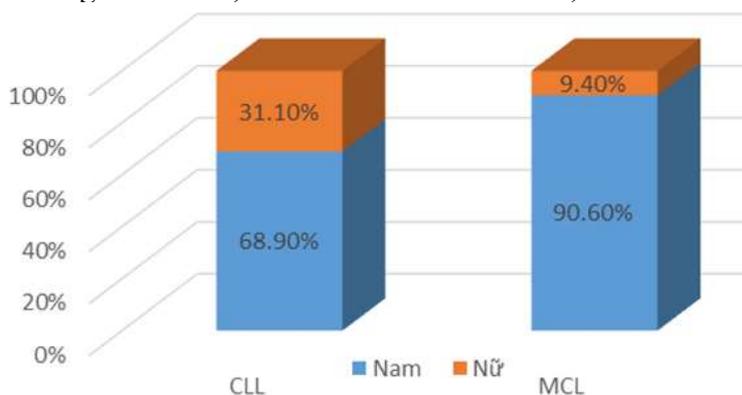
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm lứa tuổi của nhóm nghiên cứu

Tên thể bệnh	Tuổi trung bình	Tuổi lớn nhất	Tuổi nhỏ nhất
CLL	64,8±10,6	86	31
MCL	66,8±9,6	89	47
Chung	65,3±10,1	89	31

Nhận xét: Tuổi trung bình là 64,8 tuổi ở nhóm CLL và 66,8 tuổi ở nhóm MCL.



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính theo thể bệnh

Nhận xét: Nam giới gặp phổ biến hơn rất nhiều so với nữ giới ở cả 2 nhóm bệnh, đặc biệt ở MCL tỷ lệ nam giới chiếm tới trên 90%.

3.2. Đặc điểm tế bào và miễn dịch

Bảng 3.2: Đặc điểm về lượng huyết sắc tố của nhóm nghiên cứu:

Lượng HST	CLL	MCL	P
Lượng HST trung bình (g/l)	121,1±23,9	108,5±28,3	<0,05
HST ≥ 120 g/l (% , n)	65% (67)	37,5% (12)	<0,05
90 < HST < 120 g/l (% , n)	21,4% (22)	37,5% (12)	
60 < HST ≤ 90 g/l (% , n)	11,7% (12)	21,9% (7)	
HST ≤ 60 g/l (% , n)	1,9% (2)	3,1% (1)	
Tổng số (% , n)	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Lượng huyết sắc tố trung bình của nhóm CLL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm MCL. Tỷ lệ bệnh nhân có Hb \leq 120 g/l ở nhóm MCL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CLL.

Bảng 3.3: Đặc điểm về số lượng tiểu cầu máu ngoại vi

Số lượng tiểu cầu	CLL (% , n)	MCL (% , n)	p
Số lượng tiểu cầu trung bình (G/l)	195,8 \pm 105,7	156,6 \pm 79,1	>0,05
Trên 450 G/l	2,9% (3)	0% (0)	
150-450 G/l	64,1% (66)	53,1% (17)	
Dưới 150 G/l	33% (34)	46,9% (15)	
Tổng số	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu trung bình ở nhóm CLL cao hơn so với nhóm MCL. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ BN giảm tiểu cầu ở nhóm MCL cao hơn so với nhóm CLL (tỷ lệ lần lượt là 46,9% và 33%).

Bảng 3.4: Đặc điểm số lượng bạch cầu máu ngoại vi

Số lượng bạch cầu	CLL (% , n)	MCL (% , n)
Bạch cầu >100 G/l	19,4% (20)	18,8% (6)
Bạch cầu từ 50-100 G/l	20,4% (21)	12,5% (4)
Bạch cầu từ 10-50 G/l	56,3% (58)	59,4% (19)
Bạch cầu <10 G/l	3,9% (4)	9,4% (3)
Tổng số	100% (103)	100% (32)

Nhận xét: Tỷ lệ BN có số lượng BN từ 10-50 G/l chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm (lần lượt là 56,3% và 59,4%). Tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu cao trên 100G/l khá tương đồng ở cả 2 nhóm bệnh (lần lượt là 19,4% và 18,8%).

Bảng 3.5: Đặc điểm mật độ tế bào tủy xương

Mật độ tế bào	CLL (% , n)	MCL (% , n)	p
Tăng	76,7% (79)	84,4% (27)	>0,05
Bình thường	21,4% (22)	15,6% (5)	
Giảm	1,9% (2)	0% (0)	
Tổng	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có mật độ tế bào tủy tăng (tỷ lệ 76,7% ở nhóm CLL và 84,4% ở nhóm MCL). Chỉ 1,9% bệnh nhân CLL có mật độ tế bào tủy giảm và không có bệnh nhân MCL nào có mật độ tế bào tủy giảm.

Bảng 3.6: Đặc điểm kích thước tế bào u trong tủy xương

Kích thước	CLL (% , n)	MCL (% , n)
Nhỏ, đều	87,3% (90)	78,1% (25)
Hỗn hợp lớn nhỏ	12,7% (13)	18,8% (6)
Lớn	0% (0)	3,1% (1)
Tổng	100% (103)	100% (32)

Nhận xét: Kích thước tế bào u nhỏ, đều chiếm đa số các trường hợp nghiên cứu (87,3% nhóm CLL và 78,1% nhóm MCL). Không có bệnh nhân CLL nào có tế bào kích thước lớn và chỉ 3,1% bệnh nhân MCL tế bào kích thước lớn.

Bảng 3.7: Đặc điểm hình thái tế bào u trong tủy xương

Hình thái	CLL (% , n)	MCL (% , n)
Nhân thô, không có hạt nhân	96,6% (100)	90,6% (29)
Tế bào có hạt nhân rõ	3,4% (3)	9,4% (3)
Tế bào nhân có khía	0% (0)	6,2% (2)
Tế bào có giả túc	0% (0)	3,1% (1)

Nhận xét: Các tế bào u chủ yếu là nhân thô, không có hạt nhân (96,6% CLL và 90,6% MCL). Tỷ lệ có hạt nhân, tế bào nhân có khía ở tế bào u của nhóm MCL cao hơn nhiều so với CLL.

Bảng 3.8: Biểu hiện của CD20 trên tế bào u

Biểu hiện	CLL (% , n)	MCL (% , n)	P
CD20 dương mạnh	85% (88)	100% (32)	>0,05
CD20 dương yếu	11,1% (11)	0% (0)	
CD20 âm tính	3,9% (4)	0% (0)	
Tổng số	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Không có bệnh nhân MCL nào có CD20 âm tính nhưng có 3,9% bệnh nhân CLL có CD20 âm tính.

Bảng 3.9: Tỷ lệ dương tính của một số dấu ấn khác

Dấu ấn	CLL (% , n)	MCL (% , n)	P
CD10	0% (0)	0% (0)	>0,05
FMC7	2,9% (3)	84,4% (27)	<0,05
CD22	71,9% (74)	93,8% (30)	<0,05
CD23	100% (103)	15,6% (5)	<0,05
Cyclin d1	0% (0)	100% (32)	<0,05
SOX11	0% (0)	96,9% (31)	<0,05
CD38	0% (0)	9,4% (3)	<0,05

Nhận xét: Tỷ lệ dương tính của FMC7, CD22, CD23, cyclin d, SOX11 và CD38 giữa 2 nhóm CLL và MCL là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.10: Đặc điểm phân bố tế bào u trên sinh thiết tủy xương

Hình thái	CLL (% , n)	MCL (% , n)	p
Lan tỏa	68,9% (72)	68,8% (22)	>0,05
Nốt	16,5% (17)	6,2% (2)	
Kẽ	1% (1)	9,4% (3)	
Hỗn hợp	13,6% (13)	15,6% (5)	
Tổng số	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Phân bố dạng lan tỏa là hình thái phân bố chính ở cả 2 nhóm bệnh với tỷ lệ khá tương đồng (68,9% ở CLL và 68,8% ở MCL).

IV. BÀN LUẬN

Trong thực tế, có khoảng 10% bệnh nhân MCL có biểu hiện tại tủy xương và/ hoặc máu ngoại vi (giai đoạn leukemia). Đặc điểm

hình thái tế bào u và miễn dịch ở những bệnh nhân này tương tự với CLL và đặt ra thách thức chẩn đoán [2]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành so sánh các đặc điểm của một nhóm bệnh nhân MCL giai đoạn leukaemia với một nhóm các trường hợp CLL điển hình. Và chúng tôi nhận thấy rằng những bệnh nhân MCL giai đoạn leukemia và CLL có một số biểu hiện bệnh lý chồng chéo và chỉ ra một số điểm khác biệt chính hữu ích để phân biệt hai nhóm bệnh lý này. Việc này vô cùng quan trọng, giúp nâng cao cảnh giác nghi ngờ về MCL trong những trường hợp tăng sinh lympho có CD5 dương tính để từ đó chỉ định thêm các xét nghiệm hóa mô miễn dịch hay di truyền để chẩn đoán chính xác.

4.1. Đặc điểm chung về nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 135 bệnh nhân tăng sinh lympho B có CD5 dương tính trên xét nghiệm phân loại miễn dịch tủy xương hoặc hóa mô miễn dịch sinh thiết tủy xương, trong đó có 103 bệnh nhân được chẩn đoán CLL (chiếm 76,3%) và 32 bệnh nhân được chẩn đoán MCL (chiếm 23,7%). Lứa tuổi thường gặp ở nhóm bệnh lý này là trung niên và cao tuổi, với tuổi trung bình là 65,3 tuổi và không có sự khác biệt tuổi trung bình giữa nhóm CLL và MCL (Bảng 3.1). Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Lianqun Qiu và cộng sự (2021) với tuổi trung bình ở bệnh nhân CLL là 60 tuổi và ở MCL là 62,5 tuổi [6]. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nhiều so với nữ, đặc biệt trong nhóm MCL, tỷ lệ nam giới chiếm tới 90,6% (Biểu đồ 3.1). Còn tỷ lệ nam: nữ ở nhóm CLL khoảng 2:1. Tỷ lệ này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Tharine S và cộng sự (2005) trên bệnh nhân CLL [7].

4.2. Đặc điểm về tế bào máu ngoại vi

và tủy xương

Đặc điểm tế bào máu ngoại vi: Có một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm huyết sắc tố ở nhóm bệnh nhân CLL và MCL. Trong khi có tới 65% bệnh nhân CLL có lượng HST tại thời điểm chẩn đoán trong giới hạn bình thường thì tỷ lệ này ở bệnh nhân MCL chỉ là 37,5%. Trong số các bệnh nhân có giảm lượng HST, thì phần lớn bệnh nhân là HST trong khoảng từ 60-120 g/l, tỷ lệ HST ≤ 60 g/l rất thấp (Bảng 3.2). Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm MCL cao hơn nhóm CLL, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 3.3). Tương tự, so sánh số lượng bạch cầu máu ngoại vi của 2 nhóm cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.4). Vì vậy, có thể thấy ở 3 chỉ số tế bào máu ngoại vi, dường như chỉ có lượng HST phần nào có giá trị dự đoán về chẩn đoán, hay nói khác đi, nếu bệnh nhân tăng sinh lympho B có CD5 dương tính mà kèm theo triệu chứng thiếu máu thì khả năng MCL là cao hơn CLL.

Về đặc điểm tế bào-mô bệnh học tủy xương: các mẫu dịch hút tủy xương và sinh thiết tủy xương được lấy ở gai chậu sau trên của 135 bệnh nhân nghiên cứu. Hình thái tế bào u ở 2 nhóm bệnh chủ yếu là tế bào kích thước nhỏ, nhân thô, không có hạt nhân. Tuy nhiên ngoài ra, các hình thái bất thường khác gặp ở bệnh nhân MCL nhiều hơn so với CLL, ví dụ như không gặp bệnh nhân nào có tế bào nhân khía trong khi tỷ lệ này ở nhóm MCL là 6,4%. Trong nghiên cứu của mình, Larry H cũng chỉ ra rằng, hình thái tế bào u trong MCL khá thay đổi, kích thước nhỏ, nhân thô, nguyên sinh chất hẹp gặp trong hầu hết các trường hợp, tuy nhiên có thể nhân lớn, có hạt nhân,... [8]. Wang và cộng sự đã báo cáo 7 trường hợp MCL giai đoạn leukemia chuyển dạng thành tế bào blastoid

sau khi đạt được sự chuyên vị MYC. Dạng phân bố chính của cả 2 thể bệnh trong tủy xương là dạng lan tỏa, với tỷ lệ lần lượt là 68,9% và 68,8%. Dạng nốt gập tỷ lệ cao hơn ở CLL trong khi dạng kẽ gập nhiều hơn ở MCL. Sự kết hợp của các dạng xâm lấn này chiếm tỷ lệ khá tương đồng ở cả 2 thể (Bảng 3.10). Các tài liệu cũng cho thấy, dạng lan tỏa, dạng nốt và dạng kẽ là 3 hình thái thường thấy nhất trong cả CLL và MCL, trong đó dạng lan tỏa là dạng gập phổ biến nhất [8] [9]. Nghiên cứu của C. Rozman và cộng sự (1984) trên 329 bệnh nhân CLL cho thấy thâm nhiễm dạng lan tỏa có thời gian sống ngắn hơn so với dạng nốt và dạng kẽ [10].

Đến đây, có thể thấy, thật khó để phân biệt được CLL và MCL nếu chỉ dựa vào đặc điểm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cũng như hình thái tế bào và hình thái xâm lấn tủy xương trên xét nghiệm mô bệnh học tủy xương. Chúng tôi nhận thấy rằng, đặc điểm miễn dịch rất quan trọng để chẩn đoán chính xác thể bệnh.

4.3. Đặc điểm các dấu ấn miễn dịch

Bảng 3.8 và 3.9 cho thấy, so với một tỷ lệ dương tính yếu đến âm tính với CD20 của CLL thì các tế bào MCL dương tính mạnh với CD20 trong tất cả các trường hợp trong nghiên cứu. Biểu hiện của CD23 rất mạnh mẽ trong hầu hết các trường hợp của CLL còn trong MCL chỉ gặp một tỷ lệ nhỏ. Điều đáng bàn luận ở đây là các trường hợp MCL có CD23 dương tính rất tiệm cận với chẩn đoán CLL. Chính vì vậy nếu chúng ta chỉ dừng lại ở việc phân tích tế bào dòng chảy mà không tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch với cyclin d1 và hoặc SOX11 thì rất dễ bỏ sót chẩn đoán. Một số nghiên cứu đã được thực hiện để so sánh giữa MCL có CD5 và CD23 dương tính với CLL như nghiên cứu

của Lianqun Qui và cộng sự (2021) [6]. Tác giả cũng cho thấy khó có thể phân biệt nếu chỉ dựa vào hình thái và đặc điểm sinh thiết tủy xương mà kiểu hình miễn dịch mới là công cụ hữu ích nhất để phân biệt MCL có CD5 và CD23 dương tính với CLL. Cyclin d1 và LEF1 là các marker được khuyến cáo chỉ định để phân biệt, trong đó các bệnh nhân MCL giống CLL trong nghiên cứu của Lianqun Qui dương tính với Cyclin d1 và âm tính LEF1 trong khi CLL thì âm tính với cyclin d1 và dương tính LEF1. Ngoài ra tác giả cũng cho thấy ý nghĩa của CD43 trong trường hợp này với hầu hết các trường hợp CLL dương tính với CD43 thì MCL chỉ dương tính trong 29%. Quay lại với nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân của chúng tôi sau khi phân tích xét nghiệm tế bào dòng chảy có CD5 dương tính đều được tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch với Cyclin d1 và SOX11, chính vì vậy chúng tôi đã phát hiện ra 5 trường hợp MCL có CD23 dương tính. Mặt khác, trong 32 trường hợp MCL của chúng tôi, 100% dương tính với cyclin d1, 96,9% dương tính với SOX11 và gặp một trường hợp âm tính với SOX11 với chẩn đoán là bệnh bạch cầu không hạch MCL (Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma). Chúng ta cũng biết rằng, SOX11 là một dấu ấn khá ý nghĩa vừa có giá trị chẩn đoán, vừa có giá trị tiên lượng. SOX11 kích hoạt PAX5 liên tục, ngăn chặn sự biệt hóa tế bào B cuối cùng và thúc đẩy sự phát triển của khối u [11]. SOX11 cũng có thể trực tiếp hoạt động thông qua việc ức chế phiên mã của BCL6 để ngăn chặn các tế bào MCL xâm nhập vào các trung tâm mầm. Việc điều hòa tăng yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu A (PDGF-A) bởi SOX11 có thể thúc đẩy xâm lấn mô và hình thành mạch máu mới, góp phần vào diễn biến nhanh của bệnh [12].

Kể từ phân loại của Tổ chức Y tế thế giới WHO 2016, một dưới nhóm của MCL được đưa vào là bệnh bạch cầu không hạch MCL (Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma) với đặc điểm chỉ biểu hiện liên quan máu ngoại vi, tủy xương và lách mà không có tổn thương tại hạch và âm tính với SOX11 đi kèm với tiến triển chậm và tiên lượng tốt hơn. Chính vì vậy xem xét tổng thể về lâm sàng và đặc điểm tế bào- miễn dịch, bệnh nhân của chúng tôi đã thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán với nhóm bệnh lý này. Thực tế theo dõi trên lâm sàng cũng cho thấy bệnh nhân này có tiến triển rất chậm với mức bạch cầu lympho máu ngoại vi tăng chậm và dao động dưới 50G/l. Vì vậy, có lẽ việc bổ sung SOX11 như một dấu ấn bắt buộc đi cùng cyclin d1 rất cần thiết để chẩn đoán và quản lý riêng nhóm bệnh nhân này, tránh việc điều trị hóa chất quá mức.

Ngoài ra, FMC7 cũng là một dấu ấn ý nghĩa để dự đoán chẩn đoán MCL và CLL. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt rất rõ rệt giữa tỷ lệ dương tính với FMC7 của 2 thể bệnh này.

V. KẾT LUẬN

Qua mô tả và so sánh các đặc điểm tế bào, mô bệnh học và miễn dịch ở 103 bệnh nhân CLL và 32 bệnh nhân MCL tại Viện HH-TM Trung ương từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2024, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận:

5.1. Đặc điểm máu ngoại vi

- Tỷ lệ bệnh nhân có giảm HST ở nhóm MCL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CLL, với tỷ lệ lần lượt là 62,5% ở MCL và 35 ở CLL.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa số lượng tiểu cầu và bạch cầu ở hai nhóm bệnh nhân này.

5.2. Đặc điểm tế bào - mô bệnh học tủy xương và miễn dịch

- Đa phần các trường hợp cho thấy tế bào u có đặc điểm là kích thước nhỏ, nhân thô. Tuy nhiên tỷ lệ gặp các hình thái bất thường khác ở nhóm MCL cao hơn nhóm CLL.

- Phân bố lan tỏa là dạng phân bố phổ biến nhất trong cả 2 thể bệnh với tỷ lệ tương tự nhau (68,8% ở CLL và 68,9% ở MCL). Dạng nốt gặp nhiều hơn ở CLL trong khi dạng kẽ lại gặp nhiều hơn ở MCL.

- Đặc điểm miễn dịch:

+ CD20 dương tính mạnh trên toàn bộ bệnh nhân MCL nhưng có 1 tỷ lệ nhỏ bệnh nhân CLL có CD20 âm tính (3,9%).

+ CD23 dương tính ở tất cả các trường hợp CLL nhưng có một tỷ lệ MCL có CD23 dương tính (15,6%).

+ Cyclin d1 và SOX11 dương tính ở hầu hết các trường hợp MCL nhưng âm tính 100% trên CLL.

+ Tỷ lệ dương tính của FMC7 và CD22 ở bệnh nhân MCL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân CLL.

VI. KIẾN NGHỊ

Nhuộm hóa mô miễn dịch Cyclin d1 và SOX11 mảnh sinh thiết tủy xương cho tất cả bệnh nhân tăng sinh đơn dòng lympho B có CD5 dương tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Puente XS, Jares P, Campo E.** Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions. *Blood.* 2018;131(21):2283-2296. doi:10.1182/blood-2017-10-764373.
2. **S Pittaluga, G Verhoef, A Criel, et al** (1996) Prognostic significance of bone marrow trephine and peripheral blood smears

- in 55 patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 21 (1996), pp. 115-125.
3. **Oscier D, Fegan C, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125(3):294-317. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04898. x
 4. **Wong K.F., Chan J.K., So J.C. et al.** (1999). Mantle cell lymphoma in leukemic phase: characterization of its broad cytologic spectrum with emphasis on the importance of distinction from other chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer*, 86(5), 850–857.
 5. **Matutes E, Owusu-Ankomah K, et al.** The immunological profile of B cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994; 8: 1640-1645.
 6. **Qiu L, Xu J, Tang G, et al.** Mantle cell lymphoma with chronic lymphocytic leukemia-like features: a diagnostic mimic and pitfall. *Hum Pathol*. 2022;1 119:59-68. doi: 10.1016/j.humphath.2021.11.001.
 7. **Sriphatphiriyakun T, Auewarakul CU.** Clinical presentation and outcome of Thai patients with chronic lymphocytic leukemia: retrospective analysis of 184 cases. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2005;23(4):197-203.
 8. **Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD.** Mantle Cell Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 80 Cases. *Blood*. 1997;89(6):2067-2078. doi:10.1182/blood.V89.6.2067.
 9. **Inamdar KV, Bueso-Ramos CE.** Pathology of chronic lymphocytic leukemia: an update. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(5):363-389. doi:10.1016/j.anndiagpath.2007.08.002.
 10. **Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, et al.** Bone Marrow Histologic Pattern—The Best Single Prognostic Parameter in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Survival Analysis of 329 Cases. *Blood*. 1984;64(3): 642-648. doi:10.1182/blood.V64.3.642.642.
 11. **Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, et al.** SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2175-2185. doi:10.1182/blood-2012-06-438937.
 12. **Soldini D, Valera A, Solé C, et al.** Assessment of SOX11 expression in routine lymphoma tissue sections: Characterization of new monoclonal antibodies for diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(1):86-93. doi:10.1097/PAS.0b013e3182a43996.

NHIỄM NẤM XÂM LẤN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở NGƯỜI BỆNH LƠ XÊ MI CẤP TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hồng Sơn¹, Nguyễn Thị Thu Hằng¹, Nguyễn Quốc Nhật¹,
Bùi Thị Vân Nga¹, Bạch Quốc Khánh¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Sau khi nghiên cứu trên 207 người bệnh Lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương, trong đó 109 người bệnh nhiễm nấm xâm lấn, có 69 trường hợp chẩn đoán chắc chắn (63,3%) và 40 trường hợp chẩn đoán nhiều khả năng (36,7%). Tỷ lệ người bệnh điều trị hóa chất và chăm sóc giảm nhẹ lần lượt là 45,7% và 54,1%. Trong nhóm điều trị hóa chất, 94% BN điều trị tấn công. Nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn ở giai đoạn điều trị tấn công cao gấp 5,39 lần. Thời gian giảm bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) <0,5 G/l đến khi chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn trung bình là 11 ngày. Nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn tại thời điểm BCHTT <0,5 G/l cao gấp 1,8 lần so với BCHTT ≥0,5 G/l và thời gian giảm BCHTT <0,5 G/l kéo dài >10 ngày có tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn cao gần 3 lần so với thời gian giảm ≤10 ngày.

Từ khóa: lơ xê mi cấp dòng tủy, lơ xê mi cấp dòng lympho, nhiễm nấm xâm lấn, Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương.

SUMMARY

INVASIVE FUNGAL DISEASE IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA AT NATIONAL INSTITUTE OF

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Sơn
SĐT: 0981887871

Email: mysunshine2110@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Research on 207 patients with acute leukemia at the NIHBT, of which 109 patients had invasive fungal disease (IFD), 69 (63.3%) were proven and 40 (36.7%) were probable. The proportion of patients receiving chemotherapy and palliative care was 45.7% and 54.1%, respectively. In the chemotherapy group, 94% of patients received induction chemotherapy. The risk of IFD in the intensive chemotherapy is 5.39 times higher. The average time of neutropenia <0.5 G/L to diagnosis of IFD was 11 days. The risk of IFD at the time of neutropenia <0.5 G/L is 1.8 times higher than that of neutropenia ≥0.5 G/L and the time of neutropenia reduction <0.5 G/L lasting >10 days has a high rate of fungal infection nearly 3 times higher than the reduction time ≤10 days.

Keywords: acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), invasive fungal disease (IFD), NIHBT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi (LXM) cấp là một bệnh lý ác tính của hệ tạo máu và đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào non ác tính của hệ tạo máu trong tủy xương và máu ngoại vi [1]. Người bệnh mắc LXM cấp là đối tượng có nguy cơ cao của nhiễm nấm xâm lấn (invasive fungal disease – IFD), đây cũng là nguyên nhân chính gây tử vong ở người bệnh mắc LXM cấp. IFD đã dẫn đến sự gia tăng đáng kể thời gian nằm viện và chi phí chăm sóc sức khỏe. Để có những thông tin về đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, các yếu tố liên quan đến IFD và độ nhạy của một số chủng nấm với thuốc

kháng nấm hiện nay, giúp các bác sĩ lâm sàng có thể định hướng, chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả, chúng tôi đã thực hiện đề tài: **“Nhiễm nấm xâm lấn và một số yếu tố liên quan ở người bệnh lơ xê mi cấp tại viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019-2021”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu:

Tất cả các người bệnh (BN) chẩn đoán Lơ xê mi cấp theo tiêu chuẩn của WHO được chỉ định xét nghiệm cấy máu tìm vi nấm và/hoặc xét nghiệm Galactomannan từ năm 2019 đến năm 2021

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh được chẩn đoán LXM cấp theo tiêu chuẩn WHO 2016, có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ nhiễm nấm xâm lấn, được cấy máu tìm vi nấm và/hoặc xét nghiệm Galactomannan, và chia

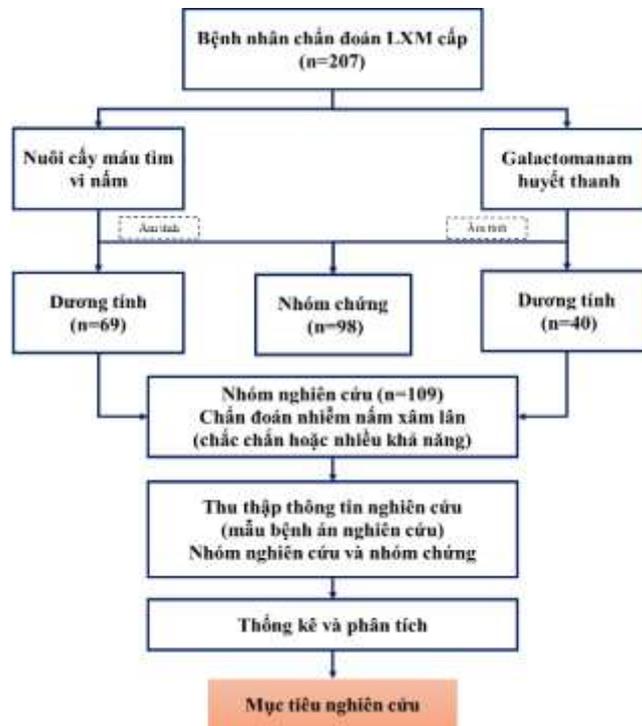
thành hai nhóm: nhóm nghiên cứu – nhóm I là nhóm IFD (n=109) là những người bệnh cấy máu tìm vi nấm dương tính hoặc Galactomannan ≥ 1 và nhóm chứng – nhóm II không IFD (n=98) là những người bệnh cấy máu tìm vi nấm âm tính hoặc Galactomannan âm tính.

Trong đó người bệnh chẩn đoán IFD theo tiêu chuẩn đồng thuận của EORTC/MSG 2021 với mức độ chẩn đoán: chắc chắn (proven) và nhiều khả năng (probable). [2]

Chẩn đoán chắc chắn (Proven): Trên bệnh phẩm vô trùng/bệnh phẩm sinh thiết mô thấy nấm. Trong nghiên cứu, khi xét nghiệm cấy máu dương tính với nấm, chẩn đoán chắc chắn IFD

Chẩn đoán nhiều khả năng (Probable): đủ 3 yếu tố: yếu tố vật chủ, bằng chứng lâm sàng và bằng chứng vi sinh (Galactomannan ≥ 1).

Sơ đồ nghiên cứu:



Hình 1: Sơ đồ nghiên cứu

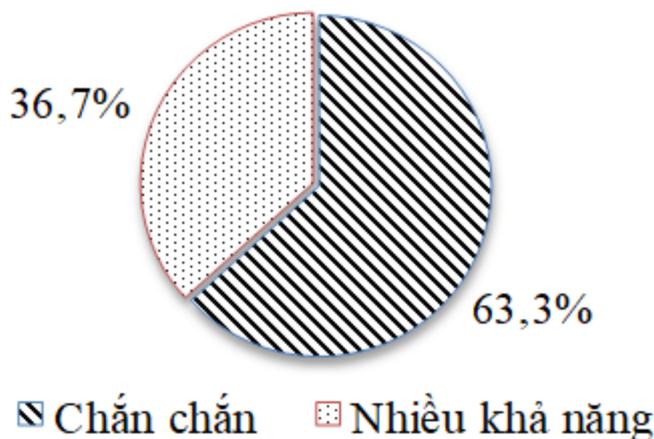
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tổng số BN lấy vào nghiên cứu là 207 BN, trong đó nhóm nghiên cứu có 109 BN IFD (nhóm I), nhóm chứng là 98 BN không có IFD (nhóm II). Tỷ lệ BN nam là 51,4%,

nữ là 48,6%. Tuổi trung bình là 44 (18-83). Nhóm tuổi 30-59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 45,9%. Nhóm tuổi từ 60 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ thấp nhất với 26,6%. Nhóm tuổi 18-29 tuổi chiếm tỷ lệ 27,5%.

3.1.1. Mức độ chẩn đoán IFD theo EORTC/MSG



Hình 2. Mức độ chẩn đoán IFD theo EORTC/MSG (n=109)

Nhận xét: Tỷ lệ chẩn đoán chắc chắn bằng phương pháp cấy máu là 63,3% và tỷ lệ chẩn đoán nhiều khả năng IFD bằng xét nghiệm Galactomannan máu là 36,7%.

3.1.2. Đặc điểm người bệnh theo thể bệnh

Bảng 3.1. Đặc điểm BN theo thể bệnh (n=109)

Thể bệnh	N	Tỷ lệ (%)	p
AML	69	63,3	p= 0.000
ALL	37	33,9	
Lai tủy – lympho	3	2,8	
Tổng	109	100%	

Nhận xét: Có 69 BN AML chiếm tỷ lệ cao nhất (63,3%), 37 BN ALL chiếm 33,9%

3.1.3. Đặc điểm người bệnh theo phương pháp điều trị

Bảng 3.2. Đặc điểm người bệnh theo phương pháp và giai đoạn điều trị (n=109)

Phương pháp điều trị	N	Tỷ lệ (%)	p
Điều trị hóa chất	50	45,9%	p=0.000
Điều trị triệu chứng	59	54,1%	
Giai đoạn điều trị HC	N	Tỷ lệ (%)	
Điều trị tấn công	47	94%	p=0.000
Điều trị củng cố	3	6%	
Điều trị duy trì	0	0%	
Tổng	50	100%	

Nhận xét: Trong 109 BN IFD có 50 người bệnh điều trị hóa chất chiếm 45,9% và 59 BN điều trị triệu chứng chiếm 54,1%. Trong 50 BN điều trị hóa chất, BN điều trị tấn công chiếm tỷ lệ cao nhất 94%.

3.1.4. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ nhiễm nấm từ người bệnh theo EORTC/MSG

Bảng 3.3. Đặc điểm yếu tố vật chủ theo EORTC/MSG của nhóm nghiên cứu (n=109)

Yếu tố vật chủ theo EORTC/MSG	n (%)
Bệnh máu ác tính	109 (100%)
Dùng Corticoid kéo dài	67 (61,5%)
Suy giảm miễn dịch khác:	3 (2,5%)
Xơ gan	1
Ung thư vú	1
U não	1

Nhận xét: Người bệnh trong nghiên cứu đều mắc lơ xê mi cấp, như vậy 100% người bệnh có yếu tố nguy cơ vật chủ theo tiêu chuẩn của tổ chức EORTC/MSG. Tỷ lệ người bệnh sử dụng Corticoid kéo dài chiếm 61,5%.

3.1.5. Đặc điểm bệnh lý nền kèm theo

Bảng 3.4. Đặc điểm bệnh lý nền kèm theo trước khi chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn

Bệnh lý kèm theo	n	Tỷ lệ %
Đái tháo đường	17	15,6
Hen phế quản	1	0,9
Viêm gan mạn tính	9	8,2
Tăng huyết áp	14	14,9
Lao	2	1,8
Gout	1	0,9

Nhận xét: Bệnh lý kèm theo ở người bệnh thuộc nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao nhất là đái tháo đường (15,6%), tiếp theo là tăng huyết áp (14,9%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng nhiễm nấm xâm lấn

Bảng 3.5. Triệu chứng lâm sàng của nhiễm nấm xâm lấn

	Triệu chứng cơ năng	n	Tỷ lệ (%)
Nhiễm nấm Candida xâm lấn (n=69)	Sốt không đáp ứng điều trị kháng sinh	58/69	84%
	Đau mắt	2/69	2,9%
	Chảy mủ xoang	2/69	2,9%
	Triệu chứng thực thể		
	Ban nấm đỏ trên da	12/69	17,4%
Nhiễm nấm Aspergillus xâm lấn (n=40)	Triệu chứng cơ năng		
	Sốt không đáp ứng điều trị kháng sinh	25/40	62,50%
	Khó thở	16/40	40%
	Ho ra máu	2/40	5%
	Ho (đờm/khan)	29/40	72,50%

	Đau tức ngực	5/40	12,50%
	Triệu chứng thực thể		
	Giảm thông khí	15/40	37,50%
	Rales phổi	31/40	77,50%

Nhận xét: Trong nhiễm candida xâm lấn, triệu chứng sốt không đáp ứng điều trị kháng sinh gặp ở 84% BN nhiễm Candida xâm lấn. Triệu chứng thực thể ban đỏ trên da ghi nhận ở 12 BN, chiếm tỷ lệ 17,4%. Với nhiễm Aspergillus xâm lấn, các triệu chứng cơ năng hay gặp là ho (72,5%), sốt (62,5%) và khó thở (40%). Triệu chứng thực thể rales phổi ghi nhận 77,5%. Giảm thông khí xuất hiện với tỷ lệ 37,5%.

3.2.2. Thời gian chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn kể từ khi vào viện

Bảng 3.6. Thời gian chẩn đoán IFD kể từ khi vào viện (n=109)

		$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Thời gian chẩn đoán IFD	Chung	19,9 ± 10,8	1	62
	Candida	22 ± 11	2	62
	Aspergillus	16 ± 10	1	36

Nhận xét: Thời gian chẩn đoán IFD kể từ khi vào viện trung bình là 19,9 ± 10,8 ngày. Thời gian xuất hiện nhiễm Candida xâm lấn trung bình là 22 ngày và nhiễm Aspergillus trung bình là 16 ngày.

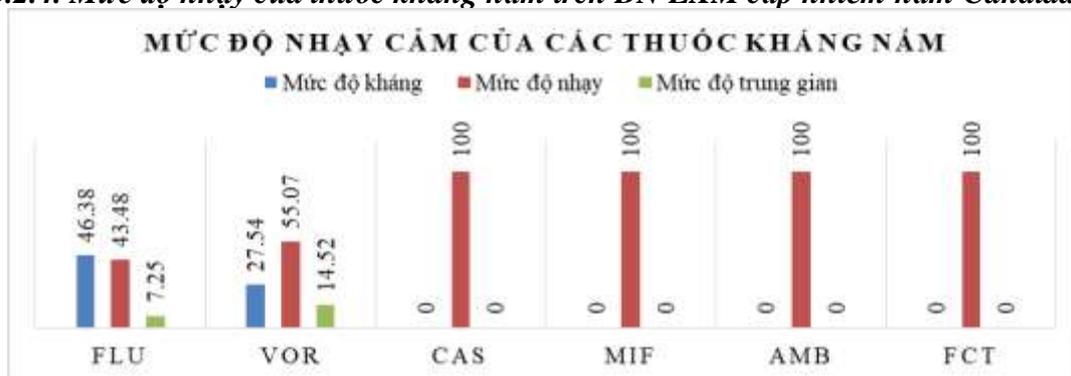
3.2.3. Đặc điểm xét nghiệm vi sinh

Bảng 3.7. Tỷ lệ các chủng nấm Candida nuôi cấy (n=69)

Loại nấm	n	%
Candida tropicalis	61	88,4
Candida albicans	3	4,3
Candida dubliniensis	1	1,5
Candida guilliermondii	2	2,9
Candida parapsilosis	2	2,9
Tổng	69	100

Nhận xét: Trong 69 cây máu dương tính với Candida, BN được chẩn đoán nhiễm Candida xâm lấn, Candida tropicalis chiếm tỷ lệ cao nhất (88,4%).

3.2.4. Mức độ nhạy của thuốc kháng nấm trên BN LXM cấp nhiễm nấm Candida



Hình 2. Mức độ nhạy cảm với các thuốc kháng nấm (n=69)

Nhận xét: Nấm Candida kháng với fluconazol chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,38%, tiếp theo là kháng với voriconazol là 27,54%. Ghi nhận 100% người bệnh nhiễm nấm Candida xâm lấn nhạy cảm với caspofungin, micafungin, amphotericin B và flucystocin.

3.2.5. Xét nghiệm BCHTT

Bảng 3.8. Số lượng BCHTT tại thời điểm vào viện và thời điểm chẩn đoán và thời gian giảm BCHTT

Số lượng (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	p	
BCHTT thời điểm vào viện	2,91 ± 4,52	p = 0.000	
BCHTT thời điểm chẩn đoán IFD	1,09 ± 2,71		
	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Thời gian BCHTT < 0.5 G/l	11 ± 8	0	30

Nhận xét: Giá trị trung bình của số lượng BCHTT tại thời điểm vào viện và tại thời điểm chẩn đoán IFD lần lượt là 2,91 G/l và 1,09 G/l. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với khoảng tin cậy 95%. Thời gian giảm số lượng bạch cầu hạt trung tính < 0.5 G/l trung bình là 11 ngày

3.2.6. Đặc điểm hình ảnh tổn thương phổi trên phim chụp CLVT

Trong 109 người bệnh IFD, có 40 BN nhiễm nấm Aspergillus xâm lấn. Trong đó, 32 BN được chụp cắt lớp vi tính (CLVT) có đặc điểm tổn thương như sau:

Bảng 3.9. Đặc điểm tổn thương phổi trên phim CLVT (n=32)

Loại tổn thương	n	%
Nốt/nhiều nốt mờ	13	40,6
Đông đặc	11	34,4
Dấu hiệu quầng (Halo Sign)	4	12,5
Áp xe	2	6,3

Nhận xét: Tổn thương phổi ở người bệnh nhiễm Aspergillus xâm lấn trên phim chụp CLVT hay gặp nhất là tổn thương dạng nốt mờ (40,6%), sau đó là đông đặc phổi (34,4%). Hình ảnh dấu hiệu “halo sign” trên phim CLVT chiếm 12,5%

3.3. Mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ với nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn

3.3.1. Mối liên quan giữa tuổi, giới và thể bệnh với nguy cơ IFD

Bảng 3.10. Liên quan giữa tuổi, giới và thể bệnh với nguy cơ IFD

Nhóm tuổi		$\bar{X} \pm SD$	(18-29)	(30-59)	(≥60)	Tổng
NHÓM I (1)	N	44,06 ±	30	50	29	109
	%	17,69	27,5	45,9	26,6	100
NHÓM II (2)	N	44,82 ±	17	58	23	98
	%	15,83	17,3	59,2	23,5	100
p^{1-2} (độ tuổi trung bình giữa nhóm nhiễm nấm và không nhiễm nấm) = 0.116 $p_1=0,081$ $OR_1=1,81$ $p_2=0,056$ $OR_2=0,58$ $p_3=0,603$ $OR_3=1,18$						

Giới tính		Nhóm I	Nhóm II	p	OR
Nữ	N	53	45	0,697	1,115
	%	54,1	45,9		
Nam	N	56	53		
	%	51,4	48,6		
Thể bệnh					
AML	N	69	70	0,214	0,690
	%	49,6	50,4		
ALL	N	37	26	0,247	1,423
	%	58,7	41,3		
Lai tủy – lympho	N	3	2	1,000	1,358
	%	60	40		
Tổng	N	109	98	p = 0,49	

Nhận xét: Tuổi trung bình của 2 nhóm IFD và không IFD lần lượt là 44,06 và 44,82. Tỷ lệ người bệnh IFD giữa các nhóm tuổi không có sự khác biệt với 95% khoảng tin cậy. Tương tự, tỷ lệ IFD cũng không có sự khác biệt giữa 2 giới và giữa các thể bệnh

3.3.2. Mối liên quan giữa phương pháp điều trị và IFD

Bảng 3.11. Liên quan giữa phương pháp điều trị và giữa các giai đoạn điều trị với IFD

Loại điều trị		Nhóm I	Nhóm II	p	OR
Điều trị hóa chất	N	50	43	0,773	0,923
	%	53,8	46,2		
Điều trị triệu chứng	N	59	55		
	%	51,8	48,2		
Giai đoạn điều trị					
Tấn công	N	47	32	0,008	5,39
	%	59,5	40,5		
Củng cố	N	3	7	0,111	0,328
	%	30	70		
Duy trì	N	0	4	0,042	2,28
	%	0	100		
Tổng		50	43	p=0,012	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ IFD ở nhóm điều trị hóa chất và điều trị triệu chứng. Ở giai đoạn tấn công nguy cơ nhiễm nấm cao gấp 5,39 lần, giai đoạn duy trì nguy cơ không nhiễm nấm cao hơn 2,28 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95%

3.3.3. Mối liên quan giữa bạch cầu hạt trung tính và IFD

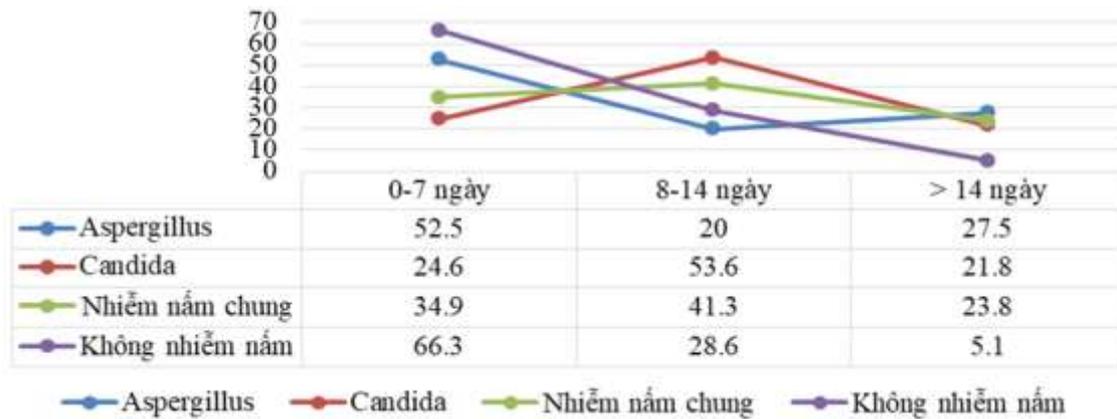
Bảng 3.12. Liên quan giữa số lượng BCHTT và IFD

Số lượng BCHTT		Nhóm I	Nhóm II	p	OR
< 0,5 G/L	N	74	53	0,042	1,8
	%	58,3	41,7		

≥ 0,5 G/L	N	35	45		
	%	43,8	56,2		
Thời gian giảm BCHTT					
Dài >10 ngày	N	42	15	0,003	2,9
	%	73,7	26,3		
Ngắn ≤10 ngày	N	46	48		
	%	48,9	51,1		

Nhận xét: Khả năng IFD ở nhóm BN có BCHTT <0,5g/l cao hơn 1.8 lần so với nhóm BCHTT ≥ 0.5g/L tại thời điểm cấy nấm hoặc xét nghiệm Galactomannan, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95%. Tỷ

lệ IFD ở nhóm BN có BCHTT < 0,5g/l kéo dài ≥10 ngày cao gấp 2,9 lần so với nhóm BN có BCHTT < 0,5g/l ngắn hơn 10 ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95%.



Hình 3. Thời gian giảm BCHTT < 0,5 G/l và tỷ lệ IFD

Nhận xét: Nhóm IFD chung, thời gian giảm BCHTT (<0,5 G/l) từ 8-14 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu, mức độ chẩn đoán chắc chắn IFD là 63,3% và mức độ nhiều khả năng IFD là 36,7%; tỷ lệ về mức độ chẩn đoán IFD trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của James England [3]. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 44±17. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Auberger Jutta là 47 (15-73), của Hammond S.P là 55 (19-71). [4] [5] Tỷ lệ nam/nữ lần lượt là 51,4% và 48,6% (1,06:1). Không có

sự khác biệt về tuổi và giới về nguy cơ nhiễm nấm. Về thể bệnh, trong 109 người bệnh nghiên cứu, AML chiếm tỷ lệ cao nhất 63,3%. Trong nghiên cứu của Auberger Jutta gặp 70,8% AML, theo Hammond gặp 68% AML. AML gặp nhiều nhất ở cả 2 nhóm nhiễm nấm và không nhiễm nấm (Bảng 3.1). Điều này phù hợp với phân bố người bệnh trong nhóm nghiên cứu, LXM cấp dòng tủy ở người trưởng thành chiếm tỷ lệ cao nhất. Kết quả của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn với các yếu tố tuổi, giới và thể bệnh LXM (Bảng 3.10). Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Hammond S.P. [4]

Tỷ lệ người bệnh điều trị hóa chất và điều trị triệu chứng (chăm sóc giảm nhẹ) lần lượt là 45,9% và 54,1%. Trong nhóm điều trị hóa chất, có 47 người bệnh điều trị tấn công, chiếm 94%, có 3 người bệnh điều trị củng cố chiếm tỷ lệ 6% và không có người bệnh nào điều trị duy trì. Mối liên quan giữa các giai đoạn điều trị hóa chất với tỷ lệ IFD (Bảng 3.11) cho thấy giai đoạn điều trị tấn công có nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn cao gấp 5,385 lần và giai đoạn điều trị duy trì có nguy cơ không IFD cao hơn 2,282 lần. Theo Nganthavee V (2019) trên 292 người bệnh LXM cấp dòng tủy điều trị hóa chất, kết quả cho thấy giai đoạn điều trị tấn công có tỷ lệ nhiễm nấm cao hơn cả. [6]

Bệnh máu ác tính thuộc một trong các yếu tố vật chủ của IFD theo tiêu chuẩn của tổ chức EORTC/MSG. Các tế bào ác tính ở người bệnh LXM cấp lấn át các tế bào bình thường, gây giảm BCHTT và việc sử dụng corticoid kéo dài ức chế miễn dịch trong một số phác đồ điều trị là hai yếu tố nguy cơ hàng đầu của IFD, điều này cũng đã nhìn nhận trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.3). Các bệnh lý mạn tính kèm theo ở đối tượng nghiên cứu thường gặp là đái tháo đường (15,6%), tăng huyết áp (14,9%), viêm gan mạn (8,2%). Nghiên cứu của Hammond S.P (2010) trên 231 người bệnh lơ xê mi cấp có 31 người bệnh IFD và trong đó người bệnh đái tháo đường chiếm tỷ lệ 26%. [4]

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng cơ năng của nhiễm nấm Candida xâm lấn (Bảng 3.5) phần lớn là triệu chứng sốt không đáp ứng với kháng sinh (84%), triệu chứng thực thể ghi nhận duy nhất là ban đỏ trên da đặc trưng của nhiễm nấm Candida (17,4%). Điều này phù hợp với các triệu chứng nhiễm nấm Candida xâm lấn

hầu hết không đặc hiệu, các triệu chứng sớm giống nhiễm trùng huyết và cấy các bệnh phẩm thường chỉ có thể dương tính vào cuối quá trình nhiễm trùng. [7] Các triệu chứng của nhiễm nấm Aspergillus xâm lấn thường là các triệu chứng hô hấp không đặc hiệu, có thể gặp trong các căn nguyên khác gây nhiễm trùng đường hô hấp hoặc các loại nấm gây bệnh khác. [8] Triệu chứng thường gặp nhất trong nhóm BN nghiên cứu là sốt (62,5%) và ho (72,5%). Rales phổi phát hiện với tỷ lệ cao (77,5%) khi khám bệnh, cho thấy BN trong nhóm nghiên cứu nhiễm nấm Aspergillus phần lớn có tổn thương tại phổi.

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Xét nghiệm Galactomannan trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy cut-off ≥ 1 . Theo hướng dẫn hiệp hội lồng ngực Mỹ (2019), cho thấy Galactomannan huyết thanh nếu lấy cut-off ≥ 1 thì độ nhạy là 79% và độ đặc hiệu tăng lên 88% so với cut-off $\geq 0,5$. [9] Xét nghiệm nuôi cấy máu dương tính đều là nấm Candida, thời gian từ khi vào viện đến khi có kết quả nuôi cấy dương tính trung bình là 22 ngày. Thời gian từ khi vào viện đến khi có kết quả Galactomannan dương tính trung bình là 16 ngày (Bảng 3.6). Điều này phù hợp với việc xét nghiệm các kháng nguyên của nấm (Galactomannan) có kết quả nhanh hơn so với xét nghiệm nuôi cấy máu. Cấy máu có độ nhạy 30-50% và thời gian ủ bệnh lâu, do đó kết quả thường muộn. [10]

Trong các chủng nấm Candida phân lập được (Bảng 3.7) thì nấm *C. tropicalis* chiếm tỷ lệ cao nhất (88,4%). Nghiên cứu của Hammond S.P (2010), *C. albicans* và *C. tropicalis* đều chiếm tỷ lệ cao nhất (30%). [4] Nghiên cứu của Gong X (2020) tại Trung Quốc, trên người bệnh lơ xê mi cấp nhiễm nấm Candida máu, thì *C. tropicalis* chiếm tỷ lệ cao nhất (89,5%). [11] Do đó, dịch tễ học

của nhiễm nấm Candida máu khác nhau giữa các vùng và các bệnh lý. Tỷ lệ kháng của nấm Candida (Hình 2) với fluconazol và voriconazol cao lần lượt là 46,38% và 27,54%, không ghi nhận người bệnh nào kháng với các loại thuốc kháng nấm khác như caspofungin, micafungin, Amphotericin B và Flucytosin. Như vậy mức độ đề kháng với nhóm thuốc azol khá cao.

Tổn thương phổi ở người bệnh nhiễm Aspergillus xâm lấn trên phim chụp CLVT hay gặp nhất trong nghiên cứu là tổn thương dạng nốt mờ (40,6%), đông đặc phổi (34,4%), halo-sign (12,5%). Theo Kousha tổn thương thường gặp nhất là: nốt mờ (67%), kính mờ (56%), đông đặc (44%). Nghiên cứu của Cornillet, đông đặc (53%), nốt mờ (44%), hang (21%), kính mờ (30%), halo-sign (6%). [8] [12] Dấu hiệu quang sáng (halo-sign) là biểu hiện tình trạng nấm Aspergillus xâm lấn mạch máu phổi gây xuất huyết, hoại tử vùng xung quanh, trung tâm chứa sợi nấm Aspergillus. Nhưng dấu hiệu này chỉ thoáng qua và thường được nhìn thấy trong 10 ngày đầu tiên sau khi xâm lấn mạch và sau đó biến mất, do vậy chụp CLVT sớm là điều rất cần thiết [13].

BCHTT tại thời điểm vào viện và thời điểm nhiễm nấm lần lượt là $2,91 \pm 4,52$ G/l và $1,09 \pm 2,71$ G/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Như vậy, thời điểm nhiễm nấm, số lượng BCHTT thấp hơn so với lúc vào viện. Thời gian giảm BCHTT <0.5 G/l đến khi nhiễm nấm trung bình là 11 ± 8 ngày. Nghiên cứu của Gong X (2020) trên 38 người bệnh nhiễm Candida máu, thời gian trung bình giảm BCHTT <0.5 G/l là 14 ngày (6-20 ngày). [11] Nghiên cứu của Cornillet trên 88 người bệnh nhiễm Aspergillus, thời gian giảm BCHTT <0,5 G/l là 15 ngày. [12] Trong nghiên cứu, thời gian giảm BCHTT

<0,5 G/l kéo dài trong khoảng từ 8-14 ngày cho thấy nguy cơ IFD chung là cao nhất (43,1%). Nguy cơ IFD ở nhóm BN có số lượng BCHTT < 0,5 G/l tại thời điểm chẩn đoán cao hơn 1,795 lần so với nhóm có BCHTT $\geq 0,5$ G/l. Hơn nữa, khi BCHTT <0,5 G/l và kéo dài >10 ngày cho thấy nguy cơ nhiễm nấm cao gấp gần 3 lần so với nhóm ≤ 10 ngày (bảng 3.12). Kết quả nghiên cứu của Nganthavee (2019) cũng cho thấy người bệnh có BCHTT <0,5 G/l (>10 ngày) có nguy cơ IFD cao hơn đáng kể. [6] Qua kết quả trên, chúng ta cần phải tiên lượng sớm về khả năng nhiễm nấm xâm lấn ở nhóm người bệnh có giảm BCHTT <0.5 G/l, đặc biệt khi thời gian kéo dài trên 10 ngày từ đó có chỉ định xét nghiệm, liệu pháp dự phòng và điều trị sớm, nhằm giảm gánh nặng bệnh tật cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Sau khi tiến hành nghiên cứu trên 207 người bệnh Lơ xê mi cấp, trong đó 109 BN nhiễm nấm xâm lấn tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nhiễm nấm Candida xâm lấn là 63,3% và nhiễm nấm Aspergillus xâm lấn là 36,7%. Tỷ lệ điều trị hóa chất và chăm sóc giảm nhẹ lần lượt là 45,7% và 54,1%. Trong nhóm điều trị hóa chất, có 94% BN điều trị tấn công. Nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn ở giai đoạn điều trị tấn công cao gấp 5,39 lần. Thời gian giảm bạch cầu hạt trung tính <0,5 G/l đến khi chẩn đoán IFD trung bình là 11 ngày. Nguy cơ IFD tại thời điểm BCHTT <0,5 G/l cao gấp 1,8 lần so với BCHTT $\geq 0,5$ G/l và thời gian giảm BCHTT <0,5 G/l kéo dài >10 ngày có tỷ lệ nhiễm nấm cao gấp 3 lần so với thời gian giảm ≤ 10 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quang Vinh** (2019), *Lơ xê mi cấp*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
2. **Bassetti M., Azoulay E., Kullberg B.-J. và cộng sự.** (2021). EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis*, 72(Supplement_2), S121–S127.
3. **England J., Torabi S., Freeman M.C. và cộng sự.** (2016). Invasive Fungal Disease in Acute Leukemia: Single Center Retrospective Study. *Open Forum Infect Dis*, 3(suppl_1), 1581.
4. **Hammond S.P., Marty F.M., Bryar J.M. và cộng sự.** (2010). Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol*, 85(9), 695–699.
5. **Auberger J., Lass-Flörl C., Ulmer H. và cộng sự.** (2008). Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*, 88(5), 508–515.
6. **Nganthavee V et al** (2019). High incidence of invasive fungal infection during acute myeloid leukemia treatment in a resource-limited country: clinical risk factors and treatment outcomes. *Support Care Cancer*.
7. **Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM.** Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol*, 2006 Jul;55(Pt 7):809-818. doi: 10.1099/ jmm.0.46548-0. PMID: 16772406.
8. **Kousha M, Tadi R, Soubani AO.** (2011). Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*.
9. **Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al.** Diagnosis of Fungal Infections. A Systematic Review and Meta-Analysis Supporting American Thoracic Society Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc*, 2019;16(9): 1179-1188. doi:10.1513/ AnnalsATS.201811-766OC.
10. **Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G.** Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules*, 2014 Jan 17;19(1): 1085–119. doi: 10.3390/ molecules19011085. PMID: 24445340; PMCID: PMC6271196.
11. **Gong X et al.** Candidemia in Patients with Acute Leukemia: Analysis of 7 Years' Experience at a Single Center in China. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2020 Jan 1;12(1):e2020003. doi: 10.4084/MJHID.2020.003. PMID: 31934313; PMCID: PMC6951356.
12. **Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al.** Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. *Clin Infect Dis*, 2006;43(5):577–584. doi:10.1086/505870.
13. **Prasad A, Agarwal K, Deepak D, Atwal SS.** Pulmonary Aspergillosis: What CT can Offer Before it is too Late!. *J Clin Diagn Res JCDR*, 2016;10(4):TE01-TE05. doi:10.7860/ JCDR/2016/17141.7684.

NHIỄM KHUẨN HUYẾT TRỰC KHUẨN MỦ XANH KHÁNG CARBAPENEM Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Ngô Trung Dũng¹, Trần Thu Thủy², Phan Thanh Luân
Bạch Quốc Khánh², Nguyễn Hà Thanh², Nguyễn Hồng Sơn²

TÓM TẮT.

Trực khuẩn mũ xanh là một trong những tác nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn bệnh viện, nhiễm khuẩn huyết nặng và nguy cơ tử vong cao đặc biệt ở nhóm bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính. Do khả năng kháng thuốc đối với nhiều loại kháng sinh, nên việc quản lý ngày càng trở nên khó khăn hơn. Khi các chủng kháng thuốc trở nên chiếm ưu thế, nguy cơ điều trị theo kinh nghiệm không đáp ứng, dẫn đến nguy cơ tử vong cao. Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp nhiễm trực khuẩn mũ xanh đa kháng thuốc, kháng Carbapenem ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy nhằm hiểu rõ hơn về cách xử trí và tìm hiểu thêm các loại kháng sinh mới có thể sử dụng để điều trị.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, trực khuẩn mũ xanh (TKMX), lơ xê mi cấp dòng tủy, viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

SUMMARY

A CASE OF SEPSIS CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN A PATIENT WITH ACUTE MYELOID

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Sơn
SĐT: 0981887871

Email: mysunshine2110@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

LEUKEMIA AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Pseudomonas aeruginosa is one of the leading causes of hospital-acquired infections, severe sepsis and high risk of death, especially in neutropenic patients. Due to resistance to many antibiotics, management is becoming more and more difficult. When resistant strains become dominant, there is a risk of failure to respond to empirical treatment, leading to a high risk of mortality. We report a case of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with acute myeloid leukemia to better understanding management and learning more about new antibiotics that can be used for treatment.

Keywords: Sepsis, *Pseudomonas aeruginosa*, acute myeloid leukemia (AML), NIHBT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là nguyên nhân chính gây bệnh và tử vong ở bệnh nhân ung thư có giảm bạch cầu trung tính. Trong số các tác nhân gây bệnh, *Pseudomonas aeruginosa* (Trực khuẩn mũ xanh - TKMX) là nguyên nhân phổ biến gây nhiễm trùng bệnh viện và là một trong những tác nhân hàng đầu gây NKH nặng, nguy cơ tử vong cao, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính [1], [2]. Tình trạng kháng thuốc kháng sinh ở TKMX là mối quan tâm đặc biệt vì liệu pháp kháng sinh theo kinh

nghiệm không đầy đủ có liên quan đến tình trạng tử vong gia tăng trong bối cảnh giám BCTT. [3], [4] Các loại kháng sinh mới tác dụng lên TKMX hiện đang có sẵn và ngày càng được sử dụng nhiều hơn trong việc quản lý kháng kháng sinh [5]. Carbapenem là một nhóm kháng sinh được phát triển để điều trị vi khuẩn kháng thuốc. Do sử dụng quá nhiều các loại kháng sinh này, một số loại TKMX đã phát triển khả năng kháng carbapenem và những vi khuẩn này được gọi là TKMX kháng carbapenem (carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* - CRPA). Ở đây, chúng tôi chia sẻ một trường hợp lâm sàng nhiễm khuẩn huyết TKMX kháng carbapenem với biểu hiện sốc nhiễm khuẩn (SNK) ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính (BCTT)/ Lơ xê mi cấp dòng tủy sau điều trị hóa chất và chia sẻ tổng quan tài liệu về nhiễm khuẩn TKMX đa kháng để có những kinh nghiệm trong những trường hợp tương tự.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 34 tuổi, có tiền sử khỏe mạnh. Khoảng 1 tháng trước vào viện, bệnh nhân xuất hiện mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, kèm xuất huyết dưới da rải rác toàn thân, chảy máu chân răng, vào trung tâm Huyết học - Truyền máu Nghệ An, được làm huyết tủy đồ, chẩn đoán Lơ xê mi (LXM) cấp, được truyền 5 khối hồng cầu, 3 khối tiểu cầu, bệnh đáp ứng kém, chuyển Viện Huyết Học – Truyền máu Trung Ương điều trị tiếp, vào viện ngày 29/03.

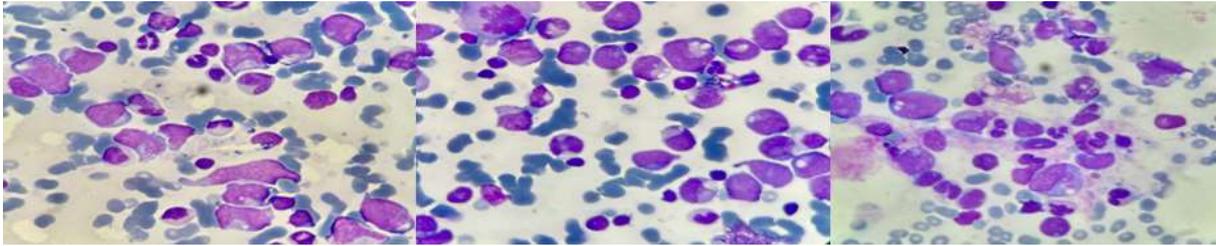
Tại NIHBT, bệnh nhân được đánh giá lâm sàng, khám hô hấp, tim mạch đều bình thường. Xét nghiệm đánh giá ban đầu khi vào viện của bệnh nhân (bảng 1). Bệnh nhân được làm huyết tủy đồ ngày 01/04, tủy giàu tế bào, số lượng tế bào tủy là 175 G/L, tế bào blast chiếm 35%, nghi tới LXM cấp dòng tủy. Bệnh nhân được làm phân loại miễn dịch phù hợp với LXM cấp dòng tủy (bảng 2).

Bảng 1: Xét nghiệm đánh giá ban đầu của bệnh nhân (29/03)

	Kết quả
Huyết đồ	Huyết sắc tố 97g/L, số lượng tiểu cầu 44 G/L, số lượng bạch cầu 8.61 G/L (20% blast, bạch cầu trung tính 3.44 G/L)
Sinh hoá	Ure 8.7 mmol/l, creatinin 70 mmol/l, acid uric 273 μ mol/l, albumin 42.1 g/l, AST 20, ALT 42
Đông máu	Fibrinogen 4.92 g/l, PT 96%, D-Dimer 4303 ng/ml, nghiệm pháp rươi (-)

Bảng 2: Kết quả đánh giá huyết học chuyên sâu (01/04)

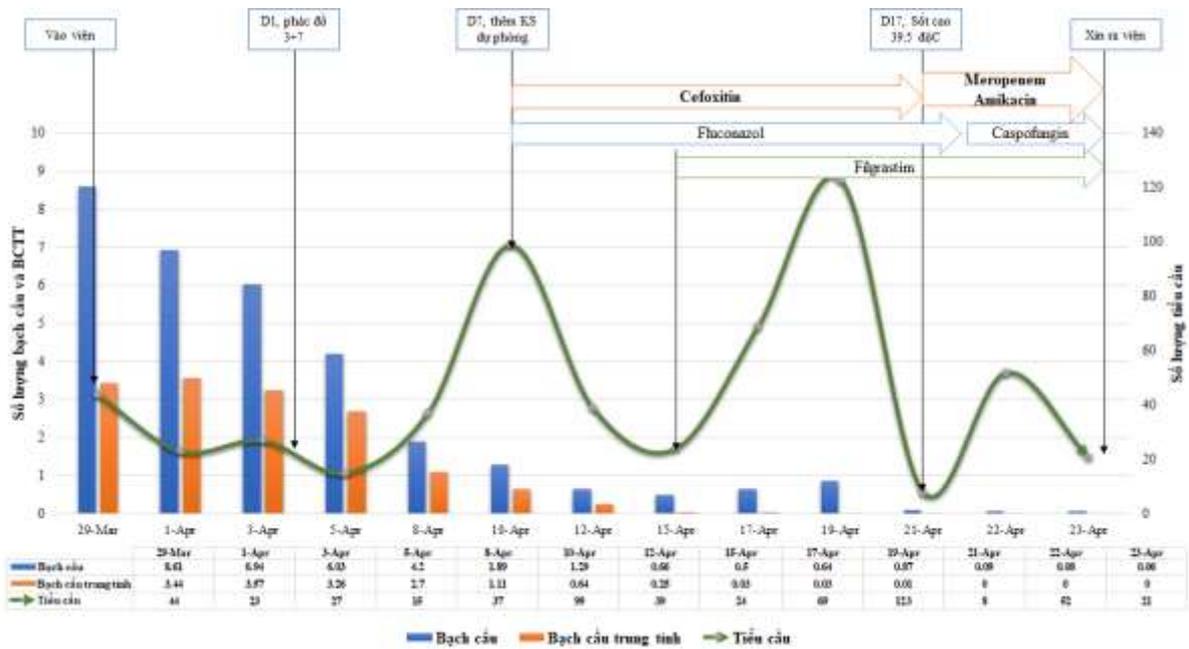
	Kết quả
Huyết tủy đồ	Tủy giàu tế bào, số lượng tế bào tủy là 175 G/L, tế bào blast chiếm 35%, nghi tới LXM cấp dòng tủy.
Phân loại miễn dịch	Dương tính: MPO, CD117, CD33, HLA-DR, CD34, CD56. Nghi đến lơ xi mi cấp dòng tủy có CD56 dương tính, Kiểu hình miễn dịch: CD117+ CD33+ CD13-
Công thức nhiễm sắc thể	Đa tổn thương



Hình 1: Hình ảnh tủy đồ bệnh nhân ngày (01/04)

Với kết quả trên, bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Lơ xê mi cấp dòng tủy. Sau khi tư vấn cho bệnh nhân và người nhà đồng ý điều trị hóa chất, bệnh nhân được điều trị phác đồ 3+7, daunorubicin 60mg/m² da/ngày (80mg/ngày), cytarabine 200mg/m² da/ngày (250mg/ngày), bắt đầu truyền hoá chất từ ngày 04/04 (D1) và kết thúc ngày 10/04 (D7); diễn biến lâm sàng ổn định trong những ngày truyền hóa chất. Tại thời điểm ngày 10/04 (D7) sau khi kết thúc đợt hoá chất, nhận thấy BCTT đang có xu hướng

giảm sâu, điểm tiền lượng MASCC 19 điểm (nguy cơ cao), chúng tôi bắt đầu bổ sung thêm kháng sinh và kháng nấm dự phòng (cefoxitin 4g/ngày và fluconazol 150mg/ngày). Trong thời gian điều trị từ ngày 10/04 (D7) đến ngày 19/04 (D16), bệnh nhân huyết động ổn định, không sốt, không khó thở, đại tiểu tiện bình thường. Xét nghiệm tại ngày D16, BCTT của bệnh nhân giảm mạnh (số lượng BCTT 0.01G/L), chúng tôi đã chỉ định dùng filgrastim liều 5mcg/kg/ngày.



Hình 1: Diễn biến xét nghiệm của bệnh nhân trong đợt điều trị

Đến 15h00 ngày 21/4 (D18), bệnh nhân xuất hiện sốt cao liên tục 39-40°C, phổi thông khí tốt, có ran ẩm rải rác, tim nhịp đều, trong khi BCTT giảm sâu, chúng tôi đã cấy

máu 2 tay kèm bổ sung ngay kháng sinh meronem 3g/ngày, amikacine 1g/ngày. Đến 22h00 cùng ngày, bệnh nhân bắt đầu xuất hiện khó thở, thở nhanh 28l/p, SpO2 89%,

mạch nhanh 110 chu kì/phút, huyết áp 80/50 mmHg, phổi nhiều rale ẩm, sốt cao 40°C. Ngay lập tức, chúng tôi đã chuyển bệnh nhân sang phòng cấp cứu thở oxy kính 5l/p và xử trí tình trạng SNK, bằng bù dịch, vận mạch (noradrenalin). Sau dùng vận mạch 10 phút, bệnh nhân huyết động tạm ổn định (Mạch 95 chu kì/phút, huyết áp 120/70mmHg, SpO2 98-99%), xét nghiệm lactat 3.24 mmol/L, pro-calcitonin 32 ng/ml. Chẩn đoán lúc này của bệnh nhân là Sốc nhiễm khuẩn – theo dõi nhiễm khuẩn huyết – Viêm phổi – Lơ xê mi cấp dòng tủy sau hóa chất ngày (D18).

Sang ngày (D19), bệnh nhân lại tiếp tục xuất hiện cơn sốt 39.5 độ C kèm rét run. Chúng tôi đã định hướng tới hai nhóm tác nhân chính là vi khuẩn gram âm hoặc là nấm gây nhiễm khuẩn huyết, caspofungin đã được quyết định đưa vào điều trị kèm duy trì vận mạch (noradrenalin). Sang ngày (D20), bệnh nhân vẫn sốt liên tục không giảm, xét nghiệm BCTT 0.00G/L, lactat 12.38 mmol/L, pro-calcitonin 100ng/ml. Trong bối cảnh đó,

Khoa vi sinh của viện đã có thông báo về kết quả mẫu cấy máu ngày (D19) dương tính với TKMX, lúc này chúng tôi đã hội chẩn và quyết định bổ sung thêm Colistin cho bệnh nhân. Tuy nhiên, đến khoảng 9h00 cùng ngày, bệnh nhân có diễn biến lâm sàng phức tạp, sốt cao 40 độ C, khó thở tăng lên kèm bụng chướng hơi, SpO2 đáp ứng kém với thở oxy kính, và phải chuyển sang thở oxy mask túi 15l/p để duy trì SpO2 90-93%. Để duy trì huyết áp phải phối hợp 2 thuốc vận mạch (noradrenalin và dobutamine). Đến 11h00 cùng ngày, trước tình trạng lâm sàng diễn biến rất nhanh và nguy kịch, gia đình bệnh nhân đã xin cho bệnh nhân ra viện. Kết quả kháng sinh đồ nuôi cấy được trả sau đó 1 ngày cho thấy vi khuẩn TKMX kháng carbapenem (bảng 3). Chẩn đoán lúc bệnh nhân xin về là SNK – Nhiễm khuẩn huyết TKMX đa kháng – Viêm phổi – Lơ xê mi cấp dòng tủy giảm BCTT sau điều trị, ngày D20, tiên lượng tử vong.

Bảng 3: Kết quả kháng sinh đồ của bệnh nhân (cấy ngày 22/04, kết quả ngày 24/04)

Kháng sinh	MIC		Kháng sinh	MIC	
Amikacine	≥64	R	Meropenem	4	R
Ceftazidim	≥64	R	Piperacillin-Tazobactam	≥128	R
Ciprofloxacin	1	I	Piperacillin	≥128	R
Cefepim	8	S	Ticarcillin	≥128	R
Gentamycin	≥16	R	Levofloxacin	4	R
Imipenem	≥16	R	Ticarcillin-clavulanate	≥128	R
Tobramycin	≥16	R			

(R: kháng thuốc, I: nghi ngờ, S: nhạy)

III. BÀN LUẬN

3.1. Trục khuẩn mũ xanh và cơ chế kháng thuốc

TKMX là một loại vi khuẩn gram âm có khả năng tồn tại trong nhiều môi trường. Khả năng mã hóa nâng cao của bộ gen cho phép

trao đổi chất linh hoạt và khả năng thích ứng cao với những thay đổi môi trường [6]. Ở TKMX, có khả năng hình thành màng sinh học bảo vệ vi khuẩn khỏi quá trình thực bào của BCTT và kháng sinh, góp phần gây nhiễm trùng dai dẳng và tiên lượng xấu [7].

Có một số cơ chế chính gây kháng Carbapenem ở TKMX. Cơ chế đầu tiên là thuốc bị đẩy ra ngoài, được tạo nên bởi sự biểu hiện quá mức của bơm đẩy MexAB-OprM [1], [8]. Vai trò tự nhiên của MexAB-OprM là loại bỏ các chất, thuốc và điều này dẫn đến tình trạng kháng tự nhiên với hầu hết các thuốc kháng sinh. Cơ chế thứ hai là sản xuất quá mức AmpC beta-lactamase và bất hoạt protein màng ngoài OprD. [8] Một cơ chế ít phổ biến hơn nhưng đang có xu hướng gia tăng, là sự sản xuất các carbapenemase. Sự kết hợp của những điều này: khả năng kháng vốn có của TKMX đối với nhiều nhóm thuốc; khả năng hình thành kháng thuốc thông qua các đột biến hình thành với các phương pháp điều trị có liên quan; tỷ lệ thuốc kháng cao và ngày càng tăng; và diễn biến nặng thường xuyên [5], [8]. Những điều này đã khiến cho TKMX đa kháng trở thành vấn đề đặc biệt mang tính toàn cầu. [1], [9] Tại ca lâm sàng của chúng tôi, phân lập được chủng TKMX kháng carbapenem nhưng còn nhạy cảm với các tác nhân β -lactam (cefepim - Bảng 3). Kiểu hình này chiếm khoảng 20-60% các chủng TKMX kháng carbapenem được phân lập, điều này thường là do bất hoạt protein màng ngoài OprD, có vai trò vận chuyển carbapenem xâm nhập vào TKMX; có thể kèm theo sự biểu hiện quá mức của bơm đẩy thuốc ra [1].

Carbapenem là loại kháng sinh hiệu quả để điều trị TKMX kháng nhiều loại thuốc. Tuy nhiên, với việc sử dụng rộng rãi carbapenem, đã dẫn tới tỷ lệ mắc CRPA tăng đáng kể. Trong những năm gần đây, CRPA đã được xác định là tác nhân gây bệnh khó chữa vì khả năng lây truyền tăng lên và các lựa chọn điều trị hạn chế. Năm 2018, khái niệm kháng thuốc khó điều trị “difficult-to-treat” (DTR-PA) đã được đề xuất, theo

hướng dẫn kiểm soát nhiễm khuẩn Hoa Kỳ (IDSA) có đưa ra định nghĩa DTR-PA là TKMX biểu hiện không nhạy cảm với tất cả các thuốc sau: piperacillin - tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem - cilastatin, ciprofloxacin và levofloxacin [1].

3.2. Điều trị nhiễm TKMX đa kháng

3.2.1. Lựa chọn kháng sinh bước đầu

Liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm (Empirical Antibiotic Therapy-EAT) được định nghĩa là liệu pháp kháng sinh được thực hiện khi bắt đầu giảm bạch cầu có sốt [10]. Chúng ta nên bắt đầu điều trị bằng kháng sinh phổ rộng, đặc biệt ở những bệnh nhân nhiễm trùng nặng trong khi chờ kết quả nuôi cấy [11]. Tuy vậy, với sự xuất hiện của chủng vi khuẩn đa kháng ngày càng phổ biến, và nhiều trường hợp lâm sàng tiếp cận với kháng sinh bước đầu không nhạy cảm. Những trường hợp này được định nghĩa là điều trị bằng kháng sinh theo kinh nghiệm không phù hợp (Inadequate Empirical Antibiotic Therapy -IEAT) [10]. IEAT ở bệnh nhân giảm BCTT làm tăng nguy cơ NKH và tử vong. Điều này xảy ra phổ biến hơn với tác nhân TKMX, mặc dù đã tuân thủ chặt chẽ các hướng dẫn điều trị [3], [4]. Theo nghiên cứu đa trung tâm IRONIC, carbapenem là IEAT thường gặp nhất ở những bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn. [10] Do mức độ nghiêm trọng của NKH do TKMX và tình trạng kháng thuốc tăng lên, nên việc xử trí ban đầu thường không tối ưu [12].

Ở ca lâm sàng của chúng tôi, khi BCTT giảm sâu, chúng tôi đã bổ sung kháng sinh và kháng nấm dự phòng. Kháng sinh chúng tôi sử dụng để dự phòng là cefoxitin – kháng sinh nhóm β -lactam. Ngay khi bệnh nhân xuất hiện sốt cao trong khi bạch cầu trung

tính đã giảm rất sâu BCTT 0.00 G/L ngày (D17), sau khi lấy mẫu máu nuôi cấy, liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm đã được áp dụng với 2 kháng sinh phổ rộng là meropenem và amikacin đều chứa hoạt tính chống TKMX. Tuy nhiên sau khi bệnh nhân xuất hiện SNK và sau khoảng 24 giờ dùng kháng sinh phổ rộng kết hợp (meropenem và amikacin) chúng tôi đã định hướng tới hai nhóm tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết là vi khuẩn đa kháng và nấm. Tuy vậy, chúng tôi mới chỉ bổ sung thêm kháng nấm tĩnh mạch là Caspofungin, còn với nguy cơ của vi khuẩn đa kháng chúng tôi vẫn theo dõi thêm về đáp ứng của 2 kháng sinh kia và chờ kết quả cấy máu. Đây là một vấn đề rất thường gặp ở trên lâm sàng, khi mà việc đưa ra quyết định lựa chọn kháng sinh rất khó khăn. Với số lượng bạch cầu trung tính giảm sâu và kéo dài, BCTT 0.00G/L, gần như mọi tác nhân nhiễm trùng đều có thể gây nên bệnh cảnh SNK và tình trạng nhiễm khuẩn không đáp ứng với kháng sinh dù đã dùng kháng sinh phù hợp [10], [12].

3.2.2. *Liệu pháp đích với nhiễm khuẩn huyết do TKMX đa kháng*

Liệu pháp bước đầu cho TKMX kháng carbapenem (CRPA)

TKMX có khả năng kháng nội tại với một số loại kháng sinh do màng ngoài của nó có tính thấm thấp, biểu hiện nhiều bơm đẩy thuốc ra ngoài và sự sản xuất các enzym bất hoạt kháng sinh. Các tác nhân β -lactam đầu tay để bao phủ TKMX bao gồm các phối hợp β -lactam/chất ức chế β -lactamase (BL-BLI) (piperacillin - tazobactam và ticarcillin-clavulanate) và các cephalosporin có hoạt tính kháng TKMX (ceftazidime, cefepime và cefoperazone). Cefepime là kháng sinh β -lactam được sử dụng phổ biến nhất cho TKMX. Với nhóm quinolone (ciprofloxacin

và levofloxacin) hiện vẫn là lựa chọn điều trị duy nhất cho TKMX nhạy cảm với quinolone. [12] Nếu mẫu phân lập vẫn nhạy cảm với β -lactam không phải carbapenem (ví dụ: cefepime), phương pháp tiếp cận được ưu tiên là sử dụng tác nhân không phải carbapenem dưới dạng truyền dịch liều cao kéo dài (ví dụ: cefepime 2 g tiêm tĩnh mạch cứ sau 8 giờ, truyền trong ít nhất 3 giờ). Một cách tiếp cận thay thế là sử dụng một kháng sinh β -lactam mới (ví dụ, ceftolozane - tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem - cilastatin-relebactam). Cách tiếp cận này được coi là một phương án thay thế chứ không phải là lựa chọn ưu tiên để duy trì hiệu quả của các β -lactam mới đối với tình trạng ngày càng kháng kháng sinh trong tương lai. Đặc biệt với những bệnh nhân nguy kịch, việc sử dụng một β -lactam mới cho các bệnh nhiễm trùng do CRPA nhưng nhạy cảm với β -lactam là một cân nhắc hợp lý. [1] Như vậy, trong trường hợp ca lâm sàng của chúng tôi có thể tiếp cận theo 2 cách là cefepime liều cao kéo dài hoặc bổ sung thêm kháng sinh β -lactam mới.

Điều trị TKMX khó điều trị (DTR-PA)

Với sự kết hợp của nhiều cơ chế kháng thuốc phức tạp đã khiến cho các lựa chọn điều trị cho CRPA là một thách thức, đặc biệt với các chủng sản xuất carbapenemase thuộc các lớp khác nhau. Do vậy, DTR-PA có xu hướng ngày càng tiến triển. Các loại thuốc kháng sinh chống TKMX mới đã được phát triển để ứng phó với thách thức này nhằm giải quyết tình trạng kháng thuốc gia tăng. Chúng bao gồm các BL-BLI mới như ceftolozane - tazobactam (C/T), ceftazidime - avibactam (CAZ/AVI) và imipenem - cilastatin - relebactam (IMI/REL) hoặc cephalosporin mới như Cefiderocol [1]. Bên cạnh các kháng sinh

mới, các loại thuốc cũ hiện có (như colistin, fosfomycin, aminoglycoside và tigecycline) có thể cân nhắc sử dụng phối hợp tuy còn bị hạn chế về hiệu quả, tính an toàn (ví dụ: colistin và độc tính trên thận). Các thử nghiệm lâm sàng đã so sánh C/T, CAZ/AVI, IMI/REL hoặc cefiderocol dưới dạng đơn trị liệu và phối hợp (ví dụ, CAZ/AVI so với CAZ/AVI và tobramycin). Dựa trên độc tính

liên quan đến aminoglycoside và polymyxin và dữ liệu kết quả lâm sàng trước đó không chứng minh được lợi ích khi sử dụng liệu pháp phối hợp cho nhiễm khuẩn TKMX. Do vậy, theo hướng dẫn mới nhất của IDSA về điều trị DTR-PA khuyến cáo không nên sử dụng kết hợp nếu đã xác nhận có tình trạng nhạy cảm với các kháng sinh mới [1].

Bảng 4: Các lựa chọn điều trị DTR-PA theo cơ chế kháng thuốc [1]

Cơ chế kháng thuốc		C/T	CAZ/AVI	IMI/REL	Cefiderocol	Fosfomycin	Colistin
Sản xuất carbapenemase	Lớp A (VD KPC)	không	có	có	có	có	có
	Lớp B (VD NDM)	không	không	không	có	có	có
	Lớp D (VD OXA)	không	có	không	có	có	có
Khác	OprD	có	có	có	có	-	-
	MexAB	có	không	có	có	-	-
	MexXY	có	không	có	có	-	-

Ở ca lâm sàng này, ngay khi được thông báo về nhiễm khuẩn vi khuẩn gram âm, nghĩ tới TKMX, chúng tôi đã bổ sung thêm Colistin. Tuy vậy, trước bối cảnh sốc nhiễm khuẩn nặng, suy hô hấp; nhiều biện pháp chăm sóc, hỗ trợ đã được đưa ra nhưng bệnh nhân vẫn không vượt qua được, và kết quả kháng sinh đồ được phản hồi lại sau khi gia đình xin cho bệnh nhân ra viện.

IV. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tử vong của nhiễm trùng huyết nặng do TKMX càng trở nên trầm trọng hơn do tỷ lệ lưu hành các chủng kháng thuốc ngày càng tăng, đặc biệt ở trên nhóm bệnh giảm BCTT. Điều trị nhiễm khuẩn TKMX là một thách thức, chúng ta nên bắt đầu khởi đầu điều trị theo kinh nghiệm kết hợp 2 loại kháng sinh ngay lập tức trong lúc chờ kết quả kháng sinh đồ. Sau đó nên chuyển sang điều trị kháng sinh có phổ hẹp nhất theo kết quả kháng sinh đồ đã có. Dựa vào ca lâm sàng nêu trên kèm các tài liệu liên quan,

chúng tôi kết luận rằng cần chú ý nhiều hơn đến NKH do TKMX mắc phải trong bệnh viện vì bệnh tiến triển nhanh và tiên lượng xấu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. và cộng sự.** (2023). Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis, ciad428.
2. **Albasanz-Puig A., Gudiol C., Parody R. và cộng sự.** (2019). Impact of antibiotic resistance on outcomes of neutropenic cancer patients with Pseudomonas aeruginosa bacteraemia (IRONIC study): study protocol of a retrospective multicentre international study. BMJ Open, 9(5), e025744.
3. **Martinez-Nadal G., Puerta-Alcalde P., Gudiol C. và cộng sự.** (2020). Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. Clin Infect Dis

- Off Publ Infect Dis Soc Am, 70(6), 1068–1074.
4. **Tofas P., Samarkos M., Piperaki E.-T. và cộng sự.** (2017). Pseudomonas aeruginosa bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 88(4), 335–341.
 5. **Reynolds D. và Kollef M.** (2021). The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: An Update. *Drugs*, 81(18), 2117–2131.
 6. **Klockgether J., Cramer N., Wiehlmann L. và cộng sự.** (2011). Pseudomonas aeruginosa Genomic Structure and Diversity. *Front Microbiol*, 2.
 7. **Taylor P.K., Yeung A.T.Y., và Hancock R.E.W.** (2014). Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies. *J Biotechnol*, 191, 121–130.
 8. **Livermore D.M.** (2002). Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Pseudomonas aeruginosa: Our Worst Nightmare?. *Clin Infect Dis*, 34(5), 634–640.
 9. **Bộ Y tế** (2023), Báo cáo giám sát kháng sinh tại Việt Nam năm 2020, Bộ Y Tế, Hà Nội.
 10. **Royo-Cebrecos C., Laporte-Amargós J., Peña M. và cộng sự.** (2024). Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections Presenting with Septic Shock in Neutropenic Cancer Patients: Impact of Empirical Antibiotic Therapy. *Microorganisms*, 12(4), 705.
 11. **Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. và cộng sự.** (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*, 45(3), 486.
 12. **Zakhour J., Sharara S.L., Hindy J.-R. và cộng sự.** (2022). Antimicrobial Treatment of Pseudomonas aeruginosa Severe Sepsis. *Antibiotics*, 11(10), 1432.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP NHIỄM KHUẨN HUYẾT DO KLEBSIELLA PNEUMONIAE ĐA KHÁNG THUỐC Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hồng Sơn¹, Trần Thu Thủy¹, Nguyễn Quốc Nhật¹, Phan Thanh Luân¹, Bạch Quốc Khánh¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Biến chứng nhiễm trùng là một vấn đề lớn trong quản lý và điều trị bệnh Lơ xê mi cấp, đặc biệt là trong giai đoạn điều trị hóa chất, giai đoạn giảm bạch cầu trung tính. Nhiễm trùng do các *Klebsiella pneumoniae* đa kháng thuốc là mối đe dọa ngày càng tăng. Đặc biệt, ở viện Huyết học Truyền máu trung ương đã chứng kiến tỷ lệ phân lập *Klebsiella pneumoniae* tăng nhanh trong những năm gần đây. Nhân trường hợp một bệnh nhân nữ, 30 tuổi, Lơ xê mi cấp dòng lympho bị nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae* đa kháng gây ra trong giai đoạn giảm bạch cầu hạt trung tính sau khi điều trị hóa chất. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm đánh giá tình trạng rối loạn. Ngoài ra, chúng tôi đã phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ lâm sàng, vi sinh và dược lâm sàng để đưa ra các quyết định điều trị kịp thời, thành công. Chúng tôi báo cáo trường hợp đặc biệt này, nhằm hiểu rõ hơn về *Klebsiella pneumoniae* đa kháng và cách xử trí những trường hợp phức tạp như vậy.

Từ khóa: Lơ xê mi cấp dòng lympho, *Klebsiella pneumoniae*, đa kháng, Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương.

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Sơn
SĐT: 0981887871

Email: mysunshine2110@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

SUMMARY

A CASE OF SEPSIS DUE TO MULTI-DRUG-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN A PATIENT WITH ACUTE LEUKEMIA AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Infectious complications are a major problem in the management and treatment of acute leukemia, especially during the period of chemotherapy and neutropenia. Infections due to multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* are a growing threat. In particular, the NIHBT has witnessed a rapid increase in the isolation rate of *Klebsiella pneumoniae* in recent years. In the case of a 30-year-old female patient with acute lymphocytic leukemia, she suffered from septicemia caused by multiresistant *Klebsiella pneumoniae* during the neutropenic phase after chemotherapy treatment. Patients need to be closely monitored for clinical manifestations and tests to evaluate the disorder. In addition, we have closely coordinated clinicians, microbiology and clinical pharmacy to make timely and successful treatment decisions. We report this unique case, aiming to better understand multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and how to manage such complex cases.

Keywords: Acute lymphocytic leukemia (ALL), *Klebsiella pneumoniae*, multidrug-resistant (MDR), NIHBT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi (LXM) cấp là một nhóm bệnh máu ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào non chưa biệt hóa hoặc biệt hóa rất ít, nguồn gốc tại tủy xương. [1] Điều trị LXM đã có nhiều bước tiến vượt bậc trong hơn chục năm qua. Tuy nhiên, nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đe dọa tính mạng vẫn là nguyên nhân chính gây tử vong và thất bại điều trị ở nhóm bệnh nhân này. Trong nhóm tác nhân nhiễm khuẩn, vi khuẩn gram âm đang có xu hướng gia tăng tình trạng kháng thuốc kháng sinh ở mức báo động toàn cầu, khiến điều trị gặp rất nhiều khó khăn. [2], [3] WHO đã phân loại vi khuẩn gram âm kháng carbapenem là các mầm bệnh “ưu tiên số 1” cho nghiên cứu phát triển kháng sinh mới vì các chủng này hiện còn rất ít kháng sinh hiệu quả. Các vi khuẩn gram âm kháng carbapenem tại bệnh viện thường gặp bao gồm: Các chủng họ Enterobacterales (CRE), Acinetobacter baumannii (CRAB), Pseudomonas aeruginosa (CRPA). Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) thuộc họ Enterobacterales, vi khuẩn đa kháng thường gặp tại bệnh viện. Việc chẩn đoán và điều trị kịp thời để tránh các biến chứng và tử vong liên quan là đặc biệt quan trọng. Trong báo cáo này, chúng

tôi trình bày trường hợp của một phụ nữ 30 tuổi được chẩn đoán nhiễm Klebsiella pneumoniae đa kháng sau khi điều trị hóa chất, BCTT giảm sâu kéo dài và đã điều trị thành công.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 30 tuổi, được chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng lympho tế bào B, nhóm nguy cơ cao, gen BCR-ABL P210 (+) từ tháng 8/2023, được điều trị hóa chất phác đồ Hyper CVAD kết hợp với dasatinib, đã điều trị được các đợt course A1, B1, A2, B2, A3, đạt lui bệnh hoàn toàn. Đợt này, bệnh nhân vào viện (ngày 22/05/2024) điều trị tiếp phác đồ B3.

Xét nghiệm đánh giá ban đầu (bảng 1) cho thấy các chỉ số xét nghiệm ổn định. Làm huyết tủy đồ, mật độ tế bào tủy bình thường, số lượng tế bào tủy là 83,12G/L; 2% tế bào blast. Đánh giá bệnh tồn dư tối thiểu (minimal residual disease - MRD) bằng phương pháp phân loại miễn dịch cho thấy đáp ứng MRD là 0,0014. Bệnh nhân được chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng lympho nhóm nguy cơ cao, gen BCR-ABL P210 (+) đạt lui bệnh hoàn toàn. Bệnh nhân được điều trị tiếp phác đồ Hyper CVAD đợt B3.

Bảng 1: Xét nghiệm đánh giá trước điều trị hóa chất đợt 3

	Nội dung
Huyết đồ	Huyết sắc tố 110g/l, số lượng tiểu cầu 155G/L, số lượng bạch cầu 6,31G/L (công thức bạch cầu bình thường)
Tủy đồ	Mật độ tế bào tủy bình thường, SLTB tủy 83,12G/L, Blast 2%, lui bệnh hoàn toàn
MRD/Phân loại miễn dịch	MRD 0,0014

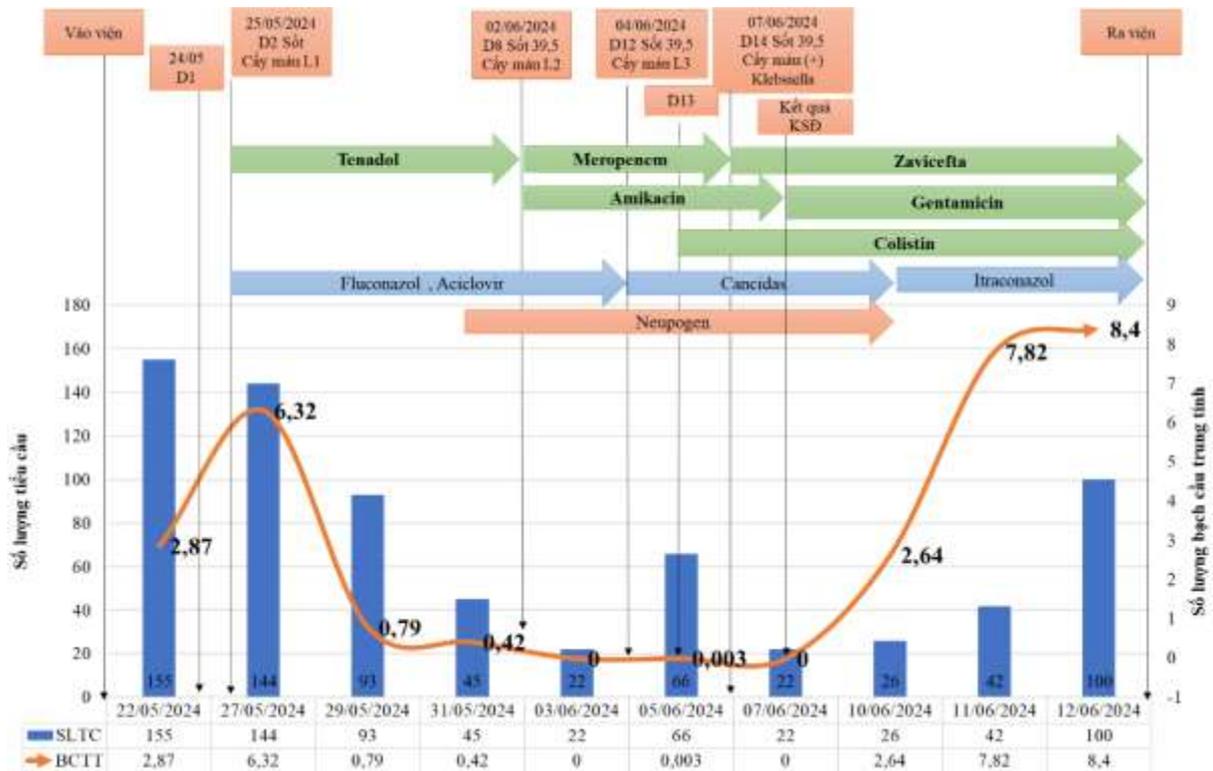
Bệnh nhân được đưa vào điều trị hóa chất từ ngày 24/05/2024 (D1), Sau khi truyền hóa chất Methotrexate, bệnh nhân xuất hiện sốt nhẹ 38,5 độ C kèm ho, hắt hơi; được làm test cúm A, B, Covid âm tính và cấy máu 2 tay

lần 1 âm tính. Bệnh nhân được bổ sung kháng sinh cefamandole 2g/lần x 2 lần/ngày. Sau 2 ngày điều trị, bệnh nhân cắt sốt, và được duy trì tiếp cefamandole. Đến ngày (D6), bạch cầu trung tính (BCTT) giảm

0,79G/L, bệnh nhân được bổ sung thêm thuốc dự phòng chống nấm fluconazol và kháng virus aciclovir. Đến ngày (D8), BCTT giảm còn 0,42G/L, bệnh nhân được thêm filgrastim liều 5 mcg/kg/ngày. Sang ngày (D9), bệnh nhân xuất hiện sốt cao 39,5°C, ho, nghe phổi 2 bên thông khí tốt, được cấy máu 2 tay lần 2 và bổ sung thêm kháng sinh meropenem 1g/lần x 3 lần/ngày và amikacin 1g/ngày. Sau 2 ngày, tình trạng sốt cao xuất hiện nhiều lần trong ngày, kèm theo xuất huyết dưới da rải rác, ra máu âm đạo nhiều; xét nghiệm ngày (D11), BCTT giảm còn 0.00G/L, chúng tôi đã nâng liều filgrastim lên 10mcg/kg/ngày. Sang ngày (D12), bệnh nhân vẫn tiếp tục sốt cao 39-40°C, sốt nhiều cơn trong ngày. Lúc này chúng tôi định hướng tới các nhóm tác nhân chính thường

gặp trên lâm sàng là nhiễm nấm máu, nhiễm vi khuẩn gram dương và đặc biệt là nhiễm vi khuẩn gram âm đa kháng. Sau khi cân nhắc, chúng tôi quyết định cấy máu 2 tay lần 3 và bổ sung thêm kháng nấm caspofugin.

Sang ngày (D13), diễn biến lâm sàng có xu hướng xấu lên, bệnh nhân mệt nhiều, sốt cao liên tục 39-40° C, kèm nhiều cơn rét run trong ngày (3 cơn), ho nhiều hơn, phổi xuất hiện ran ẩm 2 bên, thiếu máu và XHDD rải rác nhiều nơi, BCTT 0,003G/L, procalcitonin tăng cao 13,1ng/mL, đánh giá mức lọc cầu thận trong giới hạn bình thường; chúng tôi đã hội chẩn lãnh đạo khoa, hội chẩn với dược sĩ lâm sàng định hướng đến nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng và việc bổ sung thêm kháng sinh colistin 150mg/lần x 2 lần /ngày (liều nạp 200mg) đã được đặt ra.



Hình 1: Diễn biến xét nghiệm và xử trí của bệnh nhân trong đợt điều trị

Đến ngày (D14), tình trạng sốt cao và nhiều cơn rét run trong ngày không cải thiện,

ho nhiều hơn, phổi ran ẩm 2 bên kèm thở nhanh 26l/p, SpO2 98%, chụp x quang ngực

có hình ảnh viêm phế quản phổi. Trong bối cảnh đã sử dụng rất nhiều loại thuốc kháng sinh mạnh toàn thân và kháng nấm nhưng biểu hiện lâm sàng không có cải thiện mà còn có xu hướng xấu đi. Vào lúc 10h ngày (D14), Khoa vi sinh của viện đã thông báo mẫu cấy máu ngày 04/06/2024 (D12) cho kết quả dương tính với vi khuẩn gram âm (-)

ngữ nhiều tới *Klebsiella pneumoniae* và tiến hành làm kháng sinh đồ. Tuy chưa có kết quả kháng sinh đồ, nhưng với kinh nghiệm lâm sàng, chúng tôi đã định hướng nhiều tới vi khuẩn đa kháng. Ngay lập tức, chúng tôi lại hội chẩn với lãnh đạo khoa, quyết định bổ sung thêm ceftazidime/avibactam cho bệnh nhân.

