

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ HƯƠNG MAI**

**NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ  
LÂM SÀNG, HUYẾT HỌC, ĐIỀU TRỊ SUY TỬY  
TOÀN BỘ Ở TRẺ EM BẰNG ANTITHYMOCYTE  
GLOBULINE VÀ CYCLOSPORINE A**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**NGUYỄN THỊ HƯƠNG MAI**

**NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ  
LÂM SÀNG, HUYẾT HỌC, ĐIỀU TRỊ SUY TỦY  
TOÀN BỘ Ở TRẺ EM BẰNG ANTITHYMOCYTE  
GLOBULINE VÀ CYCLOSPORINE A**

**Chuyên ngành: Nhi khoa**

**Mã số: 62720135**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. PGS. TS. NGUYỄN QUANG TÙNG**
- 2. TS. DƯƠNG BÁ TRỰC**

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CẢM ƠN

**Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn:**

- PGS.TS. Bùi Văn Viên người thầy đã dạy dỗ chỉ bảo cho tôi những kiến thức quý báu ngay từ khi còn là sinh viên, thầy là người đã hướng dẫn tôi đặt nền móng để thực hiện công trình nghiên cứu này. Tôi xin cúi đầu tưởng nhớ đến thầy, người thầy kính yêu đã mất vì căn bệnh ung thư quái ác.

- PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng người thầy với lòng nhiệt tình đã trực tiếp hướng dẫn, tận tâm chỉ bảo và tạo mọi điều kiện cho tôi hoàn thành luận án.

- TS. Dương Bá Trực người thầy đã truyền thụ kiến thức, động viên giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- GS.TS Nguyễn Công Khanh người thầy không những đã tạo dựng cho tôi tiền đề bước vào con đường khoa học trong lĩnh vực huyết học Nhi khoa, mà còn nâng đỡ tôi trong suốt quá trình học nội trú và thực hiện luận án tiến sỹ.

- Ban Chủ nhiệm, các thầy cô giáo Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y Hà Nội đã dạy dỗ, giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi từ khi tôi là sinh viên chuyên khoa Nhi, bác sỹ nội trú Nhi và làm công tác giảng dạy sau này.

- Ban Giám hiệu, phòng Quản lý Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án này.

- Ban Giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp, tập thể khoa Huyết học lâm sàng các phòng ban, các khoa xét nghiệm của Bệnh viện Nhi Trung Ương đã giúp đỡ tạo cho tôi môi trường học tập và nghiên cứu thuận lợi.

- Bố mẹ gia đình các bệnh nhi đã hợp tác, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài này. Tôi xin nghiêng mình tưởng nhớ những cháu bé đã ra đi mãi mãi vì căn bệnh này.

- Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới gia đình thân yêu, người thân và bạn bè đồng nghiệp đã động viên, khích lệ, hết lòng giúp đỡ tôi hoàn thành luận án.

**Tác giả**

**Nguyễn Thị Hương Mai**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Nguyễn Thị Hương Mai, nghiên cứu sinh khóa 33-Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy: PGS.TS Nguyễn Quang Tùng và TS Dương Bá Trục.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Tôi xin cam đoan các số liệu được sử dụng trong luận án này là trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật với những cam kết này.

*Hà Nội, ngày..... tháng ..... năm 2021*

**Tác giả**

**Nguyễn Thị Hương Mai**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AML	Acute myelogenous leukaemia (Bạch cầu cấp dòng tủy)
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
ATG	Antithymocyte globulin (Kháng thể kháng tế bào tuyến ức)
BC	Bạch cầu
BCLP	Bạch cầu lympho
BCTT	Bạch cầu trung tính
CD	Cluster of differentiation (Nhóm kháng nguyên biệt hóa)
CMV	Cytomegalovirus
CSA	Cyclosporine A
DC	Dyskeratosis congenital (Loạn sản sừng bẩm sinh)
DNA	Deoxyribonucleic acid
EBV	Ebstein Barr Virus
EFS	Event free survival (Thời gian sống không biến cố)
FISH	Fluorescent insitu hybridization (Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ)
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt)
HC	Hồng cầu
Hb	Hemoglobin (Huyết sắc tố)
HLA	Human Leucocyte Antigen (Kháng nguyên bạch cầu người)
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytosis (Hội chứng thực bào máu)
IFN $\gamma$	Interferon gamma
IL	Interleukin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin concentration (Nồng độ hemoglobin trung bình hồng cầu)
MCV	Mean Corpuscular Volume (Thể tích trung bình hồng cầu)
MDS	Myelodysplastic Syndrome (Hội chứng rối loạn sinh tủy)
NK	Natural Killer (Tế bào diệt tự nhiên)

OS	Overall survival (Thời gian sống toàn bộ)
PNH	Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (Đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm)
SDS	Shwachman-Diamond Syndrome
STX	Suy tủy xương
STXCRNN	Suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân
STXDT	Suy tủy xương di truyền
STXMP	Suy tủy xương mắc phải
TBG	Tế bào gốc
TC	Tiểu cầu
TNF	Tumor necrosis factor (Yếu tố hoại tử u)

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
1.1. Vài nét lịch sử nghiên cứu suy tủy xương .....	3
1.1.1. Trên thế giới.....	3
1.1.2. Ở Việt Nam.....	3
1.2. Dịch tễ học .....	4
1.2.1. Dịch tễ học của suy tủy xương di truyền .....	4
1.2.2. Dịch tễ học của suy tủy xương mắc phải.....	4
1.3. Nguyên nhân suy tủy xương toàn bộ ở trẻ em.....	5
1.3.1. Một số hội chứng suy tủy xương toàn bộ di truyền.....	7
1.3.2. Một số hội chứng suy tủy xương toàn bộ mắc phải .....	15
1.4. Cơ chế bệnh sinh của suy tủy xương mắc phải .....	18
1.4.1. Bất thường về số lượng và chất lượng của tế bào gốc tạo máu.....	19
1.4.2. Bất thường vi môi trường tủy xương và các yếu tố tăng trưởng ....	19
1.4.3. Rối loạn đáp ứng miễn dịch.....	20
1.4.4. Vai trò của yếu tố di truyền đối với cơ chế bệnh sinh của STX mắc phải .....	21
1.4.5. Vấn đề chuyển biến cụm tế bào clone và suy tủy xương .....	22
1.5. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm của suy tủy xương toàn bộ mắc phải .....	23
1.5.1. Triệu chứng lâm sàng .....	23
1.5.2. Xét nghiệm.....	24
1.5.3. Phân loại mức độ nặng suy tủy xương .....	25
1.6. Điều trị suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân .....	25
1.6.1. Điều trị hỗ trợ: .....	25
1.6.2. Điều trị đặc hiệu.....	26

1.6.3. Các phương pháp điều trị đặc hiệu cụ thể .....	33
1.7. Những nghiên cứu liên quan đến đề tài luận án .....	42
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>44</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	44
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1 .....	44
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2.....	45
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	45
2.2.2. Phương pháp tiến hành .....	45
2.2.3. Nội dung và biến nghiên cứu.....	47
2.2.4. Kỹ thuật xét nghiệm.....	54
2.3. Xử lý và phân tích số liệu .....	55
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu.....	55
<b>Chương 3: KẾT QUẢ.....</b>	<b>57</b>
3.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, huyết học của bệnh nhi suy tủy xương.....	57
3.1.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng.....	57
3.1.2. Đặc điểm huyết học .....	70
3.2. Kết quả điều trị suy tủy với phác đồ ATG phối hợp CSA.....	74
3.2.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhi suy tủy chưa rõ nguyên nhân nghiên cứu.....	74
3.2.2. Kết quả đáp ứng, tử vong, tái phát, chuyển biến bệnh .....	76
3.2.3. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng, tái phát.....	80
3.2.4. Phân tích thời gian sống của bệnh nhân suy tủy sau điều trị.....	83
3.2.5. Sự hồi phục của các tế bào máu và tủy xương sau điều trị .....	87
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>94</b>
4.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, huyết học của bệnh nhi STX.....	94
4.1.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng.....	94
4.1.2. Đặc điểm huyết học .....	109



4.2. Kết quả điều trị STXCRNN với phác đồ ATG phối hợp CSA.....	114
4.2.1. Đặc điểm chung nhóm đối tượng nghiên cứu.....	114
4.2.2. Kết quả đáp ứng, tái phát và chuyển biến bệnh.....	115
4.2.3. Liều dùng và thời gian điều trị CSA.....	123
4.2.4. Tỷ lệ tử vong, phân tích thời gian sống .....	125
4.2.5. Sự hồi phục của các tế bào máu ngoại vi và tủy xương sau điều trị ..	127
4.2.6. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị ATG kết hợp CSA.....	130
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>133</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>135</b>
<b>ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Các nguyên nhân gây suy tủy xương toàn bộ .....	6
Bảng 1.2:	Tần số những dị tật/bất thường hình thể của Fanconi .....	9
Bảng 1.3:	Kết quả điều trị ức chế miễn dịch với ATG ngựa và CSA.....	29
Bảng 3.1:	Phân loại bệnh nhi theo nguyên nhân suy tủy xương .....	57
Bảng 3.2:	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi .....	58
Bảng 3.3:	Tuổi biểu hiện bệnh và tuổi tử vong của bệnh nhi suy tủy.....	58
Bảng 3.4:	Phân bố bệnh nhi nghiên cứu theo dân tộc .....	60
Bảng 3.5:	Phân bố bệnh nhi theo mức độ nặng của suy tủy xương .....	60
Bảng 3.6:	Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhi suy tủy xương .....	62
Bảng 3.7:	Các dị tật/bất thường hình thể, kết quả test Fanconi và tiền sử gia đình của bệnh nhi suy tủy xương di truyền.....	63
Bảng 3.8:	Các vị trí xuất huyết của bệnh nhi suy tủy xương .....	64
Bảng 3.9:	Phân bố các loại nhiễm trùng trên bệnh nhi suy tủy xương .....	65
Bảng 3.10:	Các phương pháp điều trị cho bệnh nhi suy tủy xương .....	66
Bảng 3.11:	Tình trạng còn sống, tử vong của bệnh nhi suy tủy xương.....	66
Bảng 3.12:	Nguyên nhân tử vong ở bệnh nhi suy tủy xương.....	67
Bảng 3.13:	Các chỉ số huyết học máu ngoại vi .....	70
Bảng 3.14:	Đánh giá theo ngưỡng các chỉ số máu ngoại vi .....	71
Bảng 3.15:	Đặc điểm các dòng tế bào tủy ở tủy đồ.....	72
Bảng 3.16:	Đánh giá theo ngưỡng của các chỉ số tủy đồ .....	73
Bảng 3.17:	Đặc điểm sinh thiết tủy xương của bệnh nhi STXCRNN.....	74
Bảng 3.18:	Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhi nghiên cứu .....	76
Bảng 3.19:	Diễn biến của các bệnh nhi STX điều trị ATG kết hợp CSA....	76
Bảng 3.20:	Kết quả điều trị ATG phối hợp CSA của bệnh nhi STXCRNN	78
Bảng 3.21:	Tỷ lệ đáp ứng điều trị theo thời gian.....	79
Bảng 3.22:	Thời điểm xuất hiện đáp ứng sau điều trị ATG phối hợp CSA.	79
Bảng 3.23:	Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị ATG + CSA .....	80

Bảng 3.24:	Một số yếu tố liên quan đến tái phát.....	82
Bảng 3.25:	Thay đổi Hemoglobin theo thời gian điều trị.....	87
Bảng 3.26:	Thay đổi số lượng bạch cầu theo thời gian điều trị .....	88
Bảng 3.27:	Thay đổi số lượng bạch cầu trung tính theo thời gian điều trị...	89
Bảng 3.28:	Thay đổi số lượng tiểu cầu theo thời gian điều trị .....	90
Bảng 3.29:	Thay đổi hồi phục của tủy đồ sau 6 tháng điều trị.....	91
Bảng 3.30:	Thay đổi các dòng tế bào trong tủy theo thời gian .....	92
Bảng 3.31:	Tác dụng không mong muốn của điều trị ATG kết hợp CSA ...	93
Bảng 4.1:	Tỉ lệ đáp ứng điều trị ATG kết hợp CSA của một số nghiên cứu ..	116
Bảng 4.2:	Tỉ lệ tái phát, chuyển thể bệnh của một số nghiên cứu.....	121
Bảng 4.3:	Ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) của bệnh nhân STX sau điều trị ATG kết hợp CSA của một số nghiên cứu.....	126

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố bệnh nhi suy tủy xương theo giới .....	59
Biểu đồ 3.2:	Các lý do vào viện lần đầu của bệnh nhi suy tủy xương .....	61
Biểu đồ 3.3:	Ước lượng tỉ lệ sống toàn bộ (OS) sau 5 năm của bệnh nhi suy tủy xương.....	68
Biểu đồ 3.4:	So sánh ước lượng tỉ lệ sống toàn bộ (OS) sau 5 năm của bệnh nhi STX di truyền và mắc phải .....	69
Biểu đồ 3.5:	Phân bố theo giới của của nhóm bệnh nhi nghiên cứu .....	75
Biểu đồ 3.6:	Phân bố theo mức độ nặng của nhóm bệnh nhi nghiên cứu ..	75
Biểu đồ 3.7:	Ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phối hợp CSA theo thời gian.....	83
Biểu đồ 3.8:	So sánh ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) giữa 3 nhóm mức độ nặng của bệnh của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phối hợp CSA .....	84
Biểu đồ 3.9:	Ước lượng thời gian sống không biến cố (EFS) theo thời gian của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phối hợp CSA.....	85
Biểu đồ 3.10:	So sánh ước lượng thời gian sống không biến cố (EFS) giữa 3 nhóm mức độ nặng của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phối hợp CSA .....	86
Biểu đồ 3.11:	Thay đổi Hemoglobin theo thời gian điều trị.....	87
Biểu đồ 3.12:	Thay đổi số lượng bạch cầu theo thời gian điều trị .....	88
Biểu đồ 3.13:	Thay đổi số lượng bạch cầu trung tính theo thời gian .....	89
Biểu đồ 3.14:	Thay đổi số lượng tiểu cầu theo thời gian điều trị .....	90

## **DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ**

Hình 1.1. Một số hình ảnh của bệnh nhân thiếu máu Fanconi .....	10
Hình 1.2: Hình ảnh test nhiễm sắc thể đồ máu ngoại vi .....	11
Hình 1.3: Hình ảnh tam chứng lâm sàng của loạn sản sừng bẩm sinh .....	14
Hình 1.4: Đáp ứng miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh của suy tủy mắc phải .....	20
Hình 1.5: Tiêu bản sinh thiết tủy xương .....	24
Sơ đồ 1.1: Sơ đồ điều trị suy tủy xương mắc phải mức độ nặng.....	27
Sơ đồ 1.2: Sơ đồ theo dõi lâu dài sau điều trị ATG kết hợp CSA.....	31
Sơ đồ 2.1: Các bước nghiên cứu hội chứng suy tủy toàn bộ .....	46

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy xương (Bone marrow failure syndromes) là hội chứng có đặc điểm là giảm sinh các tế bào tạo máu ở tủy xương, có thể suy một dòng tế bào tủy đơn thuần như giảm sinh dòng hồng cầu, dòng bạch cầu hay dòng mẫu tiểu cầu trong tủy; hoặc suy cả ba dòng tế bào tủy gọi là suy tủy xương toàn bộ [1],[2]. Suy tủy xương toàn bộ hay còn gọi là giảm sản/bất sản tủy (aplastic anemia) là tình trạng bệnh lý bao gồm giảm ba dòng máu ngoại vi (pancytopenia) đi cùng với giảm hoặc không có tế bào tủy xương (hypocellular bone marrow) kèm theo không có sự thâm nhiễm bất thường cũng như không tăng hồng cầu lưới [3],[4]. Dựa vào nguyên nhân gây bệnh, người ta phân hội chứng suy tủy xương thành hai loại là suy tủy xương di truyền và mắc phải. Suy tủy xương di truyền (IBMFS-inherited bone marrow failure syndromes) chiếm hơn 20% và suy tủy xương mắc phải (ABMFS-acquired bone marrow failure syndromes) chiếm khoảng 80% trường hợp suy tủy ở trẻ em [5],[6]. Suy tủy xương mắc phải lại gồm hai nhóm: có nguyên nhân, thứ phát và chưa rõ nguyên nhân hay còn gọi là suy tủy xương tiên phát/vô căn. Tỷ lệ suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân chiếm đa số, khoảng 70-80% bệnh nhân suy tủy xương mắc phải [7]. Tần suất mắc của suy tủy xương mắc phải ở châu Âu và Bắc Mỹ là khoảng 2-3/10<sup>6</sup> người dân/năm. Tần suất này cao hơn 2-3 lần ở Đông Á [7],[8]. Ở Việt Nam, theo Trần Văn Bé (1997) tần suất mắc bệnh tại các tỉnh phía Nam là 2,8/10<sup>6</sup> người dân/năm [9]. Theo thống kê tại khoa Bệnh máu-Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương năm 1991-1993, suy tủy xương chiếm khoảng 21,08% các bệnh về máu và cơ quan tạo máu [10].

Những năm gần đây, nhờ ứng dụng các thành tựu khoa học y học người ta đã hiểu biết rõ hơn về bệnh nguyên, bệnh sinh của suy tủy xương, từ đó tìm được nhiều phương pháp điều trị cũng như các yếu tố tiên lượng bệnh. Có

nhều phương pháp điều trị đặc hiệu cho suy tủy xương cả ở người lớn và trẻ em. Tuy nhiên, hầu hết các phác đồ hướng dẫn điều trị trên thế giới hiện nay đều chọn hai phương pháp điều trị có hiệu quả cao nhất là ghép tế bào gốc tạo máu và thuốc ức chế miễn dịch bao gồm kháng thể kháng tế bào tủy ức Antithymocyte globuline kết hợp với Cyclosporine A. Việc lựa chọn điều trị tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh, tuổi của bệnh nhân và khả năng có người cho phù hợp. Với hai phương thức điều trị trên, tỉ lệ thành công khá cao, 70-80% sống sau 5 năm [11]. Tuy nhiên, điều trị bởi ghép tế bào gốc tạo máu còn rất hạn chế, không áp dụng được rộng rãi vì khó lựa chọn được người cho phù hợp HLA. Trong những năm gần đây, Bệnh viện Nhi Trung ương đã áp dụng phương pháp điều trị ức chế miễn dịch bao gồm Antithymocyte globuline kết hợp với Cyclosporine A cũng như ghép tế bào gốc tạo máu cho bệnh nhi suy tủy xương. Tuy nhiên, phương pháp ức chế miễn dịch vẫn phổ biến hơn. Cho đến nay, tại Việt Nam vẫn chưa có nhiều các nghiên cứu về suy tủy xương, nhất là suy tủy xương ở trẻ em. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Nghiên cứu dịch tể lâm sàng, huyết học, điều trị suy tủy toàn bộ ở trẻ em bằng Antithymocyte globuline và Cyclosporine A**” với hai mục tiêu sau:

1. *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tể lâm sàng, huyết học của suy tủy xương toàn bộ ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*
2. *Đánh giá kết quả điều trị bệnh suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân bằng phác đồ thuốc ức chế miễn dịch Antithymocyte globuline kết hợp với Cyclosporine A trong 10 năm (2008-2018).*

## **Chương 1**

# **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Vài nét lịch sử nghiên cứu suy tủy xương**

#### **1.1.1. Trên thế giới**

Năm 1888, Paul Ehrlich là người đầu tiên mô tả lâm sàng của một bệnh nhân suy tủy xương (STX) [3]. Năm 1904-1905, Hayeem và Aubertin đã mô tả một số bệnh án STX và thuật ngữ thiếu máu bất sản (Aplastic Anemia) được nhà huyết học người Pháp Chauffard giới thiệu áp dụng cho căn bệnh này. Thuật ngữ này không đơn thuần là chỉ có thiếu máu do bất sản dòng hồng cầu mà là bất sản toàn bộ cả ba dòng tế bào máu hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu [3].