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm kháng sinh đồ ngày 07/06/2024 (D15)

STT	Kháng sinh	MIC	Phiên giải
1	Amikacin	32	I
2	Ceftazidime	32	R
3	Ciprofloxacin	≥ 4	R
4	Colistin	0,5	I
5	Ceftolozane/Tazobactam	≥ 32	R
6	Ceftazidime/Avibactam	1	S
7	Cefepime	≥ 32	R
8	Gentamicin	≤ 1	S
9	Imipenem/Relebactam	0,5	S
10	Meropenem	≥ 16	R
11	Meropenem/Vaborbactam	≤ 0,5	S
12	Tigecycline	1	S
13	Piperacillin/Tazobactam	≤ 128	R

Đến ngày (D15), tình trạng lâm sàng bắt đầu có cải thiện, khoảng cách giữa các cơn sốt cao đã thưa hơn, tuy nhiên pro-calcitonin vẫn rất cao 39,3ng/mL và BCTT vẫn chưa có biểu hiện mọc lại (BCTT 0.00G/L); tiên lượng bệnh nhân vẫn hết sức dè dặt. Lúc này có kết quả kháng sinh đồ trả về là vi khuẩn *K. pneumoniae* đa kháng (hình 2), còn nhạy cảm với gentamicin, colistin và một số kháng sinh phối hợp thế hệ mới. Điều này đã giúp chúng tôi thêm khẳng định việc điều trị là đúng hướng và kịp thời. Sau đó bệnh nhân được thay thế amikacin bằng gentamycin. Như vậy tại thời điểm ngày (D15), bệnh nhân được sử dụng phối hợp 3 loại kháng

(R: kháng thuốc, I: nghi ngờ, S: nhạy) sinh gentamicin, colistin, và ceftazidime/avibactam; vẫn duy trì kháng nấm caspofungin và kích bạch cầu filgrastim với liều 10mcg/kg/ngày. Sau 3 ngày tiếp theo điều trị, tình trạng sốt đã giảm đáng kể, biểu hiện lâm sàng cũng giảm đi nhanh chóng, pro-calcitonin 6,59ng/mL, BCTT 2,64 G/L. Chúng tôi dừng filgrastim, caspofungin và chuyển sang itraconazole để điều trị duy trì, kháng sinh vẫn duy trì phối hợp 3 thuốc. Theo dõi tiếp những ngày sau đó, tình trạng lâm sàng đã ổn định, các chỉ số xét nghiệm cũng trở về như bình thường, cấy máu lại âm tính (D19).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sinh bệnh học *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae là vi khuẩn thuộc họ vi khuẩn đường ruột Enterobacterales, vi khuẩn gram âm, có vỏ và không di động, có mặt gần như ở khắp nơi. Con người đóng vai trò là ổ chứa chính của *K. pneumoniae*. Trong cộng đồng nói chung, 5% đến 38% cá nhân mang vi khuẩn trong phân và 1% đến 6% trong vòm họng. Nguồn lây nhiễm chính tại bệnh viện là đường tiêu hóa của bệnh nhân và bàn tay của nhân viên y tế. Nó có thể dẫn đến bùng phát nhiễm trùng bệnh viện [4]. Dựa trên kết quả lâm sàng, các chủng *K. pneumoniae* có thể được phân loại thành cổ điển (classical *K. pneumoniae* - cKP) và siêu độc lực (hypervirulent *K. pneumoniae* - hvKp). Các yếu tố độc lực trong hvKp là lớp vỏ (CPS), lipopolysaccharides (LPS), siderophores và fimbriae. [5] Vi khuẩn tạo ra một lớp polysaccharide ngoại bào riêng biệt (capsule polysaccharide - CPS), một lớp vỏ, bao bọc cấu trúc tế bào và hoạt động như một lá chắn chống lại khả năng miễn dịch bẩm sinh của vật chủ. Sự hiện diện của vỏ làm tăng khả năng sống sót của vi khuẩn và sự mất đi của lớp vỏ làm cho *K. pneumoniae* kém độc lực hơn hoặc không còn độc lực. Việc sản xuất vỏ được kiểm soát bởi một locus capsule polysaccharide (CPS) duy nhất, nơi chứa một số gen. Cho đến nay, *K. pneumoniae* được biết là sản xuất ít nhất 79 loại vỏ, khác nhau về cấu trúc và thành phần sắp xếp của đơn vị polysaccharide. [6] Một yếu tố độc lực khác là lipopolysaccharide (LPS). LPS ở *K. pneumoniae* có độc lực cao có liên quan trực

tiếp đến việc tăng độc lực. Các nghiên cứu cho thấy LPS, và đặc biệt là kháng nguyên O của vi khuẩn có khả năng ngăn chặn các thành phần của hệ thống bổ thể tiếp cận vi khuẩn, do đó bảo vệ vi khuẩn khỏi sự phá hủy qua miễn dịch trung gian bổ thể. Ngoài CPS và LPS, *K. pneumoniae* còn có các phần phụ bề mặt mỏng gọi là fimbriae trên màng ngoài của chúng. Fimbriae đóng một vai trò quan trọng trong việc tạo điều kiện cho vi khuẩn bám vào và lây lan nhiễm trùng trong các mô bên trong. Siderophores liên kết với sắt, thông qua vai trò của chúng trong việc hấp thu sắt, đây là yếu tố không thể thiếu cho sự phát triển và nhân lên của vi khuẩn. [4], [6], [7]

4.2. *Klebsiella pneumoniae* đa kháng

K. pneumoniae là một trong số ít vi khuẩn hiện đang có tỷ lệ kháng kháng sinh cao thứ phát do sự thay đổi trong bộ gen cốt lõi của sinh vật. Nhiễm trùng bệnh viện do *K. pneumoniae* có xu hướng mạn tính do hai yếu tố chính: Sự phát triển của màng sinh học trốn tránh miễn dịch trong cơ thể và việc sản xuất các enzyme có thể làm bất hoạt một loại kháng sinh nhất định, khiến cơ thể kháng lại loại kháng sinh này, chẳng hạn như sản xuất men β -lactamase (extended-spectrum β -lactamase - ESBL) hoặc carbapenemases. Carbapenem thường được sử dụng để kiểm soát các bệnh nhiễm trùng nặng, là phương pháp được khuyến cáo điều trị đầu tay đối với nhiễm trùng ESBL-E bên ngoài đường tiết niệu [3]. Carbapenem có hoạt tính kháng khuẩn phổ rộng với cấu trúc đặc biệt, kết hợp với vòng β -lactam, tạo ra sự bảo vệ chống lại hầu hết các β -lactamase. *K. pneumoniae* đa kháng thuốc, kháng với các thuốc nhóm

Carbapenem được xếp vào nhóm CRE (carbapenem - resistant enterobacterales). Nhóm CRE gây ra hơn 13.000 ca nhiễm trùng và góp phần gây ra hơn 1.000 ca tử vong ở Hoa Kỳ hàng năm [3]. Theo CDC định nghĩa CRE là thành viên của bộ Enterobacterales kháng ít nhất 1 loại kháng sinh carbapenem hoặc sản xuất enzyme carbapenemase. Các carbapenemases phổ biến nhất là K. pneumoniae carbapenemases (KPC), Verona integron-encoded metallo-β-lactamase (VIM), imipenem-hydrolyzing metallo-β-lactamase (IMP) và oxacillinase-48 (OXA-48), chúng là một trong những carbapenemase có tầm quan trọng toàn cầu [3], [8]. Tại Việt Nam, theo báo cáo giám sát kháng sinh năm 2020, K. pneumoniae là tác nhân đứng thứ 3 gây nhiễm khuẩn huyết, sau Escherichia coli và Staphylococcus aureus. Tuy nhiên, mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng K. pneumoniae từ bệnh phẩm máu cho thấy khả năng kháng Carbapenem khá cao, trên 40% [2]. Bất kể nguyên nhân nhiễm trùng hay bệnh đi kèm, nhiễm trùng máu do Klebsiella pneumoniae kháng kháng sinh đều có tỷ lệ tử vong cao từ 24% đến 72% [9].

4.3. Điều trị kháng sinh

Quản lý tình trạng kháng kháng sinh ở K. pneumoniae đa kháng thuốc là một thách thức lớn đối với các bác sĩ lâm sàng. Lựa chọn điều trị tối ưu cho nhiễm trùng MDR-KP vẫn chưa được thiết lập rõ ràng. Các liệu pháp kết hợp bao gồm meropenem liều cao, colistin, fosfomicin, tigecycline và aminoglycoside được sử dụng rộng rãi nhưng cho kết quả dưới mức tối ưu. Các loại thuốc chống kháng sinh thế hệ mới nhắm đích MDR-KP đã được phát triển trong những

năm gần đây và đã cho thấy nhiều kết quả đầy khả quan.

Để đảm bảo tỷ lệ sống sót cao ở những bệnh nhân nguy kịch do nhiễm trùng máu, việc nhanh chóng áp dụng liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm thích hợp trong giai đoạn đầu của nhiễm trùng huyết là rất quan trọng [10]. Đặc biệt, đối với nhiễm trùng huyết do vi khuẩn đường ruột sinh ESBL gây ra, việc trì hoãn điều trị bằng kháng sinh thích hợp dẫn đến tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể (gấp đôi) đối với nhiễm khuẩn huyết kháng kháng sinh. Trong trường hợp của chúng tôi, ngay khi nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết, liệu pháp kháng sinh thích hợp, cho bệnh nhân đã được đưa vào ngày (D9), tương đối sớm là hai kháng sinh phổ rộng là meropenem và amikacin. Và ngay khi thấy không hiệu quả với 2 kháng sinh phổ rộng kia, pro-calcitonin tăng cao và BCTT vẫn giảm sâu, chúng tôi đã nghĩ tới nhiễm khuẩn vi khuẩn đa kháng; colistin đã được xem xét đưa vào ngày (D13), trước khi có kết quả nuôi cấy 1 ngày. Và khi có kết quả nuôi cấy là K. Pneumoniae, dựa vào dữ kiện lâm sàng được theo dõi rất sát sao, chúng tôi gần như nghĩ tới chủng K. Pneumoniae phân lập được này là đa kháng. Trong khi đợi kết quả kháng sinh đồ để chứng thực điều đó, chúng tôi lại bổ sung thêm kháng sinh thế mới, ceftazidime-avibactam.

Các tài liệu hiện tại thảo luận về một số khuyến nghị để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm MDR gây ra, đặc biệt là đối với Klebsiella pneumoniae sản xuất carbapenemase. Liệu pháp kháng sinh kết hợp bao gồm kháng sinh bậc một và bậc hai đã cho thấy kết quả tốt hơn cho bệnh nhân so

với đơn trị liệu [11]. Theo khuyến cáo của hiệp hội nhiễm trùng Hoa Kỳ - IDSA 2023, ceftazidime - avibactam, meropenem-vaborbactam và imipenem - cilastatin-relebactam là những lựa chọn điều trị ưu tiên cho các bệnh nhiễm trùng ngoài đường tiết niệu do *K. pneumoniae* gây ra, khi không có kết quả xét nghiệm carbapenemase hoặc kết quả âm tính [3]. Có thể thấy, trường hợp ca lâm sàng của chúng tôi đã có chiến lược điều trị kháng sinh sớm một cách chính xác và phù hợp.

4.4. Chiến lược chẩn đoán bổ sung

Trong ca lâm sàng của chúng tôi, tuy điều trị kháng sinh một cách chính xác và phù hợp nhưng đó là dựa trên kinh nghiệm lâm sàng là yếu tố cốt lõi, sự kết hợp chặt chẽ giữa các bác sĩ lâm sàng, vi sinh và dược sĩ lâm sàng. Trên thực tế, việc điều trị kháng sinh bị trì hoãn hoặc không phù hợp ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn đa kháng có thể được giải thích là do thời gian cần thiết để hoàn thành việc phân tích vi khuẩn. Các mẫu cấy máu thường được sử dụng mất từ 36 giờ đến vài ngày để mang lại kết quả cho việc xác định sinh vật và độ nhạy cảm với kháng sinh của nó. Hơn nữa, nếu các chủng phân lập có cơ chế đề kháng phức tạp (chẳng hạn như ESBL-E và Carbapenemase), thì xét nghiệm nuôi cấy thông thường có thể không đủ. Trong trường hợp lâm sàng của chúng tôi, xét nghiệm vi sinh của chúng tôi mới chỉ bao gồm phương pháp nuôi cấy và làm kháng sinh đồ, cấy máu từ ngày (D12) đến ngày (D14) có kết quả và phải mất thêm 1 ngày nữa để có kết quả kháng sinh đồ. Xác định kiểu gen kháng thuốc thì tại cơ sở của

chúng tôi vẫn chưa được triển khai. Với các đột biến gen kháng thuốc như KPC, OXA-48... đã được đưa vào trong các khuyến cáo với những lựa chọn kháng sinh ưu tiên hoặc là thay thế [3]. Vì lý do này, cũng như nhu cầu giảm thiểu thời gian cần thiết để chẩn đoán xác định vi khuẩn, đặc biệt ở những bệnh nhân nặng, sự kết hợp của các phương pháp xác định kiểu gen (ví dụ: PCR, và giải trình tự NGS) và các xét nghiệm kiểu hình thông thường (nuôi cấy, làm kháng sinh đồ) đã được đưa vào trong nhiều khuyến nghị và có thể tối ưu hóa thời gian chẩn đoán và cải thiện kết quả của bệnh nhân [13].

V. KẾT LUẬN

Điều trị lơ xê mi cấp nói chung và lơ xê mi cấp dòng lympho nói riêng đã có nhiều cải tiến vượt bậc trong điều trị và chăm sóc những năm gần đây, góp phần cải thiện rõ rệt thời gian sống thêm của nhóm bệnh này. Tuy nhiên, nhiễm trùng do mầm bệnh vi khuẩn đa kháng làm tăng nguy cơ tử vong, thất bại điều trị, đặc biệt là giai đoạn giảm bạch cầu trung tính. Chúng tôi báo cáo trường hợp này, mô tả nhiễm khuẩn huyết *K.pneumoniae* kháng carbapenem, có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao ở bệnh nhân lơ xê mi cấp điều trị hóa chất. Với việc định hướng nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng, đưa ra các chiến lược điều trị kháng sinh sớm và phù hợp, chúng tôi đã kiểm soát thành công tình trạng nhiễm khuẩn huyết do *K. pneumoniae* đa kháng trong giai đoạn giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân lơ xê mi cấp sau điều trị hóa chất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quang Vinh** (2019), *Lơ xê mi cấp*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
2. **Bộ Y tế** (2023), *Báo cáo giám sát kháng sinh tại Việt Nam năm 2020*, Bộ Y Tế, Hà Nội.
3. **Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. và cộng sự.** (2023). Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*, ciad428.
4. **Ashurst J.V. và Dawson A.** (2023). *Klebsiella Pneumonia*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
5. **Tesfa T., Mitiku H., Edae M. và cộng sự.** (2022). Prevalence and incidence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* colonization: systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 11(1), 240.
6. **Abbas R., Chakkour M., Zein El Dine H. và cộng sự.** (2024). General Overview of *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology and the Role of Siderophores in Its Pathogenicity. *Biology (Basel)*, 13(2), 78.
7. **Zhu J., Wang T., Chen L. và cộng sự.** (2021). Virulence Factors in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol*, 12, 642484.
8. **Tzouveleki L.S., Markogiannakis A., Psychogiou M. và cộng sự.** (2012). Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev*, 25(4), 682–707.
9. **Balkhair A., Al-Muharrmi Z., Al'Adawi B. và cộng sự.** (2019). Prevalence and 30-day all-cause mortality of carbapenem- and colistin-resistant bacteraemia caused by *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*: Description of a decade-long trend. *International Journal of Infectious Diseases*, 85, 10–15.
10. **Burke A. Cunha** (2015), *ANTIBIOTIC ESSENTIALS*, .
11. **Girometti N., Lewis R.E., Giannella M. và cộng sự.** (2014). *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection. *Medicine (Baltimore)*, 93(17), 298–309.
12. **Bartolini A., Frasson I., Cavallaro A. và cộng sự.** (2014). Comparison of phenotypic methods for the detection of carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae. *Gut Pathog*, 6, 13.
13. **Cason C., D'Accolti M., Soffritti I. và cộng sự.** (2022). Next-generation sequencing and PCR technologies in monitoring the hospital microbiome and its drug resistance. *Front Microbiol*, 13, 969863.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP THIẾU MÁU TAN MÁU DO SỬ DỤNG CEFOXITIN

Hoàng Thị Thanh Nga¹, Phạm Quang Thịnh², Nguyễn Quang Tùng²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Cefoxitin là kháng sinh thuộc họ Cephalosporin thế hệ 2, được sử dụng phổ biến để dự phòng trong phẫu thuật. Bệnh nhân sử dụng cefoxitin có thể gặp phải tình trạng tan máu, đây là biểu hiện hiếm gặp nhưng rất nguy hiểm nên cần được phát hiện sớm và điều trị kịp thời. **Mục tiêu:** Xác định nguyên nhân tan máu và lựa chọn chế phẩm khối hồng cầu phù hợp để truyền cho bệnh nhân sử dụng cefoxitin. **Đối tượng nghiên cứu:** Một bệnh nhân đang sử dụng cefoxitin, có biểu hiện thiếu máu tan máu cần truyền khối hồng cầu nhưng xét nghiệm hòa hợp trước truyền máu dương tính (3+) ở điều kiện có kháng globulin người. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả ca bệnh. **Kết quả:** Bệnh nhân nam, sinh năm 1956, sử dụng cefoxitin 2g/ngày, sau 1 tuần có biểu hiện thiếu máu tan máu. Xét nghiệm Coombs trực tiếp và gián tiếp dương tính 3+, thành phần gắn trên bề mặt hồng cầu có bản chất là C3d. Dịch tách từ hồng cầu bệnh nhân có phản ứng dương tính với hồng cầu nhóm máu O đã hấp phụ cefoxitin và không phản ứng với hồng cầu nhóm máu O bình thường. Bệnh nhân ngừng sử dụng cefoxitin và được truyền 2 khối hồng cầu có xét nghiệm hòa hợp dương tính 3+ ở điều

kiện có kháng globulin người, quá trình truyền máu diễn ra bình thường. Sau truyền máu, bệnh nhân ổn định, Hb đạt 90g/L. **Kết luận:** Bệnh nhân tan máu do cefoxitin; bệnh nhân dùng thuốc và truyền khối hồng cầu có hiệu quả.

Từ khóa: Thiếu máu tan máu do thuốc, Cefoxitin

SUMMARY

A CASE OF HEMOLYTIC ANEMIA DUE TO CEFOXITIN

Background: Cefoxitin is a second-generation cephalosporins antibiotic and commonly used for precaution in surgery. Patients using Cefoxitin may have hemolytic anemia, which is a rare condition but very dangerous, that we need detect early and treat for patients on time. **Objectives:** Determine the cause of hemolysis and select the appropriate RBCs to transfuse for patients with cefoxitin. **Subjects:** A patient using Cefoxitin had signs of hemolytic anemia (Hb: 68g/L) and required the red cells transfusion but the pre-transfusion compatibility reaction was positive 3+ in the presence of anti-human globulin. **Methods:** Case description. **Results:** Male patient, born in 1956, used Cefoxitin 2g/day, had signs of hemolytic anemia after 1 week. Direct and indirect Coombs tests were positive 3+, the antibody attached to the surface of RBCs was C3d originally. The patient's RBCs eluate reacted with Cefoxitin-treated RBCs but not with untreated RBCs. The patient stopped using Cefoxitin and was transfused with 2 red cell units that had a positive 3+ compatibility reaction in the presence of anti-

¹Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thanh Nga
SĐT: 0904580581

Email: hoangngahthnm@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

human globulin, the transfusion process proceeded normally. After the transfusion, the patient was stable, Hb reached 90g/L. **Conclusions:** The patient with hemolysis had cause of cefoxitin; the patient stopped using the drug and the transfusion of red cell units was effective.

Keywords: Drug-induced immune hemolytic anemia, Cefoxitin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu tan máu do thuốc (Drug-induced immune hemolytic anemia – DIIHA) là một tình trạng hiếm gặp và gây ra hậu quả nghiêm trọng, ước tính tỉ lệ mắc là 1/1 triệu và tỷ lệ tử vong có thể trên 20% [1], [2]. Cho đến nay, Cephalosporin thế hệ 2 và 3 là nguyên nhân hàng đầu gây ra thiếu máu tan máu do thuốc, chiếm 50-70% các trường hợp được báo cáo.

Cefoxitin là kháng sinh thuộc họ Cephalosporin thế hệ 2, được sử dụng phổ biến để dự phòng trong phẫu thuật do giá thành thấp và thời gian bán hủy dài. Bệnh nhân (BN) sử dụng Cefoxitin có thể gặp phải tình trạng tan máu, mặc dù ít gặp nhưng rất nguy hiểm nên cần được phát hiện sớm và điều trị kịp thời [3], [4]. Nhân một trường hợp BN đang sử dụng Cefoxitin, có biểu hiện thiếu máu tan máu cần truyền khối hồng cầu nhưng xét nghiệm hòa hợp trước truyền máu dương tính, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Xác định nguyên nhân tan máu và lựa chọn chế phẩm khối hồng cầu phù hợp để truyền cho bệnh nhân sử dụng Cefoxitin.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Một bệnh nhân đang sử dụng Cefoxitin, có biểu hiện thiếu máu tan máu, cần truyền khối hồng cầu

nhưng không chọn được khối hồng cầu hòa hợp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả ca bệnh.

2.2.2. Vật liệu và kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

a. Vật liệu nghiên cứu

- Gelcard nước muối, gelcard AHG của hãng Tulip, Ấn Độ;

- Gelcard xác định bản chất kháng thể (IgG, C3d) của hãng Bio-rad, Mỹ;

- Dung dịch đệm LISS, đệm PBS pH 7,3;

- Panel hồng cầu sàng lọc và định danh kháng thể bất thường do Viện Huyết học Truyền máu Trung ương sản xuất;

- Cefoxitin lọ 1g;

- Nước muối sinh lý;

b. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật ngưng kết cột gel;

- Kỹ thuật tách kháng thể: Liên kết giữa kháng thể và kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu sẽ bị tách khi ở nhiệt độ 56⁰C/10 phút. Dịch tách thu được chứa kháng thể đã gắn trên hồng cầu, dùng dịch tách thực hiện xét nghiệm huyết thanh học chuyên sâu xác định đặc điểm của kháng thể [5].

- Kỹ thuật hấp phụ tự kháng thể: Cho hồng cầu của bệnh nhân đã loại bỏ tự kháng thể (bằng nhiệt/hóa chất) tiếp xúc với huyết thanh của bệnh nhân ở điều kiện thích hợp, tự kháng thể trong huyết thanh sẽ liên kết với kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu. Huyết thanh bệnh nhân sau khi hấp phụ tự kháng thể chỉ loại bỏ kháng thể tự miễn và không ảnh hưởng đến sự tồn tại của kháng thể đồng loài [5].

- Hấp phụ thuốc lên bề mặt hồng cầu: Cho thuốc tiếp xúc với hồng cầu ở điều kiện phù hợp, thuốc sẽ kết hợp với các protein

mang trên màng hồng cầu tạo thành phức hợp thuốc - màng hồng cầu [3], [5].

+ Pha dung dịch Cefoxitin 40mg/ml bằng đệm PBS pH 7,3;

+ Rửa 1 ml hồng cầu nhóm máu O pool 3 lần bằng nước muối sinh lý, lần rửa cuối loại bỏ hoàn toàn dịch nổi.

+ Cho vào ống nghiệm sạch 100µl hồng cầu đậm đặc đã rửa, 1 ml Cefoxitin 40mg/ml đã pha;

+ Bịt parafilm, ủ ống nghiệm ở 37°C/2 tiếng, cứ 10 phút lắc đều ống nghiệm 1 lần;

+ Sau khi ủ, rửa hồng cầu 4 lần bằng nước muối sinh lý;

+ Pha huyền dịch 1% từ hồng cầu đã rửa bằng đệm LISS.

- Phát hiện kháng thể phụ thuộc thuốc: Cho huyết thanh bệnh nhân/dịch tách kháng thể trên hồng cầu bệnh nhân tiếp xúc với hồng cầu nhóm máu O đã hấp phụ thuốc và hồng cầu nhóm máu O bình thường. Thực hiện kỹ thuật này với mẫu huyết tương của người bình thường ở cùng điều kiện để làm chứng, thử nghiệm chỉ có ý nghĩa khi huyết tương người bình thường không phản ứng với cả hai loại hồng cầu nhóm O trên. Kháng thể trong huyết thanh/dịch tách kháng thể trên hồng cầu bệnh nhân phụ thuộc thuốc khi kháng thể này chỉ phản ứng với hồng cầu nhóm máu O đã hấp phụ thuốc và không phản ứng với hồng cầu nhóm máu O bình thường [3], [5].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin ca bệnh

- Họ và tên bệnh nhân: Lò Văn T., nam, sinh năm: 1956, nghề nghiệp: Tự do

- Tiền sử: + Bệnh nhân được chẩn đoán K dạ dày năm 2020, đã điều trị hóa chất nhiều đợt tại Bệnh viện K Trung ương. Ngày 20/6/2023, bệnh nhân vào viện vì bán tắc ruột, có chỉ định mổ lấy khối bán tắc, không cắt dạ dày.

+ Ngày 23/6/2023, bệnh nhân sốt, huyết áp tụt (85/50 mmHg), xét nghiệm có Hb: 81g/l. Bệnh nhân được chỉ định dùng Cefoxitin 2g/ngày và truyền 2 đơn vị khối hồng cầu 350ml. Bệnh nhân có nhóm máu B+, xét nghiệm hòa hợp trước truyền máu âm tính, quá trình truyền máu diễn ra bình thường, sau truyền máu Hb: 98g/l.

+ Ngày 30/6/2023, bệnh nhân mệt nhiều, xét nghiệm có Hb: 68g/l, bilirubin và LDH tăng cao. Bệnh nhân có chỉ định truyền 2 khối hồng cầu, xét nghiệm hòa hợp trước truyền máu giữa huyết thanh của BN với các đơn vị khối hồng cầu có nhóm máu B đều dương tính (3+) ở điều kiện 37°C và AHG. Bệnh viện K Trung ương đã tiến hành hội chẩn, mẫu bệnh phẩm của BN được gửi sang Viện Huyết học Truyền máu TW để thực hiện một số xét nghiệm huyết thanh học và lựa chọn đơn vị khối hồng cầu phù hợp.

3.2. Xác định nguyên nhân tan máu và lựa chọn chế phẩm khối hồng cầu phù hợp

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm Coombs

Xét nghiệm	Kết quả
Coombs trực tiếp	Dương tính (3+)
Coombs gián tiếp	Dương tính (3+)
Xác định bản chất kháng thể/ bề mặt trên bề mặt hồng cầu	C3d

Nhận xét: Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm Coombs trực tiếp và gián tiếp đều dương tính (3+), thành phần gắn trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân có bản chất là C3d.

- Xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường (KTBT): Dương tính (điều kiện 37°C và AHG). Bệnh nhân được tiến hành định danh KTBT, kết quả như sau:

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm định danh kháng thể bất thường

Hồng cầu	Rh					Lewis		Kidd		MNS					Duffy		Kết quả	
	D	C	C	E	e	Le ^a	Le ^b	Jk ^a	Jk ^b	M	N	S	s	Mi ^a	Fy ^a	Fy ^b	RT	IAT
O ₁	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	0	3+
O ₂	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	3+
O ₃	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0	0	3+
O ₄	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	3+
O ₅	+	+	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	3+
O ₆	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0	3+
O ₇	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	3+
O ₈	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0	0	3+
O ₉	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	3+
O ₁₀	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	3+
Chứng tự thân (auto)																	0	3+

Chú thích: 0: Âm tính; +: Dương tính
RT: Nhiệt độ phòng; IAT: 37°C và AHG

Nhận xét:

- Ở điều kiện nhiệt độ phòng, huyết thanh BN không phản ứng với tất cả hồng cầu trong panel định danh kháng thể bất thường.

- Ở điều kiện 37°C và AHG, huyết thanh BN phản ứng dương tính (3+) với tất cả hồng cầu trong panel định danh kháng thể bất thường. Ở điều kiện này, huyết thanh bệnh nhân cũng phản ứng dương tính (3+) với hồng cầu bệnh nhân.

Với kết quả ban đầu như trên, chúng tôi nghĩ đến hai khả năng có thể xảy ra ở bệnh nhân: 1. Bệnh nhân có kháng thể đồng loài kết hợp kháng thể tự miễn, 2. Bệnh nhân chỉ có kháng thể tự miễn. Chúng tôi thực hiện lần lượt các xét nghiệm sau:

- Tách kháng thể trên bề mặt hồng cầu BN bằng nhiệt, lấy dịch tách và hồng cầu.

- Thực hiện kỹ thuật tự hấp phụ để bộc lộ kháng thể đồng loài:

+ Dùng hồng cầu BN đã tách kháng thể ủ với huyết thanh BN ở điều kiện 37°C/60 phút để hấp phụ tự kháng thể.

+ Sau đó lấy huyết thanh BN sau tự hấp phụ để sàng lọc KTBT, kết quả: Âm tính.

+ Lấy dịch tách để làm xét nghiệm sàng lọc KTBT, kết quả: Âm tính.

- Sàng lọc KTBT với huyết thanh bệnh nhân cho phản ứng dương tính mạnh.

Như vậy trong huyết thanh bệnh nhân không có kháng thể đồng loài mà chỉ có kháng thể tự miễn nhưng vấn đề chưa phù hợp là: Dịch tách không cho phản ứng với hồng cầu sàng lọc trong khi huyết thanh bệnh nhân cho phản ứng 3+ với tất cả các hồng cầu sàng lọc.

Để lý giải sự không phù hợp trên, chúng tôi khai thác tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân cho thấy bệnh nhân đang sử dụng Cefoxitin – là thuốc có khả năng gây tan máu, vì vậy chúng tôi thực hiện thêm các xét nghiệm phát hiện kháng thể phụ thuộc Cefoxitin, kết quả như sau:

Bảng 3. Kết quả phát hiện kháng thể phụ thuộc Cefoxitin ở điều kiện IAT

Phản ứng	Ý nghĩa xét nghiệm	Kết quả
Dịch tách kháng thể trên hồng cầu bệnh nhân + Hồng cầu nhóm máu O đã hấp phụ Cefoxitin	Phát hiện KT chống lại phức hợp thuốc – màng hồng cầu	Dương tính (2+)
Dịch tách kháng thể trên hồng cầu bệnh nhân + Hồng cầu nhóm máu O bình thường	Phát hiện KT chống lại màng hồng cầu	Âm tính
Huyết tương người bình thường + Hồng cầu nhóm máu O đã hấp phụ Cefoxitin	Chứng	Âm tính

Nhận xét: Dịch tách kháng thể trên hồng cầu bệnh nhân cho phản ứng dương tính (2+) với hồng cầu đã được hấp phụ Cefoxitin nhưng không phản ứng với hồng cầu nhóm máu O bình thường (không được hấp phụ Cefoxitin).

Từ những kết quả trên, chúng tôi nhận định C3d gắn trên bề mặt hồng cầu chống lại

phức hợp màng hồng cầu – thuốc (Cefoxitin) gây ra tình trạng tan máu của BN.

Chúng tôi đã thông báo cho bác sĩ điều trị đề nghị ngừng sử dụng Cefoxitin cho bệnh nhân. Sau khi ngừng sử dụng Cefoxitin, bệnh nhân được truyền 2 khối hồng cầu cùng nhóm máu (nhóm máu B), kết quả như sau:

Bảng 4. Kết quả truyền máu

Hb trước truyền	Phản ứng hòa hợp trước truyền máu		Hb sau truyền
	RT	IAT	
68g/L	Âm tính	Dương tính (3+)	90 g/l

Nhận xét: Sau khi truyền 2 khối hồng cầu có phản ứng hòa hợp trước truyền máu dương tính (3+) ở điều kiện 37°C/AHG, huyết sắc tố của BN tăng 22g/l (từ 68g/l lên 90g/l).

IV. BÀN LUẬN

Thiếu máu tan máu miễn dịch do thuốc là một tình trạng hiếm gặp nhưng rất nặng nề, nếu không được chẩn đoán kịp thời bệnh nhân có thể tử vong [4]. Ca bệnh chúng tôi báo cáo là một BN nam, sinh năm 1956, sau khi truyền máu 1 tuần có biểu hiện tan máu (Hb giảm 30g/l, bilirubin và LDH tăng cao), xét nghiệm Coombs trực tiếp và gián tiếp đều dương tính (3+), sàng lọc KTBT dương tính (bảng 1). Những biểu hiện trên gợi ý một phản ứng tan máu muộn sau truyền máu, cơ chế gây tan máu muộn ở những trường hợp này có thể là kháng thể được sinh ra sau

khi truyền máu do bất đồng kháng nguyên ngoài hệ ABO với người cho. Các kháng thể đồng loài có cấu trúc IgG liên kết với kháng nguyên tương ứng trên hồng cầu truyền vào dẫn tới xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính sau truyền máu [6]. Tuy nhiên, xét nghiệm xác định bản chất kháng thể trên bề mặt hồng cầu không thấy IgG mà là C3d, điều này hiếm xảy ra ở những trường hợp tan máu muộn sau truyền máu. Do đó, chúng tôi thực hiện thêm một số xét nghiệm huyết thanh học để tìm nguyên nhân gây tan máu ở bệnh nhân trên.

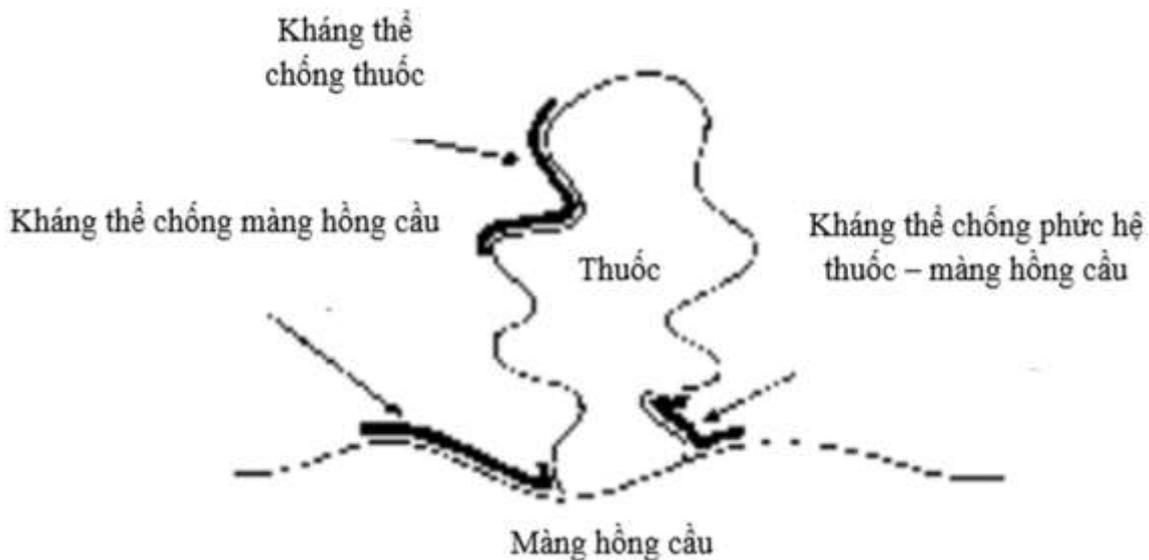
Kết quả xét nghiệm định danh KTBT trong huyết thanh bệnh nhân có đặc điểm phù hợp với sự tồn tại của kháng thể tự miễn: 1. KTBT có khả năng phản ứng với hồng cầu của chính bệnh nhân và 2. KTBT phản ứng với tất cả hồng cầu trong panel định danh KTBT với cùng 1 mức độ (dương tính 3+).

Tuy nhiên, sự có mặt của kháng thể tự miễn trong huyết thanh có thể che lấp đi sự tồn tại của các kháng thể đồng loài khác nên chúng tôi đã tiến hành kỹ thuật hấp phụ tự kháng thể, sau đó sàng lọc KTBT với mẫu huyết thanh đã loại bỏ hoàn toàn kháng thể tự miễn có kết quả âm tính. Điều đó khẳng định trong huyết thanh bệnh nhân chỉ có kháng thể tự miễn [5].

Tuy nhiên, vấn đề chưa phù hợp là: Dịch tách không cho phản ứng với hồng cầu sàng lọc trong khi huyết thanh bệnh nhân cho phản ứng 3+ với tất cả các hồng cầu sàng lọc. Mặt khác, tình trạng tan máu của bệnh nhân mới xuất hiện và phù hợp với khoảng thời gian bệnh nhân có sử dụng Cefoxitin – nguyên nhân có thể gây ra tình trạng tan

máu. Do đó, chúng tôi tiến hành thử nghiệm phát hiện kháng thể phụ thuộc thuốc. Kết quả từ bảng 3 cho thấy dịch tách kháng thể trên hồng cầu bệnh nhân chỉ phản ứng với hồng cầu đã được hấp phụ Cefoxitin mà không phản ứng với hồng cầu của người bình thường (hồng cầu không gắn thuốc). Như vậy, kháng thể tách được từ hồng cầu bệnh nhân phản ứng với phức hệ màng hồng cầu – Cefoxitin và Cefoxitin chính là nguyên nhân gây ra tình trạng thiếu máu tan máu này.

Cefoxitin đã được báo cáo là nguyên nhân hiếm gặp gây thiếu máu tan máu miễn dịch tuy nhiên mức độ tan máu do Cefoxitin gây ra thì rất nặng nề [4]. Cơ chế sinh kháng thể do thuốc nói chung và Cefoxitin nói riêng như sau:



Hình 1. Cơ chế sinh kháng thể do thuốc gây ra [3], [8]

Thuốc là những phân tử nhỏ gắn với protein vận chuyển trên màng hồng cầu có thể kích thích cơ thể tạo ra kháng thể theo 3 loại: 1. Kháng thể chỉ chống lại thuốc, 2. Kháng thể chống lại phức hệ thuốc - màng hồng cầu và 3. Kháng thể chống lại màng hồng cầu. Ở bệnh nhân này, Cefoxitin có thể

kích thích cơ thể sinh kháng thể theo cơ chế 2 và 3: Kháng thể gây phản ứng dương tính với hồng cầu sàng lọc, hồng cầu định danh và hồng cầu của người cho (trong xét nghiệm hòa hợp) là kháng thể chống lại màng hồng cầu; Kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu gây tan máu là kháng thể chống lại phức hợp

thuốc – màng hồng cầu. Như vậy, nếu chỉ xem xét các đặc điểm phản ứng của kháng thể trong huyết thanh sẽ không xác định được nguyên nhân tan máu của bệnh nhân, dẫn tới việc bệnh nhân tiếp tục sử dụng thuốc và tình trạng tan máu sẽ tiếp tục nặng thêm [4].

Điều trị thiếu máu tan máu do thuốc quan trọng nhất ở việc dừng sử dụng thuốc và truyền máu cho BN nếu BN thiếu máu nặng nguy hiểm đến tính mạng [4], [6]. Kết quả từ bảng 4 cũng cho thấy BN truyền máu có hiệu quả, huyết sắc tố tăng 22g/l sau truyền 2 khối hồng cầu mặc dù xét nghiệm hòa hợp giữa huyết thanh bệnh nhân và 2 đơn vị máu đều dương tính.

Tiếp cận bệnh nhân thiếu máu tan máu, bác sĩ cần phải tầm soát những yếu tố nguy cơ gây ra tình trạng này. Với những trường hợp có gợi ý thiếu máu tan máu do thuốc, bác sĩ lâm sàng phải phối hợp chặt chẽ với phòng xét nghiệm để xác định nguyên nhân tan máu cũng như đưa ra chiến lược truyền máu phù hợp cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

- Bệnh nhân thiếu máu tan máu do Cefoxitin.

- Bệnh nhân dừng thuốc và truyền khối hồng cầu có hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Petz LD, Garratty G** (2004). Immune Hemolytic Anemias. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2: 261–317.
2. **Arndt PA, Garratty G** (2005). The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 42:137–144.
3. **Arndt PA, Leger RM, Garratty G** (1999). Serology of antibodies to second- and third-generation cephalosporins associated with immune hemolytic anemia and/or positive direct antiglobulin tests. *Transfusion.* 39:1239–1246.
4. **Leaf, David E. et al** (2010). A severe case of cefoxitin-induced immune hemolytic anemia. *Acta haematologica.* 124.4: 197-199.
5. **Mark E. Brecher** (2005), Technical Manual 15th Edition.
6. **Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh** (2019). Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu tập 1. Nhà xuất bản Y học.
7. **Chaudhary and Das SS** (2014). Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian journal of transfusion science.* 8.1: 5-12.
8. **Garratty G** (1991). Target antigens for red-cell-bound autoantibodies. *American Association of Blood Banks.* 33-72.
9. **Chen C et al** (2020). Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions, *Medicine.* 99(2): 1873-1879.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG THIẾU MÁU TAN MÁU TỰ MIỄN CHE LẤP ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT

Phan Thị Thanh Long¹, Lê Thị Thu Huyền¹, Nguyễn Thị Thùy Trang¹,
Phạm Thị Tuyết Nhung¹, Phạm Văn Hiệu¹, Nguyễn Thanh Bình¹

TÓM TẮT.

Thiếu máu tan máu tự miễn là bệnh thiếu máu do đời sống của hồng cầu bị rút ngắn bởi sự xuất hiện tự kháng thể chống hồng cầu. Đa hồng cầu nguyên phát là bệnh tăng sinh quá mức dòng hồng cầu, thuộc nhóm các bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính. Hai căn bệnh này đều được chẩn đoán dựa trên số lượng huyết sắc tố, nhưng chúng đối ngược nhau, thiếu máu tan máu tự miễn đặc trưng bởi lượng huyết sắc tố < 120 g/L và tình trạng tan máu miễn dịch, trong khi đa hồng cầu nguyên phát chẩn đoán khi lượng huyết sắc tố > 165 g/L với nam và > 160 g/L với nữ kèm theo tình trạng tăng sinh hồng cầu không kiểm soát do đột biến gen của protein tyrosine kinase thuộc Janus kinase family (JAK) gây giảm chức năng tự ức chế sinh sản tế bào. Ít khi các bác sĩ phải phân biệt hai bệnh lý này và xác suất một người bệnh được chẩn đoán hai bệnh lý kết hợp với nhau này là hiếm. Chúng tôi mô tả một trường hợp lâm sàng có thiếu máu tan máu tự miễn, sau khi kiểm soát được bệnh thiếu máu tan máu tự miễn đã bộc lộ bệnh đa hồng cầu nguyên phát.

Từ khóa: Thiếu máu tan máu tự miễn, Đa hồng cầu nguyên phát

SUMMARY

CASE REPORT: POLYCYTHEMIA VERA WAS COVERED BY AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

Autoimmune hemolytic anemia is an anemia caused by shortened red blood cell life span due to the presence of autoantibodies against red blood cells. Polycythemia vera is a disease of excessive proliferation of red blood cells, belonging to the group of chronic malignant myeloproliferative diseases. Both diseases are diagnosed based on hemoglobin count, but they are opposites, autoimmune hemolytic anemia is characterized by hemoglobin < 120 g/L and immune hemolysis, while polycythemia vera is diagnosed when hemoglobin > 165 g/L in men and > 160 g/L in women accompanied by uncontrolled erythropoiesis due to mutations in the gene of the tyrosine kinase protein of the Janus kinase family (JAK) causing a decrease in the function of autoinhibition of cell reproduction. Doctors rarely have to distinguish between these two diseases and the probability of a patient being diagnosed with these two combined diseases is rare. We describe a clinical case of autoimmune hemolytic anemia, after control of autoimmune hemolytic anemia, polycythemia vera was revealed.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, polycythemia vera

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Thanh Long
SĐT: 0398351805

Email: longak33@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu tan máu tự miễn là bệnh thiếu máu do đời sống của hồng cầu bị rút ngắn bởi sự xuất hiện tự kháng thể chống hồng cầu. Thiếu máu tan máu tự miễn có thể nguyên phát hoặc thứ phát trên nền bệnh hệ thống hay ung thư khác. Bệnh có biểu hiện lâm sàng gồm hội chứng thiếu máu xuất hiện nhanh, hội chứng hoàng đám, có thể có gan, lách to. Về xét nghiệm, đặc trưng bởi số lượng hồng cầu giảm, kích thước bình thường hoặc to, lượng huyết sắc tố và hematocrit giảm, hồng cầu lưới tăng, bilirubin tăng, chủ yếu tăng bilirubin gián tiếp, LDH tăng, haptoglobin giảm, tủy xương tăng sinh hồng cầu mạnh, hồng cầu lưới tủy tăng, dòng bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu phát triển bình thường, xét nghiệm Coombs dương tính. Bệnh được điều trị dựa trên thuốc ức chế miễn dịch, đầu tay là methylprednisolone.¹

Đa hồng cầu nguyên phát là bệnh tăng sinh quá mức dòng hồng cầu, thuộc nhóm các bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính (myeloproliferative neoplasms - MPNs) diễn biến mạn tính, lách to kèm theo tăng sinh dòng hồng cầu trong tủy xương. Bệnh được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Tổ chức Y tế Thế giới WHO 2016, gồm 3 tiêu chuẩn chính và 1 tiêu chuẩn phụ. Tiêu chuẩn chính gồm (1) Hb > 165 g/l (nam) và > 160 g/l (nữ) hoặc hematocrit > 0,49 l/l (nam) và > 0,48 l/l (nữ) hoặc tăng thể tích khối hồng cầu toàn thể > 25% trị số bình thường; (2) Xét nghiệm mô bệnh học tủy xương cho thấy tình trạng tăng mật độ tế bào với sự tăng sinh cả 3 dòng tế bào tủy trong đó chủ yếu là dòng hồng cầu, tăng sinh bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu (biểu

hiện bằng sự đa dạng về hình thái, kích thước và mức độ trưởng thành). Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có tăng hồng cầu kéo dài với mức độ Hb > 185 g/l (nam) và 165 g/l (nữ) thì tiêu chuẩn này không bắt buộc phải áp dụng; (3) Có đột biến JAK2 V617F hoặc JAK2 exon 12. Tiêu chuẩn phụ: Nồng độ erythropoietin huyết thanh giảm. Chẩn đoán xác định đa hồng cầu nguyên phát khi có cả 3 tiêu chuẩn chính hoặc 2 tiêu chuẩn chính số 1, 2 và tiêu chuẩn phụ. Điều trị bệnh theo phân nhóm nguy cơ dựa trên tuổi và tiền sử huyết khối theo hướng dẫn của Mạng lưới Ung thư Quốc gia Mỹ (NCCN) bao gồm rút máu tĩnh mạch, aspirin liều thấp, thuốc hạ tế bào,...¹

Tình trạng tan máu tự miễn có thể là xuất hiện trong một bệnh lý ác tính, trong đó có bệnh lý ác tính huyết học như u lympho, bệnh bạch cầu lympho mạn, các bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính. Theo nghiên cứu khảo sát 11039 bệnh nhân (6217 bệnh nhân đa hồng cầu nguyên phát) tại Thụy Điển từ năm 1985-2005 báo cáo hơn 20 bệnh lý tự miễn liên quan (chỉ báo cáo bệnh có số ca mắc >2 bệnh nhân) với bệnh lý này chiếm 2,8%², nhưng không ghi nhận tình trạng thiếu máu tan máu tự miễn kèm theo. Vì tỷ lệ mắc bệnh lý đa hồng cầu và thiếu máu tan máu tự miễn lần lượt chỉ là 1,57/100.000 người/năm³ và 1-3/100.000 người/năm⁴ nên xác suất một người bệnh được chẩn đoán hai bệnh lý kết hợp với nhau này là hiếm. Cho đến nay, chỉ có 2 trường hợp bệnh nhân có cả 2 tình trạng bệnh lý trên kết hợp với nhau. Dưới đây tôi xin trình bày trường hợp lâm sàng thiếu máu tan máu tự miễn, sau khi kiểm soát được bệnh thiếu máu tan máu tự miễn đã bộc lộ bệnh đa hồng cầu nguyên phát.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 81 tuổi có tiền sử bệnh tăng huyết áp, đái tháo đường điều trị thường xuyên, bệnh nhân vào viện vì xuất hiện da niêm mạc nhợt, vàng da nhẹ, hoa mắt, chóng mặt, lẫn nhẹ Glasgow 14 điểm, không liệt vận động và thần kinh sọ, bệnh diễn biến 5 ngày. Xét nghiệm cho thấy tình trạng thiếu máu tan máu tự miễn với Hb 76 g/L, Coombs 4+, lách to nhẹ 12,9cm kèm tổn thương cũ dạng dải (cụ thể xem Bảng 1) và tình trạng nhồi máu não bán cấp thùy thái dương chẩm 2 bên trên cộng hưởng từ sọ não. Bệnh nhân được chẩn đoán Thiếu máu tan máu tự miễn/ Nhồi máu não bán cấp và được điều trị truyền 350ml khối hồng cầu, methylprednisolone 80mg/ngày (1,5mg/kg/ngày), kiểm soát bệnh nền (hạ đường máu, huyết áp, mỡ máu), chưa dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu theo ý kiến chuyên khoa đột quỵ. Sau 2 tuần điều trị, huyết sắc tố hồi phục, bệnh nhân tỉnh táo hơn, bệnh nhân

được giảm liều dần corticoid chuyển điều trị duy trì sau 3 tháng với liều medrol 4mg/ngày, sau 5 tháng huyết sắc tố tăng lên 165 g/L, bệnh nhân được giảm liều còn 4mg/2 ngày.

Đến tháng thứ 6, số lượng hồng cầu tăng 6,41 T/L, huyết sắc tố bệnh nhân tăng lên 191 g/L, nhưng vẫn còn kháng thể chống hồng cầu (Coombs 3+), chúng tôi tiến hành các xét nghiệm tầm soát bệnh lý đa hồng cầu (cụ thể xem Bảng 1). Cuối cùng bệnh nhân được chẩn đoán Đa hồng cầu JAK2 dương tính nguy cơ cao/ Thiếu máu tan máu tự miễn, điều trị rút máu điều trị 300ml/ lần x 3 lần, Hb còn 153 g/L, hct 0,47, thêm Hytiron 500mg/ngày, ngừng Medrol. Sau 1 tháng điều trị Hytiron, lượng huyết sắc tố của bệnh nhân là 161g/L, hct 0,47, tiểu cầu 110 G/L, Bệnh nhân được rút thêm 300ml máu, ngừng Hytiron, theo dõi sát tình trạng lâm sàng và xét nghiệm. Hiện tại, sau 2 tháng, bệnh nhân ổn định, Hb 131 g/L, tiểu cầu 187.

Bảng 1: Các chỉ số xét nghiệm tại thời điểm vào viện và sau 6 tháng điều trị

Chỉ số	Tháng 8/2023	Tháng 2/2024
Số lượng hồng cầu (T/L)	2,37	6,41
Hb (g/L)	76	191
Hct (L/L)	0,217	0,594
Hồng cầu lưới (%)	14,6	2,1
Xét nghiệm tủy xương	- Tủy đồ: Tăng cao số lượng tế bào, chủ yếu dòng hồng cầu	- Tủy đồ: Tủy tăng sinh tế bào - Sinh thiết tủy xương: Hội chứng tăng sinh tủy
Bilirubin TP/TT (mcmol/l)	30,3/7,1	18,1/3,7
LDH (U/L)	422	253
Coombs TT	4+	3+
Coombs GT	3+	2+
Erythropoietin (mIU/ml)		1,19
JAK2 V617F		Dương tính



Biểu đồ 1: Nồng độ huyết sắc tố trong quá trình điều trị

III. BÀN LUẬN

Trường hợp lâm sàng đầu tiên được công bố năm 1991 ở Đức với bệnh nhân nữ 51 tuổi chẩn đoán đa hồng cầu được điều trị rút máu điều trị và busulfan, sau 8 năm điều trị, phát triển tan máu tự miễn gây ra bởi kháng thể IgG với sự kích hoạt của bề mặt C3d bệnh nhân được chuyển điều trị bằng prednisolone 100mg/ngày trong 6 tháng và do tác dụng phụ của corticoid và còn tình trạng tan máu kéo dài, bệnh nhân được điều trị azathioprin 100mg/ngày + corticoid liều thấp trong 6 tháng tiếp theo và phải ngừng azathioprin do nhiễm độc gan. Sau 20 tháng chẩn đoán, tình trạng tan máu còn, tuy nhiên lượng huyết sắc tố trong giới hạn bình thường, bệnh nhân không cần truyền máu hay các phương pháp điều trị đa hồng cầu.⁵

Trường hợp lâm sàng thứ 2 được tác giả Coralie Derrieux công bố năm 2019, bệnh nhân nam, 59 tuổi, được chẩn đoán đa hồng cầu JAK2 V617F dương tính bị che lấp bởi tình trạng tan máu không rõ nguyên nhân. Bệnh nhân này vào viện với tình trạng bạch cầu tăng kéo dài 3 tháng. Khám lâm sàng bệnh nhân không có tình trạng gan, lách, hạch to. Xét nghiệm: Số lượng bạch cầu 23,9 G/l, bạch cầu trung tính 20,8 G/L, hồng cầu 145 g/l, Hct 0,44, MCV 93 fL, tiểu cầu 298 G/L, hồng cầu lưới cao ở mức 227 G/L,

lách to nhẹ, xét nghiệm JAK2 V617F dương tính, sinh thiết tủy xương biểu hiện tình trạng tăng sinh tế bào với đặc điểm bệnh đa hồng cầu, erythropoietin bình thường (8,3 IU/L), haptoglobin giảm (0,24 g/L), bilirubin gián tiếp tăng (58 μ mol/L) và LDH tăng (561 IU/L), Coombs trực tiếp và gián tiếp âm tính. BN được loại trừ các tình trạng tan máu do bất thường hình thái hồng cầu, bệnh huyết sắc tố, đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm, thiếu hụt G6PD,.. Bệnh nhân này chỉ được điều trị Aspirin liều thấp hàng ngày mà không cần rút máu điều trị hay thuốc hạ tế bào. Theo dõi sau chẩn đoán 8 tháng, bệnh nhân không có biến cố huyết khối, tuy nhiên vẫn tồn tại hiện tượng tan máu.⁶

Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân vào viện với biểu hiện thiếu máu, xét nghiệm tăng LDH, Bilirubin, chủ yếu Bilirubin trực tiếp, Coombs dương tính phù hợp với chẩn đoán thiếu máu tan máu tự miễn, bệnh nhân đáp ứng với corticoid. Tuy nhiên, tại thời điểm ban đầu bệnh nhân có tình trạng nhồi máu não, chúng tôi chưa xác định được nguyên nhân. Sau 6 tháng điều trị, nồng độ huyết sắc tố bệnh nhân tăng cao, và chúng tôi ban đầu không nghĩ tới nó tiềm ẩn 1 bệnh lý tăng sinh tủy kèm theo. Đến khi xét nghiệm công thức máu có Hb 191 g/l, chúng tôi cần rút máu để ngăn ngừa biến chứng

huyết khối và làm các xét nghiệm chẩn đoán chúng tôi nhận thấy bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh lý Đa hồng cầu nguyên phát JAK2 V617F dương tính. Đồng thời, chúng tôi cũng nhận thấy, tại thời điểm này, bệnh nhân vẫn còn kháng thể chống lại hồng cầu, tuy nhiên bằng chứng tan máu là ít. Chúng tôi điều trị rút máu điều trị cho bệnh nhân, thuốc chống ngưng tập tiểu cầu và Hytiron. Tuy nhiên, với liều Hytiron thấp 500mg/ngày, bệnh nhân vẫn có tác dụng phụ giảm tiểu cầu, bắt buộc tạm ngưng Hytiron và tiếp tục rút máu điều trị. Đến thời điểm hiện tại, bệnh nhân đã ngừng Medrol 4 tháng, ngừng Hytiron 3 tháng, bệnh nhân vẫn có các chỉ số tế bào máu trong giới hạn bình thường mà không có các biến cố huyết khối mới. Giải thích kết quả lượng huyết sắc tố của bệnh nhân này vẫn trong giới hạn bình thường mà không cần bổ sung điều trị có thể do tình trạng tan máu và tăng sinh hồng cầu vẫn còn, nhưng hai tình trạng này ở trạng thái cân bằng.

Do chẩn đoán đa hồng cầu nguyên phát khá đột ngột với tiền sử bệnh thiếu máu tan máu tự miễn là duy nhất đối với bệnh nhân của chúng tôi và theo hiểu biết của chúng tôi, đây là trường hợp được báo cáo đầu tiên về mối liên hệ đặc biệt như vậy.

IV. KẾT LUẬN

Đa hồng cầu nguyên phát liên quan đến thiếu máu tan máu tự miễn rất hiếm gặp trên

thực tiễn lâm sàng. Qua ca bệnh có sự kết hợp của hai tình trạng trên, chúng tôi hy vọng đưa ra kinh nghiệm về vấn đề chẩn đoán và điều trị tình trạng bệnh kết hợp hiếm gặp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học.** (Ban hành kèm theo Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01 tháng 7 năm 2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế)
2. **Sigurdur Y. Kristinsson, Ola Landgren, Jan Samuelsson, et al.** Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* (2010); 95(7) : 1216–1220.
3. **Srdan Verstovsek, Jingbo Yu, Robyn M. Scherber et al.** Changes in the incidence and overall survival of patients with myeloproliferative neoplasms between 2002 and 2016 in the United States. *Leukemia & Lymphoma*, (2021); 63(3), 694–702.
4. **Femke V. M. Mulder, Dorothea Evers, Masja de Haas et al.** Severe autoimmune hemolytic anemia; epidemiology, clinical management, outcomes and knowledge gaps. *Front Immunol.* (2023); 14: 122-142.
5. **H.J. Lenz; H.D. Waller.** Autoimmune Hemolytic Anemia in a Patient with Polycythemia vera: First Description. *Acta Haematol* (1991); 85 (2): 111.
6. **Derrieux C, Jeandel R, Martin A, et al.** When hemolysis masks polycythemia vera. *Clin Case Rep.* 2019 Jan 28;7(3):438-441.

NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KHÁNG THỂ KHÁNG NHÂN (ANA) DƯƠNG TÍNH Ở BỆNH NHÂN TẠI BỆNH VIỆN E

Trần Thị Vân Hà¹, Đặng Bảo Châu²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát các yếu tố liên quan đến một kết quả kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính trên các bệnh nhân tại bệnh viện E. **Đối tượng:** 110 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm kháng thể kháng nhân (ANA 23 profile) tại Khoa Huyết học, Bệnh viện E. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, Thống kê T-test, Chi-q test. **Kết quả:** Nhóm nghiên cứu 110 bệnh nhân bao gồm 56 bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng đã được phân loại, khuyến cáo cho các bệnh tự miễn và 54 bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng không điển hình rõ ràng; 74 (67,3%) bệnh nhân dương tính với ít nhất một trong 23 tự kháng thể kháng nhân (ANA) và 36 (32,7%) bệnh nhân cho kết quả âm tính. Nghiên cứu cũng cho thấy ảnh hưởng của giới tính tới tỷ lệ ANA dương tính (nữ có tỷ lệ cao hơn nam) với $p = 0,026$ nhưng sự khác biệt giữa ba nhóm tuổi 0 – 20; 21 – 50; 51 – 90 tuổi không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu cho thấy mặc dù có mối tương quan giữa tỷ lệ ANA dương tính và nhóm có triệu chứng lâm sàng điển hình nhưng kết quả ANA trên tổng thể nghiên cứu sàng lọc có thể bị ảnh hưởng bởi các

triệu chứng lâm sàng không điển hình và còn bị ảnh hưởng bởi giới tính cũng như độ tuổi.

Từ khóa: kháng thể kháng nhân (ANA)

SUMMARY

RESEARCH ON FACTORS ASSOCIATED WITH POSITIVE ANTINUCLEAR ANTIBODIES (ANA) IN PATIENTS AT E HOSPITAL

Objective: Antinuclear antibodies (ANA) status assessment and related factors in positive ANA patient in E hospital. **Subjects:** 110 patients were tested for antinuclear antibodies (ANA 23 profile) at the Department of Hematology, E Hospital. **Research methods:** Cross-sectional description, T-test, Chi-q test. **Results:** 110 patients including 56 patients with clinical classified symptoms, recommended for autoimmune diseases screening and 54 patients with atypical clinical symptoms; 74 (67.3%) patients were positive for at least one of 23 antinuclear autoantibodies (ANA) and 36 (32.7%) patients tested negative. The study also showed the effect of gender on the positive ANA rate (women had a higher rate than men) with $p = 0.026$ but the difference was between three age groups 0 -20; 21 – 50; 51 – 90 years old is not statistically significant. The study found that although there is a statistical correlation between the positive ANA rate and research group with classified clinical symptoms, the ANA results in the overall screening study may be affected by the patient's underlying symptoms and also by gender and age.

¹Bệnh viện E

²Công ty TNHH Thương mại và Kỹ thuật Tràng An

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Vân Hà

SĐT: 0966491626

Email: tranha23011974@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm tự kháng thể (ANA) là xét nghiệm đầu tiên được khuyến cáo thực hiện để giúp chẩn đoán những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng gợi ý các bệnh tự miễn có thể xảy ra. Các kháng thể kháng nhân (ANA) là nhóm tự kháng thể có khả năng liên kết trực tiếp và phá hủy rất nhiều thành phần nhân tế bào bao gồm các axit nucleic, protein nhân tế bào, các ribonucleoproteins, các thành phần vỏ hạt nhân, bộ máy phân bào, tế bào chất, bào quan và màng tế bào. Sự hiện diện của chúng có thể xác định nhiều tình trạng rối loạn tự miễn dịch. Bệnh tự miễn có thể xảy ra đơn lẻ đôi khi ở dạng chồng chéo trên các nền bệnh khác nhau. Bệnh tự miễn có thể là bệnh hệ thống như bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), xơ cứng bì và viêm đa cơ/viêm da cơ hoặc một tình trạng cụ thể của bệnh tự miễn cơ quan như viêm tuyến giáp và viêm gan.... Việc xác định các mẫu ANA dương tính và kháng nguyên đích có thể có mối tương quan và có ý nghĩa quan trọng với các bệnh tự miễn cụ thể. Chính vì vậy, ngày nay không chỉ những bác sĩ cơ – xương – khớp yêu cầu hầu hết các xét nghiệm ANA làm sàng lọc ban đầu cho bệnh tự miễn mà xét nghiệm này còn được chỉ định bởi nhiều chuyên khoa khác nhau bao gồm da liễu, chăm sóc ban đầu, nội khoa....^[1]

Tuy nhiên, ANA dương tính cũng có thể được thấy ở các bệnh viêm nhiễm không tự miễn, bao gồm cả nhiễm trùng cấp tính và mãn tính. Khi xét nghiệm ANA được sử dụng làm sàng lọc ban đầu ở những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, chẳng hạn như sốt, đau khớp, đau cơ, mệt mỏi, phát ban hoặc thiếu máu, khả năng có kết quả dương tính do viêm nhiễm sẽ tăng lên. Tầm quan trọng của ANA dương tính ở những bệnh nhân không mắc bệnh tự miễn

chưa được biết đến tuy nhiên, các bệnh nhân dương tính với ANA đều thể hiện một bức tranh miễn dịch độc đáo ^[2] biểu hiện ở sự xuất hiện với hàm lượng cao của các chất trung gian gây viêm và sự sản sinh ra các kháng thể ^[2] cũng như tăng điều hòa biểu hiện một số gen mã hóa cho interferon typ 1 ^[3]; gợi ý rằng thậm chí trong trường hợp không có bệnh tự miễn, ANA dương tính có thể làm thay đổi sự điều hòa miễn dịch và ảnh hưởng đến nguy cơ mắc các bệnh khác ^[4]. Một số nghiên cứu khảo sát lâm sàng nhỏ kiến nghị cho thấy ANA dương tính có thể phản ánh tăng nguy cơ các bệnh về tim mạch^[5], ung thư^[6], nhiễm trùng^[7] và tăng nguy cơ gây tử vong (đặc biệt đối với các bệnh nhân có hiệu giá cao) ^[5, 8, 9]. Hơn nữa, một vài nghiên cứu in vitro và trên động vật đã ghi nhận ảnh hưởng của các tự kháng thể đến cả việc tăng và giảm tính nhạy cảm với tình trạng viêm ở một số mô hình bệnh tật ^[4]. Ví dụ, một số tự kháng thể có thể kích hoạt quá trình apoptosis ^[10] và viêm ^[11], nhưng một số lại có tác dụng bảo vệ chuột mắc viêm khớp dạng thấp ^[12], bệnh giống lupus ^[13] và tổn thương thận ^[14]. Tuy nhiên, mặc dù có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng, ở người một số trường hợp bệnh không phải bệnh tự miễn có thể gây ảnh hưởng đến kết quả ANA dương tính nhưng ý nghĩa lâm sàng thực sự của nó đối với những bệnh này vẫn còn khó để xác định do khó thực hiện nghiên cứu theo dõi lâm sàng trên lượng lớn bệnh nhân với đa dạng nhiều mặt bệnh khác nhau. Bên cạnh đó một tỷ lệ ANA dương tính nhất định cũng được tìm thấy ở nhóm người khỏe mạnh và bị tác động bởi một vài yếu tố khác như tuổi, giới tính, dân tộc và phơi nhiễm bởi các tác nhân môi trường; tương ứng với 12 – 20% ANA dương tính, trong đó 2% có hiệu giá kháng thể cao. ^[15, 16].

Mục tiêu nghiên cứu: *Khảo sát các yếu tố liên quan đến một kết quả kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính trên các bệnh nhân tại bệnh viện E.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Huyết học, Bệnh viện E. Chúng tôi sử dụng số liệu của 110 bệnh nhân đã được thực hiện xét nghiệm ANA 23 profile bằng phương pháp sắc ký thanh giấy (immunoblot) trong khoảng thời gian 1 năm từ tháng 03/2023 đến tháng 02/2024.

Mẫu huyết thanh được thu thập từ bệnh nhân theo hướng dẫn tiêu chuẩn HH.QTMD.15, được bảo quản ở 2 – 8 °C không quá 14 ngày trong quá trình thực hiện. Dựa vào biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm miễn dịch sắc ký thanh giấy immunoblot xác định đa tự kháng thể kháng nhân được chỉ định.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Xét nghiệm miễn dịch sắc ký thanh giấy immunoblot

Xét nghiệm ANA 23 profile là xét nghiệm định tính invitro dựa trên nguyên lý phương pháp miễn dịch sắc ký thanh giấy, xác định đồng thời 23 loại kháng thể kháng nhân khác nhau trong huyết thanh/huyết tương bệnh nhân. Các thanh xét nghiệm được phủ với 23 loại kháng nguyên tinh sạch: dsDNA, nucleosomes, histones, SS-A, Ro-52, SS-B, nRNP/Sm, Sm, Mi-2 α , Mi-2 β , Ku, CENP A, CENP B, Sp100, PML, Scl-70,

PM-Scl100, PM-Scl75, RP11, RP155, gp210, PCNA và DFS70. Các thanh xét nghiệm được ủ với mẫu huyết thanh/ huyết tương pha loãng (1:101) trong 30 phút trên máy lắc bập bênh. Sau khi rửa ba lần, conjugate liên hợp enzyme được bổ sung và ủ trong 30 phút trên máy bập bênh ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa, cơ chất được tiếp tục bổ sung và ủ trong 10 phút (dựa theo hướng dẫn của hãng EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Đức). Thanh xét nghiệm sau khi được rửa sạch và làm khô được đánh giá bằng phần mềm EuroLineScan. Những kết quả cho giá trị dương tính ở ít nhất một trong 23 kháng thể kháng nhân (ANA) được nghiên cứu được kết luận là một kết quả “dương tính”, đối với những kết quả thu được giá trị nghi ngờ được đánh giá là một kết quả “âm tính” (theo khuyến cáo của hãng EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Đức).^[17]

Phân tích thống kê

Số liệu về chẩn đoán lâm sàng và kết quả xét nghiệm ANA 23 profile được thu thập và phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0, so sánh các tỷ lệ bằng Chi-square test hoặc T-test với $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, không can thiệp, không gây tác hại cho bệnh nhân, không ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhân, không tăng thêm chi phí cho bệnh nhân.

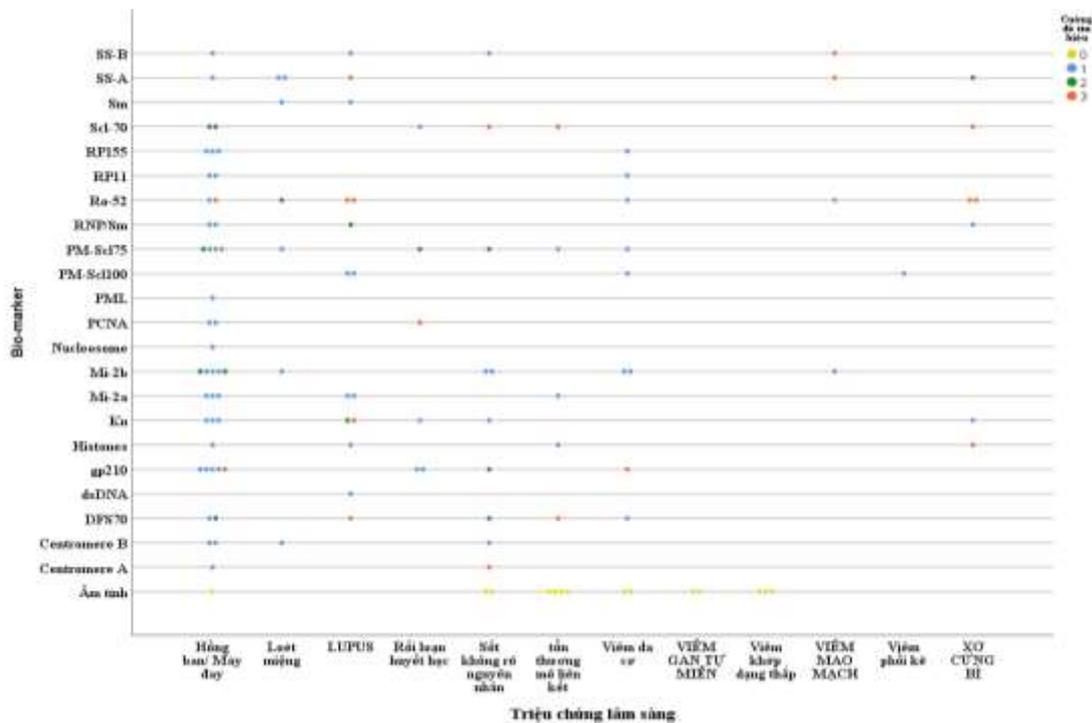
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Nhóm bệnh * Kết quả ANA. (1) nhóm có triệu chứng lâm sàng đặc trưng, (2) nhóm có triệu chứng lâm sàng không đặc trưng/ không phải bệnh tự miễn

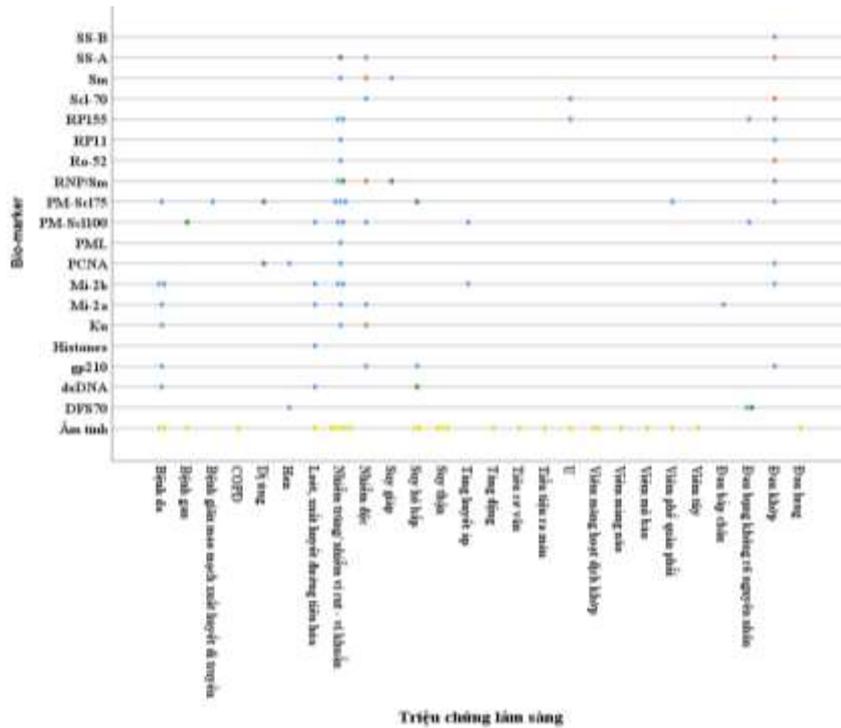
			Kết quả		Tổng số
			Âm tính	Dương tính	
Nhóm nghiên cứu	1	Số ca	14	42	56
		%	25.0%	75.0%	100.0%
	2	Số ca	26	28	54
		%	48.1%	51.9%	100.0%
Total		Số ca	36	74	110
		%	32.7%	67.3%	100.0%

Nhận xét: Trong số 110 bệnh nhân nghiên cứu, 56 bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng được khuyến cáo liên quan đến các bệnh tự miễn và 54 bệnh nhân có triệu chứng không điển hình; 74 (67,3%) bệnh nhân dương tính với ít nhất một trong 23 tự kháng thể kháng nhân (ANA) và 36 (32,7%) bệnh nhân cho kết quả âm tính. Có mối tương quan khác biệt rõ ràng giữa tỷ lệ ANA dương

tính giữa nhóm bệnh nhân triệu chứng lâm sàng được khuyến cáo liên quan và nhóm không điển hình với $p = 0,01$. Nhóm bệnh nhân có triệu chứng được khuyến cáo liên quan xuất hiện ít nhất một trong 23 tự kháng thể kháng nhân (ANA) là 75% trong khi đó nhóm các triệu chứng không điển hình tương ứng là 51.9%



(A)



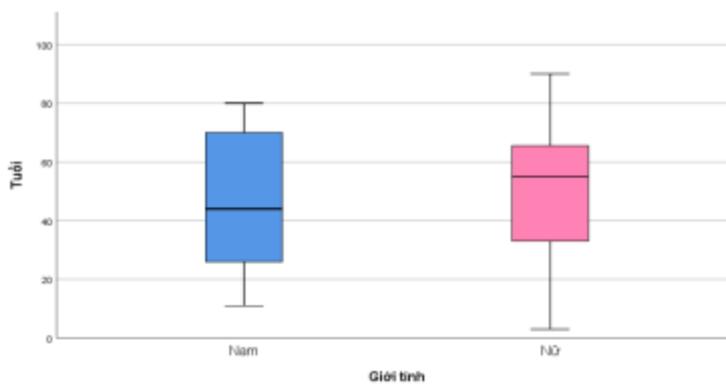
(B)

Hình 1. Phân bố loại kháng thể kháng nhân đích tương ứng với các triệu chứng lâm sàng

(A) Bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng điển hình, (B) Bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng không điển hình

Nhận xét: Các ca bệnh với triệu chứng không điển hình có ít nhất một trong 23 tự kháng thể kháng nhân dương tính bao gồm đau khớp, bấp chân; viêm phế quản phổi; u; tăng huyết áp; suy hô hấp; suy tuyến giáp;

nhiễm độc; đau bụng không rõ nguyên nhân; loét, xuất huyết đường tiêu hóa; lao phổi; hen; dị ứng; bệnh nhiễm trùng/ nhiễm virus – vi khuẩn; bệnh giảm mao mạch xuất huyết di truyền (HHT); tổn thương gan; và các bệnh da khác. Mật độ phân bố tự kháng thể đặc hiệu ở từng mặt bệnh được biểu hiện trên hình 1



Hình 2. Phân bố độ tuổi giữa nam và nữ

Nhận xét: Trong hình 2, 110 bệnh nhân có 39 nam giới với độ tuổi từ 11 – 80 tuổi (47 ± 23) và 71 nữ giới với độ tuổi từ 3 – 90 tuổi (51 ± 21). thể hiện độ tuổi trung bình của nam và nữ ở nhóm bệnh nhân nghiên

cứu. Phân tích thống kê cho thấy không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình ở cả hai giới trong nhóm được chỉ định làm xét nghiệm ANA profile 23 tại bệnh viện E (t-test; $p=0,35$).

Bảng 2. Thông tin cụ thể của xét nghiệm ANA profile 23 theo nhóm tuổi và giới tính

		Kết quả	
		Âm tính	Dương tính
Nhóm tuổi	0 – 20	35,7% (5/14)	64,3% (9/14)
	21 – 50	32,5% (13/40)	67,5% (27/40)
	51 – 90	32,1% (18/56)	67,9% (38/56)
Giới tính	Nam	46,2% (18/39)	53,8% (21/39)
	Nữ	25,4% (18/71)	74,6% (53/71)

Nhận xét: kết quả cho thấy tỉ lệ ANA dương tính ở nam và nữ tương ứng lần lượt là 53,8% (21/39) và 74,6% (53/71). Tỷ lệ xuất hiện ANA dương tính ở nữ giới cao hơn hẳn so với nam giới và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,026$.

Khi so sánh 3 nhóm tuổi 0 – 20 tuổi; 21 – 50 tuổi; 51 – 90 tuổi, tỷ lệ dương tính ANA có sự tăng nhẹ theo độ tuổi tương ứng là 64,4%; 67,5% và 67,9%. Tuy nhiên sự khác biệt này lại không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,967$.

IV. BÀN LUẬN

Xét nghiệm máu cho tự kháng thể kháng nhân (ANA) là một xét nghiệm yêu cầu, phổ biến ở nhiều quốc gia trên thế giới dùng để hỗ trợ các bệnh tự miễn đặc biệt là đối với các bệnh viêm khớp dạng thấp. Theo hướng dẫn của của Hiệp hội Thấp khớp Hoa Kỳ (ACR), xét nghiệm ANA bằng phương pháp huỳnh quang gián tiếp IIFT được gọi là tiêu chuẩn vàng cho xét nghiệm sàng lọc cho các bệnh viêm khớp dạng thấp. Tiếp theo đó là việc thực hiện xét nghiệm xác định chính xác các tự kháng thể đích bằng ELISA hoặc miễn dịch sắc ký thanh giấy (immunoblot)^[18]. Tỉ lệ

phát hiện kháng thể kháng nhân trong các bệnh viêm khớp từ 20% đến 100% (trong viêm khớp dạng thấp 20% đến 40%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sự tương quan rất rõ ràng giữa những bệnh nhân có triệu chứng điển hình của bệnh tự miễn với tỷ lệ ANA dương tính. Ngoài ra khi khảo sát nhóm bệnh nhân với các triệu chứng lâm sàng không điển hình, tỷ lệ dương tính mà chúng tôi thu được là 58,6% và kết quả dương tính với ANA thường gặp bao gồm đau khớp, bấp chân; viêm phế quản phổi; u; tăng huyết áp; suy hô hấp; suy tuyến giáp; nhiễm độc; đau bụng không rõ nguyên nhân; loét, xuất huyết đường tiêu hóa; lao phổi; hen; dị ứng; bệnh nhiễm trùng/ nhiễm virus – vi khuẩn; bệnh giảm mao mạch xuất huyết di truyền (HHT); tổn thương gan; và các bệnh về da khác. Marker đặc hiệu ANA ở nhóm này được tìm thấy bao gồm: dsDNA 5,6% (3/54); histones 1,9% (1/54); SS-A 5,6% (3/54); Ro-52 3,7% (2/54); SS-B 1,9% (1/54); RNP/Sm 9,3% (5/54); Sm 5,6% (3/54); Mi-2 α 9,3% (5/54); Mi-2 β 13,0% (7/54); Ku 5,6% (3/54); PML 1,9% (1/54); Scl70 5,6% (3/54); gp210 7,4% (4/54); PCNA 7,4% (4/54); DFS70 5,6%

(3/54), PM-Scl100 13,0% (7/54), PM-Scl75 16,7% (9/54), RP11 3,7% (2/54), RP155 9,3% (5/54). Trong nghiên cứu của Zanussi và cộng sự năm 2023 đã cho thấy viêm gan C, bệnh viêm phổi phế nang, trầm cảm, đái tháo đường typ 2, tình trạng tăng đông máu nguyên phát, đau bụng, rối loạn sử dụng thuốc lá, phế nang xơ hóa vô căn, rối loạn sử dụng chất gây nghiện, rối loạn lo âu, rối loạn trầm cảm mạnh, rối loạn lưỡng cực, trầm thương tâm lý, co giật, suy thận cấp, đái tháo đường typ 2 có biểu hiện ở thận, thay đổi trạng thái tinh thần, đái tháo đường typ 1, rối loạn tâm trạng, bệnh não, không được phân loại ở nơi khác, rối loạn lo âu lan toả, áp xe gan và di chứng của bệnh gan mạn tính, sự thay đổi ý thức, sốt không rõ nguồn gốc, bệnh đa dây thần kinh ở bệnh tiểu đường, bệnh hen suyễn, suy thận NOS, bệnh tiểu đường loại 2 có biểu hiện thần kinh, đái tháo đường typ 2 có biểu hiện ở mắt, buồn nôn và ói mửa, tăng huyết áp, đái tháo đường, tắc nghẽn đường thở mãn tính là những triệu chứng có thể gặp phải không liên quan đến bệnh tự miễn cũng có thể cho một kết quả dương tính với ít nhất một trong những marker ANA sau anti-dsDNA 1,1%; anti-Sm 0,4%; anti RNP 1,1%; anti-Ro/SSA 1,8%; anti-La/SSB 1,8%; anti-Scl70 1,2%; và anti-Jo1 0,8% [19]. Trên thực tế chưa có nghiên cứu nào về ý nghĩa cũng như tần suất xuất hiện của từng marker đặc hiệu cũng như vai trò của chúng đối với các bệnh không phải tự miễn hay nguy cơ báo trước sự khởi phát của bệnh tự miễn ở những bệnh nhân này hay không do số lượng lớn mẫu cũng như thời gian nghiên cứu theo dõi dài cho một lượng lớn các mặt bệnh không phải tự miễn. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng với một kết quả ANA dương tính rõ ràng có thể đánh dấu một hiện tượng thay đổi bất thường của quá

trình tự miễn thông qua đó có thể báo trước sự khởi phát của bệnh rõ ràng [20]. Tuy nhiên, những bệnh nhân trên nền bệnh như lao, sốt rét, bệnh phong, ung thư hoặc đang trải qua quá trình lây nhiễm cũng được tìm thấy sự gia tăng ANA dương tính. Hay một kết quả ANA dương tính cũng có thể liên quan đến nguy cơ mắc các bệnh tim mạch khác nhau [5, 8, 9], ung thư [6], các bệnh truyền nhiễm [21]... Chính vì vậy, việc phân biệt giữa những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh và những bệnh nhân mà ANA dương tính là vô hại và không liên quan đến bệnh tự miễn là một thách thức lâm sàng và có thể rất phức tạp để đánh giá đặc biệt là những bệnh nhân có triệu chứng không điển hình.

Ngoài yếu tố ảnh hưởng gây ra đối với một số nền bệnh không phải là bệnh tự miễn, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sự ảnh hưởng rõ ràng của giới lên tỷ lệ dương tính của ANA. Nữ bệnh nhân có tỷ lệ dương tính ANA cao hơn đối với các bệnh nhân nam trên đối tượng độ tuổi trung bình được lựa chọn giữa nam và nữ không có sự khác biệt. Điều này cũng đã được chỉ ra trong báo cáo của nhiều nghiên cứu như của Yacoub Wasef SZ và cộng sự năm 2004; Weckerle và cộng sự năm 2011 [22, 23].

Trong nghiên cứu của chúng tôi mặc dù chưa tìm được sự khác biệt giữa tỷ lệ ANA dương tính với các nhóm tuổi nhưng nhiều nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng ANA tương quan với từng nhóm tuổi. Trong nghiên cứu của Udayasri B và cộng sự năm 2018 cho thấy tỷ lệ dương tính cao nhất phát hiện được ở nhóm tuổi 41-60 tuổi, tức là 40% [24], hay trong nghiên cứu của Satoh M và cộng sự năm 2012 tại Hoa Kỳ, tỷ lệ ANA dương tính được ước tính là 15% ở nam giới và 22% ở phụ nữ trên 70 tuổi, gần gấp đôi tỷ lệ này ở những người trong độ tuổi 12-19 [15].

V. KẾT LUẬN

Từ số liệu tổng hợp trong nghiên cứu của chúng tôi dựa trên các ca bệnh thực tế tại Bệnh viện E có thể thấy rằng kết quả cho xét nghiệm ANA là rất hữu ích và cần thiết hỗ trợ chẩn đoán các bệnh tự miễn. Tuy nhiên một kết quả ANA dương tính cũng có thể gây hiểu lầm do bị ảnh hưởng bởi từ chính các bệnh nền không liên quan đến tự miễn khác hoặc bị ảnh hưởng bởi các nhân tố như phơi nhiễm môi trường, giới tính và độ tuổi... Vì những lý do này, kết quả xét nghiệm tự kháng thể là cần thiết nhưng một kết quả xét nghiệm đơn thuần là không đủ để chẩn đoán khẳng định cho bệnh tự miễn; kết quả này phải được giải thích và xác nhận trong một bệnh cảnh lâm sàng cụ thể. Kết quả dương tính đối với xét nghiệm ANA là có thể xảy ra ở nhóm những bệnh nhân mắc các bệnh không phải bệnh tự miễn hoặc ngay cả ở những người khỏe mạnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Mahler, M. and M.J. Fritzler**, The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*, 2012. 2012: p. 494356.
- Slight-Webb, S., et al.**, Autoantibody-positive healthy individuals with lower lupus risk display a unique immune endotype. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. 146(6): p. 1419-1433.
- Li, Q.Z., et al.**, Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(2): p. R38.
- Pisetsky, D.S.**, Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol*, 2012. 76(3): p. 223-8.
- Liang, K.P., et al.**, Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol*, 2009. 36(11): p. 2462-9.
- Vlagea, A., et al.**, Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018. 127: p. 42-49.
- Cainelli, F., C. Betterle, and S. Vento**, Antinuclear antibodies are common in an infectious environment but do not predict systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(12): p. 1707-8.
- Solow, E.B., et al.**, Antinuclear Antibodies Are Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(24): p. 2669-2670.
- Dinse, G.E., et al.**, Antinuclear antibodies and mortality in the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004). *PLoS One*, 2017. 12(10): p. e0185977.
- Rivadeneira-Espinoza, L. and A. Ruiz-Arguelles**, Cell-penetrating anti-native DNA antibodies trigger apoptosis through both the neglect and programmed pathways. *J Autoimmun*, 2006. 26(1): p. 52-6.
- Sun, K.H., C.L. Yu, S.J. Tang, and G.H. Sun**, Monoclonal anti-double-stranded DNA autoantibody stimulates the expression and release of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha from normal human mononuclear cells involving in the lupus pathogenesis. *Immunology*, 2000. 99(3): p. 352-60.
- Kokkola, R., et al.**, Successful treatment of collagen-induced arthritis in mice and rats by targeting extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 activity. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(7): p. 2052-8.
- Zhang, B.F., et al.**, Anti-high mobility group box-1 (HMGB1) antibody attenuates kidney damage following experimental crush injury and the possible role of the tumor necrosis

- factor-alpha and c-Jun N-terminal kinase pathway. *J Orthop Surg Res*, 2017. 12(1): p. 110.
- 14. Watanabe, H., et al.,** Anti-high Mobility Group Box 1 Antibody Ameliorates Albuminuria in MRL/lpr Lupus-Prone Mice. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2017. 6: p. 31-39.
- 15. Satoh, M., et al.,** Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum*, 2012. 64(7): p. 2319-27.
- 16. Miller, F.W., et al.,** Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*, 2012. 39(4): p. 259-71.
- 17. AG, E.M.L.,** EUROLINE ANA Profile 23 (IgG) Test Instruction. 2019.
- 18. Damoiseaux, J.G. and J.W. Tervaert,** From ANA to ENA: how to proceed? *Autoimmun Rev*, 2006. 5(1): p. 10-7.
- 19. Zanussi, J.T., et al.,** Clinical diagnoses associated with a positive antinuclear antibody test in patients with and without autoimmune disease. *BMC Rheumatol*, 2023. 7(1): p. 24.
- 20. Arbuckle, M.R., et al.,** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003. 349(16): p. 1526-33.
- 21. Litwin, C.M. and S.R. Binder,** ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunoassay Immunochem*, 2016. 37(5): p. 439-52.
- 22. Yacoub Wasef, S.Z.,** Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med*, 2004. 1(1): p. 12-7.
- 23. Weckerle, C.E. and T.B. Niewold,** The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011. 40(1): p. 42-9.
- 24. Udayasri B, P.S., Salma M, Bhulakshmi,** Determination and distribution of various antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus patients by using immunoblot testing. *J Med Sci Res*, 2018. 6(3): p. 68-73.

KHẢO SÁT KIẾN THỨC VÀ THỰC HÀNH VỀ PHÒNG NGỪA CHUẨN CỦA BÁC SĨ, ĐIỀU DƯỠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Vũ Thị Bích Huyền¹, Đoàn Thị Phương Dung¹, Kiều Thị Mỹ Liên¹,
Vũ Thị Thu Thúy¹, Cổ Huệ Lan Vân¹, Phạm Thị Phước¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Phòng ngừa chuẩn (PNC) là tập hợp các biện pháp phòng ngừa cơ bản áp dụng cho tất cả NB trong các cơ sở khám bệnh chữa bệnh (KBCB) không phụ thuộc vào chẩn đoán, tình trạng nhiễm trùng và thời điểm chăm sóc của NB, dựa trên nguyên tắc coi tất cả máu, chất tiết, chất bài tiết (trừ mồ hôi) đều có nguy cơ lây truyền bệnh. Việc tuân thủ các biện pháp của PNC đóng góp quan trọng vào việc giảm nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc y tế, hạn chế cả sự lây truyền cho NVYT và NB cũng như từ NB sang môi trường nhằm bảo đảm an toàn và nâng cao chất lượng KBCB.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ kiến thức đúng và thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn của bác sĩ, điều dưỡng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BTH); Xác định một số yếu tố liên quan đến kiến thức và thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn của bác sĩ, điều dưỡng tại BTH.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu khảo sát kiến thức và thực hành về phòng ngừa chuẩn thực hiện trên 126 nhân viên y tế bao gồm 102 điều dưỡng, 24 bác sĩ. Thời gian thu thập số liệu nghiên cứu: từ tháng 06/2023 đến tháng 06/2024.

Tính tần số và tỷ lệ (%) của các đặc tính mẫu, dùng thống kê mô tả cho biến định tính.

Kết quả: Tỷ lệ kiến thức đúng về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là 93,5% và tỷ lệ thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là 79,4%. Tỷ lệ thực hành chung đạt ở nhóm Bác sĩ là 87,5%, nhóm Điều dưỡng là 77,6%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Kết luận: Chuyên môn của đối tượng nghiên cứu có liên quan đến thực hành chung đạt về phòng ngừa chuẩn.

Từ khóa: phòng ngừa chuẩn, kiến thức phòng ngừa chuẩn, thực hành phòng ngừa chuẩn.

SUMMARY

KNOWLEDGE AND PRACTICE ON STANDARD PRECAUTIONS OF HEALTH STAFF AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Standard precautions (PNC) are a set of basic preventive measures that apply to all patients in medical examination and treatment facilities, regardless of diagnosis, infection status and timing of care patients, based on the principle that all blood, secretions, and secretions (except sweat) have a risk of disease transmission. Compliance with PNC measures makes an important contribution to reducing healthcare-associated infections, limiting both transmission to HCWs and patients as well as from patients to the environment to ensure safety

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Bích Huyền

SĐT: 0977444243

Email: huynvtn@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/8/2024

and improve health. medical examination and treatment quality.

Objective: Determine the rate of correct knowledge and correct practice of standard precautions among doctors and nurses at the Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH); Identify some factors related to knowledge and correct practice of standard precautions of medical staff at the BTH.

Methods: The study surveyed knowledge and practice of standard precautions conducted on 126 medical staff including 102 nurses and 24 doctors. Research data collection time: from June 2023 to June 2024. Calculate frequencies and proportions (%) of sample characteristics, using descriptive statistics for qualitative variables.

Result: The rate of correct knowledge of standard precautions of medical staff at the Blood Transfusion and Hematology Hospital is 93.5% and the rate of correct practice of standard precautions of medical staff at the Blood Transfusion and Hematology Hospital is 79%.4%. The overall practice rate in the doctor group is 87.5%, and the nurses group is 77.6%. This difference is statistically significant $p < 0.05$.

Conclusion: The expertise of the study subjects was related to general practice of standard precautions.

Keywords: standard precautions, knowledge of standard precautions, practice of standard precautions.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) đã trở thành một thách thức y tế của toàn cầu. Tại các nước phát triển tỷ lệ mắc NKBV là từ 5-10% tổng số người bệnh (NB) nhập viện, trong khi đó tỷ lệ này ở các nước đang phát triển là trên 25% [3], [4]. NKBV làm tăng thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị, tăng tỷ lệ mắc bệnh và đặc biệt làm tăng tỷ lệ tử

vong. Nhiễm khuẩn bệnh viện sẽ tăng ở các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh không tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình vô khuẩn trong chăm sóc NB và ở những nơi kiến thức và về kiểm soát nhiễm khuẩn (KSNK) còn hạn chế [4]. Nguyên nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện có rất nhiều như từ thiết bị kỹ thuật, quy trình chuyên môn, vi khuẩn kháng thuốc [3], [4]. Một trong những nguyên nhân quan trọng dẫn đến nhiễm khuẩn bệnh viện là kiến thức, thực hành của nhân viên y tế về phòng ngừa chuẩn chưa cao. Do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “*Khảo sát kiến thức và thực hành về phòng ngừa chuẩn của bác sĩ, điều dưỡng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học*”.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỷ lệ kiến thức đúng và thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn của bác sĩ, điều dưỡng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.
2. Xác định một số yếu tố liên quan đến kiến thức và thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn của bác sĩ, điều dưỡng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

– Tiêu chí đưa vào: Bác sĩ, điều dưỡng có tham gia điều trị, chăm sóc người bệnh. Công tác từ 6 tháng trở lên.

– Tiêu chí loại ra: Bác sĩ, điều dưỡng đang đi học tập trung không làm việc ở khoa trong thời gian thu thập số liệu; Bác sĩ, điều dưỡng không trả lời số lượng câu hỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

– Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có phân tích

– Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện lấy tất cả đối tượng đủ điều kiện tham gia nghiên cứu đảm bảo tiêu chuẩn chọn mẫu (n = 126).

– Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 06/2023 đến tháng 06/2024.

– Với 30 câu đánh giá kiến thức được chia thành 06 phần, mỗi phần bao gồm 05 câu hỏi. Kiến thức chung từng phần đạt khi trả lời đúng ≥ 3 câu hỏi ($\geq 60\%$), kiến thức chung từng phần không đạt khi trả lời đúng < 3 câu hỏi ($< 60\%$). Kiến thức chung về PNC đạt khi tổng kiến thức chung ≥ 4 ($\geq 66.7\%$), kiến thức chung về PNC không đạt khi tổng kiến thức chung < 4 ($< 66.7\%$); Đối tượng nghiên cứu tuân thủ thực hiện đúng, đủ các bước theo bảng kiểm thực hành, thực hành đạt khi đối tượng nghiên cứu làm đúng $\geq 70\%$ nội dung.

– Phương pháp thu thập xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm Epidata 3.1 để thiết kế biểu mẫu và nhập liệu. Sử dụng phần mềm Stata

phiên bản 14.0 để phân tích dữ kiện. Sử dụng phân tích hồi quy logistic. Ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$; Khoảng tin cậy 95%, OR không chứa giá trị 1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khảo sát kiến thức và thực hành về phòng ngừa chuẩn thực hiện trên 126 nhân viên y tế bao gồm 102 điều dưỡng, 24 bác sĩ. Với 126 khảo sát kiến thức và 126 quan sát thực hành tương ứng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học nhằm xác định tỷ lệ kiến thức đúng và thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn đồng thời xác định một số yếu tố liên quan đến kiến thức và thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Kết quả ghi nhận như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số (n =126)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	35	27.8
	Nữ	91	72.2
Tuổi	≤ 29 tuổi	30	23.8
	Từ 30 đến 39	80	63.5
	Từ 40 đến 49	13	10.3
	≥ 50 tuổi	3	2.4
Thâm niên công tác	< 3 năm	7	5.6
	3 – 5 năm	19	15.1
	> 5 năm	100	79.4
Trình độ	Cao Đẳng	16	12.7
	Đại học – Sau Đại học	110	87.3
Chuyên môn	Bác sĩ	24	19.0
	Điều dưỡng	102	81.0
Tập huấn	Có	124	98.4
	Không	2	1.6

Đối tượng tham gia hầu hết có độ tuổi trung bình là 40.5 tuổi, phân bố không đều ở các nhóm tuổi, nhóm tuổi 30 – 39 chiếm tỉ lệ cao nhất (63.5%). Giới tính đối tượng tham gia nghiên cứu chủ yếu là nữ (72.2%). Trình độ chuyên môn từ đại học trở lên chiếm đa số với 87.3%, trong đó nhân viên y tế có

trình độ từ cao đẳng trở lên chiếm tỷ lệ 100%. 58,3% nhân viên y tế làm việc ≥ 5 năm tại bệnh viện. Phần lớn (98.4%) nhân viên đã được tập huấn tại trường hoặc tại bệnh viện.