Sau đó, nhiều tác giả đã phát hiện ra các thực thể lâm sàng của suy tủy xương di truyền (STXDT) như: Loạn sản sừng bẩm sinh lần lượt được mô tả bởi Zinsser (1906), Engman (1926) và Cole (1930). Năm 1927, Fanconi lần đầu tiên mô tả thiếu máu bất sản gia đình với suy cả ba dòng tế bào tủy. Năm 1964, hội chứng Shwachman-Diamond được mô tả lần đầu bởi Shwachman, Bodian và cộng sự [12].

Nguyên nhân của suy tủy xương mắc phải (STXMP) cũng được tìm ra. Năm 1952, Bruegge C.F cho rằng tia phóng xạ đã gây nên tình trạng nhiễm độc cấp tính tủy xương sau vụ nổ bom nguyên tử ở Hiroshima và Nagasaki ở Nhật Bản. Năm 1958, Scott J.L cho rằng chloramphenicol là nguyên nhân gây STX phổ biến ở Hoa Kỳ vào những năm 50-60 của thế kỷ trước. Năm 1988, Baranski đã thấy sự có mặt của virus Epstein-Barr trong tế bào tủy và đã chứng minh nhiễm EBV có thể gây suy tủy [13].

#### **1.1.2. Ở Việt Nam**

Ở người lớn đã có một số công trình nghiên cứu STX như các nghiên cứu của Đào Văn Chinh (1985, 1986) [14],[15], Bạch Quốc Khánh (1990) [16],



Nguyễn Thị Minh An (1994) [10], Trần Văn Bé (1997) [9], Lê Hoàng Oanh (2000) [17], Nguyễn Thị Lan (2001) [18], Võ Thị Kim Hoa (2012) [19], Võ Thị Thanh Bình (2014) [20]... Các nghiên cứu này tập trung về đặc điểm lâm sàng, huyết học, chẩn đoán và một số vấn đề điều trị. Nghiên cứu về STX ở trẻ em còn ít, nghiên cứu của Lê Thị Thu (1975) tổng kết lâm sàng 22 trường hợp STX ở trẻ em [21] và của Nguyễn Văn Duyên (1980) nhận xét về suy tủy ở trẻ em trong 4 năm 1976-1979 [22] tại Viện bảo vệ sức khỏe trẻ em, của Bùi Văn Viên (1987) nghiên cứu lâm sàng và huyết học của 25 trẻ bị STX [23], của Nguyễn Hoàng Nam (2001) [24] và Nguyễn Thị Hương Mai (2014) [25] tại Bệnh viện Nhi Trung ương, của Trần Ngọc Kim Anh tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu thành phố Hồ Chí Minh [26]. Các nghiên cứu này mới tập trung chủ yếu về lâm sàng và cận lâm sàng và bước đầu đánh giá kết quả điều trị của STX ở trẻ em.

## **1.2. Dịch tễ học**

### **1.2.1. Dịch tễ học của suy tủy xương di truyền**

STXDT chiếm khoảng 20% trong số hội chứng STX toàn bộ nói chung. Đây là nhóm bệnh lý hiếm gặp nên dịch tễ học chủ yếu mới dừng lại ở việc báo cáo các ca lâm sàng đơn lẻ.

Thiếu máu Fanconi là rối loạn thường gặp nhất trong các thể của STXDT, với tỉ lệ ước tính khoảng 1-5 ca/10<sup>6</sup> người dân [27] và gặp ở tất cả các chủng tộc trên thế giới [28]. Tỷ lệ nam/nữ là 1,2:1 mặc dù 99% các trường hợp bệnh liên quan đến di truyền nhiễm sắc thể thường [29].

Loạn sản sừng bẩm sinh có tỷ lệ mắc là 1/10<sup>6</sup> ca sinh ra còn sống [30].

### **1.2.2. Dịch tễ học của suy tủy xương mắc phải**

STXMP chiếm khoảng 80% trong số hội chứng STX toàn bộ nói chung. STXMP được coi là một bệnh hiếm, có tần suất mắc bệnh thấp khoảng 2-7/10<sup>6</sup> dân/năm. Tần suất mắc không giống nhau giữa các quốc gia, thường thấp hơn ở châu Âu và Bắc Mỹ, cao hơn 2-3 lần ở châu Á [7],[8]. Ví dụ tần suất bệnh ở

Pháp:  $1,5/10^6$  dân/năm (1990) [31], tương tự là  $2/10^6$  dân/năm theo Nghiên cứu quốc tế về mất bạch cầu hạt và giảm sản tủy (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study-IAAAS) của một số khu vực châu Âu và Isarel (1996) [32]. Tần suất mắc ở Brazil là  $2,4/10^6$  dân/năm (2002) [33]; Tây Ban Nha là  $2,34/10^6$  dân/năm (2008) [34] và Thụy Điển là  $2,35/10^6$  dân/năm (2017) [35]. Trong khi đó, báo cáo ở Trung Quốc là  $7,4/10^6$  dân/năm (1991) [36], hay là  $3,7/10^6$  dân/năm ở Bangkok Thái Lan (1991) [37] và ở Sabah một tỉnh của Malaysia là  $5/10^6$  dân/năm (1998) [38]. Sự khác nhau của tần suất mắc có thể phản ánh sự khác nhau về yếu tố môi trường, gen, tiêu chuẩn chẩn đoán và thiết kế nghiên cứu [4].

Trong một số nghiên cứu gần đây cho thấy không có sự khác nhau về tỉ lệ mắc ở nam và nữ [39]. Tuy nhiên, đa số nghiên cứu trước đây cho thấy tỉ lệ mắc ở nam cao hơn nữ. Ở Việt Nam, theo Trần Văn Bé (1997) tần suất mắc bệnh tại các tỉnh phía Nam là  $2,8/10^6$  dân/năm [9], trong đó riêng nam giới là  $4,5/10^6$  dân/năm [8],[40]. Theo nghiên cứu báo cáo ở ba vùng địa lý của Thái Lan (2006) cho thấy Bangkok có tỉ lệ mắc STX của nam cao hơn nữ, nhưng ở vùng nông thôn Đông Bắc là Khonkaen có tỉ lệ nữ mắc tương đương nam giới và ở miền Nam là Songkla lại có nữ mắc cao hơn nam [41].

STXMP có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng hai đỉnh tuổi với tần suất mắc bệnh cao nhất là ở người trẻ tuổi 15-24 tuổi và người già trên 65 tuổi [41]. Tỉ lệ tử vong do STX cũng khá cao, theo Montané (2008) ở Tây Ban Nha tần suất tử vong là  $1/10^6$  dân/năm, và tỉ lệ tử vong nói chung là 41,3% [34].

### **1.3. Nguyên nhân suy tủy xương toàn bộ ở trẻ em**

Bảng 1.1 tổng hợp các nguyên nhân STX toàn bộ theo đặc điểm di truyền hay mắc phải [42],[43],[44].

**Bảng 1.1: Các nguyên nhân gây suy tủy xương toàn bộ**

<b>(1) STX toàn bộ di truyền</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thiếu máu Fanconi (Fanconi anemia)</li> <li>- Loạn sản sừng bẩm sinh (Dyskeratosis congenital)</li> <li>- Hội chứng Shwachman-Diamond</li> <li>- Thiếu máu bất sản gia đình</li> <li>- Thiếu máu bất sản với bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể</li> <li>- Những hội chứng không thuộc huyết học: Down, Dubowitz, Seckel, rối loạn chuyển hóa (methylmalonic và propionic)</li> </ul>
<b>(2) STX toàn bộ mắc phải</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Suy tủy tiên phát:</b> không tìm thấy nguyên nhân gây suy tủy, còn gọi là STXCRNN chiếm 70-80% trường hợp.</li> <li>▪ <b>Suy tủy thứ phát:</b> nguyên nhân do <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thuốc: 6-Mecaptopurin, methotrexat, cyclophosphamid, busulfan, chloramphenicol, thuốc chống động kinh, vàng, phenylbutazon...</li> <li>- Hóa chất: benzene, toluene, thuốc trừ sâu ( DDT, parathion, chlordane)</li> <li>- Phóng xạ</li> <li>- Virus: CMV, EBV, viêm gan A, B, C, non-A, non-B, non-C, HIV, rubella, sởi, quai bị, herpes sơ sinh...</li> <li>- Vi khuẩn: nhiễm khuẩn huyết, lao...</li> <li>- Miễn dịch: lupus, u tuyến ức, phản ứng ghép chống vật chủ (Graft Versus Host Disease-GVHD), viêm niêm mạc tăng bạch cầu ưa acid, giảm globulin máu.</li> </ul> </li> <li>- Suy tủy tiền bạch cầu cấp</li> <li>- Rối loạn sinh tủy thể giảm sản (hypoplastic Myelodysplastic Syndrome)</li> <li>- Huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm (Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria)</li> <li>- Suy dinh dưỡng: kwashiorkor, marasmus, biếng ăn tâm thần.</li> <li>- Thai nghén</li> </ul>

### 1.3.1. Một số hội chứng suy tủy xương toàn bộ di truyền

#### 1.3.1.1. Thiếu máu Fanconi

Thiếu máu Fanconi (Fanconi anemia) là rối loạn thường gặp nhất của STXDT. Bệnh do di truyền lặn nhiễm sắc thể thường hoặc có thể liên kết nhiễm sắc thể X nhưng ít gặp hơn. Hiện nay, các nhà khoa học phát hiện khoảng 16 gen đóng vai trò nguyên nhân gây bệnh: *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCIJ*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN*, *FANCO*, *FANCP*, *FANCQ*. Trong đó, gen mã hóa protein FA-A nằm trên nhiễm sắc thể 16q24.3 xuất hiện ở 60-65% trường hợp. Gen mã hóa FA-C và FA-G là các phân nhóm phổ biến tiếp theo với tỉ lệ khoảng 10% mỗi loại. Gen *FANCB* nằm trên nhiễm sắc thể X, do đó khoảng 1% trường hợp Fanconi có liên kết giới tính, các gen khác nằm trên nhiễm sắc thể thường [45],[46]. Thiếu hụt sản phẩm protein của các gen này ảnh hưởng đến con đường Fanconi anemia (Fanconi anemia pathway) dẫn đến những bất thường về kiểu hình của tế bào Fanconi như là: tăng đứt gãy nhiễm sắc thể tự phát, nhạy cảm với các tác nhân liên kết chéo như là diepoxybutane và mitomycin C, làm giai đoạn G2 của chu kì tế bào kéo dài, nhạy cảm với oxygen, tăng quá trình chết theo chương trình của tế bào tủy qua trung gian Fas và tăng tốc độ làm ngắn của telomere [5],[47].

#### a. Đặc điểm lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của thiếu máu Fanconi gồm hai nhóm triệu chứng chính là thiếu hụt các tế bào máu và dị tật/bất thường hình thể. Đồng thời, bệnh nhân thiếu máu Fanconi thường tăng nguy cơ bị ung thư ác tính.

- Biểu hiện thiếu hụt các tế bào máu xảy ra sớm ngay sau khi sinh hoặc muộn hơn ở tuổi thành niên và trưởng thành. Tuổi bắt đầu biểu hiện huyết học được coi là tuổi phát hiện bệnh và thường từ 5-10 tuổi (trung vị 7 tuổi), có khi phát hiện bệnh ở tuổi 49. Lúc đầu chỉ là biểu hiện xuất huyết do giảm TC, sau đó biểu hiện suy tủy mới rõ dần như thiếu máu nặng, khó hồi phục bởi truyền máu, xuất huyết, sốt hay nhiễm khuẩn. Chảy máu nặng hoặc nhiễm trùng là nguyên

nhân tử vong của thiếu máu Fanconi. Thời gian sống trung bình của bệnh nhân là 24 năm [48].

- Các dị tật/bất thường hình thể đặc trưng có giá trị để chẩn đoán thiếu máu Fanconi, nhưng khoảng 1/3 trường hợp bệnh nhân không có dị tật/bất thường (bảng 1.2). Dị tật ở xương hay gặp nhất, đặc biệt ở chi trên như không có ngón cái, ngón cái thiếu sản hoặc ba đốt, không có hoặc giảm sản xương quay, bất thường bàn chân, trật khớp háng bẩm sinh, vẹo cột sống; bất thường da như tăng sắc tố da ở thân, cổ, các vùng nếp gấp; hoặc giảm sắc tố da là các đốm bạch tạng riêng rẽ hay kết hợp với các mảng sắc tố màu nâu (café au lait); lùn do thân ngắn (nội tiết tố tăng trưởng kém và suy tuyến giáp); giảm sản bộ phận sinh dục; chậm phát triển tâm thần; bộ mặt “Fanconi” gồm đầu bé, cằm và mặt nhỏ, mắt nhỏ, nếp gấp quạt ở mắt; có thể có dị dạng ở tai; lác mắt, sụp mi mắt, giạt nhãn cầu; câm điếc; dị tật tiêu hóa như không có hậu môn, hẹp tá tràng, rò khí-thực quản; dị tật thận-tiết niệu như thận móng ngựa; dị tật tim (Hình 1.1). Trẻ trai thường bị dị tật và biểu hiện huyết học sớm hơn trẻ gái [28].

- Trẻ bị thiếu máu Fanconi thường tăng nguy cơ bạch cầu cấp thể tủy (AML), rối loạn sinh tủy (MDS) và u đặc. Biểu hiện ác tính này cũng có thể là dấu hiệu khởi đầu để phát hiện thiếu máu Fanconi [29]. AML hay gặp là dòng tủy thể M4 (myelomonocyte) và dòng đơn nhân to M5 (monocytic) [42]. Bệnh nhân thiếu máu Fanconi với monosomy 7 hoặc trisomies/tetrasomies một phần của 3q được cho là có tiên lượng xấu dễ tiến triển thành AML [49]. Các u đặc thường xuất hiện ở bệnh nhân như carcinom tế bào vảy da ở đầu và cổ, lưỡi, thực quản, dạ dày, âm hộ; carcinom gan. Nhận thấy rằng ác tính thường xảy ra ở bệnh nhân không có dị tật/bất thường hình thể hoặc có biểu hiện STX muộn và sống kéo dài [50]. Ghép tế bào gốc tạo máu là biện pháp điều trị giảm sản tủy tốt cho thiếu máu Fanconi nhưng lại làm tăng nguy cơ u đặc hơn 4 lần [51].

**Bảng 1.2: Tần số những dị tật/bất thường hình thể của Fanconi [28]**

<b>STT</b>	<b>Bất thường</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
1	Xương	71
2	Sắc tố da (bớt màu café, tăng/giảm sắc tố da)	64
3	Tâm vóc ngắn	63
4	Mắt nhỏ	38
5	Thận và đường tiết niệu	34
6	Sinh dục nam	20
7	Chậm phát triển tâm thần	16
8	Tiêu hóa	14
9	Tim bẩm sinh	13
10	Tai	11
11	Hệ thống thần kinh trung ương	8
12	Không có bất thường	30



**Hình 1.1. Một số hình ảnh của bệnh nhân thiếu máu Fanconi [42]**  
 (A1-A3) miệng và cằm nhỏ. (B1) mảng giảm sắc tố da. (B2) vết sắc tố màu cà phê sữa. (B3) vẹo cột sống. (C1) thiếu sản ngón cái. (C2) ngón cái không xương và (C3) phim XQ của ngón cái không xương.

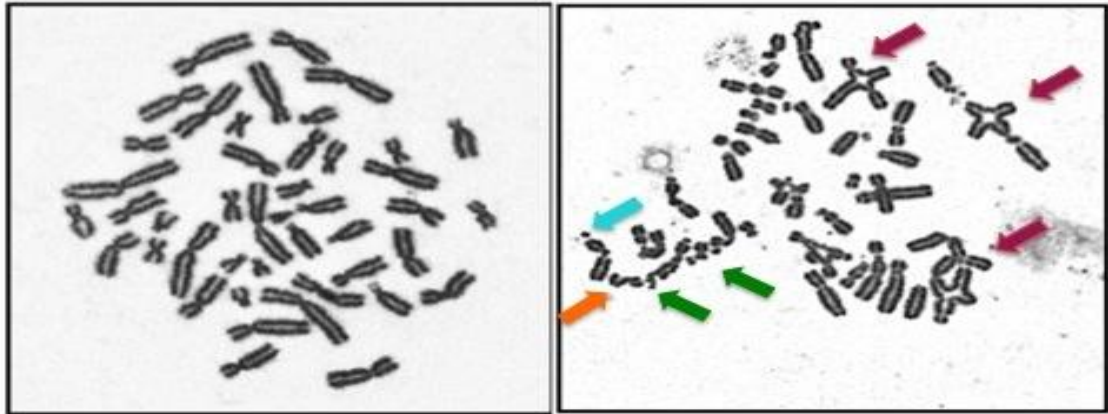
### **b. Xét nghiệm**

- Máu ngoại biên: Hồng cầu (HC), bạch cầu (BC) và tiểu cầu (TC) giảm, có thể giảm không đồng thời, thường TC giảm trước sau đó giảm BC và HC; Hb và HC lưới giảm, MCV tăng.

- Tủy xương: nghèo tế bào, nhiễm mỡ, các đảo tạo máu thưa thớt.

- Xét nghiệm nuôi cấy nhiễm sắc thể của nguyên bào sợi và tế bào lympho thấy tăng số lượng nhiễm sắc thể đứt gãy trong mỗi tế bào và tăng tỉ lệ tế bào bị

đứt gãy và biểu hiện đứt gãy tăng lên rõ rệt khi cho vào môi trường nuôi cấy các tác nhân gây đột biến (diepoxybutane hoặc mitomycin C) (Hình 1.2). Đây là một xét nghiệm có ý nghĩa chẩn đoán nhưng có thể âm tính ở một số thiếu máu Fanconi thể khảm, khi đó cần phân tích đứt gãy nhiễm sắc thể cho các nguyên bào sợi ở da [52].



**Hình 1.2: Hình ảnh test nhiễm sắc thể đồ máu ngoại vi [53]**

*Bên trái : bình thường Bên phải : tăng đứt gãy nhiễm sắc thể đặc hiệu của Fanconi*

- Phát hiện gen bệnh bằng kỹ thuật sinh học phân tử: phương pháp phát hiện gen đích (targeted capture) và giải trình tự gen (next generation sequencing)
- Xét nghiệm tế bào dưới dòng chảy (Flow cytometry study) để xác định tỷ lệ tế bào ngừng ở giai đoạn G2/M, phân biệt tế bào Fanconi với tế bào bình thường.

Hiện nay, so với những năm 1990 tiên lượng bệnh nhân Fanconi đã có nhiều tiến bộ hơn, chủ yếu nhờ vào các tiến bộ của ghép tế bào gốc tạo máu và khả năng phát hiện sớm các biến chứng ác tính của Fanconi [54].

### **1.3.1.2. Hội chứng Shwachman-Diamond**

Hội chứng Shwachman-Diamond (SDS) có đặc điểm di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, gặp ở tất cả các dân tộc và các chủng tộc trên thế giới. Gen đột biến *SBDS* (Shwachman-Bodian-Diamond syndrome) nằm trên nhiễm sắc thể số 7 ở vị trí 7q11 và chịu trách nhiệm biểu hiện nhiều hệ thống cơ quan nên bệnh nhân có kiểu hình nhiều tính trạng ở 90% trường hợp [55]. Cơ chế bệnh lý ribosome (ribosomopathies) trong đó liên quan cả quá trình lắp ráp ribosome



(ribosome assembly) và quá trình tạo RNA của ribosome (ribosomal RNA processing). Thiếu hụt protein SBDS liên quan đến sự nối của các tiểu đơn vị 40S và 60S để tạo thành 80S của ribosome trưởng thành, từ đó giảm tổng hợp ribosome dẫn đến giảm quần thể tế bào gốc tạo máu ở tủy. Biểu hiện suy tủy tụy của bệnh là do suy giảm sự phát triển tuyến nang do tổ chức tuyến tụy chủ yếu bị thay thế mỡ, còn suy tủy là do rối loạn chức năng tế bào tủy và vi môi trường tạo máu [56].

### **a. Đặc điểm lâm sàng**

Biểu hiện lâm sàng đặc trưng của hội chứng Shwachman-Diamond là suy tủy ngoại tiết, bất thường xương và giảm 3 dòng tế bào máu với các mức độ khác nhau. Bệnh hiếm khi được phát hiện ở tuổi trưởng thành, với tuổi chẩn đoán trung vị là 7,5 tuổi (0-35 tuổi), tuy nhiên có báo cáo muộn hơn là 18 tuổi.

- Suy tủy ngoại tiết: giảm hấp thu mỡ từ lúc sinh gây nên tiêu chảy, phân mỡ, kém hấp thu và chậm phát triển thể chất. Có khoảng 50% bệnh nhân vẫn còn bài tiết được ít enzym tụy.

- Khoảng 70% trường hợp gặp các bất thường ở xương kinh điển là lùn do trưởng thành xương; loạn sản sụn-hành xương (metaphyseal dysostosis) của xương háng gây dáng đi không bình thường, các xương sườn vồng lên hoặc ngắn, loạn dưỡng ngực, ngón cái chẻ đôi [12].

- Giảm bạch cầu trung tính (BCTT) gây ra nhiễm khuẩn tái diễn và nhiễm nấm thứ phát. Thiếu máu xảy ra ở hơn một phần ba bệnh nhân và đòi hỏi cần truyền máu, còn xuất huyết do TC giảm xuất hiện ở dưới một phần ba trường hợp [12],[29],[39].

### **b. Xét nghiệm**

- Giảm đơn độc BCTT hoặc giảm cả 3 dòng tế bào máu có thể là hình ảnh nổi bật. Giảm BCTT là biểu hiện thường gặp, xuất hiện ngay cả trước khi chẩn đoán hội chứng Shwachman-Diamond, có thể là mạn tính, chu kỳ hay ngắt quãng và rất sớm từ giai đoạn đầu của cuộc đời. Sự giảm các tế bào máu khác cũng như kích thước HC to được nhận thấy và nhiều bệnh nhân tiến triển thành thiếu máu bất sản, có thể ở mức độ nặng.

- Sinh thiết và chọc hút tủy xương cho thấy giảm sản tủy, ngừng trưởng thành tủy và thâm nhiễm mỡ các mức độ khác nhau.

- Sự thay thế mỡ ở tổ chức tủy có thể thấy qua siêu âm, chụp cắt lớp vi tính hay cộng hưởng từ. Giảm hấp thu mỡ có thể khẳng định qua thăm dò cân bằng mỡ trong phân 72h. Nghiên cứu cho thấy chức năng bài tiết enzym bị suy giảm nhưng chức năng mật vẫn được đảm bảo. Nồng độ trypsinogen, lipase và isoamylase huyết thanh bị giảm.

- Phân tích đột biến gen *SBDS* giúp xác định chẩn đoán. Tuy nhiên, 10% trường hợp không phát hiện được đột biến gen *SBDS*, do đó có thể có đột biến gen khác còn chưa được biết [57],[58].

Bệnh nhân hội chứng Shwachman-Diamond thường chuyển dạng MDS hay AML, ít khi có khối u đặc giống như thiếu máu Fanconi. Ghép tế bào gốc tạo máu là biện pháp điều trị có hiệu quả nhưng đòi hỏi cần có người cho phù hợp [12],[59].

### **1.3.1.3. Loạn sản sừng bẩm sinh**

Loạn sản sừng bẩm sinh (Dyskeratosis congenital - DC) là một rối loạn di truyền hiếm gặp của hệ thống huyết học và dưới niêm mạc (mucocutaneous) kết hợp với các bất thường cơ thể. Khoảng 85% bệnh nhân là giới nam phù hợp với đặc điểm di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X, còn lại 15% là di truyền trội hoặc lặn nhiễm sắc thể thường. Hiện nay, đã phát hiện 8 gen có vai trò gây bệnh: *DKC1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *NOLA3*, *NOLA2*, *TCAB1*, *CTCI* [60],[61].

STX ở bệnh nhân loạn sản sừng bẩm sinh vừa do cơ chế thiếu hụt tổng hợp ribosome, vừa do cơ chế làm ngắn telomere gây hệ gen không ổn định. Đột biến gen *DKC1* → thiếu hụt dyskerin là protein có liên quan đến quá trình pseudouridylation ( $\psi$ ) của RNA ribosome, từ đó giảm tổng hợp ribosome dẫn đến giảm quần thể tế bào gốc tạo máu ở tủy [56],[62]. Đồng thời, sự tăng tốc độ làm ngắn telomere dẫn đến mất hoặc rối loạn chức năng tế bào cũng giải thích cơ chế bệnh sinh của loạn sản sừng bẩm sinh. Các telomere là các cấu trúc ở phần cuối các nhiễm sắc thể, giúp bảo vệ chúng khỏi bị phá hủy. Telomerase là men cần thiết cho sự sao chép DNA ở các telomere duy trì độ dài. Ở bệnh nhân loạn

sản sừng bẩm sinh, đột biến gen mã hóa tổng hợp telomerase đã dẫn đến thiếu hụt telomerase, làm chiều dài telomere ngắn, dẫn đến giới hạn khả năng tăng sinh của tế bào gốc tạo máu gây STX. Telomere rút ngắn còn gây ra một loạt đặc điểm lâm sàng trên một phổ kiểu hình bao gồm không chỉ STX mà còn gồm các triệu chứng đa hệ như các bất thường da, niêm mạc, xơ phổi, xơ gan và khuynh hướng ác tính [61],[63].

#### **a. Đặc điểm lâm sàng**

Loạn sản sừng bẩm sinh đã được chứng minh là bệnh có tính đa dạng về tuổi khởi phát, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng, ngay cả có cùng đột biến gen. Tuổi được chẩn đoán trung vị là khoảng 15. Đặc điểm lâm sàng như sau:

- Tam chứng chẩn đoán: (1) mảng sắc tố da hình mắt lưới (lacey reticulated pigmentation) phân trên cơ thể như ở mặt, cổ, vai; (2) loạn dưỡng móng (dysplastic nails) và (3) bạch sản ở niêm mạc (leukoplakia) (Hình 1.3).

- Giảm toàn bộ tế bào máu ngoại vi, với giảm sản tủy nặng xảy ra ở 50% trường hợp, thường xuất hiện ở 10 năm thứ hai của cuộc đời.

- Dễ có nguy cơ cao bị AML, MDS và ung thư biểu mô đầu cổ và thực quản, ung thư tế bào vảy của lưỡi, ung thư đại tràng và hậu môn. Các biểu hiện lâm sàng trên có xu thế tiến triển khi bệnh nhân càng lớn tuổi hơn [64].



**Hình 1.3: Hình ảnh tam chứng lâm sàng của loạn sản sừng bẩm sinh [56]**

**Trái:** loạn dưỡng móng (dysplastic nails) tay và chân. **Giữa:** mảng sắc tố da hình mắt lưới.

**Phải:** bạch sản ở niêm mạc (leukoplakia) miệng, lưỡi.

### ***b. Xét nghiệm***

- Máu ngoại vi: giảm TC, HC hoặc cả hai, tiếp theo giảm toàn bộ tế bào máu tiến triển mạnh do STX. HC thường to và HbF có thể tăng lúc đầu.

- Đo chiều dài telomere của BC bằng dòng chảy tế bào flow cytometry với kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) thấy telomere ngắn hơn so với cùng tuổi. Xét nghiệm này tương đương với test tìm tăng đứt gãy nhiễm sắc thể trong Fanconi.

- Di truyền phân tử tìm được các đột biến gen đặc trưng cho loạn sản sừng bầm sinh [61].

Các nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân loạn sản sừng bầm sinh là do STX (60-70%), biến chứng phổi (10-15%) và bệnh ác tính đặc biệt là MDS và AML (10%). Điều trị bằng ghép tế bào gốc tạo máu dị gen đồng loài có hiệu quả [60],[64].

### **1.3.2. Một số hội chứng suy tủy xương toàn bộ mắc phải**

#### ***1.3.2.1. Bất sản tủy do thuốc:***

Chloramphenicol là một nitrobenzen được sử dụng nhiều vào những năm 50-60 của thế kỷ trước. Nguy cơ STX ở người điều trị chloramphenicol là 1/200000 dân, cao hơn 10-50 lần ở người bình thường [65].

Thuốc chống sốt rét: quinacrin (atbrine) được dùng ở chiến trường Nam Thái Bình Dương và châu Á từ năm 1943-1944 cho thấy tỷ lệ mắc bệnh của binh lính Mỹ tại vùng này rất cao: 7-28 người/10<sup>6</sup> dân/năm [66].

Thuốc chống viêm không steroid: phenylbutazone thường gây giảm một dòng hơn là toàn bộ, ở Anh tần suất là 1-6/10<sup>6</sup> bệnh nhân dùng thuốc. Một nghiên cứu khác cho thấy nguy cơ cao gây STX của indomethacin 10,1/10<sup>6</sup> người dùng thuốc; diclofenac 6,8/10<sup>6</sup> người dùng thuốc [67],[68].

Thuốc chống ung thư (busulfan, cyclophosphamid, vincristin, 6 mercaptopurin, methotrexat...) gây STX cấp tính, có thể tiên lượng trước, phụ thuộc liều, thời gian điều trị và khả năng hồi phục các tế bào gốc tạo máu [69].

Một số thuốc chống co giật, điều trị kháng giáp trạng, muối vàng ... cũng gây STX [70],[71],[72].

### ***1.3.2.2. Bất sản tủy do hóa chất***

Benzen là chất có liên quan đến STX rõ nét nhất. Ở Trung Quốc, tỷ lệ STX của công nhân trong ngành đóng giấy là ngành mà benzen được sử dụng rộng rãi, cao gấp 6 lần so với cả nước [73].

Thuốc trừ sâu DDT cũng liên quan tới STX. Một số chất diệt côn trùng hữu cơ khác cũng gây STX in vitro [74].

TNT là một chất nổ trong chiến tranh, một số công nhân tải đạn chiến tranh thế giới lần I và II bị nhiễm TNT qua da và hô hấp đã chết vì STX [13].

### ***1.3.2.3. Bất sản tủy do phóng xạ***

Nhiễm xạ liên tục với liều lượng lớn là nguyên nhân gây nên STX. Tia phóng xạ khi xuyên qua cơ thể tạo ra các gốc tự do trong tế bào như peroxydase và làm DNA bị phá hủy. Giảm ba dòng tế bào máu thường xảy ra 2-4 tuần sau chiếu xạ do tổn thương tế bào gốc tạo máu, tuy nhiên tủy có khả năng phục hồi tốt sau ngừng tiếp xúc [13].

### ***1.3.2.4. Bất sản tủy do virus***

STX có thể xảy ra sau đợt cấp của viêm gan virus A, B, C, non-A, non-B, non-C khoảng 2-3 tháng. Chức năng gan nên được kiểm tra nhằm phát hiện viêm gan trước đó (xảy ra ở 2-5% trường hợp STX). Tuy nhiên, với STX sau viêm gan xét nghiệm huyết thanh học thường là âm tính với hầu hết các virus viêm gan. STX sau viêm gan liên quan đến thay đổi tính phản ứng miễn dịch cơ thể, bao gồm giảm số lượng lympho T và nồng độ Ig. Trên thực nghiệm, virus viêm gan có thể gây hoạt hóa tế bào Tc và Th để giải phóng các cytokin có tác dụng ức chế quá trình tạo máu ở tủy xương. Phần lớn bệnh nhân là nam và 90% tử vong trong vòng 1 năm sau khi chẩn đoán. STX do viêm gan thường được dự định ghép tế bào gốc tạo máu sớm, viêm gan thường gây tắc tĩnh mạch gan nên có thể gây biến chứng tử vong sau ghép [76].

Epstein-Barr Virus (EBV) thuộc họ Herpesviridae là virus có DNA, kích thước lớn. Nhiễm EBV cấp gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân, các tế bào T độc được hoạt hóa và ức chế tạo máu. Baransski (1988) bằng kỹ thuật miễn dịch và

sinh học phân tử đã chứng minh EBV có mặt trong tế bào tủy của 6 bệnh nhân STX. Tế bào hệ tạo máu có lẽ là tế bào đích của EBV [77].

Cytomegalovirus (CMV) là loại virus thường gặp giống như EBV. Thái ghép sau ghép tế bào gốc tạo máu được coi là có liên quan đến nhiễm CMV. CMV xâm nhập vào các nguyên bào sợi của các mô trong cơ thể trong đó có tế bào tủy xương, đây là cơ chế chính gây STX của CMV. Cũng như EBV, CMV làm thay đổi tỷ lệ tế bào Th/Tc và làm ảnh hưởng chức năng của lympho T [39].

Virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV-Human immunodeficiency virus) thuộc họ Retrovirus có thể gây STX. Bằng thực nghiệm, các tác giả đã chứng minh rằng tế bào lympho T tiêu diệt các tế bào có nguồn gốc từ BFU-E và gây STX. Ngoài ra, STX có thể là do ức chế của virus hoặc có thể do sử dụng nhiều loại thuốc ngăn chặn sự nhân đôi của virus này [78].

#### ***1.3.2.5. Đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm***

Đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-PNH) là một bệnh tan máu mắc phải do màng HC nhạy với bổ thể. Bệnh xếp vào tan máu nhưng người ta tìm thấy những tổn thương ở TBG và biểu hiện STX xuất hiện ở 5-10% bệnh nhân. Một số tác giả lại cho rằng đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm là tiền triển của STX. Cơ sở bệnh sinh là tổn thương màng TBG do khiếm khuyết gen tổng hợp enzym xúc tác gắn các glucoprotein với phosphatidyl inositol lên bề mặt của TBG, làm thiếu hụt phosphatidyl inositol-glucoprotein như CD55, CD59 trên bề mặt tế bào, do đó không bảo vệ tế bào trước sự tấn công của bổ thể dẫn tới dễ bị hoạt hóa bởi bổ thể gây vỡ tế bào, ảnh hưởng đến sự phát triển và tăng sinh tế bào, cuối cùng dẫn đến STX [79]. Phân tích thiếu hụt CD55, CD59 bằng flow cytometry có độ nhạy cao có thể phát hiện được thiếu hụt nhỏ (small PNH) ở 50% trường hợp STX.

#### ***1.3.2.6. Một số nguyên nhân khác***

Do bệnh ác tính cơ quan tạo máu tại tủy như tiền bạch cầu cấp. Khoảng 1-2% bệnh nhân bạch cầu cấp có giai đoạn giảm ba dòng tế bào máu với giảm sản tủy, xuất hiện trước khi có biểu hiện bạch cầu cấp rõ ràng thường 1-9 tháng sau đó [80].

Rối loạn sinh tủy thể giảm sản (hypoplastic Myelodysplastic Syndrome-hMDS) chiếm 10-20% trong số bệnh nhân MDS nói chung. Mặc dù hMDS có biểu hiện lâm sàng và thiên hướng chuyển bạch cầu cấp tương tự như các thể MDS có tế bào tủy bình thường hoặc tăng sinh, nhưng vẫn được coi là một thực thể lâm sàng sinh bệnh học khác biệt. Đặc điểm tủy của hMDS có rối loạn sinh BC hạt hoặc mẫu TC, tăng HC lưới, có vị trí bất thường của các tế bào tiền thân tủy (abnormally localized immature myeloid precursor cells-ALIP) và tăng các tế bào non trong tủy [81]. Bất thường di truyền tế bào thường xảy ra trên bệnh nhân MDS, do đó những bệnh nhân giảm sản tủy được phát hiện monosomy 7 hoặc 5q- cần được cân nhắc xem xét nguyên nhân này [39].

STX ở người có tuyến giáp to, sau khi cắt bướu giáp thì hết suy tủy. Thiếu máu bất sản xảy ra ở bệnh nhân xơ cứng bì, có xơ hóa tổ chức da và trên các mô, cùng với tăng BC ưa acid,  $\gamma$  globulin và máu lắng. Đôi khi STX xảy ra ở bệnh nhân giảm globulin miễn dịch hoặc những bệnh nhân u tuyến ức, cường tuyến ức hoặc ung thư tuyến ức [43].

#### ***1.3.2.7. Suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân***

Suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân (STXCRNN) chiếm đa số các trường hợp STXMP (70-80%) [7],[39]. Ở Việt Nam, theo Đào Văn Chinh (1985) tỉ lệ STXCRNN là 88,8% [14], tại trung tâm Huyết học thành phố Hồ Chí Minh là 86,7% (1993). Theo Nguyễn Thị Minh An (1994) tại viện Huyết học-Truyền máu Trung ương có 97,5% STXCRNN [10]. Suy chưa rõ nguyên nhân nhưng cơ chế bệnh sinh chủ yếu là sự ức chế tạo máu do cơ chế đáp ứng miễn dịch là một trong những giả thuyết bệnh sinh đặt ra với STXMP nói chung sẽ được trình bày ở phần 1.4.