3.2 Kiến thức chung đúng về phòng ngừa chuẩn theo đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Kiến thức chung đúng về phòng ngừa chuẩn theo đối tượng nghiên cứu

Đối tượng	Đúng		Không đúng	
	n	%	n	%
Điều dưỡng	76	74,5	26	25,5
Bác sỹ	15	62,5	9	37,5
Tổng cộng	91	72,2	35	27,8

Kiến thức chung đúng về vệ sinh tay của các đối tượng nghiên cứu là 65.7%.

3.3 Đặc điểm thực hành về phòng ngừa chuẩn

Bảng 3. Thực hành về phòng ngừa chuẩn

Nội dung	Đạt		Không đạt	
	n	%	n	%
VST trước và sau khi tiếp xúc với người bệnh	98	77,8	28	22,2
VST sau khi tiếp xúc với đồ dùng, vật dụng, bề mặt môi trường trong buồng bệnh	97	77,0	29	23,0
VST bằng nước và xà phòng khi tay dính máu/dịch/vết bẩn	96	76,2	30	23,8
Mang găng tay khi thực hiện các thao tác có khả năng tiếp xúc với máu/dịch cơ thể	115	91,3	11	8,7
Thay găng sau mỗi lượt thăm khám, chăm sóc cho NB	100	79,4	26	20,6
Sử dụng đúng phương tiện PHCN theo đường lây truyền	99	78,6	27	21,4
Thực hiện phân loại đúng chất thải ngay khi phát sinh	118	93,7	8	6,3
Bỏ kim, dao cạo và các vật sắc nhọn vào thùng/ hộp chuyên biệt	118	93,7	8	6,3
Bỏ đồ vải lây nhiễm vào túi không thấm nước màu vàng	117	92,9	9	7,1
Làm sạch dụng cụ sau sử dụng trước khi ngâm vào dung dịch khử khuẩn	75	59,5	51	40,5
Thực hành chung	100	79,4	26	20,6

Thực hành chung đúng về vệ sinh tay của các đối tượng nghiên cứu là 79,4%.

3.4. Yếu tố liên quan

Bảng 4. Sự liên quan giữa giới tính, thâm niên, trình độ, chuyên môn của đối tượng nghiên cứu với kiến thức về phòng ngừa chuẩn

Đặc điểm		Kiến thức chung				p
		Đạt		Không đạt		
		n	%	n	%	
Giới tính	Nam	33	94,3	2	5,7	0,726
	Nữ	82	90,1	9	9,9	
Thâm niên	< 3 năm	7	100,0	0	0,0	0,838
	3 - 5 năm	17	89,5	2	10,5	
	> 5 năm	97	91,0	9	9	
Trình độ	Cao đẳng	14	87,5	2	12,5	0,631
	Đại học – Sau Đại học	101	91,8	9	8,2	
Chuyên môn	Bác sỹ	15	62,5	9	37,5	1,000
	Điều dưỡng	76	74,5	26	25,5	

Không có sự khác biệt nhiều giữa kiến thức chung đạt với giới tính, thâm niên, trình độ và chuyên môn của đối tượng nghiên cứu. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0.05$.

Bảng 5. Sự liên quan giữa giới tính, thâm niên, trình độ, chuyên môn của đối tượng nghiên cứu với thực hành về phòng ngừa chuẩn

Đặc điểm		Thực hành chung				p
		Đạt		Không đạt		
		n	%	n	%	
Giới tính	Nam	12	34,3	23	65,7	0,101
	Nữ	46	55,6	45	49,4	
Thâm niên	< 3 năm	2	28,6	5	71,4	0,246
	3 - 5 năm	6	31,6	13	68,4	
	> 5 năm	50	50,0	50	50,0	
Trình độ	Trung cấp	-	-	-	-	0,380
	Cao đẳng	9	56,3	7	43,7	
	Đại học – Sau Đại học	49	44,6	61	55,4	
Chuyên môn	Bác sỹ	21	87,5	3	12,5	<0,001
	Điều dưỡng	79	77,6	23	22,4	

Chuyên môn của đối tượng nghiên cứu có liên quan đến thực hành chung đạt về phòng ngừa chuẩn. Tỷ lệ thực hành chung đạt ở nhóm Bác sỹ là 77,6%, nhóm Điều dưỡng là 87,5%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$.

3.5. Một số hạn chế của đề tài

– Quy mô mẫu khảo sát đối với 126 NVYT trực tiếp điều trị chăm sóc NB, 24 bác sỹ và 102 điều dưỡng, tỉ lệ bác sỹ/điều dưỡng tham gia nghiên cứu của chúng tôi là 0,23 nên kết quả sẽ không khái quát được

cho các khoa phòng hoặc bộ phận lâm sàng khác.

– Có sự lo ngại rằng NVYT có thể thay đổi hành vi khi được giám sát trực tiếp do chỉ được trang bị camera khu trú ở một số khu vực nên kết quả giám sát có thể bị ảnh hưởng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Về đặc điểm giới tính kết quả cho thấy, đối tượng tham gia nghiên cứu chủ yếu là nữ (72.2%) gấp hơn 2 lần so với tỉ lệ nam giới (27.8%).

Về tuổi, kết quả cho thấy đa số đối tượng tham gia nghiên cứu có độ tuổi 30-39 tuổi (63.5%). Với độ tuổi trung bình là 40.5 tuổi, cao nhất là 58 tuổi và thấp nhất là 23 tuổi.

Đối tượng nghiên cứu là điều dưỡng chiếm tỷ lệ 81%, bác sỹ chiếm tỷ lệ 19%.

Phân bố đối tượng nghiên cứu ở các khoa không đồng đều. Khoa huyết học trẻ em I có số lượng đối tượng nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao nhất với 18 người (14.3%), bộ phận thủ thuật chiết tách có số lượng đối tượng nghiên cứu chiếm tỷ lệ thấp nhất với 2 người (1.6%).

Trình độ chuyên môn từ đại học trở lên chiếm đa số với 87.3%, trong đó nhân viên y tế có trình độ từ cao đẳng trở lên chiếm tỷ lệ 100%, không có nhân viên y tế có trình độ trung cấp.

Về thâm niên công tác, phần lớn đối tượng NVYT tham gia nghiên cứu đều có thâm niên công tác ≥ 5 năm (58,3%).

Phần lớn (98.4%) nhân viên đã được tập huấn tại trường hoặc tại bệnh viện.

4.2. Thực trạng kiến thức và thực hành của đối tượng nghiên cứu về phòng ngừa chuẩn

4.2.1. Kiến thức của đối tượng nghiên cứu về phòng ngừa chuẩn

Kiến thức về vệ sinh tay

Trong các nội dung của phòng ngừa chuẩn thì vệ sinh tay là nội dung cơ bản và là biện pháp hiệu quả nhất trong kiểm soát lây truyền tác nhân gây bệnh trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh [4]. 4% đối tượng nghiên cứu không biết khái niệm về VST là biện pháp hiệu quả nhất trong kiểm soát sự lây truyền tác nhân gây bệnh trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, bao gồm làm sạch tay bằng nước với xà phòng có hay không có chất sát khuẩn, sát khuẩn tay với dung dịch có chứa cồn. 86.5% đối tượng nghiên cứu trả lời đúng có 5 thời điểm cần vệ sinh tay khi chăm sóc người bệnh. Kết quả này cao hơn gấp 8 lần so với nghiên cứu của Hồ Thị Nhi Na năm 2015, khi tỷ lệ này là 9.2% và tác giả Lý Hoàng Phi năm 2021 với 11.3% [10] [11].

Quy trình vệ sinh tay thường quy gồm 6 bước. Các bước của quy trình VST nhằm đảm bảo cho các vùng da tay có khả năng gây bệnh cao nhất được ưu tiên rửa sạch, do đó kiến thức về vệ sinh tay không tốt sẽ dẫn đến việc nhân viên y tế thực hành VST không đúng hoặc bỏ sót các bước, không phát huy được tối đa hiệu quả của VST trong kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nhân viên y tế sắp xếp đúng thứ tự các bước trong quy trình VST thường quy là 19.8%, còn lại

80.2% sắp xếp sai, chủ yếu do nhầm lẫn giữa bước 2 và bước 3. Tỷ lệ sắp xếp đúng các bước của quy trình VST thường quy trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Lý Hoàng Phi, đạt 75.9% [11]. 86.5% đối tượng nghiên cứu có kiến thức đúng về thời gian tối thiểu cho một lần vệ sinh tay là 30 giây, cao hơn kết quả nghiên cứu của Phùng Văn Thủy (2014) là 62.3% nhưng thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Lý Hoàng Phi, đạt 97.6% [11].

Về kiến thức hình thức rửa tay có tác dụng diệt vi khuẩn trên bàn tay tốt nhất, có 61.1% đối tượng nghiên cứu trả lời sai. Đa số đối tượng nghiên cứu thường nhầm lẫn rửa tay bằng xà phòng và nước đem lại hiệu quả tốt hơn. Tuy nhiên xét về mức độ loại bỏ VSV ở bàn tay, xà phòng thường là một hóa chất tốt; xà phòng khử khuẩn tốt hơn xà phòng thường và tốt nhất là chế phẩm VST chứa cồn. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến khích NVYT khử khuẩn tay bằng dung dịch VST chứa cồn trong 20 giây - 30 giây với hầu hết thao tác chăm sóc, điều trị NB [2].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nhân viên y tế có kiến thức chung đúng về vệ sinh tay là 65.7% ở cả hai nhóm đối tượng là Bác sỹ và Điều dưỡng, thấp hơn kết quả nghiên cứu của Trần Thị Thu Trang (2017) là 73.7% và Lý Hoàng Phi (2021) là 100% [11]. Với tỉ lệ NVYT có kiến thức đúng về VST, tỉ lệ này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Bao Minh Hiền năm 2022 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học 62,1% [6][11]. Điều này có thể lý giải do đối tượng tham gia nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Phương Thảo và trong nghiên cứu của chúng

tôi có nhiều điểm tương đồng (tỉ lệ bác sĩ/ điều dưỡng là 0,5, tỉ lệ nhân viên công tác trên >10 năm chiếm trên 45%, độ tuổi trung bình trong đối tượng tham gia nghiên cứu là 36,1 tuổi). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Huế tại bệnh viện đa khoa Hải Dương (49%) [6]. Có sự chênh lệch này có thể do nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Huế thực hiện tại 5 khoa lâm sàng hệ ngoại, số lượng NB đông, tính chất công việc đặc thù vất vả hơn, áp lực công việc cao hơn nên NVYT chưa có nhiều thời gian để tự nghiên cứu, tự trau dồi kiến thức về VST. Kết quả này cũng gợi mở cần thiết bồi dưỡng, tập huấn, đào tạo liên tục cho các NVYT về KSNK để họ cập nhật kiến thức mới về KSNK.

Kiến thức về sử dụng phương tiện phòng hộ cá nhân

Phương tiện phòng hộ cá nhân là hàng rào bảo vệ cho nhân viên y tế trong công tác chăm sóc người bệnh hàng ngày. Qua khảo sát, chúng tôi ghi nhận kiến thức đúng về sử dụng phương tiện phòng hộ cá nhân của các đối tượng nghiên cứu là rất cao. Tỷ lệ kiến thức đúng về mục đích sử dụng PHCN là 93.5%, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Bùi Thị Xuyên (2018) là 92.5% [13] và kết quả nghiên cứu của Lý Hoàng Phi (2021) là 95.3% [11]. Đối tượng nghiên cứu là bác sỹ có kiến thức đúng về sử dụng PHCN đúng cách là 95.8%, cao hơn nghiên cứu của Hồ Thị Nhi Na (2015) là 80% [10]. Đối tượng nghiên cứu có kiến thức đúng về các thành phần của PHCN đạt 94.4%, sử dụng khẩu trang y tế đúng cách 91.3%. Tuy nhiên, tỷ lệ kiến thức đúng về sử dụng găng đúng của các đối tượng nghiên cứu chiếm tỷ lệ 81.7%,

có lẽ họ chưa chú ý kỹ một chỉ định quan trọng trong việc sử dụng găng là không cần mang găng trong các chăm sóc nếu việc tiếp xúc chỉ giới hạn ở vùng da lành lặn như vận chuyển NB đo huyết áp, phát thuốc [2].

Tỷ lệ kiến thức chung đúng về sử dụng phương tiện phòng hộ cá nhân của Điều dưỡng là 99.4%, Bác sỹ là 97.4%. Tỷ lệ kiến thức chung đúng về sử dụng phương tiện phòng hộ cá nhân của Điều dưỡng 91.2%, Bác sỹ là 95.8%, tỷ lệ chung là 93.5%. Kết quả này cao hơn kết quả tại nghiên cứu của Hồ Thị Nhi Na (2015) với tỷ lệ lần lượt là 81.82%, 71.43% và 80% [10].

Kiến thức về Vệ sinh hô hấp – Sắp xếp người bệnh

Tỷ lệ kiến thức đúng về vệ sinh hô hấp – sắp xếp người bệnh của các đối tượng nghiên cứu khá cao. Kiến thức đúng về các đường lây truyền chính trong bệnh viện chiếm tỷ lệ cao nhất với 91.3%, kiến thức đúng về yêu cầu khi thực hiện vệ sinh hô hấp yêu cầu khi thực hiện vệ sinh hô hấp, nguyên tắc sắp xếp người bệnh yêu cầu khi thực hiện vệ sinh hô hấp và nguyên tắc phân loại người bệnh lần lượt là 83.3% , 73% và 71.4%. Tuy nhiên, tỷ lệ kiến thức đúng về nguyên tắc vệ sinh hô hấp còn khá thấp, chiếm tỷ lệ 38.1%.

Kiến thức chung đúng về vệ sinh hô hấp – sắp xếp người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ lần lượt là 25% (Bác sỹ), 57.1% (Điều dưỡng), và tỷ lệ chung là 61.9%. Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Trương Tuấn Anh (2018) với tỷ lệ kiến thức chung đúng là 64% và Lý Hoàng Phi (2021) là 93.39% [11]. Có thể lý giải điều này do sự khác biệt về đặc điểm đối tượng ở hai nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Lý Hoàng Phi,

nhân viên chăm sóc sức khỏe thì tỉ lệ bác sĩ/điều dưỡng là 0,3 trong khi tại nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ bác sĩ/điều dưỡng là 0,23. Vì nhìn chung kiến thức y khoa của bác sĩ sẽ bao quát và chính xác hơn điều dưỡng, tỉ lệ bác sĩ càng cao thì tỉ lệ trả lời các câu hỏi đúng sẽ nhiều hơn.

Kiến thức về tiêm an toàn và phòng ngừa tổn thương do vật sắc nhọn

Kiến thức về cách xử trí khi bị tổn thương do vật sắc nhọn chiếm tỷ lệ đúng thấp nhất là 61.1%, kế đến là kiến thức về điều trị dự phòng phơi nhiễm 61.9%, phương pháp hạn chế tổn thương do vật sắc nhọn 69%. Tuy nhiên, kiến thức về xử lý đúng khi tổn thương do vật sắc nhọn và biện pháp xử lý đầu tiên khi tổn thương do vật sắc nhọn chiếm tỷ lệ đúng cao, lần lượt là 85.7% và 81%. Tuy nhiên, tỷ lệ kiến thức chung đúng về tiêm an toàn và phòng ngừa tổn thương do vật sắc nhọn chỉ đạt 60.3%, thấp với kết quả nghiên cứu của Đinh Phạm Phương Anh tại Bệnh viện Hùng Vương (2015) đạt 65%, Lý Hoàng Phi (2021) đạt 65.1% [1] [11]. Đây là một nội dung cần chú trọng hơn trong chương trình đào tạo, tập huấn tại bệnh viện nhằm trang bị đầy đủ kiến thức, kỹ năng phòng tránh các tổn thương do vật sắc nhọn cho nhân viên y tế.

Kiến thức về vệ sinh môi trường – Xử lý chất thải

Qua khảo sát ghi nhận kiến thức đúng về vệ sinh môi trường – xử lý chất thải của các đối tượng nghiên cứu khá cao. Tỷ lệ kiến thức đúng 96.8% ở các nội dung về mục đích vệ sinh môi trường, nguyên tắc khi làm vệ sinh môi trường với tỷ lệ 96%. Các kiến thức về nguyên tắc phân loại các khu vực vệ sinh

trong môi trường bệnh viện, thời điểm phân loại chất thải, trách nhiệm phân loại chất thải đạt tỷ lệ đúng lần lượt là 87.3%, 74.6% và 69.8%. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Dương Duy Quang tại Bệnh viện ĐKKV Định Quán (2014) đạt 95.5% và Lý Hoàng Phi (2021) đạt 100% [11], tương đồng với kết quả nghiên cứu của Vũ Thị Bích Huyền (2020) là 97.4% [9].

Kiến thức về Xử lý đồ vải – Xử lý dụng cụ

Kết quả nghiên cứu cho thấy kiến thức đúng về Xử lý đồ vải – Xử lý dụng cụ của các đối tượng nghiên cứu khá thấp. Kiến thức đúng về cách xử lý dụng cụ sau sử dụng tại khoa lâm sàng đạt tỉ lệ cao nhất với 93,7%, nguyên tắc xử lý đồ vải là chiếm tỉ lệ thấp nhất 8,7%. Tỷ lệ kiến thức chung đúng về Xử lý đồ vải – Xử lý dụng cụ của Bác sỹ và Điều dưỡng là 66.7%, tỷ lệ chung là 66.7%.

Kiến thức đúng về cách xử lý dụng cụ sau sử dụng tại khoa lâm sàng chiếm tỷ lệ cao nhất với 93.7%, đa số đối tượng nghiên cứu đều phân biệt được rõ ràng thế nào là làm sạch và khử nhiễm và quy định dụng cụ phải được làm sạch bằng nước trước khi ngâm vào hóa chất khử khuẩn, họ phân biệt rõ ràng việc xử lý dụng cụ là của khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn thực hiện. Các nội dung về xử lý dụng cụ trong nghiên cứu này đều cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Thảo (2020) đạt 71.2% [12] và Lý Hoàng Phi (2021) đạt 1.4% [11].

4.2.2. Thực hành của đối tượng nghiên cứu về phòng ngừa chuẩn

Về thực hành, cũng như phân loại về kiến thức nghiên cứu chúng tôi phân loại đặc điểm thực hành thành 2 mức là thực hành đạt

khi đạt $\geq 70\%$ và thực hành không đạt khi $< 70\%$ tổng số câu. Qua khảo sát ghi nhận tỷ lệ thực hành chung đạt ở mức khá với tỷ lệ 79.4%. Các nội dung thực hành đạt tỷ lệ tuân thủ cao là mang găng tay khi thực hiện các thao tác có khả năng tiếp xúc với máu/dịch cơ thể đạt 100%; sử dụng đúng phương tiện PHCN theo đường lây truyền đạt 97.6%; Bỏ kim, dao cạo và các vật sắc nhọn vào thùng/hộp chuyên biệt là 93%; VST bằng nước và xà phòng khi tay dính máu/ dịch/ vết bẩn là 92%; VST trước và sau khi tiếp xúc với Bệnh nhân là 83%. Các nội dung thực hành có tỷ lệ tuân thủ thấp là bỏ đồ vải lây nhiễm vào túi không thấm nước màu vàng với 47.6%; thay găng sau mỗi lượt thăm khám, chăm sóc cho BN là 34.4%; VST sau khi tiếp xúc với đồ dùng, vật dụng, bề mặt môi trường trong buồng bệnh là 34%; thấp nhất là tỷ lệ tuân thủ làm sạch dụng cụ sau sử dụng trước khi ngâm vào dung dịch khử khuẩn chỉ đạt 13.7%. Kết quả nghiên cứu cao hơn so với với nghiên cứu của Bùi Thị Xuyên (2018) là 42.7%[13], và Lý Hoàng Phi (2021) đạt 59.4% [11].

4.3. Một số yếu tố liên quan đến kiến thức và thực hành của đối tượng nghiên cứu về phòng ngừa chuẩn

Khi tìm hiểu mối liên quan giữa giới tính và kiến thức về phòng ngừa chuẩn cho thấy tỷ lệ nữ giới có kiến thức đạt là 82.2% cao hơn nam là 17.8%, kiến thức về xử lý đồ vải - xử lý dụng cụ có liên quan đến giới tính ($p = 0.006$). Tuy nhiên không có mối liên quan giữa giới tính và kiến thức chung về phòng ngừa chuẩn ($p > 0.05$).

Thâm niên công tác không có liên quan đến kiến thức chung đúng của đối tượng

nghiên cứu về phòng ngừa chuẩn. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0.05$. Tuy nhiên kiến thức chung đúng về phòng ngừa chuẩn có xu hướng tăng dần theo thâm niên, cụ thể tỷ lệ này lần lượt tăng dần từ 12.4%, 25.2%, 62.4% tương ứng với thâm niên < 3 năm, từ 3 – 5 năm và > 5 năm.

Kiến thức về tiêm an toàn và phòng ngừa tổn thương do vật sắc nhọn có liên quan đến trình độ của đối tượng nghiên cứu, cụ thể: kiến thức đúng ở nhóm Đại học – Sau Đại học cao nhất với tỷ lệ 65.2%, thấp nhất ở nhóm Cao đẳng với tỷ lệ 13%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0.05$. Trình độ cũng có liên quan đến kiến thức đúng về xử lý đồ vải - xử lý dụng cụ, cụ thể: kiến thức đúng ở nhóm Đại học – Sau Đại học chiếm tỷ lệ cao nhất với 81.2%, nhóm Cao đẳng với tỷ lệ đúng là 13.7%, thấp nhất ở nhóm Trung cấp với tỷ lệ đúng là 5.1%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0.05$. Tuy nhiên trình độ của đối tượng nghiên cứu không liên quan đến kiến thức chung đúng về phòng ngừa chuẩn, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0.05$.

Không có sự khác biệt nhiều giữa thực hành chung đạt với giới tính, thâm niên và trình độ của đối tượng nghiên cứu. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0.05$.

Chuyên môn của đối tượng nghiên cứu có liên quan đến thực hành chung đạt về phòng ngừa chuẩn. Tỷ lệ thực hành chung đạt ở nhóm bác sỹ là 87,5%, nhóm điều dưỡng là 77,6%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$.

V. KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ kiến thức đúng về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là 93,5% và tỷ lệ thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là 79,4%.

2. Một số yếu tố liên quan đến kiến thức và thực hành đúng về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học: Chuyên môn của đối tượng nghiên cứu có liên quan đến thực hành chung đạt về phòng ngừa chuẩn. Tỷ lệ thực hành chung đạt ở nhóm bác sỹ là 87,5%, nhóm điều dưỡng là 77,6%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$.

VI. KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục mở các lớp tập huấn về phòng ngừa chuẩn cho tất cả bác sỹ, điều dưỡng.

2. Kiểm tra, giám sát tuân thủ thực hành về phòng ngừa chuẩn tại các khoa điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đinh Thị Phương Anh** (2014). "Khảo sát về kiến thức, thái độ, thực hành về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại bệnh viện Hùng Vương năm 2014".
2. **Trương Tuấn Anh** (2018). Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến kiến thức, thái độ về phòng ngừa chuẩn của sinh viên điều dưỡng trường Đại học Y khoa Vinh năm 2018. Luận văn thạc sỹ điều dưỡng. Trường đại học Điều dưỡng Nam Định.
3. **Bộ Y tế** (2009). "Hướng dẫn tổ chức thực hiện công tác kiểm soát nhiễm khuẩn trong các cơ sở khám bệnh chữa bệnh".
4. **Bộ Y tế** (2012). "Hướng dẫn Phòng ngừa chuẩn trong các cơ sở khám bệnh, chữa

- bệnh (Ban hành kèm theo Quyết định số 3671/QĐ-BYT ngày 27 tháng 9 năm 2012 của Bộ Y tế".
5. **Bao Minh Hiền, Vũ Thị Bích Huyền và cộng sự** (2021). Khảo sát thực trạng nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.
 6. **Bao Minh Hiền, Vũ Thị Bích Huyền và cộng sự** (2022). Khảo sát kiến thức, thái độ về kiểm soát nhiễm khuẩn của bác sĩ và điều dưỡng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2022.
 7. **Bao Minh Hiền, Vũ Thị Bích Huyền và cộng sự** (2023). Đánh giá sự tuân thủ kiểm soát nhiễm khuẩn trong thực hành đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm.
 8. **Nguyễn Việt Hùng, Lê Bá Nguyên** (2010). "Đánh giá thực trạng và xác định mối liên quan kiến thức, thái độ và thực hành về phòng ngừa chuẩn và phòng ngừa cách ly của nhân viên y tế một số bệnh viện miền Bắc". Tạp chí Y học thực hành, số 5, trang 36 – 40.
 9. **Vũ Thị Bích Huyền** (2020). Khảo sát kiến thức, thái độ của nhân viên y tế đối với việc phân loại, thu gom chất thải y tế tại các khoa/phòng có người bệnh lưu trú bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2020.
 10. **Hồ Thị Nhi Na** (2016). Kiến thức và thái độ đối với một số quy định phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại một số khoa của bệnh viện đa khoa trung ương Quảng Nam năm 2015. Luận văn thạc sĩ y học Trường đại học Y Hà Nội.
 11. **Lý Hoàng Phi** (2021). Kiến thức, thái độ và thực hành về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại bệnh viện phụ sản thành phố Cần Thơ năm 2021.
 12. **Nguyễn Thị Phương Thảo** (2020). Kiến thức, thái độ, thực hành của điều dưỡng, hộ sinh về làm sạch, khử nhiễm dụng cụ tại các khoa lâm sàng Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ năm 2020.
 13. **Bùi Thị Xuyên** (2018). Thực trạng cơ sở vật chất và kiến thức, thái độ, thực hành của nhân viên y tế trong thực hiện phòng ngừa chuẩn tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2018. Luận văn thạc sĩ y tế công cộng. Trường đại học Y Dược Thái Bình.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ SỰ NHẠY CẢM CỦA KHÁNG SINH CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM VỚI CÁC VI KHUẨN ENTEROBACTERIACEAE VÀ PSEUDOMONAS AERUGINOSA KHÁNG CARBAPENEM TRÊN IN VITRO

Lê Ngọc My¹, Lê Thị Nguyệt Thanh¹, Lê Kim Ngọc Giao^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự xuất hiện và lan rộng của tình trạng kháng carbapenem ở vi khuẩn Gram âm, đặc biệt ở các loài Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa là một mối quan tâm lớn, đặc biệt là trên bệnh nhân huyết học với cơ địa suy giảm miễn dịch. Ceftolozane/tazobactam là kháng sinh phối hợp điều trị tác nhân đa kháng, có thể giúp cho bác sĩ lâm sàng có thêm sự lựa chọn.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá tỉ lệ nhạy cảm và xác định nồng độ MIC₅₀, MIC₉₀ của ceftolozane/tazobactam trên nhóm Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa kháng carbapenem.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên mẫu Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa kháng carbapenem được phân lập từ các bệnh phẩm tại khoa Vi sinh Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/11/2022 – 15/06/2023.

Kết quả và kết luận: Qua nghiên cứu trên chúng tôi nhận thấy kháng sinh Ceftolozane/tazobactam không nhạy cảm với nhóm vi khuẩn Enterobacteriaceae và

P.aeruginosa kháng carbapenem. Các mẫu vi khuẩn đề kháng carbapenem chủ yếu gặp ở bệnh nhân của khoa Ghép tế bào gốc, Huyết học người lớn 3 (23,3%), trên nền bạch cầu cấp dòng tủy (50%). Enterobacteriaceae chiếm ưu thế hơn P.aeruginosa, bệnh phẩm phân lập chiếu ưu thế là máu (70%).

Từ khóa: Ceftolozane/tazobactam, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, bệnh lý huyết học.

SUMMARY

INITIAL ASSESSMENT OF THE SENSITIVITY OF THE ANTIBIOTICS CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM TO CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA BACTERIA IN VITRO

Background: Carbapenem resistance in Gram-negative bacteria, particularly in Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa, is a major concern, especially for immunocompromised haematological patients. Ceftolozane/tazobactam is a combination antibiotic that can be used to treat multidrug-resistant organisms, offering clinicians more treatment options.

Materials and method: A cross-sectional descriptive study was conducted on carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa samples isolated from specimens at the Microbiology Department of the Hematology Hospital's Blood Transfusion unit from

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc My

SĐT: 0332587182

Email: myln@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 06/9/2024

November 1, 2022, to June 15, 2023

Results and conclusions: The study found that ceftolozane/tazobactam is not effective against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Carbapenem-resistant bacteria specimens were predominantly observed in the Stem Cell Transplantation Department and Adult Hematology Department No 3(23.3%), with acute myeloid leukaemia being the most prevalent background (50%). Enterobacteriaceae was more prevalent than *Pseudomonas aeruginosa*, with blood being the most common site of isolation (70%).

Keywords: Ceftolozane/tazobactam, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, haematological disease.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, vi khuẩn kháng kháng sinh là mối quan tâm lớn, ảnh hưởng trực tiếp đến công tác chăm sóc, điều trị và bảo vệ sức khỏe con người. Tình trạng này càng nguy hiểm hơn khi có sự xuất hiện và lây lan nhanh chóng của các chủng vi khuẩn kháng carbapenem – nhóm kháng sinh cuối cùng được sử dụng trong bệnh viện để điều trị các trường hợp nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng thuốc, đặc biệt ở các loài Enterobacteriaceae và *Pseudomonas aeruginosa* [1], [2].

Ceftolozane/tazobactam (C/T) là một cephalosporin phối hợp phổ rộng với hoạt tính kháng pseudomonas mạnh bao gồm các chủng kháng cao với các β -lactam, fluoroquinolones và aminoglycoside, cũng như các chủng vi khuẩn đa kháng thuốc khác. Việc bổ sung thêm tazobactam, một chất ức chế beta-lactamase đã mở rộng phổ của ceftolozane gồm nhiều vi sinh vật tiết ESBL cũng như một số vi khuẩn kỵ khí, chẳng hạn như *Bacteroides* spp. Với những vai trò trên, Ceftolozane/tazobactam đang

được thử nghiệm để điều trị 1 số vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc.

Bệnh nhân huyết học với các bệnh lý ác tính về máu, bệnh lý tự miễn,... cần phải điều trị bằng hóa trị liệu tấn công nhiều đợt gây suy giảm miễn dịch khiến bệnh nhân dễ nhiễm trùng tái đi tái lại nhiều lần gây nhiễm trùng đa kháng thuốc. Ceftolozane/tazobactam là kháng sinh phối hợp góp phần điều trị tác nhân đa kháng, thuốc có thể giúp cho bác sĩ lâm sàng có thêm một sự lựa chọn. Thuốc tuy không mới trên thị trường nhưng chưa có nhiều báo cáo nghiên cứu về độ nhạy cảm trên nhóm trực khuẩn Gram âm đa kháng trên bệnh nhân huyết học tại Việt Nam, vì vậy chúng tôi tiến hành đánh giá sự nhạy cảm in vitro của ceftolozane/tazobactam đối với chủng Enterobacteriaceae và *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

– **Đối tượng nghiên cứu:** các mẫu bệnh phẩm cấy phân lập được Enterobacteriaceae và *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem tại khoa Vi sinh Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/11/2022 – 15/06/2023.

– **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Enterobacteriaceae và *Pseudomonas aeruginosa* được phân lập từ các bệnh phẩm của các bệnh nhân được thực hiện kháng sinh đồ tự động bằng hệ thống máy Phoenix M50 có kết quả kháng carbapenem (kháng hết các kháng sinh được thử nghiệm trong nhóm carbapenem: imipenem, meropenem, ertapenem).

– **Tiêu chuẩn loại trừ:** Enterobacteriaceae và *Pseudomonas aeruginosa* được phân lập từ các bệnh phẩm của bệnh nhân nhỏ hơn 18 tuổi; những vi

khuẩn trên cùng bệnh nhân lập lại trong một đợt điều trị.

– **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

– **Phương pháp thực hiện:** Thu thập Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa đã được phân lập từ các bệnh phẩm của các khoa lâm sàng, được định danh và kháng sinh đồ tự động bằng hệ thống máy Phoenix M50 và xác định là kháng carbapenem được lưu dữ liệu trên Labconn tại khoa Vi sinh. Xác định MIC của

Ceftolozane/ tazobactam bằng E-test (BioMérieux).

– **Phương pháp xử lý số liệu:** Nhập và xử lý số liệu bằng Excel, SPSS

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/11/2022 đến 15/06/2023 chúng tôi phân lập được 30 mẫu bệnh phẩm phẩm dương tính Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa kháng hoàn toàn với carbapenem được đưa vào nghiên cứu

3.1. Đặc điểm dịch tễ

Bảng 3.5. Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu

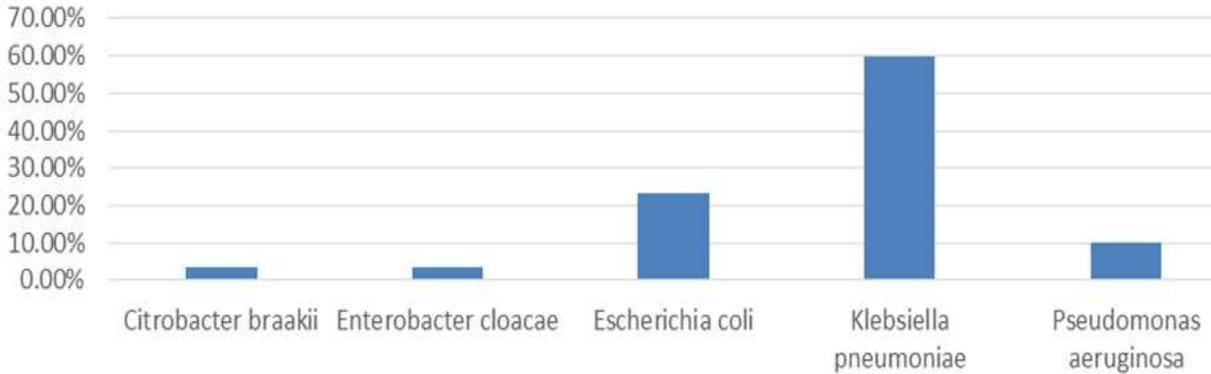
Đặc điểm	Tần số (n=30)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
18 - <30 tuổi	8	26,7
30 - <45 tuổi	9	30,0
45 - <60 tuổi	7	23,3
60 - <75 tuổi	5	16,7
≥ 75 tuổi	1	3,3
Giới		
Nữ	12	40,0
Nam	18	60,0
Khoa		
Hồi sức tích cực	6	20,0
Cấp cứu	2	6,7
Huyết học Người lớn 1	2	6,7
Huyết học Người lớn 2	2	6,7
Huyết học Người lớn 3	7	23,3
Chăm sóc giảm nhẹ	4	13,3
Ghép tế bào gốc	7	23,3
Bệnh lý huyết học		
Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy	15	50,0
Loạn sản tủy xương	7	23,3
Xơ hóa tủy xương	1	3,3
Bạch cầu mạn dòng tủy	1	3,3
Suy tủy xương	1	3,3
Khác	5	16,7

Tuổi trung vị ở nghiên cứu của chúng tôi là 42,5 tuổi trong đó nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 76 tuổi. Nam nhiễm nhiều hơn nữ và chiếm 60%. Tỷ lệ bệnh phẩm phân lập Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa kháng carbapenem gặp nhiều nhất

ở Khoa ghép tế bào gốc và Huyết học người lớn 3 chiếm 23,3%. Bệnh lý huyết học nền của bệnh nhân thường gặp là bệnh bạch cầu cấp dòng tủy chiếm 50%.

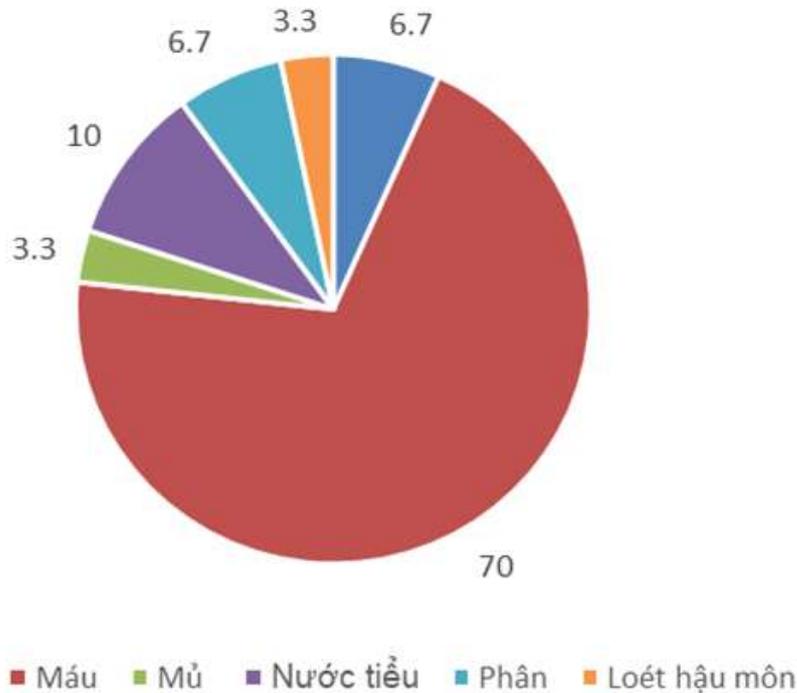
3.2. Đặc điểm vi sinh

3.2.1. Các vi khuẩn phân lập được



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ vi khuẩn kháng carbapenem

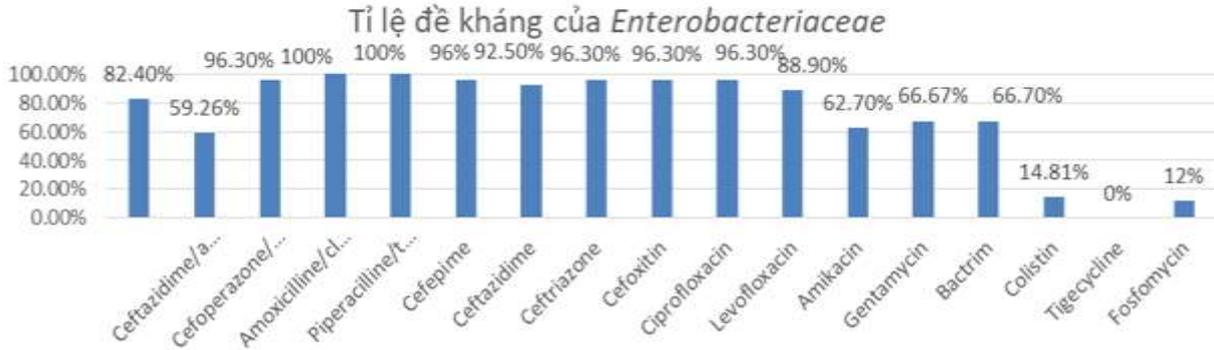
Enterobacteriaceae chiếm ưu thế trong đó Klebsiella pneumoniae là vi khuẩn thường gặp nhất chiếm 60%. Pseudomonas aeruginosa chỉ chiếm 10%.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ phân lập theo bệnh phẩm

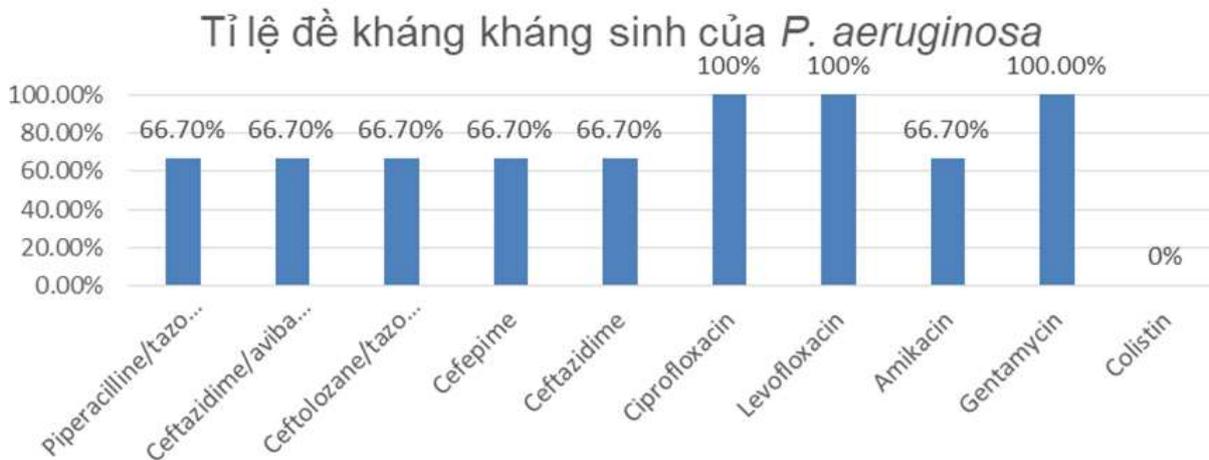
Trong số các loại bệnh phẩm phân lập được Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa kháng carbapenem, bệnh phẩm máu chiếm tỷ lệ cao nhất với 70%.

3.2.2. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae kháng hầu hết các kháng sinh thuộc nhóm Beta-lactam (>80%), quinolone (90%). Aminoglycoside có tỷ lệ đề kháng >60%, Fosfomycin (12%), Colistin (14.81%) và Tigecycline còn nhạy tốt (0%). Ở nhóm kháng sinh nhóm beta lactam phối hợp mới Ceftolozane/tazobactam có tỷ lệ kháng cao 82%, Ceftazidime/avibactam kháng 59%.



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của Pseudomonas aeruginosa

Nhóm kháng sinh nhóm beta-lactam phối hợp mới mức độ đề kháng là tương đương nhau (66.7%), Colistin vẫn nhạy cảm tốt 100%.

3.2.2. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của Ceftolozane/tazobactam

Bảng 3.6. Nồng độ ức chế tối thiểu của Ceftolozane/tazobactam

MIC	0.75	2	4	32	48	64	256	Tổng
Enterobacteriaceae (n)	0	4	1	1	3	2	16	27
Pseudomonas aeruginosa (n)	1	0	0	0	0	0	2	3

– MIC trung bình của ceftolozane/tazobactam đối với Enterobacteriaceae là 163.4 mg/dl.

– MIC₅₀, MIC₉₀ của ceftolozane/tazobactam đối với Enterobacteriaceae là MIC₅₀: >256mg/L, MIC₉₀: >256 mg/L.

– MIC trung bình của kháng sinh ceftolozane/tazobactam đối với P.aeruginosa là 170.9 mg/dl.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ

Nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu được thu thập trên bệnh nhân có bệnh lý huyết học là bạch cầu cấp dòng tủy, độ tuổi trung vị là 42,5, nam nhiều hơn nữ. Tuy nhiên, mẫu nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu được phân lập tại khoa Huyết học người lớn 3 và khoa Ghép tế bào gốc trong khi các nghiên cứu khác lại thường gặp ở khoa hồi sức tích cực [3], [4], [5]. Điều này do đặc thù của bệnh viện chúng tôi, khoa huyết học người lớn 3 và khoa ghép tế bào gốc là hai khoa điều trị đặc hiệu, sử dụng phác đồ hóa trị liệu liều cao, tấn công tủy nhiều đợt, cấy ghép tế bào gốc tạo máu,... bệnh nhân vì vậy sẽ bị suy giảm miễn dịch mắc phải trong thời gian điều trị. Do đó, nhiễm trùng là biến chứng thường gặp trên những bệnh nhân này. Việc điều trị kháng sinh lâu ngày, nhiều đợt sẽ đưa đến hậu quả vi khuẩn trở nên kháng thuốc. Hệ vi khuẩn thường trú trong các cơ quan như tiêu hóa, hô hấp, tiết niệu, hậu huyệt,... được tiếp xúc kháng sinh lâu ngày sẽ dần trở nên kháng thuốc như một cơ chế phòng vệ. Vì vậy, vào những đợt hóa trị liệu cuối, bệnh nhân thường sẽ nhiễm những vi khuẩn đa kháng.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh phẩm chủ yếu là máu, với tỉ lệ lên đến 70%. Kết quả này hoàn toàn khác với các nghiên cứu khác, mẫu bệnh phẩm được chủ yếu từ hô hấp [6],[4],[5] trực tràng và nước tiểu [7],[3]. Đây cũng là điểm đặc biệt tại bệnh viện chúng tôi. Dưới tác động của hóa trị liệu liều cao, ức chế tủy, bệnh nhân sẽ có bạch cầu ở ngưỡng thấp. Đồng thời, thuốc hóa trị liệu có tác dụng phụ là gây loét niêm mạc. Vì lý do này, các vi khuẩn thường trú từ đường tiêu hóa, hô hấp, hậu huyệt, thậm chí từ những vết loét ngoài da,... rất dễ dàng xâm nhập vào máu và gây nhiễm khuẩn huyết.

Chính vì vậy mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết là bệnh phẩm máu.

4.2. Đặc điểm vi sinh

4.2.1. Tỉ lệ các vi khuẩn phân lập được

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Enterobacteriaceae chiếm ưu thế trong đó *Klebsiella pneumoniae* là vi khuẩn thường gặp nhất chiếm 60%, *Pseudomonas aeruginosa* chỉ chiếm 10%. Điều này tương tự nghiên cứu của Olga Saran và cộng sự thực hiện tại Ba Lan trên những bệnh nhân bệnh lý huyết học, Enterobacteriaceae chiếm ưu thế hơn so với *Pseudomonas aeruginosa*, nhưng vi khuẩn thường được phân lập trong nghiên cứu này chủ yếu là Enterobacteriaceae [7]. Tương đồng với nghiên cứu của Adam và cộng sự thực hiện tại 5 địa điểm nghiên cứu khác nhau mẫu thu thập chủ yếu là Enterobacteriaceae chiếm 82% [6].

4.2.2. Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của Enterobacteriaceae và Pseudomonas aeruginosa

Trong nghiên cứu của chúng tôi Enterobacteriaceae kháng hầu hết kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam (>80%). Ở nhóm kháng sinh nhóm beta-lactam phối hợp mới như Ceftolozane/ tazobactam tỉ lệ kháng cao tới (82%), Ceftazidime/ avibactam kháng 59%, nhóm Aminoglycoside tỉ lệ đề kháng (>60%). Những kháng sinh thường được điều trị vi khuẩn đa kháng và toàn kháng có tỉ lệ đề kháng thấp nhất: Fosfomycin (12%), Colistin (14,81%) và Tigecycline (0%). Với vi khuẩn *P.aeruginosa* ghi nhận nhóm kháng sinh nhóm beta-lactam phối hợp mới mức độ đề kháng là tương đương nhau (66,7%), Colistin vẫn nhạy cảm tốt (100%). Giống với nghiên cứu của Võ Nguyễn Thúy Uyên và cộng sự (2020) tại bệnh viện Bệnh nhiệt đới Thành phố Hồ Chí Minh, các vi khuẩn Gram âm đa kháng, đề kháng gần 100% với nhóm

cephalosporin thế hệ 3 và 4. Ngoài ra, các tác nhân *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* có sự đề kháng lớn hơn 80% ở các nhóm carbapenem, piperacilline/tazobactam; trong khi đó ở nhóm colistin có sự nhạy cảm tương đối là 60%[8]. Với tình hình kháng thuốc ngày càng tăng mạnh trong những năm gần đây, cần phải xác định được các men tiết carbapenemase để điều trị trúng đích ở các vi khuẩn đa kháng. Ngoài ra có thể thấy rằng, nhóm kháng sinh cứu cánh cho vi khuẩn đa kháng như colistin và tigecycline tỉ lệ nhạy cảm còn khá tốt. Tuy nhiên cần phải quản lý kháng sinh chặt chẽ, phối hợp kháng sinh điều trị nhằm hạn chế phát sinh các chủng kháng thuốc.

4.2.3. *Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của Ceftolozane/tazobactam (C/T)*

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của nhóm Ceftolozane/tazobactam ghi nhận được trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm vi khuẩn Enterobacteriaceae là 13,33%. MIC_(50/90) của Ceftolozane/ tazobactam trong nghiên cứu thu được là MIC₅₀: >256 mg/L và MIC₉₀: >256 mg/L, MIC trung bình là 163,4 mg/L. Với MIC thu được trong nghiên cứu, chúng tôi đánh giá Ceftolozane/tazobactam không nhạy cảm trên in vitro với nhóm vi khuẩn tiết men carbapenemase. Nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu đánh giá tính nhạy cảm với ceftolozane-tazobactam trên Enterobacteriaceae tại Pháp năm 2023, tính nhạy cảm với C/T cũng được xác định trên tập hợp 259 chủng Enterobacteriaceae kháng carbapenem (CRE), ghi nhận được chỉ có 20% CRE nhạy cảm với C/T (n = 35/170) có giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ thấp và nghiên cứu này kết luận với tỷ lệ kháng C/T cao trong CRE, bất kể cơ chế kháng thuốc, C/T không nên dùng đơn trị

liệu để điều trị các bệnh nhiễm trùng đa kháng thuốc [9].

Trong nghiên cứu của Jocelyn và cộng sự đánh giá trên 195 chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem (CRPA) được phân lập tại bệnh viện Đa khoa Singapore từ năm 2009 đến 2020, ghi nhận 37,9% nhóm này nhạy cảm với kháng sinh ceftolozane/tazobactam [10]. Điều này khá tương đồng nghiên cứu của chúng tôi đó là có sự nhạy cảm với kháng sinh ceftolozane/ tazobactam (33,3%) ở nhóm khảo sát, tuy nhiên giá trị MIC_{50/90} trên vi khuẩn này chưa thể đánh giá được do số lượng mẫu phân lập ít.

Tuy nhiên trong nghiên cứu một số báo cáo ghi nhận, Ceftolozane/tazobactam điều trị phối hợp có thể tăng hiệu quả điều trị ở nhóm *P.aeruginosa* đa kháng, toàn kháng. Trong nghiên cứu của So và cộng sự đã báo cáo trường hợp của một bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính đã trải qua một giai đoạn nhiễm trùng huyết (NTH) do *P. aeruginosa* trở nên đề kháng với ceftolozane/tazobactam sau một đợt điều trị kéo dài. Sau khi có bằng chứng về việc chữa khỏi NTH sớm trên lâm sàng và vi sinh học thu được bằng cách sử dụng kết hợp ceftolozane/tazobactam và tobramycin theo kinh nghiệm, các tác giả đã chứng minh tác dụng hiệp đồng in vitro của sự kết hợp này, làm giảm MIC của ceftolozane/tazobactam từ ≥ 256 xuống 16 mg/L và MIC của tobramycin từ 4 đến 1 mg/L. Do đó, bệnh nhân đã được điều trị thành công với sự kết hợp kháng sinh này [11].

Ngoài ra, nghiên cứu của Hakki đã báo cáo sáu ca bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp tính được điều trị bằng ceftolozane/tazobactam dưới dạng đơn trị liệu đối với nhiễm trùng *P. Aeruginosa* đa kháng, bao gồm NTH (ba trường hợp), viêm phổi (ba

trường hợp) và nhiễm trùng mô mềm (một trường hợp). Mặc dù tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng lâm sàng tốt nhưng có hai bệnh nhân đã tái nhiễm trùng không rõ tác nhân. Ở một trong hai trường hợp này, mặc dù *P. aeruginosa* được phân lập kháng với kháng sinh ceftolozane/tazobactam trên in vitro, nhưng hai bệnh nhân vẫn được điều trị ở liều 9 gram trong vòng 24 giờ với liều 3 gram mỗi 8 giờ truyền ngắt quãng. Tuy nhiên, một bệnh nhân đã được điều trị thành công với liều ceftolozane/tazobactam thấp hơn (40 mg/kg thành phần ceftolozane) với tần suất truyền 3 giờ/4 lần một ngày kết hợp với tobramycin và ciprofloxacin [12].

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, khoa Ghép tế bào gốc đã điều trị thành công 1 ca bệnh phổi hợp ceftolozane/tazobactam dù kết quả kháng sinh đồ ceftolozane/tazobactam kháng với MIC = 256 mg/L. Bệnh nhân nam - 53 tuổi, chẩn đoán Bạch cầu cấp dòng tủy tái phát sau dị ghép đang điều trị hóa trị với azacitidine và venetoclax/ Viêm cơ cẳng chân trái. Bệnh nhân được điều trị với meropenem, piperacilline/tazobactam, colistin và caspofungin do viêm phổi, nhiễm trùng huyết *P.aeruginosa* toàn kháng, kháng sinh đồ chỉ còn trung gian với colistin (MIC \leq 1 mg/L). Tuy nhiên sau 12 ngày điều trị bệnh nhân sốt cao 39°C, cấy máu dương với *P.aeruginosa* toàn kháng. Bệnh nhân được đổi thuốc kháng sinh ceftolozane/tazobactam với liều 9 gram trong vòng 24 giờ (liều 3 gram mỗi giờ). Sau 3 ngày điều trị bệnh nhân đáp ứng tốt khi điều trị phối hợp thêm ceftolozane/tazobactam: lâm sàng hết sốt, CRP giảm, cấy máu âm tính 2 lần liên tiếp.

Từ những báo cáo ca đơn lẻ có thể thấy dù tỉ lệ ceftolozane/tazobactam có kết quả kháng nhưng vẫn có thể sử dụng để phối hợp

với các kháng sinh nhằm có tác dụng hiệp đồng giúp tăng hiệu quả điều trị ở các vi khuẩn *P. aeruginosa* đa kháng thuốc.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên tôi ghi nhận kháng sinh ceftolozane/tazobactam không nhạy cảm in vitro với nhóm vi khuẩn Enterobacteriaceae và *P.aeruginosa* kháng carbapenem nếu điều trị đơn trị liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bonomo, R.A., et al.**, Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis*, 2018. 66(8): p. 1290-1297.
2. **Logan, L.K. and R.A. Weinstein**, The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*, 2017. 215(suppl_1): p. S28-S36.
3. **Belkhair, J., et al.**, Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam in combination with other classes of antibacterial agents against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*-the EM200 study. *New Microbes New Infect*, 2021. 41: p. 100872.
4. **Lee, Y.L. and P.R. Hsueh**, Poor in vitro activity of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, and meropenem/vaborbactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in India: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2018-2021. *J Infect*, 2023. 87(1): p. e1-e4.
5. **Karlowsky, J.A., et al.**, Temporal and geographical prevalence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the in vitro activity of ceftolozane/tazobactam and comparators in Taiwan-SMART 2012-2021.

- J Glob Antimicrob Resist, 2023. 34: p. 106-112.
6. **Bailey, A.L., et al.**, Multicenter Evaluation of the Etest Gradient Diffusion Method for Ceftolozane - Tazobactam Susceptibility Testing of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Microbiol, 2018. 56(9).
 7. **Saran, O., et al.**, Activity of Ceftolozane/Tazobactam Against Gram-Negative Rods of the Family Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* Spp. Isolated from Onco-Hematological Patients Hospitalized in a Clinical Hospital in Poland. Med Sci Monit, 2019. 25: p. 305-311.
 8. **Vo Nguyen Thuy Uyen, N.P.H.L., Nguyen Thi Cam Huong**, Epidemiological, clinical, microbiological characteristics and antibiotic treatment in patients infected with multidrug-resistant gram - negative bacilli at hospital for tropical diseases in 2020. Ho Chi Minh City Journal of Medicine, 2022. 26: p. 202-207.
 9. **Jousset, A.B., et al.**, Evaluation of ceftolozane-tazobactam susceptibility on a French nationwide collection of Enterobacterales. J Glob Antimicrob Resist, 2023. 32: p. 78-84.
 10. **Teo, J.Q., et al.**, Ceftolozane/Tazobactam Resistance and Mechanisms in Carbapenem-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. mSphere, 2021. 6(1).
 11. **So, W., et al.**, Mechanisms of high-level ceftolozane/tazobactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from a severely neutropenic patient and treatment success from synergy with tobramycin. J Antimicrob Chemother, 2019. 74(1): p. 269-271.
 12. **Hakki, M. and J.S. Lewis**, 2nd, Ceftolozane-tazobactam therapy for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with hematologic malignancies and hematopoietic-cell transplant recipients. Infection, 2018. 46(3): p. 431-434.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP U LYMPHO TẾ BÀO T/NK TẠI HẠCH VỚI EBV DƯƠNG TÍNH

Tiêu Ngọc Kim Ngân¹, Nguyễn Đắc Quỳnh Anh¹,
Đặng Hoàng Thiên¹, Nguyễn Oanh Thùy Linh¹

TÓM TẮT.

U lympho tế bào T/NK tại hạch với EBV dương tính (EBV+ nPTCL) là một phân nhóm mới trong phân loại đồng thuận quốc tế về u lympho năm 2022 (ICC 2022) và phiên bản thứ 5 của phân loại bệnh lý hệ tạo máu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO-HAEMS5). Trước đây, những trường hợp này được coi là biến thể của u lympho tế bào T ngoại biên, không đặc hiệu (PTCL, NOS). Tuy nhiên các nghiên cứu đã cho thấy EBV+ nPTCL là một thực thể riêng biệt, biểu hiện phân tử gây độc tế bào, tế bào u không điển hình về mặt hình thái, diễn tiến rất nhanh và không đáp ứng với hóa trị liệu thông thường. Vì vậy, EBV+ nPTCL cần được tách biệt với các PTCL, NOS khác để có chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh phù hợp. Chúng tôi báo cáo một trường hợp EBV+ nPTCL ở một phụ nữ 50 tuổi. Hình thái mô học và kiểu hình miễn dịch ban đầu không khác biệt so với các PTCL, NOS khác. Tuy nhiên tế bào u dương tính với EBER và biểu hiện marker T gây độc hướng đến chẩn đoán EBV+ nPTCL. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc khảo sát EBER thường quy trên các trường hợp PTCL để tránh phân loại nhầm sang PTCL, NOS.

¹Bệnh viện Truyền máu - Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân
SĐT: 0902345003

Email: ngantnk@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 04/9/2024

Từ khóa: U lympho tế bào T/NK tại hạch EBV dương tính, U lympho tế bào T ngoại biên.

SUMMARY

EBV-POSITIVE NODAL T- AND NK-CELL LYMPHOMA: A CASE REPROT

In the 2022 International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms and the 5th edition of the World Health Organization's classification of hematolymphoid tumors, EBV-positive nodal T-/NK-cell lymphoma (EBV+ nPTCL) has been identified as a new provisional entity. This is a change from its previous classification as a variant of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL, NOS). EBV+ nPTCL is known for its aggressive clinical course, with a short median overall survival and no standard treatment. Therefore, it's important to distinguish EBV+ nPTCL from PTCL, NOS for appropriate treatment and prognosis. We present a case of EBV+ nPTCL in a 50-year-old female. Initially, the histological morphology and immunophenotype did not differ from other PTCL, NOS. However, the tumor cells tested positive for EBER and expressed cytotoxic markers, leading to the diagnosis of EBV+ nPTCL. This case highlights the significance of screening for EBER in PTCL.

Keywords: EBV-positive nodal T-/NK-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo phân loại WHO-HAEMS4 và các phân loại u lympho trước đây, u lympho tế bào T ngoại biên nguyên phát tại hạch được chia làm 3 phân nhóm chính bao gồm U lympho tế bào lớn thoái sản (Anaplastic large cell lymphoma), U lympho tế bào T tại hạch với kiểu hình TFH (Nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma) và U lympho tế bào T ngoại biên khác (Other peripheral T-cell lymphomas – PTCL, NOS). U lympho tế bào T/NK tại hạch với EBV dương tính (EBV+ nPTCL) là một phân nhóm mới được cập nhật trong phân loại ICC 2022 và WHO-HAEMS5. Trước đây, những trường hợp này được coi là biến thể của u lympho tế bào T ngoại biên, không đặc hiệu (PTCL, NOS) (1). Tuy nhiên các nghiên cứu đã cho thấy EBV+ nPTCL là một thực thể riêng biệt, biểu hiện phân tử gây độc tế bào, tế bào u không điển hình về mặt hình thái, diễn tiến rất nhanh và không đáp ứng với hóa trị liệu thông thường. Vì vậy, EBV+ nPTCL được tách biệt với các PTCL, NOS khác để có chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh phù hợp hơn.

EBV+ nTNKL là một phân nhóm u lympho tế bào T gây độc hoặc tế bào NK dương tính với EBV, biểu hiện chủ yếu ở hạch lympho và thường gặp ở người lớn. Bệnh hiếm gặp, ghi nhận chủ yếu ở các nước Đông Á. Bệnh thường gặp ở người lớn tuổi (độ tuổi trung bình 60 tuổi) mặc dù các trường hợp ở người trẻ tuổi cũng đã được báo cáo. Bệnh biểu hiện chủ yếu ở các hạch lympho (phổ biến nhất là cổ, bẹn và nách) nhưng cũng có thể liên quan đến một số vị trí ngoài hạch. Gan và/hoặc tủy xương gặp ở 24-60% trường hợp; các vị trí ngoài hạch khác như da và đường tiêu hóa ít gặp hơn. Không có báo cáo liên quan đến mũi được ghi nhận. Bệnh nhân thường biểu hiện hạch to, giai đoạn tiến triển (86-88%), triệu chứng B (72-80%), giảm tiểu cầu (53-62%). Hạch

mất cấu trúc do sự xâm nhập lan tỏa của các tế bào u kích thước trung bình đến lớn, thường không kèm hoại tử và tăng sinh mạch máu. Các tế bào u có dạng nguyên tâm bào (centroblast), giống như u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Tế bào u biểu hiện các marker dòng T (như CD3 và CD2), các marker gây độc tế bào (TIA1, Granzyme B và Perforin). CD8 và CD56 dương tính lần lượt ở 63-72% và 7-22% trường hợp. CD4 và CD5 thường âm tính. Phần lớn tế bào u dương tính với EBER-ISH.(2, 3)

Chúng tôi báo cáo một trường hợp EBV+ nPTCL với hình thái mô học và kiểu hình miễn dịch ban đầu không khác biệt so với các PTCL, NOS khác. Tuy nhiên tế bào u dương tính với EBER và biểu hiện marker T gây độc hướng đến chẩn đoán EBV+ nPTCL.

II. CA LÂM SÀNG

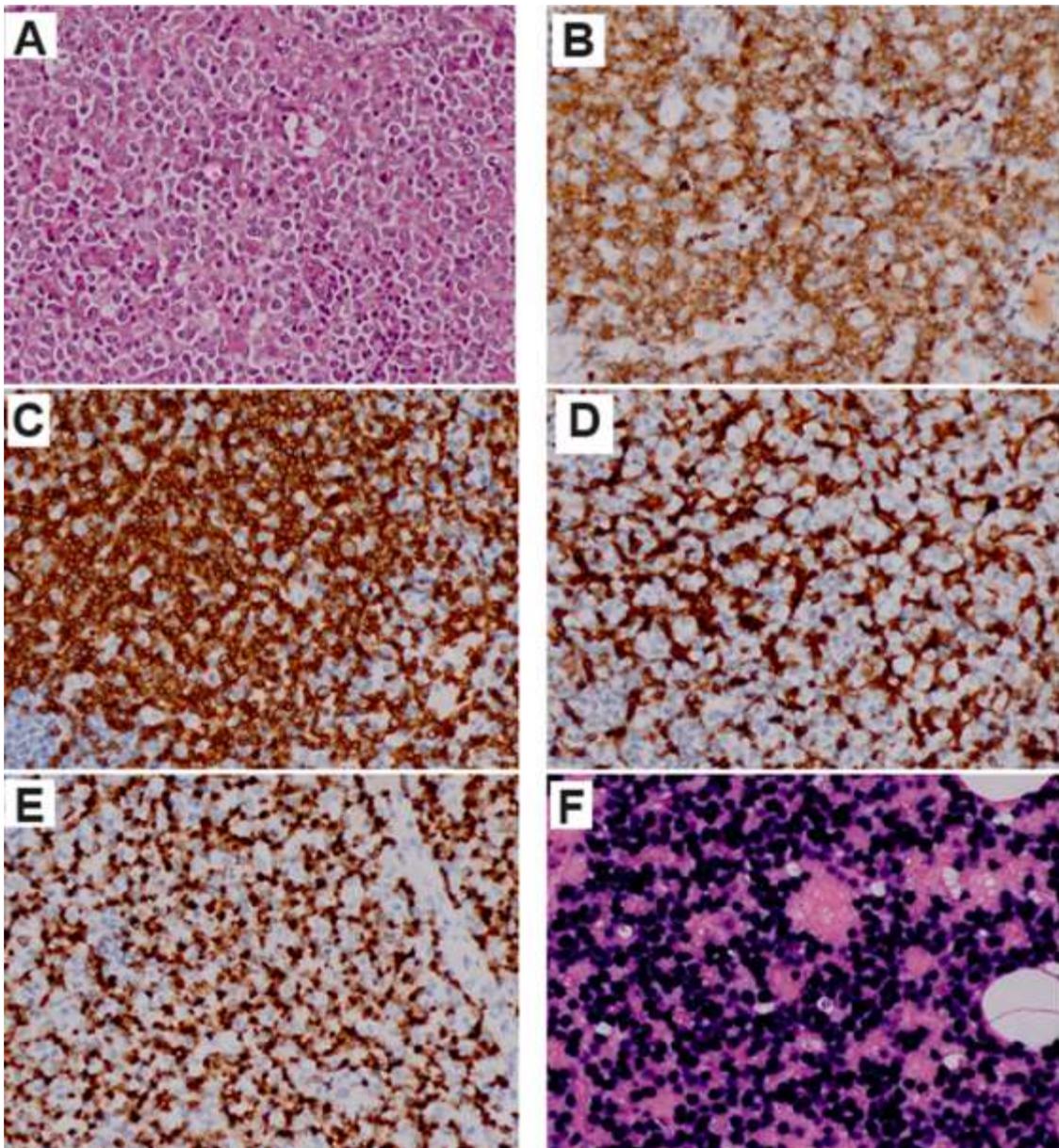
Bệnh nhân nữ 50 tuổi. Tiền sử khỏe mạnh không ghi nhận bất thường về nội khoa lẫn ngoại khoa. Không có tiền căn sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài. Cách nhập viện khoảng 1 tháng, bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, sốt, đổ mồ hôi đêm, ăn uống kém. Khám lâm sàng ghi nhận thể trạng suy kiệt (BMI = 16 kg/m²), niêm mạc mắt nhạt, không ghi nhận tình trạng xuất huyết. Gan to, lách to độ 2. Hạch to vùng nách, bẹn, kích thước 2x2 cm, không đau, không di động, giới hạn rõ.

Tổng phân tích tế bào máu: huyết sắc tố (Hemoglobin) 7,4 g/dl, tổng số lượng bạch cầu (White blood cell) 10,1 x 10⁹/L: 20% tế bào lympho, 20% bạch cầu hạt trung tính (Neutrophil), 50% tế bào lớn không xác định (Large unstained cells), số lượng tiểu cầu (Platelet cell) 72 x 10⁹/L. Phết máu ngoại vi ghi nhận 50% tế bào lympho không điển hình. Kiểm tra huyết thanh học cho thấy không có bằng chứng nhiễm HIV, viêm gan siêu vi B, viêm gan siêu vi C.

Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết hạch cổ trái. Trên lam nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) ghi nhận hạch mất cấu trúc; hiện diện lan tỏa các tế bào u kích thước trung bình, nhân tròn, nhiễm sắc chất phân tán, hạt nhân rõ, trên nền các tế bào phản ứng (bạch cầu hạt ái toan, tương bào, lympho nhỏ). Tế bào u biểu hiện marker dòng T (CD3, CD2, CD7), marker dòng NK (CD56),

marker gây độc (TIA1, Granzyme B, Perforin), chỉ số Ki67+ khoảng 80%. Tế bào u không biểu hiện CD4, CD5, CD8, CD30. CISH-EBER dương tính khoảng 80% (Hình 1)

Bệnh nhân được xét nghiệm định lượng EBV bằng kỹ thuật Polymerase Chain Reaction (PCR) ghi nhận EBV DNA 73.000 copies/ml.



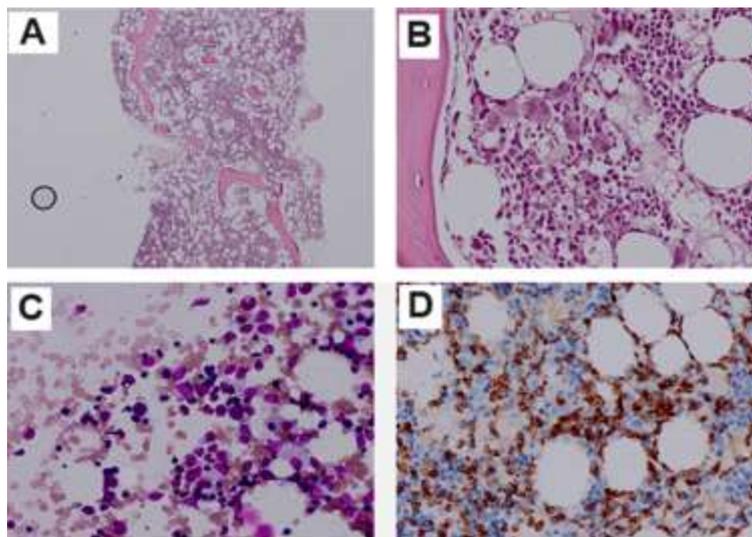
Hình 1: Sinh thiết hạch cổ Trái

A: Hạch mắt cấu trúc. Hiện diện lan tỏa các tế bào u kích thước trung bình, trên nền các tế bào phản ứng gồm bạch cầu hạt ái toan, tương bào, lympho nhỏ (Lam nhuộm Hematoxylin và Eosin, 400x). B: Marker CD2 dương tính (IHC, 400x). C: Marker CD3 dương tính (IHC, 400x). D: Marker CD4 âm tính (IHC, 400x). E: Marker TIA1 dương tính (IHC, 400x). F: CISH-EBER dương tính (IHC, 400x).

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định EBV+ nPTCL và tiến hành sinh thiết tủy xương và đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy để đánh giá xâm nhập tủy xương. Sinh thiết tủy xương cho thấy mật độ tế bào tủy khoảng 50%. Ba dòng tế bào máu gồm mẫu tiểu cầu, hồng cầu và bạch cầu hạt trưởng thành đầy đủ. Hiện diện quần thể tế bào u lympho kích thước trung bình, nhân đa hình dạng, nhiễm sắc chất hơi mịn, không có hạt nhân, bào tương trung bình đến rộng, bắt màu kiềm (khoảng 60%). Tế bào u phân bố chủ yếu dạng mô kẽ, biểu hiện marker CD3 (Hình 2). Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy ghi nhận 64% quần thể lympho T/NK bất thường. Mang các dấu ấn: CD45^{Bright}, cyCD3, CD7, CD2, CD56, CD57, CD38. Không mang các

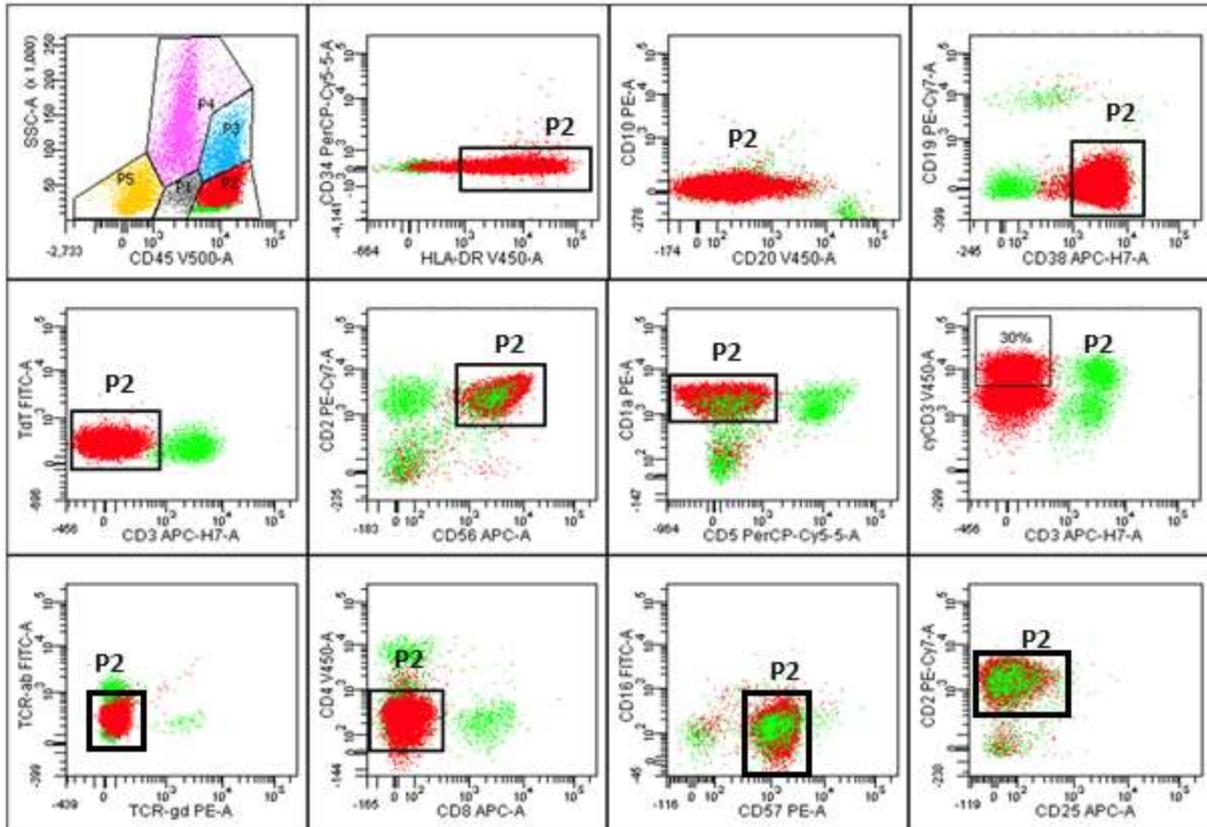
dấu ấn: sCD3, CD4, CD8, TCR $\gamma\delta$, TCR $\alpha\beta$, CD16, CD1a. Không mang các dấu ấn non: CD34, CD10, TdT (Hình 3). Bệnh nhân được xác định có hiện diện tế bào u trong tủy xương, tương ứng giai đoạn IV theo Ann Arbor.

Ngoài ra, bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng thực bào máu thứ phát sau lymphoma, gây tổn thương gan, rối loạn đông máu, kèm viêm phổi. Bệnh nhân sau đó được khởi động điều trị ngay với Dexamethasone để kiểm soát biến chứng và điều trị nâng đỡ kiểm soát đông máu và tình trạng nhiễm trùng. Song song đó, sau khi hội chẩn chúng tôi thống nhất chọn SMILE là phác đồ đầu tay (steroid, methotrexate, ifosfamide, l-asparaginase và etoposide). Sau khi hoàn tất chu kì 1, các biến chứng do lymphoma như hội chứng thực bào máu và viêm phổi, rối loạn đông máu đều đã được kiểm soát, huyết học bệnh nhân hồi phục hoàn toàn. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị chu kì hóa trị thứ 2. Tuy nhiên, do biến chứng nhiễm trùng huyết không đáp ứng với kháng sinh phổ rộng, người bệnh tử vong sau 20 ngày điều trị.



Hình 2: Sinh thiết tủy xương

A và B: Tế bào u lympho phân bố mô kẽ (Lam nhuộm Hematoxylin và Eosin, 40x và 400x). C: Tế bào u lympho kích thước trung bình, nhân đa hình dạng, nhiễm sắc chất hơi mịn, không có hạt nhân, bào tương trung bình đến rộng, bắt màu kiềm, chiếm khoảng 60% (Lam nhuộm Wright-Giemsa, 400x). D: Marker CD3 phân bố dạng mô kẽ (IHC, 400x).



Hình 3: Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy ghi nhận 64% quần thể T/NK bất thường (quần thể P2 màu đỏ)

Mang các dấu ấn: CD45Bright, cyCD3, CD7, CD2, CD56, CD57, CD38. Không mang các dấu ấn: sCD3, CD4, CD8, TCR $\gamma\delta$, TCR $\alpha\beta$, CD16, CD1a. Không mang các dấu ấn non: CD34, CD10, TdT.

III. BÀN LUẬN

Trên đây chúng tôi báo cáo một trường hợp EBV+ nPTCL với hình thái mô học và kiểu hình miễn dịch ban đầu không khác biệt so với các PTCL, NOS khác. Tuy nhiên tế bào u dương tính với EBER và biểu hiện marker T gây độc hướng đến chẩn đoán EBV+ nPTCL. Trên ca bệnh này, bệnh nhân

khởi phát với triệu chứng B (sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm). Khám lâm sàng ghi nhận hạch to toàn thân. Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết hạch cổ trái. Trên lam nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) ghi nhận hạch mất cấu trúc; hiện diện lan tỏa các tế bào u kích thước trung bình, nhân tròn, nhiễm sắc chất phân tán, hạt nhân rõ, trên nền các tế bào phản ứng (bạch cầu hạt ái toan, tương bào, lympho nhỏ). Hình thái mô học gợi ý chẩn đoán u lympho nên chúng tôi thực hiện xét nghiệm hóa mô miễn dịch CD3, CD20 và Ki67 để phân dòng tế bào và đánh giá chỉ số phân bào. Kết quả ghi nhận tế bào u biểu

hiện marker dòng T/NK (CD3), không biểu hiện marker dòng B (CD20) và chỉ số phân bào Ki67 cao khoảng 80%. Hướng đến chẩn đoán u lympho tế bào T/NK, chúng tôi tiếp tục thực hiện khảo sát các marker dòng T khác (CD2, CD4, CD5, CD7, CD8), marker dòng NK (CD56) và marker CD30. Kết quả cho thấy tế bào u biểu hiện các marker dòng T (CD2, CD3, CD7), marker dòng NK (CD56) và không biểu hiện CD4, CD5, CD8, CD30. Chúng tôi không ghi nhận sang thương ở các cơ quan lympho khác ngoài hạch nên nghĩ đến u lympho tế bào T ngoại biên nguyên phát tại hạch. Theo các phân loại trước đây, u lympho tế bào T ngoại biên nguyên phát tại hạch gồm 3 phân nhóm chính: U lympho tế bào lớn thoái sản, U lympho tế bào T tại hạch với kiểu hình TFH và U lympho tế bào T ngoại biên, không đặc hiệu (PTCL, NOS). Trên ca bệnh này, không ghi nhận tế bào u dạng thoái sản điển hình kèm marker CD30 âm tính nên chẩn đoán u lympho tế bào lớn thoái sản hầu như không được nghĩ tới. Mô học không thấy tế bào u dạng tế bào sáng (clear cell), không có tăng sinh tĩnh mạch nội mô cao mao mạch (High endothelial venules), không hiện diện nguyên bào miễn dịch (immunoblast), tế bào u không phân bố dạng nang nên chúng tôi không hướng đến chẩn đoán U lympho tế bào T tại hạch với kiểu hình TFH. Chẩn đoán PTCL, NOS được hướng đến. Tuy nhiên, tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học chúng tôi đang áp dụng phân loại WHO-HAEMS5 trong chẩn đoán bệnh lý ác tính hệ tạo máu nói chung và u lympho tế bào T/NK nói riêng. Theo hướng dẫn WHO-HAEMS5, xét nghiệm EBER sẽ được thực hiện thường quy trên tất cả các trường hợp PTCL để không bỏ sót EBV+ nTNKL. Kết quả xét nghiệm CISH-EBER cho thấy khoảng 80% tế bào u

dương tính. Nghi ngờ đây là một trường hợp EBV+ nTNKL, chúng tôi tiếp tục khảo sát marker gây độc tế bào (TIA1, Granzyme B, Perforin) và kết quả cho thấy tế bào u dương tính với cả 3 marker gây độc. EBV+ nTNKL được cho là có nguồn gốc từ tế bào T gây độc hoặc tế bào bào NK nên đa số các trường hợp sẽ mang kiểu hình CD8+. Trên ca bệnh này, chúng tôi ghi nhận tế bào u có kiểu hình CD4-/CD8-. Theo nghiên cứu của tác giả Jeon và cộng sự trên 15 trường hợp PTCL, NOS có kèm EBER dương tính, ghi nhận CD8+ trên 66,7% trường hợp; tỉ lệ phân bố kiểu hình CD4/CD8 lần lượt là 53,4% CD4+/CD8- (8/15); 13,3% CD4+/CD8- (2/15); 20,0% CD4-/CD8- (3/15) và 13,3% CD4+/CD8+ (2/15) (4). Đặc điểm này cho thấy kiểu hình CD8+ chiếm đa số trường hợp bệnh, kiểu hình CD4-/CD8- như ca bệnh của chúng tôi tương đối ít gặp hơn nhưng vẫn ghi nhận ở 13,3% trường hợp theo nghiên cứu của tác giả Jeon. Ngoài ra, trên ca bệnh này chúng tôi cũng ghi nhận marker dòng lympho NK CD56+. EBV+ nTNKL với CD56+ chiếm 7-22% theo tác giả Quintanilla-Martinez, tỉ lệ này theo nghiên cứu của tác giả Jeon là 13,3% (3). Tác giả Jeon cũng ghi nhận 2/15 ca bệnh có kiểu hình tương tự như ca lâm sàng của chúng tôi với kiểu hình CD4-/CD8-/CD56+ (2). Bệnh nhân được xét nghiệm định lượng EBV bằng kỹ thuật xét nghiệm Phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase Chain Reaction - PCR) ghi nhận EBV DNA 73.000 copies/ml. Đối chiếu với tiêu chuẩn chẩn đoán EBV+ nTNKL theo WHO-HAEMS5, chúng tôi chẩn đoán xác định đây là một trường hợp EBV+ nTNKL.

Trước khi EBV+ nTNKL được chính thức đưa vào phân loại WHO-HAEMS5, nhiều nghiên cứu về EBV trên PTCL, NOS

đã được thực hiện. Tác giả Hsi ghi nhận sự hiện diện virus Epstein-Barr (EBV) trong khoảng 21% PTCL-NOS. Ảnh hưởng của EBV đối với PTCL đã được tranh luận từ lâu. Một số nghiên cứu đã báo cáo tiên lượng xấu hơn ở những bệnh nhân PTCL nhiễm EBV được phát hiện bằng xét nghiệm PCR hoặc phương pháp lai tại chỗ gắn màu xác định EBV (EBER-ISH) so với các trường hợp PTCL không kèm EBV. Gần 90% người trưởng thành bị nhiễm EBV, vì vậy EBV là một loại virus phổ biến. Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp, EBV gây ra nhiều loại bệnh ác tính, bao gồm cả u lympho và ung thư biểu mô (5). Cơ chế bệnh sinh của bệnh u lympho Burkitt khá rõ ràng, EBV lây nhiễm vào tế bào B trung tâm mầm thông qua thụ thể CD21. Ngược lại, cơ chế bệnh sinh của u lympho tế bào T/NK liên quan đến EBV vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Ví dụ, cách EBV lây nhiễm vào tế bào NK và T vẫn chưa được làm rõ, vì tế bào NK và T không biểu hiện phân tử thụ thể CD21. Tác giả Okuno đưa ra giả thuyết EBV có thể lây nhiễm vào các tế bào đầu dòng lympho (Common Lymphoid Progenitor cells) có biểu hiện CD21, do đó thường gây bệnh ở cả dòng lympho T và NK (6). Bên cạnh đó, tỉ lệ tế bào u dương tính với EBER-ISH rất đa dạng. Ngưỡng cắt (Cut-off) EBER-ISH dương tính > 30% hiện đang được chấp thuận rộng rãi (2). Trước đây, EBV+ nPTCL được xem là một biến thể của PTCL, NOS. Tuy nhiên các nghiên cứu đã cho thấy EBV+ nPTCL là một thực thể riêng biệt, biểu hiện phân tử gây độc tế bào, tế bào u không điển hình về mặt hình thái, diễn tiến rất nhanh và không đáp ứng với hóa trị liệu thông thường. Vì vậy, EBV+ nPTCL cần được tách biệt với các u lympho tế bào T/NK khác để có chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh phù hợp. Tầm soát EBV,

đặc biệt là xét nghiệm EBER-ISH nên được chỉ định thường quy trên tất cả các trường hợp u lympho tế bào T/NK để không chẩn đoán nhầm EBV+ nPTCL sang nhóm PTCL, NOS.

Thời gian sống toàn bộ (OS) của EBV+ nPTCL (2,5-8,0 tháng) kém hơn đáng kể so với PTCL, NOS (16-20 tháng). Ngoài ra những bệnh nhân có EBV DNA huyết thanh ban đầu vượt quá 10^5 copies/mL có OS trung bình kém hơn so với những bệnh nhân có EBV DNA huyết tương không quá 10^5 copies/mL (51 ngày so với 188 ngày), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P = 0,159$) (7).

Do sự hiếm gặp của bệnh, dữ liệu thu thập được chủ yếu từ các nghiên cứu nhỏ khiến rất khó đưa ra kết luận về hiệu quả của các phác đồ điều trị nên chưa có một phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị bệnh. Đa số các trường hợp PTCL, NOS được chỉ định các phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine và prednisone). Tuy nhiên phác đồ CHOP trên những trường hợp EBV dương tính cho thấy tỷ lệ tái phát cao và thời gian sống còn ngắn. Ở một số bệnh nhân, hóa trị liệu với các phác đồ dựa trên L-asparaginase, như phác đồ SMILE (steroid, methotrexate, ifosfamide, l-asparaginase và etoposide) được cho là hiệu quả hơn so với CHOP(8). Trong ca lâm sàng này, chúng tôi chọn SMILE là phác đồ đầu tay.

IV. KẾT LUẬN

EBV+ nPTCL là một phân nhóm mới trong phân loại ICC 2022 và WHO-HAEMS5. Tế bào u thường không điển hình về mặt hình thái, biểu hiện phân tử gây độc, EBER dương tính, diễn tiến lâm sàng rất nhanh và không đáp ứng với hóa trị liệu thông thường. Trường hợp này nhấn mạnh

tầm quan trọng của việc khảo sát EBER thường quy trên các trường hợp PTCL để tránh phân loại nhầm sang PTCL, NOS; qua đó có chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh phù hợp cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
- 2. Jeon YK, Kim JH, Sung JY, Han JH, Ko YH.** Epstein-Barr virus-positive nodal T/NK-cell lymphoma: an analysis of 15 cases with distinct clinicopathological features. *Human pathology*. 2015;46(7):981-90.
- 3. Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Tousseyn T, Barrionuevo C, Nakamura S, Jaffe ES.** New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2023;482(1):227-44.
- 4. Kim TY, Min GJ, Jeon YW, Park SS, Park S, Shin SH, et al.** Impact of Epstein-Barr Virus on Peripheral T-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified and Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Frontiers in oncology*. 2021;11:797028.
- 5. Kimura H, de Leval L, Cai Q, Kim WS.** EBV-associated NK and T-cell lymphoid neoplasms. *Current opinion in oncology*. 2022;34(5):422-31.
- 6. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito Y, Watanabe T, et al.** Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nature microbiology*. 2019;4(3):404-13.
- 7. Yamashita D, Shimada K, Takata K, Miyata-Takata T, Kohno K, Satou A, et al.** Reappraisal of nodal Epstein-Barr Virus-negative cytotoxic T-cell lymphoma: Identification of indolent CD5(+) diseases. *Cancer science*. 2018;109(8):2599-610.
- 8. Kato S, Yamashita D, Nakamura S.** Nodal EBV+ cytotoxic T-cell lymphoma: A literature review based on the 2017 WHO classification. *Journal of clinical and experimental hematopathology: JCEH*. 2020;60(2):30-6.

XÂY DỰNG KHOẢNG THAM CHIẾU CHO MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC KỸ THUẬT Y TẾ HẢI DƯƠNG

Nguyễn Thị Huyền¹, Cao Văn Tuyền¹,
Phan Thị Tuyết¹, Phương Thị Kim Liên¹

TÓM TẮT.

Khoảng tham chiếu (KTC) là một khoảng giá trị gồm giới hạn trên và giới hạn dưới được xây dựng dựa trên nhóm quần thể những người khỏe mạnh. Theo hướng dẫn của CLSI-EP28-A3C thì mỗi phòng xét nghiệm nên tự xây dựng khoảng tham chiếu cho từng xét nghiệm trên từng hệ thống máy [1]. **Mục tiêu:** Xây dựng khoảng tham chiếu cho một số chỉ số huyết học ở người trưởng thành tại Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trên 772 người khám sức khoẻ đạt phân loại sức khoẻ loại I tại Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương. **Kết quả:** Xây dựng được khoảng tham chiếu một số chỉ số huyết học trên máy huyết học tự động Celltac G: Khoảng tham chiếu theo giới của các chỉ số: RBC nam: 4,58-5,74(T/L), nữ: 3,91-4,99(T/L); HGB nam: 139,77-164,06(g/L), nữ: 120,03-147,47(g/L); HCT nam: 41,59-51,43(%), nữ: 35,68-44,56(%), KTC chung cho cả nam và nữ các chỉ số MCV: 84,03 - 96,43(fL); MCH: 27,72-32,44 (pg); MCHC: 322,68-333,34(g/L); WBC: 4,23-9,59(G/L); PLT: 164,32- 361,52(G/L). **Kết luận:** Xây dựng được

KTC các chỉ số xét nghiệm huyết học tế bào máu ngoại vi trên máy Celltac G. KTC chỉ rõ sự khác biệt về giới tính, nhóm tuổi ở các chỉ số RBC, HGB, HCT có thể sử dụng làm cơ sở cho chẩn đoán và điều trị bệnh nhân tại bệnh viện trường đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

Từ khóa: Chỉ số huyết học; khoảng tham chiếu; người bình thường khỏe mạnh.

SUMMARY

ESTABLISHING REFERENCE INTERVALS FOR SOME HEMATOLOGICAL INDICES IN ADULTS AT THE HOSPITAL OF HAI DUONG MEDICAL TECHNICAL UNIVERSITY

Reference interval (RI) is a range of values including upper and lower limits built based on a group of healthy people. According to the CLSI-EP28-A3C guidelines, each laboratory should build its own reference interval for each test on each machine system **Objective:** Establishing Reference Intervals for Some Hematological Indices in Adults at the Hospital of Hai Duong Medical Technical University. **Subjects and methods:** Descriptive study on 772 on 772 people with health examination and health classification type I at the hospital of Hai Duong Medical Technical University. **Results:** Establishing reference intervals for some hematological indices on Celltac G hematology machine: Reference intervals by gender of the indices: RBC male: 4.58-5.74(T/L), female: 3.91-

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Huyền
Email: huyenhh169hmtu@hmtu.edu.vn
Số điện thoại: 0988364936
Ngày nhận bài: 31/7/2024
Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024
Ngày duyệt bài: 27/9/2024

4.99(T/L); HGB male: 139.77-164.06(g/L), female: 120.03-147.47(g/L); HCT male: 41.59-51.43(%), female: 35.68-44.56(%), common RI for both male and female MCV indexes: 84.03 - 96.43(fL); MCH 27.72-32.44(pg); MCHC: 322.68-333.34(g/L); WBC: 4.23-9.59(G/L); PLT: 164.32- 361.52(G/L). **Conclusion:** RI of peripheral blood cell hematology test indexes on Celltac G machine was established. RI clearly shows the differences in gender, age group in RBC, HGB, HCT indexes that can be used as a basis for diagnosis and treatment of patients at the Hospital of Hai Duong Medical Technical University.

Keywords: Hematological index; reference range; reference intervals; healthy normal people.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (Complete Blood Cell - CBC) là một xét nghiệm thường quy và được chỉ định rộng rãi tại các cơ sở y tế. Xét nghiệm này rất cần thiết để chẩn đoán bệnh hiệu quả, sàng lọc người hiến máu và đánh giá sức khỏe tổng thể. Theo khảo sát về khoảng tham chiếu đang được sử dụng tại các phòng xét nghiệm hiện nay, tác giả Trần Hữu Tâm nhận thấy có sự khác biệt đáng kể về khoảng tham chiếu đối với các chỉ số ở 161 bệnh viện thu thập[2]. Một trong những nguyên nhân được ghi nhận là khoảng tham chiếu của các xét nghiệm được áp dụng từ nhiều nguồn khác nhau như nhà sản xuất, y văn, các cơ sở tương đương... Theo hướng dẫn của CLSI-EP28-A3C “Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory” thì mỗi phòng xét nghiệm nên tự xây dựng khoảng tham chiếu cho từng xét nghiệm trên từng hệ thống máy[1]. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài “Xây dựng khoảng tham chiếu cho một số chỉ số huyết học ở

người trưởng thành khoẻ mạnh tại Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương” nhằm 2 mục tiêu:

1. Xây dựng khoảng tham chiếu cho một số chỉ số huyết học ở người trưởng thành trên máy Celltac G tại Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương.

2. Mô tả một số yếu tố liên quan đến khoảng tham chiếu chỉ số huyết học ở người trưởng thành.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

772 người trưởng thành tham gia khám sức khỏe đạt phân loại sức khỏe loại I tại bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người khỏe mạnh từ 18 – 60 tuổi, trả lời đầy đủ phiếu phỏng vấn, có xét nghiệm công thức máu, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Có hồ sơ chứng nhận sức khỏe loại I theo phân loại sức khỏe quy định tại Quyết định số 1613/BYT- QĐ ngày 15 tháng 08 năm 1997 về việc ban hành “Tiêu chuẩn phân loại sức khỏe để khám tuyển, khám định kỳ” cho người lao động.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu; phụ nữ có thai; ăn kiêng; người hút thuốc lá; người hiến máu, chế phẩm máu dưới 4 tháng tính đến thời điểm lấy máu.

2.2. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01 năm 2023 đến tháng 04 năm 2024. Địa điểm nghiên cứu tại Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả

2.4. Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập mẫu xét nghiệm vào buổi sáng, người khám sức khỏe nhịn ăn tối thiểu 10 giờ trước

khi lấy mẫu, lấy 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng ống K2EDTA. Thực hiện xét nghiệm công thức máu trong vòng 4 giờ tính từ thời điểm lấy mẫu, phân tích mẫu trên máy Celltac G hãng Nihon Kohden (Nhật Bản). Thu thập các thông tin tuổi, giới tính, phân loại sức khoẻ.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu: Tính giá trị trung bình của các chỉ số xét nghiệm, độ

lệch chuẩn, so sánh 2 giá trị trung bình, kiểm định phân phối chuẩn, tính KTC cụ thể cho các chỉ số, phân phối chuẩn: $KTC \bar{X} \pm 2SD$, phân phối không chuẩn: Số liệu ở vị trí thứ 2,5% là giới hạn tham chiếu dưới và số liệu ở vị trí thứ 97,5 % là giới hạn tham chiếu trên. Xử lý số liệu nghiên cứu: Sử dụng phần mềm SPSS 26.0 và Excell.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Kết quả		
Cỡ mẫu		772		
Tuổi $\bar{X} \pm SD$		35,66 ± 6,89 (19 – 57)		
Nhóm tuổi		18 -35 tuổi 41,6%	36 – 49 tuổi 46,5%	50 – 60 tuổi 11,9%
Giới tính	Nam	466		60,4%
	Nữ	306		39,6%

Nhận xét: Nghiên cứu thực hiện trên 772 đối tượng, tuổi trung bình là 35,66 ± 6,89 (tuổi nhỏ nhất là 19, tuổi lớn nhất là 57); nhóm tuổi 36 - 49 chiếm tỷ lệ cao nhất: 46,5%, sau đó đến nhóm tuổi 18 – 35 là

41,6%, ít nhất là nhóm tuổi 50 – 60 chiếm 11,9%; tỷ lệ nam/nữ là 1,52/1.

3.2. Khoảng tham chiếu các chỉ số huyết học

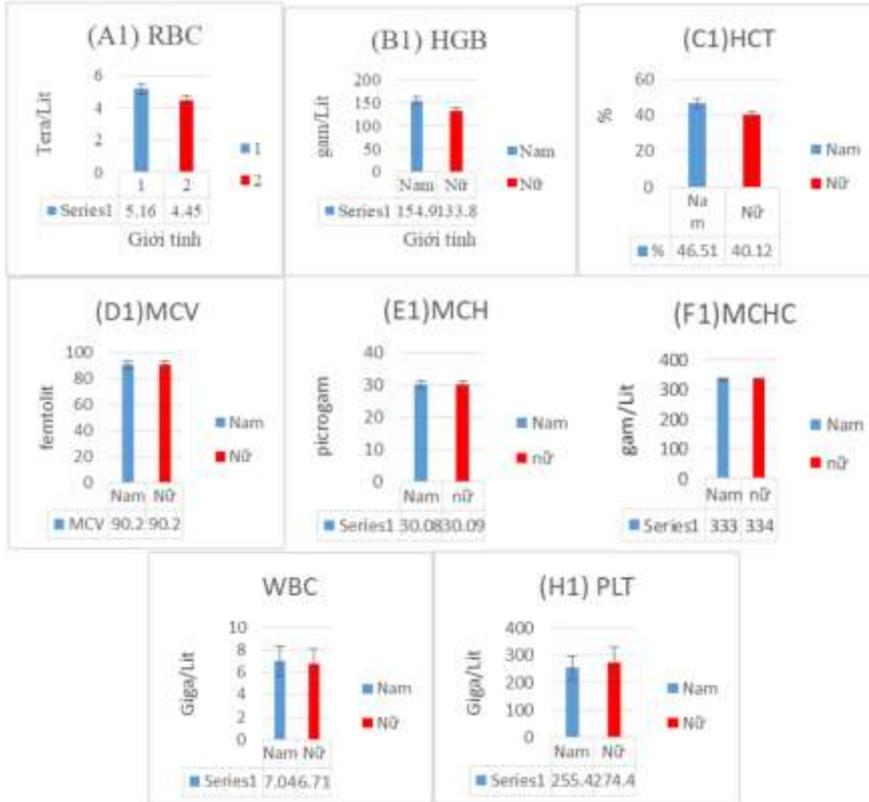
Bảng 3.2. Khoảng tham chiếu một số chỉ số huyết học

Chỉ số	Chung n = 772		Nam n = 466		Nữ n = 306	
	95%CI	$\bar{X} \pm SD$	95%CI	$\bar{X} \pm SD$	95%CI	$\bar{X} \pm SD$
RBC	3,98 – 5,78	4,88±0,45	4,58-5,74	5,16± 0,29	3,91-4,99	4,45 ± 0,27
HGB	127,18 - 165,9	146,54±9,68	139,77-164,06	154,93±7,58	120,03-147,47	133,75 ± 6,86
HCT	36,14 – 51,82	43,98±3,92	41,59-51,43	46,51± 2,46	35,68-44,56	40,12 ± 2,22
MCV	84,03 – 96,43	90,23±3,1	84,2-96,28	90,24± 3,02	83,77-96,69	90,23 ± 3,23
MCH	27,72 – 32,44	30,08±1,18	27,72-32,44	30,08± 1,18	27,73-32,45	30,09 ± 1,18
MCHC	322,68-333,34	333,34±5,33	323,45-343,01	333,23 ± 4,89	321,61-345,41	333,51 ± 5,95
WBC	4,23-9,59	6,91±1,34	4,38 – 9,7	7,04± 1,33	4,03 – 9,39	6,71 ± 1,34
PLT	164,32- 361,52	262,92±49,3	189,9-341,9	255,4 ± 43,25	163,48-385,24	274,36 ± 55,44

Nhận xét: Khoảng tham chiếu một số chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu của nam, nữ và chung cho cả 2 giới.

3.3. Một số yếu tố liên quan đến chỉ số xét nghiệm huyết học

3.3.1. Mối liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm huyết học và giới tính



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm chỉ số xét nghiệm huyết học theo giới

Nhận xét: Giá trị trung bình của các chỉ số RBC, HGB, HCT ở nam cao hơn nữ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.2. Mối liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm huyết học và tuổi

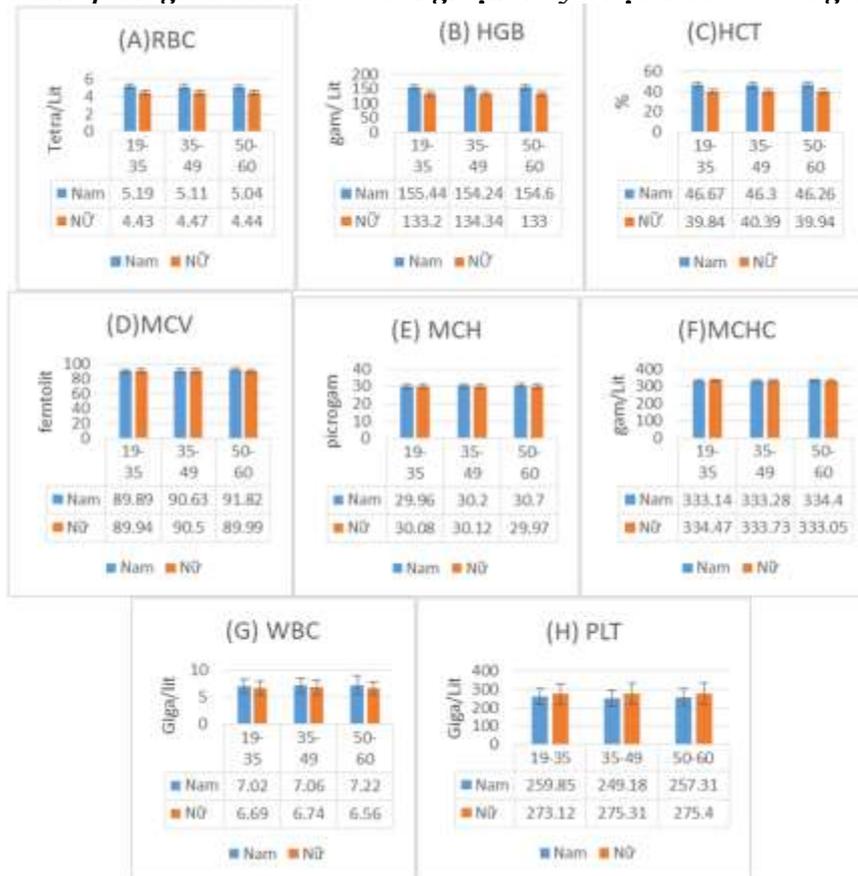
Bảng 3.3. Đặc điểm chỉ số huyết học theo nhóm tuổi

Chỉ số	Nhóm tuổi	Chung n = 772	18-35 (1) n = 321	36-49 (2) n = 359	50-60 (3) n = 92	p
RBC		4,88±0,45	4,94±0,46	4,82±0,43	4,65±0,37	p(1,2)<0,05; p(1,3)<0,05 p(2,3)<0,05
HGB		146,54±9,68	147,99±12,77	145,3±12,41	143,63±11,39	p(1,2)<0,05; p(1,3)<0,05 p(2,3)<0,05
HCT		43,98±3,92	44,39±3,97	43,63±3,83	41,89±3,43	p(1,2)<0,05; p(1,3)<0,05 p(2,3)<0,05
MCV		90,23±3,1	89,91±3,04	90,6±3,16	90,03±2,51	p(1,2)>0,05; p(1,3)>0,05 p(2,3)>0,05

MCH	30,08±1,18	30±1,17	30,18±1,17	29,94±1,23	p(1,2)>0,05; p(1,3)>0,05 p(2,3)>0,05;
MCHC	333,34±5,33	333,59±5,09	333,1±5,53	332,47±6,34	p(1,2)>0,05; p(1,3)>0,05 p(2,3)>0,05
WBC	6,91±1,34	6,91±1,29	6,91±1,39	6,84±1,43	p(1,2)>0,05; p(1,3)>0,05 p(2,3)>0,05
PLT	262.92±49,3	264,29±47,63	261,25±50,45	265,35±62,37	p(1,2)>0,05; p(1,3)>0,05 p(2,3)>0,05;

Nhận xét: Giá trị trung bình các chỉ số RBC, HGB, HCT trong độ tuổi từ 18 – 35 (nhóm 1) với 36 – 49 (nhóm 2) và 18 – 35 (nhóm 1) với 50 – 65 (nhóm 3); 36 – 49 (nhóm 2) và 50 – 65 (nhóm 3) có xu hướng giảm ở nhóm tuổi 50 – 60 tuổi; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

3.3.3. Mối liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm huyết học theo tuổi và giới tính



Biểu đồ 3.2. Sự khác biệt chỉ số huyết học theo nhóm tuổi và giới tính

Nhận xét: Giá trị trung bình các chỉ số RBC, HGB, HCT của nữ thấp hơn nam ở cả 3 nhóm tuổi. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Khoảng tham chiếu một số chỉ số huyết học ở người trưởng thành khỏe mạnh

Khi xây dựng khoảng tham chiếu một số chỉ số xét nghiệm tế bào máu chúng tôi lựa chọn 772 người khám sức khỏe định kỳ đạt phân loại sức khỏe loại I đã thiết lập được KTC một số chỉ số huyết học (Bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của các tác giả: Nguyễn Thị Quỳnh Nga và cộng sự tại Trung tâm Xét nghiệm trường Đại học Y Dược Đà Nẵng [3], Nguyễn Thị Hiền Hạnh và cộng sự nghiên cứu tại Bệnh viện Quân Y 103 [4], Wongkrajang P và cộng sự tại Thái Lan [5].

4.2. Một số yếu tố liên quan đến chỉ số xét nghiệm huyết học

4.2.1. *Mối liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm huyết học và giới tính*

Biểu đồ 3.1 cho thấy các chỉ số trong nghiên cứu có sự khác biệt rõ rệt về giới tính. Xu hướng nam giới có giá trị cao hơn nữ giới đối với hầu hết các chỉ số dòng hồng cầu. Điều này có thể được giải thích trên cơ sở tác động của hormone sinh dục estrogen và androgen lên quá trình tạo hồng cầu [6],[7] và dự trữ sắt thấp hơn ở phụ nữ do mất sắt trong thời kỳ kinh nguyệt [8]. Việc sử dụng khoảng tham chiếu riêng biệt cho đối tượng người bệnh nam và nữ là cần thiết đối với các chỉ số RBC, HGB, HCT để đưa ra các kết quả biện luận phù hợp.

4.2.2. *Mối liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm huyết học và tuổi*

Từ bảng 3.3 cho thấy giá trị trung bình các chỉ số RBC, HGB, HCT có xu hướng giảm ở nhóm tuổi 50 – 60 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). KTC theo nhóm tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả

Nguyễn Thị Quỳnh Nga và cộng sự tại Trung tâm Xét nghiệm trường Đại học Y Dược Đà Nẵng [3]. Theo y văn, tuổi tác ảnh hưởng đến chỉ số HGB giá trị này càng giảm khi tuổi càng cao. Nguyên nhân có thể do sự giảm dự trữ tế bào gốc tạo máu khi lão hóa.

4.2.3. *Mối liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm huyết học theo tuổi và giới tính*

Biểu đồ 3.2 (A,B,C) cho thấy giá trị trung bình các chỉ số RBC, HGB, HCT ở nữ thấp hơn so với nam trong cùng nhóm tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, các phòng xét nghiệm hiện nay KTC các chỉ số này sử dụng cho người trưởng thành không có sự phân chia theo nhóm tuổi và một số nghiên cứu đã công bố có sự phân chia nhóm tuổi không đồng nhất về khoảng tuổi [9] nên nghiên cứu của chúng tôi KTC không được thiết lập theo nhóm tuổi. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu đã chỉ ra giữa các nhóm tuổi ở người trưởng thành các chỉ số tế bào máu tương đối ổn định. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Quỳnh Nga và cộng sự tại Trung tâm Xét nghiệm trường Đại học Y Dược Đà Nẵng [3]. Giá trị trung bình các chỉ số thấp hơn ở nữ được giải thích do tác động của hormon, dự trữ sắt của nữ thấp hơn ở nam.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 772 người trưởng thành tham gia khám sức khỏe đạt phân loại sức khỏe loại I tại Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Khoảng tham chiếu một số chỉ số huyết học ở người trưởng thành trên máy Celltac G như sau:

Xây dựng được khoảng tham chiếu một số chỉ số huyết học trên máy huyết học

Celltac G: Khoảng tham chiếu theo giới của các chỉ số: RBC nam: 4,58-5,74(T/L), nữ: 3,91-4,99(T/L); HGB nam: 139,77-164,06(g/L), nữ: 120,03-147,47(g/L); HCT nam: 41,59-51,43(%), nữ: 35,68-44,56(%), KTC chung cho cả nam và nữ các chỉ số MCV: 84,03 - 96,43(fL); MCH: 27,72-32,44pg; MCHC: 322,68-333,34g/L; WBC: 4,23-9,59(G/L); PLT: 164,32- 361,52(G/L).

2. Một số yếu tố liên quan đến chỉ số xét nghiệm huyết học: có sự khác biệt về giới và nhóm tuổi ở các chỉ số RBC, HGB, HCT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Clinical and Laboratory Standards Institute** (2010). Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline: Approved guideline- third edition. C28-Ac3.
- Trần Hữu Tâm.** Đánh giá sự tương đồng - khác biệt giữa các khoảng tham chiếu sinh học của xét nghiệm huyết học, đông máu đang sử dụng tại các phòng xét nghiệm. Tạp chí Y học thực hành, 815(Số 4/2012).
- Nguyễn Thị Quỳnh Nga và cộng sự.** Xây dựng khoảng tham chiếu cho các chỉ số huyết học ở người trưởng thành khỏe mạnh tại Phòng Xét nghiệm - Trung tâm chẩn đoán Y khoa, tạp chí y học Việt Nam tập 512 - tháng 3 - số 2 - 2022.
- Nguyễn Thị Hiền Hạnh, Nguyễn Trung Kiên, Hồ Xuân Trường, Tạ Việt Hưng** (2018). Nghiên cứu một số chỉ số huyết học tế bào và khoảng tham chiếu trên người bình thường khỏe mạnh. Tạp chí Y Dược học Quân sự, 1: 36-42.4.
- Mokkhamakkun C** (2018), Establishment of new complete blood count reference values for healthy Thai adults, International Journal of Laboratory Hematology, 40(4), 478-483
- Dukes PP, Goldwasser E.** Inhibition of erythropoiesis by estrogen, Endocrinol 1961;69:21-9.
- Naets J, Wittek M.** Mechanism of action of androgens on erythropoiesis. Contents Am J Physiol.1966; 210(2):315-20.
- Murphy W.G.** (2014). The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences. Blood Rev, 28(2), 41-47.
- Wu X, Zhao M, Pan B, Zhang J, Peng M, Wang L, et al.** (2015) Complete Blood Count Reference Intervals for Healthy Han Chinese Adults. PLoS ONE 10(3): e0119669. doi:10.1371/journal.pone.0119669.

ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP SIX SIGMA TRONG KIỂM SOÁT VÀ NÂNG CAO CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM TỔNG PHÂN TÍCH TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI

Phạm Văn Tuấn¹, Nguyễn Quang Tùng², Phạm Thị Thanh Nga¹,
Nguyễn Thị Lết¹, Nguyễn Thị Diệu Hương²,
Đỗ Thị Thanh Huyền², Hoàng Thị Trang³

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng xét nghiệm một số chỉ số tế bào máu ngoại vi trên hệ thống máy Sysmex XN1000 bằng phương pháp Six Sigma. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, các chỉ số Số lượng bạch cầu (WBC), Số lượng hồng cầu (RBC), Lượng Huyết sắc tố (HGB), Số lượng tiểu cầu (PLT) từ tháng 12/2022 đến tháng 5/2023 tại Khoa Huyết học truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Dựa vào giá trị Sigma phân loại được chất lượng của các chỉ số như sau: có 7 chỉ số có chất lượng đạt mức Xuất sắc chiếm 59%, chủ yếu ở nồng độ bình thường và nồng độ cao. Có 3 chỉ số có chất lượng đạt mức Rất tốt chiếm 25%, 1 chỉ số có chất lượng đạt mức Tốt và 1 chỉ số có chất lượng đạt mức Chấp nhận được đều chiếm 8%. **Kết luận:** Phương pháp Six Sigma là công cụ hữu ích trong quản lý chất lượng xét nghiệm, giúp phòng xét nghiệm đánh giá hiệu năng và nâng cao chất lượng xét nghiệm. **Từ khóa:** Six Sigma, XN1000, Huyết học, Quản lý chất lượng

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện E

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Tuấn
SĐT: 0984896091

Email: ppttuan@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

SUMMARY

APPLYING SIX SIGMA METHODOLOGY IN CONTROLLING AND ENHANCING THE QUALITY OF PERIPHERAL BLOOD CELL ANALYSIS TESTING

Objectives: Assess the quality of testing several peripheral blood cell indices on the Sysmex XN1000 system using the Six Sigma method. **Method:** Cross-sectional descriptive study of White Blood Cell count (WBC), Red Blood Cell count (RBC), Hemoglobin (HGB), and Platelet count (PLT) indices from December 2023 to May 2022 at the Hematology and Blood Transfusion Department, Hanoi University Hospital. **Results:** Based on Sigma values, indices were classified as follows: 7 indices achieved Excellent quality (59%), mainly at normal and high concentrations; 3 indices achieved Very good quality (25%); 1 index achieved Good quality; and 1 index achieved Acceptable quality (both 8%). **Conclusion:** The Six Sigma method is a useful tool for managing the quality of laboratory testing. It helps evaluate test performance and enhance testing quality.

Keywords: Six Sigma, XN1000, Hematology, Quality management

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong Y học hiện đại ngày nay, xét nghiệm là một trong những lĩnh vực có vai trò rất quan trọng. Kết quả xét nghiệm là căn cứ giúp bác sĩ lâm sàng chẩn đoán, theo dõi,

đánh giá hiệu quả điều trị bệnh. Một nghiên cứu gần đây báo cáo rằng các kết quả xét nghiệm ảnh hưởng đến khoảng 70% quyết định trên lâm sàng¹. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi là một trong những xét nghiệm được chỉ định thường quy trên lâm sàng. Khi chất lượng xét nghiệm không được đảm bảo thì có thể đưa ra kết quả không chính xác, ảnh hưởng trực tiếp đến chẩn đoán và điều trị bệnh. Vì vậy, việc đảm bảo chất lượng kết quả xét nghiệm và giảm thiểu các sai sót trong quá trình xét nghiệm luôn là mục tiêu được đặt lên hàng đầu của mọi phòng xét nghiệm huyết học. Một trong những công cụ giúp đánh giá chất lượng cho từng chỉ số xét nghiệm là sử dụng phương pháp Six Sigma. Six Sigma là một phương pháp sử dụng phép toán thống kê số lượng lỗi trong quá trình thực hiện, xác định nguyên nhân của lỗi từ đó xây dựng các kế hoạch để kiểm soát chất lượng. Six Sigma đã được áp dụng trong các phòng xét nghiệm lâm sàng trên thế giới gần hai thập kỷ trở lại đây, giúp cải thiện chất lượng và độ tin cậy của kết quả xét nghiệm². Điểm Sigma cao hơn cho thấy quy trình xét nghiệm ít lỗi hơn và có độ tin cậy cao hơn, điểm Sigma ≥ 6 là “Rất tốt” và Sigma ≥ 3 là “Có thể chấp nhận được”³. Căn cứ vào giá trị Sigma của từng xét nghiệm giúp phòng xét nghiệm đánh giá chất lượng, thực hiện cải tiến để nâng cao chất lượng xét nghiệm, đồng thời tiết kiệm được thời gian, chi phí và nhân lực. Do đó, phương pháp Six Sigma là một công cụ hữu ích được sử dụng trong đánh giá chất lượng xét nghiệm. Hiểu được tầm quan trọng của vấn đề áp dụng phương pháp Sigma trong đánh giá chất lượng xét nghiệm nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Ứng dụng phương pháp Six Sigma trong kiểm soát và nâng cao chất lượng xét

nghiệm huyết học khoa Huyết học Truyền máu Bệnh viện Đại học Y Hà Nội”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiến hành nghiên cứu trên 4 chỉ số xét nghiệm bao gồm: WBC, RBC, HGB, PLT.

Các chỉ số xét nghiệm được thực hiện trên máy Sysmex XN1000 tại Khoa Huyết học Truyền máu - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 12 năm 2023 đến tháng 05 năm 2024. Hóa chất: Các hóa chất xét nghiệm của hãng Sysmex

Sinh phẩm: Hóa chất nội kiểm tra chất lượng của hãng Sysmex ở ba mức nồng độ: Mức thấp (QC1), Mức bình thường (QC2), Mức cao (QC3), Mẫu ngoại kiểm từ chương trình ngoại kiểm của Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm Y học, trường Đại học Y Hà Nội.

WBC1/WBC2/WBC3: tương ứng là kết quả nội kiểm Số lượng Bạch cầu ở mức nồng độ thấp/trung bình/cao.

RBC1/RBC2/RBC3: tương ứng là kết quả nội kiểm Số lượng Hồng cầu ở mức nồng độ thấp/trung bình/cao.

HGB1/HGB2/HGB3: tương ứng là kết quả nội kiểm Lượng huyết sắc tố ở mức nồng độ thấp/trung bình/cao.

PLT1/PLT2/PLT3: tương ứng là kết quả nội kiểm Số lượng Tiểu cầu ở mức nồng độ thấp/trung bình/cao.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Độ chệch (%Bias) được tính dựa trên kết quả ngoại kiểm.

Hệ số biến thiên (CV%) được tính toán từ các dữ liệu nội kiểm được thực hiện hàng ngày ở 3 mức nồng độ.

TEa là tổng sai số cho phép từng chỉ số xét nghiệm, lấy theo tiêu chuẩn của CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment - Tổ chức tiêu chuẩn cải tiến phòng xét nghiệm lâm sàng) làm mục tiêu chất lượng.

Giá trị Sigma của từng các chỉ số xét nghiệm được tính theo công thức⁴:

$$\text{Sigma} = \frac{(\text{TEa}\% - |\text{Bias}\%|)}{\text{CV}\%}$$

Áp dụng quy tắc Westgard - Sigma, lựa chọn kế hoạch kiểm soát chất lượng QC phù hợp với từng xét nghiệm dựa trên hiệu năng phương pháp.

Hình 2.1: Quy tắc Westgard - Sigma

Sigma	Quy tắc Westgard	Phép đo (N)	Số lần chạy (R)
$\text{Sigma} \geq 6$	1:3s	3	1
$5 \leq \text{Sigma} < 6$	1:3s/ 2of3 _{2s} /R:4s	3	1
$4 \leq \text{Sigma} < 5$	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s	3	1
$3 \leq \text{Sigma} < 4$	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s /6 _x	3	2
$\text{Sigma} < 3$	Áp dụng tất cả các quy tắc Westgard		

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excell 2020

dùng là các mẫu QC và mẫu ngoại kiểm, không sử dụng các mẫu bệnh phẩm.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu này thực hiện vì mục đích khoa học. Vật liệu sử

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá kết quả nội kiểm

Bảng 3.7: Kết quả %CV của các chỉ số

Chỉ số	%CV QC1	%CV QC2	%CV QC3	Độ chính xác tối đa cho phép-%I ⁵
RBC	0,98	0,86	0,90	1,6
HGB	1,05	0,79	0,80	1,43
WBC	2,02	1,70	1,40	5,73
PLT	6,32	3,03	1,95	4,6

Nhận xét: Có 11/12 chỉ số đều có hệ số biến thiên nhỏ hơn độ chính xác tối đa cho phép. Có 1 chỉ số PLT1 hệ số biến thiên là 6,32% lớn hơn độ chính xác tối đa cho phép là 4,6%.

3.2. Đánh giá kết quả ngoại kiểm

Bảng 3.2: % Bias trung bình các chỉ số

Chỉ số	% Bias trung bình	Độ chệch tối đa cho phép -%B ⁵
RBC	1,24	1,7
HGB	1,26	1,84
WBC	2,32	5,9
PLT	2,8	6,05

Nhận xét: Cả 12 chỉ số ở cả 3 mức nồng độ đều có giá trị độ chệch trung bình nhỏ hơn độ chệch tối đa cho phép

3.3. Giá trị Sigma các chỉ số xét nghiệm

Bảng 3.3: Giá trị Sigma các chỉ số

Chỉ số	%TEa	%Bias trung bình	%CV trung bình			Sigma		
			QC1	QC2	QC3	QC1	QC2	QC3
RBC	6	1,24	0,98	0,86	0,90	4,84	5,55	5,29
HGB	7	1,26	1,05	0,79	0,80	5,44	7,28	7,21
WBC	15	2,32	2,02	1,70	1,40	6,24	8,34	8,27
PLT	25	2,8	6,32	3,03	1,95	3,51	7,32	11,36

Nhận xét: Có 7/12 chỉ số cho kết quả Sigma lớn hơn 6 là HGB2, HGB3, WBC1, WBC2, WBC3, PLT2, PLT3. Có 3/12 Các chỉ số cho giá trị Sigma từ 5 đến 6 là: RBC2, RBC3, HGB1. Có 1 chỉ số cho giá trị Sigma từ 4 đến 5 là RBC1. Có 1 chỉ số cho giá trị Sigma từ 3 đến 4 là PLT1. Không có chỉ số nào có giá trị Sigma nhỏ hơn 3

3.4. Phân loại mức chất lượng của các chỉ số xét nghiệm

Bảng 3.4: Giá trị Sigma các chỉ số

Giá trị Sigma	Mức thấp	Mức bình thường	Mức cao	Tổng	Tỷ lệ	Phân loại chất lượng
Sigma >6	1	3	3	7	59 %	Xuất sắc
Sigma từ 5 đến 6	1	1	1	3	25%	Rất tốt
Sigma từ 4 đến 5	1	0	0	1	8%	Tốt
Sigma từ 3 đến 4	1	0	0	1	8%	Chấp nhận được

Nhận xét: Có 7 chỉ số có chất lượng đạt mức Xuất sắc chiếm 59%, chủ yếu ở nồng độ bình thường và nồng độ cao. Có 3 chỉ số có chất lượng đạt mức Rất tốt chiếm 25%, 1 chỉ số có chất lượng đạt mức Tốt và 1 chỉ số có chất lượng đạt mức Chấp nhận được đều chiếm 8%.

3.5. Xây dựng kế hoạch thực hiện nội kiểm

Bảng 3.5: Kế hoạch thực hiện nội kiểm dựa trên giá trị Sigma

Chỉ số	Mức nồng độ	Sigma	Áp dụng quy luật kiểm soát	Phép đo N	Số lần chạy R
RBC	QC1	4,84	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s	3	1
	QC2	5,55	1:3s/ 2of3 _{2s} /R:4s	3	1
	QC3	5,29	1:3s/ 2of3 _{2s} /R:4s	3	1
HGB	QC1	5,44	1:3s/ 2of3 _{2s} /R:4s	3	1
	QC2	7,28	1:3s	3	1
	QC3	7,21	1:3s	3	1
WBC	QC1	6,24	1:3s	3	1
	QC2	8,34	1:3s	3	1
	QC3	8,27	1:3s	3	1
PLT	QC1	3,51	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s /6 _x	3	2
	QC2	7,32	1:3s	3	1
	QC3	11,36	1:3s	3	1

Nhận xét: Các chỉ số HGB2, HGB3, WBC1, WBC2, WBC3, PLT2, PLT3 chỉ cần áp dụng quy luật kiểm soát là 1:3s. Các chỉ số RBC2, RBC3, HGB1 áp dụng 3 quy luật kiểm soát là: 1:3s/ 2of3_{2s} /R:4s. Chỉ số RBC1 áp dụng 4 quy luật kiểm soát là 1:3s/2of3_{2s} /R:4s/3:1s. Riêng đối với chỉ số PLT1 cần áp dụng các quy luật kiểm soát 1:3s/2of3_{2s} /R:4s/3:1s /6_x.

IV. BÀN LUẬN

Six Sigma là một thước đo được chấp nhận rộng rãi để đánh giá chất lượng xét nghiệm sử dụng phối hợp các chỉ số hệ số biến thiên (CV%) từ dữ liệu nội kiểm, độ chệch (Bias%) từ dữ liệu ngoại kiểm, TEa được lấy theo nguồn CLIA thường được áp dụng phổ biến. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã nghiên cứu 12 chỉ số xét nghiệm của 4 thông số RBC, HGB, WBC, PLT ở 3 mức nồng độ trên hệ thống máy tự động XN1000 của hãng Sysmex. Kết quả nghiên cứu dữ liệu nội kiểm cho thấy, có 11/12 chỉ số có hệ số biến thiên đều nhỏ hơn độ chính xác tối đa cho phép, chỉ có duy nhất PLT1 có hệ số biến thiên (CV) là 6,32% lớn hơn độ chính xác tối đa cho phép là 4,6%. Dữ liệu ngoại kiểm cho thấy 12/12 chỉ số ở cả 3 mức nồng độ đều có kết quả độ chệch trung bình (Bias %) trung bình nhỏ hơn tối đa cho phép.

Thang Six Sigma chia thành 6 điểm, một xét nghiệm đạt được giá trị 6 Sigma được hiểu là 3,4 lỗi trên một triệu lần thực hiện (DPMO), tức là 99,99966% kết quả không có lỗi. Lỗi ở đây được hiểu là kết quả không chính xác. Giá trị Sigma càng cao, kết quả xét nghiệm có độ tin cậy càng lớn, tỷ lệ kết quả không chính xác của phòng xét nghiệm trả ra càng thấp. Các phòng xét nghiệm đặt ra mục tiêu cho các chỉ số là đạt được giá trị 6 sigma và giá trị 3 sigma là mức tối thiểu

chấp nhận được. Giá trị Six sigma thấp tương ứng với một chỉ số có chất lượng kém và tần suất lỗi xảy ra thường xuyên. Kết quả nghiên cứu thu được tất cả các chỉ số đều đạt giá trị Sigma lớn hơn 3, đạt mức chấp nhận được theo đánh giá trên thang Six Sigma. Cụ thể có 7/12 chỉ số cho kết quả Sigma lớn hơn 6 là: HGB2, HGB3, WBC1, WBC2, WBC3, PLT2, PLT3. Có 3/12 chỉ số cho giá trị Sigma từ 5 đến 6 là: RBC2, RBC3, HGB1. Có 1 chỉ số cho giá trị Sigma từ 4 đến 5 là RBC1. Có 1 chỉ số cho giá trị Sigma từ 3 đến 4 là PLT1. Chỉ số PLT có sự biến thiên lớn ở các 3 mức nồng độ khác nhau, ở mức nồng độ bình thường PLT2 và PLT3 đều có giá trị Sigma lớn hơn 6, còn PLT1 có giá trị Sigma nhỏ hơn 4. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả như kết quả nghiên cứu của Shaikh và Moiz (2016) cho kết quả chỉ số PLT1 trên máy huyết học tự động Sysmex XE-5000 có giá trị Sigma của nhỏ hơn 3⁶. Tương tự, kết quả nghiên cứu của Fuadi và cộng sự (2019) trên máy huyết học tự động Abbott Cell Dyne Rubby cho kết quả PLT1 có giá trị Sigma nhỏ hơn 3⁷. Nghiên cứu của tác giả Dereja Berta và cộng sự (2023) trên máy DxH800 chỉ ra tất cả giá trị Sigma của các chỉ số lớn hơn 3 và giá trị Sigma ở nồng độ cao tốt hơn ở mức nồng độ thấp⁸. Dựa vào giá trị Sigma, giúp phân loại được mức chất lượng của từng xét nghiệm. 7 chỉ số có chất lượng đạt mức Xuất sắc chiếm 59%, chủ yếu ở nồng độ bình thường và nồng độ cao. Có 3 chỉ số có chất lượng đạt mức Rất tốt chiếm 25%, 1 chỉ số có chất lượng đạt mức Tốt và 1 chỉ số có chất lượng đạt mức Chấp nhận được đều chiếm 8%.

Phương pháp Six Sigma đưa ra một công cụ giúp phòng xét nghiệm có thể lựa chọn được luật IQC, đó là biểu đồ Sigma Scale. Theo đó, ở mỗi mức Sigma đạt được, phòng

xét nghiệm sẽ lựa chọn được những luật IQC phù hợp cho từng chỉ số xét nghiệm. Nghiên cứu cho thấy, áp dụng thang đo Six Sigma làm cơ sở để xây dựng chương trình QC hợp lý của các xét nghiệm. Qua đó, đối với, những chỉ số có giá trị Sigma thấp cần phải có kế hoạch kiểm soát lỗi một cách chặt chẽ hơn với các quy luật kiểm soát QC nhiều hơn, những chỉ số có giá trị Sigma cao chỉ cần áp dụng luật kiểm soát QC tối thiểu do đó tiết kiệm được thời gian, chi phí và nhân lực của phòng xét nghiệm. Cụ thể đối với 7 chỉ số có giá trị Sigma lớn hơn 6 là HGB2, HGB3, WBC1, WBC2, WBC3, PLT2, PLT3 chỉ cần áp dụng quy luật kiểm soát là 1:3s. Các chỉ số RBC2, RBC3, HGB1 áp dụng 3 quy luật kiểm soát là: 1:3s/ 2of3_{2s} /R:4s. Chỉ số RBC1 áp dụng 4 quy luật kiểm soát là 1:3s/2of3_{2s} /R:4s/3:1s. Riêng đối với chỉ số PLT1 có giá trị Sigma nhỏ hơn 4 cần áp dụng các quy luật kiểm soát 1:3s/2of3_{2s} /R:4s/3:1s /6_x. Dựa trên biểu đồ Sigma Scale việc kiểm soát chất lượng nội kiểm trở nên dễ dàng và tiết kiệm rất nhiều thời gian nếu các xét nghiệm đạt được giá trị Sigma lớn hơn 6.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đánh giá chất lượng bằng công cụ Six Sigma trên máy XN1000 cho kết quả 12/12 chỉ số xét nghiệm của 3 mức nồng độ đều có giá trị Sigma lớn hơn 3. Trong đó, 7/12 chỉ số cho kết quả Sigma lớn hơn 6, có 3/12 chỉ số cho giá trị Sigma từ 5 đến 6, có 1 chỉ số cho giá trị Sigma từ 4 đến 5, có 1 chỉ số cho giá trị Sigma từ 3 đến 4. Không có chỉ số nào có giá trị Sigma nhỏ hơn 3. Phương pháp Six Sigma là công cụ hữu ích trong quản lý chất lượng xét nghiệm, giúp phòng

xét nghiệm đánh giá hiệu năng và nâng cao chất lượng xét nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rohr UP, Binder C, Dieterle T, et al.** The Value of In Vitro Diagnostic Testing in Medical Practice: A Status Report. PLoS One. 2016;11(3):e0149856. doi:10.1371/journal.pone.0149856
2. **Westgard S, Bayat H, Westgard JO.** Special issue on Six Sigma metrics - experiences and recommendations. Biochem Med. 2018;28(2): 0-0. doi:10.11613/BM.2018.020301
3. **Coskun A, Unsal I, Serteser M, Inal T.** Six Sigma as a Quality Management Tool: Evaluation of Performance in Laboratory Medicine. In: ; 2010. doi:10.5772/9928
4. **PGS.TS.BS Đặng Thị Ngọc Dung.** Tổ Chức và Quản Lý Phòng Xét Nghiệm, 2020.
5. **Desirable Biological Variation Database specifications - Westgard.** Accessed February 26, 2024. <https://www.westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/238-biodatabase1.html>
6. **M S Shaikh, B Moiz.** Analytical performance evaluation of a high-volume hematology laboratory utilizing sigma metrics as standard of excellence. doi:10.1111/ijlh.12468
7. **Robiul Fuadi.** Using Six Sigma to evaluate analytical performance of hematology analyser. Doi:10.24293/IJCPML.V25I2.1375
8. **Dereje Mengesha Berta.** Analytical Performance Evaluation of Hematology Analyzer Using Various TEa Sources and Sigma Metrics.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ BẠCH CẦU HẠT CHƯA TRƯỞNG THÀNH (IG) MÁU NGOẠI VI TRONG NHIỄM KHUẨN HUYẾT

Phùng Thị Hồng Hạnh¹, Phạm Thị Liên¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu nghiên cứu: 1. Xác định giá trị dự đoán của chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành máu ngoại vi ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. 2. Tìm hiểu mối liên quan chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành với một số đặc điểm ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có nhóm chứng. **Kết quả:** Nghiên cứu được thực hiện trên 240 người khỏe mạnh, 65 bệnh nhân nhiễm trùng và 300 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được điều trị tại bệnh viện Thanh Nhân. Ghi nhận khoảng giá trị của chỉ số IG ở người bình thường là: IG# = 0,0158 - 0,0194 G/L; IG% = 0,104 - 0,161%. So với nhóm nhiễm trùng: Điểm cắt của số lượng IG là 0,085 G/L có giá trị gợi ý chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với độ đặc hiệu khá cao 74%, độ nhạy là 59% và diện tích dưới đường cong là 0,694. Điểm cắt của tỷ lệ IG là 0,75% có giá trị gợi ý chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với độ đặc hiệu khá cao 80%, độ nhạy là 57% và diện tích dưới đường cong là 0,712. Số lượng IG và phần trăm IG có mối tương quan thuận vừa với số lượng bạch cầu, tương quan thuận rất yếu với PCT và SOFA. **Kết luận:** Bạch cầu hạt chưa

trưởng thành có giá trị gợi ý chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết.

Từ khóa: Bạch cầu hạt chưa trưởng thành, nhiễm khuẩn huyết.

SUMMARY

STUDY ON THE VALUE OF IMMATURE GRANULOCYTE INDEX (IG) OF PERIPHERAL BLOOD IN SEPSIS

Objective: 1. Determine the predictive value of peripheral blood immature granulocyte index in patients with sepsis. 2. Find out the relationship between immature granulocyte index and some characteristics in patients with sepsis. **Methods:** A cross-sectional descriptive study **Results:** The study was carried out on 240 healthy people, 65 infected patients and 300 sepsis patients treated at Thanh Nhan hospital. The value range of the IG index in normal people is: IG# = 0.0158 - 0.0194 G/L; IG% = 0.104 - 0.161%. The median of the IG number of the sepsis group is 0.11 G/L, the median of the IG ratio of the sepsis group is 0.9%. Compared to the infected group: The cut off point of the IG count is 0.085 G/L, which has a suggestive value for the diagnosis of sepsis with a fairly high specificity of 74%, sensitivity of 59% and area under the curve of 0.694. The cut off point of the IG ratio is 0.75%, which has a suggestive value for the diagnosis of sepsis with a fairly high specificity of 80%, sensitivity of 57% and area under the curve of 0.712. The number of IG and IG percentage has a moderate positive correlation

¹Bệnh viện Thanh Nhân

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Hồng Hạnh
SĐT: 0965.622.673

Email: hanh.hhtn@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 26/9/2024

with the number of white blood cells, a very weak positive correlation with PCT and SOFA.

Conclusion: Immature granulocytes have value in suggesting the diagnosis of sepsis.

Keywords: Immature granulocytes, sepsis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là một vấn đề y tế quan trọng trên toàn thế giới. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, nhiều kháng sinh mới được đưa vào điều trị cho bệnh nhân và các liệu pháp hồi sức hiện đại nhưng nhiễm khuẩn huyết vẫn là một trong những nguyên nhân phổ biến khiến người bệnh phải nhập viện chăm sóc đặc biệt, có tỉ lệ tử vong cao ở bệnh viện [1]. Tế bào bạch cầu hạt chưa trưởng thành (IG) là một trong các tế bào của dòng bạch cầu và là một chỉ số giúp dự đoán sớm và nhanh tình trạng nhiễm trùng, đặc biệt ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người bệnh có đáp ứng viêm hệ thống (SIRS) [2]. Trước đây tế bào bạch cầu hạt chưa trưởng thành được khảo sát hình thái và đếm trên kính hiển vi quang học, do đó độ tin cậy thấp nên ít được dùng. Một trong những tiến bộ gần đây về tự động hóa máy phân tích huyết học đó là xác định số lượng và tỷ lệ bạch cầu hạt chưa trưởng thành trong máu ngoại vi. Tuy nhiên, hiện nay ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ và đánh giá một cách hệ thống về vấn đề này. Do đó, để hiểu rõ hơn về vai trò của chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành trong máu ngoại vi ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, chúng tôi thực hiện đề tài: “Nghiên cứu giá trị của chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành (IG) máu ngoại vi trong nhiễm khuẩn huyết” với hai mục tiêu: 1. Xác định giá trị dự đoán của chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành máu ngoại vi ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. 2. Tìm hiểu mối liên quan chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng

thành với một số đặc điểm ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm nhiễm khuẩn huyết: 300 bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Thanh Nhàn được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn Sepsis – 3.

- Nhóm chứng:

+ Nhóm nhiễm trùng: 65 bệnh nhân nhiễm trùng được điều trị tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

+ 240 người trưởng thành khỏe mạnh không có triệu chứng nhiễm trùng.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

* Nhóm NKH

- Bệnh nhân có độ tuổi ≥ 18 tuổi được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn Sepsis – 3[2].

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

* Nhóm nhiễm trùng

- Bệnh nhân có độ tuổi ≥ 18 tuổi được chẩn đoán nhiễm trùng, không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn Sepsis-3 và có kết quả cấy máu âm tính.

* Nhóm khỏe mạnh

- 240 người >18 tuổi có kết quả xét nghiệm bạch cầu trong giới hạn bình thường. Không mắc các bệnh nhiễm trùng, bệnh hệ thống tạo máu, không điều trị hóa chất, phóng xạ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân bị bệnh hệ thống tạo máu.

- Phụ nữ có thai.

- Bệnh nhân đang điều trị hóa chất, phóng xạ.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có nhóm chứng.

2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Nhóm nhiễm khuẩn huyết: lựa chọn tất cả các bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết điều trị tại bệnh viện. Bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, PCT, CRP, urê máu, creatinin máu, bilirubin, cấy máu....

- Nhóm nhiễm trùng: xác định IG để làm nhóm chứng.

- Nhóm khỏe mạnh: xây dựng khoảng tham chiếu của chỉ số IG.

Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

Xét nghiệm xác định số lượng và tỷ lệ bạch cầu hạt chưa trưởng thành tiến hành thực hiện cùng xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy đếm laser trên máy phân tích tế bào tự động XN1000 của

hãng Sysmex. Trong máy XN1000, IG được đo bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy sử dụng laser bán dẫn trong kênh WDF của bạch cầu (White blood cell Diferential Fluorescence)[3].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nhóm khỏe mạnh: Tuổi trung bình $35,08 \pm 8,79$. Nhóm nhiễm trùng: Tuổi trung bình $69,35 \pm 11,69$. Nhóm nhiễm khuẩn huyết: Tuổi trung bình $66,94 \pm 14,73$, tuổi nhỏ nhất là 18, lớn tuổi nhất là 107. Trong đó nam cao hơn nữ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.1.

Nhóm		Nhóm khỏe mạnh		Nhóm nhiễm trùng		Nhóm NKH	
		n	%	n	%	n	%
Giới	Nam	120	50	30	46,15	184	61,33
	Nữ	120	50	35	53,85	116	38,67
Tuổi (năm) ($X \pm SD$)(min-max)		$35,08 \pm 8,79$ (18-65)		$69,35 \pm 11,69$ (32-92)		$66,94 \pm 14,73$ (18-107)	
p		0,000					

Bảng 3.2. Đặc điểm các chỉ số tế bào, sinh hóa máu của nhóm NKH

Đặc điểm	Giá trị	Giá trị trung bình($X \pm SD$)
	SLBC(G/L)	
N(G/L)		$12,69 \pm 10,80$
L(G/L)		$1,35 \pm 1,84$
PLT(G/L)		$198,44 \pm 137,89$
PCT (ng/mL) (n=281)		$17,68 \pm 29,68$
CRP(mg/l) (n=123)		$114,18 \pm 97,22$
Ure (mmol/L) (n=294)		$12,91 \pm 9,41$
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$) (n=299)		$189,45 \pm 181,33$
Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/L}$)		$49,12 \pm 140,17$

Số lượng bạch cầu tăng, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính, PCT, CRP, Ure, Creatinin, Bilirubin toàn phần trung bình đều tăng.

3.2. Đặc điểm chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành máu ngoại vi ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.3. Chỉ số IG của nhóm khỏe mạnh

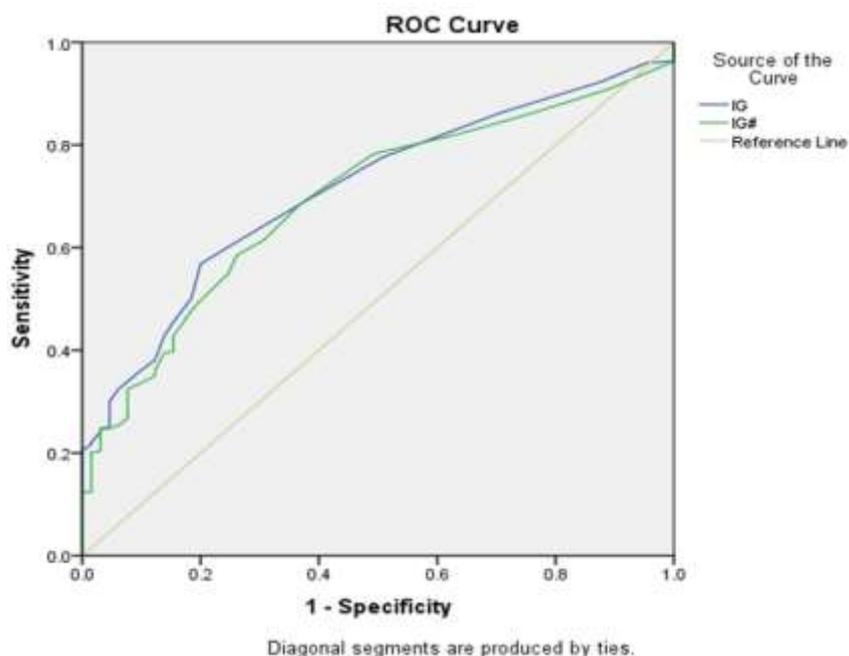
Chỉ số	($\bar{X} + SD$)	Khoảng giá trị 95%
IG%	0,133 + 0,0146	0,104 - 0,161
IG#	0,0176 + 0,009	0,0158 - 0,0194

Giá trị trung bình IG% và IG# của người khỏe mạnh lần lượt là 0,133 + 0,0146 và 0,176 + 0,009. Khoảng giá trị 95% của IG% và IG# lần lượt là 0,104 - 0,161 và 0,0158 - 0,0194.

Bảng 3.4. Khoảng giá trị của IG ở nhóm NKH

Chỉ số	Trung bình, độ lệch ($\bar{X} + SD$)	Khoảng giá trị 95%
IG%	2,6783 + 0,4485	1,7957 - 3,5609
IG#	0,4289 + 0,0887	0,2544 - 0,6035

Giá trị trung bình của IG% và IG# ở nhóm nhiễm khuẩn huyết lần lượt là 2,6783 + 0,4485 và 0,4289 + 0,0887. Khoảng giá trị 95% của IG% và IG# lần lượt là 1,7957 - 3,5609 và 0,2544 - 0,6035.



Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC dự đoán NKH so với nhóm chứng nhiễm trùng

IG% và IG# có khả năng phân biệt giữa nhóm bệnh nhân NKH với nhóm chứng nhiễm trùng với diện tích dưới đường cong AUC > 0,6 và p = 0,000

Bảng 3.5. Giá trị các điểm cắt của IG trong dự đoán NKH so với nhóm nhiễm trùng

Chỉ số	AUC	p	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Tỉ lệ IG(%)	0,712	0,000	0,75	57	80
Số lượng IG (G/l)	0,694	0,000	0,085	59	74
Bạch cầu	0,620	0,002			

- Điểm cắt của tỉ lệ IG là 0,75% có giá trị xác định ranh giới giữa nhiễm khuẩn huyết với nhóm nhiễm trùng có độ nhạy 57% và độ đặc hiệu 80% và diện tích dưới cong 0,712.

- Điểm cắt của số lượng IG là 0,085 G/l có giá trị xác định ranh giới giữa nhiễm khuẩn huyết với nhóm nhiễm trùng có độ

nhạy 59% và độ đặc hiệu 74% và diện tích dưới cong 0,694.

- IG# và IG% ưu việt hơn so với số lượng bạch cầu để phân biệt NKH và nhiễm trùng.

3.3. Mối liên quan của chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành với một số đặc điểm ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Bảng 3.6. Tương quan tuyến tính giữa giá trị IG với một số chỉ số ở bệnh nhân NKH

Tương quan		Bạch cầu	PCT	SOFA
IG#	r	0,607	0,129	0,086
	p	0,000	0,031	0,138
	n	299	280	299
IG%	r	0,586	0,156	0,185
	p	0,000	0,009	0,001
	n	299	280	299

- Số lượng IG và phần trăm IG có mối tương quan thuận vừa với số lượng bạch cầu, tương quan thuận rất yếu với PCT và SOFA.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Xác định giá trị dự đoán của chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành máu ngoại vi ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Qua nghiên cứu phân tích dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng của 300 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, chúng tôi thấy phần lớn bệnh nhân ở độ tuổi trên 60 tuổi, chiếm tỉ lệ lớn (74,67%), chỉ có 25,33% < 60 tuổi, trung bình là 66,94±14,73. Theo Hoàng Thị Anh Thi tại bệnh viện Trung ương Huế: Bệnh nhân NKH có độ tuổi trung bình 58,95±18,5, nhóm tuổi>60 chiếm đến 47,8%[4]. Bệnh nhân cao tuổi có xu hướng tăng phơi nhiễm với vi khuẩn bởi có sự suy giảm miễn dịch, đây là nguyên nhân nhạy cảm với nhiễm trùng đường hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu.

Số lượng bạch cầu của đối tượng nghiên cứu tăng cao trung bình là 15,85±22,30 G/l, trong đó tăng chủ yếu bạch cầu đoạn trung

tính là 12,69±10,80 G/l. Các chỉ số viêm tăng cao với nồng độ PCT trung bình của đối tượng nghiên cứu là 17,68±29,68 ng/mL, CRP là 114,18±97,22 mg/l. Kết quả thấp hơn nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Thảo với CRP trung bình 122,7 mg/l, PCT trung bình là 49,8 ng/mL trên đối tượng bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng tại BV Chợ Rẫy[5]. CRP và PCT có giá trị chẩn đoán tốt tình trạng nhiễm khuẩn. Tồn thương gan, thận cấp biểu hiện nồng độ creatinin tăng trung bình 189,45±181,33, bilirubin tăng đến 49,12±140,17.

Khoảng giá trị của IG% và IG# ở người khỏe mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 0,133 + 0,0146% và 0,0176 + 0,009 G/L. Nghiên cứu Nguyễn Thị Trúc Lệ và cộng sự (2019) cho kết quả khoảng giá trị IG% và IG# của người khỏe mạnh lần lượt là 0,412 + 0,496 và 0,028 + 0,016 với khoảng giá trị 95% lần lượt là 0,1 – 0,7 và 0,01 – 0,006[6]. Nghiên cứu của Park SH và cộng sự (2016) thiết lập phạm vi tham chiếu trên dòng máy Sysmex XN-2000 trên 280 mẫu máu ngoại vi

của người lớn khỏe mạnh cho kết quả IG% 0,00 – 0,50%, IG# 0,00 – 0,04 G/L [7]. Có thể nhận thấy kết quả không quá sai khác so với kết quả của nhóm nghiên cứu. Một số nguyên nhân có thể dẫn đến sự khác biệt là do đặc điểm quần thể sinh học khác nhau, hệ thống máy xét nghiệm khác nhau, khác nhau về điều kiện môi trường thực hiện xét nghiệm như nhiệt độ, độ ẩm.

Nhóm nhiễm khuẩn huyết có giá trị trung bình của IG% và IG# lần lượt là 2,6783 + 0,4485 và 0,0176 + 0,009; khoảng giá trị 95% lần lượt là 1,7957 - 3,5609 % và 0,2544 - 0,6035G/L. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu Porizka và cộng sự (2019) cho kết quả giá trị trung bình IG% ở nhóm không nhiễm khuẩn huyết và nhóm nhiễm trung huyết lần lượt là 1,3% (0,75 - 2) và 2,1% (1,3 – 4,6%) [8]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Trúc Lệ và cộng sự (2019) cũng cho kết quả người bệnh nhiễm trùng có trị số trung bình của IG% ($2,56 \pm 3,7$) và IG# ($0,519 \pm 1,3$) cao hơn người bình thường[6].

So với nhóm nhiễm trùng, điểm cắt của số lượng IG là 0,085 G/L có giá trị gợi ý chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với độ đặc hiệu khá cao 74%, độ nhạy là 59% và diện tích dưới đường cong là 0,694. Điểm cắt của tỷ lệ IG là 0,75% có giá trị gợi ý chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với độ đặc hiệu khá cao 80%, độ nhạy là 57% và diện tích dưới đường cong là 0,712. Kết quả nghiên cứu chúng tôi không quá khác biệt với các tác giả trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Jana Pavare và cộng sự đánh giá tỷ lệ phần trăm bạch cầu hạt chưa trưởng thành (IG%) để dự đoán nhiễm vi khuẩn nặng trên 288 bệnh nhân nhi cho kết quả IG trung bình là 1,2% đối với có nhiễm trùng, 0,3% đối với nhóm không có nhiễm trùng, chỉ số IG% đạt AUC

= 0,8, ở điểm cắt IG% = 0,45% của nhóm nhiễm trùng thì độ đặc hiệu 84%, độ nhạy 66% [9]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Trúc Lệ tại Bệnh viện đa khoa Long An năm 2018 tìm thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của IG# 82,8% và 93,7% (điểm cắt 0,055). Độ nhạy và độ đặc hiệu của IG% là 73,4% và 96,1% (điểm cắt 0,75) [6].

IG# và IG% có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với số lượng bạch cầu (AUC = 0,620) trong phân biệt giữa người bệnh nhiễm khuẩn huyết và nhiễm trùng. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Vander Geest và cộng sự trên quần thể bệnh nhân NK và nhiễm khuẩn huyết chỉ ra chỉ số IG có giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết cao hơn chỉ số WBC với AUC (IG%) = 0,73 và AUC (WBC) = 0,66[10].

Sự hiện diện bạch cầu non trong máu ngoại vi phản ánh phản ứng tích cực của tủy xương đối với nhiễm khuẩn. Những đổi mới kỹ thuật đã cho phép các máy phân tích huyết học tự động xác định và đếm IG, do đó mang lại khả năng cải thiện chất lượng và chi phí trong phòng thí nghiệm. Chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành (IG#, IG%) đã được phê duyệt sử dụng như một chỉ số thường quy trong xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu. Việc sử dụng 2 chỉ số này không làm tăng thêm chi phí điều trị cho bệnh nhân, cũng như có kết quả nhanh chóng cùng với xét nghiệm số lượng bạch cầu, CRP.

4.2. Tìm hiểu mối liên quan chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành với một số đặc điểm ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Gần đây, nhiều dấu ấn sinh học tiềm năng để xác định nhiễm khuẩn huyết và dự đoán kết quả bệnh đã được kiểm tra. Đặc biệt, các protein giai đoạn cấp tính như procalcitonin (PCT) đã được nghiên cứu. PCT được sử dụng trong chẩn đoán, theo dõi

và dự phòng nhiễm khuẩn: Nếu PCT < 0,5ng/mL nguy cơ thấp nhiễm khuẩn nặng và/hoặc sốc nhiễm khuẩn. Nếu PCT > 2,0 ng/mL nguy cơ cao nhiễm khuẩn nặng và/hoặc sốc nhiễm khuẩn. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng IG và nồng độ PCT tăng lên theo điểm SOFA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chỉ số IG và PCT có mối tương quan tuyến tính với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Michal Porizka và cộng sự cho thấy sự kết hợp của IG% và PCT cung cấp dự đoán nhiễm trùng huyết tốt nhất (diện tích dưới đường cong là 0,8, độ nhạy 63,6% và độ đặc hiệu 88,8%) [8]. Vì vậy nên xem xét kết hợp số lượng và phần trăm IG với PCT về các giá trị tiên đoán đối với nhiễm khuẩn huyết cho các nghiên cứu trong tương lai.

Thang điểm SOFA từ lâu đã được sử dụng chủ yếu tại ICU trên toàn thế giới để đánh giá tình trạng nhiễm trùng huyết, cũng như mức độ suy cơ quan và tiên lượng tử vong. Nhiễm khuẩn huyết được định nghĩa là rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng gây ra bởi sự mất kiểm soát của cơ thể đáp ứng với nhiễm trùng. Khi SOFA ≥ 2 điểm (hoặc thay đổi tăng lên ≥ 2 điểm nếu trước đó có suy cơ quan mãn tính (bệnh nền) được ghi nhận là rối loạn chức năng cơ quan. Hội nghị đồng thuận quốc tế về nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn lần 3 (2016) khuyến cáo sử dụng qSOFA và SOFA trong tầm soát sớm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (NKH). Điểm SOFA và phần trăm IG có mối tương quan tuyến tính với $p < 0,05$, mở ra hướng nghiên cứu kết hợp IG, SOFA để chẩn đoán, tiên lượng nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn.

Với bệnh sinh phức tạp của nhiễm trùng huyết, sự kết hợp của một số dấu ấn sinh học có thể giúp tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của

xét nghiệm, tạo điều kiện chẩn đoán nhiễm trùng huyết chính xác hơn, đem lại hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

IV. KẾT LUẬN

4.1. Chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành máu ngoại vi ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

- Khoảng giá trị của chỉ số IG ở người bình thường là: IG# = 0,0158 - 0,0194 G/L; IG% = 0,104 - 0,161%

- So với nhóm nhiễm trùng:

+ Điểm cắt của số lượng IG là 0,085 G/L có giá trị gợi ý chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với độ đặc hiệu khá cao 74%, độ nhạy là 59% và diện tích dưới đường cong là 0,694.

+ Điểm cắt của tỷ lệ IG là 0,75% có giá trị gợi ý chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với độ đặc hiệu khá cao 80%, độ nhạy là 57% và diện tích dưới đường cong là 0,712.

4.2. Mối liên quan chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành với một số đặc điểm ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết: Số lượng IG và phần trăm IG có mối tương quan thuận vừa với số lượng bạch cầu, tương quan thuận rất yếu với PCT và SOFA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Angus D. C., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J. et al.** (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29 (7), 1303-1310.
2. **Ayres L. S., Sgnaolin V. và Munhoz T. P.** (2019). Immature granulocytes index as early marker of sepsis. *Int J Lab Hematol*, 41 (3), 392-396.
3. **Ansari-Lari M. A., Kickler T. S. và Borowitz M. J.** (2003). Immature granulocyte measurement using the Sysmex

- XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *Am J Clin Pathol*, 120 (5), 795-799.
4. **Hoàng, T. A. T., Nguyễn, T. T., Trần, T. V. Ý, & Tô, Đông T.** (2023). Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên tại bệnh viện trung ương. *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, 2(42), 22-28. <https://doi.org/10.59873/vjid.v2i42.271>
 5. **Phạm Thị Ngọc Thảo** (2013). Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị tiên lượng của một số cytokin trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng
 6. **Nguyễn Thị Trúc Lê, Dương Phước Lực** (2019). Khảo sát số lượng tế bào bạch cầu hạt chưa trưởng thành trong máu ngoại vi bằng máy đếm tế bào tự động ở người bệnh tại bệnh viện Đa khoa Long An, Y Học TP. Hồ Chí Minh Phụ Bản Tập 23 Số 6.
 7. **Park SH, Park CJ, Lee BR, Kim MJ, et al** (2016). Establishment of Age- and Gender-Specific Reference Ranges for 36 Routine and 57 Cell Population Data Items in a New Automated Blood Cell Analyzer, Sysmex XN-2000. *Ann Lab Med*, 36(3):244-249.
 8. **Porizka M., Volny L., Kopecky P. et al.** (2019). Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 28 (6), 845-851.
 9. **Pavare J, Grope I, Gardovska D** (2018). Assessment of Immature Granulocytes Percentage to Predict Severe Bacterial Infection in Latvian Children: An Analysis of Secondary Data. *Medicina*, 10(4):54.
 10. **Van der Geest PJ, Mohseni M, Brouwer R.** Immature granulocytes predict microbial infection and its adverse sequelae in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2014; 29(4): 523-527.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM KẾT QUẢ HUYẾT TUỖ ĐỒ TRÊN MỘT SỐ BỆNH MÁU ÁC TÍNH TẠI BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

Trương Thế Diễm Trinh¹, Nguyễn Hà Thanh Nhã¹, Nguyễn Nhã Vi¹,
Trần Thị Thanh Hương¹, Phạm Thị Ngọc Ánh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm xét nghiệm huyết tuỷ đồ; đánh giá sự phù hợp giữa kết quả tuỷ đồ và các xét nghiệm khác (kiểu hình miễn dịch và sinh thiết tuỷ xương) của một số bệnh được chẩn đoán xác định bệnh máu ác tính mới theo tiêu chuẩn phân loại của Tổ chức y tế thế giới về u hệ tạo máu và cơ quan lympho (WHO 2016) tại Bệnh viện Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang các trường hợp được chẩn đoán mới bệnh máu ác tính tại bệnh viện (BV) Đà Nẵng từ 01/01/2022 đến 30/6/2023.

Kết quả: Nghiên cứu trên 209 bệnh nhân (BN) (>15 tuổi) được làm xét nghiệm huyết tuỷ đồ và được chẩn đoán xác định bệnh máu ác tính mới theo tiêu chuẩn phân loại của WHO 2016: nhóm bệnh lơ xê mi cấp dòng tuỷ (AML) chiếm tỷ lệ cao nhất (28,2%), ít gặp nhất là nhóm bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho (ALL) (5,3%). Số lượng bạch cầu (WBC) phần lớn đều tăng >40G/L; số lượng tiểu cầu (PLT) tăng rõ rệt trong nhóm bệnh tăng sinh tuỷ ác tính (MPN); hầu hết bệnh nhân đều có Hemoglobin (Hb)<120g/l, trừ nhóm bệnh MPN. Mật độ tế bào (MĐTB) tuỷ phần lớn là giàu tế bào, gặp trong

nhóm bệnh lơ xê mi cấp (AL), tăng sinh lympho ác tính (LPD), MPN. Có 69 bệnh nhân thực hiện đồng thời tuỷ đồ, kiểu hình miễn dịch, trong đó 10 trường hợp không có sự tương đồng kết quả giữa 2 phương pháp chủ yếu gặp nhóm bệnh AL. Có 18 bệnh nhân thực hiện sinh thiết tuỷ xương (STTX) đều có kết quả phù hợp.

Kết luận: Xét nghiệm huyết tuỷ đồ giúp định hướng và chẩn đoán xác định phần lớn bệnh máu ác tính. Tuy nhiên, hiện nay việc kết hợp các xét nghiệm chuyên sâu khác (kiểu hình miễn dịch, STTX, sinh học phân tử) là rất cần thiết.

SUMMARY

STUDY ON CHARACTERISTICS OF BLOOD SMEAR AND BONE MARROW ASPIRATION IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN DA NANG HOSPITAL

Objectives: To describe the characteristics of blood smear and bone marrow aspiration and evaluate the suitability among the results of blood smear, bone marrow aspiration, and other analyses (immunophenotype, bone marrow biopsy, molecular biology) in new hematological malignancy diagnostic according to The World Health Organization classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues (WHO 2016) in Da Nang Hospital.

Subjects and research methods: Cross-sectional study of new hematological malignancy diagnostic cases in Da Nang Hospital from 01/01/2022 to 30/6/2023.

Result: 209 cases (>15 years old) were done

¹Bệnh viện Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trương Thế Diễm Trinh
SĐT: 0946924867

Email: bstrinh.hhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 29/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 23/9/2024

blood smear - and bone marrow aspiration tests for the first time, and were new hematological malignancy diagnostic according to WHO 2016 standard: acute myeloid leukemia was the highest proportion (28,2%), the lowest one was acute lymphoid leukemia (5,3%). White blood cell counts were mostly >40G/L; platelet counts significantly were high in myeloproliferative neoplasm (MPN); most patients had hemoglobin <120g/l except for MPN. Cellularity were mainly hypercellular in acute leukemia (AL), lymphoproliferative disorders and MPN. There were 69 cases of bone marrow aspiration and immunophenotype simultaneously, in which 10 cases were different in results, frequently in AL cases. Bone marrow biopsy was performed in 18 cases, and the results were suitable.

Conclusion: Blood smear and bone marrow aspiration help to orientate and diagnose hematological malignancy. However, combining other specific tests (immunophenotype, bone marrow biopsy, molecular biology) is extremely essential.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh máu và cơ quan tạo máu là những bệnh lý phức tạp, đa dạng và phổ biến, gặp ở mọi lứa tuổi. Trong đó bệnh máu ác tính lại đặc biệt nguy hiểm, diễn biến nhanh. Bệnh máu ác tính ở người lớn chủ yếu là bệnh mắc phải, cấp tính hoặc mạn tính, trong một bệnh cũng có giai đoạn cấp và mạn tính xen kẽ nhau, làm cho bệnh diễn biến nặng nề dễ dẫn đến tử vong.

Những năm gần đây nhờ sự phát triển của kỹ thuật sinh học phân tử mà bệnh máu được phân loại sâu hơn, từ đó có những phương pháp điều trị phù hợp, giúp kéo dài sự sống BN. Việc chẩn đoán kịp thời và đúng bệnh là thiết yếu điều trị chính xác BN.

Tuy nhiên, điều này yêu cầu một cơ sở xét nghiệm chuyên môn hóa, kỹ thuật cao, đặc biệt hơn là hội chẩn liên viện của các chuyên gia đầu ngành huyết học. Nên hiện nay, dù sự phát triển kỹ thuật cao về gen, sinh học phân tử và kiểu hình miễn dịch cũng không thay thế được xét nghiệm huyết tủy đồ, vai trò của hình thái tế bào không hề suy giảm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu đặc điểm kết quả huyết tủy đồ trên một số bệnh máu ác tính tại Bệnh viện Đà Nẵng” với 2 mục tiêu:

- Mô tả đặc điểm xét nghiệm huyết tủy đồ trên một số bệnh máu ác tính tại bệnh viện Đà Nẵng từ 01/01/2021 đến 30/06/2022.

- Đánh giá sự phù hợp giữa kết quả xét nghiệm huyết tủy đồ và các xét nghiệm khác (kiểu hình miễn dịch và sinh thiết tủy xương) trong chẩn đoán một số bệnh máu ác tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 209 BN (>15 tuổi) làm huyết tủy đồ lần đầu, và được chẩn đoán xác định bệnh máu ác tính mới tại BV Đà Nẵng từ 01/01/2022 đến 30/6/2023.

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

2.3. Biến số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: tuổi, giới, và nhóm bệnh máu ác tính.

- Các chỉ số huyết đồ - tủy đồ: WBC, PLT, Hb, tỷ lệ hồng cầu lưới, MĐTB tủy xương, kết luận tủy đồ.

- Kết quả các xét nghiệm khác: kiểu hình miễn dịch, STTX.

2.4. Xử lý số liệu nghiên cứu: Số liệu được nhập, xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel, SPSS 25.0. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	N = 209			
Nhóm tuổi thường gặp	51-70: 92 (44%)			
Tuổi	Tuổi trung bình: 59,1 ± 18,2; Trung vị: 62 Tuổi lớn nhất: 92; Tuổi nhỏ nhất: 17			
Giới tính	Nam		108 (51,7%)	
	Nữ		101 (48,3%)	
Nhóm bệnh	AML	M0	59 (28,2%)	7 (11,8%)
		M1		8 (13,5%)
		M2		20 (33,9%)
		M3		5 (8,8%)
		M4		10 (16,9%)
		M5		7 (11,8%)
		M6		2 (3,3%)
		M7		0 (0%)
	ALL	L1	11 (5,3%)	4 (36,4%)
		L2		6 (54,6%)
		L3		1 (9,0%)
	MPN	CML	57 (27,3%)	19 (33,3%)
		PV		21 (36,9%)
		ET		11 (19,3%)
PMF		6 (10,5%)		
MM		50 (23,9%)		
LPD		32 (15,3)		

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 209 BN, có độ tuổi trung bình là 59,1 ± 18,2, và nhóm tuổi thường gặp 51-70 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1. Nhóm bệnh AML chiếm tỷ lệ cao nhất với 28,2%; và ít gặp nhất là nhóm bệnh ALL với tỷ lệ 5,3%. Trong nhóm

bệnh AML và ALL, các thể bệnh được chẩn đoán dựa trên xét nghiệm huyết tuỷ đồ thường gặp nhất lần lượt là M2 (33,9%) và L2 (54,6%).

3.2. Đặc điểm huyết tuỷ đồ theo từng nhóm bệnh máu ác tính

Bảng 3.2: Đặc điểm chỉ số máu ngoại vi theo từng nhóm bệnh máu ác tính

Bệnh lý	WBC (g/L)		Hb (g/L)		PLT (g/L)		HCL (%)	
	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range
AL	46,4	0,3-384,0	87,6	49-125	112,6	7-1999	0,8	0,04-4,8
MM	8,9	3,2-39,2	91,5	70-1643	207,1	29-452	0,8	0,26-2,7
LPD	43,8	2,0-464,0	97,1	67-147	137,1	14-131	0,9	0,17-3,1
MPN	74,0	0,7-478,4	139,3	72-239	684,8	84-2944	1,9	0,3-5,3
p-value	>0.05		<0.05		>0.05		>0.05	

Trong 4 nhóm bệnh, WBC phần lớn đều tăng >40g/L ở nhóm bệnh AL, LPD. PLT tăng rõ rệt trong nhóm bệnh MPN, còn lại bình thường hoặc giảm. Hầu hết các trường hợp đều thiếu máu với Hb <120g/l, trừ nhóm bệnh MPN. Chỉ số hồng cầu lưới (HCL) giảm <1% trong nhóm bệnh AL, MM, LPD.

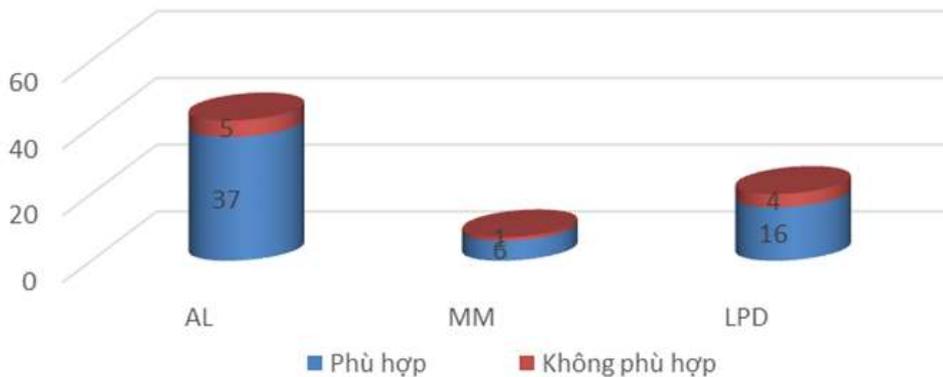
Bảng 3.3: Đặc điểm mật độ tế bào tuỷ theo từng nhóm bệnh máu ác tính

Bệnh lý \ MĐTB tuỷ	Giàu	Trung bình	Nghèo	Tổng	p-value
AL (n/%)	46 (65,7%)	14 (20,0%)	10 (14,3%)	70 (100%)	<0,05
MM (n/%)	20 (40,0%)	25 (50,0%)	5 (10,0%)	50 (100%)	<0,05
LPD (n/%)	16 (50,0%)	8 (25,0%)	8 (25,0%)	32 (100%)	<0,05
MPN (n/%)	42 (73,7%)	13 (22,8%)	2 (3,5%)	57 (100%)	<0,05

Mật độ tế bào tuỷ được xác định dựa trên kết quả số lượng bạch cầu (tương đương số lượng tế bào có nhân trong tuỷ) thực hiện trên máy xét nghiệm tự động. Phần lớn tuỷ giàu tế bào, trong đó nhóm MPN và AL có tỷ lệ MĐTB tuỷ giàu lần lượt là 73,7% và

65,7%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05. 25 trường hợp có MĐTB tuỷ nghèo.

3.3. Đánh giá sự phù hợp giữa kết quả xét nghiệm tuỷ đồ và xét nghiệm khác trong chẩn đoán bệnh máu ác tính



Biểu đồ 3.1: Sự phù hợp giữa xét nghiệm tuỷ đồ và kiểu hình miễn dịch

Trong 209 BN, có 69 trường hợp làm xét nghiệm kiểu hình miễn dịch, trong đó 59/69 có kết quả phù hợp giữa hai xét nghiệm và 10/69 trường hợp cho kết quả không phù hợp (với độ tin cậy p<0,05), cụ thể như sau:

Bảng 3.4: Trường hợp khác biệt giữa tuỷ đồ và kiểu hình miễn dịch

Tuỷ đồ	Kiểu hình miễn dịch	
AL	M0	Theo dõi biphenotype AML và T-ALL
	M2	Chưa ghi nhận bất thường
	M4	Blast dòng tuỷ khoảng 9,4% (chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán)
	M6	Chỉ ghi nhận bất thường tế bào dòng tuỷ
	L1	AML
MM	Ghi nhận tỷ lệ tương bào là 1,2% (chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán)	
LPD	4 trường hợp: Chưa ghi nhận bất thường	



Biểu đồ 3.2: Sự phù hợp giữa xét nghiệm tủy đồ và sinh thiết tủy xương

Trong 209 BN, có 18 trường hợp được làm xét nghiệm STTX và tất cả đều phù hợp giữa kết quả 2 xét nghiệm (với độ tin cậy $p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu:

Về tuổi: 209 BN được chẩn đoán mới bệnh máu ác tính có độ tuổi trung bình 59,1 tuổi. Kết quả trên khá tương đồng với nghiên cứu bệnh máu ác tính năm 2016-2017 khoa Huyết học- Truyền máu BV Bạch Mai, ghi nhận độ tuổi trung bình là 53,1 [1]. Giá trị trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 62 tuổi. Các nghiên cứu nước ngoài thì tỷ lệ này khá dao động, theo Elidrissi Errahhali, giá trị trung vị là 54 tuổi [2]. Nghiên cứu của A.Smith cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với 70,6 tuổi [3]. Như vậy, các nghiên cứu trên đều cho thấy bệnh máu ác tính hay gặp ở người lớn tuổi.

Về giới: Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn là 51,7%, và tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1. Tác giả Elidrissi Errahhali và A Smith ghi nhận tỷ lệ nam/nữ lần lượt là 1,1/1 [2] và 1,31/1 [3].

Về phân bố bệnh nhân trong từng nhóm bệnh máu ác tính: Trong tổng số 209 BN chia thành 4 nhóm bệnh máu ác tính, AL chiếm tỷ lệ cao nhất 33,5%, theo sau là MPN với 27,3%. Kết quả này khá tương đồng với

nghiên cứu Belai, tỷ lệ nhóm bệnh AL cao nhất với 34,6% và MPN với 30,7% [4]. Theo Nguyễn Thị Thanh Huyền, số mắc AML 238 ca nhiều hơn ALL 80 ca [5], phù hợp nghiên cứu chúng tôi số ca mắc AML và ALL lần lượt là 59 và 11 BN. Kết luận về tỷ lệ này khác hẳn với nghiên cứu Mai Lan về AL ở trẻ em, ALL chiếm tỷ lệ cao hơn AML [6], vì BN nhập viện chúng tôi có độ tuổi từ 15 trở lên.

4.2. Đặc điểm huyết tủy đồ theo từng nhóm bệnh máu ác tính

Về đặc điểm máu ngoại vi theo từng nhóm bệnh máu ác tính: Trong 4 nhóm AL, MM, LPD, MPN; WBC phần lớn đều tăng $>40G/L$, đặc biệt trong MPN giá trị trung bình WBC là $74G/L$. PLT tăng rõ rệt trong nhóm MPN, còn lại bình thường hoặc giảm. Nghiên cứu của Natnael Belai cũng ghi nhận 33/55 trường hợp WBC tăng $>10G/L$; 5/55 trường hợp PLT tăng $>450G/L$ đều thuộc nhóm MPN [4]. Đặc biệt, hầu hết BN mắc bệnh máu ác tính đều thiếu máu với Hb $<120 g/l$, trừ nhóm bệnh MPN; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Natnael Belai, 42/52 bệnh nhân có Hb $<120g/l$ [4]. Các bệnh tăng sinh tủy có biểu hiện bệnh lý khác nhau, giai đoạn đầu chẩn đoán, BN chưa có biểu hiện của chèn ép dòng hồng cầu, Hb bình thường hoặc giảm nhẹ. Theo

diễn tiến bệnh, các bệnh trong MPN có mối liên quan rất chặt chẽ, có sự chuyển đổi qua lại và đều có thể kết thúc bằng một AL. Khi đó, BN thường thiếu máu nhẹ hoặc vừa với Hb <100g/l. HCL cũng có sự phù hợp với chỉ số Hb, các nhóm bệnh AL, MM, LPD có HCL giảm <1%. Ý nghĩa của HCL ở máu ngoại vi cho thấy quá trình tạo hồng cầu hiệu quả hay không. Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát bệnh máu ác tính, nên chỉ số HCL giảm, chỉ ra tủy xương phản ứng kém với tình trạng thiếu máu, quá trình sinh hồng cầu không hiệu quả.

Về đặc điểm MĐTB tủy theo từng nhóm bệnh máu ác tính: Phần lớn giàu tế bào, gặp trong nhóm bệnh MPN, AL và LPD, trong đó nhóm MPN chiếm tỷ lệ MĐTB tủy giàu cao nhất với 73,7%, kế đến là nhóm AL với 65,7%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo Jin Wang, có đến 199/259 BN MPN có biểu hiện tăng tế bào trong tủy xương [7]. Như đã biết, MPN là nhóm bệnh tăng sinh bất thường các tế bào gốc tủy xương, nên hình ảnh trong tủy thường giàu tế bào, tăng sinh dòng tế bào tương ứng với bệnh lý đó. AL và LPD thường gặp MĐTB tủy giàu với sự tăng sinh mạnh mẽ các tế bào ác tính, làm át sự phát triển của các dòng tế bào bình thường khác trong tủy. Trong tổng 209 BN, 25 trường hợp MĐTB tủy nghèo, gặp trong nhóm bệnh LPD, MPN, AL và MM. Những trường hợp này đều được STTX và ghi nhận MĐTB bình thường hoặc tăng. Điều này có thể giải thích do cơ chế bệnh sinh của từng bệnh, như trong nhóm MPN có bệnh xơ tủy nguyên phát thì tủy đồ không có nhiều vai trò trong chẩn đoán bệnh, vì xơ tủy đã lan tràn trong các khoang sinh máu cũng như tăng sinh mạch máu, nên khi hút dịch tủy thường khó, hoặc tủy lẫn máu, không có giá trị chẩn đoán bệnh.

4.3. Đánh giá sự phù hợp giữa kết quả tủy đồ và xét nghiệm khác trong chẩn đoán bệnh máu ác tính

Về kết quả xét nghiệm tủy đồ và kiểu hình miễn dịch: Có tổng cộng 10/69 trường hợp không có sự phù hợp giữa tủy đồ và kiểu hình miễn dịch, sự khác biệt này có ý nghĩa $p < 0,05$. Nghiên cứu Lâm Hoàng Xuyên cũng ghi nhận 11/87 trường hợp không tương đồng giữa tủy đồ và kiểu hình miễn dịch [8]. Trong sự không phù hợp, thì nhóm AL chiếm tỷ lệ cao nhất vì thể M0 rất khó phân biệt bằng hình thái học với Lympho non, như sự tương đồng được ghi nhận chỉ khoảng 50% trong báo cáo của Shailendra [9]. 01 trường hợp MM, tủy nghèo nên ảnh hưởng tới kết quả kiểu hình miễn dịch, tỷ lệ tế bào tương bào chưa đủ tiêu chuẩn, chỉ 1,2%. Trường hợp này sau đó được chỉ định STTX, hình ảnh tủy tăng sinh mạnh tế bào dòng tương bào.

Về kết quả xét nghiệm tủy đồ và STTX: Trong tổng số 209 BN, 18/18 bệnh chỉ định STTX đều có sự phù hợp giữa hình ảnh tủy đồ và STTX, sự khác biệt này có ý nghĩa $p < 0,05$. Theo nghiên cứu Raka Hota, trong 95 BN chẩn đoán bệnh máu ác tính STTX, 83/95 trường hợp có sự tương quan hình ảnh tủy đồ và STTX [10]. Tủy đồ và STTX có giá trị quan trọng và bổ sung cho nhau trong chẩn đoán bệnh lý huyết học. Trong trường hợp MM, tủy đồ chỉ chẩn đoán chính xác khi chọc hút tủy dễ dàng và đầy đủ. Nếu tỷ lệ tương bào trong tủy đồ chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán, thì STTX giúp khảo sát toàn bộ hệ thống cấu trúc tủy xương, thuận lợi khảo sát các ổ tương bào. Hay trong nhóm bệnh MPN, vai trò của STTX không chỉ giúp chẩn đoán dưới nhóm MPN, mà còn đánh giá tình trạng mật độ, sự phân bố tế bào máu, hình thái tế bào mẫu tiêu cầu, tỷ lệ tế bào non cũng như mức độ xơ hóa tủy. Cũng như

trong nhóm bệnh LPD, nên khảo sát cả tủy đồ và STTX, vì tủy đồ chỉ khảo sát tăng sinh số lượng và hình thái rối loạn tế bào Lympho; nhưng STTX cho phép đánh giá chính xác có hay không tình trạng thâm nhiễm tủy xương, từ đó đưa ra tầm quan trọng tiên lượng bệnh.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 209 bệnh nhân được làm xét nghiệm huyết tủy đồ và được chẩn đoán xác định bệnh máu ác tính mới tại bệnh viện Đà Nẵng, chúng tôi xin rút ra một số kết luận sau:

- Tuổi trung bình là 59,1 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1.

- Nhóm bệnh AML hay gặp nhất, chiếm 28,2%, tiếp theo là nhóm bệnh MPN với tỷ lệ 27,3%; ít gặp nhất là nhóm bệnh ALL với tỷ lệ 5,3%.

- WBC tăng ở nhóm bệnh AL, LPD và MPN với giá trị trung bình >40G/l; PLT tăng rõ rệt trong nhóm bệnh MPN với giá trị trung bình >600G/l; hầu hết bệnh nhân đều có thiếu máu với Hb <120g/l và HCL giảm <1%, trừ nhóm bệnh MPN, với độ tin cậy $p < 0,05$.

- Mật độ tế bào tủy phần lớn là giàu tế bào, 25 trường hợp ghi nhận tủy nghèo tế bào, với độ tin cậy $p < 0,05$.

- Có 69 trường hợp thực hiện đồng thời xét nghiệm huyết tủy đồ và kiểu hình miễn dịch, trong đó 10 trường hợp không có sự tương đồng kết quả, với độ tin cậy $p < 0,05$, chủ yếu gặp trong nhóm bệnh AL.

- Có 18 trường hợp thực hiện STTX và tất cả các trường hợp đều phù hợp giữa kết quả tủy đồ và STTX, với độ tin cậy $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tuấn Tùng et al. (2018) Nghiên

cứ một số đặc điểm bệnh máu ác tính tại khoa Huyết học- Truyền máu BV Bạch Mai năm 2016-2017.

2. Elidrissi Errahhali et al. (2016) Distribution and features of hematological malignancies in Eastern Morocco: a retrospective multicenter study over 5 years.
3. A Smith et al. (2011) Incidence of hematological malignancy by sub-type: a report from the Hematological Malignancy Research Network.
4. Belai et al. (2019) Patterns of bone marrow aspiration confirmed hematological malignancies in Eritrean National Health Laboratory.
5. Nguyễn Thị Thanh Huyền và cộng sự. (2018) Nghiên cứu phân bố bệnh máu khoa Huyết học- Truyền máu BV Bạch Mai năm 2016 – 2017.
6. Mai Lan. (2016) Nghiên cứu mô hình bệnh máu và cơ quan tạo máu bệnh nhân nhi điều trị NIHBT 1/2013-6/2015.
7. Jin Wang et al. (2022) The differences of hemogram, myelogram, and driver gene mutations in classic myeloproliferative neoplasms.
8. Lâm Hoàng Xuyên và cộng sự. (2019) Bước đầu đánh giá hiệu quả triển khai kỹ thuật tế bào dòng chảy (Flow cytometry) tại BV Huyết học- Truyền máu thành phố Cần Thơ.
9. Jambhulkar S et al. (2019) Correlation of cytomorphology with flowcytometric immunophenotyping of acute myeloid leukemia in tertiary care hospital International Journal of Contemporary Medical Research.
10. Raka Hota et al. (2017) A Comparative Evaluation of Simultaneous Bone Marrow Aspiration And Bone Marrow Biopsy Interpretations In Routine Hematology Practice with Special Reference to Flow Cytometry And Cytogenetic Analysis.

ĐÔNG MÁU - HEMOPHILIA - THALASSEMIA

**ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH
TRÊN NGƯỜI BỆNH U LYMPHO MỚI CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
HOÁ CHẤT TOÀN THÂN DỰA TRÊN THANG ĐIỂM KHORANA**

Nguyễn Thị Thu Hương^{1,2}, Đỗ Huyền Nga², Nguyễn Thanh Tùng²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả nguy cơ huyết khối tĩnh mạch dựa vào thang điểm Khorana trên bệnh nhân u lympho mới chẩn đoán và điều trị hoá chất toàn thân. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả đánh giá nguy cơ huyết khối tĩnh mạch dựa vào thang điểm Khorana tiến hành trên 157 bệnh nhân u lympho ác tính mới được chẩn đoán và điều trị hoá chất toàn thân tại khoa nội hệ tạo huyết Bệnh viện K năm 2022. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 53,96 tuổi, PS=0 chiếm đa số 69,4%, Tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn 2 chiếm cao nhất 33,1%, Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch chiếm 40,1%, đa số bệnh nhân có thời gian diễn biến bệnh ≤ 2 tháng, Tỷ lệ bệnh nhân có u lớn chiếm 21%. Theo điểm Khorana, hầu hết người bệnh có nguy cơ thấp chiếm 68,2%; nguy cơ trung bình chiếm 24,2%; nguy cơ cao 7,6%. Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ cao và trung bình giảm dần sau các chu kỳ điều trị hóa chất. **Kết luận:** Thang điểm Khorana phù hợp sử dụng trên lâm sàng đánh giá nguy cơ huyết khối của bệnh nhân và dự phòng huyết khối cho nhóm đối tượng nguy cơ cao.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hương
SĐT: 0983136982

Email: nguyenuong.onc@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

Từ khoá: Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch, thang điểm Khorana

SUMMARY

**RISK OF VENOUS THROMBOSIS
BASED ON THE KHORANA SCALE IN
NEWLY DIAGNOSED MALIGNANT
LYMPHOMA PATIENTS AT K
HOSPITAL**

Objective: Describe the risk of venous thromboembolism based on the Khorana score in patients with newly diagnosed malignant lymphoma and treated with systemic chemotherapy at the Hematologic Oncology Department - K Hospital in 2022. **Subjects and methods:** Cross-sectional prospective study to assess the risk of venous thromboembolism based on the Khorana score conducted on 157 newly diagnosed malignant lymphoma patients and treated with systemic chemotherapy at the Hematologic Oncology Department - K Hospital in 2022. **Results:** The average age of patients is 53.96 years old, Ps=0 accounts for 69.4%, the proportion of stage 2 patients accounts for 33.1%, The proportion of patients with extranodal lesions accounts for 40.1%, Most patients have a disease progression time of ≤ 2 months, the proportion of patients with Bulky tumors accounts for 21%. Base on Khorana scale, most of the patients in the study were at low risk, accounting for 68.2%; The proportion

of patients at average risk is 24.2%; high risk 7.6%. The proportion of patients at high and intermediate risk gradually decreased after cycles of chemotherapy. **Conclusion:** The study results show that the Khorana score is suitable for clinical use in assessing patients' thrombosis risk and thromboprophylaxis for high-risk groups.

Keywords: Risk of venous thromboembolism, Khorana scale

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết khối tĩnh mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân ung thư. Tỷ lệ xuất hiện huyết khối tĩnh mạch chiếm khoảng 4-20% bệnh nhân trong quá trình điều trị.¹ Việc đánh giá nguy cơ huyết khối tĩnh mạch trên bệnh nhân ung thư mới chẩn đoán là cần thiết và nên được thực hiện thường quy. Với những bệnh nhân có nguy cơ cao huyết khối, việc sử dụng thuốc điều trị dự phòng sẽ làm giảm nguy cơ tử vong liên quan đến huyết khối trên bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên tại Việt Nam, vấn đề này chưa thực sự được quan tâm đúng mức.

U lympho ác tính là một trong những bệnh lý xếp vào nhóm có nguy cơ cao huyết khối tĩnh mạch. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cao nhất trong 1 tháng đầu tiên khi bệnh được chẩn đoán và nguy cơ này giảm dần theo thời gian.² Nguy cơ huyết khối liên quan đến khối lượng u, thêm vào đó việc bắt đầu điều trị hóa chất cũng là một tác nhân cộng dồn làm tăng thêm nguy cơ huyết khối. Một vài nghiên cứu cho thấy nguy cơ huyết khối tăng cao ở những bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin độ ác tính cao, giai đoạn III/IV, tổn thương tại thần kinh trung ương, điều trị anthracycline. Khorana và cộng sự đã nghiên cứu phát triển thang điểm Khorana dùng trong đánh giá nguy cơ huyết khối trên bệnh nhân ung thư trước điều trị

hóa chất dựa vào các yếu tố vị trí u, số lượng tiểu cầu, bạch cầu, hemoglobin, chỉ số BMI của người bệnh, cho thấy tỷ lệ xuất hiện huyết khối ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao là 7,1% so với nhóm nguy cơ trung bình là 1,8%, nguy cơ thấp là 0,8%. Tuy nhiên trong nghiên cứu này chỉ có 12,6% bệnh nhân là u lympho ác tính.³ Trong một đa phân tích từ 12 thử nghiệm lâm sàng tại Ý, kết quả cho thấy việc đánh giá nguy cơ huyết khối trên bệnh nhân u lympho ác tính ngoài việc dựa vào thang điểm Khorana còn dựa trên 1 số yếu tố khác đặc biệt là thể mô bệnh học.⁴

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

157 bệnh nhân u lympho ác tính mới được chẩn đoán và điều trị hóa chất toàn thân tại khoa nội hệ tạo huyết Bệnh viện K năm 2022. Tiêu chuẩn lựa chọn: Trên 18 tuổi; được chẩn đoán xác định u lympho Hodgkin hoặc không Hodgkin dựa vào mô bệnh học; chẩn đoán xác định bệnh và điều trị bằng hóa chất toàn thân đủ ít nhất 3 chu kỳ hóa chất theo phác đồ. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có rối loạn đông máu, chống chỉ định dùng thuốc chống đông.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả
- Cỡ mẫu: lấy toàn bộ bệnh nhân đảm bảo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1/2022 đến tháng 12/2022
- Thu thập số liệu dựa trên thông tin trong hồ sơ bệnh án lưu trữ
- Thông tin cần thu thập:
 - + Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu (tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, BMI, PS, thể mô bệnh học, thời gian diễn biến bệnh, kích thước u, vị trí tổn thương, các xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, LDH, acid uric, Beta 2

microglobulin, D-Dimer, bệnh kèm theo, phác đồ hóa trị được sử dụng).

+ Đánh giá nguy cơ huyết khối theo thang điểm Khorana.3

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Tiểu cầu $>350 \times 10^9 / l$	1
Bạch cầu $> 11 \times 10^9 / l$	1
Hemoglobin $<10 \text{ g/dl}$	1
BMI $>35 \text{ kg/m}^2$	1
Phân tầng nguy cơ	Điểm
Nguy cơ thấp	0-1
Nguy cơ trung bình	2
Nguy cơ cao	≥ 3

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê: mô tả (tần suất, trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị max, min).

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng xét duyệt đề tài thuộc chương trình hỗ trợ nghiên cứu và

công nghệ ung thư (VCART năm 2022) tại Viện Ung thư Quốc Gia với số quyết định 108/QĐ-VNC.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm (Số BN = 157)	Số BN	%
Giới		
Nam	74	47,1
Nữ	83	52,3
Tuổi	$53,96 \pm 16,34 (15-92)$	
<60	89	56,7
≥ 60	68	43,3
BMI (kg/m^2)	$21,06 \pm 2,63 (15,43-30,47)$	
≤ 23	122	77,7
>23	35	22,3
ECOG		
0	109	69,4
1	37	23,6
2	7	4,5
3	4	2,5
Giai đoạn		
1	24	15,3
2	52	33,1

3	38	24,2
4	43	27,4
Vị trí tổn thương		
Tại hạch	94	59,9
Ngoài hạch	63	40,1
Thể mô bệnh học		
Thể diễn tiến nhanh	127	80,9
Thể diễn tiến chậm	30	19,1
U lympho nguyên phát tại thần kinh trung ương	2	1,3
Thời gian diễn biến bệnh (tháng)		
≤2 tháng	101	64,3
>2 tháng	56	35,7
U bulky		
Không	124	79,0
Có	33	21,0
Tăng huyết áp		
Không	131	83,4
Có	26	16,6
LDH trước điều trị (ngưỡng 480 U/L)		
Bình thường	138	87,9
Tăng	19	12,1
Acid uric trước điều trị (ngưỡng 360 μmol/L với nữ, 420 μmol/L với nam)		
Bình thường	126	80,3
Tăng > ngưỡng giới hạn	31	19,7
Beta 2 microglobulin trước điều trị (ngưỡng 2,0 mg/l)		
Bình thường	40	25,5
Tăng	117	74,5
D-Dimer trước điều trị (ngưỡng 500 ng/ml)		
Bình thường	82	52,2
Tăng > ngưỡng giới hạn	75	47,8
Phác đồ hoá chất điều trị		
Có anthracycline	129	82,2
Không có anthracycline	28	17,8

Nhận xét:

- Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 53,96 tuổi thấp nhất 15 tuổi cao nhất 92 tuổi
 - PS=0 chiếm đa số 69,4%
 - Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch chiếm 40,1%

- Đa số bệnh nhân có thời gian diễn biến bệnh ≤ 2 tháng
 - Tỷ lệ bệnh nhân có U lớn chiếm 21%
 - Tỷ lệ bệnh nhân có tăng LDH, acid uric, B2M, D-Dimer lần lượt là 12,1%; 19,7%; 74,5%; 47,8%

- Tỷ lệ bệnh nhân dùng phác đồ hóa chất có anthracyclin chiếm 82,2%.

- Tỷ lệ bệnh nhân được dự phòng huyết khối trước điều trị chiếm 17,8%; chủ yếu sử

dụng rivaroxaban (12,7%).

3.2. Phân loại nguy cơ huyết khối tĩnh mạch theo thang điểm Khorana

Bảng 3.2: Phân loại nguy cơ huyết khối tĩnh mạch theo thang điểm Khorana

Phân loại nguy cơ	Số BN	%
Nguy cơ thấp	107	68,2
Nguy cơ trung bình	38	24,2
Nguy cơ cao	12	7,6

Nhận xét: hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu có nguy cơ thấp chiếm 68,2%; tỉ lệ bệnh nhân có nguy cơ trung bình chiếm 24,2%; nguy cơ cao 7,6%.

3.3. Sự thay đổi nguy cơ huyết khối theo thang điểm Khorana theo các chu kỳ điều trị hoá chất

Bảng 3.3. Tỷ lệ thay đổi phân loại nguy cơ theo Khorana theo các chu kỳ điều trị hoá chất

Phân loại Khorana n=157	Trước điều trị	Chu kỳ 1	Chu kỳ 2	Chu kỳ 3	Chu kỳ 4	Chu kỳ 5	Chu kỳ 6
	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)
Nguy cơ thấp	107 (68,2)	121 (77,1)	125 (79,6)	139 (88,5)	146 (93,0)	154 (98,1)	154 (98,1)
Nguy cơ trung bình	38 (24,2)	30 (19,1)	30 (19,1)	17 (10,8)	10 (6,4)	3 (1,9)	3 (1,9)
Nguy cơ cao	12 (7,6)	6 (3,8)	2 (1,3)	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ cao và trung bình giảm dần sau các chu kỳ điều trị hóa chất.

IV. BÀN LUẬN

Những hiểu biết mới nhất về các cơ chế phân tử trong những năm gần đây cho chúng ta một cái nhìn mới về huyết khối ở bệnh nhân ung thư – một nguyên nhân gây ra tử vong đứng thứ hai cũng như ảnh hưởng trên quá trình theo dõi lâu dài cho người bệnh. Nhận biết các yếu tố nguy cơ của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở người bệnh đóng vai trò quan trọng trong dự phòng và điều trị. Có rất nhiều yếu tố nguy cơ khác nhau đã được

đề cập cũng như có nhiều thang điểm để đánh giá bệnh nhân đã được phát triển để giúp ích cho các thầy thuốc có chiến lược xử trí nhanh, hiệu quả và giảm khả năng tái phát. Nhiều mô hình đánh giá nguy cơ được phát triển nhằm xác định bệnh nhân có nguy cơ cao của huyết khối do ung thư để đưa ra chiến lược điều trị tối ưu. Thang điểm nguy cơ Khorana là phương tiện phổ biến giúp đánh giá nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới ở bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất. Năm 2007, Khorana và cộng sự đã phân tích trên 4066 bệnh nhân ung thư được điều trị hóa chất ngoại trú để phát triển mô hình dự đoán nguy cơ huyết khối tĩnh mạch.

Mô hình này dựa trên các yếu tố vị trí u, số lượng tiểu cầu, bạch cầu, hemoglobin, chỉ số BMI của người bệnh. Kết quả cho thấy tỉ lệ xuất hiện huyết khối ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao là 7,1% so với nhóm nguy cơ trung bình là 1,8%, nguy cơ thấp là 0,8%, trong nghiên cứu này tỷ lệ u lympho chiếm 12,6%. Tỉ lệ huyết khối ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp Khorana=0 điểm là 0,3%; ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ trung bình Khorana=1-2 điểm là 2%; ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao Khorana ≥ 3 điểm chiếm 7,1% .³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu có nguy cơ thấp chiếm 68,2%; tỉ lệ bệnh nhân có nguy cơ trung bình chiếm 24,2%; nguy cơ cao 7,6%. Nghiên cứu của Nguyễn Nhật Mai và cộng sự (2015) cho thấy tỉ lệ huyết khối ở u lympho là 4,6%.⁴ Nghiên cứu của Đỗ Minh Hiền và cộng sự (2019) trên 90 bệnh nhân ung thư mắc huyết khối tĩnh mạch sâu cho thấy tỉ lệ huyết khối trên u lympho không Hodgkin là 3,3%, nguy cơ huyết khối cao, trung bình, thấp theo thang điểm Khorana tương ứng 21,7%, 60,9% và 17,4%.⁵ Tỉ lệ nguy cơ cao huyết khối theo Khorana cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi là do đối tượng nghiên cứu ngay từ đầu đã có huyết khối tĩnh mạch.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có nguy cơ huyết khối cao và trung bình theo thang điểm Khorana giảm dần sau các chu kì điều trị hóa chất: trước điều trị: 7,6%; 24,2%; chu kì 1: 19,1%; 3,8%; chu kì 2: 19,1%; 1,3%; chu kì 3: 10,8%; 0,6%; chu kì 4: 0,6%; 6,4%; chu kì 5:

0%; 1,9%; chu kì 6: 0%; 1,9%. Khối lượng u lớn ban đầu và việc bắt đầu điều trị hóa chất là các tác nhân cộng dồn làm tăng thêm nguy cơ huyết khối.⁶ Nghiên cứu của Mai Đức Thảo và cộng sự (2020) trên 354 bệnh nhân điều trị tại khoa hồi sức tích cực ghi nhận 44,7% người bệnh ung thư mắc huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới. Trong nghiên cứu này người bệnh có nguy cơ cao huyết khối đánh giá bằng thang điểm PADUA được điều trị dự phòng, kết quả cho thấy tỉ lệ mắc mới huyết khối là 13,4% thấp hơn so với không dự phòng là 43,7%, thời điểm xuất hiện huyết khối chủ yếu là 7 ngày đầu khi nhập viện.⁶ Phân tích từ 12 thử nghiệm lâm sàng tại Ý, các tác giả nhận định bên cạnh thang điểm Khorana nguy cơ huyết khối tăng cao hơn ở u lympho độ ác tính cao, giai đoạn III/IV, tổn thương thần kinh trung ương và có điều trị anthracycline.⁷ Nick và cộng sự cho rằng tiên lượng nguy cơ của thang điểm Khorana được cải thiện khi kết hợp với D-dimer và P-selectin hòa tan, P-selectin hòa tan liên quan đến tăng nguy cơ tái phát huyết khối do ung thư.⁸

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 157 trường hợp bệnh nhân u lympho ác tính mới được chẩn đoán và điều trị hoá chất toàn thân tại khoa nội hệ tạo huyết Bệnh viện K năm 2022, chúng tôi thấy theo thang điểm Khorana nguy cơ cao huyết khối chiếm 7,6%, nguy cơ huyết khối thay đổi qua các đợt điều trị hóa chất, tỉ lệ nguy cơ cao và trung bình giảm dần theo các đợt điều trị.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo, phòng kế hoạch tổng hợp, khoa Nội Hệ tạo huyết bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sud R, Khorana AA.** Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 4:S18-21. doi:10.1016/s0049-3848(09)70137-9
2. **Hohaus S, Tisi MC, Bartolomei F, et al.,.** Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J.* 2018;8:54.
3. **Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al.,.** Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;4902–4907.
4. **Nguyễn Nhật Mai.** Khảo sát đặc điểm huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới ở bệnh nhân ung thư tại bệnh viện Bạch Mai. 2015. Luận văn thạc sĩ y học – Đại học y Hà Nội
5. **Đỗ Minh Hiền.** Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư có huyết khối tĩnh mạch sâu các chi và kết quả điều trị. 2019. Luận văn thạc sĩ y học – Đại học y Hà Nội
6. **Stefen Hohaus, Maria Chiara Tisi, et al.** Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood cancer journal.* 2018; 8 (54).
7. **Mai Đức Thảo.** Nghiên cứu nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới lần đầu và hiệu quả dự phòng heparin trọng lượng phân tử thấp ở bệnh nhân hồi sức cấp cứu. 2020. Luận án tiến sĩ y học – Đại học y Hà Nội.
8. **Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, et al.,** Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Haemost.* 2017;117:1615–1621.
9. **Nick van Es, Martha Louzada, Marc Carrier ea.** Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study. *Thromb Res.* 2018;41-46.

ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ YẾU TỐ ĐÔNG MÁU VÀ KHÁNG ĐÔNG SINH LÝ TRONG QUÁ TRÌNH GHEP GAN TỪ NGƯỜI CHO SỐNG

Nguyễn Thị Vân Anh¹, Lý Tuấn Khải¹, Phạm Thị Thu Hằng¹,
Nguyễn Thị Thu Dung¹, Phạm Văn Tiệp¹, Vũ Thị Ngọc Lê¹,
Tùng Thị Thương Thương¹, Trần Thị Nga¹,
Lê Thị Thu Huyền¹, Hồ Xuân Trường¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm một số yếu tố đông máu và kháng đông sinh lý trong quá trình ghép gan từ người cho sống. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả ở 121 người bệnh được ghép gan từ người cho sống, tại Bệnh viện 108, từ tháng 1/2020 đến tháng 3/2023. Các xét nghiệm được khảo sát: số lượng tiểu cầu (SLTC), tỉ lệ prothrombin (PT%), tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế INR, tỉ số thromboplastin từng phần hoạt hóa (rAPTT), Fibrinogen, một số chất kháng đông sinh lý như Antithrombin III (ATIII), Protein S (PS), Protein C (PC) và yếu tố đông máu (VIII, V, VII). Kết quả xét nghiệm được thu thập ở các thời điểm: trước ghép, không gan, tái tưới máu và các thời điểm sau ghép gan. **Kết quả:** Trong quá trình ghép gan, các rối loạn cầm đông máu rõ rệt nhất được quan sát thấy là: giảm SLTC (95 G/L), rAPTT kéo dài (r: 3,52); tăng INR ($1,65 \pm 0,36$); giảm PT% ($55,9 \pm 15,9\%$) và fibrinogen ($1,64 \pm 0,51$ G/L); giảm ATIII (28%), PC (29,5%), PS (44,6%), yếu tố V (38,4%) và VII (23,7%). Theo dõi thêm một số thời điểm sau ghép, SLTC tiếp tục giảm ở các ngày sau ghép

và có xu hướng tăng dần từ ngày 4, ngày 5; rAPTT bình thường hóa ở ngày 1; PT% và INR đạt giá trị bình thường ở ngày 5; Fibrinogen vẫn trong giới hạn bình thường ở ngày 1, ngày 2 và giảm dần ở ngày 4, ngày 5. Nồng độ yếu tố VIII luôn tăng trong quá trình ghép gan và trở về giá trị bình thường ngay sau ghép. Nồng độ các yếu tố đông máu V, VII tăng dần và trở về giá trị bình thường ở ngày 4. Các chất kháng đông AT III, PS, PC tăng dần sau ghép. **Kết luận:** Theo dõi đầy đủ những thay đổi của hệ thống cầm đông máu đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá tình trạng rối loạn huyết động, nhằm sử dụng tối ưu các chế phẩm máu trong quá trình ghép gan từ người cho sống cũng như điều trị dự phòng huyết khối sau phẫu thuật.

Từ khóa: Yếu tố đông máu, kháng đông tự nhiên, ghép gan.

SUMMARY

THE CHARACTERISTICS OF SOME COAGULATION FACTORS AND NATURAL INHIBITORS OF COAGULATION DURING LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION

Objectives: To investigate the characteristics of some coagulation factors and natural inhibitors of coagulation during living donor liver transplantation. **Subjects and methods:** A retrospective study of 121 patients undergoing living donor liver transplantation at the 108 Hospital from January 2020 to March 2023. The

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Xuân Trường

SĐT: 0967830259

Email: truonghx1003@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

test results of hemostatic parameters including platelet count (PLT), prothrombin ratio (PT%), International Normalized Ratio (INR), activated partial thromboplastin time (rAPTT), Fibrinogen, natural inhibitors of coagulation (antithrombin III, protein C, protein S) and coagulation factors (VIII, V, VII). The results were collected intraoperatively in phases of transplantation: pre-transplant, anhepatic, reperfusion, and postoperative. **Results:** During liver transplantation, the most pronounced disorders among those observed are: thrombocytopenia (95 G/L), prolonged activated partial thromboplastin (r: 3.52) and INR (1.65 ± 0.36), decreased of prothrombin ratio ($55.9 \pm 15.9\%$), hypofibrinogenemia (1.64 ± 0.51 G/L), a reduction in both natural inhibitors of coagulation (antithrombin III: 28%, protein C: 29.5%, protein S: 44.6%) and coagulation factors (V: 38.4%; VII: 23.7%). Further monitoring after transplantation, platelet count decreased and trended to gradually increased from postoperative; rAPTT, prothrombin ratio, INR revealed physiological values on postoperative day 1, day 5, respectively; fibrinogen returned normal on day 1 and decreased on day 4. Factor VIII level always increase during liver transplantation and return to normal values immediately after transplantation. The coagulation factors level (V, VII) gradually increased and normalised on postoperative day 4. The inhibitors of coagulation gradually increased at post-transplantation. **Conclusions:** Thorough monitoring the alterations of some hemostatic parameters of patients during liver transplantation is crucial to assess the degree of hemodynamic disorders, as it enables the use of optimal blood products during living donor liver transplantation, as well as an adequate postoperative thromboprophylaxis.

Keywords: Coagulation factors, natural anticoagulants, liver transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan giữ một vai trò quan trọng trong cơ thể, nó tham gia vào nhiều chức năng sinh lý của cơ thể, trong đó có chức năng cầm đông máu. Vì vậy một khi có bệnh lý gan, tổn thương tế bào gan, các thành phần của hệ thống cầm đông máu bị thay đổi do giảm tổng hợp hầu hết các yếu tố đông máu và các chất kháng đông sinh lý. Những thay đổi này dẫn đến rối loạn cầm đông máu từ mức độ nhẹ đến nặng làm cho diễn biến của bệnh trở nên phức tạp hơn. Hiện nay, ghép gan được coi là biện pháp điều trị hiệu quả nhất đối với một số bệnh gan giai đoạn cuối. Ghép gan là phẫu thuật thay thế toàn bộ gan bệnh bằng một phần (từ người cho sống) hay toàn bộ gan lành (từ người cho chết não). Ghép gan từ người cho sống giúp giải quyết tức thời vấn đề khan hiếm tạng ghép.

Trong quá trình ghép gan, hầu hết người bệnh biểu hiện rối loạn đa yếu tố trong cân bằng cầm đông máu. Các rối loạn này thường do sự thiếu hụt của một hay nhiều yếu tố tham gia vào quá trình cầm đông máu, gây nên tình trạng giảm đông, đông máu rải rác trong lòng mạch, tiêu sợi huyết và đôi khi còn gặp tăng đông gây nhiều biến chứng có thể nguy hiểm đến tính mạng. Bên cạnh các xét nghiệm đông máu thường quy, các xét nghiệm kháng đông sinh lý cũng như yếu tố đông máu đã được ứng dụng hiệu quả và chỉ định trong phẫu thuật ghép gan nhằm theo dõi tình trạng rối loạn cầm đông máu, cải thiện khả năng kiểm soát chảy máu của người bệnh. Những rối loạn cầm đông máu ở người bệnh trong quá trình ghép rất phức tạp, nhưng việc nghiên cứu rối loạn cầm đông máu ở những người bệnh này còn chưa được

tiến hành một cách đầy đủ và hệ thống. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát đặc điểm một số yếu tố đông máu và kháng đông sinh lý trong quá trình ghép gan từ người cho sống tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2020 đến tháng 3/2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

121 người bệnh ghép gan từ người cho sống tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 1/2020 đến tháng 3/2023.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Người bệnh ghép gan từ người cho sống tuổi từ 18 đến 65.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Người bệnh có tiền sử dùng thuốc chống đông máu và chống tiêu sợi huyết trước mổ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu mô tả.

- Các chỉ số nghiên cứu:

+ Tuổi, giới, bệnh lý trước ghép.

+ Các xét nghiệm cầm đông máu (SLTC, rAPTT, PT%, INR, Fibrinogen), một số yếu

tố đông máu (V, VII, VIII), kháng đông sinh lý (ATIII, PS, PC) tại các thời điểm: trước ghép (ngay trước khi làm phẫu thuật ghép), không gan (gan bệnh đã được cắt), tái tưới máu sau 3 - 5 phút (máu đi vào gan ghép mới), ngay sau ghép (kết thúc phẫu thuật ghép gan), ngày 1 và ngày 4 sau ghép.

- Khoảng tham chiếu của các chỉ số nghiên cứu[1]:

✓ SLTC: 150 – 450 G/L

✓ PT%: 70 – 140 %

✓ INR: 0,8 – 1,2

✓ rAPTT: 0,85 – 1,25

✓ Fibrinogen: 2 – 4 g/L

✓ Yếu tố VIII, V, VII: 50 – 150%

✓ ATIII: 80 – 120%

✓ PC: 70 – 140%

✓ PS: 60 – 140%

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Huyết học, khoa Phẫu thuật gan mật tụy, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- Xử lý và phân tích số liệu: Các số liệu trên được xử lý trên chương trình SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=121)

Đặc điểm		Kết quả
Giới tính n (%)	Nam	104 (85,9%)
	Nữ	17 (14,1%)
Tuổi (Trung bình ± SD) (Thấp nhất - Cao nhất) (tuổi)		51,5 ± 10,6 (18 - 65)
Chỉ định ghép gan n (%)	Ung thư gan	43 (35,5%)
	Xơ gan mất bù	25 (20,7%)
	Suy gan cấp	34 (28,1%)
	Khác	19 (15,7%)

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm tỉ lệ chủ yếu là 104/121 (85,9%). Trong số các chỉ định ghép gan thì ung thư gan chiếm tỉ lệ lớn nhất (35,5%).

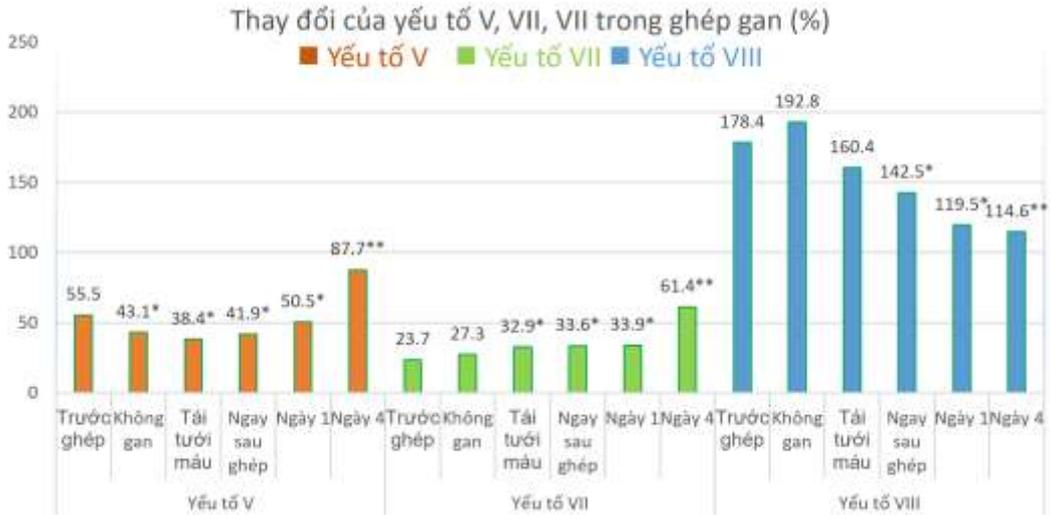
Bảng 2: Đặc điểm các xét nghiệm cầm đông máu cơ bản trong ghép gan (n=121)

Giai đoạn		Chỉ số	SLTC (G/L)	rAPTT	PT%	INR	Fib (g/L)
Trước ghép	Mean ± SD / Median (IQR)	95 (55; 157)	1,23 (1,07; 1,40)	56,6 ± 29,4	1,57 ± 0,53	2,18 ± 1,11	
	Min – Max	5 – 523	0,82 – 16,7	11 – 122	0,91 – 5,28	0,58 – 5,97	
Không gan	Mean ± SD / Median (IQR)	102 (65; 143)	1,28** (1,09; 1,55)	56,2 ± 22,3	1,60 ± 0,71**	1,82 ± 0,64**	
	Min – Max	24 – 435	0,86 – 16,7	11 – 139	0,85 – 5,52	0,66 – 3,65	
Tái tưới máu	Mean ± SD / Median (IQR)	102 (68; 144)	3,52** (1,92; 6,37)	55,9 ± 15,9	1,65 ± 0,36**	1,64 ± 0,51**	
	Min – Max	26 – 377	0,83 – 16,7	19 – 103	0,98 – 3,77	0,35 – 3,10	
Ngày sau ghép	Mean ± SD / Median (IQR)	86** (61; 134)	1,79** (1,49; 3,02)	58,8 ± 15,7	1,49 ± 0,37**	1,85 ± 0,49**	
	Min – Max	16 – 374	1,04 – 16,7	18 – 117	0,92 – 3,97	0,63 – 3,08	
Ngày 1	Mean ± SD / Median (IQR)	73** (45; 117)	1,25** (1,14; 1,43)	51,4 ± 13,7**	1,67 ± 0,46**	2,15 ± 0,63	
	Min – Max	18 – 329	0,92 – 6,13	11 – 90	1,08 – 5,52	0,66 – 4,05	
Ngày 2	Mean ± SD / Median (IQR)	65** (36; 101)	1,18 (1,06; 1,36)	56,6 ± 16,1**	1,57 ± 0,39**	2,16 ± 0,79**	
	Min – Max	14 – 332	0,81 – 7,32	19 – 103	0,98 – 3,77	1,02 – 4,96	
Ngày 3	Mean ± SD / Median (IQR)	58** (36; 94)	1,05** (0,99; 1,13)	65,7 ± 17,0**	1,38 ± 0,26**	2,14 ± 0,67	
	Min – Max	15 – 353	0,79 – 6,29	19 – 105	0,95 – 3,77	0,73 – 3,85	
Ngày 4	Mean ± SD / Median (IQR)	64** (41; 108)	0,99** (0,92; 1,06)	69,1 ± 14,6**	1,31 ± 0,21**	1,79 ± 0,59**	
	Min – Max	12 – 379	0,76 – 4,48	32 – 104	0,97 – 2,1	0,79 – 3,69	
Ngày 5	Mean ± SD / Median (IQR)	73** (52; 117)	0,94** (0,87; 0,99)	72,5 ± 14,9**	1,20 ± 0,19**	1,69 ± 0,62**	
	Min – Max	13 – 406	0,73 – 5,14	38 – 124	0,88 – 2,05	0,66 – 4,21	

* p so với trước ghép <0,05; ** p so với trước ghép <0,01

Nhận xét: SLTC đều giảm ở tất cả các giai đoạn trong ghép và có xu hướng tăng dần từ ngày 4, ngày 5 sau ghép. Giai đoạn không gan và tái tưới máu, thay đổi theo hướng giảm xảy ra trên tất cả các chỉ số PT%, INR, rAPTT, Fibrinogen. Sau phẫu

thuật, chỉ số rAPTT bình thường hóa ở ngày thứ nhất (p< 0,05); PT% và INR đạt giá trị bình thường ở ngày thứ 5 (p<0,01); Fibrinogen vẫn trong giới hạn bình thường ở ngày 1, ngày 2 (p<0,01) và giảm dần ở ngày 4, ngày 5.

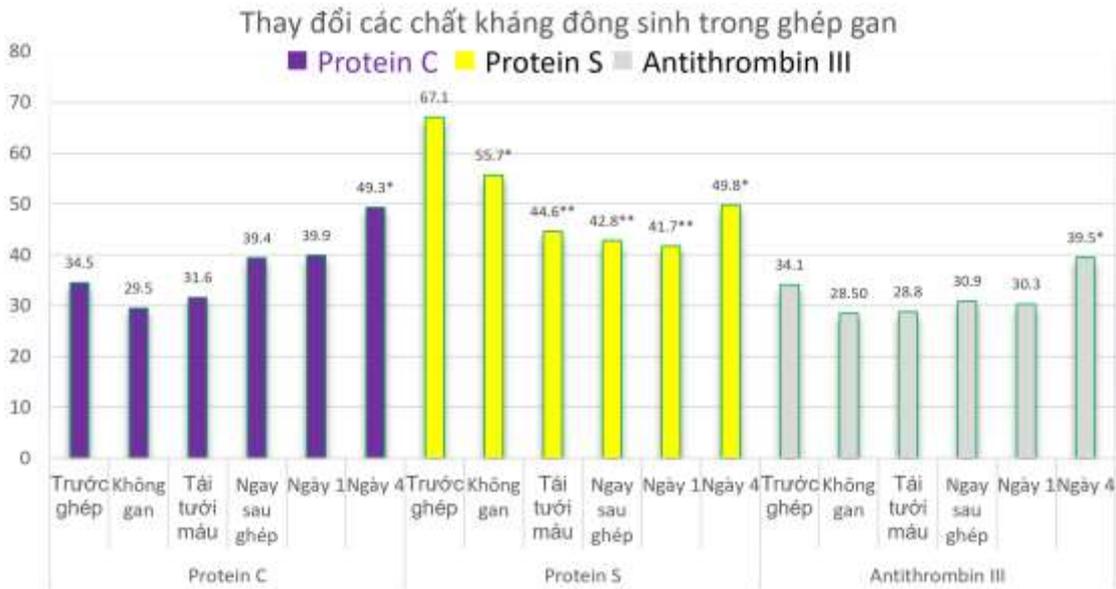


Biểu đồ 1. Đặc điểm một số yếu tố đông máu (n=121)

* p so với trước ghép <0,05; ** p so với trước ghép <0,01

Nhận xét: Nồng độ yếu tố VIII luôn tăng trong quá trình ghép gan và trở về giá trị bình thường ngay sau ghép. Yếu tố V và yếu tố VII giảm nặng nhất ở giai đoạn không gan và tái tưới máu, tăng lên ở giai đoạn ngay sau

ghép và trở về giá trị bình thường ở ngày 4 sau ghép. Có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê từ ngay sau ghép và thay đổi rõ nhất ở ngày 4 sau ghép ở yếu tố V, VII, VIII (p<0,01).



Biểu đồ 2. Xét nghiệm các chất kháng đông (n=121)

* p so với trước ghép <0,05; ** p so với trước ghép <0,01

Nhận xét: Xét nghiệm AT III, PC đều giảm ở tất cả các giai đoạn, giảm nhiều nhất ở giai đoạn trong ghép, tăng dần ở các ngày sau ghép. Xét nghiệm PS có giá trị bình thường trước ghép, giảm dần ở các giai đoạn trong ghép và tăng lên ở ngày 4 sau ghép (p<0,05).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 121 người bệnh, trong đó ghi nhận người bệnh nam chiếm chủ yếu với tỷ lệ 85,9% (Bảng 1). Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ nam giới cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Hashir A năm 2019 (71%) , gần tương tự so với tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của tác giả Li (86,6%) [2]. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $51,5 \pm 10,59$. Một số nghiên cứu cho thấy độ tuổi trung bình thấp hơn như nghiên cứu của tác giả Hashir A là 46,4 tuổi [3] hay tác giả Li (41,9) tuổi[2].

Đặc điểm các xét nghiệm cầm đông máu cơ bản trong ghép gan

Trong ghép gan, ở thời điểm không gan thì việc mất máu là không quá quan trọng vì các mạch máu thích hợp đã được kẹp kiểm soát trong phẫu thuật. Tuy nhiên, chảy máu vẫn có thể xảy ra khi có thay đổi trong hệ thống cầm đông máu [4]. Trong giai đoạn này khi mất đi vai trò tổng hợp hầu hết các yếu tố đông máu của gan và cho thấy được sự giảm đáng kể các yếu tố đông máu: Fibrinogen, II, VII, IX, X. Tái tưới máu là thời điểm mà các rối loạn về đông máu xảy ra trầm trọng nhất, sự bất thường xảy ra ở cả xét nghiệm PT%, INR, rAPTT, Fibrinogen và SLTC theo hướng giảm, điều này cũng phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu [5].

Ở giai đoạn ngay sau ghép, các xét nghiệm rAPTT, PT%, INR, Fibrinogen được cải thiện đáng kể. Đáng lưu ý nhất ngay sau

ghép, SLTC giảm thấp (86 G/L), kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lê Quang Thắng tại Bệnh viện Việt Đức [6]. Ngay sau ghép gan rối loạn đông máu thường gặp nhất là giảm SLTC, có thể do pha loãng máu, phản ứng miễn dịch, giảm sản xuất tiểu cầu hoặc cô lập tiểu cầu trong mảnh ghép sau khi tái tưới máu.

Sau ghép, các chỉ số cầm đông máu cơ bản được theo dõi từ ngày 1 đến ngày 4, kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng tiểu cầu tiếp tục giảm và có xu hướng tăng dần từ ngày 4 sau ghép. Nếu chức năng gan phục hồi thì vài ngày sau ghép SLTC sẽ bắt đầu tăng dần do nồng độ thrombopoietin tăng đáng kể vào ngày đầu tiên, sau đó sẽ tác động lên mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu ở tủy xương sau ngày thứ 3, và SLTC sẽ bắt đầu tăng lên ở ngày thứ 5, có thể đạt được giá trị bình thường ở ngày thứ 10-15[7]. Chỉ số rAPTT bình thường hóa ở ngày thứ nhất, Fibrinogen vẫn trong giới hạn bình thường ở ngày 1, ngày 2 và giảm dần ở ngày 4, ngày 5. Tỷ lệ protrombin (PT%) là một yếu tố quan trọng trong theo dõi và đánh giá chức năng gan sau ghép, PT% đạt giá trị bình thường ở ngày thứ 5 do gan ghép đã bắt đầu được cung cấp máu và hoạt động trở lại. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu của các tác giả khác [5].

Đặc điểm các xét nghiệm yếu tố và kháng đông sinh lý trong ghép gan

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các yếu tố đông máu V và VII ở giai đoạn trước ghép đều ở mức giảm (lần lượt:

55,5%; 23,7%), giảm nặng nhất ở giai đoạn không gan và tái tưới máu, do trong giai đoạn này khi mất đi vai trò tổng hợp hầu hết các yếu tố đông máu của gan. Một nghiên cứu trước đây đã quan sát được sự giảm đáng kể các yếu tố đông máu đặc biệt là các yếu tố đông máu do gan sản xuất như yếu tố VII [8]. Nồng độ yếu tố VIII luôn tăng trong quá trình ghép gan và trở về giá trị bình thường ngay sau ghép. Yếu tố V và yếu tố VII giảm nặng nhất ở giai đoạn không gan và tái tưới máu, tăng lên ở giai đoạn ngay sau ghép và trở về giá trị bình thường ở ngày 4 sau ghép có thể giải thích do sau ghép, mảnh gan được ghép bắt đầu hoạt động và tạo ra các yếu tố đông máu. Nghiên cứu của tác giả Stahl và cộng sự, thực hiện trên nhóm người bệnh được ghép gan toàn bộ từ người hiến chết não đã báo cáo rằng nồng độ của các yếu tố đông máu yếu tố II, yếu tố IX, yếu tố X, yếu tố XI, yếu tố XI trở lại giá trị bình thường vào ngày thứ nhất sau ghép, yếu tố V và yếu tố VII trở lại giá trị bình thường vào ngày thứ 3, trong khi yếu tố VIII cao hơn giá trị bình thường ở ngày thứ 3 [9].

Xét nghiệm kháng đông sinh lý (AT III, PC) đều giảm ở giai đoạn trước ghép (lần lượt: 34%; 34,5%) trong khi PS có giá trị bình thường ở giai đoạn này (67,1%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Akamatsu năm 2015. AT III, PC, PS giảm nhiều nhất ở giai đoạn trong ghép, tăng dần ở các ngày sau ghép. Tuy nhiên đến ngày 4 sau ghép, các xét nghiệm này vẫn chưa đạt giá trị bình thường. Nghiên cứu của tác giả Lukaszewski

hay nghiên cứu của tác giả Stahl [9] cũng cho kết quả tương tự. Trên thực tế, AT III và PC cần từ 7 đến 14 ngày để đạt giá trị bình thường.

Những biến đổi các xét nghiệm cầm đông máu cơ bản, yếu tố đông máu và kháng đông sinh lý trong nghiên cứu của chúng tôi có liên quan chặt chẽ tới việc sử dụng heparin và các chế phẩm máu được điều chỉnh theo kết quả xét nghiệm cầm đông máu ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế khi chưa theo dõi nhiều hơn các thời điểm sau ghép.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu khảo sát đặc điểm một số yếu tố đông máu và kháng đông sinh lý trong ghép gan từ người cho sống chúng tôi rút ra kết luận:

- Trong quá trình ghép gan, các rối loạn cầm đông máu rõ rệt nhất được quan sát thấy là giảm SLTC, kéo dài rAPTT, tăng INR, giảm PT% và fibrinogen. Sau ghép, SLTC tiếp tục giảm và xu hướng tăng dần từ ngày 4, ngày 5; rAPTT bình thường hóa ở ngày 1; PT% và INR đạt giá trị bình thường ở ngày 5; Fibrinogen vẫn trong giới hạn bình thường ở ngày 1, ngày 2 và giảm dần ở ngày 4, ngày 5.

- Nồng độ yếu tố VIII luôn tăng trong quá trình ghép gan và trở về giá trị bình thường ngay sau ghép. Yếu tố V và yếu tố VII giảm nặng nhất ở giai đoạn không gan và tái tưới máu, tăng lên ở giai đoạn ngay sau ghép và trở về giá trị bình thường ở ngày 4 sau ghép.

- Các chất kháng đông sinh lý đều giảm ở các giai đoạn trong ghép và tăng dần sau ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. 2022: Nhà xuất bản Y học.
2. **Li, L., et al.**, Immediate Postoperative Low Platelet Counts After Living Donor Liver Transplantation Predict Early Allograft Dysfunction. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(34): p. e1373.
3. **Hashir, A., et al.**, Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant. *Indian J Anaesth*, 2019. 63(1): p. 21-25.
4. **Kang, Y.G., et al.**, Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*, 1985. 64(9): p. 888-96.
5. **Bansal, S., et al.**, An Observational Study of Hemostatic Profile during Different Stages of Liver Transplant Surgery Using Laboratory-Based Tests and Thromboelastography. *Anesth Essays Res*, 2021. 15(2): p. 194-201.
6. **Lê Quang Thắng, Nguyễn Quang Nghĩa, Ninh Việt Khải, Trần Minh Tuấn, Trần Hà Phương và cs.**, Đánh giá kết quả sớm sau phẫu thuật ghép gan tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức giai đoạn 2016 - 2021. . *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2023(523): p. 17-21.
7. **Senzolo, M., et al.**, New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(48): p. 7725-36.
8. **Novaković-Anucin, S., et al.**, Laboratory monitoring of the haemostatic system changes during orthotopic liver transplantation. *Srp Arh Celok Lek*, 2013. 141(9-10): p. 608-14.
9. **Stahl, R.L., et al.**, A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1990. 12(3 Pt 1): p. 553-8.

BẤT THƯỜNG ĐÔNG MÁU Ở BỆNH NHÂN GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2021-2022

Nguyễn Bá Khanh¹, Võ Thị Thanh Bình¹, Đỗ Thị Thuý¹,
Trần Thị Hồng¹, Đào Phan Thu Hường¹, Nguyễn Thị Nhài¹,
Hoàng Thị Thanh¹, Nguyễn Thị Minh Tâm¹

TÓM TẮT.

Ghép tế bào gốc là phương pháp điều trị hiệu quả cho nhiều nhóm bệnh tạo máu, một trong những biến chứng có thể gặp là bất thường liên quan đến đông máu. **Mục tiêu:** Mô tả một số bất thường đông máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương giai đoạn 2021-2022; **Đối tượng:** 58 bệnh nhân được ghép tế bào gốc tự thân (19 ca) và đồng loài (39 ca). **Phương pháp:** mô tả loạt ca bệnh, chọn mẫu toàn bộ. **Kết quả:** Bất thường đông máu thường xuất hiện vào tuần thứ 1 và tuần thứ 2 sau ghép; tỷ lệ gặp PT-INR >1,25 sau ghép là 61,2%, thời gian xuất hiện trung vị là 10 ngày (4-50 ngày) và phục hồi sau trung vị 7 ngày (2-63 ngày); yếu tố đông máu rối loạn nhiều nhất là yếu tố VII (định lượng trung bình $31,1 \pm 11,4\%$), yếu tố X (định lượng trung bình $53,2 \pm 13\%$) còn các yếu tố khác ít bị ảnh hưởng; yếu tố liên quan đến tăng tỷ lệ xuất hiện bất thường đông máu gồm: ghép đồng loài, liều busulfan 12,8 mg/kg tương ứng thời gian dùng phenytoin 7 ngày, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc tạo máu ở

những nhóm sử dụng busulfan có thể ảnh hưởng đến diễn biến đông máu của một số nhóm bệnh nhân, cần có phương án theo dõi và dự phòng phù hợp với các đối tượng nguy cơ cao.

SUMMARY

COAGULATION ABNORMALITIES IN PATIENTS UNDERGOING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2021-2022

Stem cell transplantation is an effective treatment for many hematological diseases. Coagulation related disorder is a possible complication that may happen during transplantation. **Objective:** To describe some coagulation abnormalities in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation at National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2021-2022. **Subjects:** 58 transplanted patients including 19 autologous and 39 allogeneic cases. **Methods:** Case series descriptive study, total population sampling. **Results:** Coagulation abnormalities commonly occurred in the first and second week after transplantation; the rate patients with PT-INR > 1,25 was 61.2%, median time to event was 10 days (4-50 days) and recovered after a median of 7 days (2-63 days); the most common abnormal coagulation factors were Factor VII (medium

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bá Khanh
SĐT: 0986933755

Email: khanghhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

level $31.1 \pm 11.4\%$) and Factor X (medium level $53.2 \pm 13\%$), other factors were not significantly involved; factors related to higher risk of coagulation abnormalities included: allogeneic transplant, busulfan dose of 12.8mg/kg with phenitoin used for 7 days, parenteral nutrition.

Conclusion: Hematopoietic stem cell transplantation with busulfan may affect coagulation status in some patient groups, a proper solution for monitoring and prophylaxis is needed for high risk cases.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc là phương pháp điều trị hiện đại, hiệu quả cho nhiều nhóm bệnh máu lành tính cũng như ác tính. Trong ghép tế bào gốc đồng loài hoặc tự thân có thể gặp nhiều biến chứng khác nhau, một trong số đó là các biến chứng liên quan đến đông máu, cụ thể hơn là thiếu hụt các yếu tố phụ thuộc vitamin K. Một số nghiên cứu nhận thấy biến chứng này có thể xuất hiện ở nhiều nhóm đối tượng khác nhau, nhưng thường gặp hơn ở những nhóm đối tượng bệnh nhân được sử dụng busulfan trong quá trình điều kiện hóa [1]. Cơ chế dẫn đến rối loạn đông máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc sử dụng busulfan trong điều kiện hóa có thể trực tiếp hoặc gián tiếp. Cơ chế trực tiếp thường do busulfan có tác dụng làm tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa, dẫn đến bệnh nhân rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy và giảm hấp thu các chất dinh dưỡng, đặc biệt là các vitamin thiết yếu như vitamin K. Cơ chế gián tiếp liên quan đến thuốc dự phòng tổn thương thần kinh trung ương, co giật trong các phác đồ có busulfan. Trên thực tế, trong quá trình triển khai ghép tế bào gốc tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, chúng tôi gặp nhiều trường hợp có bất thường liên quan đến các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K và phải có các xử trí

liên quan. Bước đầu tìm hiểu tình trạng này trên các nhóm bệnh nhân ghép sử dụng busulfan của Viện có ý nghĩa rất quan trọng giúp đưa ra phương án dự phòng và theo dõi đảm bảo thành công cho ghép.

Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Mô tả một số bất thường đông máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu 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

58 bệnh nhân ghép tế bào gốc tự thân hoặc đồng loài sử dụng phác đồ điều kiện hóa có busulfan, bao gồm 19 ca tự thân và 39 ca đồng loài. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có rối loạn đông máu khác đi kèm trong quá trình điều trị đã được chẩn đoán và điều trị (đông máu rải rác trong lòng mạch, tắc tĩnh mạch xoang gan).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

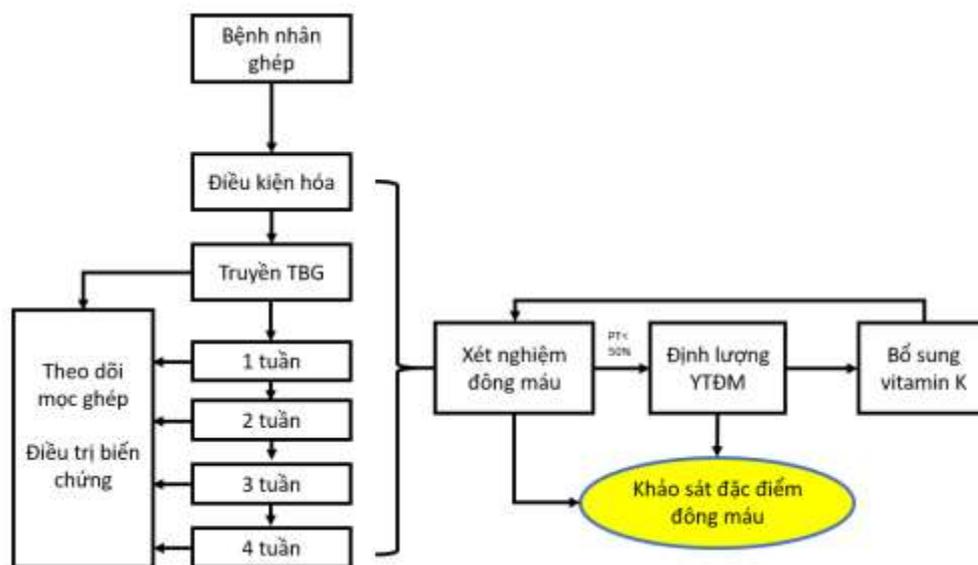
Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ tháng 01/2021- tháng 12/2022 tại Khoa Ghép tế bào gốc, Viện Huyết học-Truyền máu TW. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu loạt ca bệnh, phương pháp chọn mẫu: toàn bộ.

Các chỉ số nghiên cứu: Đặc điểm bệnh nhân (chẩn đoán, tuổi, giới, hình thức ghép, phác đồ ghép), chỉ số đông máu (PT-INR, PT%, Fibrinogen, rAPTT, nồng độ các yếu tố đông máu II, VII, IX, X, protein S, protein C), các biến chứng sau ghép, can thiệp (đinh dưỡng tĩnh mạch).

Các quy trình áp dụng trong nghiên cứu và vật liệu nghiên cứu: Quy trình tuyển chọn, ghép tế bào gốc và chăm sóc sau ghép tại khoa Ghép tế bào gốc, quy trình xét nghiệm đông máu, định lượng các yếu tố đông máu hệ thống ACL-TOP 750 tại khoa Đông máu, Viện Huyết học – Truyền máu TW.

Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu: Chẩn đoán thiếu hụt yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K khi: có bất thường PT (PT% < 70%) và/hoặc APTT (rAPTT > 1,25); kháng đông nội/ngoại sinh âm tính; định lượng yếu tố II, VII, IX, X, protein S, C giảm

so với giá trị chuẩn, các yếu tố đông máu khác bình thường. Chẩn đoán loại trừ đông máu rải rác trong lòng mạch: theo tiêu chuẩn ISTH 2001 [2],[3], chẩn đoán loại trừ tắc tĩnh mạch xoang gan VOD/SOS theo tiêu chuẩn EBMT 2016 [4].



Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

Thu thập và xử lý số liệu trên phần mềm MS Excel 2013, SPSS 20.0; thống kê các tần suất, tỷ lệ %, giá trị trung bình; sử dụng các test thống kê kiểm định bằng t-test, χ^2 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Chẩn đoán	n	Tỷ lệ %
Tổng số	58	100
Lơ xê mi cấp	36	62,1
Tăng sinh tủy/Rối loạn sinh tủy	3	5,2
U lympho Hodgkin	7	12,1
U lympho không Hodgkin	12	20,6
Tuổi		
$\bar{X} \pm SD$ (min-max)	32,4 ± 10,1 (10-55)	
Giới		
Nam	36	62,1
Nữ	22	37,9

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân lơ xê mi cấp trong nhóm nghiên cứu chiếm tỷ trọng cao nhất 62,1%, nam giới chiếm 62,1%

Bảng 3.2. Đặc điểm ghép của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Tổng số bệnh nhân		58	100%
Hình thức ghép	Ghép đồng loài	39	67,2
	Hòa hợp hoàn toàn	18	31,0
	Haplotype	21	36,2
	Ghép tự thân	19	32,8
Các loại phác đồ ghép	Bu+Cy+Cypost	20	34,5
	Bu+Cy	17	29,3
	Bu+Cy+Eto	13	22,4
	Gem+Bu+Mel	7	12,1
	Bu+Flu	1	1,7
Liều Busulfan/Số ngày phenytoin	12,8 mg/kg (7 ngày phenytoin)	46	79,3
	9,6 mg/kg (6 ngày phenytoin)	12	20,7

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài là 67,2%, trong đó ghép hòa hợp hoàn toàn 31%, ghép haplotype 36,2%; Phác đồ thường gặp nhất là phác đồ diệt tủy kết hợp busulfan và cyclophosphamide, liều busulfan 12,8 mg/kg (bệnh nhân dự phòng phenytoin 7 ngày) chiếm 79,3%.

Bảng 3.3. Đặc điểm biến chứng sau ghép

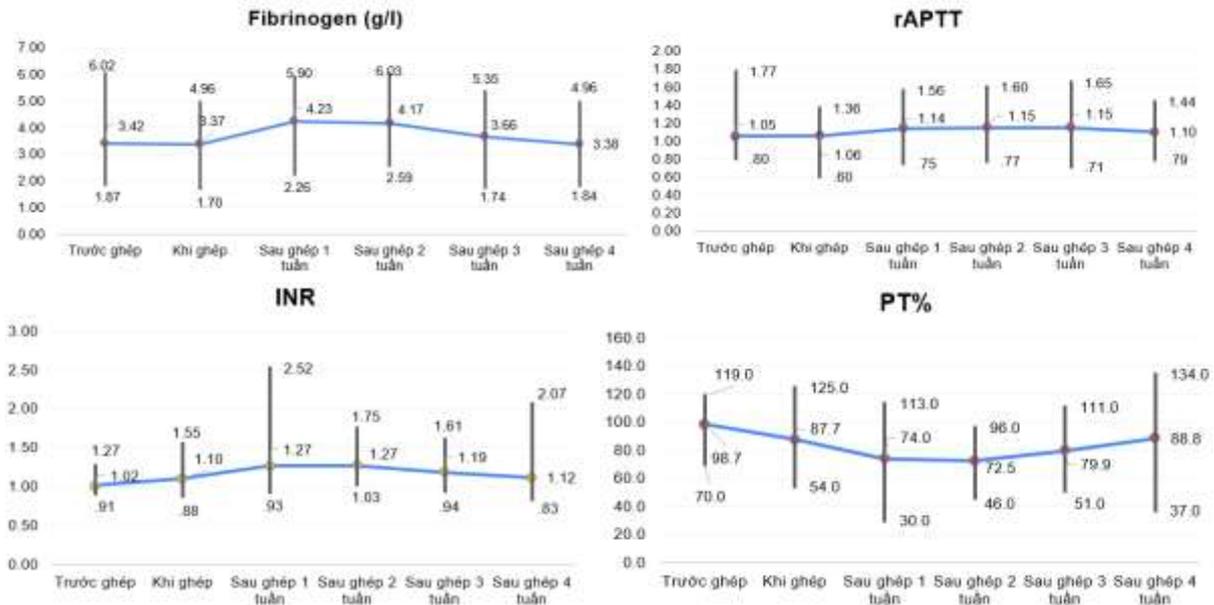
Đặc điểm	n	Tỷ lệ %
Tiêu chảy kéo dài	42	72,4
Dinh dưỡng qua tĩnh mạch hoàn toàn	23	39,7
Tổn thương gan	21	36,2
Bệnh ghép chống chủ gan	3	5,2
Bệnh ghép chống chủ đường tiêu hóa	2	3,4
	Trung vị	Min-max
Thời gian nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn (ngày)	11	1-38

Nhận xét: biến chứng sau ghép thường gặp liên quan đến đường tiêu hóa là tiêu chảy kéo dài (72,4%), có 39,7% bệnh nhân phải sử dụng dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch, thời gian nuôi dưỡng trung vị là 11 ngày.

Bảng 3.4. Đặc điểm rối loạn đông máu trên bệnh nhân nghiên cứu

Thông số	n	Tỷ lệ %
Tổng số	58	100%
INR kéo dài >1,25 (PT <70%)	39	61,2
PT-INR bình thường	19	32,8
	Trung vị	Min-Max
Thời gian xuất hiện INR bất thường (ngày)	10	4-50
Thời gian INR về bình thường (ngày)	7	2-63

Nhận xét: Chỉ số PT-INR kéo dài so với bình thường gặp ở 61,2% số trường hợp, trung vị là 10 ngày, tối đa là 50 ngày, thời gian PT-INR phục hồi về bình thường trung vị là 7 ngày, tối đa là 63 ngày.



Biểu đồ 3.1. Diễn biến của các chỉ số đông máu trước và sau ghép (n=58) (trung bình, tối đa, tối thiểu)

Nhận xét: Các chỉ số đông máu huyết tương trung bình của bệnh nhân có xu hướng bất thường vào giai đoạn tuần thứ 1 và tuần thứ 2 sau ghép, sau đó ổn định dần và quay về bình thường vào tuần thứ 4 sau ghép.

Bảng 3.5. Đặc điểm thiếu hụt yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K mức độ nhiều

Thông số	n	Tỷ lệ %
Trường hợp PT < 50%	12	20,7
Giá trị trung bình (%) $\bar{X} \pm SD$		Min-Max
Yếu tố II	74,9 ± 16,5	57,5-116,4
Yếu tố VII	31,1 ± 11,4	20,5-50,0
Yếu tố IX	89,9 ± 15,4	70,1-111,8
Yếu tố X	53,2 ± 13	28,1-72,1
Protein C	58,3 ± 6,3	51,0-64,0
Protein S	82,6 ± 22,7	62,3-112,4

Nhận xét: Có 12 trường hợp gặp chỉ số PT% < 50% và được định lượng các yếu tố đông máu, yếu tố VII và X có mức độ bất thường nặng nhất với hoạt độ trung bình 31,1% và 53,2%, các yếu tố khác ít biến đổi.

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa thiếu hụt yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K và một số yếu tố

Yếu tố	Đặc điểm	Bất thường đông máu		OR	p
		Có	Không		
Kiểu ghép	Đồng loài	30	9	3,7	0,037
	Tự thân	9	10		
Giới tính bệnh nhân	Nam	24	12	0,93	0,57
	Nữ	15	7		

Liều Busulfan	12,8 mg/kg	35	11	6,4	0,012
	9,6 mg/kg	4	8		
Tiêu chảy kéo dài	Có	26	16	0,375	0,217
	Không	13	3		
Dinh dưỡng đường tĩnh mạch	Có	20	3	5,61	0,011
	Không	19	16		
Tổn thương gan	Có	14	7	0,96	0,584
	Không	25	12		

Nhận xét: Một số yếu tố liên quan đến tăng bất thường đông máu sau ghép có ý nghĩa thống kê gồm: ghép đồng loài, liều busulfan, thời gian dùng phenytoin, sử dụng dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều thuộc nhóm bệnh ác tính (bảng 3.1). Đây là những nhóm bệnh thường sử dụng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy với sự có mặt của busulfan. Liều busulfan phổ biến là liều 12,8 mg/kg (chia 4 ngày) chiếm 79,3%, tương ứng là mức sử dụng phenytoin dự phòng kéo dài 7 ngày (bảng 3.2). Biến chứng thường gặp sau ghép trong nhóm nghiên cứu là tiêu chảy kéo dài chiếm 72,4% và có 39,7% số bệnh nhân phải nuôi dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch (bảng 3.3).

Chúng tôi nhận thấy các bất thường về chỉ số đông máu vào giai đoạn tuần thứ 1 và tuần thứ 2 sau ghép (biểu đồ 3.1). Theo đó, trong giai đoạn này, chỉ số fibrinogen, rAPTT, INR có xu hướng tăng lên và PT% có xu hướng giảm xuống (biểu đồ 3.1). Có một số trường hợp các chỉ số có biến động rất lớn so với giá trị ngưỡng tham chiếu như INR >2,5, PT <30% (biểu đồ 3.1). Nghiên

cứu của chúng tôi thấy rằng có 61,2% số trường hợp có bất thường chỉ số INR, với thời gian xuất hiện trung vị là 10 ngày (4-50 ngày) (bảng 3.4). Trong số đó, có 12 ca (20,7%) gặp chỉ số PT rối loạn sâu hơn (PT% <50%) và chúng tôi đã tiến hành định lượng các yếu tố đông máu để tìm nguyên nhân (bảng 3.5). Kết quả cho thấy có sự thiếu hụt một số yếu tố phụ thuộc vitamin K ở nhóm này, trong đó rõ ràng nhất là yếu tố VII (31,1 ± 11,4%), yếu tố X (53,2 ± 13%), các yếu tố đông máu khác ít biến động hơn (bảng 3.5).

Khi bước đầu phân tích một số yếu tố liên quan ở nhóm nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài, liều busulfan cao, thời gian dùng phenytoin dài hơn có liên quan với tăng tỷ lệ gặp bất thường đông máu có ý nghĩa thống kê (bảng 3.6). Rối loạn đông máu nói chung, trong đó thiếu hụt yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K đã được ghi nhận ở một số báo cáo trên thế giới. Một trong những nguyên nhân liên quan đến tình trạng này là các thuốc dự phòng tổn thương thần kinh trung ương khi điều kiện hóa. Theo báo cáo của Barron và cs (2006), tình trạng thiếu hụt vitamin K ở bệnh nhân ghép tế bào gốc gặp 31%, với nguyên nhân phổ biến liên quan đến hóa chất và sử

dụng phenytoin dự phòng [1]. Báo cáo của Keith và cs (1979) ở những người mẹ mang thai sử dụng các thuốc chống co giật như phenytoin có thể dẫn đến nguy cơ thiếu hụt vitamin K ở trẻ sơ sinh [5]. Nguyên nhân là do các thuốc này có thể gây phản ứng oxy hóa và phân hủy vitamin K cũng như một số vitamin tan trong dầu khác như vitamin D [5].

Về yếu tố tổn thương đường tiêu hóa, nếu người bệnh chỉ có tiêu chảy kéo dài chung thì chưa thấy sự ảnh hưởng rõ ràng nhưng tổn thương nặng dẫn đến phải nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch sẽ tác động có ý nghĩa thống kê đối với tình trạng đông máu (bảng 3.6). Các rối loạn về tiêu hóa và hệ quả là nuôi dưỡng đường tĩnh mạch có mối liên quan nhất định với tình trạng thiếu hụt vitamin K. Báo cáo của Carlin và cs (1991) về thiếu hụt vitamin K ở những trường hợp nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch trong ghép cũng ủng hộ quan điểm này [6]. Các dung dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch thường chỉ chứa các acid amin, glucose, lipid và một số chất điện giải thiết yếu. Theo Brassler (1999), khi nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch trên 5 ngày, một số thành phần vi lượng quan trọng bao hàm các loại vitamin thường thiếu hụt và đòi hỏi phải có bổ sung phù hợp [7].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 58 trường hợp bệnh nhân ghép tế bào gốc tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương năm 2021-2022 cho một số kết quả như sau:

- Bất thường đông máu thường xuất hiện vào tuần thứ 1 và tuần thứ 2 sau ghép, tỷ lệ gặp bất thường với PT-INR sau ghép là 61,2%, thời gian xuất hiện trung vị là 10 ngày (4-50 ngày) và phục hồi sau trung vị 7 ngày (2-63 ngày)

- Yếu tố đông máu rối loạn nhiều nhất là yếu tố VII (định lượng trung bình $31,1 \pm 11,4\%$), yếu tố X (định lượng trung bình $53,2 \pm 13\%$) còn các yếu tố khác ít bị ảnh hưởng.

- Yếu tố liên quan đến tăng tỷ lệ xuất hiện bất thường đông máu gồm: ghép đồng loài, liều busulfan 12,8 mg/kg tương ứng thời gian dùng phenytoin 7 ngày, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục tìm hiểu bất thường đông máu ở các nhóm bệnh nhân khác, các hình thức ghép khác để có khuyến cáo đầy đủ hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barron M A, Doyle J and Zlotkin S** (2006). Vitamin K deficiency in children pre-bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 37, 151-4.
2. **Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al.** (2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation on behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 86, 1327-30.

3. **Bakhtiari K, Meijers J, De Jonge E, et al.** (2004). Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 43, 2416–21.
4. **Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al.** (2016). Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 51, 906–12.
5. **Keith D A and Gallop P M** (1979). Phenytoin, hemorrhage, skeletal defects and vitamin K in the newborn. *Med Hypotheses.* 5, 1347-51.
6. **Alexandra Carlin and W. Allan Walker** (1991). Rapid Development of Vitamin K Deficiency in an Adolescent Boy Receiving Total Parenteral Nutrition following Bone Marrow Transplantation. *Nutrition Reviews.* 49, 179–83.
7. **Bässler K H** (1990). Significance of vitamins in parenteral nutrition. *Infusionstherapie.* 17, 19-23.

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH LÝ HUYẾT SẮC TỐ TẠI TRUNG TÂM XÉT NGHIỆM HỆ THỐNG Y TẾ MEDLATEC 2022-2023

Đinh Thanh Hằng¹, Nguyễn Công Đăng¹,
Trần Thị Hồng Hà¹, Trịnh Thị Quế¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát tình hình sàng lọc bệnh lý huyết sắc tố (HST) tại hệ thống y tế MEDLATEC cũng như đặc điểm một số xét nghiệm khác trên người bệnh và người mang gen bệnh lý HST.

Đối tượng: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 18708 trường hợp nghi ngờ mắc bệnh hoặc mang gen thalassemia được xét nghiệm (XN) điện di huyết sắc tố (ĐDHST) trên hệ thống điện di mao quản Sebia Capillars 3 Tera và/hoặc XN đột biến thalassemia tại Trung tâm xét nghiệm hệ thống y tế Medlatec từ 01/01/2022 đến 31/12/2023.

Kết quả: Trên 17785 trường hợp XN ĐDHST, 33,9% có kết quả bất thường (13,3% nghi ngờ mang gen/ mắc β thalassemia, 9,97% HbE, 3,99% α thalassemia, 5,74% nghi ngờ mang gen α thalassemia, 0,9% có HbCs đơn độc). 1183 trường hợp được XN đột biến thalassemia, 45,73% phát hiện đột biến, đột biến gen α globin được phát hiện nhiều nhất (31,11%), tiếp theo là đột biến HbE (8,03%), các đột biến gen β globin khác (6,08% trường hợp),

có 0,42% phát hiện có kết hợp đột biến gen α và β globin. Trong 260 trường hợp được XN đồng thời ĐDHST và đột biến gen, các kết quả cho thấy kết quả ĐDHST và kết quả XN đột biến gen có mức độ tương đồng cao, đặc biệt các nhóm HbE, α thalassemia thể HbH + HbCs, β thalassemia và HbCs có kết quả tương đồng 100%, với nhóm có kết quả ĐDHST bình thường có 44,44% phát hiện đột biến gen α , 5 trường hợp HbA2 giảm đơn độc: chỉ 1 trường hợp mang gen α Thalassemia, 4 trường hợp còn lại không phát hiện bất thường (tất cả đều giảm sắt huyết thanh và ferritin). Có 174 trường hợp XN đồng thời tổng phân tích tế bào máu kèm bilan sắt, ĐDHST và đột biến thalassemia, các nhóm với kiểu gen $--/\alpha$, $--/\alpha^{HbCs}$, β - Trait, $\beta^+\beta^E$, $\alpha\alpha/\alpha^{HbCs}$, $--/\alpha + \beta\beta^E$ đều có Hb trung bình giảm, các đối tượng mang gen thalassemia hầu hết đều có $MCV < 80$ fL, tuy nhiên vẫn có một tỉ lệ có MCV trong khoảng 80 - 85fL, tất cả đối tượng có đột biến gen đều có $MCH < 28$ pg, tình trạng thiếu sắt chủ yếu gặp ở nhóm đối tượng không phát hiện đột biến và nhóm α -Trait tỷ lệ này là 11,6% và 4,7%.

Kết luận: sử dụng kiểu hình ĐDHST bất thường có thể dự đoán kiểu gen của người mang gen/ người bệnh Thalassemia. Tuy nhiên, kết quả ĐDHST bình thường không loại trừ được các trường hợp mất 1 hoặc 2 gen α globin. Các chỉ số dòng hồng cầu Hb, MCV, MCH và RDW là những chỉ số có ý nghĩa trong sàng lọc Thalassemia.

Từ khóa: Thalassemia, sàng lọc, điện di huyết sắc tố.

¹Trung tâm Xét nghiệm - Hệ thống Y tế MEDLATEC

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Thanh Hằng
SĐT: 0988571228

Email: dinhhang779@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

SUMMARY**RESULTS OF HEMOGLOBINOPATHY EVALUATION TESTS IN PATIENTS AND CARRIERS AT MEDLATEC HEALTHCARE SYSTEM, 2022-2023**

Abstract: The objective of this study was to assess the current status of hemoglobinopathy screening within the MEDLATEC healthcare system, as well as the characteristics of other related tests in patients and carriers.

Method: The study was conducted as a cross-sectional descriptive analysis on 18.708 individuals suspected of having hemoglobin disorders or carrying thalassemia-related gene mutations. These individuals were tested with either hemoglobin electrophoresis (capillary electrophoresis method on Sebia Capillarys 3 Tera instrument) and/or thalassemia mutation at Medlatec center laboratory between January 1, 2022 and December 31, 2023.

Results: Hemoglobin electrophoresis: among 17.785 cases tested using hemoglobin electrophoresis, 33.9% showed abnormal results (13.3% suspected β -thalassemia carriers or patients, 9.97% HbE, 3.99% α -thalassemia, 5.74% suspected carriers of α -thalassemia, 0.9% HbCs). Thalassemia mutation testing: 1.183 cases tested for thalassemia mutations, 45.73% were found to have mutation, α -globin mutation is the most common (found in 31.11% of cases), followed by HbE mutations (8.03%), and other β -globin gene mutations (6.08%), additionally, 0.42% of cases had combined α and β globin mutations. Concordance between hemoglobin electrophoresis and genetic testing: in 260 cases where both hemoglobin electrophoresis and genetic testing were performed simultaneously, results showed high concordance, notably the following groups had 100% concordance: HbE carriers, α -thalassemia (HbH + HbCs), β -thalassemia, HbCs carriers, in group with normal

hemoglobin electrophoresis: 44.44% of case were found to have α -globin mutation, in 5 cases with isolated low HbA₂: only 1 case is α thalassemia carrier (4 others were found with no mutation and low serum iron, ferritin). Comprehensive Blood Cell Analysis and Iron Profile: in 174 cases tested for CBC, iron profile, and thalassemia mutations, most thalassemia carriers exhibited decreased MCV (<80 fL), however, a proportion still had MCV values between 80 fL and 85 fL, all individuals with gene mutations had low MCH (<28 pg), iron deficiency was predominantly observed in the group without detected mutations and α -Trait.

Conclusion: Abnormal hemoglobin electrophoresis pattern can be use to predict the genotype of thalassemia carriers. However, in cases with normal hematological results, the loss of 1 or 2 α -globin genes can not be excluded. Red blood cell indices such as Hb, MCV, MCH, and RDW are useful indicators in the screening of Thalassemia.

Keywords: Thalassemia, Screening, Hemoglobin electrophoresis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý huyết sắc tố (HST) là bệnh di truyền thường gặp nhất trên thế giới. Ước tính có 7% dân số thế giới mang gen bệnh, 300.000 – 500.000 trẻ em mang bệnh HST thể nặng sinh ra mỗi năm [1]. Sàng lọc bệnh lý HST là biện pháp phòng bệnh có hiệu quả và đã được áp dụng tại nhiều quốc gia. Nguyên tắc sàng lọc người mang gen là sử dụng những xét nghiệm (XN) đơn giản, dễ thực hiện, chi phí thấp để thu hẹp đối tượng và cuối cùng là XN đặc hiệu nhằm chẩn đoán xác định. Để việc sàng lọc đạt hiệu quả, chính xác, giảm thiểu chi phí, thực hiện và phân tích chính xác kết quả điện di huyết sắc tố (ĐDHST), và các XN khác để có định

hướng hợp lý đối với XN sinh học phân tử (SHPT) là điều rất cần thiết. Nhằm khảo sát thực trạng sàng lọc bệnh lý HST cũng như xem xét vai trò của XN ĐDHST trên hệ thống điện di mao quản, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: 1. Khảo sát thực trạng bệnh lý HST thông qua XN ĐDHST tại Trung tâm XN Hệ thống y tế MEDLATEC 2. Phân tích một số đặc điểm XN có liên quan trên các nhóm bệnh lý HST.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

18708 đối tượng từ 1 tuổi trở lên làm XN ĐDHST và/hoặc XN SHPT tìm đột biến thalassemia trong thời gian từ 01/01/2022 đến 31/12/2023.

2.2. Thời gian địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm xét nghiệm - Hệ thống y tế MEDLATEC từ 01/06/2023 đến 01/06/2024.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

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

Nội dung nghiên cứu: hồi cứu thu thập thông tin về tuổi, giới, các chỉ số HGB, MCV, MCH, RDW, sắt, ferritin, kết quả

ĐDHST, đột biến gen α và β globin, phân nhóm và phân tích so sánh kết quả ĐDHST, xét nghiệm gen cũng như các chỉ số dòng hồng cầu và bilan sắt.

Các kỹ thuật xét nghiệm: Các chỉ số MCV, MCH, RDW sử dụng nguyên lý trở kháng, HGB đo theo nguyên lý đo quang trên các hệ thống Sysmex XN 1000 / Celtac alpha. Sắt, Ferritin nguyên lý điện hóa phát quang trên hệ thống Cobas AU 5800. Xét nghiệm điện di huyết sắc tố sử dụng nguyên lý điện di mao quản trên hệ thống Sebia Capillarys 3 Tera. Các xét nghiệm tìm đột biến gen thalassemia sử dụng kỹ thuật PCR lai ADN ngược, qPCR-MCA, giải trình tự gen.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2021 và SPSS 20.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, không làm thay đổi kết quả chẩn đoán, điều trị. Thông tin của bệnh nhân (BN) chỉ được sử dụng khi có sự đồng ý tham gia của BN/gia đình BN. Toàn bộ thông tin của BN được mã hóa và giữ bảo mật. Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức Hệ thống y tế Medlatec.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm đối tượng làm XN ĐDHST

Bảng 3.1. Tỷ lệ bệnh HST thông qua XN ĐDHST

	Kiểu hình HST	Số lượng	Tỷ lệ trong nhóm (%)	Tỷ lệ chung (%)
Bình thường	HbA1+HbA2 2-3,5%	11748		
Tổng nhóm bình thường		11748		66,1
Alpha thalassemia	HbA1+HbA2+HbH/HbBart's	546	76,79	
	HbA1+HbA2+HbH/HbBart's+HbCs	165	23,21	
Tổng nhóm alpha thalassemia		711		3,99
Beta thalassemia	HbA1+HbA2 >3,5%	586	24,74	
	HbA1+HbA2 >3,5%+ HbF <10%	1435	60,57	
	HbA1+HbA2 >3,5%+ HbF 10-50%	252	10,64	

	HbA1+HbA2 >3,5% + HbF >50%	96	4,05	
Tổng nhóm beta thalassemia		2369		13,3
HbE	HbA1 + HbA2 +HbE 20-30%	1236	69,67	
	HbA1 + HbA2>3,5% + HbF>10% + HbE	149	8,40	
	HbA1+HbA2+HbH/HbBart's+ HbE <15%	36	2,03	
	HbA1+HbA2+HbE <20%	237	13,36	
	Không có HbA1+HbE >80% + HbA2	116	6,54	
Tổng nhóm HbE		1774		9,97
HbCs đơn độc	HbA1+HbA2+ HbCs	162		0,9
HbA1 + HbA2 (< 2%)		1021		5,74
Tổng		17785		100

Quần thể nghiên cứu có 17785 trường hợp làm XN ĐDHST. Tỷ lệ trường hợp nghi ngờ có bệnh lý HST là 33,9% trong đó nhóm β -thalassemia chiếm tỷ lệ lớn nhất - 13,3%, HbE và α -thalassemia chiếm tỷ lệ lần lượt là 9,97% và 3,99%. Nhóm HbCs chiếm tỷ lệ

thấp nhất là 0,9%, nhóm chỉ có HbA2 giảm không có HST bất thường khác chiếm 5,74%.

3.2. Đặc điểm của nhóm đối tượng làm XN tìm đột biến bằng phương pháp SHPT

Bảng 3.2. Tỷ lệ đột biến gen được phát hiện ở nhóm đối tượng nghiên cứu

Kiểu gen			Số lượng	Tỷ lệ trong nhóm (%)	Tỷ lệ chung (%)
Đột biến α dị hợp tử đơn	- α / α	- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$	13	23,10	
		- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$	58		
		$\alpha\alpha^{HbCs}$ / $\alpha\alpha$	7		
		$\alpha\alpha^{c.2delT}$ / $\alpha\alpha$	4		
		$\alpha\alpha^{HbQs}$ / $\alpha\alpha$	3		
	--/ α	--SEA/ $\alpha\alpha$	258	70,38	
	--THAI/ $\alpha\alpha$	1			
Dị hợp tử kép 2 đột biến α	--/- α	--SEA và - α^{HbCs}	7	6,25	
		--SEA và - $\alpha^{3.7}$	13		
		--SEA và - $\alpha^{4.2}$	3		
Đột biến α đồng hợp tử	- α / α	- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha^{3.7}$	1	0,27	
Tổng nhóm đột biến α			368		31,11
Đột biến β	$\beta^0\beta^0$	CD 17 đồng hợp	2	5,06	
		CD 17 + CD 41/42	2		
	$\beta\beta^0$	CD 17 dị hợp	27	89,87	
		CD71/72 dị hợp	8		
		CD41/42 dị hợp	31		
		IVS 1-1 dị hợp	3		
		IVS I-5 dị hợp tử	2		

	$\beta\beta^+$	IVS-II-654 dị hợp	1	1,27	
Tổng nhóm đột biến β			76		6,42
HbE	$\beta\beta^E$	CD26 dị hợp	83	87,37	
	$\beta^E\beta^E$	CD 26 đồng hợp	6	6,31	
	$\beta^+\beta^E$	-28/CD 26	2	3,16	
	$\beta^0\beta^E$	Dị hợp kép CD41/42, CD26	1		
	--/ α và $\beta\beta^E$	--SEA/ $\alpha^{3.7}$ + CD26 dị hợp	1	3,16	
	--/ $\alpha\alpha$ và $\beta\beta^E$	--SEA/ $\alpha\alpha$ + CD26 dị hợp	1		
	--/ α^{HbCs} + $\beta^E\beta^E$	--SEA/ α^{HbCs} + CD26 đồng hợp	1		
Tổng nhóm HbE			95		8,03
Kết hợp đột biến $\alpha+\beta$	$\alpha\alpha^{HbCs}/\alpha\alpha$ + CD17 dị hợp		1		
	--SEA/ $\alpha\alpha$ + CD41/42 dị hợp		1		
Tổng nhóm kết hợp $\alpha+\beta$			2		0,17
Không phát hiện đột biến			642		54,27
Tổng			1183		100

Quần thể nghiên cứu có 1183 trường hợp có KQ XN đột biến gen thalassemia, tỷ lệ phát hiện đột biến khá cao - 45,73% với 28 kiểu gen. Đột biến α -globin là đột biến được phát hiện nhiều nhất, ở 31,11%, với các kiểu gen mất 1-2 gen α chiếm phần lớn -93,75% , kiểu gen mất 3 gen α chiếm 6,26%. Đột biến β chiếm 6,08%, kiểu gen $\beta\beta^0$ chiếm chủ yếu

với 89,87%, $\beta^0\beta^0$ chiếm 5,06% chỉ phát hiện 1 trường hợp với đột biến β^+ (IVS-II-654). Nhóm đột biến CD26 chiếm 7,52%, hầu hết là dị hợp tử (93,25%). Các trường hợp kết hợp đột biến α và β thalassemia chiếm tỷ lệ ít với 0,17%.

3.3. Đặc điểm XN liên quan đến bệnh lý HST của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.3. So sánh kết quả điện di HST và gen

Nhóm	Tỷ lệ các HST (Mean \pm SD)	Kiểu gen	Số lượng	Tỷ lệ trong nhóm (%)	Tỷ lệ chung (%)
ĐDHST bình thường	HbA1: 97,40 \pm 0,56 HbA2: 2,37 \pm 0,20	Không phát hiện đột biến	115	55,56	
	HbA1: 97,21 \pm 0,60 HbA2: 2,62 \pm 0,30	--/ $\alpha\alpha$	19	9,18	
		--/ $\alpha\alpha$	73	35,27	
Tổng			207		79,62
α thalassemia	HbA1: 89,96 \pm 11,89 HbA2: 1,11 \pm 0,33 HbH: 6,37 \pm 4,22 HbBart's: 1,87 \pm 1,26	--/ α	7	63,64	
	HbA1: 83,21 \pm 4,79 HbA2: 0,89 \pm 0,33 HbH: 9,23 \pm 4,84 HbBart: 3,92 \pm 2,57 HbCs : 2,36 \pm 0,74	--/ α^{HbCs} α	4	36,36	

Tổng			11		4,23
HbA2 giảm	HbA1: 98,20 ± 0,17	--/αα	1	20,00	
	HbA2: 1,8 ± 0,17	Không phát hiện đột biến	4	80,00	
Tổng			5		1,92
Mang gen β thalassemia	HbA1: 91,83 ± 8,22	ββ ⁰ (CD41/42, CD17, CD71/72)	16	94,12	
	HbA2: 5,54 ± 0,59	-- ^{SEA} /αα + CD41/42	1	5,88	
Tổng			17		6,54
HbE	HbA1: 71,06 ± 3,55 HbA2: 3,56 ± 0,40 HbE: 24,57 ± 2,56	ββ ^E	12	66,67	
	HbA1: 0,00 HbA2: 5,50 ± 1,39 HbE: 89,30 ± 6,02	β ^E β ^E	2	11,11	
	HbA1: 80,32 ± 2,29 HbA2: 3,45 ± 0,54 HbE: 15,2 ± 0,53	-- ^{SEA} + ββ ^E	2	11,11	
	HbA1: 0,0 HbA2: 4,8 HbE: 72,6 Hb Bart's: 6,0	-- ^{SEA} /αα ^{HbCs} + β ^E β ^E	1	5,56	
	HbA1: 84,5 HbA2: 3,3 HbE: 11,6	-- ^{SEA} /-α ^{3.7+} + ββ ^E	1	5,56	
Tổng			18		6,92
HbCs	HbA1: 97,55 ± 0,21 HbA2: 1,85 ± 0,21 HbCs: 0,6	α ^{HbCs} α/αα	2	0,77	
Tổng số			260	100	

Trong 260 trường hợp có cả XN ĐDHST và XN đột biến thalassemia, đối chiếu kiểu hình ĐDHST với kiểu gen cho thấy trong số 207 trường hợp thành phần HST bình thường có 115 trường hợp có kết quả gen không phát hiện đột biến (55,56%) và 92 trường hợp

mang gen α Thalassemia (44,44%), không có trường hợp mang gen β thalassemia. Nhóm có HbA2 >3,5% đều có kết quả XN gen có đột biến β thalassemia. Một số kiểu hình điện di có HbE đặc trưng cho kiểu gen tương ứng cụ thể.

Bảng 3.4. Đặc điểm chỉ số dòng hồng cầu và hóa sinh trong các nhóm

Chỉ số	Kiểu gen (n)	Bình thường (66) ^a	α -Trait (43) ^b	--/- α (4) ^c	--/ α^{HbCs} (3) ^d	β -Trait ^e (21) ^e	$\beta\beta^{\text{E}}$ hoặc $\beta^{\text{E}}\beta^{\text{E}}$ (29) ^f	$\beta^+\beta^{\text{E}}$ (2)	$\beta^0\beta^{\text{E}}$ (1)	α -Trait/ $\beta\beta^{\text{E}}$ (1)	--/- α + $\beta\beta^{\text{E}}$ (1)	α^{HbCs} / $\alpha\alpha$ (2)	ANOVA
		HGB (g/dL)	Mean	13,48 ± 1,93	12,55 ± 1,69	9,85 ± 0,44	8,17 ± 0,75	11,31 ± 1,71	12,69 ± 1,78	10,15 ± 0,63	6,2	12,5	
	Không TM	87,9%	58,1%	0	0	28,6%	72,4%	0	0	100%	0	50%	
	TM nhẹ	4,5%	25,6%	0	0	38,1%	13,8%	0	0	0	0	50%	
	TM vừa	7,6%	16,3%	100%	66,7%	33,3%	10,3%	100%	0	0	100%	0	
	TM nặng	0	0	0	33,3%	0	3,4%	0	100%	0	0	0	
MCV (fL)	Mean	82,8 ± 6,12	68,0 ± 6,87	56,2 ± 1,82	75,7 ± 3,21	60,6 ± 3,75	74,0 ± 5,97	59,5 ± 2,12	61,0	65,3	52,1	79,7 ± 1,90	Pa- b<0,05 Pc- d<0,05 Pe- f<0,05
	85-100	37,9%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	80-85	39,4%	7%	0	0	0	10,3%	0	0	0	0	50%	
	<80	22,7%	93%	100%	100%	100%	89,7%	100%	100%	100%	100%	50%	
MCH (pg)	Mean	27,7 ± 2,65	21,7 ± 2,68	17,3 ± 0,42	20,9 ± 0,83	19,1 ± 1,36	24,0 ± 2,23	17,8 ± 0,07	21,4	21,8	16,5	25,5 ± 0,63	Pa- b<0,05 Pc- d<0,05 Pe- f<0,05
	28-32	51,5%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	<28	48,5%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
RDW %	Mean	13,1 ± 1,53	15,1 ± 2,18	21,1 ± 2,82	24,3 ± 3,67	17,1 ± 2,35	14,7 ± 2,54	22,3 ± 1,06	48	15,8	21,5	14,0 ± 1,41	P<0,05
	11-14	84,8%	37,2%	0	0	0	48,3%	0	0	0	0	50%	
	>14	15,2%	62,8%	100%	100%	100%	51,7%	100%	100%	100%	100%	50%	
Ferritin (ng/mL)	Mean	224,6 ± 242,5	245,5 ± 314,5	232,5 ± 164,2	674,8 ± 520,5	222,1 ± 149,8	325,8 ± 329,5	111,7 ± 77,8	1062	63,1	72,7	66,3 ± 23,0	p>0,05
	30-400	69,7%	76,7%	75%	66,7%	85,7%	96,6%	100%	0	100%	100%	100%	
	>400	18,2%	18,6%	25%	33,3%	14,3%	0	0	100%	0	0	0	
	<30	12,1%	4,7%	0	0	0	3,4%	0	0	0	0	0	
Sắt HT $\mu\text{mol/L}$	Mean	14,8 ± 7,0	17,3 ± 5,8	10,7 ± 2,9	23,6 ± 5,7	15,8 ± 4,7	14,9 ± 6,5	14,7 ± 0,05	17,99	9,59	27,72	14,2 ± 5,0	p>0,05
	Giảm	18,2%	11,6%	25%	0	0	20,7%	0	0	0	0	0	
	Bình thường	81,8%	88,4%	75%	100%	100%	79,3%	100%	100%	100%	100%	100%	

Nhận xét: 174 trường hợp được làm XN ĐDHST kèm bilan sắt và XN đột biến thalassemia. Lượng Hb: Trung bình lượng HGB ở các nhóm không có đột biến, α – Trait, HbE, mang gen α kết hợp HbE đều >12g/dL. Các nhóm còn lại trung bình lượng Hb đều giảm <12 g/dL. Nhóm $\beta^0\beta^E$ có thiếu máu nặng nhất trong các nhóm kết hợp HbE và đột biến khác. Nhóm không phát hiện đột biến có tỷ lệ MCV<80 fL là 22,7%. Nhóm α -Trait, HbE và HbCs vẫn có tỷ lệ MCV trong khoảng 80-85fL, còn lại tất cả các nhóm có đột biến đều có 100% các ca MCV <80fL. Tất cả các nhóm có đột biến gen globin đều có MCH <28pg trong khi nhóm không có đột biến tỷ lệ này khoảng 48,5% (khác biệt có ý nghĩa thống kê $p<0,05$). Trong số các đột biến phát hiện có 3 nhóm α -trait, HbE và HbCs vẫn có tỷ lệ RDW trong khoảng 11-14% lần lượt là: 37,2%, 48,3% và 50%, còn lại đều có RDW>14%. Dù có hay không có đột biến thì trung bình sắt huyết thanh và ferritin hầu hết đều ở mức bình thường. Tỷ lệ sắt huyết thanh và ferritin giảm ở nhóm không phát hiện đột biến là 18,2% và 12,1%, nhóm α -Trait tỷ lệ này là 11,6% và 4,7%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Xác định tỷ lệ bệnh HST thông qua XN điện di hemoglobin và các XN SHPT tìm đột biến thalassemia

Theo hướng dẫn của liên đoàn Thalassemia quốc tế cũng như hướng dẫn của Bộ y tế, XN phân tích thành phần HST là một phần không thể thiếu trong quá trình sàng lọc thalassemia. [2]

Có nhiều phương pháp phân tích thành phần HST, trong đó hai phương pháp được sử dụng nhiều nhất là sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và điện di mao quản (CE). Theo đánh giá của liên đoàn Thalassemia quốc tế,

phương pháp CE đơn giản, dễ phân tích cũng như xác định các HbH, Hb Bart's tốt hơn so với phương pháp HPLC.

Nhóm nghiên cứu gồm 17785 trường hợp làm XN ĐDHST, có 33,9% phát hiện bất thường thông qua XN ĐDHST. Nhóm nghi ngờ α Thalassemia trên ĐDHST chiếm 3,99% với 2 kiểu hình đặc trưng, trong đó 76,79% có HbH và/hoặc HbBart's và 23,21% có đồng thời có HbCs. β -Thalassemia chiếm 13,3% với 4 kiểu hình, trong đó kiểu hình chỉ có HbA2 tăng không đi kèm HST bất thường khác là 24,74%, các kiểu hình tăng HbA2 kèm tăng HbF: HbF <10% chiếm chủ yếu với 60,57%, HbF:10-50% và HbF >50% chiếm lần lượt là 10,64% và 4,05%. Các ca có HbE chiếm 9,97%, gồm 5 kiểu hình chính, trong đó kiểu hình HbE dị hợp tử là 69,67%, β -Thalassemia+ HbE chiếm 8,4%, α Thalassemia +HbE với tỷ lệ HbE <15% là 2,03%, nhóm có kiểu hình HbE<20% chiếm 13,36%, HbE đồng hợp tử là 6,54%. Nhóm chỉ có HbCs chiếm tỷ lệ nhỏ 0,9%. Thực tế cho thấy phương pháp CE phân tách tốt HbA2, HbE và HbCs. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của các tác giả khác khi so sánh giữa hai kỹ thuật HPLC và CE [3,4]

Trong tổng số 1183 trường hợp được XN tìm đột biến thalassemia, các ca phát hiện đột biến chiếm tỷ lệ khá cao - 45,73%. Nhóm α thalassemia phát hiện 368 trường hợp (31,11%) với các kiểu gen dị hợp tử đơn, dị hợp tử kép và đồng hợp tử. Kiểu gen $-\alpha/\alpha$ ($-\alpha^{3.7}$, α^{HbCs} , $-\alpha^{4.2}$, α^{HbQs} , $\alpha^{c.2delT}$) phát hiện 85 trường hợp (23,10%). Kiểu gen $--/\alpha$ (SEA, THAI) chiếm chủ yếu với 70,38%. Kiểu gen $--/\alpha$ ($--SEA/\alpha^{HbCs}$, $--SEA/ -\alpha^{3.7}$, $--SEA/-\alpha^{4.2}$) phát hiện 23 trường hợp (6,25%). Tác giả Ngô Diễm Ngọc nghiên cứu các đột biến gen α globin trên 299 BN [5], cho thấy tỷ lệ

người mang gen α Thalassemia chiếm 29,1% trong đó loại mất đoạn 2 gen $--^{SEA}$ chiếm tới 91%, ngoài ra tác giả cũng tìm thấy 5 loại đột biến thường gặp tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi, trong đó có 3 loại đột biến mất đoạn bao gồm: $--^{SEA}$ (50%), $-\alpha^{3.7}$ (10,8%), $-\alpha^{4.2}$ (4,6%), và có 2 loại đột biến điểm bao gồm α^{HbCs} (27,8%), α^{HbQs} (2,1%). Đột biến β Thalassemia phát hiện ở 76 trường hợp (6,42%) trong đó kiểu gen $\beta\beta^0$ chiếm chủ yếu (gặp các đột biến CD17, CD71/72, CD41/42, IVS 1-1, IVS 1-5), kiểu gen $\beta^0\beta^0$ có 4 trường hợp, kiểu gen $\beta\beta^+$ (IVS-2-654 dị hợp) chỉ gặp ở 1 trường hợp. Nhóm HbE chiếm 8,03% trên tổng số đột biến trong đó kiểu gen dị hợp tử ($\beta\beta^E$) chiếm chủ yếu 87,37%, loại đồng hợp tử ($\beta^E\beta^E$) phát hiện 6 trường hợp chiếm 6,31%, ngoài ra phát hiện đột biến kết hợp mang gen β (-28+CD26, CD26+CD41/42), kết hợp α Thalassemia ($--^{SEA}/-\alpha^{3.7}+CD26$, $--^{SEA}/\alpha\alpha + CD26$ dị hợp, $--^{SEA}/\alpha\alpha^{HbCs}+CD26$ đồng hợp) đều phát hiện mỗi kiểu đột biến 1 trường hợp. Các trường hợp mang cả đột biến α và β Thalassemia chiếm tỷ lệ ít 0,17% bao gồm CD17+HbCs, $-\alpha^{SEA}+CD41/42$. Tác giả Nguyễn Thị Thu Hà sử dụng strip assay để xác định các đột biến trên gen β -globin cho kết quả tỉ lệ các đột biến như sau: CD17 (30,6%), CD41/42 (27,6%), CD26 (HbE) (24,5%), IVS1-1 (5,1%), -28 (4,6%), IVS2-654 (3,6%), CD71/72 (3,1%), CD95 (0,5%), CD8/9 (0,5%). Các tác giả khác tại Việt nam nghiên cứu đột biến trên gen β – globin cũng cho kết quả tương tự với đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất là CD17, CD41/42 [6,9].

4.2. Đặc điểm kiểu hình ĐDHST và kiểu gen của nhóm đối tượng nghiên cứu

Để đánh giá đúng vai trò của XN ĐDHST trong định hướng các XN SHPT, chúng tôi so sánh kết quả giữa kiểu hình

ĐDHST với kiểu gen trên 260 trường hợp được thực hiện cả hai XN này.

Trong số 207 trường hợp không phát hiện bất thường qua XN ĐDHST có tới 115 trường hợp không có đột biến gen, chiếm 55,56%; còn lại mất 1 gen α ($-\alpha/\alpha\alpha$) và 2 gen α ($--/\alpha\alpha$) lần lượt là 9,18% và 35,27%. Như chúng ta đã biết ĐDHST có thể phát hiện người mang gen và bị bệnh Beta Thalassemia, đối với α Thalassemia chủ yếu phát hiện các trường hợp mất 3 gen ($--/-\alpha$) mà không phát hiện được trường hợp mất 1 hoặc 2 gen α . Chính vì vậy trong chiến lược sàng lọc người mang gen thalassemia, Hiệp hội Thalassemia quốc tế cũng như Bộ Y tế đã khuyến cáo XN đột biến gen α khi kết quả điện di bình thường nhưng có hồng cầu nhỏ, nhược sắc sau khi đã loại trừ nguyên nhân thiếu sắt [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 11 trường hợp phát hiện bị bệnh α Thalassemia qua XN ĐDHST, trong đó 7 trường hợp có HbH có/không kèm theo Hb Bart's và 4 trường hợp có thêm HbCs. Các trường hợp này cũng hoàn toàn phù hợp giữa điện di HST và XN gen: với kiểu hình ĐDHST có HbH tất cả đều mang đột biến $--/-\alpha$, khi có xuất hiện thêm HbCs đi kèm thì tất cả đều mang đột biến $--/\alpha^{HbCs}$. Có 5 trường hợp HbA2 giảm đơn độc: 4 trường hợp XN gen không phát hiện bất thường (tất cả đều có sắt huyết thanh và ferritin giảm), chỉ có 1 trường hợp mang gen α Thalassemia

17 trường hợp phát hiện β Thalassemia qua ĐDHST có HbA2 tăng (trung bình $5,54 \pm 0,59\%$), trong đó có 16 trường hợp chiếm 94,12% là $\beta\beta^0$ (CD41/42, CD17, CD71/72 dị hợp), ngoài ra có 1 trường hợp mang cả đột biến α và β với ($--^{SEA} +CD41/CD42$). Đây cũng được cho là kiểu kết hợp thường gặp nhất với thể $\alpha + \beta$ Thalassemia, trong nghiên cứu một số đột biến gen globin gây bệnh

Thalassemia tại bệnh viện Bạch Mai cũng gặp 1 trường hợp mang kiểu gen này [6].

Nhóm HbE với tỉ lệ $24,57 \pm 2,56$ đều có kiểu gen CD26 dị hợp, nhóm HbE với tỉ lệ $89,30 \pm 6,02$ kèm theo không có HbA1 đều có kiểu gen CD26 đồng hợp, tương tự với nghiên cứu thành phần HST ở cộng đồng người có hồng cầu nhỏ tại Sơn La của tác giả Trần Thị Ngọc Anh ($88 \pm 1,67\%$) [8]. Các trường hợp HbE <20% đều có kết quả kiểu gen kết hợp α thalassemia + CD26 dị hợp. Đặc biệt có một trường hợp với tỉ lệ HbE là 72,3% và không có HbA1, kèm có HbH và HbBart's với kết quả gen phát hiện đột biến α Thalassemia + CD26 đồng hợp. Điều này cho thấy cần chú ý đến tỷ lệ % HbE trên kết quả điện di HST để có thể dự báo kiểu gen. Các nghiên cứu cho thấy HbE đồng hợp từ khi tỷ lệ HbE >85%, dị hợp từ khi HbE từ 25-30%. HbE kết hợp với α Thalassemia bao gồm: HbE từ 20-25% (mất 1 gen α), HbE <20% (mất 2 gen α) và HbE <10% (Mất 3 gen α) [7]. Các trường hợp điện di HST phát hiện HbCs kèm HbA1 trong giới hạn bình thường hoặc HbA2 giảm nhẹ cho thấy phù hợp hoàn toàn với kiểu gen $\alpha^{HbCs}\alpha/\alpha\alpha$.

Như vậy đối với HbE, α thalassemia thể bệnh HbH + HbCs, β thalassemia và HbCs phương pháp ĐDHST có thể phát hiện 100%, điều này cho thấy đây là phương pháp sàng lọc hiệu quả, là XN thực sự cần thiết và giúp định hướng cho XN gen.

4.3. Đặc điểm chỉ số dòng hồng cầu và dự trữ sắt của các nhóm bệnh lý HST

Trong quần thể nghiên cứu có 173 trường hợp làm đồng thời cả XN gen, TPTTBMN, sắt huyết thanh và ferritin, chúng tôi phân nhóm và so sánh kết quả các XN này giữa các nhóm dựa vào kết quả các XN SHPT.

Qua kết quả nghiên cứu cho thấy trung bình HGB và mức độ thiếu máu ở các nhóm

có sự khác biệt. Nhóm không có đột biến, mang gen α , HbE và kết hợp mang gen α +HbE đều có trung bình Hb >12g/dL. Các nhóm này phần lớn là các đối tượng không thiếu máu, đối tượng có thiếu máu hầu hết ở mức độ nhẹ đến vừa, nhóm HbE vẫn có 1 trường hợp thiếu máu nặng, tuy nhiên trường hợp này có ferritin và sắt huyết thanh giảm, do đó nghĩ đến thiếu máu do thiếu sắt. Các nhóm còn lại ($--/\alpha$, $--/\alpha^{HbCs}\alpha$, β - Trait, $\beta^+\beta^E$, $\alpha\alpha/\alpha^{HbCs}\alpha$, $--/\alpha + \beta\beta^E$) trung bình Hb đều giảm. Nhóm mang gen α chủ yếu là không thiếu máu tuy nhiên vẫn có 16,3% thiếu máu vừa, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm không phát hiện bất thường (7,6%) tuy nhiên cả 2 nhóm đều kèm theo sắt và ferritin giảm. Nhóm HbH + HbCs có trung bình HGB là $8,17 \pm 0,75$ g/dL thấp hơn nhóm HbH đơn thuần, đồng thời nhóm này có tỷ lệ thiếu máu nặng là 33,3% trong khi nhóm HbH tất cả đều là thiếu máu vừa, $p < 0,05$. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của Ngô Thị Diễm Ngọc nghiên cứu tại bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy nhóm HbH kết hợp HbCs có lâm sàng nặng nhất bao gồm cả mức độ thiếu máu và phụ thuộc truyền máu [5].

Nhóm β - Trait có HGB trung bình là $11,31 \pm 1,71$ g/dL, với 28,6% không thiếu máu, còn lại là thiếu máu nhẹ và vừa, không có thiếu máu nặng, mức HGB này là cao hơn các nhóm có đột biến β kết hợp với HbE ($p < 0,05$). Ngoài các nhóm có sắt huyết thanh và ferritin giảm kể trên, các nhóm còn lại đều có sắt huyết thanh và ferritin bình thường, do vậy các trường hợp thiếu máu nặng trong 2 nhóm $--/\alpha^{HbCs}\alpha$ và $\beta^0\beta^E$ đều là thiếu máu thực sự do bệnh lý HST, trường hợp này có nguy cơ cao cần phải truyền máu.

Chỉ số MCV và MCH cũng có sự khác biệt tương đối rõ giữa các nhóm. Ở nhóm không có đột biến tỷ lệ MCV trong khoảng

85-100fL là 37,9% còn lại là <85fL. Với các nhóm có đột biến gen globin, nhóm α - trait, HbCs dị hợp tử và HbE có tỷ lệ MCV trong khoảng 80-85fL lần lượt là 7%, 50% và 10,3% trong khi tất cả các nhóm đột biến còn lại MCV đều <80fL. Ở nhóm α - α có MCV trung bình là $56,2 \pm 1,82$ fL, MCH trung bình là $17,3 \pm 0,42$ pg thấp hơn nhóm HbH+HbCs và nhóm α - Trait, với $p < 0,05$. Nhóm đột biến β - Trait có MCV trung bình là $60,6 \pm 3,75$ fL, MCH trung bình là $19,1 \pm 1,36$ pg thấp hơn kiểu gen $\beta^0\beta^E$, ($p < 0,05$), kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương [9]. Nhóm HbE có MCV trung bình $74 \pm 5,97$, MCH $24 \pm 5,97$ cao hơn các nhóm có kiểu gen HbE kết hợp đột biến khác. Nhóm HbCs có MCV $79,7 \pm 1,9$ và MCH $25,5 \pm 0,6$ cao hơn nhóm α - Trait, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Như vậy hầu hết các nhóm đột biến đều có hồng cầu nhỏ <80fL, tuy nhiên nhóm chỉ có biến thể Hb như HbCs và HbE vẫn có trường hợp MCV >80fL, ngoài ra nhóm α - Trait cũng có 7% MCV >80fL. Như chúng ta biết MCV của người trưởng thành bình thường nằm trong khoảng 80-100fL nhưng nếu để ngưỡng MCV <80fL để sàng lọc ban đầu đối với Thalassemia chúng ta có thể bỏ sót, nhất là đối với các biến thể Hb. Vì lý do đó trong hướng dẫn của Bộ Y tế đưa ra ngưỡng MCV <85fL, ngưỡng này cũng cao hơn ngưỡng đề xuất của Hiệp hội Thalassemia quốc tế (78fL) [2].

Các nhóm đột biến đều có tỉ lệ RDW >14% cao hơn nhóm không có đột biến: ở nhóm không phát hiện đột biến tỉ lệ này chỉ là 15,2%, ở các nhóm chỉ có biến thể hemoglobin như HbCs HbE và nhóm α - trait tỉ lệ là 50%, 51,7% và 62,8% trong khi

các nhóm còn lại đều 100%. Điều này cho thấy sự khác biệt về kích thước hồng cầu ở các nhóm biến thể hemoglobin ít hơn các nhóm đột biến khác. Đây cũng là một đặc điểm nên lưu ý khi nhận xét hình dáng kích thước hồng cầu trên lam nhuộm giem sa và kết hợp với các đặc điểm khác để có định hướng bệnh.

Lượng sắt huyết thanh và ferritin ở các nhóm có những sự khác biệt đáng lưu ý: tỷ lệ thiếu sắt ở nhóm không có đột biến chiếm tỷ lệ khá cao so với các nhóm khác. Có thể do thiếu máu thiếu sắt dẫn đến hồng cầu nhỏ nhược sắc nên được sàng lọc bệnh HST. Đây cũng là một điểm cần lưu ý trong sơ đồ sàng lọc Thalassemia của Hiệp hội Thalassemia quốc tế và Bộ Y tế đã lưu ý đánh giá tình trạng sắt trong trường hợp hồng cầu nhỏ, nhược sắc trước khi làm các XN khẳng định Thalassemia để tránh tổn kém và gây lo lắng về tâm lý. Nhóm $\beta^0\beta^E$ chỉ có 1 trường hợp nhưng nồng độ Ferritin cao >400ng/ml, thiếu máu nặng (6,2g/dL) không loại trừ khả năng ứ sắt. Hầu hết các nhóm có đột biến đều có mức Ferritin từ 30-400ng/ml trừ nhóm α - trait có 4,7% Ferritin <30ng/ml. Sắt huyết thanh biểu hiện giảm cả ở nhóm α - trait, HbH và HbE. Trong thực tế có những trường hợp HbH khi XN điện di không phát hiện mà chỉ biểu hiện giảm tỷ lệ HbA₂, khi đánh giá tình trạng sắt thấy giảm. Những trường hợp này thường được tư vấn điều trị sắt và làm lại điện di khi mức độ sắt trở về bình thường. Việc đánh giá tình trạng thiếu sắt kèm theo mang gen Thalassemia rất quan trọng vì liên quan tới tư vấn về chế độ ăn hoặc phải điều trị sắt khi cần.

V. KẾT LUẬN

Với các trường hợp có kết quả ĐDHST bất thường, sử dụng kiểu hình ĐDHST nhằm dự đoán kiểu gen cho kết quả phù hợp với kết quả xét nghiệm gen Thalassemia. Tuy nhiên, ở nhóm có kết quả ĐDHST bình thường không loại trừ được các trường hợp mất 1 hoặc 2 gen α globin. Các chỉ số dòng hồng cầu Hb, MCV, MCH và RDW là những chỉ số có ý nghĩa trong sàng lọc Thalassemia.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Nên thực hiện sàng lọc hoàn toàn bao gồm các chỉ số hồng cầu và phân tích thành phần HST để có định hướng đối với XN gen. Nên đánh giá tình trạng sắt trong trường hợp hồng cầu nhỏ nhược sắc để vừa để định hướng chiến lược sàng lọc vừa có tư vấn và điều trị tốt nhất trong những trường hợp kết hợp mang gen Thalassemia với thiếu sắt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thalassemia International Federation** annual report 2013. Available at: <https://thalassaemia.org.cy/download/2013-annual-report/> (Accessed: 31 Feb 2024).
2. **John Old.** Prevention and diagnosis of Haemoglobinopathies. A short guide for health professional and laboratory scientists. Publishers TIF Publication No.21, 1-30.
3. **Rasouli ghahfarokhi SM, Asadi F, Obeidi N.** Use of Capillary Electrophoresis for Detection of Hemoglobinopathies in Individuals Referred to Health Centers in Masjed-Soleiman. Iranian Journal of Blood and Cancer 2017; 9 (3) :89-92
4. **Somchai S.** Multicenter validation of fully automated capillary electrophoresis method for diagnosis of thalassemias and hemoglobinopathies in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2011, 1224-1232.
5. **Ngô Diễm Ngọc.** (2017). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kiểu gen của bệnh HbH và chẩn đoán trước sinh bệnh α – Thalassemia. Luận án tiến sĩ y học.
6. **Nguyễn Thị Cúc Nhung, Nguyễn Tuấn Tùng, Nguyễn Thanh Bình Minh, Đỗ Thị Kiều Anh** (2022). Nghiên cứu một số đột biến gen globin gây bệnh thalassemia ở bệnh nhân thiếu máu hồng cầu nhỏ không thiếu sắt tại bệnh viện Bạch Mai năm 2019-2021. Tạp chí y học Việt Nam tháng 11 số chuyên đề tr.131-140.
7. **Fucharoen S, Weatherall DJ.** The hemoglobin E thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(8):a011734. Published 2012 Aug 1. doi:10.1101/cshperspect.a011734”.
8. **Lê Xuân Hải, Trần Thị Ngọc Anh, Vũ Đức Lương, Nguyễn Ngọc Thủy, Hoàng Chí Cường** (2021). Nghiên cứu thành phần huyết sắc tố ở cộng đồng người có hồng cầu nhỏ sinh sống tại tỉnh Sơn La. Tạp chí y học Việt Nam, tháng 5 số chuyên đề 2021 tr.126-133.
9. **Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Vũ Hải Toàn, Lê Xuân Hải, Nguyễn Ngọc Dũng, Dương Quốc Chính, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí** (2021). Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương. Tạp chí y học Việt Nam tháng 5 số chuyên đề tr.112-119.

NGHIÊN CỨU SỰ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ THẢI SẮT CỦA BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI BỆNH VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU THÀNH PHỐ CẦN THƠ

Phạm Văn Nghĩa¹, Phạm Thị Tâm², Nguyễn Xuân Việt¹,
Lê Thị Thanh Tú¹, Hà Tấn Hải¹, Bùi Thị Huệ¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Thải sắt là một phương cách điều trị chủ yếu của bệnh nhân thalassemia bên cạnh truyền máu. Thải sắt cần phải liên tục, lâu dài và chi phí cao nên phần lớn bệnh nhân khó tuân thủ. Hậu quả là rất nhiều bệnh nhân ứ sắt mức độ nặng. Tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận có nghiên cứu đề cập vấn đề tuân thủ điều trị thải sắt và các yếu tố liên quan đến việc tuân thủ. **Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trên 165 bệnh nhân và nghiên cứu can thiệp, không nhóm chứng trên 151 bệnh nhân thalassemia có chỉ định thải sắt đang điều trị bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ. **Kết quả:** Bệnh nhân ứ sắt nặng chiếm đa số (64,8%). Tỷ lệ tuân thủ trung vị là 24,0%. Nhóm bệnh nhân có thu nhập trên 2 triệu đồng tuân thủ nhiều hơn thu nhập dưới 2 triệu đồng (OR=3,7, p=0,03). Nhóm bệnh nhân có kiến thức đúng tuân thủ thải sắt nhiều hơn nhóm bệnh nhân có kiến thức không đúng với OR là 3,8 (p<0,05). Tuân thủ làm giảm ứ sắt nặng với OR là 0,3 (p=0,01). Sau can thiệp, kiến thức bệnh nhân tăng 80,0%, tỷ lệ tuân thủ tăng thêm 42,1% so

với trước can thiệp. **Kết luận:** Đa số bệnh nhân thalassemia có chỉ định điều trị thải sắt có mức ứ sắt nặng. Tỷ lệ tuân thủ điều trị thải sắt trên bệnh nhân thalassemia thấp. Kinh tế khá và kiến thức đúng giúp bệnh nhân tuân thủ thải sắt nhiều hơn. Sự tuân thủ làm giảm mức độ ứ sắt nặng so với không tuân thủ. Can thiệp tư vấn truyền thông, giáo dục kiến thức thải sắt làm cho bệnh nhân thalassemia gia tăng kiến thức và sự tuân thủ điều trị thải sắt.