### **1.4. Cơ chế bệnh sinh của suy tủy xương mắc phải**

Ba giả thuyết chính gây STX đã được đưa ra là: (1) Suy giảm tế bào gốc tạo máu; (2) Thay đổi vi môi trường sinh máu; (3) Cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào. Các cơ chế trên có thể đơn độc hay phối hợp gây STX, ngay cả khi

trên cùng một căn nguyên gây bệnh. Một số yếu tố di truyền gần đây được cho là những yếu tố liên quan đến cơ chế bệnh sinh của STXMP. Ngoài ra, vấn đề chuyển biến cụm tế bào tiền triển thành ác tính của STX cũng được quan tâm nghiên cứu. Bệnh sinh của STXMP trở lên phức tạp hơn do có mối liên hệ sinh lý bệnh học với cả STXDT, MDS, bạch cầu cấp và bệnh tự miễn.

#### **1.4.1. Bất thường về số lượng và chất lượng của tế bào gốc tạo máu**

Sự thành công của ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu trong việc khôi phục sự tạo máu ở bệnh nhân STX chứng tỏ có sự thiếu hụt các tế bào tạo máu. Số lượng TBG chỉ chiếm 0,01-0,05% tế bào tủy xương và có rất ít ở máu ngoại vi. STX đặc trưng bởi sự thiếu hụt cả về số lượng và chất lượng của các TBG tạo máu. Khi nuôi cấy, số lượng TBG của bệnh nhân STX là 1/8260-1/30898, trong khi ở người bình thường là 1/341-1/6200. Sự tổn thương TBG do virus, độc tố, hóa chất, chiếu xạ dẫn tới giảm số lượng TBG hoặc đột biến tạo các dòng kém phát triển. Như vậy, các tác nhân này gây tổn thương trực tiếp TBG, phá hủy DNA và gây chết tế bào, trên cả các TBG đang tăng sinh và nghỉ ngơi [84],[85],[86].

#### **1.4.2. Bất thường vi môi trường tủy xương và các yếu tố tăng trưởng**

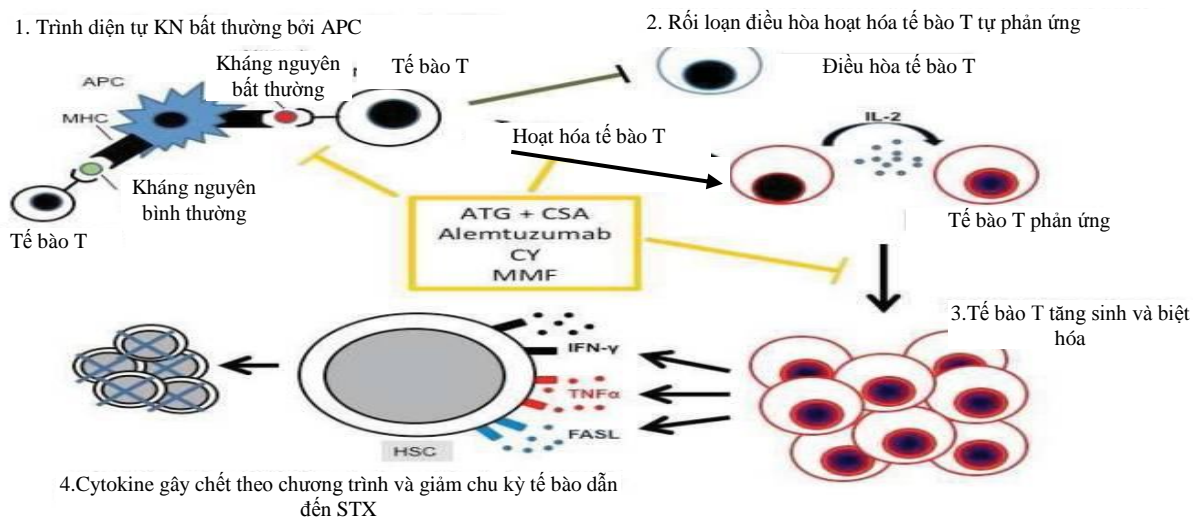
Vi môi trường tủy xương được xem như là “đất” còn TBG là “hạt giống”, nhiều tác giả cho rằng STX là do tổn thương của “đất” nhiều hơn là của “hạt giống”. Một thực nghiệm trên chuột cho thấy sau khi chiếu tia phóng xạ, chuột bị thiếu máu, không hồi phục khi truyền TBG tạo máu mà chỉ hồi phục sau khi ghép lách, điều này chứng tỏ có sự thiếu hụt vi môi trường tủy xương. Tổ chức đệm tạo ra vi môi trường tạo máu bao gồm toàn bộ các tế bào và chất gian bào cần thiết cho sự tạo máu. Các tế bào mỡ ngoài chức năng kiểm soát cơ học thể tích khoang tạo máu, còn có vai trò chuyển hóa, cảm ứng, hòa tan các yếu tố kích thích tạo máu. Các tế bào lưới ngoài vai trò tạo thành hệ thống lưới bảo vệ các TBG tránh những tổn thương độc tế bào còn có vai trò điều hòa sinh máu nhờ những thụ thể cho yếu tố phát triển liên quan đến hệ thần kinh. Các đại thực bào ngoài chức năng thực bào còn tham gia cùng với các tế bào bạch cầu lympho tiết ra các cytokin điều hòa tạo máu của tủy xương. Ngoài ra, các cytokin là yếu



tổ tăng trưởng kích thích tạo máu (IL-3, GM-CSF, G-CSF, EPO, TPO...) do các tế bào liên kết của mô đệm tiết ra đóng vai trò quan trọng vào quá trình tăng sinh và biệt hóa TBG, điều hòa sinh máu [86],[87],[88].

### 1.4.3. Rối loạn đáp ứng miễn dịch

Năm 1970, Mathé G là người đầu tiên đưa ra giả thuyết về miễn dịch trong STX sau khi quan sát thấy sự tự cải thiện chức năng tủy xương sau ghép TBG không hòa hợp thất bại, tác giả cho rằng những bệnh nhân này có huyết thanh kháng tế bào lympho. Một số bệnh nhân khác cũng thấy chức năng sinh máu của tủy xương phục hồi sau khi điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Đó chính là cơ sở để hình thành giả thuyết về miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh của STX, được thể hiện một phần qua hình 1.4:



**Hình 1.4: Đáp ứng miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh của suy tủy mắc phải [89]**

STXMP là kết quả từ sự hoạt hóa bất thường của một hay nhiều clone tế bào T tự phản ứng do sự bất thường của các kháng nguyên được trình diện bởi phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (MHC-Major Histocompatibility Complex) trên bề mặt của tế bào trình diện kháng nguyên (APC-Antigen presenting cell). Các kháng nguyên bất thường này được kích động bởi virus, hóa chất hoặc đột biến gen dẫn đến hoạt hóa không thích hợp các tế bào T độc (Tc-Cytotoxic T cells hay TCD8) là tế bào đáp ứng kháng nguyên đặc hiệu và giảm hoạt động của tế bào T điều hòa (Th-Helper T cells hay TCD4) là tế bào giúp ngăn ngừa tự miễn dịch. Các tế bào Tc hoạt hóa kích thích tiết IL2 có tác dụng biệt hóa thành tế bào

T phản ứng và T nhớ. Từ đó, sản xuất ra các cytokine bao gồm FAS ligant,  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ , có tác dụng: 1) gây ra chết theo chương trình của các TBGTM; 2) biến đổi gen điều hòa và giảm tổng hợp protein ngăn ngừa chu kì tế bào của TBG, cuối cùng dẫn đến STX. Điều trị thuốc ức chế miễn dịch bằng cách ức chế sự đáp ứng ở một vài điểm trong con đường này đã giúp loại bỏ các tế bào Tc tiêu diệt TBG (hình 1.4). Ngoài ra, còn có hai cơ chế khác là: 3) Cùng với sự kích hoạt gia tăng tế bào Tc hoạt hóa, còn có sự gia tăng tế bào diệt tự nhiên NK (Natural killer cell) gây độc trực tiếp, phá hủy các TBG. 4) Cơ chế phản ứng độc tế bào qua trung gian kháng thể ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), với sự tham gia của đại thực bào, Th, kháng thể dịch thể của lympho B, tế bào NK...[86],[87].

Quá trình đáp ứng miễn dịch này có lẽ là quan trọng nhất trong ba giả thuyết cơ chế bệnh sinh của STXMP. Chính cơ chế bệnh sinh này là cơ sở cho việc điều trị STX bằng ghép TBG tạo máu và thuốc ức chế miễn dịch.

#### **1.4.4. Vai trò của yếu tố di truyền đối với cơ chế bệnh sinh của STX mắc phải**

Tại sao cùng tiếp xúc với một số thuốc thông thường hay với các tác nhân virus thường gặp thì chỉ có một số ít người bị đáp ứng miễn dịch gây STX?. Người ta nhận thấy một số phức hợp hòa hợp mô chủ yếu đặc hiệu cao hơn ở các bệnh nhân STX. Kháng nguyên HLA-DR2 ở bệnh nhân người lớn và kháng nguyên HLA-B14 ở bệnh nhi cao hơn gần gấp đôi so với người bình thường. Ở một số bệnh nhân, halotype DRB\*1501 lớp II đặc hiệu kết hợp chặt chẽ với việc đáp ứng và phụ thuộc thuốc Cyclosporine A. Tương tự cũng thấy đột biến mất đoạn gen *GSTT1* thường gặp hơn ở các bệnh nhân STX [89].

Loạn sản sừng bẩm sinh là một hội chứng STXDT trong đó đột biến gen mã hóa tổng hợp telomerase (*TERC*, *TERT*, *DKC1*, *TINF2*) đã dẫn đến sự tăng tốc độ làm ngắn telomere gây mất hoặc rối loạn chức năng TBG làm cho phát triển suy tủy là cơ chế bệnh sinh của bệnh [63]. Nhận thấy các TBG của các bệnh nhân STXMP cũng có telomere ngắn so với tuổi, điều này gợi ý rằng tốc độ ngắn của telomere cũng liên quan đến cơ chế bệnh sinh của cả STXMP [43].

Chiều dài telomere ngắn đã làm tăng tính miễn dịch hay chấn thương khác và làm cho khả năng tăng sinh TBG bị suy giảm.

Shwachman-Diamond cũng là một hội chứng STXDT do đột biến gen *SBDS* nằm trên nhiễm sắc thể số 7, hầu như tất cả trẻ em với hình thức của STXDT này là các phức hợp dị hợp tử đối với các đột biến gen *SBDS*, và các BC của bệnh nhân này có telomere rất ngắn [55], nhưng một số ít bệnh nhân STXMP người lớn cũng có các đột biến dị hợp tử gen *SBDS* [90].

Qua đó, có thể suy ra rằng có sự liên quan giữa đặc điểm di truyền học, đáp ứng miễn dịch và tác nhân môi trường trong cơ chế bệnh sinh của STX.

#### **1.4.5. Vấn đề chuyển biến cụm tế bào clone và suy tủy xương**

Một vấn đề đang tranh cãi hiện nay là tầm quan trọng về mặt sinh học gắn liền với STXMP là tỉ lệ cao của sự sinh máu cụm tế bào, đặc biệt là đại huyết sắc tố niệu kích phát ban đêm (PNH), hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS) và bạch cầu cấp thể tủy (AML); đôi khi cả ba biến thể này xuất hiện trên cùng một bệnh nhân. Về khía cạnh lâm sàng, STX có thể đồng tồn tại hay chuyển biến thành những bệnh huyết học khác này. Khoảng 10-20% bệnh nhân STXMP còn sống sót sẽ phát triển một bệnh clone trong vòng 10 năm kể từ khi được chẩn đoán bệnh. Trước khi sử dụng rộng rãi thuốc ức chế miễn dịch, 5% bệnh nhân STX đã tiến triển thành sinh máu cụm tế bào, do đó gợi ý rằng tăng tỉ lệ PNH và MDS sau điều trị thuốc ức chế miễn dịch không phải là nguyên nhân trực tiếp do thuốc. Hơn nữa, điều trị ức chế miễn dịch làm tăng thời gian sống, do đó có thêm thời gian để những cụm tế bào bệnh lý ẩn sẽ phát triển và mở rộng. Ngoài ra, một giả thiết có vẻ hợp lý là sự tăng tốc độ ngắn của telomere liên quan với STXMP được đề cập ở phần trên, cũng là nền tảng cho việc tăng nguy cơ chuyển thành MDS hay AML ở các bệnh nhân STX [86].

Đại huyết sắc tố niệu kích phát ban đêm là hậu quả của sự mở rộng TBG bất thường do ẩn chứa đột biến của gen *PIGA* (phosphatidylinositol glycan class A) liên quan nhiễm sắc thể X. Bệnh nhân STX đã bộc lộ sự mở rộng cụm tế bào đột biến và tiến triển lâm sàng thành đại huyết sắc tố niệu kích phát ban đêm.

MDS thường liên quan đến bất thường phân bào điển hình không đồng nhất của nhiễm sắc thể số 5, 6, 7, 8 và 13. Trong đó, monosomy 7 hay trisomy 8 và 5q- là đặc trưng nhất. Sự bất thường di truyền này có thể xuất hiện ở 12% bệnh nhân STX lúc được chẩn đoán. Ngoài ra, hiện nay người ta còn phát hiện thêm các thiếu hụt gen khác ở tế bào sinh dưỡng thường xảy ra trên bệnh nhân MDS như đột biến gen *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *DMNT3A*, *RUNX1*, *NRAS*, *KRAS*, *TP53*. Do đó, việc phát hiện những đột biến này góp phần phát hiện chuyển biến MDS của bệnh nhi STX. Ngày nay, người ta có thể sử dụng xét nghiệm karyotype hoặc kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescent insitu hybridization-FISH) phát hiện bất thường di truyền tế bào tủy của MDS khi theo dõi lâu dài bệnh nhi STX. Ngoài ra, xét nghiệm hóa mô miễn dịch phát hiện thấy tăng CD34 và P53 của tế bào tủy là một dấu hiệu mới góp phần phát hiện chuyển biến bệnh này [82],[83].

### **1.5. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm của suy tủy xương toàn bộ mắc phải**

**1.5.1. Triệu chứng lâm sàng:** Các triệu chứng do giảm toàn bộ tế bào máu là:

+ Thiếu máu: mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, da xanh, niêm mạc nhợt, nhịp tim nhanh, hồi hộp đánh trống ngực, thiếu máu nặng gây khó thở, suy tim. Thiếu máu xảy ra từ từ, tăng dần, khó hồi phục bằng truyền máu và phụ thuộc truyền máu. Mức độ thiếu máu nặng hơn mức độ xuất huyết nếu có.

+ Xuất huyết do giảm TC: vị trí có thể ở da, niêm mạc (mũi, chân răng...), tiết niệu (tiểu máu), tiêu hóa (nôn máu, ỉa máu), xuất huyết não...

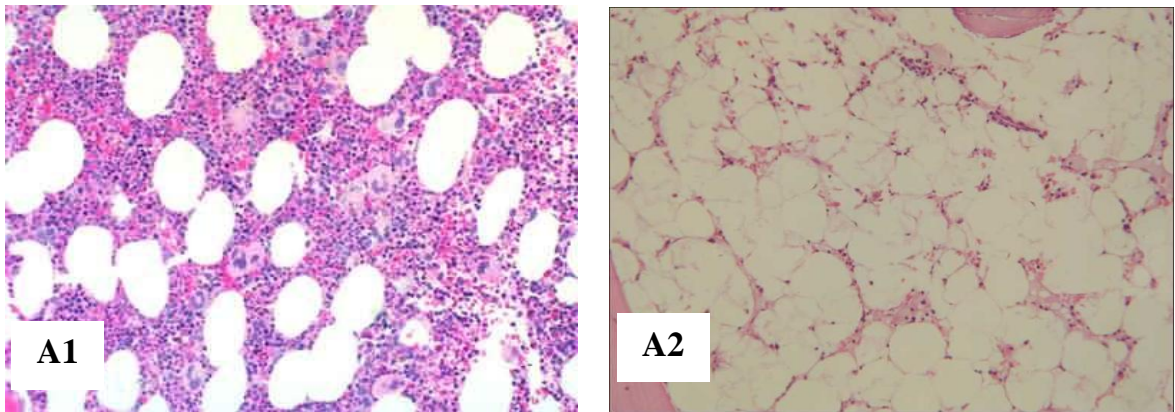
+ Nhiễm trùng do giảm BCTT: thường nhiễm vi khuẩn, virus và nấm.

- Có thể thấy các triệu chứng của căn nguyên gây STX, ví dụ như hồng ban trên da do nhiễm EBV, triệu chứng suy gan do viêm gan..., khai thác được tiền sử dùng thuốc, tiếp xúc hóa chất, tia xạ, nhiễm trùng hoặc không phát hiện được bất cứ biểu hiện hoặc tiền sử gì gợi ý căn nguyên đối với STXCRNN.

- Không có dị dạng cơ thể/dị tật bẩm sinh và không có tiền sử gia đình có anh chị em ruột bị STX.

### 1.5.2. Xét nghiệm

- **Máu ngoại vi:** Máu ngoại vi bị giảm ít nhất 2/3 dòng tế bào theo tiêu chuẩn sau: Hb < 100 g/l, BCTT < 1,5 G/l với trẻ > 1 tuổi hoặc BCTT < 1 G/l với trẻ ≤ 1 tuổi, TC < 50 G/l [39],[91]. Ngoài ra, còn thấy thiếu máu HC bình sắc, kích thước bình thường, HC lưới giảm, không có tế bào bất thường ở máu.
- **Tủy đỏ:** Số lượng tế bào tủy giảm, không có hoặc có rất ít các dòng tế bào như dòng BC hạt, nguyên HC, nguyên mẫu TC. Hình thái tế bào không có biến đổi đặc biệt.
- **Sinh thiết tủy:** Tủy nghèo hoặc không có tế bào nguồn sinh máu. Tổ chức tạo máu bị tổ chức mỡ lấn át (hình 1.5).



**Hình 1.5: Tiêu bản sinh thiết tủy xương [13]**

**Hình A1: Người bình thường**

**Hình A2: Bệnh nhân suy tủy xương**

- **Một số xét nghiệm tìm nguyên nhân suy tủy xương**

- Test đứt gãy nhiễm sắc thể để loại trừ thiếu máu Fanconi.
- Flow cytometry (CD55, CD59) để loại trừ PNH hoặc theo dõi đánh giá chuyển biến cụm tế bào clone của STX thành PNH.
- Phân tích di truyền học của tế bào tủy xương và kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) phát hiện monosomy 7 loại trừ MDS hoặc để theo dõi đánh giá chuyển biến cụm tế bào clone của STX thành MDS.
- Xét nghiệm chức năng gan để tìm nguyên nhân viêm gan
- Xét nghiệm chức năng thận để tìm nguyên nhân bệnh thận, suy thận.
- Virus: viêm gan A, B và C, EBV, CMV, Parvo virus B19, HIV...