Từ khóa: Thalassemia, tuân thủ, thải sắt.

SUMMARY

STUDY ON ADHERENCE TO IRON CHELATION THERAPY AMONG THALASSEMIA PATIENTS TREATED AT THE HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL OF CAN THO CITY

Background: Iron chelation is a major treatment for thalassemia patients besides blood transfusion. Iron chelation requires continuous, long-term and high cost, so most patients find it difficult to comply. As a result, many patients have severe iron overload. In Vietnam, we have not recorded any studies addressing the issue of compliance with iron chelation treatment and factors related to compliance. **Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study with analysis on 165 patients and interventional study, without control group on 151 thalassemia patients with indications for iron chelation who are being treated at Can Tho Hematology - Blood

¹Bệnh viện Huyết học Truyền máu Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Nghĩa

SĐT: 0946121424

Email: drnghiact@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Transfusion Hospital. **Results:** Patients with severe iron overload accounted for the majority (64.8%). The median compliance rate was 24.0%. Patients with income over 2 million VND complied more than those with income under 2 million VND (OR=3.7, p=0.03). The group of patients with correct knowledge complied with iron chelation more than the group of patients with incorrect knowledge with an OR of 3.8 (p<0.05). Compliance reduced heavy iron overload with an OR of 0.3 (p=0.01). After the intervention, patient knowledge increased by 80.0%, the compliance rate increased by 42.1% compared to before the intervention. **Conclusion:** The majority of thalassemia patients with indications for iron chelation treatment had heavy iron overload. The compliance rate for iron chelation treatment in thalassemia patients was low. Good economic conditions and correct knowledge helped patients comply with iron chelation more. Compliance reduced the level of heavy iron overload compared to non-compliance. Interventions with communication counseling and education on iron chelation knowledge increased thalassemia patients' knowledge and compliance with iron chelation treatment.

Keywords: Thalassemia, iron chelation, adherence/compliance.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thải sắt là một phương cách điều trị chủ yếu của bệnh nhân thalassemia bên cạnh truyền máu. Hiện nay tại Việt Nam hầu như điều trị thải sắt chỉ tập trung ở các bệnh viện tuyến trung ương, bệnh viện chuyên ngành huyết học truyền máu. Các báo cáo tại các bệnh viện ở khu vực Hà Nội, Huế, Đà Nẵng và thành phố Hồ Chí Minh cho thấy thực trạng đáng báo động là tình trạng ứ sắt mức độ nặng rất nhiều. Tuân thủ điều trị thải sắt là

vấn đề rất quan trọng trong quản lý bệnh nhân thalassemia. Thải sắt cần phải liên tục, lâu dài và chi phí cao nên phần lớn bệnh nhân khó tuân thủ. Tuy nhiên, tại Việt Nam chúng tôi chưa ghi nhận có nghiên cứu về vấn đề tuân thủ điều trị thải sắt. Bệnh viện Huyết học truyền máu Cần Thơ là bệnh viện chuyên khoa điều trị bệnh lý huyết học cho cả vùng Đồng bằng sông Cửu Long, trong đó có nhiều bệnh nhân thalassemia. Thực tế chúng tôi ghi nhận tình trạng ứ sắt rất nhiều và việc điều trị thải sắt không được thường xuyên, liên tục. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu sự tuân thủ thải sắt của bệnh nhân thalassemia điều trị tại bệnh viện Huyết học Truyền máu thành phố Cần Thơ” với mục tiêu:

1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân thalassemia điều trị tại bệnh viện Huyết học - Truyền máu thành phố Cần Thơ (BV HH-TM CT).
2. Xác định tỷ lệ tuân thủ và một số yếu tố liên quan đến việc tuân thủ dùng thuốc thải sắt của bệnh nhân thalassemia điều trị BV HH-TM CT.
3. Đánh giá kết quả sau can thiệp đối với sự tuân thủ dùng thuốc thải sắt của bệnh nhân thalassemia điều trị tại BV HH-TM CT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân thalassemia có chỉ định thải sắt đang điều trị tại bệnh viện Huyết học Truyền máu thành phố Cần Thơ từ tháng 04 năm 2023 đến tháng 07 năm 2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: - Giai đoạn 1 (thực hiện mục tiêu 1 và mục tiêu 2): nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trên 165 bệnh nhân. Giai đoạn 2 (thực hiện mục tiêu 3): nghiên cứu can thiệp, không nhóm chứng trên 151 bệnh nhân bằng cách tư vấn

truyền thông, giáo dục kiến thức cho bệnh nhân về ảnh hưởng của ứ sắt và tầm quan trọng của việc thải sắt.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu ngẫu nhiên đơn.

$$TLTT (\%) = \frac{\text{Tổng số ngày dùng thuốc thực tế trong 3 tháng}}{(n-a)} \times 100$$

Trong đó: TLTT là tỷ lệ tuân thủ, tính bằng phần trăm; n: là số ngày trong 3 tháng liên tiếp chọn khảo sát. a là số ngày không dùng thuốc thải sắt do nguyên nhân bất khả kháng. Tuân thủ tốt khi tuân thủ điều trị trên 75% số ngày có chỉ định, trung bình khi điều trị từ 50 đến 75%, không tuân thủ khi điều trị dưới 50% số ngày có chỉ định thải sắt. Kiến

thức đúng khi trả lời đúng từ 7/10 câu hỏi trở lên. Thái độ đúng khi trả lời đúng cả 3/3 câu hỏi.

- Thu thập dữ liệu: Các dữ liệu trước và sau can thiệp được thu thập bằng phiếu phỏng vấn trực tiếp. Nội dung can thiệp: Tư vấn, cung cấp thông tin về tình trạng sắt hiện tại, tác hại của ứ sắt, hiệu quả của thải sắt đối với tình trạng bệnh, tầm quan trọng của việc thải sắt lâu dài, liên tục. Các thông tin tư vấn cho bệnh nhân dựa trên Hướng dẫn của Liên đoàn thalassemia thế giới. Sau can thiệp 6 tháng, chúng tôi tiến hành thu thập dữ liệu sau can thiệp.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=165)

Đặc điểm		n	%
Tuổi	≥16 tuổi	136	82,4
	<16 tuổi	29	17,6
Giới tính	Nam	115	69,7
	Nữ	50	30,3
Trình độ học vấn	Tiểu học	79	47,9
	THCS	61	37,0
	THPT	25	15,1
Điều kiện kinh tế	Nghèo	101	61,2
	Trung bình	41	24,8
	Khá	23	14,0
Mức độ ứ sắt	Nhẹ	10	6,1
	Trung bình	48	29,1
	Nặng	107	64,8
Kiến thức	Đúng	67	40,6
	Không đúng	98	59,4
Điểm kiến thức	Q1 4 điểm	Trung vị 5 điểm	Q3 7 điểm
Thái độ	Đúng	140	84,8
	Không đúng	25	15,2

Nhận xét: Bệnh nhân nam, người lớn, trình độ học vấn thấp (tiểu học) và điều kiện kinh tế nghèo chiếm đa số. Phần lớn bệnh nhân có ứ sắt nặng (64,8%). Kiến thức không đúng chiếm đa số (59,4%) nhưng thái độ đúng là chủ yếu (84,8%).

3.2. Tỷ lệ tuân thủ dùng thuốc thải sắt của bệnh nhân thalassemia

Bảng 3.2. Tỷ lệ tuân thủ điều trị thải sắt (n=165)

Mức độ tuân thủ	n	%
Tuân thủ tốt	8	4,8
Tuân thủ trung bình	14	8,5
Không tuân thủ	143	86,7
Tỷ lệ tuân thủ chung	Q1: 13,5%	Trung vị: 24% Q3: 37,5%

Nhận xét: Tỷ lệ tuân thủ chung thấp (24%). Bệnh nhân không tuân thủ chiếm tỷ lệ rất cao (86,7%).

3.3. Các yếu tố liên quan sự tuân thủ điều trị thải sắt của bệnh nhân thalassemia

Bảng 3.3 Các yếu tố liên quan sự tuân thủ điều trị thải sắt (n=165)

		Tuân thủ (n1=22) n (%)	Không tuân thủ (n2=143) n (%)	Tổng n (%)	OR KTC 95%	P
Tuổi	< 16 tuổi	4 (13,8)	25 (86,2)	29 (100,0)	1,0 (0,3-4)	
	≥ 16 tuổi	18 (13,2)	118 (86,8)	136 (100,0)	1	1,00
Giới	Nam	6 (2,0)	44 (88,0)	50 (100,0)	0,8 (0,3-2,3)	0,74
	Nữ	16 (13,9)	99 (86,1)	115 (100,0)	1	
Trình độ học vấn	THPT	4 (16,0)	21 (84,0)	25 (100,0)	1,5 (0,4-5,3)	0,55
	THCS	9 (14,8)	52 (85,2)	61 (100,0)	1,3 (0,5-3,6)	0,56
	Tiểu học	9 (11,4)	70 (88,6)	79 (100,0)	1	

Nhận xét: Không ghi nhận sự liên quan sự tuân thủ điều trị thải sắt theo tuổi, giới, trình độ học vấn (p>0,05).

Bảng 3.4 Các yếu tố liên quan sự tuân thủ điều trị thải sắt (n=165) (tiếp theo)

		Tuân thủ (n1=22) n (%)	Không tuân thủ (n2=143) n (%)	Tổng n (%)	OR KTC 95%	P	
Điều kiện kinh tế	Khá	2 (8,7)	21 (91,3)	23 (100,0)	0,7 (0,15-0,40)	0,66	
	Trung bình	8 (19,5)	33 (80,5)	41 (100,0)	1,8 (0,7-4,8)	0,24	
	Nghèo	12 (11,9)	89 (88,1)	101 (100,0)	1		
Kiến thức và thu nhập	Đúng	≥2 triệu	9 (37,5)	15 (62,5)	24 (100,0)	3,7 (1,2-2,2)	0,03
		<2 triệu	6 (14,0)	37 (86,0)	43 (100,0)	1	
	Không đúng	≥2 triệu	1 (2,5)	39 (97,5)	40 (100,0)	0,2 (0,1-1,9)	0,14
		<2 triệu	6 (10,3)	52 (89,7)	57 (100,0)	1	
Kiến thức	Đúng	15 (22,4)	52 (77,6)	67 (100,0)	3,8 (1,4-9,8)	0,005	
	Không đúng	7 (7,1)	91 (92,9)	98 (100,0)	1		
Thái độ	Đúng	21 (15,0)	119 (85,0)	3 (100,0)	4,2 (0,5-33,0)	0,2	
	Không đúng	1 (4,0)	24 (96,0)	89 (100,0)	1		

Nhận xét: Kiến thức đúng làm tăng sự tuân thủ của bệnh nhân (OR=3,8). Thu nhập trên 2 triệu trong nhóm kiến thức đúng tăng tuân thủ (OR=3,7). Thái độ đúng tăng sự tuân thủ nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.5 Mức độ ứ sắt (đo bằng feritin huyết thanh) theo sự tuân thủ thải sắt

Tuân thủ thải sắt	Ứ sắt nặng n (%)	Ứ sắt không nặng n (%)	Tổng n(%)	OR KTC 95%	P
Tuân thủ	9 (40,9)	13 (59,1)	22 (100,0)	0,3 (0,1-0,8)	0,01
Không tuân thủ	98 (68,5)	45 (31,5)	143 (100,0)	1	
Tổng	107 (64,8)	58 (35,2)	165 (100,0)		

Nhận xét: Tuân thủ giúp làm giảm ứ sắt nặng với OR là 0,3.

3.4. Kết quả sau can thiệp

Bảng 3.6 Hiệu quả của kiến thức sau can thiệp

		n	Trung vị	Đúng	Không đúng
Kiến thức	Trước can thiệp	151	5,0	40,6%	59,4%
	Sau can thiệp	151	9,0	86,8%	13,2%
	Chênh lệch	0	4,0	46,2%	46,2%
	p	p<0,001			

Nhận xét: Sau can thiệp kiến thức tăng lên 9,0 điểm. Tỷ lệ kiến thức đúng tăng từ 40,6% lên 86,8% so với trước can thiệp.

Bảng 3.7 Hiệu quả của tỷ lệ tuân thủ sau can thiệp

		n	Q1	Trung vị	Q3	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Tỷ lệ tuân thủ	Trước can thiệp	151	13,5%	24,0 %	37,5%	0,0%	95%
	Sau can thiệp	151	18,7%	34,1%	60,4%	10,0%	100,0%
	Chênh lệch	0		10,1%			
	p	p<0,001 (Wilcoxon test)					

Nhận xét: Sau can thiệp tỷ lệ tuân thủ tăng từ 24,0% lên 34,1% so với trước can thiệp.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 165 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên đưa vào nghiên cứu thì nữ giới chiếm tỷ lệ 69,7% cao hơn nam giới 30,3% (Bảng 3.1). Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là bệnh nhân người lớn (với độ tuổi từ 16 tuổi trở lên, chiếm 82,4%). Trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm trung học phổ thông lại khá thấp (15,1%), nhóm tiểu học và trung học cơ sở chiếm tỷ lệ rất cao (84,9%). Về điều kiện kinh tế của đối tượng nghiên cứu thì nghèo chiếm tỷ lệ cao nhất (61,2%), trung bình chiếm 24,8%, khá chiếm tỷ lệ thấp nhất (14,0%). Điều đó cho

thấy gánh nặng bệnh tật và các điều kiện kinh tế xã hội khó khăn trong phần lớn các bệnh nhân thalasemia. Không điều trị thải sắt trong thời gian dài dẫn đến phần lớn bệnh nhân có ứ sắt nặng (64,8%) và chỉ có 29,1% ứ sắt mức độ trung bình, ứ sắt nhẹ chiếm tỷ lệ rất thấp (4,9%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu khác trong nước, phản ánh vấn đề ứ sắt nặng phổ biến tại Việt Nam. Có 40,6% là có kiến thức đúng, và có tới 59,4% bệnh nhân có kiến thức không đúng về điều trị thải sắt. Tuy có cách phân nhóm khác nhau nhưng kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu tại Iraq với kiến thức tốt chỉ 6%, kiến thức trung bình 46% và kiến thức không đúng chiếm 48,0%[1]. Trong khi

đó nghiên cứu tại Pakistan và Indonesia cho thấy bệnh nhân thalassemia có kiến thức tốt hơn (kiến thức đúng tương ứng là 85,5%) [2],[3]. Do khác nhau về điều kiện kinh tế, trình độ văn hóa ở các nước và phương pháp nghiên cứu khác nhau nên có thể dẫn đến kết quả khác nhau. Hầu hết bệnh nhân có thái độ đúng với điều trị thải sắt (84,8%), chỉ số ít còn lại có thái độ chưa đúng về điều trị thải sắt (15,2%).

4.2. Sự tuân thủ điều trị thải sắt của đối tượng nghiên cứu

Với việc đánh giá sự tuân thủ điều trị thải sắt ở đối tượng nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy giá trị trung vị là 24,0%, giá trị nhỏ nhất là 0,0% và lớn nhất là 95,0% (Bảng 3.2). Nghĩa là trong 100 ngày có chỉ định thải sắt thì bệnh nhân chỉ điều trị 24 ngày. Trong đó, không tuân thủ và tuân thủ ở mức trung bình trong vấn đề điều trị thải sắt chiếm tỷ lệ rất cao (lần lượt là 86,7% và 8,5%), chỉ có phần nhỏ bệnh nhân tuân thủ tốt điều trị thải sắt (4,8%). Margaret Locke và cộng sự đã thực hiện phân tích xem xét hệ thống tất cả các nghiên cứu tuân thủ điều trị thải sắt trên bệnh nhân thalassemia người lớn đạt tiêu chuẩn và ghi nhận tỷ lệ tuân thủ từ 42 - 99,9% [2]. Tương tự Reddy và cộng sự đã báo cáo kết quả tuân thủ trên bệnh nhân thalassemia trẻ em với tỷ lệ tuân thủ 52,0 - 98,0% [4]. Chúng tôi nhận thấy bệnh nhân chỉ tuân thủ khoảng 24,0%. Và khi phân nhóm thì chúng tôi quy định tuân thủ trên 75,0% số ngày dùng thuốc là tuân thủ tốt nên nhóm bệnh nhân tuân thủ tốt chỉ chiếm 4,8% và không tuân thủ khi tuân thủ dưới 50,0% nên có đến 86,7%. So với các nước lân cận như Thái Lan nghiên cứu trên bệnh nhân thalassemia với việc đánh giá sự tuân thủ bằng bộ câu hỏi nhớ lại MMAS-8 có đến 22,9% tuân thủ tốt và 77,1% tuân thủ trung bình thấp thì kết quả

của chúng tôi thấp hơn nhiều [5]. Tương tự tại Indonesia theo tác giả Agung Setiyadi báo cáo có đến 22,9% bệnh nhân thalassemia có tuân thủ thải sắt tốt và tại Malaysia có đến 51,4% bệnh nhân tham gia khảo sát có tuân thủ tốt điều trị thải sắt [6],[2]. Do các nghiên cứu trên có phương pháp thu thập số liệu và với bộ công cụ khác nhau nên không thể so sánh về tỷ lệ tuân thủ được với nhau. Bên cạnh đó, yếu tố kinh tế xã hội góp phần tạo nên sự khác biệt này.

Có thể có nhiều nguyên nhân làm cho bệnh nhân kém tuân thủ điều trị thải sắt. Tác giả Theppornpitak nghiên cứu tại Thái Lan nhận thấy tỷ lệ tuân thủ tăng hơn ở nhóm tuổi trẻ [5]. Theo kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.3, chúng tôi thấy sự tuân thủ điều trị thuốc thải sắt ở nam và nữ, nhóm bệnh nhân người lớn và trẻ em, ở các nhóm trình độ học vấn không có sự khác biệt ($p > 0,05$) có thể do cỡ mẫu nhỏ. Thực tế tác giả Tahira có ghi nhận những bệnh nhân mù chữ ít tuân thủ hơn bệnh nhân biết chữ khi thực hiện nghiên cứu sự tuân thủ của bệnh nhân thalassemia tại Pakistan [3]. Tuy nhiên trong nhóm bệnh nhân có kiến thức đúng chúng tôi ghi nhận bệnh nhân có điều kiện kinh tế trung bình và tốt tuân thủ điều trị thải sắt tốt hơn nhóm bệnh nhân điều kiện kinh tế khó khăn ($OR = 3,7$). Tương tự tại Jordan, tác giả Al-Kloud nghiên cứu trên bệnh nhân thalassemia vị thành niên cho thấy tỷ lệ tuân thủ giảm ở những bệnh nhân có gia đình thuộc thu nhập thấp [2].

Chúng tôi ghi nhận nhóm bệnh nhân có kiến thức đúng có tuân thủ điều trị cao hơn nhóm bệnh nhân có kiến thức không đúng gấp khoảng 3,8 lần (Bảng 3.4). Vấn đề này cũng được nhiều tác giả nghiên cứu đề cập và gần như tất cả có chung một kết luận là kiến thức đúng làm gia tăng tỷ lệ tuân thủ

điều trị thải sắt trên bệnh nhân thalassemia [7],[2],[3]. Chúng tôi nhận thấy ở nhóm có thái độ đúng thì tuân thủ thải sắt tốt hơn 4,24 lần ở nhóm bệnh nhân có thái độ không đúng về thải sắt. Tuy nhiên sự khác nhau này chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) có thể do cỡ mẫu còn nhỏ và có nhiều yếu tố nhiễu, chồng lấn nhau. Trong nghiên cứu định tính được thực hiện tại Malaysia, tác giả thực hiện phỏng vấn sâu về thái độ, niềm tin của bệnh nhân về vấn đề thải sắt và ghi nhận thái độ tốt làm tăng sự tuân thủ điều trị thải sắt của bệnh nhân thalassemia[7].

Chúng tôi ghi nhận nhóm tuân thủ có tỷ lệ ứ sắt nặng ít hơn nhóm không tuân thủ điều trị thải sắt ($OR=0,3$, $p<0,05$, Bảng 3.5). Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với Nguyễn Thị Hồng Hoa và cộng sự khi nghiên cứu trên bệnh nhân thalassemia tại Thành phố Hồ Chí Minh, nhóm tuân thủ trên 50% thời gian giúp làm giảm nồng độ ferritin huyết thanh nhiều hơn so với nhóm tuân thủ dưới 50% liều dùng [8]. Tại Thái Lan, Theppornpitak và cộng sự ghi nhận nồng độ ferritin ở nhóm tuân thủ tốt là 276,4ng/ml, trong khi nhóm tuân thủ trung bình-thấp là 413,0 ng/ml [5]. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu và cũng có kết quả tương tự là tuân thủ tốt giúp giảm ứ sắt (giảm nồng độ ferritin huyết thanh) hơn so với nhóm không tuân thủ hoặc tuân thủ kém hơn [3].

4.3. Kết quả sau can thiệp

Trước can thiệp, nhìn chung bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu chỉ có điểm kiến thức trung vị là 5 điểm (trong thang điểm 10). Sau 6 tháng can thiệp truyền thông, tư vấn kiến thức cho bệnh nhân chúng tôi ghi nhận kiến thức bệnh nhân tăng lên với trung vị là 9 điểm, tỷ lệ kiến thức đúng tăng từ 40,6% lên 86,8% so với trước can thiệp (Bảng 3.6). Điều này cho thấy hiệu quả rất

cao của biện pháp can thiệp tư vấn, truyền thông giáo dục kiến thức cho bệnh nhân về điều trị thải sắt.

Tỷ lệ tuân thủ sau can thiệp của bệnh nhân tăng từ 24,0% lên 34,1% so với trước can thiệp (Bảng 3.7). Mặc dù bên trên kiến thức tăng nhiều nhưng sự tuân thủ điều trị thải sắt tăng không đáng kể sau can thiệp. Điều đó cho thấy còn nhiều rào cản khác làm cho bệnh nhân thalassemia không điều trị thải sắt thường xuyên theo khuyến cáo.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với Eman tại Ai Cập [9]. Sau khi thực hiện can thiệp bằng truyền thông giáo dục sức khỏe, tỷ lệ nhóm tuân thủ kém giảm từ 86,0% xuống còn 20,0%, nhóm tuân thủ trung bình – tốt tăng từ 14,0% lên 80,0%. Đặc biệt trong nghiên cứu này tác giả còn ghi nhận sự tuân thủ tăng lên và duy trì sau 6 tháng thực hiện can thiệp và nồng độ ferritin trung bình giảm, các điểm chất lượng cuộc sống tăng đáng kể sau can thiệp. Do gián đoạn về thuốc thải sắt và không có nhiều thời gian nên chúng tôi chưa có thu thập nồng độ ferritin huyết thanh sau can thiệp.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu sự tuân thủ điều trị thải sắt trên bệnh nhân thalassemia điều trị tại bệnh viện Huyết học Truyền máu Cần Thơ, chúng tôi rút ra những kết luận như sau

1. Tỷ lệ tuân thủ điều trị thải sắt trên bệnh nhân thalassemia điều trị tại bệnh viện Huyết học Truyền máu Cần Thơ có trung vị là 24,0%. Chỉ có 13,3% bệnh nhân tuân thủ điều trị thải sắt (thời gian thải sắt trên 50,0%).

2. Sự tuân thủ điều trị thải sắt không liên quan tuổi, giới, trình độ văn hóa, thái độ của bệnh nhân với vấn đề thải sắt. Sự tuân thủ có liên quan với điều kiện kinh tế và kiến thức

của bệnh nhân về vấn đề thải sắt. Bệnh nhân có thu nhập trên 2 triệu mỗi tháng tuân thủ tăng (OR=3,7) so với thu nhập dưới 2 triệu. Kiến thức đúng giúp tuân thủ điều trị thải sắt tăng hơn (với OR=3,8) lần so với kiến thức không đúng. Sự tuân thủ làm giảm mức độ ứ sắt nặng so với không tuân thủ (với OR=0,3).

3. Sau can thiệp tư vấn truyền thông, giáo dục kiến thức điều trị thải sắt cho bệnh nhân thalassemia nhận thấy kiến thức về thải sắt tăng từ 4 điểm lên 9 điểm (thang điểm 10). Tỷ lệ tuân thủ điều trị thải sắt tăng từ 24,0% lên 34,1% số ngày có chỉ định dùng thuốc so với trước can thiệp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shareef S., Obaid K.J.I.J.o.S., and Research** (2015), "Assessment of Knowledge of Adolescents with Thalassemia Major Regarding Iron Chelating Therapy", 6(11), pp. 625-627.
2. **Setiyadi A., Parulian I., Ulfan M.J.M.I.P.H. et al** (2022), "Relationship between family knowledge about iron chelation and adherence to giving iron chelation in children with thalassemia at rscm kiara", 2(1), pp. 140-147.
3. **Tahira N., Attia B., and Faizan M.J.P.J.M.H.S.** (2020), "Predictors of Non-Adherence to Chelation Therapy among Children with Thalassemia Major", 14(4), pp. 835-838.
4. **Reddy P.S., Locke M., and Badawy S.M.** (2022), "A systematic review of adherence to iron chelation therapy among children and adolescents with thalassemia", *Ann Med*, 54(1), pp. 326-342.
5. **Theppornpitak K., Trakarnsanga B., Lauhasurayotin S. et al** (2021), "A study to assess and improve adherence to Iron Chelation Therapy in Transfusion-Dependent Thalassemia patients", 45(3), pp. 171-174.
6. **Mohamed R., Abdul Rahman A.H., Masra F. et al** (2022), "Barriers to adherence to iron chelation therapy among adolescent with transfusion dependent thalassemia", 10, p. 951947.
7. **Chong C.C., Redzuan A.M., Sathar J. et al** (2021), "Patient Perspective on Iron Chelation Therapy: Barriers and Facilitators of Medication Adherence", *Journal of Patient Experience*, 8, p. 2374373521996958.
8. **Nguyễn Thị Hồng Hoa, Trần N.P.B., An P.T.D. và CS** (2019), "Đánh giá tình trạng quá tải sắt trên bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện Truyền máu - Huyết học từ 2014 đến 2017", *Y học Việt Nam*(477), tr. 280-288.
9. **Aboeela E., El-Dakhakhny A., Hesham M. et al** (2018), "Effect of multidimensional intervention on improving adherence of thalassemic children to iron chelation therapy", 14(2), pp. 153-166.

Ý NGHĨA MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC VÀ THÀNH PHẦN HUYẾT SẮC TỔ TRONG ĐỊNH HƯỚNG SÀNG LỌC NGƯỜI MANG GEN ALPHA THALASSEMIA

Nguyễn Thị Hồng Quyên¹, Nguyễn Hà Thanh², Nguyễn Thị Thu Hà²

TÓM TẮT.

Alpha thalassemia (α -thal) là tình trạng bất thường di truyền nguyên nhân do giảm hoặc mất sản xuất chuỗi α -globin. Tùy thuộc số lượng đột biến và kiểu đột biến mà α -thalassemia có nhiều mức độ biểu hiện khác nhau. Ở Việt Nam, người mang gen α -thalassemia khá phổ biến mà thường không có triệu chứng lâm sàng, tuy nhiên họ có nguy cơ, truyền gen cho thế hệ sau. Theo quy trình sàng lọc Thalassemia đang được áp dụng hiện nay, xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (chỉ số MCV, MCH) là xét nghiệm cơ bản đầu tiên, tiếp theo là điện di huyết sắc tố để định hướng thể bệnh Thalassemia, cuối cùng là xét nghiệm sinh học phân tử để xác định chính xác kiểu đột biến, số lượng đột biến gen globin. **Mục tiêu:** Tìm hiểu giá trị của một số chỉ số hồng cầu và thành phần huyết sắc tố trong định hướng sàng lọc người mang gen alpha thalassemia. **Đối tượng:** 541 người trưởng thành mang gen α -thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2022 - 2023. Đối tượng loại trừ: thiếu sắt hoặc có các đột biến β -globin kèm theo. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang. **Kết quả:**

Người mang gen α^0 -thal có chỉ số MCV và MCH trung bình lần lượt là 67,78 fl và 21,16 pg, người mang gen α^+ -thal có chỉ số MCV, MCH trung bình là 80,66 fl và 26,25 pg. Thành phần huyết sắc tố ở người mang gen α -thal chỉ có HbA1 và HbA2. Khả năng phân biệt hai nhóm α^0 -thal và α^+ -thal dựa vào ngưỡng MCV mức 72,45 fl với độ nhạy và độ đặc hiệu là 96,1 % và 93,8 %, ngưỡng MCH ở mức 22,95 pg với độ nhạy và độ đặc hiệu là 96,8 % và 94,8%. Phối hợp MCH < 28 pg và MCV < 85 fl để sàng lọc người mang gen α -thal là công cụ sàng lọc ban đầu hiệu quả.

Từ khóa: người mang gen alpha thalassemia, sàng lọc, ngưỡng MCV, MCH

SUMMARY

THE MEANING OF SOME HEMOMATOLOGICAL INDICATORS AND HEMOPIGMENT COMPONENTS IN THE DIRECTIONS FOR SCREENING OF ALPHA THALASSEMIA GENE CARRIERS

Alpha thalassemia is a genetic abnormality caused by reduced or absent production of α -globin chains. Depending on the number of mutations and the type of mutation, α -thalassemia phenotypes are variable. In Vietnam, prevalence of α -thalassemia carriers are very high, different between minor ethnics. Almost α -thalassemia carriers do not clinical symptoms, but they are able to inherit these mutation gen to their children. According to the Thalassemia screening protocols, the peripheral blood cell

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng Quyên
SĐT: 0973835016

Email: hongquyenlab.hmtu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

analysis test (MCV, MCH index) is the first basic test, followed by hemoglobin electrophoresis to determine type of thalassemia, and finally molecular test can identify the type of mutation and the number of gene mutations accurately.

Objective: To value of some red blood cell indices and hemoglobin components in screening of alpha thalassemia gene carriers. **Subjects:** 541 adults carrying the α - thalassemia gene at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion during 2022-2023. Subjects excluded: iron deficiency or associated β -globin mutations. **Methods:** Retrospective, cross-sectional study. **Results:** The average of MCV and MCH index of α^0 -thal gene and α^+ -thal were 67.78 fl and 21.16 pg and 80.66 fl and 26.25 pg respectively. The hemoglobin composition of people carrying the α - thal gene is only HbA1 and HbA2. MCV cut off at 72.45 fl and MCH cut off at 22.95 pg can distinguish the two groups α^0 -thal and α^+ -thal with sensitivity and specificity of 96.1 % and 93.8 %, 96.8% and 94.8% respectively. Combining MCH < 28 pg and MCV < 85 fl to screen for α - thal gene carriers is an effective initial screening tool.

Keywords: alpha thalassemia gene carriers, screening, MCV, MCH thresholds

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia (bệnh tan máu bẩm sinh) là một nhóm bệnh huyết sắc tố gây thiếu máu, tan máu di truyền. Năm 2008, Tổ chức Y tế thế giới đã có thống kê toàn cầu về Thalassemia cho thấy bệnh lý này gây ra một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng ảnh hưởng đến 71% các quốc gia trên thế giới¹. Tỷ lệ tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi do bệnh tan máu bẩm sinh lên tới 3,4%; có khoảng 7% phụ nữ mang thai trên thế giới mang gen bệnh huyết sắc tố². Bệnh Thalassemia trong đó có α -thalassemia phân bố khắp toàn cầu, song có

tính địa dư rõ rệt, thường gặp ở vùng Địa Trung Hải, khu vực Trung Đông và Đông Nam Á trong đó có Việt Nam^{3,4}.

Vì tỷ lệ người mang gen α -thalassemia trong cộng đồng cao, có nhiều kiểu đột biến gen khác nhau. Nên chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Tìm hiểu giá trị của một số chỉ số hồng cầu và thành phần huyết sắc tố trong định hướng sàng lọc người mang gen alpha thalassemia.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

541 người trưởng thành từ 18 tuổi trở lên mang gen α - thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2022-2023. Tiêu chuẩn loại trừ: thiếu sắt hoặc có các đột biến β -globin kèm theo.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2023.

Cỡ mẫu:

Được tính theo công thức ước lượng cho 1 tỷ lệ:

$$N = Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \frac{p(1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó:

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ với mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$

- $\varepsilon = 0,1$

- $p = 0,556$ (lấy theo tỷ lệ người mang gen alpha thalassemia đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội của Phạm Văn Hùng năm 2022)⁵

Từ đó tính được:

$$N = 1,96^2 * \frac{0,556(1 - 0,556)}{(0,556 \cdot 0,1)^2} = 307$$

Cỡ mẫu dự kiến là 307 người, nhưng trên thực tế số mẫu đạt tiêu chuẩn nghiên cứu là

541 người, đảm bảo đủ cỡ mẫu theo nghiên cứu.

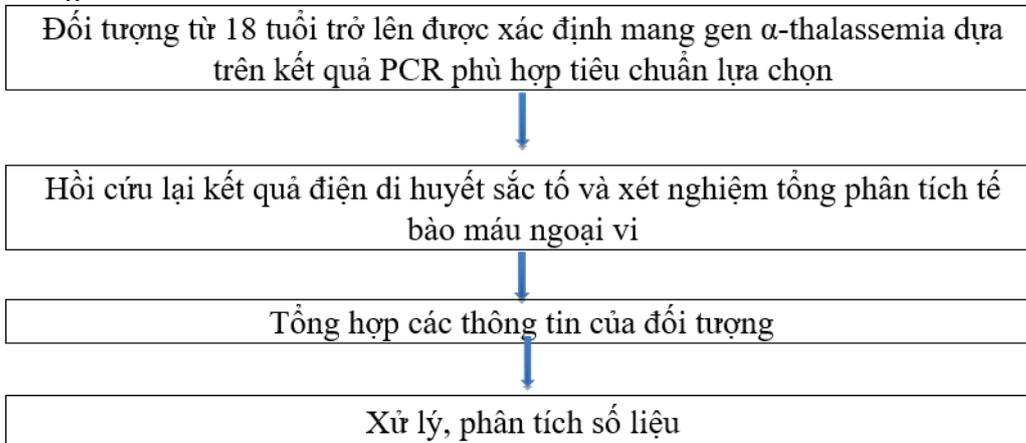
Biến số nghiên cứu và kỹ thuật xét nghiệm:

- Chỉ số hồng cầu máu ngoại vi: Hb, MCV, MCH thực hiện trên máy đếm tế bào tự động ADVIA 2120i (Siemen – Đức), DxH 800, DxH 900 (Beckman Coulter).

- Thành phần huyết sắc tố, thực hiện bằng kỹ thuật HPLC.

- Kiểu đột biến: $\alpha\alpha/--^{SEA}$, $\alpha\alpha/--^{THAI}$, $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$, $\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$, $\alpha\alpha/\alpha^{HbCs}$, $\alpha\alpha/\alpha^{HbQs}$, $\alpha\alpha/-\alpha^{c.2delT}$, $\alpha\alpha/\alpha^{Cd142}$. Gen α – globin được xác định bằng phương pháp PCR–RFLP, GAP-PCR, kỹ thuật phân tích giải trình tự gen theo nguyên lý Sanger, Strip Assay (kit Strip Assay ViennaLab, Áo).

Sơ đồ nghiên cứu:



Tiêu chuẩn chẩn đoán người mang gen α – thalassemia⁶: là người có một trong các đột biến trên gen α - globin như: $\alpha\alpha/--^{SEA}$, $\alpha\alpha/--^{THAI}$, $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$, $\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$, $\alpha\alpha/\alpha^{HbCs}$, $\alpha\alpha/\alpha^{HbQs}$, $\alpha\alpha/-\alpha^{c.2delT}$, $\alpha\alpha/\alpha^{Cd142}$...

Xử lý số liệu: Số liệu được thu thập được nhập vào Microsoft Excel 2019 và xử lý, phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 áp dụng trong y học với các thuật toán tần số, trung bình (\bar{x}), độ lệch chuẩn (SD), giá trị nhỏ nhất (min), giá trị lớn nhất (max), kiểm định T

test và Mann – Whitney test, ROC, chỉ số AUC.

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

Trong thời gian từ tháng 01/2022 - 12/2023, có 541 người trưởng thành mang gen α - thal được xác định. Trong đó nam chiếm 48,2 %, nữ chiếm 51,8 %.

Bảng 3.1: Phân bố các kiểu gen α - thal

Kiểu hình	Loại đột biến	Kiểu gen	n	%
α^0 – thalassemia (n=386)	Đột biến mất đoạn lớn	$\alpha\alpha/--^{SEA}$	383	70,8
		$\alpha\alpha/--^{THAI}$	3	0,6
α^+ - thalassemia (n=155)	Đột biến mất đoạn nhỏ	$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	94	17,4
		$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$	31	5,7
	Đột biến điểm	$\alpha\alpha/\alpha^{HbCs}$	20	3,7

		$\alpha\alpha/\alpha\alpha^{\text{HbQs}}$	5	0,9
		$\alpha\alpha/-\alpha^{\text{c.2delT}}$	4	0,7
		$\alpha\alpha/\alpha\alpha^{\text{Cd142}}$	1	0,2
		Tổng	541	100

Có 8 đột biến gen α - globin, đột biến $^{-\text{SEA}}$ (70,8%), đột biến $-\alpha^{3.7}$ (17,4%), $-\alpha^{4.2}$ (5,7%) và các alen đột biến $^{-\text{THAI}}$, HbCs, HbQs, c.2delT, Cd142 (Hb Pakse). Có 386 người mang gen α^0 -thal, 155 người mang gen α^+ -thal (trong đó có 125 trường hợp đột biến mất đoạn nhỏ và 30 trường hợp đột biến điểm).

Bảng 3.2. So sánh thành phần huyết sắc tố theo kiểu hình α -thal

Thành phần HST		HbA1	HbA2
Kiểu hình		($\bar{x}\pm\text{SD}$, min-max)	($\bar{x}\pm\text{SD}$, min-max)
α^+ -thal	Đột biến điểm (n=30)	98,26 \pm 0,28 ¹ (97,7 – 98,7)	1,74 \pm 0,28 ³ (1,3 – 2,3)
	Đột biến mất đoạn nhỏ (n= 125)	97,95 \pm 0,25 ² (97,1 – 98,7)	2,05 \pm 0,25 ⁴ (1,3 – 2,9)
	Chung (n= 155)	98,01 \pm 0,28 ^a (97,1 – 98,7)	1,99 \pm 0,28 ^c (1,3 – 2,9)
α^0 -thal	Đột biến mất đoạn lớn (n= 386)	98,19 \pm 0,245 ^b (96,8 – 99,4)	1,82 \pm 0,24 ^d (0,6 – 3,2)
p		p ₁₋₂ = 0,000 < 0,05 p _{a-b} = 0,000 < 0,05	p ₃₋₄ = 0,000 < 0,05 p _{c-d} = 0,000 < 0,05

Thành phần huyết sắc tố của người mang gen α -thalassemia chỉ có HbA1 và HbA2. HbA2 trung bình ở nhóm α^0 -thal là 1,82 % thấp hơn ở nhóm α^+ -thal là 1,99 %, ở nhóm α^+ -thal mang đột biến điểm là 1,74% thấp hơn ở nhóm α^+ -thal mang đột biến mất đoạn nhỏ là 2,05%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 3.3. Đặc điểm huyết sắc tố (g/l) theo kiểu hình giữa hai giới

Kiểu hình	Giới		p
	Nam ($\bar{x}\pm\text{SD}$, min-max)	Nữ ($\bar{x}\pm\text{SD}$, min-max)	
α^+ -thalassemia (n= 155)	145,23 \pm 8,87 ¹ (119 – 164)	125,09 \pm 10,44 ³ (100 – 167)	p ₁₋₂ = 0,000 < 0,05 p ₃₋₄ = 0,000 < 0,05
α^0 -thalassemia (n= 386)	135,45 \pm 9,05 ² (90 – 158)	115,01 \pm 9,71 ⁴ (92 – 147)	

Ở nam giới, lượng huyết sắc tố trung bình ở người mang gen α^0 -thal là 135,45 g/l thấp hơn ở người mang gen α^+ -thal là 145,23 g/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Ở nữ giới, lượng huyết sắc tố trung bình ở người mang gen α^0 -thal là 115,01 g/l thấp hơn ở người mang gen α^+ -thal là 125,09 g/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 3.4. Đặc điểm MCV, MCH theo kiểu hình α -thal

Kiểu hình		Chỉ số	MCV (fl) ($\bar{x} \pm SD$, min-max)	MCH (pg) ($\bar{x} \pm SD$, min-max)
α^+ -thal	Đột biến điểm (n=30)		80,03 \pm 5,12 ¹ (67,8 – 88,7)	25,76 \pm 1,73 ³ (20,4 – 28,6)
	Đột biến mất đoạn nhỏ (n= 125)		80,81 \pm 3,92 ² (62,3 – 88,3)	26,37 \pm 1,53 ⁴ (19,1 – 30,2)
	Chung (n=155)		80,66 \pm 4,17 ^a (62,3 – 88,3)	26,25 \pm 1,59 ^c (19,1 – 30,2)
α^0 -thal	Đột biến mất đoạn lớn (n=386)		67,78 \pm 3,58 ^b (58,5 – 95,4)	21,16 \pm 1,22 ^d (16,9 – 32,3)
p			p ₁₋₂ = 0,55 > 0,05 p _{a-b} = 0,000 < 0,001	p ₃₋₄ = 0,041 < 0,05 p _{c-d} = 0,000 < 0,001

Chỉ số MCV trung bình ở nhóm α^0 -thal là 67,78 fl, nhóm α^+ -thal mang đột biến mất đoạn nhỏ là 80,81 fl, nhóm α^+ -thal mang đột biến điểm là 80,03 fl. Sự khác biệt giữa α^0 -thal và α^+ -thal có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Không có sự khác biệt giữa nhóm α^+ -thal mang đột biến điểm và nhóm α^+ -thal mang đột biến mất đoạn nhỏ (p > 0,05).

Chỉ số MCH trung bình ở nhóm α^0 -thal, α^+ -thal mang đột biến mất đoạn nhỏ và α^+ -thal mang đột biến điểm lần lượt là 21,16 pg, 26,37 pg, 25,76 pg. Sự khác biệt giữa α^0 -thal và α^+ -thal; giữa α^+ -thal mang đột biến điểm và α^+ -thal mang đột biến mất đoạn nhỏ có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,000 và 0,041.

Bảng 3.5. Giá trị cut off của MCV, MCH phân biệt giữa hai nhóm α^+ -thal và α^0 -thal

Chỉ số	AUC	Điểm cut off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p
MCV (fl)	0,977	72,45	96,1	93,8	0,000
MCH (pg)	0,975	22,95	96,8	94,8	0,000

Chỉ số MCV ở điểm cắt 72,45 fl có AUC 0,977 với p = 0,000 có khả năng phân biệt giữa hai nhóm α^0 -thal và α^+ -thal với độ nhạy 96,1%, độ đặc hiệu 93,8%.

Chỉ số MCH ở điểm cắt 22,95 pg có AUC 0,975 với p = 0,000 có khả năng phân biệt giữa hai nhóm α^0 -thal và α^+ -thal với độ nhạy 96,8%, độ đặc hiệu 94,8%.

Bảng 3.6. Phân bố chỉ số MCV, MCH theo kiểu hình

Chỉ số hồng cầu	Kiểu hình	α^+ -thal (n=155)		α^0 -thal (n= 386)		Tổng	
		n	%	n	%	n	%
MCV(fl)	< 72,45	6	3,9	362	93,8	368	68
	72,45 - 75	7	4,5	14	3,6	21	3,9
	75-80	45	29,0	8	2,1	53	9,8
	80 - 85	81	52,3	0	0	81	15
	\geq 85	16	10,3	2	0,5	18	3,3

MCH (pg)	< 22,95	5	3,2	366	94,8	371	68,6
	22,95 – 27	104	67,1	18	4,7	122	22,55
	27 - 28	35	22,6	1	0,25	36	6,65
	≥ 28	11	7,1	1	0,25	12	2,2

Ở nhóm người mang gen α^0 -thal, 93,8% có chỉ số MCV < 72,45 fl, 94,8% có chỉ số MCH < 22,95 pg. Có đến 99,5% người mang gen α^0 -thal có chỉ số MCV < 80 fl và MCH < 27 pg.

Nhóm người mang gen α^+ -thal, 81,3% có chỉ số MCV trong khoảng 75 – 85fl. 89,7% có MCH trong khoảng 23 – 28 pg. Tuy nhiên, tỷ lệ người có MCV ≥ 85 fl và MCH ≥ 28 pg lần lượt là 10,3%, 7,1%.

Bảng 3.7. Giá trị cut off của MCV, MCH phân biệt giữa hai nhóm α^+ -thal mang đột biến điểm và đột biến mất đoạn nhỏ

Chỉ số	AUC	Điểm cut off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p
MCV (fl)	0,535	78,0	87,2	33,3	0,55
MCH (pg)	0,620	25,85	76,8	50,0	0,042

Chỉ số MCV ở điểm cắt 78 fl có AUC 0,535 với p = 0,55, không có khả năng phân biệt giữa hai nhóm đột biến điểm và đột biến mất đoạn nhỏ, độ nhạy 87,2%, độ đặc hiệu 33,3 %.

Chỉ số MCH ở điểm cắt 25,85 pg có AUC 0,620 với p = 0,042, có khả năng phân biệt giữa hai nhóm đột biến điểm và đột biến mất đoạn nhỏ với độ nhạy 76,8%, độ đặc hiệu 50,0%.

Bảng 3.8. Tỷ lệ (%) các ngưỡng chỉ số hồng cầu theo kiểu gen đột biến

Kiểu gen đột biến		α^+ -thal				Tổng	
		Đột biến điểm (n = 30)		Đột biến mất đoạn nhỏ (n = 125)			
		n	%	n	%	n	%
Chỉ số hồng cầu	< 78	10	33,3	16	12,8	26	16,8
	78 - 80	5	16,7	27	21,6	32	20,6
	80 - 85	10	33,3	71	56,8	81	52,3
	≥ 85	5	16,7	11	8,8	16	10,3
MCV (fl)	< 25,85	15	50,0	29	23,2	44	28,4
	25,85 – 27	8	26,7	57	45,6	65	41,9
	27 -28	5	16,7	30	24,0	35	22,6
	≥ 28	2	6,6	9	7,2	11	7,1

Chỉ số MCV và MCH ở người mang gen α^+ -thal ở cả 2 dạng đột biến đều rất đa dạng, không khác nhau về chỉ số MCV, đồng thời có đến 16,7% nhóm người α^+ -thal mang đột biến điểm và 8,8% nhóm người α^+ -thal mang đột biến mất đoạn nhỏ có MCV

≥ 85fl. Chỉ số MCH < 25,85 pg gặp ở 50% nhóm người α^+ -thal mang đột biến điểm và 23,2% nhóm người α^+ -thal mang đột biến mất đoạn nhỏ, có tới 6,6% và 7,2% có MCH ≥ 28pg ở 2 nhóm tương ứng.

IV. BÀN LUẬN

Alpha thalassemia là bệnh rối loạn tổng hợp huyết sắc tố. Gen α - globin nằm trên nhiễm sắc thể (NST) số 16, mỗi NST 16 có 2 gen α_1 và α_2 - globin, người bình thường có 4 gen α - globin. Đột biến làm mất cả 2 gen α - globin trên 1 NST 16 làm không tổng hợp được chuỗi α - globin gọi là α^0 - thalassemia, tổn thương 1 gen α - globin sẽ làm giảm tổng hợp chuỗi α - globin gọi là α^+ - thalassemia. Tổn thương gen α - globin chủ yếu là đột biến mất đoạn, có thể là mất đoạn 2 gen α - globin (như SEA, THAI) hoặc đột biến mất đoạn nhỏ 1 gen α - globin (như 3.7, 4.2). Ngoài ra còn có nhiều loại tổn thương 1 gen α - globin do thêm, bớt, thay thế bazơ trên gen α - globin làm bất thường tổng hợp chuỗi α - globin từ đó tạo ra các huyết sắc tố bất thường, như đột biến điểm tạo huyết sắc tố Constant spring (HbCs), huyết sắc tố Quang Sze (HbQs), Hb Pakse. Sự khác nhau kiểu đột biến và số lượng gen α - globin bị tổn thương sẽ làm thay đổi các chỉ số hồng cầu, thành phần huyết sắc tố và biểu hiện lâm sàng.

Nghiên cứu này được thực hiện trên 541 người trưởng thành mang gen α - thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2022 - 2023, có 8 đột biến được phát hiện gồm SEA (70,8%), 3.7 (17,4%), 4.2 (5,7%), THAI, HbCs, HbQs, c.2delT và Cd142 (Hb Pakse) (bảng 3.1). Tỷ lệ các đột biến này không tương đồng với tỷ lệ kiểu gen trong cộng đồng vì đối tượng nghiên cứu khác nhau.

Xác định thành phần huyết sắc tố trong sàng lọc thalassemia có giá trị định hướng thể bệnh thalassemia và bệnh huyết sắc tố. Tỷ lệ HbA2 có giá trị trong định hướng chẩn đoán alpha và beta thalassemia ⁷. Kết quả nghiên cứu này cho thấy thành phần huyết

sắc tố chỉ có HbA1 và HbA2. Tuy nhiên trung bình tỷ lệ HbA2 ở nhóm α^0 - thal là 1,82 % thấp hơn nhóm α^+ - thal (1,99 %), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Thị Thu Hà (2016)⁸.

Kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (bảng 3.3) cho thấy lượng huyết sắc tố trung bình là không thiếu máu. Huyết sắc tố ở nhóm nam giới mang gen α^0 - thal và α^+ - thal lần lượt là $135,45 \pm 9,05$ g/l và $145,23 \pm 8,87$ g/l. Lượng huyết sắc tố ở nhóm nữ giới mang gen α^0 - thal và α^+ - thal lần lượt là $115,01 \pm 9,71$ g/l và $125,09 \pm 10,44$ g/l. Sự khác biệt về Hb ở 2 thể alpha có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ trên cả 2 giới. Kết quả này tương đối phù hợp với cơ sở lý thuyết những đột biến α^0 - thal (-SEA, -THAI) làm mất khả năng tổng hợp chuỗi globin còn các đột biến α^+ - thal (3.7, 4.2...) chỉ làm giảm tổng hợp chuỗi globin hay đột biến HbCs, HbQs, Hb Pakse lại tạo ra các loại chuỗi globin khác.

Về các đặc điểm chỉ số hồng cầu ở bảng 3.4 cho thấy giá trị của chỉ số MCV trung bình ở nhóm α^0 - thal là 67,78 fl, nhóm α^+ - thal mang đột biến điểm là 80,03 fl, nhóm α^+ - thal mang đột biến mất đoạn nhỏ là 80,81 fl, sự khác biệt giữa nhóm α^0 - thal với nhóm α^+ - thal có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm α^+ - thal. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trong nước như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hà (2016)⁸ có chỉ số MCV trung bình ở người mang gen α^0 - thal là 67,98 fl thấp hơn ở người mang gen α^+ - thal (82,28 fl); nghiên cứu của tác giả Phạm Hải Yên (2019)⁹ cho kết quả MCV trung bình ở người mang gen α^0 - thal là 69,4 fl thấp hơn ở người mang gen α^+ - thal (82,9

fl); nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Hùng (2022)⁵, cho kết quả MCV trung bình ở người mang gen α^0 - thal là 68,1fl thấp hơn ở người mang gen α^+ - thal (83,2 fl). Tuy nhiên giá trị MCV trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi đều thấp hơn các nghiên cứu của các tác giả trên. Giá trị cut - off của MCV để phân biệt giữa 2 nhóm α^0 - thal với nhóm α^+ - thal là 72,45 fl với $p = 0,000$ độ nhạy 96,1%, độ đặc hiệu 93,8 %. Với chỉ số MCH trung bình ở nhóm α^0 - thal là 21,16 g/l, nhóm α^+ - thal mang đột biến điểm là 25,76 pg, nhóm α^+ - thal mang đột biến mất đoạn nhỏ là 26,37 pg, sự khác biệt giữa α^0 - thal và α^+ - thal, giữa 2 nhóm α^+ - thal có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,000 và 0,041. Giá trị cut - off của MCH để phân biệt giữa 2 nhóm α^0 - thal với nhóm α^+ - thal là 22,95 pg với $p = 0,000$ độ nhạy 96,8%, độ đặc hiệu 94,8% (bảng 3.5). Giá trị cut - off của MCV và MCH trong nghiên cứu của chúng tôi đều thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Phạm Hải Yến (2019)⁹ nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn.

Đồng thời với kết quả ở bảng 3.6 cho thấy ở nhóm α^0 - thal, 93,8% có MCV < 72,45 fl, chỉ có 2,6% trường hợp có MCV > 75 fl và 2 trường hợp (0,5%) có MCV > 85 fl. Trong khi nhóm α^+ - thal chỉ có 3,9% có MCV < 72,45 fl, nhưng có đến 91,6% có MCV > 75fl, đặc biệt có 10,3% có MCV > 85 fl – là chỉ số trong giới hạn bình thường. Với chỉ số MCH, nhóm α^0 - thal có 94,8% có MCH < 22,95 pg, 99,5% MCH < 27 pg, chỉ có 1(0,25%) trường hợp có MCH > 28 pg. Đối với nhóm α^+ - thal có 3,2% có MCH < 22,95 pg, 29,7% có MCH > 27 pg và đặc biệt 7,1% có MCH > 28pg – là chỉ số trong giới hạn bình thường.

Để phân biệt giữa nhóm α^+ - thal mang đột biến điểm và nhóm α^+ - thal mang đột

biến mất đoạn nhỏ, theo kết quả ở bảng 3.4 và bảng 3.8 cho thấy α^+ - thal mang đột biến điểm và α^+ - thal mang đột biến mất đoạn nhỏ có chỉ số MCV và MCH rất đa dạng, trung bình của MCV là 80,03 fl và 80,81 fl, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê; trung bình của MCH là 25,76 pg và 26,37 pg ($p = 0,041$). Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy MCH ở điểm cắt 25,85 pg có AUC = 0,620, $p = 0,042$ phân biệt nhóm α^+ - thal mang đột biến điểm và nhóm α^+ - thal mang đột biến mất đoạn nhỏ với độ nhạy thấp (76,8%) và độ đặc hiệu thấp (50%). Do đó, để xác định đột biến điểm hay đột biến mất đoạn nhỏ cần phải sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử.

Qua phân tích các chỉ số MCV, MCH (bảng 3.6) cho thấy, với MCH < 28 pg gặp ở 92,9% người mang gen α^+ - thal và 99,75% người mang gen α^0 - thal, với MCV < 85 fl gặp ở 89,7% người mang gen α^+ - thal và 99,5% người mang gen α^0 - thal. Với ngưỡng MCV = 72,45 fl và MCH = 22,95 pg có giá trị phân biệt 2 nhóm α^0 - thal và nhóm α^+ - thal với độ nhạy là 96,1% và 96,8% và độ đặc hiệu là 93,8% và 94,8%. Điều này cho thấy chỉ số MCH có giá trị cao hơn so với chỉ số MCV trong sàng lọc người mang gen α - thal.

Theo một số sơ đồ sàng lọc thalassemia như của liên đoàn Thalassemia, các nghiên cứu trong khu vực như của Ma ESK ở Trung Quốc, Chan ở Hồng Kông, Wibhasiri ở Thái Lan ^{7,10-12}, có đưa ra ngưỡng sàng lọc với MCV là 80fl và MCH là 27pg. Nếu áp dụng chỉ số MCV < 80fl, ở nghiên cứu của chúng tôi có thể bỏ sót 0,5% ở nhóm α^0 - thal và 62,6 % ở nhóm α^+ - thal. Nếu áp dụng chỉ số MCH < 27pg có thể bỏ sót 0,5 % ở nhóm α^0 - thal và 29,7 % ở nhóm α^+ - thal. Vì vậy, với sự đa dạng về đặc điểm kiểu gen α - thal ở Việt Nam, để tránh bỏ sót tối đa người

mang gen α^+ - thal, nên áp dụng ngưỡng sàng lọc MCV là 85 fl và MCH là 28 pg. Với trường hợp cần tránh bỏ sót người mang gen α^+ - thal (như đối với cặp đôi có một người đã mang gen α^0 - thal) thì nên xác định bằng kỹ thuật sinh học phân tử.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả và bàn luận ở trên, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Thành phần huyết sắc tố ở người mang gen α^- thal chỉ có HbA1 và HbA2.

- Người mang gen α^0 - thal có chỉ số MCV, MCH trung bình là 67,78 fl và 21,16 pg. 99,5% có MCV < 80 fl, 99,5% có MCH < 27 pg.

- Người mang gen α^+ - thal có chỉ số MCV, MCH trung bình là 80,66 fl và 26,25 pg. 89,7% có MCV < 85 fl, 92,9 % có MCH < 28pg.

- Phối hợp MCH < 28 pg và MCV < 85 fl để sàng lọc người mang gen α^- thal là công cụ sàng lọc ban đầu hiệu quả.

- Ngưỡng MCV 72,45 fl, MCH 22,95 pg có khả năng phân biệt hai nhóm α^0 - thal và nhóm α^+ - thal với độ nhạy 96,1 % & 96,8 %, độ đặc hiệu 93,8 % & 94,8 %.

- Để xác định đột biến điểm hay đột biến mất đoạn nhỏ cần phải sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Modell B, Darlison M.** Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. Jun 2008;86(6):480-7. doi:10.2471/blt.06.036673
2. **Thalassemia International Federation.** Annual report. 2013;
3. **Fucharoen S, Winichagoon P.** Haemoglobinopathies in southeast Asia. Indian Journal of Medical Research. 2011;134(4):498-506.
4. **Weatherall DJ.** The thalassemias: disorders of globin synthesis. Williams hematology. 2010;8:675-707.
5. **Phạm Văn Hùng, Đoàn Hữu Thiên, Nguyễn Thị Kiều.** Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân Thalassemia đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;515(1)
6. **Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học.** Bộ Y tế. 2022;
7. **TIF.** Hướng dẫn xử trí lâm sàng bệnh Thalassemia. Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh. 2008;
8. **Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô mạnh Quân, Vũ Hải Toàn.** Đặc điểm các chỉ số xét nghiệm dòng hồng cầu máu ngoại vi và thành phần huyết sắc tố ở người mang đột biến gen bệnh thalassemia ở người tới tư vấn tại Viện Huyết học -Truyền máu Trung ương. Tạp chí Y học Việt Nam. 2016;488:167-176.
9. **Phạm Hải Yên, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Ngọc Dũng, Nguyễn Hà Thanh.** Giá trị Cut- off của các chỉ số hồng cầu ở người mang gen và bị bệnh alpha thalassemia thể nhẹ. Tạp chí Y học Việt Nam. 08/21 2019;477(Chuyên đề):120-5.
10. **ESK Ma, AYY Chan, Sau Yin Ha, Yu Lung Lau, Li Chong Chan.** Thalassemia screening based on red cell indices in the Chinese. Haematologica. 2001;86(12):1310-1311.
11. **LC Chan, SK Ma, AYY Chan, et al.** Should we screen for globin gene mutations in blood samples with mean corpuscular volume (MCV) greater than 80 fL in areas with a high prevalence of thalassaemia? Journal of clinical pathology. 2001;54(4):317-320.
12. **Wibhasiri Srisuwan, Thanusak Tatu.** Diagnosis of thalassemia carriers commonly found in Northern Thailand via a combination of MCV or MCH and PCR-based methods. Bulletin of Chiang Mai Associated Medical Sciences. 2013;46(1):22-32.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP HEMATOHIDROSIS ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Bùi Thị Thảo¹, Nguyễn Thị Mai¹,
Trần Thị Mỹ Dung¹, Trần Thị Quyên¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Hematohidrosis (Mồ hôi máu) còn được gọi là Hematidrosis hay Hemidrosis, là một bệnh hiếm gặp trong y học, trong đó máu xuất hiện một cách tự nhiên qua tuyến mồ hôi. Ngày nay, nguyên nhân gây bệnh vẫn chưa được biết đầy đủ và không có phương pháp điều trị đặc hiệu nào cho bệnh lý này.

Trình bày ca bệnh: Chúng tôi mô tả quá trình chẩn đoán và điều trị trường hợp một thiếu nữ 18 tuổi, mắc chứng mồ hôi máu, xuất hiện từ năm 10 tuổi với triệu chứng tiết mồ hôi đỏ đột ngột ở vùng trán khi căng thẳng hoặc lo lắng quá mức. Khám lâm sàng và các xét nghiệm máu, chức năng gan, thận đều bình thường; sinh thiết da không cho thấy tổn thương cấu trúc. Bệnh nhân được chẩn đoán mắc chứng mồ hôi máu liên quan đến căng thẳng. Phương pháp điều trị bao gồm tư vấn tâm lý, phẫu thuật nội soi cắt hạch giao cảm ngực kết hợp dùng propranolol 20mg/ngày. Sau 2 tháng điều trị, triệu chứng mồ hôi máu và đổ mồ hôi tay chân giảm rõ rệt, khẳng định vai trò của việc ổn định tâm lý và sử dụng thuốc chẹn beta giao cảm trong điều trị.

Từ khóa: Hematohidrosis, máu, mồ hôi.

SUMMARY

A RARE CASE OF HEMATOHIDROSIS DIAGNOSED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Background: Hematidrosis, also known as hematohidrosis or hemidrosis, is a rare medical condition in which blood is excreted through sweat glands. Since the exact cause of hematidrosis is often unknown, there is no specific cure or treatment for the condition. **Case presentation:** An 18-year-old female patient with hematidrosis, which first appeared at the age of 10, characterized by sudden red sweat on the forehead during periods of excessive stress or anxiety. Clinical examination, blood tests, liver and kidney function tests were all normal, and skin biopsy revealed no structural abnormalities. The patient was diagnosed with stress-related hematidrosis. Treatment included psychological counseling, thoracoscopic sympathectomy, combined with propranolol 20mg/day. After 2 months of treatment, the symptoms of hematidrosis and sweating of the hands and feet significantly improved, highlighting the importance of psychological stabilization and the use of beta-blockers in management.

Keywords: Hematohidrosis, blood, sweat.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hematohidrosis (mồ hôi máu) là một hiện tượng y học hiếm gặp và gây tranh cãi.

Thuật ngữ này có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp cổ đại haîma / haîmatos (αἷμα / αἷματος),

¹Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thảo

SĐT: 0336999897

Email: buithao1704hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

nghĩa là máu, và hĩdrổs (ĩdrổs), nghĩa là mồ hũi [1]. Mồ hũi máu đũ đã đũc ghi nhận từ thũi cổ đũi, nhưng nguyên nhân và cơ chế của nó vẫn chưa đũc hiũu rũ, gũy bũi rũi cho bệnh nhân và các chũyũn gia y tũ. Tình trạng này đũc mũ tả là sự tiết ra mồ hũi lẫn máu qua da, thũờng xảy ra ở các vùng có nhiũu tuyến mồ hũi như mặt, tay và chũn, kèm theo tình trạng lo ũu và stress [1]. Viũc chẩn đũan và điều trị gũp khũ khũn do thiũu thông tin và kinh nghiũm lâm sàng. Trong bũi cảnh này, nghiũn cứu và tìm hiũu sũu về mồ hũi máu là rất cần thiũt. Chũng tũi báo cáo ca lâm sàng mũt thiũu nữ 18 tuũi mắc, chẩn đũan mắc chứng mồ hũi máu tại Viũn Hũyết học – Truyũn máu Trung ương, nhằm nâng cao nhận thức và hũ trợ chẩn đũan sớm cũng như điều trị hiũu quả, từ đó cải thiũn chất lượng cuộc sống của người bệnh.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

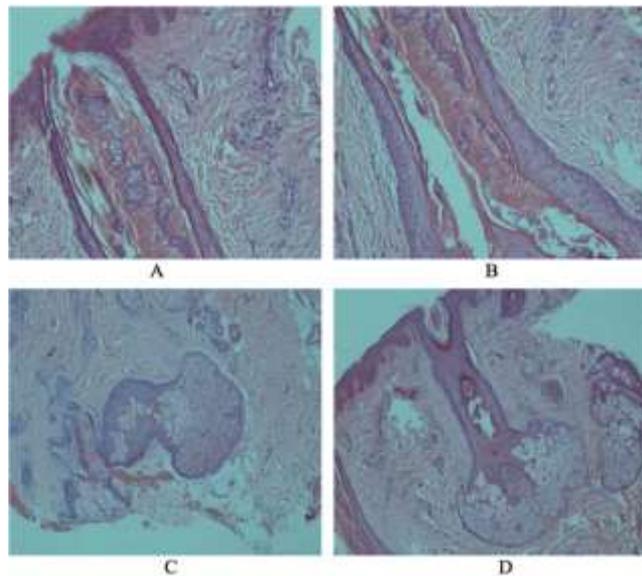
Bệnh nhân nữ, 18 tuũi, tiền sử chảy máu tự nhiũn ở vùng trán từ năm 10 tuũi, tần suất 3-4 lần/nũm. Từ năm 15 tuũi, tần suất và số lượng chảy máu tăng lên khoảng 2-3 lần/tuũn, chủ yếu ở giữa 2 cung mũy. Bệnh nhân thũờng xuyên bị căng thẳng do bố mẹ bất hòa và sống cùng bà ngoại từ nhỏ. Khi đũng trước đũm đũng hoặc khi học tập căng thẳng, bệnh nhân thấy hũi hũp, run tay chũn và ra nhiũu mồ hũi. Tiền sử không ghi nhận chảy máu kéo dài ở các cơ quan khác. Bệnh nhân không dùng thuốc chống đũng và không có tiền sử chấn thương vùng mặt. Khũm lâm sàng cho thấy bệnh nhân tỉnh táo, không có dấu hiũu tổn thương da, chất lỏng màu đỏ xuất hiũn trên mặt hoàn toàn biến mất khi lau (Hĩnh 1). Không phát hiũu dấu hiũu xuất hũyết dưới da hay niêm mạc. Các hệ cơ quan khác đều bình thũờng. Dấu hiũu sinh tồn ổn đĩnh.



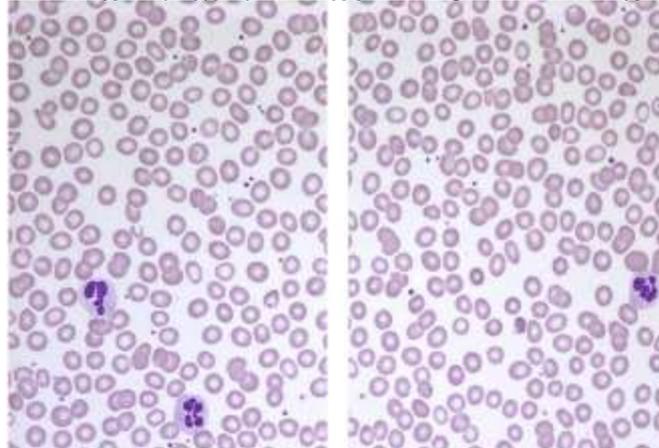
Hĩnh 1: Mồ hũi máu xuất hiũn tự nhiũn trên da vị trí cung lũng mũy và cánh mũi (đũ đũc bệnh nhân đũng ý sử dụng ảnh)

Bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm cơ bản cho thấy huyết sắc tố 119 g/l (giảm nhẹ), số lượng tiểu cầu, bạch cầu và nồng độ sắt huyết thanh trong giới hạn bình thường, cùng với các xét nghiệm đông máu (như Fibrinogen, PT, APTT, TT, ROTEM, định lượng yếu tố đông máu, ngưng tập tiểu cầu) đều cho kết quả bình thường. Chức năng gan và thận bình thường. Siêu âm vùng trán cho thấy khối máu tụ kích thước 14 x 14mm.

Siêu âm Doppler không phát hiện bất thường ở các mạch máu và tim mạch. Mô bệnh học vùng da bị ảnh hưởng cho thấy lớp thượng bì ổn định, lớp trung bì xâm nhập viêm bạch cầu đơn nhân quanh mạch, không có tổn thương cấu trúc đặc biệt (Hình 2). Quan sát trên tiêu bản nhuộm Giemsa bằng kính hiển vi, dịch tiết tại vùng trán, thấy chủ yếu tế bào hồng cầu trưởng thành, rải rác bạch cầu đoạn trung tính (Hình 3)



Hình 2: Sự lắng đọng fibrin trong nang lông (A) và tuyến mồ hôi (B). Lớp thượng bì và trung bì (C),(D) không phát hiện tổn thương cấu trúc đặc biệt



Hình 3: Hình ảnh quan sát bằng kính hiển vi dịch tiết tại da vùng trán thấy chủ yếu tế bào hồng cầu trưởng thành, rải rác bạch cầu đoạn trung tính

Dựa trên các biểu hiện lâm sàng và kết quả xét nghiệm, chúng tôi chẩn đoán bệnh nhân mắc chứng Hematohidrosis (mồ hôi máu). Bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp tâm lý để quản lý cảm xúc và giảm bớt căng thẳng, kết hợp với sự hỗ trợ từ gia đình. Sau 2 tuần, triệu chứng mồ hôi máu giảm rõ rệt. Tuy nhiên, bệnh nhân vẫn ra mồ hôi nhiều ở tay và chân, ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày. Bệnh nhân được chẩn đoán ra mồ hôi tay mức độ 2 theo phân loại Krasna và được chỉ định phẫu thuật nội soi cắt – đốt hạch giao cảm ngực D2, D3, D4 hai bên. Sau 1 tuần phẫu thuật, tình trạng ra mồ hôi tay cải thiện và bệnh nhân cảm thấy lạc quan hơn. Bệnh nhân được xuất viện, duy trì propranolol 20mg/ngày. Trong 6 tháng tiếp theo, bệnh nhân không tái khám; theo thông tin từ gia đình, tình trạng sức khỏe hiện tại ổn định.

III. BÀN LUẬN

Hematohidrosis, hay mồ hôi máu, là tình trạng hiếm gặp trong y học, biểu hiện bằng sự tiết mồ hôi lẫn máu tự nhiên mà không có tổn thương da. Lần đầu tiên mô tả về hiện tượng này có thể từ thế kỷ III TCN trong tác phẩm của Aristotle [2]. Từ thế kỷ XV, nó được thể hiện rõ hơn trong các tác phẩm nghệ thuật Phục hưng, như hình ảnh Chúa Giêsu đổ mồ hôi máu trong vườn Ghết-sê-ma-nê. Hiện tượng này thường liên quan đến căng thẳng cực độ. Nghiên cứu của Nicolas Kluger trong 20 năm (1996-2006) ghi nhận 25 trường hợp Hematohidrosis [3], chủ yếu ở nữ giới (trên 80%) và độ tuổi 9-15, thường

gặp ở người châu Á. Alex Hoover (2021) báo cáo trường hợp hai chị em cùng mắc bệnh, cho thấy khuynh hướng di truyền [4].

Hematohidrosis là tình trạng hiếm gặp trong y học, với cơ chế bệnh sinh chưa được hiểu rõ. Theo tiến sĩ Frederick Zugibe [5], nguyên nhân gây ra hiện tượng này là do sự co lại của các mạch máu dạng lưới quanh tuyến mồ hôi dưới áp lực căng thẳng. Khi sự lo lắng tăng lên, các mạch máu giãn ra và vỡ, máu đi vào tuyến mồ hôi, trộn lẫn với mồ hôi và đẩy lên bề mặt da. Sinh thiết da từ bệnh nhân mắc chứng Hematohidrosis cho thấy sự hiện diện của các mạch máu nhỏ bị vỡ trong lớp hạ bì, củng cố giả thuyết rằng vỡ mạch máu nhỏ là cơ chế chính dẫn đến hiện tượng này. Ngoài ra, Manonukul và cộng sự [6] cho rằng, những người mắc Hematohidrosis có khiếm khuyết ở mô đệm trong lớp hạ bì, tạo thành các xoang chứa máu, có thể tiết ra khi áp suất trong xoang đủ lớn. Hiện tượng này giúp chúng ta giải thích tại sao chảy máu không liên tục và tự giới hạn. Sinh thiết da tức thì tại thời điểm máu tiết trên bề mặt da có ý nghĩa quan trọng vì sau khi xoang xẹp xuống rất khó quan sát và đánh giá khiếm khuyết mô đệm cũng như xoang chứa máu. Nghiên cứu của Zhang và cộng sự phát hiện ra hiện tượng chảy máu trong da và các mao mạch bị tắc nghẽn, nhưng không phát hiện bất thường nào ở tuyến mồ hôi, nang lông hay tuyến bã nhờn, dẫn đến kết luận rằng cơ sở bệnh lý của Hematohidrosis có thể liên quan đến tình trạng viêm mạch đặc hiệu [5]. Bệnh nhân của chúng tôi được thực hiện sinh thiết da ngoài khoảng thời gian xuất hiện

máu chảy, không phát hiện bất kỳ xoang mạch chứa đầy máu, chảy máu trong da hay mao mạch bị tắc nghẽn, hoặc bất thường ở nang lông, tuyến bã nhờn hoặc tuyến mồ hôi.

Trong bài đánh giá có hệ thống về chứng Hematohidrosis của Octavius GS và cộng sự [7], đặc điểm chảy máu thay đổi đáng kể giữa các bệnh nhân. Một số bệnh nhân bị chảy máu khi ngủ, trong khi những bệnh nhân khác không có hiện tượng này. Một số trường hợp chảy máu vào ban ngày hoặc buổi tối, điều này phản ánh trạng thái sinh lý của hệ thần kinh giao cảm và sự dao động nội tiết tố, cũng như tác động của chúng lên mạch máu và sinh lý bệnh của Hematohidrosis [8]. Mồ hôi máu có thể xuất hiện ở bất kỳ vùng da nguyên vẹn nào, nhưng thường gặp nhất ở mặt (96% trường hợp) [3]. Hầu hết bệnh nhân bị mồ hôi máu ở nhiều vùng, chỉ có ba trường hợp xuất hiện ở một vùng duy nhất: bụng, vùng quanh miệng và trán [3]. Các đợt chảy máu xảy ra đột ngột mà không có dấu hiệu cảnh báo, nhưng hơn một phần tư bệnh nhân có triệu chứng cảnh báo trước như ngứa ran, đau đầu hoặc đau bụng [9], [10], đau nhẹ vùng hốc mắt [11]. Ngoài các biểu hiện trên da, Hematohidrosis cũng có thể xuất hiện ở các hệ thống khác như: nước mắt có máu, chảy máu cam, ho ra máu, nôn ra máu, tiểu ra máu và đại tiện ra máu [4], [12]. Trong trường hợp của chúng tôi, máu chỉ tiết ra ở vùng mặt, xuất hiện cả ngày lẫn đêm, không có dấu hiệu cảnh báo trước.

Do tính hiếm gặp của Hematohidrosis, hiện vẫn chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán rõ

ràng nào. Chẩn đoán Hematohidrosis yêu cầu một phương pháp tiếp cận đa chiều, bao gồm thu thập thông tin chi tiết về tiền sử bệnh nhân, khám lâm sàng kỹ lưỡng và sử dụng xét nghiệm cận lâm sàng để loại trừ nguyên nhân khác. Trước tiên, cần thu thập tiền sử liên quan đến yếu tố căng thẳng tâm lý hoặc thể chất trước khi xuất hiện triệu chứng, cùng với thông tin về các trường hợp tương tự trong gia đình (nếu có). Trong khám lâm sàng, cần kiểm tra kỹ vùng da bị ảnh hưởng, ghi nhận sự hiện diện của vết máu và tìm kiếm tổn thương, viêm nhiễm hay dấu hiệu bất thường. Các xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu giúp loại trừ rối loạn đông máu. Xét nghiệm sinh hóa máu có thể đánh giá nồng độ các chất trong máu và nước tiểu, tìm kiếm dấu hiệu rối loạn chuyển hóa hoặc nội tiết. Siêu âm Doppler động – tĩnh mạch giúp phát hiện các bệnh lý mạch máu như tắc nghẽn hoặc hẹp mạch máu, mạch máu giãn nở quá mức có nguy cơ vỡ mạch. Siêu âm tim không chỉ xác định bất thường tim mà còn đánh giá tình trạng tăng huyết áp, làm tăng áp lực lên mạch máu nhỏ, dẫn đến vỡ mạch và xuất hiện mồ hôi máu. Cuối cùng, phân tích dịch tiết xác nhận sự hiện diện của máu thông qua quan sát tế bào hồng cầu và các thành phần máu ngoại vi dưới kính hiển vi. Qua các xét nghiệm, bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán mắc chứng Hematohidrosis.

Hiện nay vẫn chưa có phương pháp điều trị cụ thể nào cho chứng mồ hôi máu. Điều trị chủ yếu dựa trên giả thuyết tình trạng này liên quan đến yếu tố căng thẳng tâm lý và sự

kích hoạt hệ thần kinh giao cảm quá mức. Ban đầu, chúng tôi tư vấn và ổn định tâm lý cho bệnh nhân và gia đình. Qua khai thác tiền sử, được biết bệnh nhân có cha mẹ ly hôn, điều này có thể là nguyên nhân gây căng thẳng và ảnh hưởng tâm lý, dẫn đến mồ hôi máu. Việc phải chứng kiến sự đổ vỡ của gia đình, cảm giác bất an, lo âu, và nỗi sợ hãi, những cảm xúc tiêu cực luôn thường trực và khắc sâu vào tâm trí, dù nhiều năm sau đó, bệnh nhân vẫn cảm thấy căng thẳng mỗi khi nhớ lại. Những lần đầu tiên xuất hiện mồ hôi máu, bệnh nhân luôn lo sợ bị bạn bè và thầy cô kỳ thị. Áp lực phải che giấu triệu chứng khiến bệnh nhân căng thẳng hơn, làm tình trạng trở nên nghiêm trọng. Hơn nữa, áp lực học tập và thi cử cũng tác động tiêu cực đến tâm lý bệnh nhân. Điều này giải thích tại sao tần suất xuất hiện mồ hôi máu của bệnh nhân tăng dần theo từng giai đoạn. Bệnh nhân được các chuyên gia tư vấn tâm lý chuyên sâu và điều trị bằng các liệu pháp tâm lý. Ngoài ra, bệnh nhân cũng gặp phải tình trạng ra mồ hôi tay và chân nhiều, gây khó khăn trong sinh hoạt hàng ngày và giao tiếp xã hội. Sau khi được khám chuyên khoa Nội và chẩn đoán ra mồ hôi tay mức độ 2 theo phân loại Krasna, bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật nội soi cắt – đốt hạch giao cảm ngực D2, D3, D4 hai bên. Sau một tuần điều trị, tình trạng ra mồ hôi tay và chân của bệnh nhân đã cải thiện đáng kể.

Wang Z đã chứng minh tính hiệu quả của propranolol trong điều trị mồ hôi máu [13]. Propranolol hoạt động bằng cách chặn các thụ thể beta-adrenergic, làm giảm tác động

của adrenalin và noradrenalin, từ đó giảm hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, giảm căng thẳng và lo âu, giúp ngăn ngừa co thắt và vỡ mao mạch gây ra mồ hôi máu. Ngoài ra, propranolol cũng làm chậm nhịp tim và giảm áp lực máu lên thành mạch, góp phần giảm triệu chứng mồ hôi máu do stress. Sau khi xuất viện, bệnh nhân được điều trị duy trì bằng propranolol 20mg/ngày trong 1 tháng. Sau 6 tháng theo dõi ngoại trú, bệnh nhân đã sinh hoạt bình thường và chưa tái phát tình trạng cũ.

IV. KẾT LUẬN

Hematohidrosis (mồ hôi máu) là một bệnh hiếm gặp. Bệnh phổ biến hơn ở châu Á và tỉ lệ nữ mắc bệnh nhiều hơn nam. Đến nay, sinh lý bệnh và phương pháp điều trị cụ thể vẫn chưa được biết rõ. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào loại trừ, trong đó, sinh thiết da là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh. Sự kết hợp giữa liệu pháp tư vấn tâm lý và thuốc chẹn beta giao cảm là phương pháp điều trị phổ biến, giúp bệnh nhân cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống và giúp họ vượt qua những khó khăn mà tình trạng mồ hôi máu mang lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tshifularo, M.** (2014). "Blood otorrhea: blood stained sweaty ear discharges: hematohidrosis; four case series (2001-2013)".
2. **Duffin J.** Sweating blood: history and review. *CMAJ*. 2017 Oct 23;189(42):E1315-E1317.

3. **Kluger N.** Hematidrosis (bloody sweat): a review of the recent literature (1996-2016). *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018 Jun;27(2):85-90.
4. **Hoover A, Fustino N, Sparks AO, Rokes C.** Sweating blood: a case series of 2 siblings with hematohidrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43:70-2.
5. **Zhang FK, Zheng YL, Liu JH, Chen HS, Liu SH, Xu MQ, et al.** Clinical and laboratory study of a case of hematidrosis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2004;25:147-50.
6. **Manonukul J, Wisuthsarewong W, Chantorn R, Vongirad A, Omeapinyan P.** Hematidrosis: A pathologic process or stigmata. A case report with comprehensive histopathologic and immunoperoxidase studies. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:135-9.
7. **Octavius GS, Meliani F, Heriyanto RS, Yanto TA.** Systematic review of hematidrosis: Time for clinicians to recognize this entity. *World J Dermatol* 2023; 11(2): 7-29.
8. **Dotd C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J.** Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension.* 1997;30:71-76.
9. **Maus TL, McLaren JW, Shepard JW Jr, Brubaker RF.** The effects of sleep on circulating catecholamines and aqueous flow in human subjects. *Exp Eye Res.* 1996;62:351-358.
10. **Canonical J, Wisuthsarewong W, Chantorn R, et al.** Hematidrosis: a pathologic process or stigmata. A case report with comprehensive histopathologic and immunoperoxidase studies. *Am J Dermatopathol* 2008;30:135-9.
11. **Mora E, Lucas J.** Hematidrosis: blood sweat. *Blood* 2013;121:1493.
12. **Shahgholi E.** A case series of hematohidrosis: a puzzling medical phenomenon. *Turk J Pediatr* 2018;60:757-61.
13. **Wang Z, Yu Z, Su J, et al.** A case of hematidrosis successfully treated with propranolol. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:440-3.

NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CẦM MÁU CỦA BỆNH NHÂN HEMOPHILIA ĐƯỢC PHẪU THUẬT CHÍNH HÌNH QUẢN LÝ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2013 – 2023

**Đông Minh Thuận¹, Nguyễn Thị Mai², Trần Thị Kiều My¹,
Trần Thị Mỹ Dung¹, Trần Thị Quyên², Nguyễn Văn Nghi²,
Trần Thị Phương², Đào Xuân Thành¹**

TÓM TẮT.

Trong giai đoạn từ 2013 - 2023, trung tâm Hemophilia viện Huyết học Truyền máu Trung ương đang quản lý khoảng gần 60 bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật chỉnh hình. Để đảm bảo cho cuộc mổ diễn ra một cách an toàn và hiệu quả đòi hỏi phải có sự chuẩn bị kỹ càng, có sự phối hợp nhiều chuyên khoa như ngoại khoa, gây mê hồi sức, huyết học... Tuy nhiên, ở một mức độ nào đó, bệnh nhân hemophilia vẫn có nguy cơ chảy máu, chậm lành vết thương và nhiễm trùng sau mổ, do đó làm tăng tỷ lệ tử vong. **Mục tiêu:** Nhận xét kết quả điều trị cầm máu của nhóm bệnh nhân hemophilia được phẫu thuật chỉnh hình. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 52 bệnh nhân, mô tả loạt ca bệnh, hồi cứu. **Kết quả:** Tuổi trung bình $30,65 \pm 13,57$, chủ yếu trong độ tuổi lao động. Tỷ lệ hemophilia A/B là 5/1. Có 23,1% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có tổn thương trước mổ là thoái hóa khớp. 2 trường hợp chiếm 3,8% có ức chế yếu tố VIII trước mổ. Phẫu thuật lớn chiếm 80,8%, trong đó

29,6% phẫu thuật chỉnh hình, 19,2% phẫu thuật kết hợp xương. Có 96,2% bệnh nhân được phẫu thuật một lần. 73,1% bệnh nhân dùng yếu tố cô đặc trước mổ. Lượng chế phẩm trung bình sử dụng trong và sau mổ với hemophilia A là $474,9 \pm 449$ IU/kg và hemophilia B là $317,4 \pm 292,6$ IU/kg. 76,9% không có biến chứng sau mổ. Đa số bệnh nhân có kiểm soát đông máu cuộc mổ rất tốt. 2 trường hợp chiếm 4% xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII sau mổ. Số ngày nằm viện trung bình với hemophilia A là $29,6 \pm 19,3$ ngày và hemophilia B là $23,4 \pm 15,1$ ngày.

SUMMARY

COMMENT ON THE RESULTS OF HEMOSTATIC TREATMENT IN HEMOPHILIA PATIENTS UNDERGOING ORTHOPEDIC SURGERY MANAGED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2013 - 2023

During the period from 2013 to 2023, the Hemophilia Center of the National Institute of Hematology and Blood Transfusion is managing nearly 60 patients indicated for orthopedic surgery. The surgery requires careful preparation and coordination among various specialties such as surgery, anesthesia, intensive care, hematology, etc..., to ensure that the operation is conducted safely and effectively. However, to some extent, hemophilia patients still have a risk of bleeding, delayed wound healing, and

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính:

SĐT: 0981.724.498

Email: bshongan041198@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

postoperative infections, which increases the mortality rate. **Objective:** To evaluate the hemostatic treatment outcomes of hemophilia patients undergoing orthopedic surgery. **Subjects and research methods:** 52 patients, descriptive case series, retrospective study. **Results:** The average age was 30.65 ± 13.57 , mainly in the working age group. The ratio of hemophilia A/B was 5/1. 23.1% of patients in the study group had preoperative lesions due to joint degeneration. 2 cases, accounting for 3.8%, had factor VIII inhibitors preoperatively. Major surgeries accounted for 80.8%, of which 29.6% were orthopedic surgeries and 19.2% were bone fixation surgeries. 96.2% of patients underwent surgery once. 73.1% of patients used clotting factor concentrates preoperatively. The average amount of products used during and after surgery for hemophilia A was 474.9 ± 449 IU/kg and for hemophilia B was 317.4 ± 292.6 IU/kg. 76.9% had no postoperative complications. The majority of patients had very good control of hemostasis during the surgery. 2 cases, accounting for 4%, developed factor VIII inhibitors postoperatively. The average length of hospital stay for hemophilia A was 29.6 ± 19.3 days and for hemophilia B was 23.4 ± 15.1 days.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia là rối loạn di truyền lặn liên kết với nhiễm sắc thể giới tính X, nguyên nhân do đột biến gen quy định yếu tố VIII (hemophilia A) hoặc yếu tố IX (hemophilia B) tương ứng, thường gặp ở nam giới. Tại Việt Nam, hiện tại ước tính có khoảng trên 10.000 người mắc bệnh trong đó có khoảng 4.000 bệnh nhân (BN) được phát hiện và điều trị¹. Triệu chứng lâm sàng của hemophilia là chảy máu kéo dài, khó cầm, lặp đi lặp lại ở cơ xương khớp và mô mềm, gây phá hủy, biến dạng khớp, dẫn đến mất

chức năng và tàn phế. Mặc dù đã có nhiều phương pháp mới trong điều trị, nhưng phẫu thuật (PT) nói chung và PT chỉnh hình nói riêng ở BN hemophilia vẫn là một thử thách lớn. Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ tử vong liên quan đến PT ở BN hemophilia lên tới 66% trong những năm khoảng giữa thế kỷ XX và giảm xuống còn 4,5% khi có sự xuất hiện của yếu tố cô đặc. Trong 10 năm vừa qua, Trung tâm Hemophilia Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đang quản lý khoảng gần 60 BN có chỉ định PT chỉnh hình. Việc PT đòi hỏi phải có sự chuẩn bị kỹ càng, có sự phối hợp của đa chuyên khoa như ngoại khoa, gây mê hồi sức, huyết học,... để đảm bảo cho cuộc mổ diễn ra một cách an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên, ở một mức độ nào đó, BN hemophilia vẫn có nguy cơ chảy máu, chậm lành vết thương và nhiễm trùng sau mổ. Vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài: “Nhận xét kết quả điều trị cầm máu của bệnh nhân hemophilia được phẫu thuật chỉnh hình quản lý tại viện Huyết học Truyền máu trung ương giai đoạn 2013 - 2023”, với 2 mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm trước mổ của bệnh nhân hemophilia trước phẫu thuật chỉnh hình được quản lý tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2013 - 2023.
2. Nhận xét kết quả điều trị cầm máu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn: 52 BN được chẩn đoán xác định hemophilia A và B theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Liên đoàn Hemophilia thế giới năm 2013², quản lý tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương được PT chỉnh hình tại các cơ sở có khả năng PT, sau đó được chuyển lại viện Huyết học Truyền máu

Trung ương tiếp tục theo dõi và điều trị sau khi ổn định ban đầu về ngoại khoa.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN được chẩn đoán hemophilia mắc phải và BN đang sử dụng các thuốc chống đông máu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu loạt ca bệnh, hồi cứu.

- Cách chọn mẫu: Cỡ mẫu toàn bộ.

2.3. Nội dung nghiên cứu

- ❖ Thu thập thông tin nghiên cứu bao gồm:

- Thông tin chung: Tuổi phẫu thuật, hemophilia A/B.

- Đặc điểm trước PT: Tồn thương trước mổ, chất ức chế trước mổ, tính chất PT, số lần PT.

- Đặc điểm sau mổ: Lượng chế phẩm cần dùng trong và sau mổ, biến chứng sau mổ, kiểm soát đông máu cuộc mổ, thời gian nằm viện.

- ❖ Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Các tiêu chuẩn và quy trình sử dụng trong nghiên cứu

- Tiêu chuẩn chẩn đoán hemophilia theo Liên đoàn Hemophilia thế giới (WFH) năm 2013².

- Tiêu chuẩn kiểm soát đông máu cuộc mổ theo WFH².

- Phân loại mức độ phẫu thuật theo WFH².

- Quy trình định lượng hoạt tính yếu tố VIII trên máy ACL-TOP theo Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương³.

- Quy trình định lượng hoạt tính yếu tố IX trên máy ACL-TOP theo Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương⁴.

- Quy trình xét nghiệm định lượng ức chế yếu tố VIII trên máy ACL-TOP theo Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương⁵.

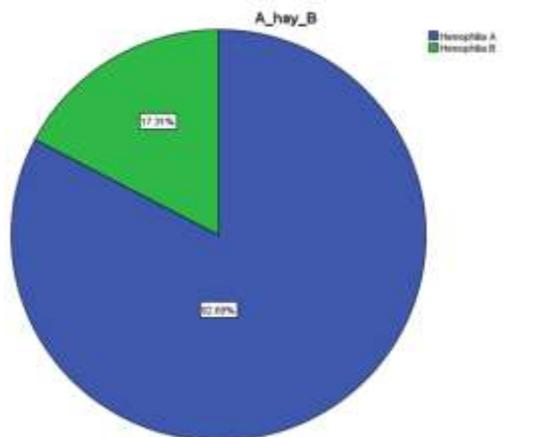
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.8. Tuổi phẫu thuật của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	X ± SD	Min	Max
Tuổi phẫu thuật (n = 52)	30,65 ± 13,57	7	70

Nhận xét: Tuổi PT trung bình là 30,65 tuổi, cao nhất 70 tuổi, thấp nhất 7 tuổi.



Biểu đồ 3.6. Phân loại bệnh nhân theo thể bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ Hemophilia A/B là 5/1.

3.2. Đặc điểm trước mổ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.9. Đặc điểm tổn thương trước mổ

Tổn thương	n	Tỷ lệ (%)
Thoái hóa khớp	12	23,1
Gãy xương	10	19,2
Cứng khớp	9	17,3
Co rút gân Achile	7	13,5
Khối máu tụ	6	11,5
Khác	5	9,6
U giả	2	3,8
U nội sụn	1	1,9
Tổng	52	100

Nhận xét: Có thể thấy đa số các BN được PT đều là hậu quả của chảy máu. Có 3 nguyên nhân gãy xương, cứng khớp và thoái hóa khớp là những nguyên nhân hàng đầu và là hậu quả của hemophilia điều trị không đầy đủ.

Bảng 3.10. Chất ức chế trước phẫu thuật

Ức chế yếu tố	n	Tỷ lệ (%)
Không	50	96,2
Có	2	3,8
Tổng	52	100

Nhận xét: Có 2 trường hợp chiếm 3,8% xuất hiện ức chế yếu tố VIII trước mổ là BN Bùi Văn T. được PT cắt cụt đùi phải do hoại tử xương sau gãy với nồng độ 6BU và BN Lê Trọng T. được PT lấy khối máu tụ và tổ chức hoại tử cẳng chân phải với nồng độ 8,5BU.

Bảng 3.11. Phân loại loại hình phẫu thuật

Loại hình	n	Tỷ lệ (%)
PT kế hoạch	44	84,6
PT cấp cứu	8	15,4
Tổng	52	100

Nhận xét: Có 15,4% trường hợp PT cấp cứu do gãy xương, giải phóng chèn ép khoang. 84,6% các trường hợp được PT theo kế hoạch.

Bảng 3.12. Phân loại mức độ và phương pháp phẫu thuật

Mức độ và phương pháp phẫu thuật		n	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật nhỏ (n = 10; 19,2%)	PT lấy khối máu tụ	5	9,6
	Nạo vết ổ hoại tử	4	7,0
	Giải phóng chèn ép khoang	1	1,9
Phẫu thuật lớn (n = 42; 80,8%)	PT chỉnh hình	15	29,6
	PT kết hợp xương	10	19,2
	PT thay khớp	7	13,5
	PT cắt cụt chi	6	11,5
	PT cắt u giả	3	5,8
	PT cắt u nội sụn	1	1,9
Tổng		52	100

Nhận xét: Có 80,8% trường hợp PT lớn bao gồm: PT cắt cụt chi, PT thay khớp gối, háng, PT kết hợp xương, PT cắt u giả và cắt u nội sụn. 19,2% các trường hợp PT nhỏ bao gồm: Nạo vét ổ hoại tử chi, PT giải phóng chèn ép khoang, PT lấy khối máu tụ.

Bảng 3.13. Phân loại số lần phẫu thuật

Số lần PT	n	Tỷ lệ (%)
1	50	96,2
2	1	1,9
3	1	1,9
Tổng	52	100

Nhận xét: 96,2% trường hợp PT 1 lần. 1 trường hợp PT 2 lần là BN Đoàn Văn N. được PT kết hợp xương sau đó phải PT lại vì chảy máu. 1 trường hợp PT 3 lần là BN Nguyễn Hoàng H. được PT lấy khối máu tụ vùng đùi trái 2 lần sau PT cắt u giả.

3.3. Kết quả điều trị cầm máu của nhóm bệnh nhân được nghiên cứu

Bảng 3.14. Phân loại chế phẩm sử dụng trong mổ

Chế phẩm	n	Tỷ lệ (%)
Yếu tố cô đặc	38	73,1
Yếu tố cô đặc + Tủa lạnh	11	21,2
Yếu tố bypass	2	3,8
Yếu tố cô đặc + HTĐL	1	1,9
Tổng	52	100

Nhận xét: Có 73,1% trường hợp sử dụng hoàn toàn yếu tố cô đặc. Trong 2 trường hợp xuất hiện chất ức chế trước mổ đều sử dụng yếu tố bypass.

Bảng 3.15. Lượng chế phẩm cần dùng trong và sau mổ

Lượng chế phẩm (IU/kg)	X ± SD	Min	Max
Hemophilia A (n = 43)	474,9 ± 449	41	2134
Hemophilia B (n = 9)	317,4 ± 292,6	32	920

Nhận xét: Lượng yếu tố trung bình BN hemophilia A sử dụng là 474,9 ± 449 IU/kg và hemophilia B là 317,4 ± 292,6 IU/kg.

Bảng 3.16. Phân loại biến chứng sau mổ

Biến chứng	n	Tỷ lệ (%)
Không biến chứng	40	76,9
Chảy máu	7	13,5
Nhiễm trùng	3	5,8
Cả 2 biến chứng	2	3,8
Tổng	52	100

Nhận xét: Phần lớn các BN không có biến chứng sau mổ chiếm 76,9%. Biến chứng nhiễm trùng chiếm 5,8%; chảy máu chiếm 13,5%; kết hợp cả 2 biến chứng có 2 BN chiếm 3,8%.

Bảng 3.17. Phân loại kiểm soát đông máu trong cuộc mổ

Phân loại	n	Tỷ lệ (%)
Rất tốt	46	88,5
Tốt	4	7,7
Không tốt	2	3,8
Tổng	52	100

Nhận xét: Có 88,5% trường hợp có phân loại kiểm soát đông máu rất tốt. 2 trường hợp chiếm 3,8% có kiểm soát đông máu không tốt.

Bảng 3.18. Phân loại chất ức chế sau mổ

Chất ức chế	n	Tỷ lệ (%)
Không	48	96
Có	2	4
Tổng	50	100

Nhận xét: Có 50 bệnh nhân không có chất ức chế trước mổ. Trong số đó có 2 bệnh nhân chiếm 4% xuất hiện chất ức chế sau mổ (ức chế yếu tố VIII): BN Nguyễn Văn P. PT kết hợp xương đùi phải sau ngã xuất hiện

chất ức chế vào ngày thứ 6 sau mổ với hiệu giá là 3,9BU và BN Hồ Huy B. PT tháo khớp háng, cắt u giả do khối máu tụ ở đùi phải xuất hiện chất ức chế vào ngày thứ 10 sau mổ với hiệu giá là 5,2BU.

Bảng 3.19. Phân loại thời gian nằm viện sau phẫu thuật

Ngày nằm viện (ngày)	X ± SD	Min	Max
Hemophilia A (n = 43)	29,6 ± 19,3	6	109
Hemophilia B (n = 9)	23,4 ± 15,1	6	53

Nhận xét: Thời gian nằm viện trung bình của BN hemophilia A là 29,6 ± 19,3 ngày và hemophilia B là 23,4 ± 15,1 ngày.

Mazepa nghiên cứu năm 2016 tại Hoa Kỳ trên 1 quần thể gồm 7486 nam giới mắc hemophilia cho thấy có 81,4% hemophilia A và 18,6% hemophilia B⁷. Có thể thấy tỷ lệ BN hemophilia A và B được PT chỉnh hình tương đồng với tỷ lệ mắc bệnh.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 30,65 ± 13,57 tuổi, đa số trong độ tuổi lao động. Brendan Kleiboer nghiên cứu trên 131 trường hợp được phẫu thuật tại Đức có độ tuổi trung bình là 47,4⁶. Tuổi phẫu thuật của chúng tôi sớm hơn Brandan có thể do chăm sóc điều trị của nhóm BN tác giả nghiên cứu tốt hơn dẫn đến việc PT chỉnh hình muộn hơn. Có 83% BN mắc hemophilia A và 17% mắc hemophilia B. Tác giả

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu trước mổ

Trong 52 trường hợp nghiên cứu của chúng tôi có 23,1% BN thoái hóa khớp; 19,2% BN gãy xương. U nội sụn, u giả, cứng khớp, co rút gân Achile, khối máu tụ và các trường hợp khác lần lượt là 1,9%; 3,8%; 17,3%; 13,5%; 11,5%; 9,6%. Hầu hết các nguyên nhân trên là do hậu quả của việc điều trị không đầy đủ. Karla Renner nghiên cứu trên 12 BN được chẩn đoán hemophilia tại

Ăn Độ đợc PT chỉnh hình từ tháng 08/2019 đến tháng 07/2022 tại Trung tâm Y tế Đại học Ljubljana, cho thấy 4 ca gãy xương đùi (33,3%), 2 ca nạo vét ổ hoại tử viêm tủy xương (16,8%), 1 ca viêm khớp cổ chân (8,3%), 2 ca tháo khớp gối (16,8%), thay khớp gối do thoái hóa khớp (24,8%)⁸. Có thể thấy, BN hemophilia phải PT do gãy xương chiếm tỷ lệ khá cao như trong nghiên cứu của chúng tôi và Karla. Việc chảy máu cơ và khớp thường xuyên tái diễn làm ảnh hưởng đến sự tạo cơ và vận động khó khăn của BN hemophilia cũng là 1 yếu tố nguy cơ chấn thương, tai nạn dẫn đến dễ gãy xương sau sang chấn.

Chúng tôi có 2 trường hợp chiếm 3,8% xuất hiện ức chế yếu tố VIII trước mổ. Shermarke Hassan và cộng sự năm 2019 tại Hà Lan nghiên cứu trên 1009 BN mắc hemophilia cho thấy tỷ lệ xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII là 2%, tương ứng với nghiên cứu của chúng tôi⁹. Nguyễn Thị Mai năm 2020 đã báo cáo trường hợp xuất hiện ức chế yếu tố VIII trước PT cắt cụt đùi phải ở một BN nam 24 tuổi với nồng độ chất ức chế trước mổ là 11BU. Tác giả cho thấy, lượng chế phẩm máu và yếu tố cô đặc sử dụng rất lớn: 23.000 μ g rFVIIa, 60.750IU yếu tố VIII cô đặc và 2.450ml khối hồng cầu, tiêu tốn hàng tỷ đồng cho toàn bộ đợt điều trị¹⁰. Năm 2021, tác giả Nguyễn Đức Tuấn tại bệnh viện Chợ Rẫy cũng báo cáo một trường hợp BN nam giới 29 tuổi xuất hiện chất ức chế hiệu giá 2,04BU trước PT giải áp chèn ép khoang và kết hợp xương đùi 2 bên sau ngã. BN đợc xuất viện sau gần 60 ngày điều trị, trải qua 3 cuộc PT và truyền 48 khối hồng cầu và 03 đơn vị huyết tương tươi đông lạnh, chi phí điều trị lên tới gần 1 tỷ đồng¹¹. Việc xuất hiện chất ức chế trước PT ảnh hưởng rất lớn đến cầm máu trong và sau mổ, tiêu tốn nhiều

chi phí, thời gian điều trị. Hai trường hợp của chúng tôi đều đợc dự phòng chảy máu trong mổ bằng yếu tố bắc cầu, sau đó kết hợp yếu tố VIII liều cao. Có 1 trường hợp bị chảy máu và 1 trường hợp đạt cầm máu tốt.

Có 84,6% trường hợp nghiên cứu đợc PT có kế hoạch (44 BN). 8 BN chiếm 15,4% đợc PT cấp cứu, nguyên nhân vì gãy xương do tai nạn giao thông hoặc tai nạn sinh hoạt.

Tỷ lệ PT lớn và nhỏ trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 80,8% và 19,2%. BN đợc PT chỉnh hình chiếm tỷ lệ cao nhất (29,6%). Các PT khác như PT kết hợp xương, PT cắt u giả, PT cắt cụt chi, PT cắt u nội sụn và PT thay khớp lần lượt chiếm tỷ lệ là 19,2%; 5,8%; 11,5%; 1,9% và 13,5%. Trong các trường hợp PT nhỏ, PT lấy khối máu tụ chiếm 9,6%, nạo vét ổ hoại tử và giải phóng chèn ép khoang lần lượt là 7%, 1,9%. Omri Cohen và cộng sự nghiên cứu 35 BN mắc hemophilia đợc PT cho thấy tỷ lệ mức độ PT lớn, nhỏ lần lượt là 32,1% và 67,9%, tỷ lệ BN đợc PT chỉnh hình chiếm 79,5%¹². Có thể thấy, tỷ lệ PT chỉnh hình ở BN hemophilia khá cao, việc chảy máu tái diễn làm tổn thương cơ và khớp dẫn tới tổn thương không hồi phục khớp, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của BN, việc PT giúp BN hemophilia lấy lại đợc chức năng vận động và đảm bảo chất lượng cuộc sống gần như người bình thường.

Nghiên cứu của chúng tôi trong 52 trường hợp, có 50 BN chiếm tỷ lệ 96,2% đợc PT 1 lần, 1 trường hợp PT 2 lần là BN Đoàn Văn N. đợc PT kết hợp xương sau đó phải PT lại vì chảy máu. 1 trường hợp PT 3 lần là BN Nguyễn Hoàng H. đợc PT lấy khối máu tụ vùng đùi trái 2 lần sau PT cắt u giả. Điều này cho thấy việc điều trị dự phòng chảy máu cho bệnh nhân là rất quan trọng.

4.3. Kết quả điều trị cầm máu sau

phẫu thuật

Có 38/52 trường hợp được sử dụng yếu tố cô đặc chiếm tỷ lệ cao nhất 73,1%, 2 trường hợp dùng yếu tố bắc cầu kết hợp yếu tố VIII cô đặc. So với nghiên cứu của Brendan thì có sự khác biệt⁶, tác giả chỉ sử dụng duy nhất yếu tố tái tổ hợp.

Lượng chế phẩm cần dùng trung bình tính theo kg (IU/kg) trong và sau mổ là $474,9 \pm 449$ với hemophilia A và $317,4 \pm 292,6$ với hemophilia B. Anna và cộng sự nghiên cứu tại Bắc Âu năm 2022 với 20 BN được PT chỉnh hình, tất cả đều được tiêm bolus yếu tố đông máu trước PT. Liều YT VIII trung bình với BN hemophilia A trước PT cho các ca PT lớn là 48 IU/kg và kéo dài tới ngày 14 sau mổ với tổng liều trung bình là 427 IU/kg. Đối với 2 ca PT lớn ở BN hemophilia B, liều YT IX trước PT là 50 IU/kg, kéo dài tới ngày 14 sau mổ là 370 IU/kg. Đáp ứng cầm máu trong và sau PT được đánh giá theo WFH là tuyệt vời và tốt đối với các ca PT 19/20 ca PT¹³, lượng chế phẩm sử dụng tương đương như nghiên cứu của chúng tôi.

Có 76,9% BN không có biến chứng sau mổ, 13,5% có biến chứng chảy máu, 5,8% có biến chứng nhiễm trùng và cả 2 biến chứng chiếm 3,8%. Brendan Kleiboer nghiên cứu trên 131 trường hợp được PT chỉnh hình tại Đức cho thấy có 16,8% các trường hợp có chảy máu sau mổ⁶. Có thể thấy việc sử dụng đơn độc yếu tố cô đặc trong nghiên cứu của Brendan hay dùng kết hợp yếu tố cô đặc và chế phẩm từ huyết tương không làm thay đổi kết cục chảy máu của BN, thậm chí nghiên cứu của Brendan tỷ lệ chảy máu sau mổ cao hơn chúng tôi. Jun Hirose nghiên cứu từ tháng 06/2006 đến tháng 07/2015, có 100 BN được PT tại Nhật Bản, kết quả cho thấy có 12 BN (6,5%) nhiễm trùng sau mổ. Chạm lành vết thương xảy ra ở 4 trường hợp

(2,2%)¹⁴. Tỷ lệ trên tương ứng với nghiên cứu của chúng tôi.

Chúng tôi nhận thấy trong 52 trường hợp có 46 trường hợp kiểm soát đông máu cuộc mổ đạt rất tốt chiếm tỷ lệ cao nhất (88,5%), không tốt có 2 trường hợp (3,8%), không có trường hợp nào đông máu thất bại. 2 trường hợp đông máu không tốt trong đó có 1 trường hợp có chất ức chế được dùng yếu tố bắc cầu trong mổ sau đó chuyển sang yếu tố VIII liều cao. Hai trường hợp này sau khi được bổ sung yếu tố thì đều cầm máu tốt sau đó và ra viện. Pratima Chowdary và cộng sự năm 2023 đã nghiên cứu trên 101 BN được PT chỉnh hình, kết quả kiểm soát đông máu cuộc mổ theo WFH được đánh giá là xuất sắc với 68 trường hợp (67,3%), tốt với 7 trường hợp (6,9%)¹⁵. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Có 2 BN chiếm 4% xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII sau mổ: BN Nguyễn Văn P. PT kết hợp xương đùi phải sau ngã xuất hiện chất ức chế vào ngày thứ 6 sau mổ với hiệu giá là 3,9BU và BN Hồ Huy B. PT tháo khớp háng, cắt u giả do khối máu tụ ở đùi phải xuất hiện chất ức chế vào ngày thứ 10 sau mổ với hiệu giá là 5,2BU. Chúng tôi đã sử dụng Phức hợp kháng ức chế yếu tố VIII bắc cầu (FEIBA) hoặc Yếu tố VII hoạt hóa (Novoseven) để điều trị các trường hợp này, kết quả chung BN đều đáp ứng tốt với điều trị. Omotola và cộng sự nghiên cứu tại Ấn Độ năm 2019, nghiên cứu 96 trường hợp được PT chỉnh hình cho thấy sự xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII sau mổ chiếm 6,3%¹⁶, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Nguyễn Thị Mai năm 2020 đã báo cáo 1 trường hợp nam giới hemophilia A 30 tuổi, được PT tháo khớp háng phải do Hoại tử khối u giả đùi phải xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII sau mổ hiệu giá 2BU. Tổng lượng

máu và chế phẩm đã dùng cho 45 ngày điều trị là 114.250IU yếu tố VIII, 2.800ml khối hồng cầu. Chi phí điều trị cũng lên tới hàng tỷ đồng¹⁰. Chúng tôi nhận thấy, sự xuất hiện của ức chế yếu tố VIII sau mổ khiến thời gian nằm viện sau mổ dài hơn do biến chứng chảy máu, tăng nguy cơ nhiễm trùng vết mổ và tăng chi phí điều trị cho BN.

Số ngày nằm viện trung bình sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi là $29,6 \pm 19,3$ ngày với hemophilia A và $23,4 \pm 15,1$ ngày với hemophilia B. Omri Cohen cho thấy thời gian nằm viện sau mổ trung bình là 9 ngày¹². Anna cho thấy số ngày nằm viện sau mổ trung bình là 5 ngày đối với các PT lớn và 1 ngày đối với các PT nhỏ¹³. BN của chúng tôi có số ngày nằm viện nhiều hơn so với các tác giả trên vì nghiên cứu tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương là bệnh viện chuyên khoa không có khoa ngoại, tất cả các BN trong nghiên cứu đều được PT tại các cơ sở có chuyên ngành ngoại tại Hà Nội, sau mổ ổn định về mặt ngoại khoa được chuyển lại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương để điều trị tiếp về bệnh huyết học, bên cạnh đó sau mổ cần điều trị dự phòng để tập phục hồi chức năng, nhưng tại Việt Nam chưa cho phép mang yếu tố cô đặc về nhà dùng như ở một số nước châu Âu nên BN phải ở lại viện lâu hơn để tập phục hồi chức năng.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 52 trường hợp được PT chỉnh hình quản lý tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương, chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Tuổi phẫu thuật trung bình là $30,65 \pm 13,57$ (đang trong độ tuổi lao động). Tỷ lệ hemophilia A: hemophilia B là 5:1. PT chỉnh hình chiếm đa số.

- Tỷ lệ xuất hiện ức chế yếu tố VIII sau

mổ là 4%. Lượng chế phẩm trung bình trong và sau mổ sử dụng ở hemophilia A là $474,9 \pm 449$ IU/kg, hemophilia B là $317,4 \pm 292,6$ IU/kg. Biến chứng nhiễm trùng, chảy máu ít gặp. Đa số các trường hợp kiểm soát đông máu cuộc mổ rất tốt. Tổng thời gian nằm viện trung bình là $29,6 \pm 19,3$ (ngày) với hemophilia A và $23,4 \pm 15,1$ (ngày) với hemophilia B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Berntorp E, Shapiro AD.** Modern haemophilia care. *Lancet Lond Engl.* 2012; 379(9824): 1447-1456. doi:10.1016/S0140-6736(11)61139-2
2. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al.** WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(S6):1-158. doi:10.1111/hae.14046
3. **Viện Huyết học Truyền máu Trung ương (2017).** Quy trình định lượng hoạt tính yếu tố VIII trên máy ACL TOP. 2017; 5-8.6.
4. **Viện Huyết học Truyền máu Trung ương (2017).** Quy trình định lượng hoạt tính yếu tố IX trên máy ACL TOP. 2017; 4-9.
5. **Viện Huyết học Truyền máu Trung ương (2017).** Quy trình định lượng ức chế yếu tố VIII. 2017; 2-10.
6. **Kleiboer B, Layer MA, Cafuir LA, et al.** Postoperative bleeding complications in patients with hemophilia undergoing major orthopedic surgery: A prospective multicenter observational study. *J Thromb Haemost JTH.* 2022;20(4):857-865. doi:10.1111/jth.15654
7. **Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM.** Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood.* 2016;127(24):3073-3081. doi:10.1182/blood-2015-10-675140

8. **Renner K, Anžej Doma S, Fink M, Podgornik H, Preložnik Zupan I.** Management and Outcomes of Invasive Procedures in Individuals with Hemophilia A on Emicizumab Prophylaxis: A Single Center Experience. *Hematol Rep.* 2023;15(4):597-607. doi:10.3390/hematolrep15040062
9. **Hassan S, van Balen EC, Smit C, et al.** Health and treatment outcomes of patients with hemophilia in the Netherlands, 1972–2019. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2394-2406. doi:10.1111/jth.15424
10. **Nguyễn Thị Mai** (2020). Báo cáo hai trường hợp phẫu thuật cắt chi do u giả ở bệnh nhân hemophilia mức độ nặng có chất ức chế yếu tố VIII. *Y học Việt Nam*, Tập 496, tr1007 – 1014.
11. **Nguyễn Đức Tuấn** (2021). Hemophilia A có chất ức chế: ca lâm sàng chấn thương cần phẫu thuật lớn và chăm sóc chuyên sâu. December 20, 2021. Accessed June 13, 2024. <https://y360.vn/hemophilia-a-co-chat-uc-che-bao-cao-mot-truong-hop-chan-thuong-can-phau-thuat-lon-va-cham-soc-chuyen-sau/>
12. **Cohen O, Levy-Mendelovich S, Budnik I, et al.** Management of surgery in persons with hemophilia A receiving emicizumab prophylaxis: data from a national hemophilia treatment center. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(6): 102178. doi:10.1016/j.rpth.2023.102178
13. **Lehtinen A, Baghaei F, Astermark J, Holme PA.** Surgical outcomes in patients with haemophilia A or B receiving extended half-life recombinant factor VIII and IX Fc fusion proteins: Real-world experience in the Nordic countries. *Haemophilia.* 2022;28(5): 713-719. doi:10.1111/hae.14585
14. **Hirose J, Takedani H, Nojima M, Koibuchi T.** Risk factors for postoperative complications of orthopedic surgery in patients with hemophilia: Second report. *J Orthop.* 2018;15(2):558-562. doi:10.1016/j.jor.2018.05.039
15. **Chowdary P, Holmström M, Mahlangu JN, et al.** Managing surgery in hemophilia with recombinant factor VIII Fc and factor IX Fc: Data on safety and effectiveness from phase 3 pivotal studies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(5):e12760. doi:10.1002/rth2.12760
16. **Fogarty PF, Kouides P.** How we treat: patients with haemophilia undergoing screening colonoscopy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2010;16(2):363-365. doi:10.1111/j.1365-2516.2009.02120.x

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG THIẾU YẾU TỐ V MẮC PHẢI SAU MỔ SỎI ĐƯỜNG MẬT TÁI PHÁT ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG VỚI THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

Nguyễn Thị Mai¹, Phan Thị Thuỳ Trang²,
Trần Thị Quyên¹, Hoàng Thị Thu Hà³, Đào Thị Thiết¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Thiếu yếu tố V mắc phải là một tình trạng hiếm gặp và thách thức trong chẩn đoán điều trị. Biểu hiện lâm sàng của thiếu yếu tố V có thể không đồng nhất, từ trạng thái lâm sàng không có triệu chứng với các xét nghiệm đông máu bất thường đến chảy máu đe dọa tính mạng. Mặc dù sự thiếu hụt yếu tố V có thể gặp bẩm sinh hoặc mắc phải nhưng trong thực hành lâm sàng thiếu yếu tố V mắc phải do rối loạn tự miễn dịch thường gặp hơn cả. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo một trường hợp nam giới, 65 tuổi, sau mổ sỏi đường mật tái phát có thời gian prothrombin và thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) kéo dài, phát hiện thiếu hụt yếu tố V và kháng thể kháng yếu tố V dương tính. Bệnh nhân đã được điều trị thành công bằng liệu pháp ức chế miễn dịch bao gồm steroid và cyclophosphamide. **Kết quả:** Theo hiểu biết của chúng tôi đây là trường hợp thiếu yếu tố V mắc phải đầu tiên được báo cáo ở Việt Nam. Báo cáo đóng góp thêm dữ liệu về triệu chứng lâm sàng

và xét nghiệm cũng như kinh nghiệm điều trị thiếu yếu tố V mắc phải

Từ khoá: yếu tố đông máu, thiếu hụt yếu tố V mắc phải, liệu pháp miễn dịch

SUMMARY

CLINICAL CASE REPORT - THE ACQUIRED FACTOR V DEFICIENCY AFTER RECURRENT CHOLEDOCHOLITHIASIS SURGERY, SUCCESSFULLY TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

Introduction: Factor V deficiency is also known as Owren's disease or parahemophilia. It's a rare bleeding disorder, occurring in only one in one million people. It can manifest as either congenital or acquired. The acquired factor V deficiency usually presents as an autoimmune disorder. Symptoms can range from asymptomatic to life-threatening hemorrhage with mortality rates around 15-20%. **Subjects and method:** We describe a case of acquired factor V deficiency after recurrent cholelithiasis surgery in which the patient developed a postoperative bleed with prolonged prothrombin time and active partial thromboplastin time associated with reduced plasma factor V content and factor V inhibitor titers. The patient was successfully cured by immunosuppressive therapy including steroids and cyclophosphamide. **Results:** To our knowledge, this is the first case of FV inhibitor antibodies developing after recurrent

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai

SĐT: 0912360882

Email: dr.trang.phan.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

choledocholithiasis surgery in Viet Nam. While a rare phenomenon, it is important for hematologists to be aware of such a case and the potential serious clinical implications.

Keywords: Coagulation factor, acquired factor V deficiency, immunosuppressive therapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Yếu tố V là một yếu tố đông máu thiết yếu, đóng vai trò như một thành phần của phức hợp prothrombinase nhằm hoạt hoá thrombin, là phản ứng trung tâm của dòng thác đông máu. Trong thuyết đông máu tế bào, yếu tố V còn đóng vai trò hoạt hoá tiểu cầu. Vì vậy thiếu yếu tố V dẫn đến giảm đông và chảy máu. Thiếu yếu tố V hay còn gọi là bệnh Owren hoặc parahemophilia, là một bệnh lý hiếm gặp với tỷ lệ mắc là 1:1.000.000 người¹. Bệnh có thể gặp bẩm sinh hoặc mắc phải, trường hợp thiếu yếu tố V mắc phải thường do rối loạn tự miễn dịch. Bệnh lý này có liên quan đến các cuộc phẫu thuật lớn, kháng sinh, truyền máu, nhiễm trùng, rối loạn tự miễn dịch, bệnh ác tính và tiếp xúc với thrombin bò. Biểu hiện lâm sàng của thiếu yếu tố V không đồng nhất, có thể không có triệu chứng hoặc có thể chảy máu đe dọa tính mạng với tỷ lệ tử vong khoảng 15-20%. Nguyên tắc điều trị chủ yếu là kiểm soát chảy máu bằng truyền huyết tương tươi đông lạnh, các liệu pháp ức chế miễn dịch nhằm loại bỏ kháng thể hoặc các liệu pháp bắc cầu. Chúng tôi báo cáo một trường hợp sau mổ sỏi đường mật tái phát có thời gian prothrombin và Thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) kéo dài, phát hiện thiếu hụt yếu tố V và kháng thể kháng yếu tố V dương tính. Bệnh nhân đã được điều trị thành công bằng liệu pháp ức chế miễn dịch bao gồm steroid và cyclophosphamide. Thông qua trường hợp này chúng tôi sẽ phân tích về đặc

điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân thiếu yếu tố V mắc phải, qua đó góp phần đưa ra những dấu hiệu nhận biết chúng.

II. CA LÂM SÀNG

Thông tin người bệnh

Người bệnh (NB) là nam giới, 65 tuổi, nhóm máu: O, Rh(+), cao 165cm, nặng 60kg, cư trú tại Hải Phòng, tiền sử mổ sỏi đường mật năm 2013. Ngày 09/05/2024, NB được chẩn đoán sỏi đường mật tái phát có chỉ định mổ lấy sỏi đường mật, dẫn lưu Kehr, xét nghiệm đông máu có thời gian prothrombin 14,6 giây, Prothrombin 66%, aPTT 31.4 giây, rAPTT 0,97. NB nhập Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức ngày 15/5/2024, được phẫu thuật mở ống mật chủ lấy sỏi, dẫn lưu Kehr với cách thức gây mê là mê nội khí quản. Trước mổ bệnh nhân không làm lại xét nghiệm đông máu. Trong mổ, tại vị trí phẫu tích tại gan và đường mật chảy máu nhiều, đốt điện không hiệu quả, NB được sử dụng keo cầm máu tại chỗ Woundclot và Tranexamic acid tiêm tĩnh mạch để tăng hiệu quả cầm máu. Ca mổ sau đó diễn ra thuận lợi. Sau mổ, bệnh nhân tỉnh táo, tự thở tốt đã được rút ống nội khí quản, huyết động ổn định, dẫn lưu Kehr ra ít dịch mật vàng, dẫn lưu vết mổ không ra máu. Kết quả nuôi cấy dịch mật dương tính với Enterococcus faecium và Achrombacter species còn nhạy nhiều kháng sinh. NB được điều trị kháng sinh Sulperazone 4 gram/ngày, truyền dịch, nuôi dưỡng tĩnh mạch.

Hậu phẫu ngày thứ 5 (20/5/2024), NB xuất hiện bụng chướng tăng dần, dẫn lưu ra dịch máu lẫn máu cục, xét nghiệm có thiếu máu, kéo dài PT và aPTT với kháng đông ngoại sinh dương tính, kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian, nhiệt độ dương tính, định lượng các yếu tố đông máu đều

giảm, ngưng tập tiểu cầu với các chất kết tập tiểu cầu giảm (bảng 1). NB nghi ngờ có tình trạng xuất hiện kháng thể kháng yếu tố đông máu và được hội chẩn chuyên khoa Huyết học để làm chẩn đoán sâu hơn. Ngày 22/5/2024, sau khi pha loãng huyết tương và định lượng lại các yếu tố đông máu, chúng tôi nhận thấy yếu tố V giảm nhiều hơn cả (0,4%) và nghi ngờ có tình trạng kháng thể kháng yếu tố V lưu hành. Xét nghiệm kháng thể kháng yếu tố V dương tính với nồng độ 45,7 đơn vị Bethesda/ml.

Song song với làm chẩn đoán, NB được điều trị cầm máu bằng huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL) liều 20ml/kg/ngày và tranexamic acid tiêm tĩnh mạch liều 1g mỗi 8h. Sau 2 ngày điều trị, tình trạng chảy máu vẫn tiếp diễn, thêm vào đó dẫn lưu bàng quang ra nước tiểu đỏ lẫn máu cục, NB xuất hiện thêm suy hô hấp, viêm phổi, tràn dịch màng phổi 2 bên, nuôi cấy dịch phế quản dương tính với Acinetobacter baumanni. NB đã được chuyển vào khoa khoa Hồi sức tích cực từ ngày 22/5/2024, điều trị thở máy, kháng sinh điều chỉnh theo kháng sinh đồ, tiếp tục cầm máu bằng huyết tương tươi đông lạnh và tranexamic acid. Do tình trạng giảm ngưng tập tiểu cầu, NB được truyền thêm

khối tiểu cầu để thực hiện thủ thuật dẫn lưu màng phổi. Sau thủ thuật tình trạng chảy máu không tăng nặng thêm. Khi xác định được có kháng thể kháng yếu tố V, NB có chỉ định điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, tuy nhiên do tình trạng viêm phổi còn nặng nề nên chúng tôi trì hoãn thêm 3 ngày đến khi tình trạng nhiễm trùng ổn định hơn. Đến ngày 25/5/2024, NB được điều trị với Methylprednisolon tiêm tĩnh mạch (liều 1mg/kg/ngày) và Cyclophosphamide (100mg/ngày), vẫn tiếp tục truyền huyết tương tươi đông lạnh.

Sau 4 tuần điều trị, đến ngày 04/06/2024, bệnh nhân tỉnh táo, tự thở tốt, đã cai được máy thở, rút dẫn lưu màng phổi, hết viêm phổi, huyết động ổn định, xét nghiệm tỷ lệ prothrombin tăng lên 37%, định lượng yếu tố V tăng (14,7%) và được chuyển sang viện Huyết học - Truyền máu trung ương điều trị tiếp với các thuốc ức chế miễn dịch. Sau 1 tháng điều trị tại viện Huyết học - Truyền máu trung ương, yếu tố V được hồi phục và NB được ngừng cyclophosphamide và giảm dần liều corticoid. Hiện tại NB còn duy trì methylprednisolone đường uống với liều 16mg/ngày.

Bảng 1: Các chỉ số xét nghiệm

Tên xét nghiệm	09/5 (trước mổ)	15/5	17/5	20/5	21/5	22/5	28/5	4/6	5/7	
Hồng cầu (T/L)	3,84	Phẫu thuật mở lấy sỏi ống mật chủ lấy sỏi và đặt dẫn lưu Kehr		3,08	3,55		3,1	3,62	3,43	
Bạch cầu (G/L)	7,44			5,27	6,47		5,12	5,23	4,5	
Hemoglobin (g/L)	120			98	111		96	108	107	
Hematocrit (%) L/L	0,35			0,28	0,32		0,28	0,31	0,31	
Tiểu cầu (G/L)	179			138	140		113	88	123	
Thời gian prothrombin – PT (giây)	14,6				56,1	52,5		42,2	23,4	13,9
Tỷ lệ PT(%)	66			12	14	15		19	37	73
Thời gian thromboplastin hoạt hoá	31,4				>120	>120		71,5		29,5

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

từng phân – aPTT (giây)								
Nồng độ fibrinogen	4,24		4,36	4,61		3,97	3,64	3,82
Thời gian TT							15,5	17,7
Yếu tố II (%)			10,2		66,4			
Yếu tố V (%)			0,1		0,4	2,3	14,7	113,5
Yếu tố VII (%)			23,1		37,2			
Yếu tố VIIIc (%)				38,2	218,4			
Yếu tố IX (%)			23,9		72			
Yếu tố X (%)			37,4		58,4			
Yếu tố XI (%)								
Yếu tố XII (%)								
Chất ức chế phụ thuộc thời gian và nhiệt độ đường ĐM nội sinh			đương tính					âm tính
Chất ức chế không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ ĐM nội sinh			đương tính					âm tính
Kháng đông ngoại sinh			đương tính					âm tính
Yếu tố ức chế Yếu tố V (BU/ml)					45,7			
YT V sau pha loãng tỷ lệ 1/100 (BU)					72,8			
Ngưng tập tiểu cầu với ADP (%)			0					
Ngưng tập tiểu cầu với collagen (%)			16					
Ngưng tập tiểu cầu với Acid Arachidonic (%)			2					
Ngưng tập tiểu cầu với ristocetin (%)			70					
Ngưng tập tiểu cầu với thrombin (%)			48					
Điều trị		- Huyết tương tươi đông lạnh 20mg/kg/ngày - Thuốc chống tiêu sợi huyết (tranexamic acid) - Kháng sinh điều chỉnh theo kháng sinh đồ - 25/5/2024: Truyền KTC 500ml x 1 đơn vị => Dẫn lưu màng phổi - An thần, thở máy						Giảm dần liều, duy trì methylprednisolon liều
		Methylprednisolon (1mg/kg/ngày) Cyclophosphamid 100mg/ngày						16mg/ngày

III. BÀN LUẬN

Yếu tố V (FV) đóng một vai trò thiết yếu trong dòng thác đông máu, là 1 đồng yếu tố cần thiết của phức hợp prothrombinase để kích hoạt prothrombin thành thrombin^{4:5}. Thiếu FV mắc phải có thể khởi phát liên quan đến các cuộc mổ lớn, kháng sinh (nhóm β -lactam,...), truyền máu, nhiễm trùng, rối loạn tự miễn dịch, bệnh ác tính, và tiếp xúc với các chế phẩm thrombin bò. Các chế phẩm thrombin bò thường có trong các vật liệu cầm máu cho các phẫu thuật mạch máu, chỉnh hình, và thần kinh,... Chúng thường chứa fibrinogen, một lượng nhỏ yếu tố V và một số protein khác. Mặc dù thrombin bò tại chỗ được áp dụng thành công để cầm máu trong các phẫu thuật nhưng cũng có những báo cáo cho thấy tác dụng không mong muốn của chúng là chảy máu nặng hoặc tái diễn². Người bệnh tiếp xúc với các chế phẩm thrombin bò tại chỗ có nguy cơ xuất hiện các kháng thể kháng thrombin bò, yếu tố V và các protein khác có trong thành phần của những chế phẩm này. Trong một số trường hợp những kháng thể này có thể kháng chéo với các protein đông máu ở người, hoạt động như một chất ức chế thrombin người, yếu tố V và là nguyên nhân gây ra những bất thường về xét nghiệm đông máu, đôi khi là tình trạng chảy máu hay huyết khối nặng, đe dọa tính mạng trên lâm sàng³.

Người bệnh trong báo cáo của chúng tôi giảm FV được phát hiện sau mổ, nguyên nhân là do kháng thể kháng yếu tố V, các yếu tố nguy cơ có thể liên quan đến người bệnh

có tình trạng nhiễm trùng đường mật (cấy dịch mật trong mổ dương tính với *Enterococcus faecium* và *Achrombacter species*), trải qua cuộc phẫu thuật lớn, sử dụng kháng sinh nhóm beta-lactam, có thể đã có khả năng tiếp xúc với keo thrombin trong quá trình phẫu thuật, Người bệnh của chúng tôi tại thời điểm phát hiện chảy máu trên lâm sàng đã nhanh chóng phát hiện ra cả thời gian prothrombin và thromboplastin hoạt hoá đều kéo dài. Bệnh nhân được làm kháng đông ngoại sinh, kháng đông nội sinh phụ thuộc và không phụ thuộc thời gian nhiệt độ cho kết quả đều dương tính. Kết quả này gợi ý đến tình trạng có kháng thể kháng yếu tố đông máu tồn tại nhưng khi định lượng các yếu tố đông máu kết quả cho thấy tất cả các yếu tố đông máu đều giảm hoạt tính. Do đó chúng tôi quyết định pha loãng huyết tương của bệnh nhân và định lượng lại, lúc này kết quả thu lại là hoạt tính của yếu tố V rất giảm. Thiếu yếu tố V mắc phải là một trường hợp rất hiếm gặp. Chúng tôi nhanh chóng xác định được sự tồn tại của chất ức chế yếu tố V. Hiệu giá của chất ức chế được tính toán thông qua ủ tăng dần nồng độ pha loãng giữa huyết tương bệnh nhân và huyết tương người bình thường bằng phương pháp Bethesda. Người bệnh xuất hiện kháng thể kháng yếu tố V sau tiếp xúc thrombin bò thường có mặt cả kháng thể kháng thrombin và là nguyên nhân làm kéo dài thời gian thrombin (TT) trên xét nghiệm. Người bệnh có kháng thể kháng yếu tố V không rõ nguyên nhân hoặc không tiếp xúc với thrombin bò thường có nồng độ FV rất thấp và thời gian thrombin

không kéo dài². Tại bệnh viện Việt Đức, do một số điều kiện của phòng xét nghiệm người bệnh chưa được làm xét nghiệm thời gian thrombin, nhưng khi bệnh nhân chuyển về viện Huyết học Truyền máu trung ương, mặc dù yếu tố V chưa được bình thường hoá nhưng thời gian thrombin của người bệnh hoàn toàn bình thường cho thấy có thể trong mô bệnh nhân có tiếp xúc với keo cầm máu nhưng không chứa thành phần thrombin bò. Thực vậy, khi kiểm tra lại thành phần keo cầm máu Wountclot chúng tôi không tìm thấy thành phần thrombin bò.

Điều trị thiếu yếu tố V mắc phải thường đa mô thức². Điều trị chất ức chế FV mắc phải dựa trên 2 bước là kiểm soát chảy máu và loại bỏ tự kháng thể. NB thiếu FV mắc phải không triệu chứng thường không cần điều trị. Một số trường hợp sử dụng liệu pháp điều trị khi bệnh nhân có bất thường đông máu gây chảy máu với tỷ lệ thành công khác nhau: truyền huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL), truyền tiểu cầu (cơ chế được đề xuất là FV có mặt trong các hạt α - tiểu cầu, được kích hoạt và khử hạt tại vị trí chảy máu do đó góp phần cầm máu), phức hợp prothrombin cô đặc, liệu pháp thay thế như lọc huyết tương, lọc hấp phụ để làm giảm nhanh chóng lượng kháng thể, liệu pháp bắc cầu như sử dụng yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp đường như có hiệu quả ở những trường hợp bị xuất huyết nặng, liệu pháp truyền tĩnh mạch globulin miễn dịch, corticosteroids hay thuốc ức chế miễn dịch,... Phác đồ sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch với corticosteroid đơn thuần hoặc kết hợp Cyclophosphamide

hoặc các chất ức chế miễn dịch khác (kháng thể đơn dòng kháng CD20 (rituximab),...) đã được áp dụng thành công, ngăn chặn sản xuất tự kháng thể chống FV. Thời gian thuyên giảm trung bình là 6 tuần². Bệnh nhân của chúng tôi có vẻ không thể khống chế chảy máu chỉ bằng truyền huyết tương tươi đông lạnh và chống tiêu sợi huyết. Tuy nhiên, sau khi xác định hiệu giá ức chế yếu tố V, người bệnh được sử dụng liệu pháp miễn dịch Methylprednisolone tiêm tĩnh mạch (1mg/kg/ngày) và Cyclophosphamide (100mg/ngày). Trong lúc chờ thuốc ức chế miễn dịch có tác dụng, người bệnh vẫn tiếp tục được truyền huyết tương tươi đông lạnh, truyền khối tiểu cầu trước các thủ thuật xâm lấn. Bên cạnh đó tình trạng nhiễm trùng cũng được điều trị tích cực, đổi kháng sinh điều trị theo kháng sinh đồ. Sau 10 ngày kể từ khi thêm ức chế miễn dịch, tình trạng chảy máu của bệnh nhân được cải thiện. Sau 1 tháng, bệnh nhân được rút được dẫn lưu màng phổi, cai thở máy. Các xét nghiệm PT và aPTT bình thường hóa, yếu tố đông máu V tăng về ngưỡng bình thường cũng như không quan sát thấy chất ức chế yếu tố V.

IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng bệnh nhân chảy máu sau mổ sỏi đường mật tái phát do xuất hiện kháng thể kháng yếu tố V. Nguyên nhân xuất hiện kháng thể kháng yếu tố V ở bệnh nhân này còn chưa rõ. Bệnh nhân được điều trị thành công bằng liệu pháp ức chế miễn dịch. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là trường hợp đầu tiên

thiếu yếu tố V mắc phải sau mổ được báo cáo tại Việt Nam. Mặc dù hiếm gặp nhưng các bác sĩ huyết học cũng cần phải nhận thức và có thái độ đúng đắn đối với những trường hợp như trên cũng như cảnh giác trước các nguy cơ có thể xảy ra của bệnh lý này trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Stoj KM, Pierro J.:** Factor V Deficiency. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed August 16, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580494/>
2. **Knöbl P, Lechner K:** Acquired factor V inhibitors. *Baillieres Clin Haematol.* 1998, 11:305-318.10.1016/S0950-3536(98)80050-4
3. **Franchini M, Lippi G:** Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2011, 31:449-457. 10.1007/s11239-010-0529-6
4. **Wu A H, Manje Gowda A, Peng S, et al. (August 23, 2020):** Successful Management of Life-threatening Pelvic Hemorrhage From Acquired Factor V Deficiency With immunosuppressive Therapy. *Cureus* 12(8): e9972. doi:10.7759/cureus.9972.
5. **Huang JN, Koerper MA:** Factor V deficiency: a concise review. *Haemophilia.* 2008 Nov, 14:1164-1169. 10.1111/j.1365-2516.2008.01785.
6. **Donohoe K, Levine R:** Acquired factor V inhibitor after exposure to topical human thrombin related to an otorhinolaryngological procedure. *J Thromb Haemost.* 2015, 13:1787-9. 10.1111/jth.13114.

XÉT NGHIỆM APTT KÉO DÀI Ở NGƯỜI BỆNH CÓ KHÁNG ĐÔNG LIÊN QUAN ĐẾN ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TÂM THẦN BẰNG CHLOPROMAZINE: MÔ TẢ BỐN CA LÂM SÀNG

Trần Thị Ngọc Anh¹, Trần Thị Mỹ Dung²,
Đào Thị Thiết², Trần Thị Hằng¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bốn người bệnh có xét nghiệm APTT kéo dài, kháng đông nội sinh dương tính khi điều trị rối loạn tâm thần bằng Chlopromazine lâu dài. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả loạt ca bệnh lâm sàng. **Kết quả:** Bốn người bệnh (3 nữ, 1 nam) được điều trị rối loạn tâm thần bằng thuốc Chlopromazine thuộc nhóm Phenothiazine từ 5 năm đến 33 năm, không có triệu chứng chảy máu tự phát, xét nghiệm APTT kéo dài, tỷ lệ APTT bệnh/chứng từ 1,87 đến 3,14. Các xét nghiệm PT% và Fibrinogen trong giới hạn bình thường hoặc cao. Xét nghiệm Rotem có CT_{Intem}, CT_{Extm}, CT_{Fibtem} thường kéo dài trong khi biên độ Rotem bình thường. Xét nghiệm kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian-nhiệt độ của 4 người bệnh dương tính. Xét nghiệm khẳng định kháng đông Lupus và Anti-Cardiolipin chỉ dương tính ở 1 trong 3 người được làm xét nghiệm. Định lượng yếu tố VIIIc, yếu tố IX, yếu tố XI trong giới hạn bình thường. Hai người được phẫu thuật không chảy máu bất thường. **Kết luận:** xét nghiệm APTT kéo dài,

kháng đông nội sinh dương tính ở người bệnh điều trị lâu dài Chlopromazine nhưng không gây chảy máu bất thường tự phát hoặc khi can thiệp phẫu thuật.

Từ khóa: APTT kéo dài, điều trị Chlopromazine, kháng thể kháng phospholipid.

SUMMARY

APTT TEST PROLONGED AND ANTICOAGULANTS POSITIVE AT PATIENTS PSYCHIATRY TREATMENT WITH CHLOPROMAZINE: FOUR CASES REPORT

Objectives: Describe the clinical and paraclinical characteristics of four patients who had prolonged APTT alone while being treated for psychosis with long-term Chlopromazine (group Phenothiazine). **Method:** Several case reports. **Results:** Four patients (3 females, 1 male) have been treated by Chlopromazine for a duration ranging from 5 to past 33 years, without any symptoms of abnormal bleeding. The APTT ratio ranging from 1.87 to 3.14 but the PT% and fibrinogen concentration are normal or high limits. The Rotem test with CT_{Intem}, CT_{Extm} and CT_{Fibtem} is usually prolonged while the Rotem amplitude is normal. The Lupus anticoagulation screening test was positive or not clear. The Lupus anticoagulation confirm test are positive at only in 1 of 3 people, he had results of Anti-Cardiopin IgG positive. Quantification of factor VIIIc, factor IX and factor XI is within normal

¹Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ngọc Anh
SĐT: 0904395444

Email: ngocanhbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

range. The intervention surgery does not cause unusual bleeding at 2 patients. **Conclusion:** the prolonged APTT test in patients undergoing long-term treatment with Chlopromazine does not cause spontaneous abnormal bleeding or bleeding during surgical intervention.

Keywords: APTT prolonged, Chlopromazine therapy, Antiphospholipid antibodies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm APTT đánh giá con đường đông máu nội sinh và con đường chung với sự tham gia của nhiều yếu tố đông máu (yếu tố XII, yếu tố XI, yếu tố X, yếu tố IX, yếu tố VIII, yếu tố V, fibrinogen). APTT kéo dài so với chúng có thể do thiếu yếu tố đông máu hoặc người bệnh sử dụng heparin hoặc có tình trạng kháng đông, kháng yếu tố đông máu hoặc điều trị một số loại thuốc chống đông có hoạt tính Anti-IIa, Anti-Xa.

Xét nghiệm APTT kéo dài ở người bệnh có kháng đông Lupus (Lupus anticoagulants), Anti-Glycoprotein I, Anti-Cardiolipin, Anti-phosphatidylcholin, Anti-phosphatidylserin... gọi chung là kháng thể kháng phospholipid (antiphospholipid antibodies) do nguyên lý của xét nghiệm APTT phụ thuộc vào nồng độ phospholipid trong thuốc thử. Người bệnh có kháng thể kháng phospholipid thường không có triệu chứng xuất huyết, nhưng có thể xuất hiện huyết khối động mạch, huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu não hoặc thai sản bất thường như thai lưu, sẩy thai, sinh non gọi là hội chứng kháng phospholipid [1]. Kháng thể kháng phospholipid có thể xuất hiện tiên phát ở người khỏe mạnh hoặc thứ phát ở người bệnh tự miễn như Lupus ban đỏ hệ thống, viêm da cơ... Ngoài ra kháng thể kháng phospholipid thứ phát xuất hiện ở người bệnh dùng một số loại thuốc như

Chlopromazine, Quinidin, Penicilin, Hydralazin, Procainamid ... [2,3]. Năm 2023-2024, tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, chúng tôi gặp 4 người bệnh chẩn đoán sỏi mật; sỏi niệu quản hoặc chấn thương mà tiền sử được điều trị Chlopromazine từ 5 năm đến 33 năm có kết quả xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc. Bác sĩ huyết học tư vấn làm thêm nhiều xét nghiệm trong đó phát hiện kháng đông nội sinh dương tính, người bệnh không thiếu yếu tố đông máu nội sinh và không gây chảy máu bất thường trong phẫu thuật, không cần dự phòng chảy máu.

Mục tiêu của báo cáo là mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của 4 người bệnh xét nghiệm APTT kéo dài do có kháng đông khi điều trị lâu dài Chlopromazine tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức trước và sau phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bốn người bệnh đến khám tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức được điều trị Chlopromazine từ 5 năm đến 33 năm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả loạt ca bệnh.

Nội dung:

- Hỏi tiền sử xuất huyết, huyết khối, tiền sử thai sản và tiền sử điều trị bệnh lý rối loạn tâm thần, thời gian và liều dùng Chlopromazine.

- Khám toàn thân, các dấu hiệu xuất huyết dưới da, niêm mạc, nội tạng.

Các xét nghiệm được thực hiện gồm:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy đếm tế bào laser.

- Các xét nghiệm PT, APTT, fibrinogen thực hiện trên máy ACL TOP 750.

- Kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian - nhiệt độ.

- Kháng đông nội sinh có phụ thuộc thời gian, nhiệt độ.

- Định lượng yếu tố đông máu nội sinh: FVIIIc, FIX, FXI.

- Xét nghiệm sàng lọc và khẳng định kháng đông Lupus (LA Screen và LA confirm), định lượng Anti-Cardiolipin, Anti β 2-Glycoprotein I tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

Đạo đức nghiên cứu: người bệnh đồng ý, mọi thông tin của người bệnh được bảo mật chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có bốn người điều trị rối loạn tâm thần như trầm cảm, tâm thần phân liệt bằng thuốc Chlopromazine (biệt dược Aminazin 25mg) từ 5 năm đến 33 năm, xét nghiệm APTT kéo dài, không chảy máu bất thường tự phát hoặc sau phẫu thuật.

Ca lâm sàng thứ 1: Người bệnh Nguyễn Thị Th, nữ, 57 tuổi, địa chỉ tại Tiên Yên – Quảng Ninh đến khám tại bệnh viện HN Việt Đức ngày 11 tháng 4 năm 2023 vì có sỏi túi mật. Tiền sử sản khoa bình thường, đã sinh con không có hiện tượng thai lưu, đẻ non cách hơn 20 năm, không mắc bệnh hệ thống như Lupus, xơ cứng bì, viêm da cơ... Người bệnh chẩn đoán tâm thần phân liệt và điều trị liên tục hơn 5 năm bằng thuốc Chlopromazine 25mg, liều khởi đầu 5-7 viên/ngày, hiện duy trì 1-2 viên/ngày.

Tình trạng khi vào viện: Bệnh nhân tỉnh hoàn toàn, không sốt, không có triệu chứng hoang tưởng hay ảo giác, thiếu máu nhẹ, không xuất huyết dưới da và niêm mạc, không có dấu hiệu huyết khối. Xét nghiệm Hb 114 g/L, tiểu cầu 162 G/L, PT 93%, APTT bệnh/chứng **2,01** (lần 2 APTT bệnh/chứng là 2,18); Fibrinogen 2,89 g/L, kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời

gian và nhiệt độ dương tính. Xét nghiệm Rotem có CT_{Intem}, CT_{Extm}, CT_{Fibtem} kéo dài (lần lượt là 338 s, 209 s, 130s) và CT_{Heptem} bình thường (125 s), biên độ bình thường. Siêu âm ổ bụng: gan nhiễm mỡ, dày thành túi mật, có sỏi túi mật kích thước 15mm. Xét nghiệm khác AST (23 U/L), ALT (26 U/L), bilirubin toàn phần (16,7 μ mol/L) trong giới hạn bình thường. Người bệnh chưa được sàng lọc kháng đông Lupus và định lượng kháng thể kháng phospholipids, người bệnh được điều trị nội khoa.

Ca lâm sàng thứ 2: Người bệnh Vũ Thị Tô H, nữ, 49 tuổi, địa chỉ ở Nam Trực – Nam Định. Ngày 6 tháng 4 năm 2023, người bệnh khám tại bệnh viện HN Việt Đức với chẩn đoán Sỏi túi mật, sỏi đường mật trong gan hai bên, nhiễm trùng đường mật. Tiền sử sản khoa bình thường, điều trị trầm cảm liên tục hơn 5 năm, thuốc Chlopromazine 25mg giai đoạn đầu khoảng 5 viên/ngày, hiện tại uống 2-3 viên/ngày và hoạt huyết dưỡng não 3 viên/ngày.

Khám khi nhập viện: người bệnh tỉnh táo, không sốt, tiếp xúc được. Không có dấu hiệu xuất huyết trên lâm sàng (dưới da, niêm mạc), không huyết khối, không có rối loạn hành vi, không triệu chứng hoang tưởng, ảo giác.

Xét nghiệm khi nhập viện: không thiếu máu, số lượng bạch cầu, tiểu cầu bình thường. Nồng độ PT% bình thường, APTT kéo dài đơn độc (APTT bệnh/chứng 1,87), lần 2 APTT bệnh/chứng 2,06.

Xét nghiệm HBsAg, Anti-HCV, HIV Ag/Ab đều âm tính. Hoạt độ AST (106 U/L), ALT (288,8 U/L) và nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp cao (30,4 và 15,3 μ mol/L). Siêu âm ổ bụng: giãn đường mật trong và ngoài gan, sỏi trong gan hai bên, sỏi túi mật.

Khám lâm sàng và xét nghiệm tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương: Kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian, nhiệt độ dương tính, định lượng yếu tố VIIIc, yếu tố IX và yếu tố XI trong giới hạn bình thường. Kháng đông Lupus sàng lọc nghi ngờ, kháng đông Lupus khẳng định âm tính. Kháng thể Anti β 2-glycoprotein I và Anti-Cardiolipin IgG và IgM âm tính (bảng 3.3). Người bệnh điều trị nội khoa chưa can thiệp phẫu thuật.

Ca lâm sàng thứ 3:

Bệnh nhân nữ, Phan Thị H, nữ, 59 tuổi chẩn đoán gãy cổ xương đùi có chỉ định phẫu thuật nhập viện Việt Đức ngày 22 tháng 3 năm 2023. Tiền sử sinh đẻ bình thường, không mắc bệnh hệ thống miễn dịch như Lupus, xơ cứng bì, viêm da cơ..., bệnh nhân đã chẩn đoán và điều trị tâm thần phân liệt bằng thuốc Chlopromazine 25mg kéo dài trên 10 năm, hiện uống 4 viên/ ngày.

Khám khi vào viện, bệnh nhân tỉnh không sốt, không thiếu máu, không có triệu chứng xuất huyết dưới da, niêm mạc. Người bệnh không rối loạn hành vi, không ảo giác, tiếp xúc bình thường.

Xét nghiệm huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu, PT bình thường, APTT 67,3s, tỷ lệ bệnh/chứng 2,07 (lần 2 APTT bệnh/chứng là 3,14). Xét nghiệm Rotem có CT_{Intem}, CT_{Extm}, CT_{Fibtem} kéo dài (lần lượt là 281s, 124s, 106s) và CT_{Heptem} bình thường (194s), biên độ bình thường.

Định lượng yếu tố IX là 22%, yếu tố XI là 9,4% thấp hơn bình thường (mẫu chưa pha loãng).

Bệnh nhân khám tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương ngày 27/03/2023, kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian nhiệt độ dương tính mạnh. Kháng đông Lupus sàng lọc dương tính nhưng LA khẳng

định âm tính. Kháng thể kháng Cardiolipin và kháng β 2-Glycoprotein âm tính (bảng 3.3). Định lượng yếu tố IX và yếu tố XI khi chưa pha loãng có nồng độ thấp, sau khi pha loãng huyết tương theo tỷ lệ 1:1 yếu tố IX đạt 73,6%, yếu tố XI sau khi pha loãng 1:3 đạt 54%. Người bệnh có kháng thể kháng phospholipid với hiệu giá cao gây ảnh hưởng đến kết quả định lượng yếu tố VIII, yếu tố IX có sử dụng phospholipid trong thuốc thử APTT nên khi pha loãng làm giảm hiệu giá kháng thể kháng phospholipid để không còn ảnh hưởng đến kết quả định lượng yếu tố.

Ngày 01/04/2023 người bệnh được phẫu thuật thay khớp háng, trong và sau phẫu thuật mức độ chảy máu, mất máu như người bình thường. Sau phẫu thuật 13 ngày, bệnh nhân ổn định, ra viện mà không cần truyền chế phẩm máu.

Ca lâm sàng thứ 4:

Người bệnh Trần Văn H, nam 68 tuổi, địa chỉ tại Thanh Hà- Hải Dương. Nhập viện Việt Đức ngày 13/06/2024 do sỏi niệu quản phải gây giãn đài bể thận có chỉ định tán sỏi nội soi. Tiền sử, người bệnh được chẩn đoán và điều trị tâm thần phân liệt 33 năm bằng thuốc Chlopromazine 25mg x 2-5 viên/ngày, đã dừng thuốc cách vào viện 1 tháng. Người bệnh đã phẫu thuật sỏi đầu tụy cách đây 5 năm tại bệnh viện Bạch Mai, phẫu thuật không chảy máu bất thường.

Khám lâm sàng: người bệnh tỉnh táo hoàn toàn, không có dấu hiệu hoang tưởng hay ảo giác, thể trạng bình thường, không xuất huyết dưới da, niêm mạc, tiểu buốt, tiểu dắt. Xét nghiệm Hb, tiểu cầu, PT% bình thường, APTT bệnh/chứng 2,11 (lần 2 APTT bệnh/chứng 1,98) cao hơn bình thường (0,85-1,20). Xét nghiệm Rotem có CT_{Intem} bình thường (222s), CT_{Extm} và CT_{Fibtem} kéo dài (lần lượt là 119s, 112s). Kháng đông nội sinh

phụ thuộc thời gian-nhiệt độ dương tính, kháng đông Lupus sàng lọc và khẳng định đều dương tính. Người bệnh được tán sỏi niệu quản phải phương pháp nội soi ngược

dòng ngày 8/7/2024 không có bất thường, không chảy máu trong và sau can thiệp, người bệnh ra viện sau tán sỏi 7 ngày.

Bảng 3.1. Kết quả xét nghiệm của bốn bệnh nhân

Xét nghiệm	Người bệnh 1	Người bệnh 2	Người bệnh 3	Người bệnh 4	Giá trị bình thường
Huyết sắc tố	114	136	124	136	125-145 g/L
Bạch cầu	5,32	6,98	9,66	10,64	4-10 G/L
Tiểu cầu	162	309	223	313	150-450 G/L
PT %	93	103	80	65	60-140 %
APTT giây	65,2	60,8	101,9	68,7	Chứng: 32,5 giây
APTT bệnh/chứng	2,01	1,87	3,14	2,11	0,85-1,20
Fibrinogen	2,89	4,44	5,98	5,5	2-4 g/L
KĐNS không phụ thuộc thời gian, nhiệt độ	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Âm tính
KĐNS phụ thuộc thời gian, nhiệt độ	Âm tính				

KĐNS: Kháng đông nội sinh

Nhận xét: Xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc mức độ nhiều và kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian-nhiệt độ dương tính.

Bảng 3.2. Kết quả định lượng yếu tố đông máu nội sinh của 2 người bệnh

Người bệnh	Yếu tố VIIIc	Yếu tố IX		Yếu tố XI	
	Không pha loãng	Không pha loãng	Pha loãng 1/2	Không pha loãng	Pha loãng 1/4
Người bệnh 2	178,2 %	131,9%		119,0 %	
Người bệnh 3	152 %	22,5 %		9,4 %	
NB 3 lần 2			73,6%		54,0%
NB 3 lần 3			63,4 %		82,0 %
Giá trị BT	50-150%	60-150%		60-150%	

Người bệnh số 2 có kháng đông Lupus nghi ngờ, định lượng yếu tố VIIIc, yếu tố IX, yếu tố XI không cần pha loãng, kết quả trong giới hạn bình thường.

XI khi chưa pha loãng cho kết quả thấp, sau khi pha loãng yếu tố IX theo tỷ lệ 1/2 và yếu tố XI theo tỷ lệ 1/4 kết quả tăng lên so với chưa pha loãng về giới hạn bình thường.

Người bệnh số 3 có kháng đông Lupus dương tính, định lượng yếu tố IX và yếu tố

Bảng 3.3. Kết quả xét nghiệm kháng đông Lupus

Xét nghiệm	Người bệnh 2	Người bệnh 3	Người bệnh 4	Khoảng tham chiếu
Phát hiện kháng đông Lupus (LAc Screen)	Nghi ngờ	Dương tính	Dương tính	Âm tính
Khẳng định kháng đông Lupus (LAc confirm)	Âm tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính
Anti β 2-Glycoprotein I Ig G	13,1	8,6	73,8	≤ 20 U/mL
Anti β 2-Glycoprotein I Ig M	3,3	12,8	< 1,1	≤ 20 U/mL
Anti- Cardiolipin Ig G	2,6	3,3	3,4	≤ 20 U/mL
Anti- Cardiolipin Ig M	4,4	6,2	2,3	≤ 20 U/mL

Nhận xét: Chỉ có người bệnh số 4 xét nghiệm sàng lọc và khẳng định kháng đông Lupus dương tính, nồng độ Anti β 2-glycoprotein I loại Ig G cao.

IV. BÀN LUẬN

Kháng đông (Anticoagulants) còn gọi là chất ức chế đông máu (coagulation inhibitors) lần đầu được phát hiện ở người bệnh Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) nên có tên là kháng đông Lupus (LA). Tuy nhiên sau này kháng đông phát hiện ở nhiều người mắc bệnh tự miễn khác như xơ cứng bì, viêm da-cơ, viêm khớp dạng thấp hoặc người điều trị các thuốc như Procainamid, Hydralazine, Quinidin, Penicilin hay Chlopromazine, Clozapine [3]. Bản chất của kháng thể này là tự kháng thể kháng protein hoặc phức hợp protein-phospholipid. Kháng thể kháng Cardiolipin (LCLA) và kháng đông Lupus (LA) được gọi là chung là kháng thể kháng phospholipid (Antiphospholipid antibodies: APLA). Với sự có mặt của kháng thể kháng phospholipid trong huyết tương người bệnh ảnh hưởng đến kết quả các xét nghiệm phụ thuộc phospholipid như xét nghiệm APTT, định lượng yếu tố đông máu nội sinh sử dụng thuốc thử APTT như yếu tố IX, yếu tố XI, thời gian đông Kaolin (Kaolin clotting time)... gây kéo dài xét nghiệm APTT [4].

Đặc điểm lâm sàng 4 người bệnh: người bệnh gồm cả nam và nữ, đã điều trị trầm

cảm, tâm thần phân liệt bằng Chlopromazine từ 5 năm đến 33 năm, không có triệu chứng xuất huyết bất thường, không có triệu chứng huyết khối và không có tiền sử thai sản bất thường như thai lưu, sẩy thai, sinh non do giai đoạn sinh nở trước khi người bệnh mắc rối loạn tâm thần và phải dùng thuốc. Khi can thiệp phẫu thuật do chấn thương hoặc tán sỏi niệu quản không gây chảy máu bất thường.

Bốn người bệnh có xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc, tỷ lệ APTT bệnh/chứng từ 1,87 đến 3,14 trong khi PT% và fibrinogen bình thường hoặc cao, Rotem có CT_{Intem}, CT_{Extm}, CT_{Fibtem} kéo dài và biên độ A₅, A₁₀, A₂₀ bình thường. Bốn người bệnh có kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian-nhiệt độ dương tính, trong đó ba người bệnh được làm xét nghiệm sàng lọc kháng đông Lupus (LA screen) cho kết quả 1 người nghi ngờ và 2 người dương tính. Xét nghiệm khẳng định kháng đông Lupus (LA confirm) phát hiện một người bệnh kháng đông Lupus dương tính do nồng độ Anti-Cardiolipin type IgG tăng cao hơn bình thường, đây là người bệnh được điều trị Chlopromazine lâu nhất (33 năm). Người bệnh không thiếu yếu tố đông máu nội sinh, hai người bệnh được định lượng yếu tố VIIIc, yếu tố IX và yếu tố XI trong giới hạn bình thường. Một người bệnh trước khi pha loãng hoạt tính yếu tố IX và yếu tố XI thấp, sau khi pha loãng 1/2 đến 1/4

để làm giảm nồng độ kháng thể kháng phospholipid và không ảnh hưởng đến kết quả định lượng yếu tố phụ thuộc phospholipid thì hoạt tính yếu tố IX và yếu tố XI tăng lên trong giới hạn bình thường.

So với tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng Anti-phospholipid (APLS) khi có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng (huyết khối hoặc biến chứng thai sản) và 1 tiêu chuẩn xét nghiệm dương tính với một trong những kháng thể kháng phospholipid ít nhất hai lần cách nhau trên 12 tuần [1], bốn người bệnh trong báo cáo của chúng tôi không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán vì lâm sàng không có huyết khối và xét nghiệm LA khẳng định, kháng thể kháng phospholipid dương tính ở 1 người bệnh khi làm xét nghiệm 1 lần. Vì vậy, 4 người bệnh cần được tái khám và làm lại xét nghiệm APTT, kháng đông nội sinh, sàng lọc kháng đông Lupus và khẳng định kháng đông Lupus lần 2 sau lần 1 ít nhất 12 tuần, hiện nay chúng tôi chưa có kết quả kiểm tra lại của 4 người bệnh.

Năm 1977, Canoso RT và cộng sự mô tả 4 người bệnh tâm thần phân liệt được điều trị Chlopromazine lâu dài có kết quả APTT kéo dài, có chất ức chế đông máu trong huyết tương nhưng không có triệu chứng xuất huyết [2]. Ghi nhận tăng nồng độ IgM huyết tương và xét nghiệm APTT kéo dài ở bệnh nhân điều trị Chlopromazine lâu dài tương quan với thời gian và nồng độ Chlopromazine [6], khi ngừng điều trị Chlopromazine chất ức chế giảm đi. Chất ức chế đông máu ở người điều trị Chlopromazine tương tự chất ức chế đông máu thường thấy ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống [3]. Nghiên cứu ở Pakistan cho thấy hội chứng kháng phospholipid chủ yếu gặp ở nữ khoảng 3:1 với các triệu chứng bất thường liên quan đến thai sản hoặc huyết

khối [1]. Nồng độ Anti-Cardiolipine IgG hoặc IgM cao ở người bệnh tâm thần phân liệt được điều trị Clozapine (tương tự Chlopromazine và thuộc nhóm Phenothiazine) so với nhóm chứng khỏe mạnh và có tương quan thuận với nồng độ Clozapine trong huyết thanh, liên quan với liều dùng và thời gian điều trị [5,6].

Như vậy, khi xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc cần phân biệt giữa thiếu yếu tố đông máu nội sinh (yếu tố VIII, yếu tố IX, yếu tố XI) hoặc người bệnh có kháng thể kháng phospholipid vì cách xử trí khác nhau. Thiếu yếu tố đông máu nội sinh, người bệnh có triệu chứng chảy máu tự phát hoặc sau can thiệp, kháng đông nội sinh thường âm tính. Ngược lại, nếu người bệnh có kháng thể kháng phospholipid thường không gây xuất huyết, có thể có huyết khối hoặc bất thường thai sản ở nữ như sẩy thai, sinh non, thai lưu hoặc tiền sử có dùng các loại thuốc như Chlopromazine kéo dài hoặc thuốc nhóm Quinidin, Hydralazine, Penicilin... Để khẳng định chẩn đoán cần làm xét nghiệm sàng lọc LA, khẳng định LA, định lượng Anti-Cardiolipin, định lượng Anti β 2-Glycoprotein I. Nếu xét nghiệm LA dương tính cần lặp lại xét nghiệm sau lần 1 ít nhất 12 tuần và tầm soát huyết khối cho người bệnh, khi có huyết khối cần điều trị chống đông [7].

V. KẾT LUẬN

Bốn người bệnh có thời gian điều trị rối loạn tâm thần bằng thuốc Chlopromazine lâu dài từ 5 năm đến 33 năm, có kết quả:

- Không có triệu chứng xuất huyết, huyết khối trên lâm sàng.

- Xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc, tỷ lệ APTT bệnh/chứng từ 1,87 đến 3,14 trong khi PT%, Fibrinogen và định lượng hoạt tính

yếu tố VIIIc, yếu tố IX, yếu tố XI trong giới hạn bình thường. Kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian nhiệt độ dương tính.

- Kháng đông Lupus sàng lọc nghi ngờ hoặc dương tính, kháng đông Lupus khẳng định dương tính ở một người có Anti-Cardiolipin type IgG dương tính.

- Hai người bệnh được phẫu thuật không chảy máu bất thường, không cần truyền chế phẩm máu trong và sau phẫu thuật.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Khi xét nghiệm APTT kéo dài cần tầm soát thiếu yếu tố đông máu nội sinh và sàng lọc kháng đông Lupus để xử trí phù hợp. Với người bệnh có kháng đông dương tính cần xét nghiệm khẳng định kháng đông, định lượng kháng thể kháng phospholipid mà không truyền chế phẩm máu dự phòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Muhammad Zain Mushtaq, Syed Ahsan Ali, Zaibunnisa Sattar, Saad Bin Zafar Mahmood, Tazein Amber, Mehmood Riaz.** A retrospective review of antiphospholipid syndrome from a South Asian country. Arch Rheumatol 2022;37(1):31-39

2. **Canoso RT, Huttong RA, Deykin D.** A chlorpromazine-induced inhibitor of blood coagulation. Am J Hematol. 1977;2(2): 183-191
3. **Zarrabi MH, Zucker S, Miler F, Derman RM et al.** Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. Ann Intern Med 1979; 91(2): 194-199.
4. **David P Lillicrap, Michal Pinto, Kerry Benford et al.** Heterogeneity of laboratory test results for Antiphospholipid antibodies in patients treated with Chlorpromazine and other Phenothiazines. American Journal of Clinical and Pathology, 1990: 771-777.
5. **Stephen Davis, Howard B. Kern, Rengaswamy Asokan.** Antiphospholipid antibodies associated with Clozapine treatment.
6. **Hong Shen, Rui Li, Hong Xiao.** Higher serum Clozapine level is associated with increased antiphospholipid antibodies in schizophrenia patients. Journal of Psychiatric Research, vol 43 (6), 2009: 615-619.
7. **Wendy Lim, Mark A Crowther, John W Eikelboom.** Management of Antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review. Clinical Review, JAMA, 2006: 295 (9): 1050-1057

ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM ĐÔNG CẦM MÁU TRÊN BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Đoàn An Sơn¹, Trần Thị Hằng¹, Nguyễn Văn Chính¹, Nguyễn Thu Hạnh¹,
Trịnh Thị Thu Hiền¹, Trần Thị Thanh Huyền¹, Trần Thị Kiều My²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Chấn thương sọ não (CTSN) là bệnh lý ngoại khoa với tỷ lệ tử vong cao và để lại di chứng nặng nề, rối loạn đông máu (RLDM) càng làm nghiêm trọng tình trạng của người bệnh. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm đông cầm máu trên bệnh nhân CTSN tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, tiến cứu trên 297 bệnh nhân CTSN. **Kết quả:** Tỷ lệ RLDM là 18,2%, chủ yếu giảm fibrinogen và tiểu cầu. Tỷ lệ tử vong ở nhóm có RLDM (16,7%) cao hơn so với nhóm không có RLDM (0,8%). Mức độ CTSN càng nặng thì tỷ lệ giảm fibrinogen càng cao. Tỷ lệ giảm fibrinogen ở nhóm có phẫu thuật (14,0%) cao hơn nhóm không phẫu thuật (3,4%). **Kết luận:** Tỷ lệ RLDM chung ở bệnh nhân CTSN là 18,2%. RLDM chủ yếu là giảm fibrinogen và giảm tiểu cầu mức độ nhẹ. Tỷ lệ RLDM cao ở bệnh nhân CTSN có liên quan đến mức độ chấn thương, tình trạng phẫu thuật.

Từ khóa: Chấn thương sọ não, rối loạn đông máu.

¹Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn An Sơn

SĐT: 0989781206

Email: sondoanvd@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 06/8/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF SOME HEMOSTASIS TEST INDICES IN TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS AT VIET DUC UNIVERSITY HOSPITAL

Background: Traumatic brain injury (TBI) is a surgical condition with a high mortality rate and severe sequelae. Coagulation disorders further exacerbate the patient's condition. **Objectives:** To describe the characteristics of some hemostasis test indices in TBI patients at Viet Duc University Hospital. **Subjects and Methods:** A cross-sectional, prospective study was conducted on 297 TBI patients. **Results:** The rate of coagulation disorders was 18.2%, mainly due to decreased fibrinogen and platelets. The mortality rate in the group with coagulation disorders (16.7%) was higher than in the group without coagulation disorders (0.8%). The more severe the TBI, the higher the rate of decreased fibrinogen. The rate of decreased fibrinogen in the surgical group (14.0%) was higher than in the non-surgical group (3.4%). **Conclusion:** The overall rate of coagulation disorders in TBI patients was 18.2%. Coagulation disorders were mainly mild decreases in fibrinogen and platelets. The high rate of coagulation disorders in TBI patients was related to the severity of the injury, surgical status of TBI patients.

Keywords: Traumatic brain injury (TBI), coagulation disorders.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não (CTSN) là những tổn thương xương sọ và/hoặc nhu mô não do chấn thương. CTSN nặng có tỷ lệ tử vong cao và để lại di chứng nặng nề, mỗi năm có khoảng 1300 – 1500 bệnh nhân tử vong tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức do CTSN[1].

Theo tác giả Wafaisade tỷ lệ rối loạn đông máu (RLĐM) trên bệnh nhân CTSN khi nhập viện là 22,7% và tỷ lệ tử vong của nhóm bệnh nhân có RLĐM là 50,4% so với 17,3% ở những bệnh nhân không có RLĐM. Bệnh nhân RLĐM phải nằm viện và chăm sóc đặc biệt lâu hơn, tỷ lệ phải mổ hộp sọ cao hơn và thời gian đặt nội khí quản lâu hơn. Những bệnh nhân bị RLĐM trong vòng 24 giờ đầu có tỷ lệ tử vong là 55% so với 23% ở những người bị RLĐM sau 24 giờ [2].

Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng các yếu tố độc lập liên quan với RLĐM ở bệnh nhân CTSN bao gồm 1) Mức độ nghiêm trọng của chấn thương (đánh giá bằng thang đo AIS), 2) Thang điểm hôn mê GCS (< 8 điểm), 3) Hạ huyết áp 90 mmHg, 4) Truyền tĩnh mạch 2000 mL dịch trước khi nhập viện và 5) Tuổi > 75.

Việc nhanh chóng xác định tình trạng đông máu của bệnh nhân khi nhập viện giúp các bác sĩ phát hiện kịp thời các vấn đề bất thường và đưa ra chỉ định phù hợp đặc biệt là các trường hợp có can thiệp phẫu thuật. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm đông máu trên bệnh nhân CTSN tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức” với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm một số chỉ số đông cầm máu trên bệnh nhân CTSN tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân CTSN nhập viện tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, tuổi từ 18 - 70.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về máu, bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc chống đông, bệnh nhân có truyền máu và chế phẩm máu trước khi nhập viện, bệnh nhân có kèm các chấn thương tại cơ quan khác ngoài sọ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang, tiền cứu.

- Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Xét nghiệm Huyết học, Bệnh viện Việt Đức.

- Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu tiến hành từ tháng 05/2023 – tháng 12/2023.

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

Phương tiện và vật liệu nghiên cứu

Mẫu xét nghiệm: Máu tĩnh mạch chống đông natri citrate 3,2% làm xét nghiệm đông máu. Máu tĩnh mạch chống đông EDTA để đếm số lượng tiểu cầu. Bệnh nhân được lấy mẫu khi nhập viện.

Thiết bị, dụng cụ, hóa chất sinh phẩm

- Máy đông máu tự động ACL TOP 750 LAS, hóa chất để làm các xét nghiệm PT, APTT, fibrinogen (hãng IL – Mỹ).

- Máy đếm tế bào tự động Advia 2120i, kèm hóa chất xét nghiệm (Siemens - Đức).

Các kỹ thuật áp dụng và tiêu chuẩn đánh giá

- Các xét nghiệm thực hiện: PT, APTT, Fibrinogen, số lượng tiểu cầu.

- Tiêu chuẩn đánh giá RLĐM: có 1 trong các chỉ số thỏa mãn PT% < 70%, APTT ratio > 1,25, Fibrinogen < 2,0 g/L, Số lượng tiểu cầu < 150 G/L [3].

- Tiêu chuẩn đánh giá mức độ CTSN: Mức độ nặng: GCS 3-8 điểm; Mức độ trung

bình: GCS 9-12 điểm; Mức độ nhẹ: GCS 13-15 điểm [1].

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tổng số bệnh nhân được theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi là 297 bệnh nhân:

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả	Đặc điểm	Kết quả
Tuổi trung bình, năm	43,1 ± 15,1	Giới nam, n (%)	222 (74,7%)
Nguyên nhân CTSN, n (%)		Mức độ CTSN, n (%)	
+ Tai nạn giao thông (TNGT)	216 (72,7%)	+ Mức độ nặng	40 (13,5%)
+ Tai nạn sinh hoạt (TNSH)	66 (22,2%)	+ Mức độ trung bình	63 (21,2%)
+ Tai nạn lao động (TNLD)	11 (3,7%)	+ Mức độ nhẹ	194 (65,3%)
+ Nguyên nhân khác	4 (1,3%)	Bệnh nhân phẫu thuật	179 (60,3%)

Nhận xét: Tuổi trung bình là 43,1 ± 15,1 tuổi, nam chiếm chủ yếu 74,7%, nguyên nhân CTSN gặp nhiều nhất do TNGT (72,7%), phổ biến là CTSN mức độ nhẹ (60,3%).

3.2. Đặc điểm RLDM ở bệnh nhân CTSN

3.2.1. Tỷ lệ RLDM ở bệnh nhân CTSN

Bảng 3.2. Tỷ lệ RLDM ở bệnh nhân CTSN

Chỉ số XN đông máu	Có rối loạn	Không rối loạn
PT%, n (%)	6 (2,0%)	291 (98,0%)
APTT _r , n (%)	3 (1,0%)	294 (99,0%)
Fibrinogen, n (%)	29 (9,8%)	268 (91,2%)
Tiểu cầu, n (%)	27 (9,1%)	270 (91,8%)
Rối loạn từ 1 - 4 chỉ số, n (%)	54 (18,2%)	243 (81,8%)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn từ 1 đến 4 chỉ số đông máu là 18,2%. Giảm fibrinogen và tiểu cầu chiếm cao nhất lần lượt là 9,8% và 9,1%. Chủ yếu giảm fibrinogen và tiểu cầu mức độ nhẹ tương ứng là 75,8% và 77,8%.

Bảng 3.3. Đặc điểm bệnh nhân giữa nhóm RLDM và không RLDM

Thông số	Chung (n=297)	Có RLDM (n=54)	Không RLDM (n=243)	P
Tuổi (năm, TB ± SD)	43,1 ± 15,1	44,7 ± 15,3	42,7 ± 15,1	0,403
Giới nam, n (%)	222 (74,7%)	44 (81,5%)	178 (73,3%)	0,138
GCS (điểm, TB ± SD)	12,5 ± 2,9	11,3 ± 3,4	12,8 ± 2,7	0,003
Số ngày nằm viện (TB ± SD)	7,9 ± 7,3	7,1 ± 5,1	8,1 ± 7,6	0,263
Tỷ lệ tử vong, n (%)	11 (3,7%)	9 (16,7%)	2 (0,8%)	0,000
PT% (TB ± SD)	93,5 ± 11,6	86,1 ± 14,8	95,1 ± 10,2	0,000
APTT _r (TB ± SD)	0,94 ± 0,10	0,97 ± 0,13	0,93 ± 0,09	0,029
Fibrinogen (g/L) (TB ± SD)	3,15 ± 0,95	2,58 ± 1,2	3,27 ± 0,83	0,000
Tiểu cầu (G/L) (TB ± SD)	230,4 ± 69,4	171,2 ± 83,8	243,6 ± 63,6	0,000

Nhận xét: Nhóm RLĐM có mức độ CTSN nặng hơn với điểm GCS $11,3 \pm 3,4$ thấp hơn so với nhóm không rối loạn với GCS $12,8 \pm 2,7$ ($p < 0,01$); Tỷ lệ tử vong chung là 3,7%. Tỷ lệ tử vong cao hơn ở

nhóm có RLĐM 16,7% so với 0,8% ở nhóm không RLĐM.

3.2.2. Đặc điểm RLĐM theo mức độ chấn thương, can thiệp điều trị và tình trạng bệnh nhân

Bảng 3.4. Kết quả các chỉ số đông máu và tỷ lệ RLĐM theo mức độ chấn thương

Chỉ số	Mức độ chấn thương theo GCS			P
	Nặng (n=40)	Trung bình (n=63)	Nhẹ (n=194)	
PT% (TB ± SD)	88,1 ± 10,7	93,1 ± 11,5	94,7 ± 11,6	0,005
PT% (< 70%), n (%)	1 (2,5%)	1 (1,6%)	4 (2,1%)	0,947
APTr (TB ± SD)	0,95 ± 0,12	0,92 ± 0,10	0,94 ± 0,09	0,279
APTr (> 1,25), n (%)	1 (2,5%)	1 (1,6%)	1 (0,5%)	0,456
Fibrinogen (TB ± SD)	2,58 ± 1,0	3,11 ± 1,03	3,27 ± 0,87	0,000
Fibrinogen (<2,0 g/L), n (%)	14 (35,0%)	7 (11,1%)	8 (4,1%)	0,000
Tiểu cầu (TB ± SD)	233,5 ± 74,1	229,0 ± 68,3	230,3 ± 69,2	0,950
Tiểu cầu (< 150 G/L), n (%)	3 (7,5%)	4 (6,3%)	20 (10,3%)	0,493

Nhận xét: Mức độ CTSN càng nặng thì kết quả xét nghiệm đông máu càng giảm và tỷ lệ RLĐM càng cao, thể hiện rõ nhất là giảm fibrinogen ở nhóm chấn thương nặng, trung bình, nhẹ lần lượt là: 35%, 11,1% và 4,1% ($p < 0,001$).

Bảng 3.5. Kết quả các chỉ số đông máu và tỷ lệ RLĐM trước phẫu thuật giữa nhóm có phẫu thuật và điều trị bảo tồn

Chỉ số	Có phẫu thuật (n=179)	Điều trị bảo tồn (n=118)	P
PT% (TB ± SD)	93,5 ± 11,0	93,4 ± 12,6	0,924
PT% (< 70%), n (%)	1 (0,6%)	5 (4,2%)	0,038
APTr (TB ± SD)	0,94 ± 0,1	0,95 ± 0,1	0,373
APTr (> 1,25), n (%)	2 (1,1%)	1 (0,8%)	0,652
Fibrinogen (TB ± SD)	3,04 ± 1,05	3,3 ± 0,75	0,014
Fibrinogen (< 2,0 g/L), n (%)	25 (14,0%)	4 (3,4%)	0,002
Tiểu cầu (TB ± SD)	229,0 ± 72,3	232 ± 65,1	0,660
Tiểu cầu (< 150 G/L), n (%)	14 (7,8%)	13 (11,0%)	0,231

Nhận xét: Fibrinogen ở nhóm bệnh nhân CTSN có phẫu thuật thấp hơn đáng kể so với nhóm điều trị bảo tồn ($p < 0,05$). Tỷ lệ giảm fibrinogen ở nhóm có phẫu thuật cao hơn nhóm điều trị bảo tồn, với tỷ lệ 14,0% so với 3,4% ($p < 0,05$).

Bảng 3.6. Kết quả các chỉ số đông máu và tỷ lệ RLĐM theo tình trạng bệnh nhân lúc xuất viện

Chỉ số	Tình trạng bệnh nhân		P
	Không tử vong (n=286)	Tử vong (n=11)	

PT% (TB ± SD)	93,9 ± 11,5	82,2 ± 11,6	0,004
PT% (< 70%), n (%)	5 (1,7%)	1 (10%)	0,264
APTT _r (TB ± SD)	0,94 ± 0,10	1,01 ± 0,14	0,031
APTT _r (> 1,25), n (%)	3 (1,0%)	0 (0%)	0,934
Fibrinogen (TB ± SD)	3,18 ± 0,92	2,19 ± 1,25	0,002
Fibrinogen (< 2,0 g/L), n (%)	21 (7,3%)	8 (70%)	0,000
Tiểu cầu (TB ± SD)	231,8 ± 69,6	195,4 ± 56,9	0,188
Tiểu cầu (< 150 G/L), n (%)	25 (8,7%)	2 (20%)	0,603

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân tử vong có kết quả đông máu giảm hơn so với nhóm không tử vong thể hiện ở cả 3 loại xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen ($p < 0,05$). Tỷ lệ RLĐM ở nhóm này cũng cao hơn thể hiện rõ ở thông số fibrinogen và tiểu cầu với tỷ lệ tương ứng là 70% và 20% ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện từ tháng 05/2023 đến tháng 12/2023 với 297 bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân nam trong nghiên cứu của chúng tôi là 74,7% cao gấp khoảng 3 lần so với nữ giới với 25,3% (Bảng 3.1). Kết quả này cũng tương tự như những nghiên cứu khác như tác giả J.K.Bohm (nam 70,1%), Bùi Xuân Cương, Đồng Văn Hê (nam cao gấp khoảng 3,7 lần nữ) [4]. Nguyên nhân CTSN do TNGT chiếm tỷ lệ cao nhất lên đến 72,7%, sau đó là TNSH và TNLD lần lượt là 22,2% và 3,7% (Bảng 3.1). Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Bùi Xuân Cương (TNGT 69,96%, TNSH 16,37%, TNLD 10,98%)[4]. Mức độ CTSN theo thang điểm GCS của đối tượng nghiên cứu chủ yếu là mức độ nhẹ chiếm 65,3%, mức độ vừa với 21,2% và mức độ nặng là 13,5% (Bảng 3.1). Nghiên cứu của Bùi Xuân Cương cũng đưa ra tỷ lệ CTSN nhẹ là 59,58%, mức độ vừa là 18,66%, mức độ nặng 21,76% [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng RLĐM sớm, xuất hiện ngay tại thời điểm nhập với tỉ lệ 18,2% (Bảng 3.2). Tình trạng RLĐM ở bệnh nhân CTSN đã được báo cáo xảy ra ở 13 – 54% các trường hợp. Phạm vi rộng và có sự thay đổi giữa các nghiên cứu có thể do định nghĩa về RLĐM, thời gian lấy máu và mức độ nghiêm trọng của tình trạng CTSN [5]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Việt Thắng năm 2020 trên 137 bệnh nhân nhi CTSN điều trị tại bệnh viện Việt Đức cho thấy kết quả xét đông máu (PT% giảm) là 5,84%, nhóm bệnh nhi có phẫu thuật (n=34) thì tỷ lệ có RLĐM là 16,28%.

Trong các biểu hiện của RLĐM, chúng tôi quan sát thấy tình trạng giảm fibrinogen là thường gặp nhất với 9,8% (Bảng 3.2). Theo đó, giảm fibrinogen mức độ nhẹ gặp nhiều nhất, chiếm 75,8%. Nghiên cứu đơn trung tâm của Ke. Lv và cộng sự trên 2.570 bệnh nhân CTSN, nồng độ fibrinogen < 2 g/L được quan sát thấy ở 992 (38,6%) bệnh nhân tại thời điểm nhập viện [6]. Việc theo dõi nồng độ fibrinogen trong huyết tương có thể rất quan trọng và cần được thực hiện thường xuyên ở bệnh nhân CTSN [7].

Bên cạnh tình trạng giảm fibrinogen, giảm tiểu cầu cũng là một trong các biểu hiện của RLĐM, với tỷ lệ là 9,1% (Bảng 3.2). Theo đó giảm số lượng tiểu cầu gặp chủ yếu

ở mức 100 – 149 G/L (7,1%). Nghiên cứu của Beat Schnuriger và cộng sự cho thấy có 2,9% các trường hợp bệnh nhân có số lượng tiểu cầu <100 G/L, số lượng tiểu cầu <100 G/L có liên quan đến nguy cơ tử vong gấp 9 lần và số lượng tiểu cầu <175 G/L và là yếu tố dự báo quan trọng về tiến triển xuất huyết nội sọ ở bệnh nhân CTSN [8]. Như vậy, so với các nghiên cứu khác, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm ít hơn nếu lấy ngưỡng tiểu cầu <100 G/L.

Đối với các xét nghiệm đông máu cơ bản khác như PT, APTT chúng tôi cũng nhận thấy có sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm bệnh nhân có RLĐM và không có RLĐM. Sự kéo dài của PT và APTT được cho là do CTSN kích hoạt con đường đông máu và tiêu thụ các yếu tố đông máu trong huyết tương. Nhìn chung, RLĐM nội sinh và ngoại sinh trên bệnh nhân CTSN diễn ra với tỷ lệ nhỏ và sự thay đổi nhẹ, hầu như sẽ xung quanh giá trị bình thường, điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây [9].

Mức độ CTSN càng nặng thì tỷ lệ RLĐM càng cao. Thể hiện rõ ở xét nghiệm fibrinogen với tỷ lệ RLĐM do giảm fibrinogen ở nhóm chấn thương nặng là 35%, ở nhóm trung bình 11,1% và ở nhóm nhẹ chỉ có 4,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 3.4). Tác giả Yuhui Chen cũng nhận định rằng bệnh nhân có điểm GCS thấp có nhiều khả năng mắc RLĐM hơn [10].

Bệnh nhân CTSN có phẫu thuật có kết quả fibrinogen thấp hơn so với bệnh nhân không phải phẫu thuật, tương ứng với 3,04 g/L so với 3,30 g/L, sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê với $p < 0,05$. Nhóm bệnh nhân có phẫu thuật có tỷ lệ RLĐM đánh giá theo fibrinogen chiếm tỷ lệ cao hơn so với bệnh nhân không trải qua phẫu thuật, tương ứng 14,0% so với 3,4% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.5). Tác giả Wafaisade đánh giá trên nhóm 3.114 bệnh nhân có CTSN đơn thuần cho thấy tỷ lệ RLĐM chung là 22,7%, bệnh nhân với RLĐM có liên quan đến tỷ lệ phẫu thuật mở hộp sọ cao hơn ($p=0,02$) [2].

Khi đánh giá RLĐM theo tình trạng bệnh nhân chúng tôi nhận thấy rằng nhóm bệnh nhân tử vong có kết quả đông máu giảm hơn so với nhóm không tử vong khi ra viện, thể hiện ở cả 3 loại xét nghiệm PT%; APTT; fibrinogen sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.6). Nhóm bệnh nhân tử vong có tỷ lệ RLĐM cao hơn so với nhóm không tử vong. Kết quả này cũng đã được thể hiện ở các nghiên cứu trước đây, tác giả Beat Schnuriger với tỷ lệ tử vong trong thời gian nằm viện là 75 trường hợp chiếm tỷ lệ 11,9%, nhóm tử vong có kết quả xét nghiệm đông máu thấp hơn so với nhóm không tử vong. Nghiên cứu của Ke Lv trên nhóm 2.570 bệnh nhân CTSN, tỷ lệ tử vong của nghiên cứu là 8,3%, nhóm bệnh nhân tử vong đều cho thấy kết quả xét nghiệm đông máu bao gồm các xét nghiệm PT, APTT, fibrinogen, tiểu cầu giảm hơn so với nhóm ra viện [6].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ RLĐM chung ở bệnh nhân CTSN đơn thuần là 18,2%. RLĐM chủ yếu là giảm fibrinogen và giảm tiểu cầu mức độ nhẹ, mức giảm thấp nhất của fibrinogen và tiểu cầu lần

lượt là 1,15 g/L và 41 G/L. Tỷ lệ RLĐM cao ở bệnh nhân CTSN có liên quan đến mức độ chấn thương, tình trạng phẫu thuật, và tình trạng bệnh nhân CTSN tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đông Văn Hệ**, Chấn thương sọ não. 2013: Nhà xuất bản Y học.
2. **Wafaisade, A., et al.**, Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care*, 2010. 12(2): p. 211-9.
3. **Đỗ Trung Phần**, Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 - thế kỷ XX. 2003, Hà Nội: Bộ Y tế, NXB Y học.
4. **Bùi Xuân Cường**, Một số đặc điểm dịch tễ học và thực trạng cấp cứu ban đầu bệnh nhân chấn thương sọ não điều trị tại Bệnh Viện Việt Đức. 2021.
5. **Nakae, R., et al.**, Coagulopathy and Traumatic Brain Injury: Overview of New Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2022. 62(6): p. 261-269.
6. **Lv, K., et al.**, Impact of fibrinogen level on the prognosis of patients with traumatic brain injury: a single-center analysis of 2570 patients. *World J Emerg Surg*, 2020. 15(1): p. 54.
7. **Ryuta Nakae, S.Y.**, Linking fibrinogen, coagulopathy prophylaxis, and traumatic brain injury, V.R.P. Rajkumar Rajendram, Colin R. Martin, Editor. 2022, Academic Press. p. 101-110.
8. **Schnuriger, B., et al.**, The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*, 2010. 68(4): p. 881-5.
9. **Nakae, R., et al.**, Time course of coagulation and fibrinolytic parameters in pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr*, 2021. 28(5): p. 526-532.
10. **Chen, Y., et al.**, Factors Associated with the Development of Coagulopathy after Open Traumatic Brain Injury. *J Clin Med*, 2021. 11(1).

ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU VÀ KHÁNG ĐÔNG SINH LÝ CỦA BỆNH NHÂN ĐỘT QUY NHỒI MÁU NÃO TRẺ TUỔI TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Nguyễn Văn Tuệ¹, Lý Tuấn Khải¹, Nguyễn Văn Tuyền¹,
Nguyễn Quang Tùng², Trần Anh Cường¹, Đinh Duy Nhân¹,
Nguyễn Phi Song¹, Nguyễn Thị Phương Linh¹,
Lê Thị Thu Huyền¹, Hồ Xuân Trường¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm xét nghiệm cầm - đông máu ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não trẻ tuổi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu trên 40 bệnh nhân dưới 50 nhồi máu não và nhóm chứng 30 người khỏe mạnh. Phương pháp nghiên cứu mô tả có so sánh với nhóm chứng, có so sánh với nhóm chứng. **Kết quả nghiên cứu:** Giá trị trung bình xét nghiệm PT là $10,98 \pm 1,27s$; APTT là $28,77 \pm 3,44s$; Nồng độ fibrinogen là $3,52 \pm 0,96$ g/L đều trong giới hạn bình thường nhưng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ D-Dimer là $912,83 \pm 280,72$ ng/mL, cao hơn nhóm chứng. Nồng độ PC là $93,85 \pm 37,64\%$; PS là $82,28 \pm 31,84\%$; AT III là $90,25 \pm 30,21\%$ đều trong giới hạn bình thường, tuy nhiên thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Có 13/40 (32,5%) bệnh nhân giảm PC, 17/40 (42,5%) bệnh nhân giảm PS, 10 (22,5%) bệnh nhân giảm AT III. **Kết luận:** Giá trị trung bình xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen đều trong giới

hạn bình thường nhưng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ trung bình các chất kháng đông sinh lý PC, PS, AT III đều trong giới hạn bình thường, tuy nhiên thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Có tỉ lệ bệnh nhân giảm phối hợp 2 và 3 yếu tố kháng đông sinh lý ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Từ khóa: Đông máu, kháng đông sinh lý, đột quy nhồi máu não, trẻ tuổi.

SUMMARY

SOME CHARACTERISTICS OF COAGULATIONS TESTS AND NATURAL ANTICOAGULANTS IN YOUNG ISCHEMIC STROKE PATIENTS AT 108 CENTRAL HOSPITAL

Objective: To investigate some characteristics of coagulation tests in young ischemic stroke patients. **Subjects and methods:** Study on 40 patients under 50 with ischemic stroke and a control group of 30 healthy people. Cross-sectional descriptive research method with comparison with the control group. **Results:** The average value of PT test was $10.98 \pm 1.27s$; APTT was $28.77 \pm 3.44s$; Fibrinogen concentration was 3.52 ± 0.96 g/L, all the tests were within normal limits but statistically significantly different from the control group. D-Dimer concentration was 912.83 ± 280.72 ng/mL, higher than the reference value of normal people and the control group. PC concentration

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Xuân Trường
SĐT: 0967830259

Email: truonghx1003@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

was $93.85 \pm 37.64\%$; PS was $82.28 \pm 31.84\%$; AT III was $90.25 \pm 30.21\%$, all within normal limits, but statistically significantly lower than the control group. There were 13/40 (32.5%) patients with reduced PC, 17/40 (42.5%) patients with reduced PS, 10 (22.5%) patients with reduced AT III. **Conclusion:** The average values of PT, APTT, Fibrinogen tests were all within normal limits but statistically significantly different from the control group. The average concentrations of natural anticoagulants PC, PS, AT III were all within normal limits, but statistically significantly lower than the control group. There was a rate of patients with combined reduction of 2 and 3 natural anticoagulant factors in the study patient group.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization, 2020), đột quỵ não là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 2 chiếm 11% tổng số ca tử vong trên toàn cầu sau nhồi máu cơ tim. Ở Việt Nam, tỷ lệ người bị đột quỵ não ngày càng gia tăng từ 200/100.000 người/năm (1990) lên đến 250/100.000 người/năm (2010). Mỗi năm Việt Nam ghi nhận thêm 200.000 ca mắc mới đột quỵ não và con số này ngày càng tăng trong những năm gần đây. Hơn nữa, đột quỵ não là nguyên nhân hàng đầu gây tàn tật, là gánh nặng kinh tế cho gia đình và xã hội. Mặc dù nhiều báo cáo đã công bố đột quỵ não ở người trẻ tuổi được coi là không phổ biến, chỉ chiếm 10% –15% tổng số bệnh nhân đột quỵ não. Tuy nhiên, so với đột quỵ não ở người lớn tuổi, đột quỵ não ở người trẻ tuổi có tác động rất lớn tới gia đình, xã hội và đặc biệt là tình trạng kinh tế bởi đột quỵ não có thể khiến nạn nhân bị hạn chế vận động, thậm chí tàn tật trong những năm làm việc

hiệu quả nhất của họ. Ở người trẻ tuổi, đột quỵ não liên quan tới yếu tố tim mạch chiếm tỷ lệ chủ yếu trong nhóm nguyên nhân và yếu tố nguy cơ. Gần đây một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, sự mất cân bằng cán cân cầm đông máu theo hướng tăng đông mà cụ thể là giảm các yếu tố kháng đông sinh lý như protein C (PC), protein S (PS) và antithrombin III (AT III) là một trong những cơ chế gây hình thành huyết khối và gây ra đột quỵ não ở người trẻ tuổi [1].

Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Ngọc tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Lê Tuấn Anh tại Bệnh viện Quân y 103 và một số tác giả khác cũng đã bước đầu khảo sát sự thay đổi của các xét nghiệm đông máu cơ bản và kháng đông sinh lý ở bệnh nhân đột quỵ não nói chung và chưa có nghiên cứu cụ thể nào ở nhóm bệnh nhân đột quỵ não trẻ tuổi[2]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để khảo sát một số đặc điểm xét nghiệm cầm - đông máu ở bệnh nhân đột quỵ não trẻ tuổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm nghiên cứu gồm 40 bệnh nhân dưới 50 tuổi được chẩn đoán xác định nhồi máu não, đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và điều trị tại TT đột quỵ não, Bệnh viện Trung ương Quân đội từ tháng 8 năm 2021 đến tháng 8 năm 2023; nhóm chứng 30 người khỏe mạnh có độ tuổi tương đương nhóm nghiên cứu, đến khám sức khỏe tại Trung tâm Khám sức khỏe định kỳ - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Nhóm chứng

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng

- Có đủ tiêu chuẩn khỏe mạnh theo tiêu chuẩn của tổ chức Y tế thế giới (WHO).

- Tiền sử khỏe mạnh, được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng kiểm tra và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ nhóm chứng

- Đang dùng các thuốc như lợi tiểu, chống đông máu, chống ngưng tập tiểu cầu.

Nhóm bệnh

Gồm 40 bệnh nhân dưới 50 tuổi được chẩn đoán xác định nhồi máu não và điều trị nội trú tại Trung tâm đột quỵ não - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh

- Bệnh nhân dưới 50 tuổi được chẩn đoán xác định nhồi máu não đáp ứng đủ tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng theo tổ chức y tế thế giới (WHO, 1989):

Lâm sàng: Có dấu hiệu lâm sàng rối loạn chức năng não khu trú hoặc toàn thể phát triển nhanh, kéo dài trên 24 giờ, không có nguyên nhân rõ ràng nào ngoài nguồn gốc mạch máu.

Cận lâm sàng: Tất cả bệnh nhân đều được chụp một hoặc nhiều phương pháp: cắt lớp vi tính sọ não, chụp cộng hưởng từ sọ não, chụp cắt lớp vi tính mạch máu não, chụp cộng hưởng từ mạch máu não để xác định vị trí, số lượng, kích thước ổ nhồi máu cũng như mạch máu não bị hẹp, tắc.

Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh

- Bệnh nhân nhồi máu não có các bệnh lý về tim mạch như: van tim, rối loạn nhịp tim, rung nhĩ hoặc tiền sử mắc các bệnh lý tim mạch, rối loạn lipid máu.

- Bệnh nhân có mắc các bệnh mạn tính kèm theo: suy tim, suy gan, suy thận, các bệnh lý ung thư.

- Nhồi máu não được xác định do viêm não, viêm màng não.

- Bệnh nhân đã hoặc đang dùng các thuốc: lợi tiểu, các thuốc chống đông máu, chống ngưng tập tiểu cầu, đã truyền huyết tương tươi, huyết tương đông lạnh hoặc tủa lạnh.