- Xét nghiệm đánh giá các bệnh tự miễn: kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng DNA, bổ thể C3, C4, nghiệm pháp Coombs.

- CD3, CD4 và CD8, tỉ lệ CD4/CD8 để đánh giá sự thay đổi của các quần thể Tc và Th do nguyên nhân đáp ứng miễn dịch của bệnh.

### **1.5.3. Phân loại mức độ nặng suy tủy xương**

Theo tiêu chuẩn Camitta (1975) [91] được bổ sung bởi Bacigalupo (1988) [93] và Ủy ban tiêu chuẩn huyết học Anh (BCSH-British Committee for Standards in Haematology) [39], đánh giá mức độ nặng của STX dựa vào xét nghiệm tủy xương và máu ngoại vi như sau:

- STX nặng: mật độ tế bào tủy xương < 25% hoặc từ 25-50% nhưng < 30% tế bào tạo máu còn lại. Máu ngoại vi có ít nhất 2/3 tiêu chuẩn sau: BCTT < 0,5 G/l, TC < 20 G/l, HC lưới < 20 G/l.

- STX rất nặng: tiêu chuẩn như STX nặng nhưng BCTT < 0,2 G/l.

- STX không nặng: không đủ tiêu chuẩn của STX nặng hoặc rất nặng kể trên, có thể phụ thuộc truyền máu hoặc không phụ thuộc truyền máu.

## **1.6. Điều trị suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân**

Điều trị STXCRNN bao gồm điều trị hỗ trợ và điều trị đặc hiệu:

### **1.6.1. Điều trị hỗ trợ:**

- Truyền khối HC để duy trì lượng Hb > 80 g/l.

- Chỉ định truyền khối TC khi TC < 10 G/l với bệnh nhi không sốt, và khi TC < 20 G/l nếu có sốt.

- Truyền BC hạt chiếu xạ có thể được xem xét chỉ định ở những bệnh nhi nhiễm trùng giảm BC hạt đe dọa cuộc sống.

Lưu ý: Không nên truyền máu toàn phần mà chỉ truyền thành phần bệnh nhi thiếu như khối HC, khối TC hay BC hạt. Trong trường hợp có điều kiện ghép TBG, để tránh mảnh ghép chống vật chủ (GVHD) không nên truyền máu của người cho là cha mẹ, anh em hay người có quan hệ họ hàng với bệnh nhi và tất cả các chế phẩm máu trên đều phải được lọc BC.

- Truyền máu lặp đi lặp lại sẽ dẫn đến tình trạng quá tải sắt, cần phải thải sắt khi ferritin huyết thanh cao > 1000 ng/ml. Thuốc thải sắt deferiprone nên tránh vì nguy cơ mất BC hạt, nên dùng desferrioxamine hoặc deferasirox.

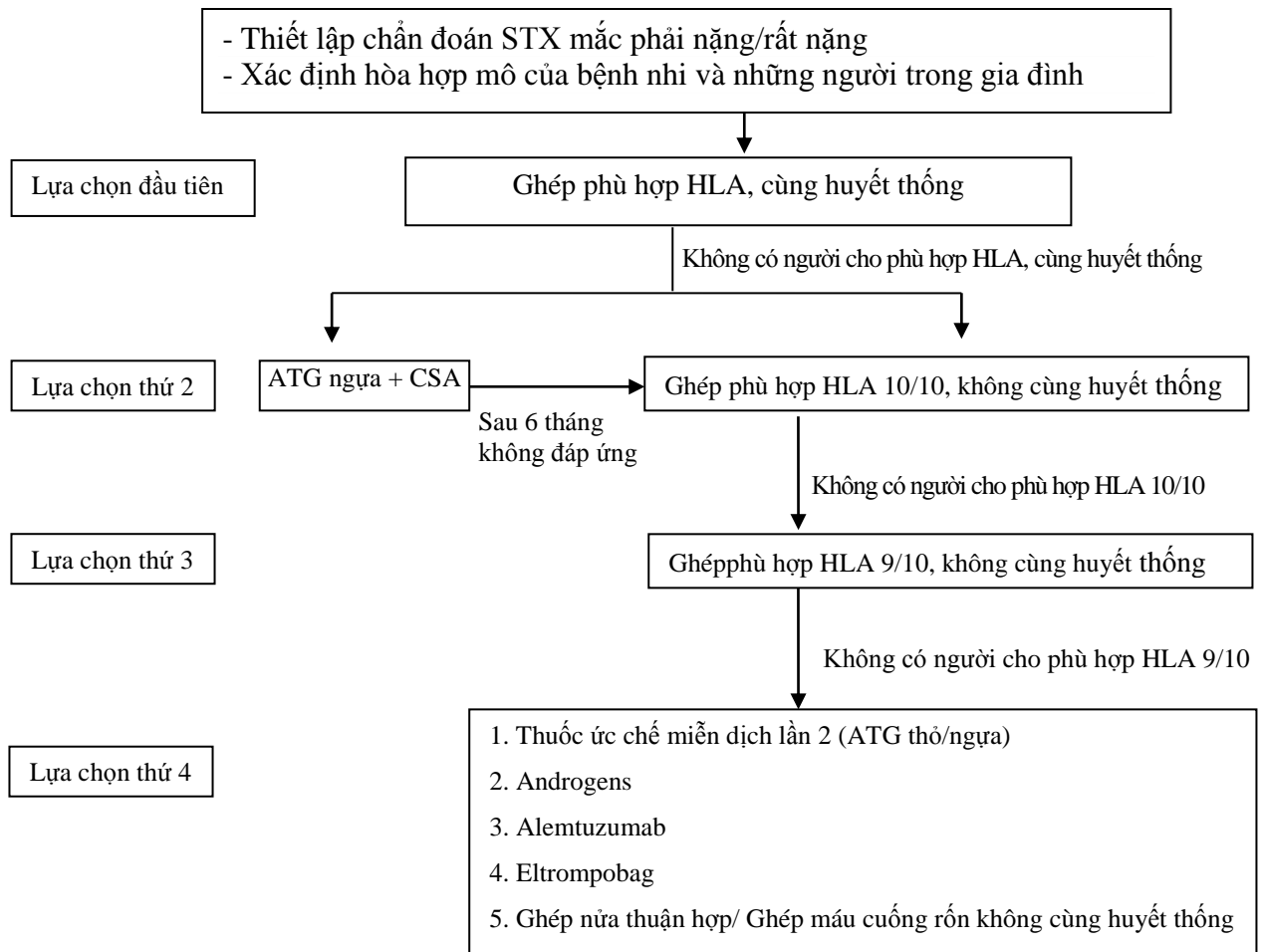
- Đề phòng nhiễm khuẩn: vệ sinh cá nhân, chăm sóc răng miệng, không cặp nhiệt độ ở hậu môn, không để chấn thương da và niêm mạc. Nếu có sốt cần tìm ổ nhiễm khuẩn, cấy các dịch, cho kháng sinh phổ rộng, liều cao. Kháng sinh dự phòng và thuốc chống nấm cũng cần được chỉ định cho bệnh nhi có BCTT < 0,5 G/l. Amphotericin tĩnh mạch cần được cho sớm nếu sốt kéo dài mặc dù đã dùng kháng sinh phổ rộng [39].

### 1.6.2. Điều trị đặc hiệu

*1.6.2.1. Nguyên tắc điều trị:* tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh:

- **STX không nặng:** Theo dõi sát và điều trị hỗ trợ nếu không phụ thuộc truyền máu. Nếu STX không nặng nhưng phụ thuộc truyền máu hoặc tiến triển thành nặng thì điều trị như STX nặng/rất nặng dưới đây.
- **STX nặng/rất nặng:** Cần phải tiến hành điều trị đặc hiệu càng sớm càng tốt với trình tự ưu tiên lựa chọn phác đồ điều trị đặc hiệu theo sơ đồ 1.1.

Bệnh nhi được chẩn đoán STX nặng/rất nặng hoặc STX không nặng nhưng phụ thuộc truyền máu cần được xem xét liệu có người cho là anh chị em cùng huyết thống phù hợp HLA. Nếu có, thì lựa chọn điều trị đầu tiên là ghép TBG đồng loài từ anh chị em ruột phù hợp HLA. Nếu không có người cho cùng huyết thống phù hợp HLA, lựa chọn điều trị thứ hai là phác đồ ức chế miễn dịch tiêu chuẩn bao gồm ATG ngựa kết hợp CSA hoặc ghép TBG từ người cho phù hợp HLA 10/10 nhưng không cùng huyết thống ngay nếu có. Nếu bệnh nhi dùng thuốc ức chế miễn dịch thì được đánh giá sau 6 tháng điều trị, nếu có đáp ứng thì giảm dần liều CSA từ từ để giảm tỉ lệ tái phát, sau đó ngưng thuốc và theo dõi lâu dài (xem phần dưới 1.6.2.3) [94],[95],[96].



### Sơ đồ 1.1: Sơ đồ điều trị suy tủy xương mắc phải mức độ nặng [94]

Những bệnh nhi không đáp ứng có số lượng tế bào máu vẫn giảm nặng sau 6 tháng điều trị ATG và CSA được gọi là STX khó chữa (refractory aplastic anemia) [98]. Bệnh nhi khó chữa này có thể tiếp tục lựa chọn thứ hai là ghép TBG từ người cho phù hợp HLA 10/10 không cùng huyết thống nếu tìm được. Nếu không có người cho phù hợp HLA 10/10 thì có thể có lựa chọn thứ ba là ghép TBG từ người cho không phù hợp 9/10, không cùng huyết thống. Nếu không tìm được người cho này thì sẽ có lựa chọn thứ tư là: (1) Điều trị lặp lại phác đồ ức chế miễn dịch lần hai với ATG thỏ/ngựa và CSA hoặc (2) Androgens theo phác đồ kinh điển, hay (3) Alemtuzumab đơn độc hoặc (4) Eltrompobag hoặc (5) Ghép TBGTM nửa thuận hợp hoặc từ máu cuống rốn (sơ đồ 1.1) [99],[100],[101]. Để tăng hiệu quả của ATG kết hợp CSA, một số tác giả còn thêm vào phác đồ tiêu chuẩn một



số thuốc khác như mycophenolate mofetil, sirolimus, danazol hoặc G-CSF... Ngoài ra, một số tác giả còn đưa ra các biện pháp điều trị khác với bệnh nhi STX khó chữa không đáp ứng điều trị như: yếu tố tăng trưởng G-CSF và erythropoietin điều trị thử trong 12 tuần, tham gia phác đồ thử nghiệm với các thuốc ức chế miễn dịch mới khác hoặc chỉ điều trị hỗ trợ [39].

#### **1.6.2.2. Đánh giá đáp ứng sau điều trị ATG kết hợp CSA**

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng sau trị theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị STX của Ủy ban tiêu chuẩn huyết học Anh (BCSH) như sau [39]:

##### **a. Tiêu chuẩn đáp ứng đối với STX nặng/rất nặng:**

- + Không đáp ứng: vẫn nặng
- + Đáp ứng một phần: bệnh nhi không còn phụ thuộc truyền máu
- + Đáp ứng hoàn toàn: Hb về bình thường với tuổi, BCTT > 1,5 G/l, TC > 150 G/l.

##### **b. Tiêu chuẩn đáp ứng đối với STX không nặng:**

+ Không đáp ứng: xấu đi hay không đạt các tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn hay một phần dưới đây.

+ Đáp ứng một phần:

Không phụ thuộc truyền máu (nếu trước đây phụ thuộc truyền máu)

Hoặc tăng gấp đôi hay đạt bình thường ít nhất một dòng tế bào

Hoặc tăng Hb cơ bản > 60 g/l (nếu lúc đầu < 60)

Hoặc tăng BCTT cơ bản > 0,5 G/l (nếu lúc đầu < 0,5)

Hoặc tăng TC cơ bản > 20 G/l (nếu lúc đầu < 20)

+ Đáp ứng hoàn toàn: tiêu chuẩn như với STX nặng ở trên

**Bảng 1.3: Kết quả điều trị ức chế miễn dịch với ATG ngựa và CSA**

<i>Nghiên cứu</i>	<b>UCMD</b>	<b>Năm theo dõi</b>	<b>OR</b>	<b>OS</b>	<b>Tái phát RR</b>	<b>Chuyển thể bệnh</b>
Fuhrer (2005) [102]	ATG , CSA, G-CSF	4,1	CR 69% VSAA CR 44% SAA	93% VSAA 81% SAA	13% VSAA 14% SAA	không được báo cáo
Saracco (2008) [103]	ATG , CSA ± G-CSF	10	71%	83%	16%	15%
Scheinberg (2008) [104]	ATG , CSA, ± Mycophenolate mofetil,± sirolimus	10	77%	80%	33%	8%
Kamio (2011) [105]	ATG , CSA, ± Danazol ± G-CSF	10	59,9%	82% SAA 98% NSAA	11,9%	không báo cáo
Võ T K Hoa (2012) [19]	ATG, CSA	5		74%	26,5%	5,8%
Trần N K Anh (2014) [25]	ATG, CSA	5	47,6% CR 37,3%	56,6%		

*SAA: severe aplastic anaemia - STX nặng; VSAA: very severe aplastic anaemia- STX rất nặng; NSAA: non severe aplastic anaemia-STX không nặng; CR: complete remission rate -tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn; OR: overall response- tỉ lệ đáp ứng chung; OS: overall survival- tỉ lệ sống sót chung; RR: risk of relapse- nguy cơ tái phát.*

Tỉ lệ đáp ứng chung (OR-overall response) là 60-75% (bảng 1.3). Đáp ứng với ATG thường xuất hiện muộn sau 3-6 tháng bắt đầu điều trị, hiếm khi trước 6 tuần. Ước chừng 50% số bệnh nhân đáp ứng lúc 3 tháng và lên tới 67% lúc 6 tháng [106]. Bệnh nhân STX nặng đáp ứng kém hơn bệnh nhân STX không nặng, nhất là nếu BCTT < 0.2 G/l. Tuổi dường như không phải là yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị [43]. Nếu không đáp ứng với ATG và CSA sau 6 tháng gọi là STX khó chữa và nếu không tìm được người cho phù hợp không cùng huyết thống, một liệu trình ức chế miễn dịch thứ hai có thể được áp dụng, hoặc bằng ATG thỏ nếu ATG ngựa đã được sử dụng ở lần đầu, hoặc có thể liệu trình thứ hai vẫn là ATG ngựa (sơ đồ 1.1). Khoảng một phần ba số bệnh nhân thất bại với ATG ngựa và CSA ở lần đầu lại đáp ứng với điều trị đợt thứ hai bằng ATG thỏ [99]. Ngoài ra, alemtuzumab đơn độc cho liệu

trình ức chế miễn dịch thứ hai cũng cho hiệu quả tương tự như ATG thô kết hợp CSA trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, với đáp ứng huyết học nhận thấy trên 30-40% trường hợp [100].

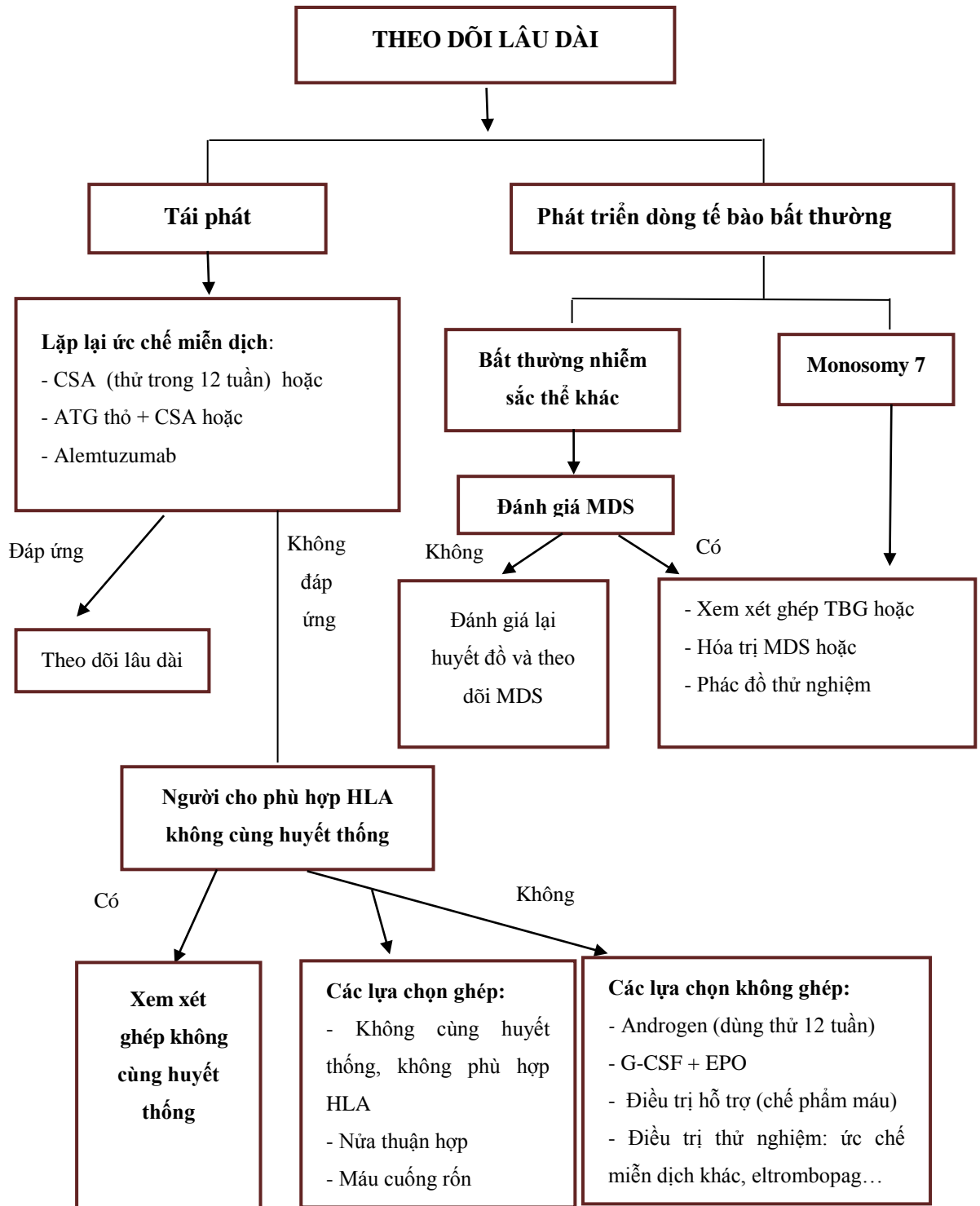
Mặc dù 75-90% bệnh nhi được ghi nhận có hồi phục huyết học sau một hoặc hai đợt điều trị ức chế miễn dịch, nhưng cơ chế giải thích tại sao một số bệnh nhi vẫn giảm nặng các dòng còn chưa rõ. Ở một số trường hợp, số lượng TBG có thể quá ít để tái tạo lại sự tạo máu thích đáng. Những giải thích khác cho trường hợp không đáp ứng với ATG có thể là nguyên nhân STX không phải do miễn dịch, thuốc ức chế miễn dịch đang dùng không thích hợp, điều hòa tạo máu kém bởi những yếu tố mô đệm hoặc bệnh lý của telomere. Điều trị với androgens, eltrombopag và các thuốc ức chế miễn dịch mới đang được thử nghiệm để khẳng định hoạt tính của chúng với STXMP [101],[107].

### ***1.6.2.3. Theo dõi lâu dài sau điều trị ATG kết hợp CSA***

Các bệnh nhi dù đã đáp ứng điều trị nên được theo dõi lâu dài tiếp tục nhiều năm sau điều trị ATG và CSA. Các diễn biến có thể là tái phát hoặc tiến triển thành các bệnh lý huyết học ác tính khác theo sơ đồ 1.2.

#### ***a. Tái phát***

Tái phát xảy ra ở 10-30% trường hợp đáp ứng trong thời gian 10 năm (bảng 1.3). Tái phát thường không bắt buộc quay lại đòi hỏi phụ thuộc truyền máu nhưng có thể báo trước sự tiến triển của PNH, MDS hay AML [43]. Điều trị kết hợp ATG và CSA thường cho hiệu quả tốt hơn so với dùng ATG hay CSA đơn độc, làm giảm tỉ lệ không đáp ứng và tái phát. Tỷ lệ tái phát có thể là 30-35% ở bệnh nhân điều trị CSA đơn độc trong thời gian 6 tháng. Duy trì CSA kéo dài sau ATG đã làm trì hoãn hơn sự tái phát sau điều trị. Do đó, việc điều trị CSA kéo dài sau đó giảm liều từ từ có thể giúp giảm nguy cơ tái phát chỉ còn khoảng 13-16% [101].



Sơ đồ 1.2: Sơ đồ theo dõi lâu dài sau điều trị ATG kết hợp CSA [108]

Trong quá trình theo dõi tái phát, số lượng tế bào máu có ý nghĩa hơn mật độ tế bào tủy xương vì mật độ tủy xương có thể không liên quan với số lượng tế bào máu. Nếu số lượng tế bào máu cải thiện mà tủy xương vẫn giảm sinh thì không có nghĩa là còn suy tủy nặng hoặc tái phát [108]. Ngay cả với bệnh nhi đáp ứng, tủy xương cũng không hồi phục hoàn toàn về bình thường, giảm tế bào có thể tồn tại trong vài năm, mặc dù bệnh nhi không đòi hỏi truyền máu [43].

Nếu bệnh nhi tái phát, thử dùng lại CSA 2-3 tháng, đến khi tế bào máu cải thiện sẽ giảm liều dần. Nếu dùng CSA đơn độc không hiệu quả thì điều trị lần hai với ATG thô kết hợp CSA hoặc alemtuzumab đơn độc. Nếu không đáp ứng sẽ xem xét ghép TBG người cho phù hợp không cùng huyết thống nếu có hoặc các phương thức ghép thay thế nửa thuận hợp hay máu cuống rốn tương tự như với STX khó chữa (sơ đồ 1.2). Những trẻ tái phát lần đầu tiên này thường không khuyến cáo điều trị ghép TBG của người cho ngoài huyết thống ngay vì hầu hết sẽ còn đáp ứng với thuốc ức chế miễn dịch thêm nữa. Qua các nghiên cứu cho thấy khoảng 60-65% bệnh nhân tái phát có đáp ứng lại với phác đồ ức chế miễn dịch [99].

### ***b. Chuyển biến bệnh lý huyết học khác***

Chuyển biến bệnh lý huyết học khác như PNH, MDS hay AML xảy ra ở khoảng 5-15% (bảng 1.3). PNH cũng được coi là một biến chứng muộn của liệu pháp ức chế miễn dịch, thường không có biểu hiện lâm sàng chỉ phát hiện qua xét nghiệm dòng chảy tế bào thiếu hụt CD55, CD59 ở mức độ thấp hoặc thiếu hụt nặng gây lâm sàng huyết khối và tan máu cần phải điều trị với tỉ lệ là 5% [109]. PNH với thiếu hụt CD55, CD59 dưới 10% thường không cần điều trị, tuy nhiên bệnh nhi cần được theo dõi sát vì sự mở rộng dòng tế bào có thể xảy ra. Với PNH điển hình, ghép TBG tạo máu và điều trị ức chế bổ thể với eculizumab là những biện pháp điều trị hiệu quả đã được chứng minh. Corticoid có thể cải thiện mức Hb và giảm tan máu ở một số bệnh nhân PNH nhưng độc tính và hiệu quả lâu dài có thể hạn chế [110].

Những yếu tố nguy cơ tiến triển MDS, AML bao gồm: các đợt điều trị nhắc lại ATG, bệnh nhân nhiều tuổi, liều cao và kéo dài của G-CSF phối hợp với ATG và CSA và telomere ngắn [101],[108]. Tiến triển MDS, AML thường biểu hiện là các tế bào máu giảm, hình ảnh loạn sinh trong tủy và bất thường di truyền học tế bào. Bất thường di truyền hay gặp nhất của MDS và AML là monosomy của nhiễm sắc thể số 7. Chúng ta nên đánh giá hình thái học tủy xương để phát hiện hình ảnh loạn sản tủy, xét nghiệm karyotype và FISH để tìm bất thường di truyền tế bào ở thời điểm 6 và 12 tháng sau điều trị, sau đó thực hiện hàng năm để theo dõi chuyển biến bệnh [108]. Bệnh nhi tiến triển thành AML hoặc MDS cần phải xem xét hóa trị hoặc ghép TBG cũng như các phác đồ thử nghiệm (sơ đồ 1.2).

### **1.6.3. Các phương pháp điều trị đặc hiệu cụ thể**

#### ***1.6.3.1. Phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu***

Năm 1969, Thomas E.D là người đầu tiên thực hiện ghép TBG tạo máu đồng loại cho bệnh nhân thiếu máu bất sản nặng. Hiện nay, phương pháp ghép TBG từ anh chị em phù hợp HLA là lựa chọn đầu tiên cho STX nặng dưới 50 tuổi. Ghép TBG từ người cho phù hợp HLA, không cùng huyết thống là lựa chọn thứ hai cùng với phương pháp ức chế miễn dịch bởi ATG kết hợp CSA nếu không có anh chị em hòa hợp. Ngoài ra, những lựa chọn ghép đang được nghiên cứu thử nghiệm là từ người ngoài huyết thống không phù hợp hoàn toàn HLA hoặc ghép nửa thuận hợp hoặc từ máu cuống rốn nếu thất bại với các phương pháp điều trị khác.

Kết quả ghép TBG điều trị cho bệnh nhân STXMP so với điều trị ức chế miễn dịch tốt hơn nhiều. Kết quả ghép phụ thuộc vào tuổi của người bệnh và kiểu ghép. Tỷ lệ đáp ứng của ghép cùng huyết thống có thể lên tới 95% và tỷ lệ sống sau 5 năm dao động từ 85-97%, đặc biệt là các bệnh nhân trẻ. Nếu ghép không cùng huyết thống tỷ lệ sống sau 5 năm khoảng từ 50-60% [111]. Cũng có báo cáo cho thấy thuốc ức chế miễn dịch và ghép TBG đều cho thời gian sống

toàn bộ gần tương đương nhau, nhưng ưu điểm của ghép là có thể chữa khỏi bệnh hoàn toàn, ngăn ngừa được tiến triển cụm tế bào [108]. Báo cáo của Hội huyết học và ghép tủy châu Âu (EBMT-European Group for Blood and Marrow Transplantation) năm 2007 cho thấy tỉ lệ bệnh nhân STX được ghép TBG đồng loại sống trên 10 năm là 73%, trong khi đó nhóm được điều trị bằng ức chế miễn dịch chỉ đạt tỉ lệ 68% ( $p = 0,002$ ). Ghép TBG cho STX ở trẻ em cho kết quả cao hơn có ý nghĩa thống kê so với người lớn: 79% so với 68% ( $p < 0,0001$ ). Theo Socié Gérard (2013), nguy cơ tử vong cao hơn ở những bệnh nhân STX được ghép TBG có thể trạng kém và thời gian từ khi chẩn đoán đến khi ghép dài hơn 3 tháng, do vậy ghép TBG càng sớm càng tốt [112].

Ở Việt Nam, ghép TBG tạo máu cho bệnh nhi STX đã được triển khai áp dụng. Tuy nhiên, phương pháp này còn khá đắt tiền trong hoàn cảnh kinh tế của nước ta. Hơn nữa, ghép TBG hạn chế vì khó lựa chọn được người cho phù hợp HLA, thời gian chờ đợi kéo dài có thể làm nặng thêm tình trạng bệnh và phương pháp cũng có những tác dụng không mong muốn nhất định.

#### ***1.6.3.2. Ức chế miễn dịch bằng ATG kết hợp CSA***

Đối với bệnh nhi STX nặng/rất nặng và STX không nặng phụ thuộc truyền máu không có người cho HLA cùng huyết thống, thì liệu pháp ức chế miễn dịch bằng ATG kết hợp CSA là lựa chọn điều trị thứ hai (sơ đồ 1.1). Đây là phương pháp có giá trị mặc dù hiệu quả có kém hơn so với ghép TBGTM hòa hợp cùng huyết thống [39]. Liệu pháp ức chế miễn dịch tiêu chuẩn bao gồm ATG ngựa và CSA đã dẫn đến sự hồi phục tế bào máu ở 60-70% trường hợp và tỉ lệ sống lâu dài khá cao. Mặc dù sử dụng các chế phẩm ATG có thể khác nhau (ngựa hoặc thỏ), nhưng tỉ lệ đáp ứng, diễn biến, và sự hồi phục tế bào máu đều được nhận thấy ở tất cả các nghiên cứu. Việc kết hợp CSA với ATG đã làm tăng tỉ lệ đáp ứng huyết học so với ATG đơn thuần, do tăng cường tác dụng ức chế miễn dịch. Với mục đích cải thiện tỉ lệ đáp ứng, nhiều chất ức chế miễn dịch khác đã được thử nghiệm bổ sung vào phác đồ

điều trị ức chế miễn dịch tiêu chuẩn như mycophenolate mofetil, sirolimus, tacrolimus hay G-CSF và danazol, nhưng kết quả cũng không cải thiện hơn so với phác đồ tiêu chuẩn [101],[113],[114].

### ***Chế phẩm ATG***

ATG bản chất là kháng thể đa dòng kháng tế bào lympho, có tác dụng làm giảm hoặc ức chế hoạt hóa TCD8 (Tc) bằng cách gắn lên bề mặt tế bào lympho, ức chế chức năng của nó, dẫn đến loại bỏ đáp ứng miễn dịch trong cơ bệnh sinh của STXMP như đã trình bày ở phần 1.4.3.

Hiện nay ATG có hai dạng là globulin chiết xuất từ ngựa (hATG) và từ thỏ (rATG). Trong đó, rATG có tính ức chế miễn dịch mạnh hơn nên khi điều trị bằng rATG số lượng tế bào lympho giảm thấp và kéo dài hơn, thuốc có thời gian bán thải dài hơn và có tỉ lệ cao các dưới nhóm IgG giống tế bào lympho người hơn so với hATG [101]. Tuy nhiên, một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên được báo cáo gần đây so sánh sử dụng hATG với rATG cho thấy hiệu quả của rATG kém hơn. Tỉ lệ bệnh đáp ứng chung sau 6 tháng của hATG là 68% so với 37% của rATG [115]. Những nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng rATG chỉ có hiệu quả trong khoảng một phần ba số bệnh nhân và rõ ràng là kém hơn so với hATG. Nhưng kết quả của một nhóm nghiên cứu khác lại cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ chuyển thể ác tính của hATG và rATG, tuy nhiên rATG có thời gian sống toàn bộ thấp hơn, tỉ lệ tái phát cao hơn và tỉ lệ tử vong do nhiễm trùng và chảy máu cũng cao hơn. Hiệu quả kém hơn được giải thích do tác dụng ức chế miễn dịch mạnh hơn gây giảm số lượng lympho Th thấp hơn và kéo dài hơn sau nhiều tuần dùng thuốc so với hATG, trong khi đó sự tăng trở lại của Th chính là chìa khóa cơ bản của sự hồi phục tạo máu ở tủy xương. Hơn nữa, rATG có tính ức chế miễn dịch mạnh hơn do đó dẫn đến tỉ lệ nhiễm trùng sau điều trị cao hơn [116]. Như vậy, không có nghiên cứu nào cho thấy hiệu quả của rATG hơn so với hATG, do đó hATG được khuyến cáo là lựa chọn hàng đầu cho điều trị ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, rATG khi được sử dụng là liệu pháp



ức chế miễn dịch lần thứ hai, cũng đã thành công giúp cứu sống những bệnh nhi STX khó chữa hoặc tái phát sau liệu pháp ban đầu là hATG [99].

Thử nghiệm lâm sàng ở châu Âu đã sử dụng ATG trong 5 ngày. Đây là phác đồ được áp dụng nhiều nhất, những phác đồ khác trên 5 ngày cho thấy không ưu việt hơn. Liều dùng là khác nhau tùy thuộc vào loại ATG và hướng dẫn của nhà sản xuất. Liều hATG (lo 250 mg) có tổng liều 200 mg/kg, có thể phân bố liều trong khoảng 5 đến 8 ngày, truyền tĩnh mạch mỗi ngày trong 12-18h. Liều hàng ngày của rATG (ống 25 mg) là 3,75mg/kg, cho trong 5 ngày. Cần thử test trước khi dùng với hai cách thử phản ứng sau: Có thể tiêm trong da 0,1 ml dung dịch ATG pha loãng 1:1000 với NaCl 0,9%, bên đối chứng tiêm trong da 0,1 ml dung dịch NaCl 0,9%. Phản ứng dị ứng dương tính khi bên tiêm ATG nổi ban đỏ to hơn bên chứng trên 5 mm sau 15-20 phút. Cách khác với liệu test là 1/10 ống pha loãng trong 100 ml nước muối sinh lý và truyền trong 1h, nếu có phản ứng phản vệ nặng, ngưng sử dụng chế phẩm này. Nếu không có biểu hiện phản vệ với liều test, liều toàn bộ của ngày sẽ được cho tiếp vào cùng ngày, với thời gian truyền 12-18 h. Tác dụng phụ thường gặp là [39]:

- Giảm TC bởi vì mặc dù đã loại đi các kháng thể không mong muốn nhưng đa số các chế phẩm ATG vẫn chứa các kháng thể kháng TC hoạt động. Do đó, trong thời gian dùng ATG cần theo dõi duy trì số lượng TC > 20 G/l bằng truyền khối TC. Nên truyền khối TC trước hoặc sau truyền ATG, không nên truyền trong thời gian đang truyền ATG.

- Phản ứng sốt, rét run, hạ/tăng huyết áp thường xuất hiện ở ngày đầu tiên điều trị, nhưng sẽ giảm đi trong những ngày tiếp theo. Tác dụng phụ này có thể được cải thiện bởi giảm tốc độ truyền, dùng corticosteroids, acetaminophen, kháng histamine. Bệnh nhi thường được chăm sóc cách ly, tất cả triệu chứng sốt, ngay cả khi chỉ nghi ngờ là do ATG vẫn cần được điều trị với kháng sinh phổ rộng. Kháng sinh dự phòng và thuốc chống nấm cần được cho thường qui.

- Đau đầu, đau cơ, đau khớp.

- Viêm tĩnh mạch, xơ tĩnh mạch do đó nên truyền ATG bằng tĩnh mạch trung tâm, tránh tĩnh mạch ngoại biên.

- Nổi ban ngứa, sẩn dị ứng

- Giảm BC

- Bệnh huyết thanh có thể xảy ra giữa ngày 7 và 14 từ khi bắt đầu ATG với những triệu chứng phổ biến của phản ứng huyết thanh bao gồm: sốt, ban da, đau khớp, đau cơ, protein niệu nhẹ và tăng sử dụng TC đòi hỏi tăng truyền khối TC. Phản ứng này có thể xảy ra ở khoảng 3/4 bệnh nhân điều trị ATG.

Một số phản ứng phụ ít gặp khi dùng ATG bao gồm: khó thở, đau ngực, đau lưng, đau vùng cạnh sườn, tiêu chảy, nôn, nhiễm herpes simplex, viêm miệng, co thắt thanh quản, phản vệ, tim đập nhanh, phù, nhiễm khuẩn khu trú, khó chịu, co giật, chảy máu hay thủng dạ dày-ruột, viêm ruột, nổi hạch to, gan-lách to, suy thận, rối loạn chức năng gan, viêm cơ tim, suy tim sung huyết.

Để tránh các tác dụng phụ dị ứng và ngăn ngừa bệnh huyết thanh, ATG cần được phối hợp với methylprednisone và chlorphenamine đường tĩnh mạch cùng paracetamol được dùng ít nhất 30 phút trước khi bắt đầu truyền ATG mỗi ngày, với liều methylprednisone 1-2mg/kg/ngày, sau đó là đường uống giảm nửa liều mỗi 5 ngày trong vòng 2 tuần. Nếu có bệnh huyết thanh, khuyến cáo sử dụng solumedrol đường tĩnh mạch mỗi 6 giờ, tăng liều hàng ngày đến khi giảm triệu chứng. Như vậy, ATG không được dùng cho bệnh nhi ngoại trú, cần phải nhập viện khi dùng ATG và theo dõi trong suốt giai đoạn bệnh huyết thanh có thể xảy ra, khoảng 2-3 tuần từ khi bắt đầu điều trị.

### ***Cyclosporin A***

CSA là chất ức chế miễn dịch có bản chất là một lipophilic cyclic polypeptid, được Borel J.F. phát hiện năm 1972 từ một loại nấm men có tên khoa học là *Tolypocladium inflatum* ở Na Uy. CSA có tác dụng chọn lọc lên BC lympho đặc biệt TCD4 và TCD8 thông qua ức chế sản xuất các IL-2 và IFN $\gamma$  do đó ức chế sự hoạt hóa của các tế bào Tc và giảm chết tế bào theo chương trình trong quá trình đáp ứng miễn dịch bệnh sinh của STXMP. Nhưng CSA không

ảnh hưởng đến các yếu tố kích thích cụm (colony-stimulating factor), không ức chế sự phát triển của tế bào cho nên không gây độc cho tủy xương. Liều khởi đầu CSA là 6 mg/kg/24h chia làm 2 lần cách nhau 12h có thể bắt đầu từ ngày đầu tiên dùng ATG hoặc sau khi ngưng prednisolone. Kiểm tra nồng độ CSA 72h sau khi dùng liều CSA đầu tiên, chỉnh liều duy trì nồng độ CSA máu trong khoảng 150-250 ng/ml với người lớn và 100-150 ng/ml với trẻ em. Nghiên cứu gần đây ở trẻ em cho thấy không có bằng chứng về việc giữ nồng độ CSA cao hơn có thể cải thiện đáp ứng, nồng độ càng cao càng có nguy cơ nhiễm độc. Ngoài ra, giảm nhanh nồng độ CSA làm tăng nguy cơ tái phát và nhiều tác giả khuyến cáo nên tiếp tục CSA thêm 12 tháng sau đáp ứng tối đa, sau đó giảm liều chậm khoảng 25 mg mỗi 3 tháng [39].