- Đột quỵ não tái phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả có so sánh với nhóm chứng

2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Thu thập thông tin lâm sàng

- Xét nghiệm đông máu cơ bản: PT, APTT, Fibrinogen-Clauss; D-Dimer,

- Thực hiện xét nghiệm kháng đông sinh lý: AT III, protein-S, protein-C cùng thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán đột quỵ não.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng các thuật toán thống kê trên phần mềm SPSS 22. Các biến liên tục sẽ được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn, biến không liên tục sẽ trình bày dưới dạng trung vị và tứ phân vị thứ nhất và thứ ba. So sánh các giá trị trung bình của biến liên tục sử dụng kiểm định T-test, của biến không liên tục sử dụng kiểm định spearman. So sánh tỉ lệ dùng kiểm định Chi-square.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 20. Đặc điểm tuổi giới của đối tượng nghiên cứu

	Nhóm nghiên cứu (n=40)		Nhóm chứng (n=30)	
	Nam (n=26)	Nữ (n=14)	Nam (n=20)	Nữ (n=20)
Tỷ lệ (%)	65%	35%	66,67%	33,33%
TB ± SD (tuổi)	41,12 ± 7,46	41,07 ± 8,81	41,19 ± 5,95	36,93 ± 6,17
Nhỏ nhất – lớn nhất (tuổi)	26-50	19-50	31-50	29-49
p	>0,05		>0,05	
TB± SD (tuổi)	41,10 ± 7,84		39,20 ± 6,27	
Nhỏ nhất – lớn nhất (tuổi)	19-50		29-50	
p	>0,05			

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 41,10 ± 7,84 tuổi (19-50 tuổi); nam giới chiếm phần lớn với 65%. Nhóm chứng có độ tuổi trung bình là 39,20 ± 6,27 tuổi. Không có sự khác biệt về tuổi giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Bảng 2. Đặc điểm đông máu cơ bản và D-Dimer ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n=40)	Nhóm chứng (n=30)	p
PT (s)	10,98 ± 1,27	11,45 ± 0,68	<0,05
Tỷ lệ PT (%)	114,35 ± 17,46	104,20 ± 9,72	<0,01
INR	0,93 ± 0,09	0,97 ± 0,06	<0,05
APTT (s)	28,77 ± 3,44	32,81 ± 3,01	<0,01
Chỉ số APTT (r)	0,98 ± 0,12	1,10 ± 0,11	<0,01
Fibrinogen (g/L)	3,52 ± 0,96	3,08 ± 0,42	<0,05
D-Dimer (ng/mL)	912,83 ± 280,72	210,23 ± 57,23	<0,001

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy PTs, PT%, INR, APTTs, APTTr, fibrinogen có giá trị trung bình trong giới hạn bình thường, tuy nhiên khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. D-Dimer trung bình cao hơn ngưỡng bình thường và cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001).

Bảng 3. Đặc điểm các chất kháng đông sinh lý ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n=40)	Nhóm chứng (n=30)	p
PC (%)	93,85±37,64	114,24±16,17	<0.01
PS (%)	82,28±31,84	109,24±15,09	<0.01
AT III (%)	90,25±30,21	101,53±9,47	<0.05

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy PC, PS, AT III trung bình ở nhóm nghiên cứu lần lượt là 93,85 ± 37,64%; 82,28 ± 31,84% và 90,25 ± 30,21%. PC, PS, AT III trung bình ở nhóm nghiên cứu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Bảng 4. Tỷ lệ giảm các yếu tố kháng đông sinh lý ở nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Giảm chung (n; %)	Giảm đơn độc (n; %)
PC	13; 32,5	7; 17,5
PS	17; 42,5	9; 22,5
AT III	10; 25	5; 12,5

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy có 17/40 bệnh nhân có giảm PS, chiếm tỉ lệ cao nhất. Tiếp theo là giảm PC với tỉ lệ 13/40 và AT III thấp nhất với 10/40 bệnh nhân; Có 9/40 bệnh nhân giảm đơn độc 1 PS, giảm đơn độc AT III chiếm tỉ lệ thấp nhất 5/40 bệnh nhân.

Bảng 5. Tỷ lệ giảm kháng đông sinh lý phối hợp ở nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Kháng đông	n	Tỉ lệ (%)
Giảm 2 yếu tố	PC+PS	4	10,0
	PC+AT III	2	7,5
	PS+AT III	3	5,0
	Chung	9	22,5
Giảm cả 3 yếu tố	PC+PS+AT III	3	7,5

Nhận xét: Có 9/40 bệnh nhân giảm 2 yếu tố kháng đông nội sinh trong đó giảm PC và PS gặp nhiều nhất (4/9 bệnh nhân), và có 3/40 bệnh nhân giảm cả 3 yếu tố kháng đông nội sinh. Trong nhóm giảm 2 yếu tố thì giảm PC+PS gặp nhiều hơn các cặp khác.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $41,10 \pm 7,84$ tuổi (thấp nhất 19 tuổi, cao nhất 50 tuổi); tuổi trung bình của nhóm chứng là $39,20 \pm 6,27$ (từ 29-51 tuổi) (Bảng 1). Không có sự khác biệt về tuổi giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Hai nhóm này có độ tuổi tương đối đồng đều, đảm bảo cho việc so sánh giữa 2 nhóm được khách quan. Một số nghiên cứu trên đối tượng mắc nhồi máu não trẻ tuổi như của Võ Hồng Khôi (2022) thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai trên 38 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là $42,4 \pm 14,8$, khá tương đồng với độ tuổi trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi[3]. Một nghiên cứu khác của Ohya (2020) trên 15860 bệnh nhân trong đó có 779 bệnh nhân trẻ tuổi (<50 tuổi) thì tuổi trung bình của nhóm trẻ

tuổi là 43.0 ± 6.7 tuổi, tương tự với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi[4].

Đặc điểm của các xét nghiệm đông máu cơ bản và D-Dimer

Theo kết quả ở bảng 2, các giá trị trung bình của PT, APTT và Fibrinogen trong nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều nằm trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên ở nhóm nghiên cứu, các chỉ số PT, APTT đều giảm hơn, fibrinogen cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ D-Dimer ở nhóm nghiên cứu cao hơn giá trị bình thường và cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Tuấn Anh các chỉ số PT, APTT, fibrinogen đều nằm trong giới hạn bình thường, tuy nhiên có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Sự khác biệt với nhóm chứng có thể giải thích do quá trình đông máu được hoạt hóa mạnh hơn do sự thấp hơn có ý nghĩa thống kê của các chất kháng đông sinh lý (bảng 3) và gây ra bệnh cảnh lâm sàng của đột quỵ NMN. Một nghiên cứu khác của Sfredel (2018) về khảo sát đông máu ở bệnh nhân đột quỵ NMN, đối

với bệnh nhân đột quy lần đầu và không có tiền sử dùng thuốc chống đông thì các xét nghiệm PT, APTT, fibrinogen đều trong giới hạn bình thường, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ D-Dimer cao hơn so với giá trị tham chiếu của người bình thường và cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Nồng độ yếu tố kháng đông sinh lý PC, PS, AT III của nhóm nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu bảng 3, bảng 4, bảng 5 cho thấy giá trị trung bình PC, PS, AT III của nhóm nghiên cứu lần lượt là $93,85 \pm 37,64\%$, $82,28 \pm 31,84\%$ và $90,25 \pm 30,21\%$. So với nhóm chứng giá trị trung bình PC, PS, AT III giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo bảng 3.6 ở bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ giảm nồng độ PC, PS, AT III lần lượt là 32,5%, 42,5% và 22,5%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Tsuda H (Nhật Bản), theo nghiên cứu của tác giả này, tỷ lệ giảm PC là 5% (6/115 bệnh nhân), tỷ lệ của giảm PS là 23/115 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 20%, tỷ lệ giảm AT III là 2,5% [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân có PC, PS, AT III giảm gặp với tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu của Ming Chin Shen. Theo Ming Chin Shen, tần suất giảm PC là 17,2% (20/116 bệnh nhân), giảm PS là 33,6% (39/116 bệnh nhân), giảm AT III chiếm 5,2% [6]. Nghiên cứu của Muzaffer Demir trên 40 bệnh nhân huyết khối, gặp tỷ lệ giảm PC là 13,51% [7]. Tác giả Mehrdad.P nghiên cứu trên 150 bệnh nhân huyết khối gặp tỷ lệ 28% bệnh nhân thiếu hụt PC, 20% bệnh nhân thiếu hụt PS [8]. Theo Nguyễn Ngọc Minh, sự thiếu hụt bẩm sinh PC, PS chiếm 0,2 – 0,5% cá thể trong quần thể chung và chiếm tỷ lệ 2 – 3% bệnh nhân có tiền sử huyết khối [9]. Nghiên cứu của Hà Thị Anh, tỷ lệ giảm PC ở bệnh nhân nghiên cứu là 11,4%

(14/123), giảm PS là 37,4%, giảm AT III là 14,6% (18/123) [10]. Nhìn chung kết quả tỉ lệ bệnh nhân có giảm các chất kháng đông sinh lý trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao hơn các nghiên cứu ở đối tượng thông thường. Điều này có thể được lý giải do đối tượng trong nghiên cứu này là các bệnh nhân NMN trẻ tuổi so với các nhóm bệnh nhân cao tuổi ở các nghiên cứu trên nên tỉ lệ bệnh nhân có giảm chất kháng đông sinh lý sẽ cao hơn bệnh nhân cao tuổi. Nghiên cứu của Võ Hồng Khôi, ở bệnh nhân trẻ tuổi cho thấy giảm PS nhiều nhất với tỉ lệ 21,1%, giảm PC là 18,4%, giảm AT III là 10,5%, trong đó tỷ lệ giảm PS là nhiều nhất cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Cơ chế giải thích sự liên quan giữa giảm nồng độ PC với NMN đã được hiểu biết rõ, đó là: hệ thống PC là bất hoạt yếu tố Va và VIIIa, nhờ vậy mà gián tiếp kiểm soát được sự tạo thành yếu tố Xa và thrombin (IIa). Khi thiếu hụt PC và/hoặc PS dù chỉ ở mức độ vừa phải hoặc do một sự đột biến nào đó cũng có thể làm nguy cơ huyết khối tăng lên. Như vậy, tình trạng giảm PC và PS làm tăng sự rối loạn đông máu theo hướng tăng đông máu, là điều kiện thuận lợi cho sự hình thành huyết khối và vấn đề này cần tiếp tục được theo dõi và có biện pháp dự phòng trong tương lai [9].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu xét nghiệm cầm đông máu trên 40 bệnh nhân đột quy nhồi máu não trẻ tuổi (26 nam, 14 nữ) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 8/2021 đến 8/2022 cho thấy:

- Giá trị trung bình xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen đều trong giới hạn bình thường tuy nhiên khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

- Nồng độ trung bình các chất kháng đông sinh lý PC, PS, AT III đều trong giới hạn bình thường, tuy nhiên thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Có 22,5% bệnh nhân giảm phối hợp 2 trong đó chủ yếu là giảm PC+PS và 7,5% bệnh nhân giảm 3 yếu tố kháng đông sinh lý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **S. Poudel, M.Z., V. Kondapaneni và cộng sự** (2020), Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients. *Cureus*, 12 (12), e11984. 2020.
2. **Nguyễn Hoàng Ngọc, Lê Chi Viện**, Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ D-Dimer và sự thay đổi hoạt tính protein C và protein S huyết tương ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, 2015. 10: p. 73-77.
3. **Võ Hồng Khôi, Phạm Thị Ngọc Linh.**, Một số yếu tố nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch não. *Tạp chí y học Việt Nam*, 2022. 2(7/2022): p. 212-216.
4. **Ohya, Y., et al.**, Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One*, 2022. 17(7): p. e0268481.
5. **H Tsuda, S.H., S Tanabe, H Iida, M Nakahara, S Nishioka**, Screening for aetiology of thrombophilia: a high prevalence of protein S abnormality. 1999, *Ann Clin Biochem*.
6. **Ming-Ching Shen, J.-S.L.a.W.T.**, "Protein C and Protein S Deficiencies Are the Most Important Risk Factors Associated with Thrombosis in Chinese Venous Thrombophilic Patients in Taiwan" M.-C. Shen et al./*Thrombosis Research* 99 (2000) 447-452.
7. **Muzaffer Demir, O.v., Hasan Sunar, Armagan Altun**, "The Prevalence of Hereditary Thrombophilia in the Trakya Region of Turkey". Vol.No. 4. 2000, p436-440: *Yonsei Medical Journal* Vol.41, No.4.
8. **Mehrdad Payandeh, M.E.Z., Atefeh Nasir Kansestani**, "Protein C and protein S Deficiency in Deep Vein thrombosis patients Referred to Iranian blood transfusion Organization, Kermanshah". 2011, *International Journal of hematology oncology and stem cell research (IJHOSCR)*, Vol.5, No.2; april, 2011.
9. **Nguyễn Ngọc Minh**, Những bất thường dẫn đến huyết khối. 2007, tr.622-658, *Bài giảng huyết học truyền máu sau đại học NXB Y Học*.
10. **Hà Thị Anh**, Nghiên cứu các yếu tố AT III III, Protein C, Protein S và rối loạn lipid máu ở bệnh nhân nhồi máu não. 2005, *Đại Học Y Hà Nội: Luận án tiến sĩ Y Học*.

ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM EXTEM Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT

Nguyễn Thị Tuyết Mai^{1,2}, Vũ Minh Phương^{1,2}, Phạm Cẩm Phương²,
Nguyễn Thị Thanh Hải², Nguyễn Thúy Phương²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng đông cầm máu qua xét nghiệm EXTEM ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 96 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát chẩn đoán lần đầu tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2 đến tháng 7 năm 2024

Kết quả nghiên cứu: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $59,28 \pm 11,79$; 65,9% bệnh nhân ở lứa tuổi 50-70; bệnh nhân là nam giới chiếm tỷ lệ 89%; kích thước khối u trung bình là $6,4 \pm 4,34$ cm; 46% bệnh nhân thuộc phân loại BCLC – A; 70,5% bệnh nhân có nhiễm virus viêm gan B; 28,2% bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa. Các thông số xét nghiệm EXTEM ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có giá trị trung bình nằm trong giới hạn bình thường, khi so sánh các thông số giữa nhóm có huyết khối và không có huyết khối không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, khi so sánh biên độ cục đông giữa các nhóm BCLC thấy nhóm bệnh nhân BCLC – B có xu hướng tăng đông.

Kết luận: Thông số biên độ cục đông của xét nghiệm EXTEM ở nhóm BCLC – B có xu hướng tăng đông lớn nhất so với các nhóm khác

Từ khóa: ROTEM, EXTEM, ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát

SUMMARY

FEATURES OF EXTEM IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Objective: Evaluation of hemostasis in patients with hepatocellular carcinoma by EXTEM test.

Subjects and methods: cross-sectional descriptive study on 96 patients with hepatocellular carcinoma at Bach Mai Hospital from February to July 2024.

Results: The average age of the study group of patients was 59.28 ± 11.79 ; 65.9% of patients were aged 50-70; 89% of patients were male; the average tumor size was 6.4 ± 4.34 cm; 46% of patients were classified as BCLC – A; 70.5% of patients were infected with hepatitis B virus; 28.2% of patients had portal vein thrombosis. The mean values of the EXTEM test parameters in the study group of patients were within normal limits. When comparing the parameters between the group with and without thrombosis, there was no statistically significant difference. When comparing the clot amplitude between the BCLC groups, the BCLC-B patient group had a tendency to increase clotting.

Conclusion: The clot amplitude parameter of the EXTEM test in the BCLC-B group had the largest tendency to increase clotting compared to the other groups.

Keywords: ROTEM, EXTEM, hepatocellular carcinoma

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Tuyết Mai
SĐT: 0985224332

Email: maingn09@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 13/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong những loại ung thư phổ biến và có tỷ lệ tử vong cao nhất, đứng hàng thứ sáu về số ca mắc và đứng hàng thứ ba về tỷ lệ tử vong do ung thư trên toàn thế giới [1]. Ở Việt Nam, ung thư gan là ung thư phổ biến, đứng hàng đầu, trong đó 90% trường hợp là ung thư biểu mô tế bào gan. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2020, tỷ lệ mắc mới ung thư gan tại Việt Nam là 26.418 người mỗi năm, chiếm 14,5% tổng số ung thư. Phần lớn UTBMTBG xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh lý về gan trước đó, như nhiễm vi rút viêm gan B hoặc C, nghiện rượu.

Hoạt động đông cầm máu do ung thư gây ra đã được chứng minh là thúc đẩy sự phát triển, tiến triển và di căn của khối u [2,3]. Gan đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa và tổng hợp các yếu tố đông máu, có tác dụng điều hòa hệ thống đông máu và chống đông máu. Ung thư biểu mô tế bào gan có thể dẫn đến các bất thường đông máu phức tạp với sự thay đổi của cả hai hệ thống tiền đông máu và chống đông máu. Sự rối loạn này có thể dẫn đến chảy máu hoặc huyết khối, trong đó hay gặp nhất là huyết khối tĩnh mạch cửa, theo các nghiên cứu, tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch cửa trong ung thư biểu mô tế bào gan có thể lên tới 40% [4]. Xét nghiệm đàn hồi đồ cục máu Rotem là một xét nghiệm toàn diện về đông máu, cung cấp một bức tranh động về toàn bộ quá trình đông máu của máu toàn phần, về quá trình hình thành, động học, cường độ và độ ổn định của cục máu đông. Một số nghiên cứu ở bệnh nhân bị bệnh lý về gan đã chỉ ra rằng Rotem mô tả tình trạng đông máu được bảo tồn, ít bị suy giảm hoặc thậm chí có xu hướng tăng đông mặc dù các xét nghiệm

đông máu thông thường bất thường [5]. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy UTBMTBG làm rối loạn cân bằng đông cầm máu và dẫn đến tình trạng tăng đông máu [6].

Với mong muốn tìm hiểu bức tranh đông cầm máu ở bệnh nhân UTBMTBG, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá tình trạng đông cầm máu qua xét nghiệm EXTEM ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 96 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát chẩn đoán lần đầu từ 27/2/2024 đến 15/7/2024 tại trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu, bệnh viện Bạch Mai.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát năm 2020 của bộ Y tế.

- Tuổi > 16 tuổi

- Chưa điều trị

- Gia đình bệnh nhân chấp nhận điều trị và tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Ung thư biểu mô tế bào gan thứ phát

- Bệnh nhân đang trong tình trạng: Nhiễm khuẩn, xuất huyết tiêu hóa, hội chứng gan thận, hội chứng não gan

- Bệnh nhân điều trị thuốc chống đông, chống ngưng tập tiểu cầu hoặc truyền máu và chế phẩm trong vòng 1 tháng trước

- Bệnh nhân mắc bệnh ác tính khác phối hợp

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Cỡ mẫu: thuận tiện

2.2.3. Các biến số nghiên cứu:

- Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu: tuổi, giới, bệnh kèm theo, tổng trạng ECOG, Child – Pugh, chỉ số khối cơ thể BMI

- Đặc điểm khối u: số lượng khối u, kích thước khối u, xâm lấn mạch máu, giai đoạn TNM, giai đoạn theo BCLC

- Đặc điểm căn nguyên gây UTBMTBG: HBV, HCV, xơ gan, bệnh gan do rượu

- Đặc điểm các chỉ số đàn hồi đồ cục máu EXTEM: chỉ số CT, CFT, A5, A10, MCF, LY30, ML

2.3. Phân tích, xử lý số liệu

Các dữ liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y học với phần mềm

SPSS 22.0. Tất cả các biến liên tục tuân theo phân phối chuẩn được mô tả là trung bình \pm độ lệch chuẩn và được so sánh bằng phép thử t độc lập. Các biến phân loại được biểu thị dưới dạng tần suất và tỷ lệ phần trăm. Giá trị xác suất $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu nhằm mục đích mô tả các chỉ số EXTEM ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát. Tất cả các xét nghiệm chỉ được thực hiện với các mẫu bệnh phẩm. Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân tự nguyện tham gia vào nghiên cứu và không phải trả bất cứ chi phí nào liên quan đến xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu.

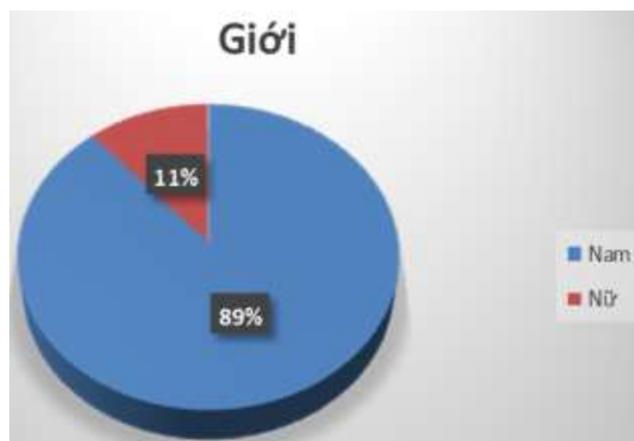
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

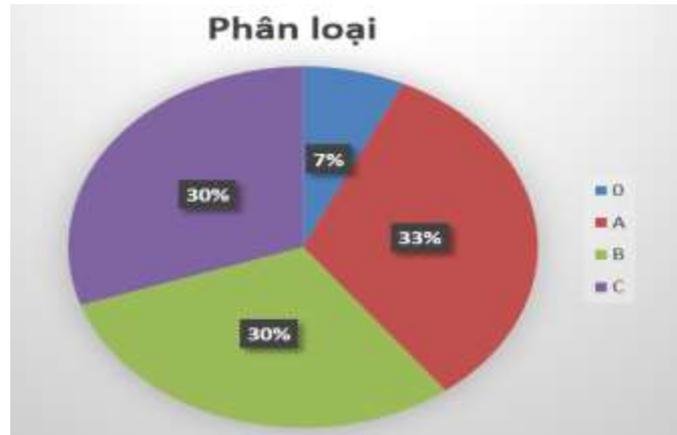
Trung bình (n = 96)	Nhỏ nhất	Lớn nhất
59,28 \pm 11,79	30	86

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 59,28 \pm 11,79; thấp nhất là 30 tuổi, nhiều nhất là 86 tuổi.



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới, chiếm tỷ lệ 89%.



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm phân loại theo BCLC

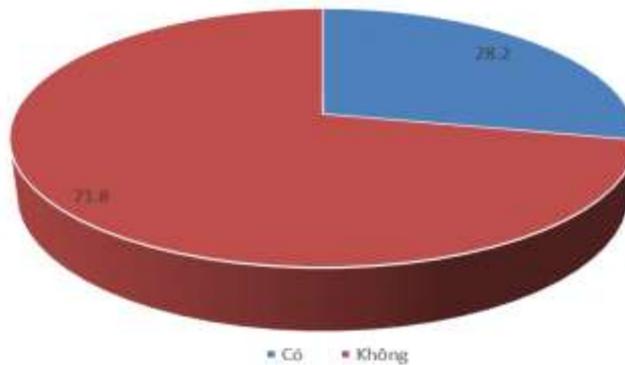
Nhận xét: BCLC – A chiếm tỷ lệ cao nhất 46%, thấp nhất là BCLC – C.

Bảng 3.2. Nguyên nhân gây ung thư biểu mô tế bào gan

Nguyên nhân	HBV	Xơ gan	Rượu
Tỷ lệ	70,5%	37,5%	21,8%

Nhận xét: Nhiễm virus viêm gan B là nguyên nhân chính gây ung thư biểu mô tế bào gan

Huyết Khối tĩnh mạch cửa



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm về huyết khối tĩnh mạch cửa

Nhận xét: Bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa chiếm 28,2%

3.2. Đặc điểm xét nghiệm EXTEM ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.3. Đặc điểm các thông số EXTEM ở bệnh nhân nghiên cứu

	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Giá trị bình thường
CT	59,69 ± 12,17	27	119	38 – 79
CFT	91,26 ± 42,84	36	255	34 – 159
Alpha	73,54 ± 6,6	49	83	63 – 83
A5	44,9 ± 10,97	22	75	34 – 55
A10	54,29 ± 10,32	30	81	43 – 65
MCF	60,99 ± 8,99	39	84	50 – 72
TPI	78,15 ± 67	8	421	

Nhận xét: Các thông số EXTEM ở bệnh nhân đều nằm trong giới hạn bình thường

Bảng 3.4. Đặc điểm biên độ cục đông của xét nghiệm EXTEM

	A5		A10		MCF	
	n	%	n	%	n	%
Giảm	15	17,2	11	12,6	9	10,3
Bình thường	58	66,7	65	74,7	68	78,2
Tăng	14	16,1	11	12,6	10	11,5

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu có biên độ cục đông trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.5. So sánh biên độ cục đông trong các nhóm bệnh nhân phân loại theo BCLC

	BCLC	N	Trung bình	p
A5	O	5	39 ± 5,33	0,033
	A	28	41,21 ± 9,3	
	B	26	48,76 ± 12,9	
	C	26	45,1 ± 11,02	
A10	O	5	49,4 ± 6,02	0,039
	A	28	50,75 ± 9,23	
	B	26	57,73 ± 11,84	
	C	26	56,27 ± 9,31	
MCF	O	5	57 ± 6,92	0,085
	A	28	58,25 ± 8,29	
	B	26	63,54 ± 10,41	
	C	26	62,73 ± 7,87	

Nhận xét: Biên độ cục đông A5, A10 ở nhóm BCLC – B là lớn nhất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Theo bảng 3.1, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $59,28 \pm 11,79$; thấp nhất là 30 tuổi, nhiều nhất là 86 tuổi; trong đó 65,9% các bệnh nhân ở độ tuổi từ 50 – 70 tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới, các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan thường lớn tuổi. Nghiên cứu của Zanetto cho thấy bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có tuổi dao động

từ 44 – 71 tuổi [6]. Theo biểu đồ 3.1 cho thấy 89% bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới, điều này cũng phù hợp với dịch tễ ung thư biểu mô tế bào gan. Theo các nghiên cứu, ung thư biểu mô tế bào gan thường gặp ở nam giới, tỷ lệ nam giới gấp 2-6 lần so với nữ giới [7]. Theo biểu đồ 3.2 về phân loại ung thư biểu mô tế bào gan theo BCLC, đa số bệnh nhân thuộc nhóm A và B, tỷ lệ nhỏ bệnh nhân thuộc nhóm O và C. Phân loại ung thư biểu mô tế bào gan theo BCLC là một trong những phân loại được sử dụng nhiều nhất hiện nay, đây là phân loại đánh giá tương đối đầy đủ các khía cạnh của ung thư biểu mô tế bào gan, bao gồm: kích thước khối u, điểm Child-pugh, điểm ECOG, huyết

khối tĩnh mạch cửa. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần ở giai đoạn trung gian, giai đoạn rất sớm và giai đoạn cuối chiếm tỷ lệ thấp. Theo bảng 3.2, nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan là nhiễm virus HBV, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 70,5%. Ở Việt Nam, theo thống kê năm 2018, đây là loại ung thư đứng hàng đầu về tỉ lệ mắc chung ở cả hai giới. Một nghiên cứu ghi nhận số liệu UTBMTBG tại miền Trung và miền Nam Việt Nam là 24091 trường hợp trong thời gian 2010 đến 2016, trong đó 62,3% có nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn và 26% có nhiễm virus viêm gan C (HCV) mạn. Việt Nam là nước có tỷ lệ nhiễm HBV cao, ước tính có khoảng 12,3% nam giới và 8,8% nữ giới có nhiễm HBV mạn. Tuy việc tiêm phòng HBV cho trẻ em tại Việt Nam đã làm giảm phần nào tỷ lệ viêm gan virus B mạn, nhưng vẫn đang có tình trạng bùng phát ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến nhiễm HBV tại Việt Nam [7]. Trên toàn thế giới, nhiễm HBV cũng là nguyên nhân chính gây ung thư biểu mô tế bào gan [8]. Theo biểu đồ 3.3 cho thấy 28,2% bệnh nhân trong nghiên cứu có huyết khối tĩnh mạch cửa. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan dao động từ 25-50% [9]. Huyết khối tĩnh mạch cửa là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, nó có mối liên quan đến tiên lượng xấu ở bệnh nhân.

4.2. Đặc điểm xét nghiệm EXTEM ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Theo bảng 3.3, giá trị trung bình các thông số EXTEM trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi ở trong giới hạn bình thường. Sở dĩ như vậy vì mặc dù gan là cơ quan tổng hợp hầu hết các yếu tố đông máu, khi chức năng gan bị ảnh hưởng sẽ làm giảm nồng độ các yếu tố đông máu, tuy nhiên, gan cũng là cơ quan tổng hợp các yếu tố chống đông máu tự nhiên như: protein S, protein C, antithrombin III, do đó, khi chức năng gan bị ảnh hưởng cũng sẽ làm giảm tổng hợp các yếu tố chống đông, vì vậy có thể thiết lập một cân bằng đông máu mới mà khi đánh giá tổng thể, nó vẫn duy trì ở trạng thái bình thường. Xét nghiệm đàn hồi đồ cục máu EXTEM là xét nghiệm đánh giá quá trình đông cầm máu toàn bộ theo con đường đông máu ngoại sinh trên mẫu máu toàn phần, các thông số của EXTEM trong giới hạn bình thường cho thấy chức năng đông máu của gan ở hầu hết các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan vẫn được bảo toàn. Bảng 3.4 cho thấy đặc điểm biên độ cục đông của xét nghiệm EXTEM, các giá trị A5, A10, MCF thể hiện độ mạnh, độ bền của cục đông. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đa số có biên độ cục đông trong giới hạn bình thường, với A5 là 66,7%; A10 là 74,7%; MCF là 78,2%. Một số bệnh nhân có giảm biên độ cục đông, với A5 là 17,2%; A10 là 12,6%; MCF là 10,3%. Số lượng bệnh nhân có tăng biên độ cục đông tương tự với giảm biên độ cục đông, trong đó A5 là 16,1%; A10 là 12,6 và MCF là 11,5%. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam về xét nghiệm ROTEM trên nhóm bệnh lý bệnh nhân bị bệnh về gan. Theo tác giả Nguyễn Mạnh Chiến và cộng

sự, giá trị A5, A10, MCF ở EXTEM chủ yếu là bình thường chiếm tỷ lệ lần lượt là 63,5%; 59,6% và 67,3% [10]. Tác giả Gabriel Dumitrescu và cộng sự, biên độ MCF đa số là bình thường, chiếm tỷ lệ 45% [11]. Một số các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tăng biên độ cục đông thể hiện xu hướng tăng đông, đây là một trong những ưu điểm của xét nghiệm ROTEM khi so sánh với xét nghiệm đông máu cơ bản, xét nghiệm ROTEM đánh giá quá trình đông máu toàn bộ, sự tương tác giữa các yếu tố hoạt hóa đông máu và chống đông, do đó sẽ đánh giá quá trình đông cầm máu một cách toàn diện nhất so với các xét nghiệm đông máu thường quy khác. Trong khi hầu hết các xét nghiệm đông máu thường quy trên nhóm các bệnh lý bệnh gan thường là thấy xu hướng giảm đông. Theo bảng 3.5, khi so sánh biên độ cục đông của xét nghiệm EXTEM trong các nhóm bệnh nhân BCLC cho thấy biên độ cục đông A5 và A10 trong các nhóm BCLC khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo đó, biên độ cục đông A5, A10 ở nhóm BCLC – B có giá trị trung bình cao nhất, thể hiện xu hướng tăng đông lớn nhất trong các nhóm. Do đó, với nhóm này cần theo dõi nguy cơ xuất hiện huyết khối tĩnh mạch cửa để có chiến lược dự phòng phù hợp cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 96 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát lần đầu, được làm xét nghiệm EXTEM, chúng tôi rút ra một số kết luận. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $59,28 \pm 11,79$; bệnh nhân là nam giới chiếm

tỷ lệ 89%; 46% bệnh nhân thuộc phân loại BCLC – A; 70,5% bệnh nhân có nhiễm virus viêm gan B; 28,2% bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa. Biên độ cục đông A5, A10 ở nhóm BCLC - B có xu hướng tăng đông so với các nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.** Cancer today.
2. **Amirkhosravi A, Meyer T, Amaya M, et al.** The Role of Tissue Factor Pathway Inhibitor in Tumor Growth and Metastasis. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(7):643-652. doi:10.1055/s-2007-991531
3. **Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D.** Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2003;1(11):673-678.
4. **Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma - PubMed.** Accessed September 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18045666/>
5. **Mallett SV, Chowdary P, Burroughs AK.** Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver Int.* 2013;33(7):961-974. doi:10.1111/liv.12158
6. **Zanetto A, Senzolo M, Vitale A, et al.** Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):440-445. doi:10.1016/j.dld.2016.12.019

7. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát năm 2020.
8. **Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al.** Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4: 18035. doi:10.1038/nrdp.2018.35
9. **Cerrito L, Annicchiarico BE, Iezzi R, et al.** Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: beyond the known frontiers. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4360–4382. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4360.
10. **Nguyễn Mạnh Chiến.** Nhận xét đặc điểm rối loạn đông cầm máu bằng xét nghiệm ROTEM ở bệnh nhân suy gan cấp tại trung tâm chống độc bệnh viện Bạch Mai. Luận văn thạc sỹ Y học. 2019.
11. **Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Ågren A, Magnusson M, Isaksson B, Wernerman J.** The temporal pattern of postoperative coagulation status in patients undergoing major liver surgery. *Thromb Res.* 2015 Aug;136(2): 402-7. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.023. Epub 2015 May 24. PMID: 26048400.

CA LÂM SÀNG: ĐIỀU TRỊ BỔ SUNG YẾU TỐ VIII TÁI TỔ HỢP TRÊN BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A CÓ CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT CẮT DẠ DÀY DO UNG THƯ

Phạm Văn Hiệu¹, Nguyễn Thanh Bình¹, Phạm Thị Tuyết Nhung¹,
Lê Thị Thu Huyền¹, Phan Thị Thanh Long¹, Nguyễn Thị Thùy Trang¹

TÓM TẮT.

Chỉ định phẫu thuật ở bệnh nhân mắc bệnh Hemophilia A có nguy cơ tử vong cao nếu không được phối hợp điều trị đa chuyên khoa để ngăn ngừa biến chứng chảy máu và cải thiện kết quả điều trị của bệnh nhân. Chúng tôi trình bày một trường hợp lâm sàng ung thư dạ dày biến chứng xuất huyết tiêu hóa cao tái diễn cần phẫu thuật trên bệnh nhân mắc bệnh chảy máu di truyền (Hemophilia A) được điều trị bổ sung bằng yếu tố VIII tái tổ hợp. Thời điểm can thiệp phẫu thuật rất quan trọng do đó phải đảm bảo khả năng hỗ trợ cầm máu để thực hiện được phẫu thuật cho bệnh nhân.

Từ khóa: Rối loạn đông máu, Hemophilia A, phẫu thuật, ung thư dạ dày

SUMMARY

CASE REPORT: SUBSTITUTED TREATMENT OF RECOMBINANT FACTOR VIII IN HEMOPHILIA A PATIENTS REQUIRED FOR GASTRIC REMOVAL SURGERY DUE TO CANCER

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Hiệu

SĐT: 0336929496

Email: bshieu108@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

Surgery in patients with hemophilia A represent a major risk of mortality without proper multidisciplinary management and require prompt and effective treatment to prevent complications and improve patient outcomes. We present a clinical case of gastric cancer complicated by recurrent upper gastrointestinal bleeding requiring surgery in a patient with hemophilia A who received substituted therapy with recombinant factor VIII. The timing of surgical intervention is very important, so the ability to support hemostasis must be ensured to perform surgery for the patient.

Keywords: Bleeding disorder, Hemophilia A, surgery, gastric cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh chảy máu di truyền (hemophilia A và B) là sự thiếu hụt bẩm các yếu tố VIII và yếu tố IX, chiếm tỷ lệ khoảng 0,001% dân số chung, trong đó bệnh Hemophilia A chiếm 85% trường hợp [1]. Mức độ nghiêm trọng của bệnh Hemophilia được phân loại dựa trên mức độ hoạt động của yếu tố đông máu: mức độ nhẹ (5–40%), trung bình (1–5%) hoặc nặng (<1%). Bệnh nhân mắc bệnh chảy máu di truyền nhẹ thường không có triệu chứng và chỉ xuất hiện rối loạn đông máu sau chấn thương nặng hoặc phẫu thuật lớn. Bệnh nhân mắc bệnh ở mức độ trung bình hoặc nặng có thể chảy máu tự nhiên hoặc sau chấn thương nhẹ. Chảy máu có thể phát triển một cách tự nhiên ở những bệnh nhân bị thiếu hụt

nghiêm trọng các yếu tố đông máu, nhưng trong trường hợp thực hiện các thủ thuật xâm lấn sẽ tăng thêm nguy cơ xuất huyết trong và sau phẫu thuật, ngay cả khi điều trị cầm máu đúng cách [2]. Trong trường hợp bệnh nhân mắc bệnh chảy máu di truyền, chỉ định lý tưởng là điều trị bảo tồn, có tính đến nguy cơ chảy máu, nhưng điều trị bảo tồn không thể được áp dụng trong những trường hợp có chỉ định phẫu thuật. Ở những bệnh nhân mắc bệnh chảy máu di truyền Hemophilia A cần phẫu thuật, điều quan trọng là phải đánh giá nguy cơ chảy máu trước khi phẫu thuật và bổ sung các yếu tố đông máu bị thiếu để đảm bảo phẫu thuật được thực hiện an toàn.

Chúng tôi báo cáo trường hợp ca bệnh ung thư dạ dày biến chứng xuất huyết tiêu hóa cao tái diễn có chỉ định phẫu thuật cắt dạ dày ở bệnh nhân mắc bệnh chảy máu di truyền Hemophilia A nhằm mang đến kinh nghiệm trong thực hành lâm sàng với các bác sỹ tại các bệnh viện đa khoa trong việc điều trị bổ sung các yếu tố đông máu ở bệnh nhân Hemophilia A có chỉ định phẫu thuật kể từ thời điểm nhập viện, trong khi phẫu thuật và trong giai đoạn hậu phẫu.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, sinh năm 1954, tiền sử tăng huyết áp, không có tiền sử xuất huyết nặng, trong gia đình có cháu trai bị Hemophilia A (con chị gái ruột).

Tháng 1/2024, bệnh nhân bị nôn ra máu, đi ngoài phân đen, được cấp cứu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt, da niêm mạc nhợt.

Xét nghiệm:

BC: 6,43 G/l; HC: 3.92 T/l; Hb: 92 g/L; TC: 454 G/l

Nội soi dạ dày: Góc bờ cong nhỏ dạ dày có ổ loét kích thước 1,7cm, đáy có giả mạc và máu đen, bờ gồ cao, ranh giới rõ. Bệnh nhân được sinh thiết 4 mảnh xét nghiệm giải phẫu bệnh

Giải phẫu bệnh lý: Trên các mảnh sinh thiết nhỏ mô dạ dày thấy mô u có cấu trúc đám đảo, được tạo bởi các tế bào tròn, kiềm tính, bào tương hẹp. Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với ung thư tế bào nhỏ (small cell carcinoma). Các tế bào u dương tính với CD56, Chromogranin A, Cytokeratin, Ki67 (50%). Các tế bào u âm tính với CD 20

CT ngực/ bụng có tiêm chất tương phản: Hình ảnh dạ dày dày thành không đều ở bờ cong nhỏ vùng hang vị, chỗ dày nhất 9mm, ngấm thuốc đều sau tiêm, có 2 hạch cạnh bờ cong nhỏ dạ dày, dính với nhau tạo khối kích thước 19x21mm, ngấm thuốc sau tiêm

PT: 84%; APTT: 44s; Fibrinogen: 4.86 g/l

Mixtest APTT: Không phát hiện chất ức chế

Định lượng các yếu tố đông máu nội sinh: Nồng độ yếu tố VIII: 5%

Quá trình nằm điều trị tại bệnh viện, bệnh nhân bị xuất huyết tiêu hóa cao thêm 2 lần, được điều trị bằng các thuốc cầm máu và truyền khối hồng cầu và tiến hành các công tác chuẩn bị cho phẫu thuật.

Chẩn đoán: Ung thư dạ dày biến chứng xuất huyết tiêu hóa cao trên bệnh nhân Hemophilia A mức độ trung bình, tăng huyết áp.

Bệnh nhân được hội chẩn đa chuyên khoa: bao gồm các bác sỹ phẫu thuật, bác sỹ huyết học, trung tâm xét nghiệm và khoa Truyền máu. Xác định đây là phẫu thuật lớn, bệnh nhân được lập kế hoạch phẫu chi tiết,

có chỉ định điều trị bổ sung yếu tố VIII trước phẫu thuật và sau phẫu thuật.

Bệnh nhân cân nặng 67 kg. Tại ngày phẫu thuật, xét nghiệm định lượng yếu tố VIII của bệnh nhân là 5%. Bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch yếu tố VIII tái tổ hợp 2500 IU (10 lọ Advate 250IU) lúc 8h30, tiến hành định lượng yếu tố VIII của bệnh nhân lúc 9h đạt 82%. Bệnh nhân được gây mê nội khí quản, tiến hành phẫu thuật cắt gân toàn bộ dạ dày, vét hạch D2, phục hồi lưu thông đường tiêu hóa theo phương pháp Finsterer. 21h

cùng ngày phẫu thuật bệnh nhân được tiêm 2500 IU yếu tố VIII tái tổ hợp. Sau mổ ngày 1 đến ngày 3, bệnh nhân được tiêm yếu tố VIII tái tổ hợp 1250 IU mỗi 12h, từ ngày 4 đến ngày 7 tiêm 1000 IU/ngày yếu tố VIII tái tổ hợp. Định lượng nồng độ yếu tố VIII bệnh nhân hàng ngày trong giới hạn cho phép. Bệnh nhân ra viện sau 7 ngày phẫu thuật, không gặp biến chứng chảy máu, không phải truyền khối hồng cầu trong và sau phẫu thuật, vết mổ liền sẹo tốt.

Kết quả định lượng yếu tố VIII của bệnh nhân

	Trước phẫu thuật	Ngày D0 (Ngày phẫu thuật)	Ngày D+1	Ngày D+2	Ngày D+3	Ngày D+4	Ngày D+5	Ngày D+6
Nồng độ yếu tố VIII	5%	82%	75%	50%	45%	40%	42%	37%

III. BÀN LUẬN

Bệnh nhân mắc bệnh Hemophilia A cần được theo dõi liên tục do tính chất tái phát của nguy cơ xuất huyết, ngay cả khi đang điều trị bằng bổ sung yếu tố VIII. Trường hợp bệnh nhân mắc bệnh chảy máu di truyền Hemophilia A, chỉ định lý tưởng là điều trị bảo tồn. Tuy nhiên trong một số trường hợp, bệnh nhân cần phải phẫu thuật, giải pháp duy nhất là xem xét điều trị bằng phẫu thuật.

Thời điểm can thiệp phẫu thuật là rất quan trọng nên chỉ định can thiệp phẫu thuật phải được thực hiện một cách thận trọng và không chậm trễ. Vì vậy, bệnh nhân cần được điều trị hỗ trợ cầm máu để tiến hành phẫu thuật, theo dõi tình trạng chảy máu trong và sau phẫu thuật. Thực hiện phẫu thuật cho bệnh nhân mắc bệnh chảy máu di truyền cần được thực hiện tại các cơ sở y tế đa chuyên khoa, có đội ngũ bác sĩ giàu kinh nghiệm. Cần có kế hoạch điều trị toàn diện về cầm máu và chiến lược phẫu thuật chi tiết. Kế

hoạch này phải tính đến mọi tình huống có thể xảy ra trong quá trình phẫu thuật.

Phẫu thuật cho bệnh nhân mắc bệnh chảy máu di truyền Hemophilia A là phẫu thuật có kế hoạch, đòi hỏi phải lập kế hoạch tỉ mỉ, có tính đến nguy cơ chảy máu trong và sau phẫu thuật mặc dù đã được điều trị cầm máu đúng cách. Cần có sự phối hợp giữa ngoại khoa (bác sĩ phẫu thuật) với nội khoa (bác sĩ chuyên khoa huyết học), trung tâm phục hồi chức năng, labo xét nghiệm đông máu và ngân hàng máu. Thảo luận về phương pháp mổ, thời gian mổ, nguy cơ chảy máu trong mổ, thời gian hậu phẫu dự kiến để lên phương án bổ sung các yếu tố thay thế.

Điều trị bổ sung yếu tố đông máu cho bệnh nhân Hemophilia A có chỉ định phẫu thuật có thể sử dụng tủa lạnh giàu yếu tố VIII (có nguồn gốc từ huyết tương người) hoặc yếu tố VIII tái tổ hợp. Một đơn vị tủa lạnh giàu yếu tố VIII có thể tích từ 80-120ml, được điều chế từ 6-8 đơn vị máu toàn phần và chứa khoảng 240-280 IU yếu tố VIII. Tủa

lạnh giàu yếu tố VIII có giá thành rẻ hơn, tuy nhiên do có nguồn gốc từ huyết tương người nên khó khăn trong quá trình bảo quản, có nguy cơ lây nhiễm một số bệnh lây qua đường truyền máu cao hơn như các virus viêm gan hoặc virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Yếu tố VIII tái tổ hợp thường dễ bảo quản và sử dụng, giảm thiểu nguy cơ lây bệnh qua đường truyền máu, tính an toàn cao, tuy nhiên giá thành đắt. Trong trường hợp không có chất ức chế, mỗi đơn vị (IU) yếu tố VIII huyết tương hoặc yếu tố VIII tái tổ hợp được tiêm tĩnh mạch cho mỗi kg trọng lượng cơ thể sẽ làm tăng nồng độ yếu tố VIII trong huyết tương khoảng 2 IU/dL. Công thức tính liều dùng phụ thuộc vào cân nặng của bệnh nhân tính bằng kilogam và mức FVIII mong muốn tính bằng IU/dL. Việc tính toán thay thế yếu tố VIII trong chảy máu ở bệnh nhân hemophilia A như sau:

Liều yếu tố VIII = tỷ lệ phần trăm mong muốn của yếu tố \times trọng lượng cơ thể (kg) \times 0,5 [3].

Ví dụ bệnh nhân đã trình bày ở trên: Nồng độ yếu tố VIII mong muốn trước phẫu thuật là 80% với phẫu thuật lớn. Nồng độ yếu tố VIII của bệnh nhân hiện tại là 5%. Như vậy tỷ lệ phần trăm mong muốn tăng lên của yếu tố VIII là 75%. Sử dụng công thức trên ta có thể tính được liều yếu tố VIII cần bổ sung là: $75 \times 67 \times 0,5 = 2512$ IU. Tương đương với 10 đơn vị tua lạnh giàu yếu tố VIII hoặc 10 lọ yếu tố VIII tái tổ hợp hàm lượng 250 IU.

Thời gian bán hủy của yếu tố VIII ngắn, khoảng 8- 12 giờ ở người lớn, ngắn hơn ở trẻ em và tăng theo độ tuổi. Vì vậy điều trị bổ sung yếu tố VIII bằng tua lạnh giàu yếu tố VIII hoặc yếu tố VIII tái tổ hợp cần được thực hiện ngay trong ngày tiến hành phẫu thuật và tối thiểu bổ sung 2-3 lần/ ngày để

duy trì nồng độ yếu tố VIII huyết tương ở mức mong muốn. Sự tăng nồng độ yếu tố VIII sau tiêm còn phụ thuộc vào một số yếu tố khác như tuổi, chỉ số khối cơ thể (BMI).

Bệnh nhân Hemophilia A có xuất huyết nặng, nên sử dụng yếu tố VIII để đạt được mức yếu tố VIII 100%, và đối với xuất huyết nhẹ đến trung bình, nên đạt mức yếu tố VIII từ 30% đến 50% [4]. Với các bệnh nhân Hemophilia A có chỉ định phẫu thuật thường được phân loại là phẫu thuật lớn, phẫu thuật nhỏ. Trong ngoại khoa, các can thiệp được thực hiện dưới gây mê toàn thân được coi là phẫu thuật lớn, trong khi những can thiệp được thực hiện bằng cách gây tê cục bộ được coi là các phẫu thuật nhỏ. Phân loại này hữu ích để dự đoán nguy cơ chảy máu liên quan đến các quy trình phẫu thuật, xác định nồng độ yếu tố VIII huyết tương trước phẫu thuật cần đạt được và để lập kế hoạch điều trị bổ sung, đảm bảo nồng độ yếu tố VIII trong và sau phẫu thuật. Điều này bao gồm việc phối hợp giữa bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ huyết học, dược sĩ có kinh nghiệm và được theo dõi liên tục thông qua các xét nghiệm tại trung tâm xét nghiệm, ngân hàng máu [5]. Các phẫu thuật nhỏ, nồng độ yếu tố VIII trước mổ yêu cầu đạt 40%-60%, sau mổ duy trì nồng độ yếu tố VIII khoảng 30-40% trong 1-5 ngày tùy vào loại phẫu thuật. Với các phẫu thuật lớn, nồng độ yếu tố VIII yêu cầu trước mổ đạt 60-80%. Nồng độ yếu tố VIII yêu cầu sau mổ từ ngày 1 đến ngày 3 ngày đạt 50-80%, từ ngày 4 đến ngày 6 đạt 30-50%, từ ngày 7 đến ngày 14 hoặc đến khi liền vết thương đạt 15-30%. Nếu bệnh nhân có điều trị phục hồi chức năng, nồng độ yếu tố VIII duy trì > 10% trong quá trình tập luyện [3].

Một yêu cầu khác khi phẫu thuật cho các bệnh nhân bị bệnh ưa chảy máu là phối hợp đa chuyên khoa giữa các phẫu thuật viên, bác

sĩ chuyên khoa huyết học và bác sĩ gây mê có kinh nghiệm. Trong phẫu thuật cần duy trì tình trạng huyết động càng gần với mức bình thường càng tốt trong quá trình gây mê, vì tăng huyết áp và nhịp tim nhanh có thể dẫn đến chảy máu nhiều ở vị trí phẫu thuật. Khi thực hiện rút nội khí quản, phải thực hiện trong tình trạng gây mê sâu, đảm bảo không có phản xạ ho và đề phòng tình trạng sặc.

IV. KẾT LUẬN

Điều trị bổ sung yếu tố VIII tái tổ hợp cho bệnh nhân Hemophilia A có chỉ định phẫu thuật an toàn và đảm bảo cầm máu trong và sau phẫu thuật. Trường hợp ca lâm sàng chúng tôi đã trình bày, phương pháp điều trị phù hợp nhất bằng cách phối hợp đa chuyên khoa giữa ngoại khoa, nội khoa và cận lâm sàng để đạt được kết quả thuận lợi trong từng trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunschoten và cộng sự** (2013). Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, 19 (1), e1-e47.
2. **M. A. Mazepa, P. E. Monahan, J. R. Baker và cộng sự** (2016). Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127 (24), 3073-3081.
3. **Bộ Y tế** (2024). “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị, chăm sóc, theo dõi và quản lý người bệnh Hemophilia”. Ban hành kèm theo Quyết định số 472/QĐ-BYT ngày 29 tháng 02 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế.,
4. **O. Top, U. Geisen, E. L. Decker và cộng sự** (2019). Critical evaluation of strategies for the production of blood coagulation factors in plant-based systems. *Frontiers in plant science*, 10, 439977.
5. **L. P. Solimeno, M. A. Escobar, S. Krassova và cộng sự** (2018). Major and minor classifications for surgery in people with hemophilia: a literature review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24 (4), 549-559.

NỒNG ĐỘ HbA1c Ở NGƯỜI BỆNH THALASSEMIA THIẾU MÁU VỪA VÀ NHẸ

Phạm Diệp Anh¹, Nguyễn Thị Thu Hà², Hoàng Thị Hồng¹,
Phạm Quang Vinh¹, Nguyễn Thị Chi²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: (1) Xác định nồng độ HbA1c ở người bệnh thalassemia có thiếu máu nhẹ, vừa và so sánh với HbA1c người bình thường. (2) Tìm hiểu yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ HbA1c ở người bệnh thalassemia có thiếu máu nhẹ và vừa.

Đối tượng nghiên cứu: 70 bệnh nhân được chẩn đoán thalassemia có thiếu máu nhẹ và vừa điều trị ngoại trú và nhóm chứng 70 người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

Phương pháp nghiên cứu: bệnh – chứng. **Kết quả:** Nồng độ HbA1c ở nhóm nghiên cứu là: $4,2 \pm 0,4$ %, thấp hơn so với nhóm người hiến máu ($5,3 \pm 0,25$ %) có ý nghĩa với $p < 0,01$; người bệnh có HbA1c trên 5% là 4,3% thấp hơn ở nhóm chứng là 91,4%. Chỉ số HbF, Hb và Billirubin gián tiếp có liên quan với HbA1c: Hb tăng 1 g/l thì nồng độ HbA1c tăng thêm 0,008 %. Hb F và Bilirubin càng tăng thì HbA1c càng giảm. Ở nhóm α thalassemia thì nhóm HbH > 10% có nồng độ HbA1c trung bình $4,0 \pm 0,4$ %, thấp hơn nhóm HbH < 10% với trung bình $4,3 \pm 0,4$. **Kết luận:** 1. Nồng độ HbA1c ở người bệnh thalassemia có thiếu máu nhẹ và vừa thấp hơn nồng độ HbA1c ở người khỏe mạnh. 2. Bệnh

nhân thalassemia có tỉ lệ HbA1 càng thấp thì nồng độ HbA1c càng giảm. Bệnh nhân α thalassemia, tỉ lệ HbH càng cao thì có nồng độ HbA1c càng thấp.

Từ khóa: thalassemia, HbA1c

SUMMARY

HbA1c LEVEL IN THALASSEMIA PATIENT WITH MILD AND MODERATE ANEMIA

Objectives: (1) Determine HbA1c concentration in thalassemia patients with mild and moderate anemia and compare it with HbA1c concentration in normal people. (2) Study factors affecting HbA1c concentration in thalassemia patients with mild and moderate anemia. **Research subjects:** 70 patients diagnosed with thalassemia with mild and moderate anemia were treated as outpatients and a control group of 70 blood donors. **Method:** case control study. **Results:** HbA1c concentration in the study group was: $4.2 \pm 0.4\%$, lower than that of the blood donor group ($5.3 \pm 0.25\%$) with significance at $p < 0.01$; patients with HbA1c above 5% was 4.3%, lower than that of the control group at 91.4%. HbF, Hb, and indirect Bilirubin indices are related to HbA1c: Hb increases by 1 g/l, and HbA1c concentration increases by 0.008%. The higher the HbF and Bilirubin increase, the lower the HbA1c decreases. In the α thalassemia group, the HbH group > 10% has an average HbA1c concentration of 4.0 ± 0.4 %, lower than the HbH group < 10% with an average of 4.3 ± 0.4 .

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Diệp Anh
SĐT: 0342855765

Email: phdiepanh0202@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Conclusion: 1. HbA1c concentration in thalassemia patients with mild and moderate anemia is lower than HbA1c concentration in healthy people. 2 The lower the HbA1 ratio in thalassemia patients, the lower the HbA1c concentration. In α thalassemia patients, the higher the HbH ratio, the lower the HbA1c concentration.

Keywords: thalassemia, HbA1c

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

HbA1c là một phức hợp giữa hemoglobin A1 với đường Glucose, phức hợp này được hình thành do phản ứng không thuận nghịch giữa HbA1 (hemoglobin A1) trong hồng cầu và glucose trong máu nên HbA1c tồn tại bền vững với hồng cầu. Bình thường, hồng cầu có đời sống kéo dài gần 4 tháng nên nồng độ HbA1c phản ánh nồng độ glucose trong máu không chỉ tại một thời điểm mà trong thời gian 3-4 tháng. Nồng độ HbA1c là tỉ lệ giữa HbA1 gắn glucose và tổng lượng Hb, và được sử dụng để đánh giá nồng độ đường trong máu của cả một quãng thời gian qua đó có thể giúp chẩn đoán chính xác các tình trạng tăng glucose máu và theo dõi quản lý điều trị bệnh nhân đái đường.

Thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu di truyền bẩm sinh phổ biến nhất trên thế giới, đặc trưng bởi tình trạng khiếm khuyết tổng hợp chuỗi globin, ở Việt Nam tỷ lệ mang gen bệnh cao, đặc biệt tập trung ở những vùng dân tộc thiểu số. Một số nghiên cứu về tình trạng dịch tễ thalassemia cho thấy tỉ lệ mang gen cao với tỉ lệ chung chiếm 60.5% người dân sinh sống ở các dân tộc thiểu số vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên [1]

Trong các thể bệnh thalassemia, người bệnh có thể giảm tỉ lệ HbA1, và đời sống hồng cầu rút ngắn, như vậy thời gian tồn tại

HbA1 trong hồng cầu bị giảm. Trường hợp này tỉ lệ HbA1c có giảm hay không; có thể dùng chỉ số HbA1c như người bình thường để đánh giá tình trạng glucose máu? Đó là câu hỏi cần được giải đáp. Mức độ thiếu máu, thời gian tồn tại của hồng cầu khác nhau theo mức độ nặng nhẹ bệnh thalassemia. Chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu: “Nồng độ HbA1c tại bệnh nhân thalassemia có thiếu máu vừa và nhẹ” với mục tiêu:

1. Xác định nồng độ HbA1c ở người bệnh thalassemia có thiếu máu nhẹ, vừa và so sánh với HbA1c người bình thường
2. Tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng nồng độ HbA1c ở nhóm bệnh nhân trên

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 70 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán thalassemia điều trị ngoại trú tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 6/2023 – 2/2024 tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

- **Nhóm nghiên cứu: Bệnh nhân Thalassemia**

- + Có mức độ thiếu máu nhẹ và vừa (Hb từ 60 đến 120g/l)
 - + Nồng độ Ferritin tăng hoặc bình thường
 - + Không được truyền máu trong thời gian 4 tháng tính đến thời điểm xét nghiệm,
 - + Không mắc đái tháo đường hay bệnh cấp tính khác
 - + Trên 18 tuổi
- **Nhóm chứng**

Nhóm chứng là 70 người hiến máu, cùng tuổi, cùng giới với nhóm bệnh, được lựa chọn ngẫu nhiên theo thứ tự dựa trên danh sách bệnh nhân và danh sách người hiến máu

tham gia xét nghiệm trong cùng năm 2023-2024

- Không phát hiện mắc bệnh đái tháo đường

- Không mắc các bệnh cấp tính khác

2.2. Phương pháp nghiên cứu: bệnh - chứng.

2.3. Các chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu: tuổi, giới,

- Nồng độ HbA1c nhóm bệnh và chứng

- Nồng độ HbA1c và 1 số yếu tố liên quan: theo thể bệnh, theo mức thiếu máu, theo nồng độ Bilirubin gián tiếp, theo tỉ lệ

HbA, theo nồng độ HbH (ở nhóm α -thalassemia)

2.4. Phân tích, xử lý số liệu: Các dữ liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 22.0. Nghiên cứu có sử dụng kiểm định Kruskal-Wallis, test Chi bình phương, Student, hồi quy tuyến tính. Giá trị $p < 0,05$ thì có ý nghĩa thống kê.

2.5 Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả không can thiệp, xét nghiệm khi làm được sự đồng ý của người bệnh và người tham gia hiến máu. Người bệnh và người tham gia hiến máu không phải đóng thêm bất cứ khoản phí xét nghiệm nào. Mọi thông tin liên quan đến bệnh nhân đều được bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Phân bố tuổi, giới bệnh nhân và nhóm chứng được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. So sánh đặc điểm giới, tuổi nhóm bệnh và nhóm chứng (n = 140)

Đặc điểm	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	Tổng	P
	n = 70 (%)	n = 70 (%)	n = 140 (%)	
Tuổi trung bình	36,6 ± 12,3	37,1 ± 10,3	36,9 ± 11,3	0,725
Nhóm tuổi				0,324
< 20	8 (11,4%)	2 (2,9%)	10 (7,1%)	
21-30	14 (20,0%)	20 (28,6%)	34 (24,3%)	
31-40	23 (32,9%)	23 (32,9%)	46 (32,9%)	
41-50	14 (20,0%)	14 (20,0%)	28 (20,0%)	
>50	11 (15,7%)	11 (15,7%)	22 (15,7%)	
Giới				0,861
Nam	24 (34,3%)	24 (34,3%)	48 (34,3%)	
Nữ	46 (65,7%)	46 (65,7%)	92 (65,7%)	

Nhận xét: Các đặc điểm về giới, phân bố nhóm tuổi và tuổi trung bình nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là tương tự nhau.

- Phân bố theo thể bệnh thalassemia: Trong số 70 bệnh nhân thì có đến 50 bệnh

nhân (71,4%) α -thalassemia (HbH), 5 bệnh nhân (7,2%) β -thalassemia và 15 bệnh nhân (21,4%) là β thalassemia/HbE.

3.2. Nồng độ HbA1c ở bệnh nhân và nhóm chứng

Bảng 3.2. Nồng độ trung bình HbA1c ở các nhóm nghiên cứu (n=140)

Nhóm	Trung bình ± ĐLC	Nhỏ nhất	Lớn nhất	p
Nhóm bệnh (n = 70)	4,2 ± 0,4	3,1	5,6	< 0,01
Nhóm chứng (n = 70)	5,3 ± 0,2	4,6	5,6	

ĐLC: độ lệch chuẩn

Nhận xét: Nhóm bệnh có nồng độ HbA1c trung bình là 4,2 ± 0,4, thấp hơn so với nhóm chứng với nồng độ trung bình là 5,3 ± 0,2. Sự khác biệt trên có ý nghĩa thống kê với p < 0,05

Bảng 3.3. Tỷ lệ phân bố nồng độ HbA1c (n = 140)

Mức nồng độ HbA1c	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	Tổng	p
	n = 70 (%)	n = 70 (%)	n = 140 (%)	
Từ 2,2 - 5%	67 (95,7%)	6 (8,6%)	74 (52,1%)	<0,01
Trên 5%	3 (4,3%)	64 (91,4%)	68 (47,9%)	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân Thalassemia có nồng độ HbA1c dưới 5% là 95,7% cao hơn nhóm chứng là 8,6% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ HbA1c ở người bệnh thalassemia có thiếu máu vừa và nhẹ

Bảng 3.4. Nồng độ HbA1c trung bình theo thể bệnh (n = 70)

Thể bệnh	Trung bình ± ĐLC	Nhỏ nhất – Lớn nhất	P
α-thalassemia	4,2 ± 0,4	3,3 – 5,6	0,493
β-thalassemia	4,1 ± 0,6	3,3 – 5,1	
β-thalassemia/HbE	4,1 ± 0,4	3,1 – 5,2	

p – Kiểm định Kruskal-Wallis

Nhận xét: Nhóm β-thalassemia/HbE có nồng độ HbA1c thấp nhất với trung bình là 4,1 ± 0,4, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

- Sử dụng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính để so sánh tương quan giữa các thông số HbA1-c, nồng độ hemoglobin, Bilirubin gián tiếp và một số thông số cho kết quả trên bảng 3.5.

Bảng 3.5. Mô hình hồi quy tuyến tính về liên quan giữa HbA1c với các chỉ số xét nghiệm tế bào và sinh hóa máu

Đặc điểm	Đơn biến		Đa biến	
	Hệ số hồi quy	95% KTC	Hệ số hồi quy	95% KTC
Tuổi	0,005	(-0,003; 0,013)		
Glucose	0,027	(-0,093; 0,146)	0,127	(-0,045; 0,299)
Billirubin GT	-0,006**	(-0,010; -0,002)	0,005	(-0,004; 0,014)
Hb	0,008*	(0,000; 0,015)	0,003	(-0,012; 0,019)
HbA2	-0,042	(-0,136; 0,052)		
HbE	-0,004	(-0,021; 0,014)		
HbF	-0,008*	(-0,014; -0,002)	-0,011*	(-0,019; -0,003)

Mức ý nghĩa thống kê: * p < 0,05; ** p < 0,01

Nhận xét: Chỉ số HbF, Hb và Billirubin gián tiếp có liên quan với HbA1c. Cụ thể: Hb tăng 1 g/l thì nồng độ HbA1c tăng thêm 0,008 đơn vị. Hb F và Bilirubin càng tăng thì HbA1c càng giảm. Liên quan có ý nghĩa thống kê

Bảng 3.6. Nồng độ HbA1c trung bình theo mức độ HbA (n=70)

Nhóm	HbA (%)	n	Hb A1c	Min-max	P (3 - 1,2)
1	80 – 97%	44	4,3 ± 0,4	3,3 – 5,6	0,043
2	20 – 80%	7	4,2 ± 0,5	3,8 – 5,2	
3	< 20%	13	3,9 ± 0,4	3,1 – 4,4	
4	Chưa rõ	6	4,1 ± 0,2	3,9 – 4,4	

p – Kiểm định Kruskal-Wallis

Nhận xét: Nhóm có mức độ HbA <20% có nồng độ HbA1c thấp nhất, khác biệt với các nhóm có ý nghĩa thống kê với *p* < 0,05.

Bảng 3.7. Nồng độ HbA1c ở bệnh nhân α -thal theo các mức độ HbH (n=45)

Tỷ lệ HbH	n	Trung bình ± DLC	Nhỏ nhất – Lớn nhất	p
HbH < 10%	27	4,4 ± 0,4	3,6 – 5,6	0,004
HbH > 10%	18	4,0 ± 0,4	3,3 – 5,6	

Nhận xét: Nhóm HbH > 10% có nồng độ HbA1c trung bình 4,0 ± 0,4, thấp hơn nhóm HbH < 10% với trung bình 4,3 ± 0,4. Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với *p* < 0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh Thalassemia có thể được phát hiện ở mọi lứa tuổi và kéo dài suốt đời của người bệnh. Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 36,6 không khác biệt với nhóm chứng có tuổi trung bình là 37,1. Độ tuổi khác với nghiên cứu của Hoàng Thị Hồng (2011) trên 190 bệnh nhân Thalassemia cho thấy độ tuổi trung bình là 19,4 ± 11,4 [2]. Sự khác nhau này là do nghiên cứu của chúng tôi chọn tuổi nhỏ nhất là 18 và bệnh nhân theo dõi điều trị ngoại trú

nhằm đánh giá nồng độ HbA1c ở bệnh nhân thalassemia trưởng thành),

- Còn về giới, do nhóm chứng được chọn ngẫu nhiên theo từng cặp bệnh - chứng, do đó phân bố giới ở nhóm bệnh và nhóm chứng hoàn toàn giống nhau.

- Về thể bệnh: Nghiên cứu tại Trung tâm Thalassemia - Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương giai đoạn 2020 – 2022 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân mắc β thalassemia/HbE chiếm cao nhất (55,9%), β thalassemia thể nặng và trung bình chiếm 25,2%, α thalassemia thấp nhất với 18,9%[3]. Nghiên cứu của chúng tôi trên 70 bệnh trong đó α -thalassemia chiếm tỉ lệ cao nhất (71,4%). Sự khác nhau là do nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên bệnh nhân không truyền máu trong 4 tháng, như vậy bệnh nhân thuộc nhóm thiếu máu mức độ trung bình và nhẹ.

4.2. Nồng độ HbA1c của nhóm nghiên cứu

Kết quả trên bảng 3.2 cho thấy HbA1c bệnh nhân là $4,2 \pm 0,4\%$, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với trung bình HbA1c là $5,3 \pm 0,2\%$. Bảng 3.3 cũng chỉ ra 91,4% nhóm chứng có nồng độ HbA1c > 5%, trong khi chỉ 4,3% bệnh nhân có HbA1c ở nồng độ này. Kết quả trên cho thấy có hiện tượng giảm HbA1c ở bệnh nhân nghiên cứu so với người bình thường.

Một nghiên cứu của Tsilingiris trên 100 bệnh nhân β thalassemia cho thấy không có sự khác biệt trong nồng độ HbA1c giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, tuy nhiên có sự giảm rõ rệt về nồng độ HbA1c của nhóm bệnh nhân có thiếu máu [4]. 70 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có thiếu máu mức độ từ nhẹ đến vừa, do đó kết quả tương tự với nghiên cứu trên. Điều này có thể giải thích bởi việc bệnh nhân có đời sống hồng cầu giảm, gây ra hiện tượng thiếu máu tan máu. Vì HbA1c phản ánh nồng độ của đường glucose trong máu qua kết hợp với hemoglobin trong hồng cầu. Hồng cầu trong thalassemia có đời sống ngắn, HbA1c chỉ phản ánh nồng độ glucose trong thời gian ngắn hơn nhiều so với bình thường dẫn đến kết quả HbA1c trung bình và số người có HbA1c mức trên 5% thấp đáng kể. Qua kết quả trên có thể nhận xét: nồng độ HbA1c trung bình ở người bệnh thalassemia có thiếu máu thấp hơn so với người bình thường.

4.3. Liên quan một số yếu tố và HbA1c ở bệnh nhân thalassemia

4.3.1. Nồng độ HbA1c và thể bệnh thalassemia

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng chú ý trong nồng độ HbA1c trung bình ở 3 thể bệnh.

Khi nghiên cứu về HbA1c ở thalassemia tại Bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ (2022), Vũ Đình Trung thấy có sự khác biệt rõ ràng giữa 3 thể bệnh HbE, HbH và β -thalassemia [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ HbA1c ở bệnh nhân α -thalassemia cao hơn và ở bệnh nhân β -thalassemia thì thấp hơn so nghiên cứu của Vũ Đình Trung. Sự khác biệt về mặt kết quả này có thể do một số khác biệt về việc lựa chọn đối tượng giữa hai nghiên cứu, Vũ Đình Trung nghiên cứu trên đối tượng có độ tuổi từ 1 đến 70, không loại trừ các trường hợp đã truyền máu, còn nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên nhóm bệnh nhân là người trưởng thành. Do đó có thể thấy có nhiều yếu tố khác ảnh hưởng đến nồng độ HbA1c của người bệnh, không chỉ dừng lại ở mức độ thiếu máu.

Như vậy có thể nói trong nghiên cứu này với bệnh nhân có thiếu máu nhẹ và vừa thì chưa thấy khác biệt về nồng độ HbA1c ở các thể bệnh thalassemia.

4.3.2. HbA1c với mức độ thiếu máu, tan máu và HbF

Kết quả tại bảng 3.5. cho thấy có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Hemoglobin và nồng độ HbA1c, với $p < 0,05$. Do đó có thể nghĩ đến ảnh hưởng của lượng Hemoglobin lên nồng độ HbA1c,

Một nghiên cứu trên 3569 bệnh nhân da đen có biến thể HbS cho thấy, nồng độ HbA1c của nhóm có HbS thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có HbS. Nghiên cứu của Tsilingiris (2017) trên bệnh nhân β thalassemia cũng chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự giảm của nồng độ HbA1c ở nhóm bệnh nhân có thiếu máu so

với nhóm không thiếu máu. Có thể trong thalassemia hay bệnh HbS, càng thiếu máu có thể đời sống hồng cầu càng giảm vì vậy Hb không tồn tại lâu gây giảm HbA1c. Tuy nhiên để khẳng định cần nghiên cứu thêm.

Kết quả từ bảng 3.5 cũng cho thấy HbF càng cao, Bilirubin gián tiếp càng cao thì HbA1c càng giảm, liên quan này có ý nghĩa thống kê. Tsilingiris [4] nghiên cứu bệnh nhân β thalassemia cũng cho nhận xét tương tự. Có thể giải thích cho hiện tượng này là do: HbF bản chất là một biến thể thay thế cho HbA1 ở bệnh nhân mắc β thalassemia. Hb F càng tăng, HbA1 vì thế giảm nên HbA1c cũng giảm theo. Tương tự hậu quả của tan máu là tăng Bilirubin gián tiếp, có lẽ vì vậy mà HbA1c giảm tỉ lệ nghịch với Bilirubin gián tiếp.

Như vậy có thể nhận xét bệnh nhân thalassemia càng thiếu máu thì nồng độ HbA1c càng giảm; nồng độ HbA1c liên quan nghịch biến với tỉ lệ HbF và Bilirubin gián tiếp.

4.3.3. Nồng độ HbA1c trung bình và tỷ lệ HbA

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.6 trên 64 bệnh nhân có kết quả điện di huyết sắc tố cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HbA1c ở bệnh nhân có tỉ lệ HbA1 cao so với bệnh nhân có tỉ lệ HbA1 thấp. HbA1c là glucose được gắn trực tiếp vào HbA1, phản ứng này phụ thuộc cơ chất, không phụ thuộc enzym, do đó nồng độ HbA1 thay đổi có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm HbA1c. Điều này có thể giải thích được bằng việc bệnh nhân Thalassemia có tỉ lệ HbA1 càng thấp thì tỉ lệ những biến thể Hb khác như HbF, HbE, HbH, HbA2 lại

càng cao. Những biến thể này có tốc độ và khả năng gắn glyucose khác so với HbA1 thông thường. Qua đó, có thể đưa ra kết luận rằng nồng độ HbA1c bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi tỉ lệ HbA1 trong máu bệnh nhân: những bệnh nhân thalassemia có tỉ lệ HbA1 thấp đặc biệt khi HbA1 < 20% thì có nồng độ HbA1c cũng thấp.

4.3.4. Nồng độ HbA1c trung bình và tỷ lệ HbH

Kết quả ở bảng 3.7. là nồng độ HbA1c ở nhóm có tỉ lệ HbH > 10% thấp hơn đáng kể so với nhóm có HbH < 10%. Điều này khẳng định lại kết quả của nghiên cứu của Anping xu (2016) [6] là: không có sự thay đổi rõ ràng về nồng độ HbA1c ở bệnh nhân α thalassemia thể ẩn và thể nhẹ khi so với nhóm chứng, nhưng bệnh nhân thể HbH (chỉ còn 1 gen α hoạt động) có nồng độ HbA1c thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng. Có thể tỉ lệ HbH cao sẽ kèm theo đời sống hồng cầu ngắn, thời gian để hemoglobin tồn tại ngắn do vậy chỉ phản ánh nồng độ đường cao nhất ở khoảng thời gian ít hơn vì vậy HbA1c cũng thấp hơn.

Như vậy có thể nói ở bệnh nhân α thalassemia có tỉ lệ HbH trên 10% thì nồng độ HbA1c thấp hơn nhóm có HbH dưới 10% hay nói cách khác là bệnh nhân có tỉ lệ HbH càng cao thì nồng độ HbA1c càng giảm.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ HbA1c ở 70 bệnh nhân thalassemia có thiếu máu nhẹ và vừa, không mắc bệnh đái tháo đường so sánh HbA1c với một số chỉ số huyết học, hóa sinh có thể kết luận:

- Nồng độ HbA1c ở người bệnh thalassemia có thiếu máu nhẹ và vừa là $4,2 \pm 0,4\%$.

thấp hơn nồng độ HbA1c ở người khỏe mạnh $5,3 \pm 0,2\%$.

- Một số yếu tố ảnh hưởng nồng độ HbA1c ở người bệnh thalassemia thiếu máu nhẹ và vừa, không mắc đái tháo đường:

- Bệnh nhân thalassemia càng thiếu máu, tan máu càng nhiều, có tỉ lệ HbA1 còn lại càng thấp thì nồng độ HbA1c càng giảm

- Bệnh nhân α thalassemia, tỉ lệ HbH càng cao thì nồng độ HbA1c càng thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà, Vũ Hải Toàn, Ngô Mạnh Quân, Lê Thị Thanh Tâm, Nguyễn Anh Trí**, “Khảo sát đặc điểm mang gen Thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở 16 dân tộc vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên,” Tạp chí Y học Việt Nam, tập 502, pp. 80-87, 2021.
2. **Hoàng Thị Hồng** – Nghiên cứu về tình trạng ứ sắt ở bệnh nhân thalassemia được điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương - Luận văn ĐHY Hà Nội.
3. **Lại Thị Dung, Nguyễn Thị Thu Hà**, “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, no1, trang 273-279.
4. **Tsilingiris D, Makrilakis K, Voskaridou E, Pagkrati S, Dalamaga M, Liatis S**, “Effect of heterozygous beta thalassemia on HbA1c levels in individuals without diabetes mellitus: A cross sectional study,” Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, tập 494, pp. 132-137, 2019.
5. **Vũ Đình Trung, Lê Thị Hoàng Mỹ**, “Sắc ký lỏng hiệu năng cao và điện di mao quản trong định lượng HbA1c trên mẫu máu bệnh hemoglobin”, Tạp chí Y Dược học cần thơ – số 51/2022, Trang 82-89.
6. **Xu A, Ji L, Chen W, Xia Y, Zhou Y**, “Effects of α -Thalassemia on HbA1c Measurement,” Journal of clinical laboratory analysis, tập 30, pp. 1078-1080, 2016.

THỰC TRẠNG THIẾU MÁU THIẾU SẮT CỦA HỌC SINH 12-18 TUỔI Ở SƠN ĐỘNG, BẮC GIANG NĂM 2024

Lê Công Tước¹, Bùi Thị Khuy¹, Nguyễn Như Phấn¹,
Thân Thị Thu Hiền¹, Nguyễn Minh Cường¹,
Nguyễn Hữu Chiến², Nguyễn Thị Chi²

TÓM TẮT.

Thiếu sắt là tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng phổ biến, tồn tại ở tất cả các quốc gia trên thế giới. Ở Việt Nam, tình trạng thiếu máu, thiếu sắt ở trẻ em chiếm tỷ lệ cao, đặc biệt đối với các vùng nông thôn, miền núi, khu vực có điều kiện kinh tế khó khăn. **Mục tiêu:** Đánh giá thực trạng bệnh thiếu máu thiếu sắt ở học sinh từ 12-18 tuổi tại huyện Sơn Động, tỉnh Bắc Giang. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 2497 học sinh THCS và THPT huyện Sơn Động tỉnh Bắc Giang. **Kết quả:** Qua nghiên cứu 2497 học sinh tuổi 12-18 tuổi, có 23,2 % thiếu máu, 29,4 % thiếu sắt, 12,9 % thiếu máu thiếu sắt. Trong đó Nữ giới bị thiếu máu thiếu sắt nhiều hơn nam giới với tỷ lệ 57,6% và chủ yếu là các trường hợp thiếu sắt nặng (81%). Trong các trường hợp thiếu sắt thì có tới 73% các trường hợp thiếu sắt chưa loại trừ mang gen Alpha Thalassemia, 22,2% trường hợp có mang gen Beta Thalassemia và 4,8% có mang gen huyết sắc tố E kèm theo. **Kết luận:** 1) Tỷ lệ học sinh có thiếu sắt là 29,4% chủ yếu là từ 13-16 tuổi. Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm thiếu sắt nặng là

60,7% và nhóm thiếu sắt nhẹ là 39,275%. 2) Các dân tộc có tỷ lệ thiếu sắt cao là Hoa (36%), Nùng (34%), Cao Lan (29,3%), Sán Chay (31,8%), Tày (25,2%) và Kinh (29,5%). Nữ giới bị thiếu máu thiếu sắt nhiều hơn nam giới và chủ yếu là các trường hợp thiếu sắt nặng (81%).

Từ khóa: Thiếu máu thiếu sắt, học sinh, Sơn Động, Bắc Giang.

SUMMARY

STATUS OF IRON DEFICIENCY IN SCHOOL STUDENTS IN SON DONG DISTRICT, BAC GIANG PROVINCE IN 2024

Iron deficiency is a common micronutrient deficiency that exists in all countries in the world. In Vietnam, anemia and iron deficiency in children are high, especially in rural, mountainous areas, and areas with difficult economic conditions. Objective: To assess the current status of iron deficiency anemia in students aged 12-18 in Son Dong district, Bac Giang province. Subjects and methods of research: Cross-sectional descriptive study on 2,497 secondary and high school students in Son Dong district, Bac Giang province. Results: Through the study of 2,497 students aged 12-18, 23.2% were anemic, 29.4% were iron deficient, and 12.9% were iron deficient. In which, women had more iron deficiency anemia than men with a rate of 57.6% and mainly severe iron deficiency cases (81%). In cases of iron deficiency, up to 73% of iron deficiency cases have not been excluded from carrying the Alpha Thalassemia

¹Bệnh viện Sản nhi Bắc Giang

²Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Lê Công Tước

SĐT: 0983350133

Email: cachmangthanhhong@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

gene, 22.2% of cases have the Beta Thalassemia gene and 4.8% have the hemoglobin E gene. Conclusion: 1) The rate of iron deficiency among students is 29.4%, mainly from 13-16 years old. The rate of anemia in the severe iron deficiency group is 60,7% and the mild iron deficiency group is 39,2%. 2) The ethnic groups with high rates of iron deficiency are Hoa (36%), Nung (34%), Cao Lan (29.3%), San Chay (31.8%), Tay (25.2%) and Kinh (29.5%). Women have more iron deficiency anemia than men and are mainly severe iron deficiency cases (81%).

Keywords: Iron deficiency anemia, students, Son Dong, Bac Giang.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu thiếu sắt là một trong những bệnh lý thiếu máu có biểu hiện hồng cầu nhỏ, bên cạnh thalassemia và thiếu máu do bệnh mạn. Tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em bao gồm trẻ thiếu máu kèm theo nồng độ ferritin trong máu giảm thấp. Thiếu máu thiếu sắt ảnh hưởng đến phát triển thể chất, tâm thần và các hệ cơ quan khác. Điều trị thiếu máu thiếu sắt khá đơn giản nhưng rất hiệu quả bao gồm thay đổi chế độ ăn và bổ sung thêm sắt mà hiếm khi cần phải truyền hồng cầu [5].

Do vậy, đánh giá đúng và đầy đủ tình trạng thiếu máu và thiếu sắt cho các em học sinh từ 12- 18 tuổi là rất cần thiết để thực hiện chương trình phòng chống thiếu máu thiếu sắt trong cộng đồng, nhằm nâng cao sức khỏe cả về thể chất và tinh thần, tầm vóc, tuổi thọ, chất lượng cuộc sống của người Việt Nam, bảo đảm mọi người đều được quản lý và chăm sóc sức khỏe. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Đánh*

giá thực trạng thiếu máu thiếu sắt ở học sinh 12-18 tuổi ở Sơn Động Bắc Giang năm 2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2497 học sinh từ 12 - 18 tuổi đang học tại các trường THCS và THPT trên địa bàn huyện Sơn Động, tỉnh Bắc Giang.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ T1/2022 đến T6/2024 tại các trường THCS và THPT trên địa bàn huyện Sơn Động, tỉnh Bắc Giang.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang.

2.3.2. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

a. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, dân tộc...

b. Các chỉ số xét nghiệm

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: HBG(g/l), MCV (fl), MCH (pg).

- Sinh hóa máu: Ferritin huyết thanh (ng/ml), Sắt huyết thanh (mg/dl).

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

- Tổng phân tích tế bào bằng máy đếm tự động bằng nguyên lý lazer trên máy đếm tế bào tự động Urid 5380.

- Xét nghiệm Ferritin huyết thanh được thực hiện theo kỹ thuật điện hóa phát quang dựa trên nguyên lý Sandwich bằng máy miễn dịch Access 2.

- Xét nghiệm định lượng Sắt huyết thanh được thực hiện theo nguyên lý đo quang, thực hiện trên máy xét nghiệm sinh hóa CS-400.

- Điện di huyết sắc tố bằng phương pháp điện di mao quản trên máy MINICAP.

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả

2.4.1. Giá trị bình thường các chỉ số HC**Bảng 2.1. Giá trị bình thường các chỉ số HC [2],[3]**

Chỉ số	Nam	Nữ
RBC (T/l)	4.2-5.4	4.0-4.9
HGB (g/l)	130-160	120-142
MCV(fl)	85-95	85-95
MCH (pg)	28-32	28-32

2.4.2 Một số tiêu chuẩn chẩn đoán

a. Tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu và các mức độ thiếu máu theo lứa tuổi

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán và các mức độ thiếu máu theo lứa tuổi [1]

Tuổi	Hb (g/l)			
	Thiếu máu	Nặng	Vừa	Nhẹ
6 - 59 tháng	< 110	< 70	70 – 100	100 - < 110
6 – 11 tuổi	< 115	< 80	80 - < 110	110 - < 115
12 – 14 tuổi	< 120	< 80	80 - < 110	110 - < 120
Nam ≥ 15 tuổi	< 130	< 80	80 - < 110	110 - < 120
Nữ ≥ 15 tuổi	< 120	< 80	80 - < 110	110 - < 120
Phụ nữ có thai	< 110	< 70	70 - < 100	100- < 110

b. 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].

c. Chẩn đoán mang gen *Thalassemia/Huyết sắc tố*

- Bệnh Alpha Thalassemia khi có HbH; nghi ngờ mang gen Alpha Thalassemia khi

thành phần huyết sắc tố bình thường hoặc HbA2 giảm.

- Bệnh Beta thalassemia hay Nghi ngờ mang gen Beta thalassemia khi: HbF > 2 % và Hoặc HbA2 > 3,5 %.

- Mang gen bệnh huyết sắc tố khi có huyết sắc tố bất thường: HbE, HbCS, HbQs...

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n=2497)**

Tuổi	Cỡ mẫu (n)	Thiếu máu		Thiếu sắt		Thiếu máu thiếu sắt	
		Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %
12	616	252	40.9	149	24.1	71	11.5
13	462	148	32	162	35	58	12.5
14	455	134	29.5	156	34.3	58	12.7
15	344	102	29.7	114	39.1	45	13.1
16	235	82	34.9	68	28.9	39	16.6
17	203	57	28.1	44	21.7	24	11.8
18	182	76	41.8	41	22.5	28	15.4
Tổng cộng	2497	851	23.2	734	29.4	323	12.9

Nhận xét: Trong 2497 học sinh hồng cầu nhỏ có 851 học sinh thiếu máu, chiếm tỉ lệ 23.2% học sinh thiếu sắt chiếm tỉ lệ 29.4% trong đó 323 học sinh có thiếu máu thiếu sắt

chiếm tỉ lệ 12.9%. Tất cả các nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu đều có tình trạng thiếu máu thiếu sắt, cao nhất ở lứa tuổi 16, thấp nhất ở đối tượng 12 tuổi.

Bảng 3.2. Tỷ lệ thiếu sắt theo giới tính (n=734)

Giới tính	Cỡ mẫu (n,%)	Thiếu sắt		P
		Thiếu sắt nặng	Thiếu sắt nhẹ	
Nam	311 (42,4%)	31 (19%)	280 (49,04%)	< 0,001
Nữ	423 (57,6%)	132 (81)	291 (50,96%)	
Chung	734	163 (22,2%)	571 (77,8%)	

Nhận xét: Tình trạng thiếu sắt nặng ở nữ giới là 81% cao hơn nam giới là 19% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.3. Phân loại thiếu máu theo mức độ thiếu sắt (n = 734)

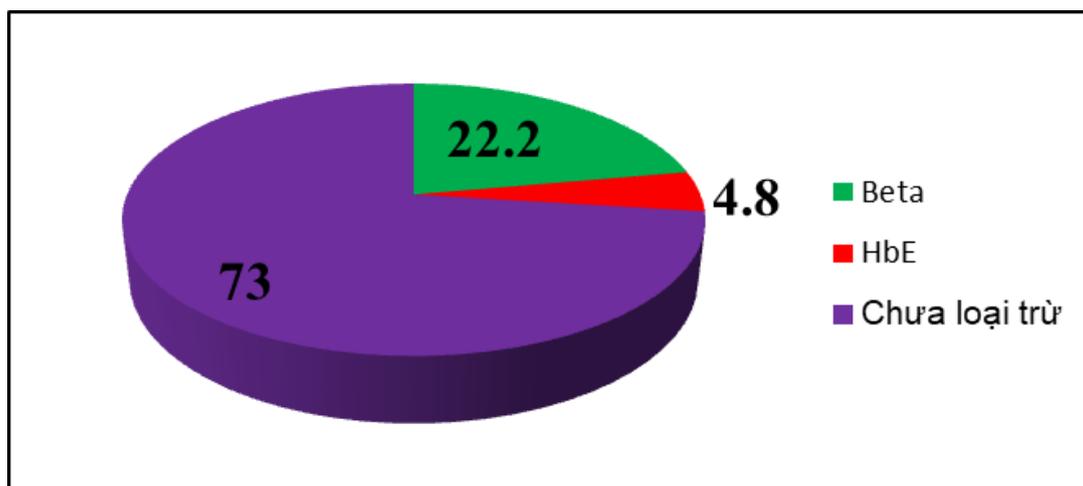
Mức độ thiếu máu \ Mức độ thiếu sắt	Thiếu sắt nặng		Thiếu sắt nhẹ		P
	n	%	n	%	
Không thiếu máu	64	39,3	347	60,8	< 0,001
Thiếu máu	99	60,7	224	39,2	
Thiếu máu nhẹ	90	55,2	220	38,5	
Thiếu máu trung bình	9	5,5	4	0,7	
Tổng	163	100	571	100	

Nhận xét: Ở nhóm thiếu sắt nặng có 60,7% thiếu máu và 39,3% không thiếu máu, còn nhóm thiếu sắt nhẹ có 39,2% thiếu máu và 60,8 % không thiếu máu. Sự khác biệt giữa các nhóm thiếu máu với mức độ thiếu sắt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.4. Mối liên quan thiếu sắt và dân tộc (n=2497)

Dân tộc \ Sắt	Thiếu sắt		Không thiếu sắt		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Tày	232	25.2	688	74.8	920	100
Dao	45	27	122	73	167	100
Cao Lan	29	29.3	70	70.7	99	100
Kinh	214	29.5	512	70.5	726	100
Sán Chay	70	31.8	150	68.2	220	100
Nùng	102	34	199	66	301	100
Hoa	9	36	16	64	25	100
Khác	33	84.6	6	15.4	39	100
Tổng (2497)	734	29.4	1763	70.6	2497	100

Nhận xét: Học sinh dân tộc Tày có tỷ lệ thiếu sắt thấp nhất chiếm 25,2%. Nhóm các dân tộc thiểu số khác chiếm 84.6%. Các dân tộc còn lại chiếm tỷ lệ từ 27- 36%.



Biểu đồ 3.1 Đặc điểm mang gen Thalassemia ở học sinh có thiếu sắt (n=734)

Nhận xét: Trong các trường hợp thiếu sắt thì có tới 73% các trường hợp thiếu sắt chưa loại trừ mang gen Alpha Thalassemia; bên cạnh đó có 22,2% trường hợp có mang gen Beta Thalassemia và 4,8% có mang gen huyết sắc tố E kèm theo.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về tuổi

Tỷ lệ thiếu sắt trong nghiên cứu của chúng tôi là 29,4 % thấp hơn so với nghiên cứu của viện Nhi Trung ương năm 2013 khi có khoảng 33% trẻ bị thiếu máu thiếu sắt [4], và cao hơn bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh với tỷ lệ 19,6% trong 500 trẻ dưới 5 tuổi đến khám có tình trạng thiếu máu thiếu sắt [5]. Tỷ lệ này cũng thấp nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thùy Linh ở nữ học sinh 16-18 tuổi tại Hà Nam năm 2012 là 32% [6]. Có sự khác biệt trong tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên là vì nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi khác và chúng tôi lựa chọn cả 2 giới tính là nam và nữ.

Nhóm tuổi từ 13-15 tuổi là nhóm tuổi đều có tỷ lệ thiếu sắt theo độ tuổi chung trong nhóm nghiên cứu 30% sau đó giảm dần và thấp nhất ở nhóm 16 tuổi; trong đó nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất là 15 tuổi với 39,1% và sau đó là nhóm 13 tuổi với 34%. Độ tuổi trung bình khi trẻ gái có chu kinh nguyệt sẽ là từ 12 tuổi trở lên. Trong 1 chu kỳ kinh nguyệt thì sẽ mất khoảng 0,5-1mg/ngày. Mặt khác, theo John L thì nhu cầu sắt ở nữ giới tuổi từ 13-17 tuổi cao hơn khoảng 2 lần so với trẻ từ 11-12 tuổi [7].

4.2. Đặc điểm về giới

Trong 734 học sinh có thiếu sắt thì số lượng nữ giới bị thiếu sắt cao hơn nam giới với tỷ lệ lần lượt là 57,6% (423 học sinh) và 42,4% (311 học sinh) và sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thảo nghiên cứu trên bệnh nhân tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương với 76,2% bệnh nhân thiếu sắt là nữ giới [8]. Có lẽ có sự khác biệt là do Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương là đơn

vị đầu ngành về các bệnh lý huyết học và đa phần những trường hợp đến khám tại đây đã được làm xét nghiệm xác định có tình trạng thiếu máu từ những đơn vị, cơ sở khám chữa bệnh khác và chuyển đến để tìm nguyên nhân thiếu máu.

4.3. Đặc điểm mức độ thiếu sắt theo phân loại thiếu máu

Ở nhóm thiếu sắt nặng có 60,7% thiếu máu và 39,3% không thiếu máu, còn nhóm thiếu sắt nhẹ có 39,2% thiếu máu và 60,8% không thiếu máu Sự khác biệt về tỉ lệ thiếu máu giữa nhóm thiếu sắt nặng và thiếu sắt nhẹ là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Cơ chế thiếu sắt của từng giai đoạn là khác nhau, biểu hiện trên lâm sàng và xét nghiệm cũng có sự khác biệt giữa các giai đoạn. Vì vậy, với những trường hợp thiếu sắt nặng sẽ gặp những tình trạng thiếu máu nhiều hơn so với nhóm có thiếu sắt nhẹ.

4.4. Đặc điểm tỉ lệ thiếu sắt theo dân tộc

Học sinh dân tộc Tày có tỉ lệ thiếu sắt thấp nhất chiếm 25,2%. Các dân tộc thiếu sắt cao như dân tộc Hoa (36%), Nùng (34%), dân tộc Cao Lan (29,3%), dân tộc Sán Chay (31,8%), nhóm các dân tộc thiểu số khác chiếm 84,6 %. Việc xác định được những dân tộc có tỉ lệ cao học sinh bị thiếu sắt là rất có ý nghĩa. Việc này giúp cho chúng ta có cái nhìn toàn cảnh về tình trạng thiếu sắt của học sinh tại đây, từ đó chúng ta có thể thiết lập những kế hoạch, phương án dự phòng, tư vấn và điều trị thiếu sắt phù hợp cho học sinh của từng dân tộc, của từng xã và thị trấn với mục đích giảm tỉ lệ thiếu sắt nhằm cải thiện, nâng

cao chất lượng sức khỏe cho người dân trên địa bàn huyện Sơn Động.

4.5. Đặc điểm mang gen Thalassemia trong nhóm thiếu sắt

Trong nghiên cứu của chúng tôi với những trường hợp được xác định là có hồng cầu nhỏ, nhược sắc thì chúng tôi sẽ làm tiếp xét nghiệm sắt, ferritin huyết thanh và xét nghiệm điện di huyết sắc tố để đánh giá thêm các nguyên nhân gây ra tình trạng này, từ đó có định hướng điều trị, tư vấn và sàng lọc cho họ. Kết quả thu được cho thấy, có đến 22,2% những trường hợp thiếu sắt có kèm theo mang gen Beta Thalassemia và tỷ lệ này ở nhóm mang gen huyết sắc tố E là 4,8%.

Nghiên cứu của chúng tôi không thực hiện xét nghiệm xác đột biến gen globin, vì vậy những trường hợp có thiếu sắt không thể đánh giá được đột biến gen α -globin kèm theo, từ đó không xác định được chính xác tỷ lệ mang gen Alpha Thalassemia.

V. KẾT LUẬN

- Tỉ lệ học sinh có thiếu sắt là 29,4% (734 học sinh) với độ tuổi chủ yếu có thiếu sắt là từ 13-16 tuổi.

- Tỷ lệ thiếu sắt ở nữ là 57,6%, ở nam là 42,4%. Trong số học sinh nữ bị thiếu sắt thì tỷ lệ thiếu sắt nặng là 81%, cao hơn so với học sinh nam với các tỷ lệ tương ứng là 19%.

- Tỉ lệ thiếu máu ở nhóm thiếu sắt nặng là 60,7% và nhóm thiếu sắt nhẹ là 39,2%.

- Các dân tộc có tỉ lệ thiếu sắt cao là dân tộc Hoa (36%), Nùng (34%), dân tộc Cao Lan (29,3%), dân tộc Sán Chay (31,8%).

- Trong các trường hợp thiếu sắt thì có tới 22,2% trường hợp có mang gen Beta Thalassemia và 4,8% có mang gen huyết sắc tố E kèm theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization** (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>
2. **Wong E.C.C., Brugnara C., Straseski J. và cộng sự** (2020), Pediatric Reference Intervals, Academic Press.
3. **Mayo Clinic Laboratories** (2022), Test definition: CBC., Document generated April 05, 2022 at) 1:26 AM. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/9109>. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/9108>
4. **Chu Thị Mai Phương, Nguyễn Thị Thúy Hồng, Nguyễn Thị Hằng** (2022). Thực trạng thiếu vi chất ở trẻ từ 6 tháng đến dưới 5 tuổi. Tạp Chí Y học Việt Nam, 515
5. **Lê Thị Hương, Nguyễn Thị Hiền Trang, Lê Mai Trà Mi, Vũ Ngọc Hà, Bùi Thị Trà Vi** (2023). Tình trạng dinh dưỡng và thực trạng thiếu vi chất ở trẻ dưới 5 tuổi đến khám tại phòng khám Dinh dưỡng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2022 - 2023. Tạp Chí Nghiên cứu Y học, 171(10), 175-185.
6. **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.
7. **John L. Beard** (2000). Iron requirement in adolescent females. The Journal of Nutrition, 130(2), 440–442.
8. **Nguyễn Thị Thảo, Trần Thị Quyên, Phan Quang Hòa và cộng sự** (2016). Nghiên cứu các chỉ số hồng cầu máu ngoại vi và các chỉ số bilan sắt ở bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt điều trị tại viện huyết học - Truyền máu TƯ 2015 - 2016. Y học Việt Nam, 446(9-số đặc biệt).
9. **Nguyễn Thị Mai Anh và Lâm Thị Mỹ** (2015). Đặc điểm các chỉ số hồng cầu trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt và β -thalassemia. Tạp chí Học Việt Nam, 9(434), 76–82.