Tác dụng phụ hay gặp của CSA là rối loạn chức năng thận, run, rậm lông, xạm da, tăng huyết áp và quá sản lợi. Tác dụng phụ ít phổ biến: tăng kali máu, tăng ure máu, giảm magnesium máu, độc với gan, tăng lipid máu, nhiễm độc hệ thống thần kinh trung ương, to vú đàn ông. Thuốc hạ áp amlordipine được lựa chọn bởi còn có tác dụng làm giảm độc tính của CSA. Phì đại lợi có thể được cải thiện với một liệu trình ngắn azithromycin. Thuốc hạ áp chẹn kênh canxi làm tăng biến chứng phì đại lợi khi kết hợp với CSA. Nói chung, có thể tiếp tục CSA trong những trường hợp tăng vừa phải creatinine, với sự theo dõi cẩn thận chức năng thận và điều chỉnh liều để đạt được yêu cầu nồng độ CSA. Sự điều chỉnh chính xác liều CSA ở giới hạn thấp của khoảng liều cần đạt, kiểm soát tối ưu huyết áp, cân bằng nước và tránh những tác nhân gây độc cho thận khác có thể cải thiện khả năng dung nạp và cho phép tiếp tục CSA. Nếu ảnh hưởng chức năng thận nặng hơn (creatinine > 2 mg/dl) có thể đòi hỏi ngừng CSA và sử dụng lại ở liều thấp nếu có sự hồi phục sau đó [117],[118].

CSA được phối hợp với ATG hay cũng có thể sử dụng đơn độc trong điều trị STX. Khi được chỉ định phối hợp ATG, CSA làm tăng tốc độ hồi phục các tế bào máu. Mặc dù sự kết hợp này chưa đưa lại một sự cải thiện có ý nghĩa về thời gian sống toàn bộ, nhưng thời gian sống không biến cố được cải thiện rõ rệt, nghĩa

là ít bệnh nhân đòi hỏi điều trị ATG lần 2 do không đáp ứng so với ATG đơn độc, và cũng làm trì hoãn hơn tái phát sau điều trị ATG. Có một tỉ lệ khá lớn bệnh nhi phụ thuộc vào điều trị CSA kéo dài sau ATG [119].

#### ***1.6.3.3. Ức chế miễn dịch bằng cyclophosphamide liều cao***

Bệnh nhi STX nặng không có người cho tủy phù hợp HLA hoặc đáp ứng kém với liệu pháp ATG và CSA có thể dùng ức chế miễn dịch bằng cyclophosphamide. Việc sử dụng liều cao cyclophosphamide mà không đi kèm truyền TBG sau đó đã được áp dụng như một trong những biện pháp điều trị cho STX nhờ tính ức chế miễn dịch mạnh của nó và do người ta đã quan sát thấy sự hồi phục tủy xương xảy ra sau một số trường hợp ghép TBG bị thải ghép ở bệnh nhân STX. Tuy nhiên, phương pháp này không khuyến cáo rộng rãi do sự hồi phục muộn của BCTT và TC dẫn đến nguy cơ cao nhiễm trùng, nhiễm nấm và nhiễm trùng thường rất nặng. Hơn nữa, phương pháp điều trị này cũng không dự phòng được tiến triển thành PNH hoặc MDS [120].

#### ***1.6.3.4. Yếu tố tăng trưởng tạo máu (Hematopoietic growth factors)***

G-CSF có thể sẽ làm tăng số lượng BCTT ở bệnh nhân STX mặc dù hiệu quả nhận thấy ở bệnh nhân STX nặng còn ít. Một liệu trình ngắn của G-CSF có thể được xem xét cho nhiễm trùng nặng mà không đáp ứng với kháng sinh tĩnh mạch và thuốc chống nấm, nhưng cần được ngừng sau 1 tuần nếu không tăng BCTT [39]. Một nghiên cứu ở châu Âu cho thấy phối hợp G-CSF với phác đồ điều trị ATG và CSA đã làm tăng tỉ lệ sống do hiệu quả kích thích sinh BC hạt để bảo vệ khỏi nhiễm trùng nặng sau ATG, tuy nhiên không cải thiện được tỉ lệ đáp ứng điều trị [43]. G-CSF có thể bắt đầu cho ngay từ ngày đầu dùng ức chế miễn dịch với liều 5 $\mu$ g/kg/ngày. Dùng liên tục cho đến khi số lượng tuyệt đối của BCTT > 1 G/l trong 3 ngày liên tiếp mới dừng. Hiện nay sử dụng G-CSF với ATG và CSA có hiệu quả, song có báo cáo cho thấy sự tăng tình trạng tiến triển thành MDS và AML sau liệu pháp điều trị phối hợp này [101].

- Erythropoietin (EPO) liều cao đã dùng từ lâu, đôi khi có hiệu quả ở một số ít bệnh nhân thiếu máu bất sản. Tuy nhiên việc sử dụng EPO thường qui cho bệnh nhân STX không được khuyến cáo [39].

### **1.6.3.5. Điều trị bằng Androgens**

Androgens đã được dùng để điều trị bệnh nhân STX đầu tiên, từ những năm 60 của thế kỷ XX do tác dụng kích thích erythropoietin tạo HC. Nhiều tác giả nhận thấy dùng androgens đơn độc hiệu quả hạn chế. Một thử nghiệm đã chứng tỏ rằng việc thêm oxymetholone kết hợp với Antilymphocyte globuline (ALG) với liều 2,5 mg/kg/ngày, bắt đầu sau giai đoạn bệnh huyết thanh đưa đến kết quả đáp ứng cải thiện hơn so với ALG đơn độc. Dầu vậy việc sử dụng androgen vẫn giảm đi từ khi có CSA được đưa vào phác đồ ức chế miễn dịch cho điều trị STX. Tuy nhiên, bệnh nhân STX khó chữa hoặc tái phát sau ức chế miễn dịch và không có người cho ghép sẽ được điều trị thử androgen trong 3 tháng (sơ đồ 1.1 và 1.2). Tác dụng phụ của androgens gồm nam hóa, tăng kích thước tiền liệt tuyến, giữ muối và độc cho gan, phát triển thành viêm gan peliosis và/hoặc u gan [43].

Danazol là một androgens cũng được thử nghiệm điều trị kết hợp với ATG do có tác dụng ức chế miễn dịch như một glucocorticoid, nhưng hiệu quả được thấy chỉ ở một số ít bệnh nhân. Nó có hiệu quả đặc biệt ở những bệnh nhân STXDT và cả STXMP có đột biến gen duy trì telomere, do có tác dụng điều chỉnh *TERT* để cải thiện hoạt động của enzym telomerase trong các tế bào CD34, làm tăng chiều dài telomere từ đó kích thích sản xuất các dòng tế bào máu trong tủy xương. Liều danazol tối đa là 800 mg/ngày, các tác dụng không mong muốn thường gặp là tăng men gan và chuột rút [101].

### **1.6.3.6. Nhóm steroid**

Là loại thuốc ức chế miễn dịch có nguồn gốc là hormon của vỏ thượng thận, có khả năng kết hợp với DNA của nhân tế bào có thẩm quyền miễn dịch, ngăn cản sự sao chép RNA, phong bế quá trình tổng hợp protein, chúng cũng trực tiếp ức chế T độc và phong bế sự tổng hợp IL-2, là cytokin tăng cường hoạt động của các lympho phản ứng (Th, Ti, T<sub>DTH</sub>, NK, Tc). Corticoid đã dùng từ lâu, nhưng cho đến nay người ta nhận thấy liều thấp và đơn độc hiệu quả kém, nên thường kết hợp với ATG và CSA trong thời gian ngắn như đã đề cập phần trên. Song với liều rất cao đơn độc thì có thể 40% trường hợp có đáp ứng nhưng nhiều tác

dụng phụ như cushing, tăng huyết áp, chảy máu tiêu hóa, tăng đường huyết, hạ kali, rối loạn tâm thần, tăng nhiễm trùng... nên không khuyến cáo dùng [39].

#### **1.6.3.7. Cắt lách**

Cắt lách có thể tăng số lượng tế bào máu ngoại vi của bệnh nhân STX, làm giảm khả năng sinh kháng thể hoạt hóa Tc. Năm 1913, Copinger thực hiện cắt lách đầu tiên cho một bệnh nhi suy tủy 5 tuổi không thành công. Tuy nhiên, nhiều tác giả cho rằng nên chỉ định cắt lách sau khi điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch không hiệu quả.

#### **1.6.3.8. Kháng thể đơn dòng (thuốc nhắm đích):**

Năm 1975, Kohler G. và cộng sự đã tạo ra kháng thể đơn dòng bằng kỹ thuật nuôi cấy tế bào. Ngày nay, bằng công nghệ sinh học người ta đã sản xuất ra nhiều kháng thể đơn dòng như anti TCD4, anti IL-1, anti TNF. Cơ chế tác dụng: kháng thể đơn dòng với kháng nguyên đặc hiệu trên bề mặt tế bào lympho, ức chế sự nhận dạng kháng nguyên, do đó các tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch bị ức chế. Các tế bào lympho Tc thay vì bị hoạt hóa mà trở thành vô cảm, chết theo chương trình. Ưu điểm có độ đặc hiệu cao, hiệu lực mạnh, nhưng dễ gây suy giảm miễn dịch trầm trọng, do đó ít được dùng. Hiện nay, alemtuzumab là kháng thể đơn dòng gắn với CD52 trên bề mặt tế bào lympho gây phá hủy tế bào đích qua trung gian tế bào và ly giải qua bổ thể. Alemtuzumab đã được sử dụng trong điều kiện hóa cho ghép TBG và cũng đang được thử nghiệm trong điều trị STX. Alemtuzumab có thể thay thế cho rATG kết hợp CSA trong liệu pháp ức chế miễn dịch thứ hai để điều trị STX khó chữa hoặc tái phát và có thể là lựa chọn với những bệnh nhi có biểu hiện độc tính với CSA (sơ đồ 1.1 và 1.2) [96],[98],[106]. Nghiên cứu của viện sức khỏe Hoa Kỳ cho thấy có thể điều trị hiệu quả bằng alemtuzumab với liều 100 mg trong 10 ngày [101]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu gần đây cho thấy liệu pháp điều trị alemtuzumab đơn độc phải dừng sớm bởi tỉ lệ đáp ứng thấp và tăng số tử vong sớm [115].

#### **1.6.3.9. Eltrombopag:**

Eltrombopag thuộc nhóm thuốc chủ vận thụ thể thrombopoietin (TPO) là một phân tử sinh học tổng hợp, dùng bằng đường uống, có tác dụng hoạt hóa

receptor TPO, c-MPL. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh TPO còn có tác động tới quá trình tạo máu, ngoài vai trò là yếu tố nội sinh chính kiểm soát quá trình sản xuất TC từ mẫu TC. Nhiều nghiên cứu quan sát trên động vật và con người cho thấy các cá thể có khiếm khuyết di truyền dẫn đến mất chức năng phức hợp TPO/c-MPL sẽ dẫn đến giảm đáng kể số lượng và chức năng TBG. Ngoài ra, TPO một mình hoặc kết hợp với các cytokin khác có tác dụng tăng cường số lượng TBG tạo máu trong ống nghiệm. Như vậy, eltrombopag không chỉ có tác dụng kích thích sản sinh tiểu cầu tại tủy mà còn cải thiện sự tạo máu của tủy xương. Trong một thử nghiệm lâm sàng gần đây, eltrombopag đơn độc đường uống đã có đáp ứng ở 17/43 (40%) trường hợp STX nặng, hồi phục cả ba dòng được nhận thấy ở một số trường hợp. Một số phác đồ hiện nay đang thử nghiệm chế phẩm này kết hợp với ATG đã cho kết quả khả quan. Nghiên cứu phát hiện có 8% bệnh nhân sau điều trị eltrombopag kết hợp ATG và CSA đã xuất hiện bất thường nhiễm sắc thể, chủ yếu là nhiễm sắc thể số 7 gợi ý khả năng chuyển MDS/AML. Do đó, cần theo dõi lâu dài để đánh giá tác dụng phụ ở pha muộn của eltrombopag [101]

#### ***1.6.3.10. Một số thuốc ức chế miễn dịch khác:***

Mycophenolate mofetil là một thuốc ức chế miễn dịch ức chế sự tăng sinh của tế bào lympho B và T, đã được sử dụng cho một số trường hợp STX dai dẳng khó chữa nhưng chưa thấy hiệu quả. Gần đây người ta chiết tách từ *Streptomyces tsukubaensis* chất FK-506 (tacrolimus) và chiết tách rapamycin (sirolimus) từ *Streptomyces hygrocopius*, eicosanoid cũng có tác dụng ức chế miễn dịch nhưng còn đang trong thời kỳ nghiên cứu thử nghiệm [113],[114].

### **1.7. Những nghiên cứu liên quan đến đề tài luận án**

Nghiên cứu về STX ở trẻ em Việt Nam trong thời gian qua còn là lĩnh vực mới, chưa có nhiều nghiên cứu chuyên sâu. Việc đăng ký bệnh nhân mới mắc STX trên cả nước chưa được tiến hành nên chưa có kết quả nghiên cứu về dịch tễ học trên phạm vi cả nước. Hiện mới có nghiên cứu của Trần Văn Bé (1997) về dịch tễ học ở các tỉnh phía Nam cho thấy tần suất mắc bệnh là  $2,8/10^6$  dân/năm [9], trong đó riêng nam giới là  $4,5/10^6$

dân/năm [8],[40]. Nghiên cứu về phân loại STX theo nguyên nhân còn rất hạn chế. Ở Việt Nam điều kiện xét nghiệm di truyền phân tử tìm đột biến gen xác định nguyên nhân di truyền còn chưa được áp dụng hoặc mới chỉ xác định được một số ít đột biến nhưng chưa thực hiện rộng rãi. Các nghiên cứu về STX tập trung chủ yếu vào nguyên nhân mắc phải, nhất là STXCRNN, chưa có nghiên cứu nào về STXDT tại Việt Nam. Các nghiên cứu đã thực hiện này cũng mới chỉ tập trung chủ yếu về mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của STX ở trẻ em. Bùi Văn Viên (1987) nghiên cứu lâm sàng và huyết học của 25 trẻ bị STX [23] và của Nguyễn Hoàng Nam (2001) [24]. Nghiên cứu về vấn đề điều trị STX cho trẻ em trước đây vẫn còn hạn chế, chủ yếu thực hiện ở người lớn. Lê Hoàng Oanh (2000) đã dùng CSA đơn độc điều trị cho bệnh nhân STX cho thấy bệnh nhân được cải thiện rõ ràng, sau 6-12 tháng không có trường hợp nào cần truyền máu, tỷ lệ sống sau 24 tháng là 93,75%, tỷ lệ tái phát là 22,2% [17]. Năm 2001, Nguyễn Thị Lan đã nghiên cứu cắt lách cho bệnh nhân STXCRNN tại Viện Huyết học Truyền máu, sau 24 tháng cắt lách, tỷ lệ phục hồi tốt là 50%, phục hồi một phần là 16,6%, không phục hồi 11,1%, tỷ lệ sống sót là 77,78% [18]. Nghiên cứu trên 52 bệnh nhân STX từ 1-60 tuổi của Võ Thị Kim Hoa (2012) tại Bệnh viện Truyền máu-Huyết học thành phố Hồ Chí Minh là nghiên cứu đầu tiên về áp dụng phác đồ điều trị kết hợp ATG và CSA ở Việt Nam [19]. Năm 2014, Võ Thị Thanh Bình và cộng sự đã báo cáo bước đầu đánh giá kết quả điều trị bằng phác đồ ATG ngựa phối hợp CSA cho 22 bệnh nhân STX cả người lớn và trẻ em tại viện Huyết học-Truyền máu Trung ương [20]. Cùng thời điểm năm 2014, Trần Ngọc Kim Anh và cộng sự cũng báo cáo đánh giá hiệu quả điều trị STX với ức chế miễn dịch ATG và CSA ở 34 trẻ em trong 5 năm tại Bệnh viện Truyền máu-Huyết học thành phố Hồ Chí Minh [26]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai (2014) cũng đã bước đầu đưa ra nhận xét tổng kết điều trị bệnh nhi STXCRNN trong 5 năm tại Bệnh viện Nhi Trung ương [25]. Như vậy, ở Việt Nam đánh giá hiệu quả điều trị STX bởi phác đồ ức chế miễn dịch ATG phối hợp CSA mới chỉ được thực hiện trong thời gian tương đối ngắn là 5 năm, cần có những nghiên cứu đánh giá lâu dài hơn để cho kết quả chính xác hơn.



## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1:

Đối tượng nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng, huyết học gồm 194 bệnh nhi dưới 18 tuổi được chẩn đoán STX toàn bộ tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung ương (71 bệnh nhi hồi cứu từ 1/2008-12/2013 và 123 bệnh nhi tiến cứu từ 1/2014-8/2018) theo tiêu chuẩn sau [3],[4]:

- Lâm sàng: có ít nhất một trong các biểu hiện thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng.

- Xét nghiệm: Tổng phân tích máu ngoại biên có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau: Hb <100g/l, TC < 50 G/l, BCTT < 1,5 G/l. Tùy đồ biểu hiện giảm sản tủy (giảm cả ba dòng BC hạt, HC, mẫu TC) kèm theo không có sự thâm nhiễm bất thường cũng như không tăng HC lưới.

##### **Tiêu chuẩn chẩn đoán một số nguyên nhân gây STX toàn bộ:**

- + STXDT: có hội chứng suy tủy toàn bộ và ít nhất 1 trong 2 tiêu chuẩn sau: (1) Tiền sử gia đình có anh chị em cũng đã được chẩn đoán STX toàn bộ, (2) Có dị tật bẩm sinh hoặc bất thường hình thể [6]. Trong đó nếu:

- . *Thiếu máu Fanconi*: có test đứt gãy nhiễm sắc thể đặc hiệu của Fanconi dương tính [28].

- . *Loạn sản sừng bẩm sinh*: có tam chứng đặc trưng là mảng sắc tố dạng lưới ở da, loạn dưỡng móng và bạch sản ở niêm mạc [29].

- + STXMP: có hội chứng suy tủy toàn bộ và không có 1 trong 2 tiêu chuẩn của STXDT kể trên thì được coi là nguyên nhân mắc phải [13]. Trong đó, các nguyên nhân mắc phải là:

- . *STX thứ phát sau nhiễm trùng*: khi bệnh nhi đang có bằng chứng nhiễm khuẩn/virus như: biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm có vi khuẩn/virus (viêm gan A, B và C, EBV, CMV, HIV...) trong máu hoặc dịch cơ thể khác, đồng thời suy tủy có thể hồi phục hoàn toàn sau khi điều trị nhiễm trùng cải thiện.

. *STX thứ phát do tiền bạch cầu cấp (tiền bạch cầu cấp giảm sản tủy)*: suy tủy toàn bộ như trên ở giai đoạn đầu, sau đó bệnh nhi đạt tiêu chuẩn chẩn đoán bạch cầu cấp khi có  $\geq 20\%$  blast trong tủy [121].

. *STXCRNN*: chẩn đoán loại trừ nguyên nhân di truyền hay mắc phải khác kể trên, sinh thiết tủy thấy tổ chức tạo máu bị mỡ hóa.

### **2.1.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2:**

Đối tượng nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị STX bằng phác đồ gồm ATG kết hợp CSA là 37 bệnh nhi (24 bệnh nhi hồi cứu từ 1/2008-12/2013 và 13 bệnh nhi tiến cứu từ 1/2014-8/2018) trong số những bệnh nhi được chẩn đoán STXCRNN từ mục tiêu 1, thỏa mãn tiêu chuẩn sau:

- Được phân loại STX mức độ rất nặng/nặng hoặc không nặng PTTM
- Không có người cho phù hợp HLA cùng huyết thống hoặc không có đủ điều kiện kinh tế để thực hiện ghép TBG tạo máu. Gia đình đồng ý tham gia điều trị đầy đủ theo phác đồ thuốc ức chế miễn dịch gồm ATG kết hợp CSA.
- Xét nghiệm chức năng gan, thận bình thường.
- Loại trừ những bệnh nhi STXCRNN nhưng đang có tình trạng nhiễm trùng nặng, xuất huyết nặng đe dọa tử vong hoặc những bệnh nhi không khám lại theo dõi sau điều trị.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

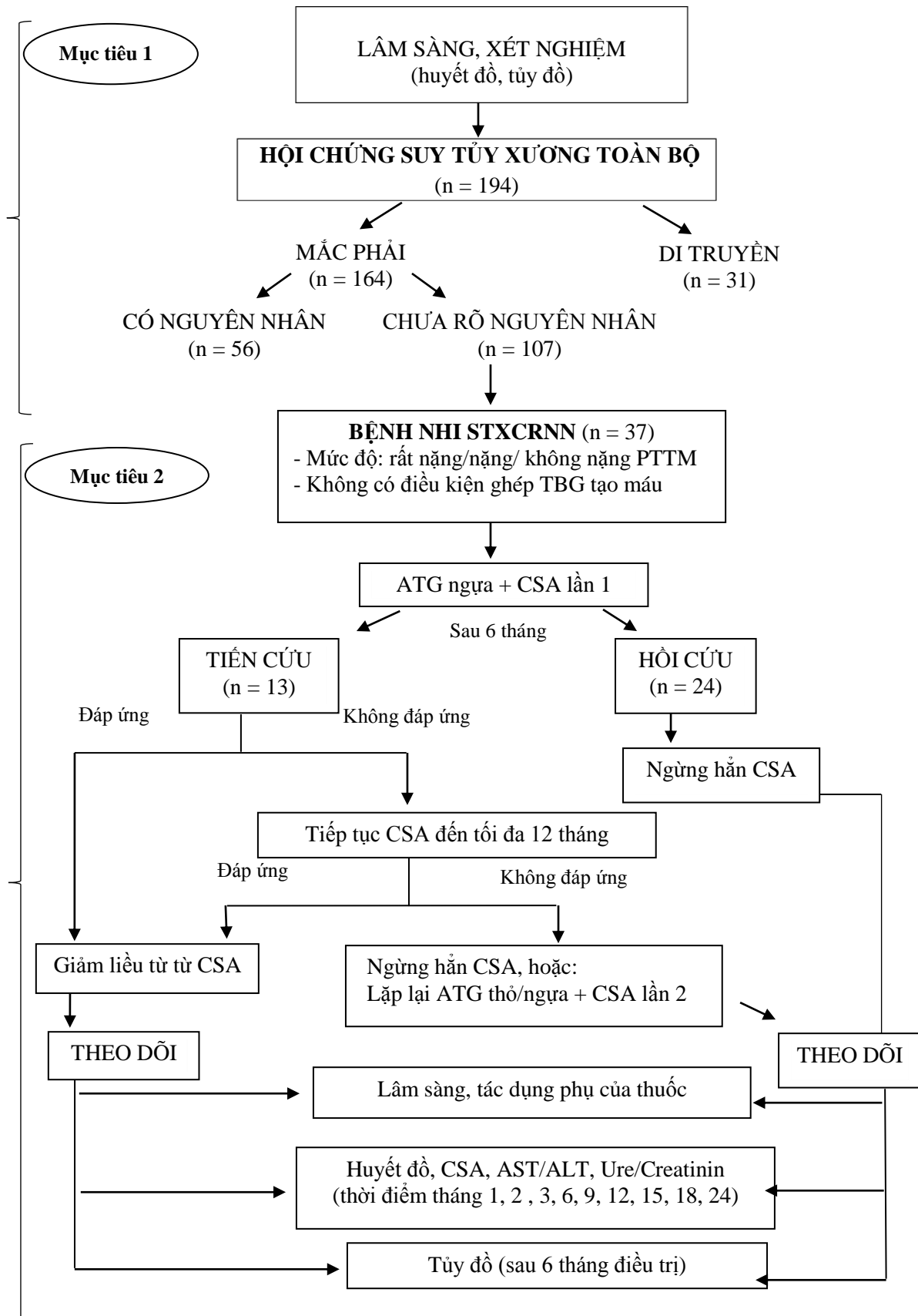
Nghiên cứu gồm 2 phần:

Mục tiêu 1: nghiên cứu mô tả cắt ngang một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng, huyết học của các ca bệnh.

Mục tiêu 2: nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh trước sau để đánh giá kết quả điều trị bệnh.

### **2.2.2. Phương pháp tiến hành:**

Bệnh nhi được chọn nghiên cứu trong thời gian từ 1/2008-8/2018 (giai đoạn hồi cứu 1/2008-12/2013, tiến cứu 1/2014-8/2018), tiếp tục theo dõi điều trị đến hết 2/2019. Các bệnh nhi này được đưa vào nghiên cứu theo sơ đồ 2.1. Các thông tin của bệnh nhi về dịch tễ lâm sàng, xét nghiệm, kết quả điều trị theo dõi trong hồ sơ bệnh án được ghi nhận vào mẫu Phiếu nghiên cứu bệnh nhi suy tủy (phụ lục 1).



Sơ đồ 2.1: Các bước nghiên cứu hội chứng suy tủy toàn bộ

### 2.2.3. Nội dung và biến nghiên cứu

#### 2.2.3.1. Nội dung và biến nghiên cứu mục tiêu 1:

- Số lượng bệnh nhi nghiên cứu: giai đoạn hồi cứu (2008-2013), tiền cứu (2014-2018).
- Các nguyên nhân gây STX toàn bộ: STXDT (Fanconi, loạn sản sừng bẩm sinh...), STXMP (nhiễm trùng, viêm gan, tiền bạch cầu cấp, STXCRNN...)
- Tuổi biểu hiện bệnh là tuổi khi bắt đầu có biểu hiện huyết học.
- Giới: nam, nữ
- Dân tộc
- Phân loại mức độ nặng của STX: rất nặng, nặng, không nặng có phụ thuộc truyền máu/không phụ thuộc truyền máu.
- Lý do vào viện: là lý do đầu tiên khiến trẻ vào viện khám phát hiện bệnh.
- Triệu chứng lâm sàng: thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng, bất thường hình thể, dị tật bẩm sinh phối hợp, gan to...
- Chậm phát triển thể chất: cân nặng theo tuổi < -2SD
- Lùn: chiều cao theo tuổi < -2SD
- Tiền sử gia đình có người mắc STX
- Kết quả test nhiễm sắc thể đồ tìm tăng đứt gãy nhiễm sắc thể đặc hiệu của thiếu máu Fanconi
- Các vị trí xuất huyết
- Các vị trí nhiễm trùng
- Các phương thức điều trị cho STX: hỗ trợ đơn thuần, điều trị nguyên nhân (nhiễm trùng, bạch cầu cấp), phối hợp phác đồ HLH 2004, corticosteroid, testosterone, cyclophosphamid, CSA, ATG, ghép TBG...
- Diễn biến của bệnh: tỉ lệ còn sống (khỏi bệnh, STX không phụ thuộc truyền máu hay phụ thuộc truyền máu), tỉ lệ tử vong, mất liên lạc.
- + Khởi bệnh: bệnh nhi hồi phục hoàn toàn hết triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm các thành phần máu ngoại vi trở về bình thường.

+ Phụ thuộc truyền máu: bệnh nhi định kì có chỉ định truyền khối HC khi Hb < 80 g/l; truyền khối TC khi TC < 10 G/l hoặc TC < 20 G/l kèm có xuất huyết hoặc sốt.

+ Không phụ thuộc truyền máu: bệnh nhi không có chỉ định phải truyền máu định kì theo tiêu chuẩn trên.

- Các nguyên nhân tử vong: nhiễm trùng, xuất huyết, thiếu máu...

- Ước lượng tỉ lệ sống toàn bộ (Overall survival-OS) sau 5 năm của bệnh nhi STX, so sánh ước lượng tỉ lệ sống toàn bộ sau 5 năm của STXDT và STXMP.

- Các đặc điểm huyết học qua xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu/huyết đồ, tủy đồ, sinh thiết tủy:

▪ Tổng phân tích tế bào máu/huyết đồ: đánh giá các chỉ số của HC, HC lưới, MCV, MCHC, BC, BCTT, TC

+ Phân loại mức độ thiếu máu theo Tổ chức Y tế Thế giới [122]:

. Nhẹ: Hb 100- < 110 g/l (trẻ < 6 tuổi) hoặc 100- < 120 g/l (trẻ > 6 tuổi)

. Vừa: Hb 70- < 100 g/l

. Nặng: Hb < 70 g/l

+ Đặc điểm HC:

. Kích thước nhỏ: MCV < 80fl, bình thường: 80-100 fl, to: > 100fl.

. Nhược sắc MCHC < 300 g/l, bình sắc: 300-340 g/l

+ Số lượng tuyệt đối HC lưới: < 20 G/l và  $\geq$  20 G/l

+ Số lượng BC giảm khi < 4 G/l.

+ BCTT giảm khi < 1 G/l (trẻ  $\leq$  1 tuổi) hoặc < 1,5 G/l (trẻ > 1 tuổi)

+ TC giảm khi < 100 G/l.

▪ Tủy đồ: số lượng tế bào tủy bình thường 30-100 G/l, giảm nếu < 30 G/l, tỉ lệ thành phần của các dòng tế bào tủy bình thường theo phụ lục 2.

▪ Sinh thiết tủy: mẫu sinh thiết tủy xương mỡ hóa 50-75%, > 75% hay kết quả không được ghi nhận % mật độ tế bào tủy.

### 2.2.3.2. Nội dung và biến nghiên cứu của mục tiêu 2:

- Tuổi: tính theo tháng
- Giới: nam/nữ
- Phân loại mức độ nặng STX: rất nặng, nặng, không nặng có phụ thuộc truyền máu.
- Số lượng HC, nồng độ Hb, số lượng HC lưới, BC, BCTT, BCLP, TC.
- Thời gian chẩn đoán (tháng): khoảng thời gian từ khi có biểu hiện triệu chứng của STX cho đến khi được chẩn đoán xác định bệnh bởi kết quả tủy đồ và sinh thiết tủy.
- Thời gian từ khi chẩn đoán đến khi điều trị (tháng): khoảng thời gian từ khi được chẩn đoán xác định đến khi bắt đầu điều trị phác đồ ATG phối hợp CSA.
- Thời gian nằm viện đợt điều trị ATG (ngày): khoảng thời gian điều trị nội trú tại bệnh viện tính từ ngày bắt đầu truyền ATG cho đến khi được ra viện lần đầu tiên để bắt đầu theo dõi ngoại trú.
- Liều dùng CSA (mg/kg): liều tối thiểu cần thiết để đạt nồng độ CSA huyết thanh bệnh nhân duy trì trong khoảng 100-150 ng/ml.
- Thời gian điều trị CSA trước khi ngừng/giảm liều (tháng): là khoảng thời gian từ khi bệnh nhi bắt đầu điều trị CSA với liều toàn bộ cho đến khi ngừng/giảm liều từ từ.
- Thời gian điều trị CSA giảm liều (tháng): là khoảng thời gian từ khi bệnh nhi bắt đầu tiến hành giảm liều đến khi ngừng hoàn toàn.
- Thời gian điều trị CSA (tháng):
  - . Thời gian điều trị CSA của bệnh nhi không tái phát = Thời gian điều trị CSA trước khi ngừng/giảm liều + Thời gian điều trị CSA giảm liều
  - . Thời gian điều trị CSA của bệnh nhi tái phát = Thời gian điều trị CSA trước khi ngừng/giảm liều + Thời gian điều trị CSA giảm liều + Thời gian dùng lại CSA sau tái phát

- Thời gian theo dõi điều trị: khoảng thời gian từ khi bệnh nhi bắt đầu điều trị bởi phác đồ ATG phối hợp CSA cho đến hết tháng 2/2019.

- Đánh giá tỉ lệ đáp ứng điều trị: hoàn toàn, một phần, không đáp ứng

- Tỉ lệ đáp ứng điều trị ghi nhận tại các thời điểm tháng thứ 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24 và toàn bộ quá trình điều trị.

- Thời điểm bắt đầu xuất hiện đáp ứng: là thời điểm tháng mà từ đó trẻ có đáp ứng không cần truyền máu.

- Đánh giá tỉ lệ tái phát, tỉ lệ đáp ứng sau điều trị lại CSA/lệ thuộc CSA, tỉ lệ chuyển biến thể PNH, MDS hay AML

- Phân tích đơn biến tìm các yếu tố liên quan đến đáp ứng và tái phát.

- Tỉ lệ tử vong chung, tỉ lệ tử vong theo mức độ nặng STX

- Phân tích ước lượng thời gian sống sau 10 năm bao gồm:

- + Thời gian sống toàn bộ (Overall survival-OS): thời gian từ khi bệnh nhi bắt đầu điều trị phác đồ đến khi bệnh nhi tử vong hoặc đến thời điểm nghiên cứu với những bệnh nhi còn sống.

- + Thời gian sống không biến cố (Event free survival-EFS): thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh nhi có một trong các biến cố như chuyển sang thể bệnh khác (AML, MSD, PNH) hoặc tử vong vì bất kì nguyên nhân gì trong thời gian điều trị, tùy biến cố nào đến trước.

- Đánh giá sự hồi phục ở máu ngoại vi: Hb, BC, BCTT, TC ghi nhận tại các thời điểm trước điều trị, tháng thứ 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24 của quá trình điều trị, so sánh đánh giá từng thời điểm sau điều trị với trước điều trị.

- Đánh giá sự hồi phục ở tủy xương sau 6 tháng điều trị: hồi phục bình thường, có hồi phục, không hồi phục.

- Các tác dụng phụ của thuốc ATG và CSA

- + Sốt, rét run, mẩn ngứa, khó chịu bứt rứt, ngủ nhiều, hạ nhiệt độ, vã mồ hôi, đau bụng, đau đầu, đau cơ khớp, gan to...

- + Bệnh huyết thanh: sau 7-10 ngày xuất hiện sốt, phát ban dạng mào đay hoặc tinh hồng nhiệt, phù mạch, hạch to, đau khớp, cơ, khó thở...

- + Tăng huyết áp: huyết áp tâm thu và/hoặc huyết áp tâm trương  $\geq 95^{\text{th}}$  bách phân vị theo tuổi, giới và chiều cao ở ít nhất ba lần đo khác nhau.
- + ALT, AST tăng khi  $> 40 \text{ UI/l}$
- + Creatinin tăng: creatinin cao trên ngưỡng tham chiếu theo tuổi hoặc creatinin sau điều trị tăng  $> 30\%$  so với ban đầu trước điều trị.
- + Suy thận: mức lọc cầu thận dưới  $60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$
- + Rậm lông
- + Phì đại nước lợi
- + Xạm da
- + Hội chứng giả Cushing: trẻ tăng cân, tích mỡ phần trên cơ thể như mặt trắng tròn, u mỡ ở gáy, mỡ dày ở ngực bụng nhưng không nhiều ở hông và tay chân, da đỏ và mỏng, rạn da màu đỏ tím, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, đái tháo đường, hoại tử xương vô mạch, đau đầu, trầm cảm, loãng xương...

### **2.2.3.3. Một số tiêu chuẩn nghiên cứu**

#### **a. Phân loại mức độ nặng của STX:**

Theo tiêu chuẩn Camitta (1975), Bacigalupo (1988) có bổ sung, phân loại mức độ nặng như sau [39]:

. *Nặng*: giảm sản tế bào tủy xương kèm ít nhất 2/3 tiêu chuẩn của máu ngoại vi: BCTT  $< 0,5 \text{ G/l}$ , TC  $< 20 \text{ G/l}$ , HCL  $< 20 \text{ G/l}$ .

. *Rất nặng*: như tiêu chuẩn nặng nêu trên, nhưng BCTT  $< 0,2 \text{ G/l}$ .

. *Không nặng*: không đủ tiêu chuẩn nặng hoặc rất nặng.

Các bệnh nhi STX nặng/rất nặng thì chắc chắn phụ thuộc truyền máu, còn nhóm STX không nặng có thể phụ thuộc truyền máu hoặc không.

#### **b. Test đứt gãy nhiễm sắc thể đặc hiệu Fanconi dương tính:**

Khi nuôi cấy tế bào lympho máu ngoại vi với sự có mặt của tác nhân gây đột biến là mitomycin C, thấy có sự tăng đứt gãy của nhiễm sắc thể theo tiêu chuẩn sau [123]:

- + Trên 15% metaphase có nhiễm sắc thể đứt gãy.
- + Trong 1 metaphase có trên 2 đứt gãy nhiễm sắc thể.
- + Trên 2 metaphase có nhiễm sắc thể đứt gãy hình tỏa tròn (triradial).



### c. Tiêu chuẩn đánh giá sự hồi phục ở tủy xương:

Đánh giá qua xét nghiệm tủy đồ sau 6 tháng điều trị, dựa vào thay đổi tỉ lệ các dòng tế bào so với tủy bình thường theo phụ lục 2:

- *Bình thường*: tỉ lệ các dòng tế bào tủy hồi phục về bình thường hoàn toàn.
- *Có hồi phục*: tỉ lệ các dòng tế bào tủy có hồi phục nhưng chưa hoàn toàn, mẫu TC có tăng lên so với trước điều trị nhưng chưa đạt mức bình thường.
- *Không hồi phục*: tỉ lệ các dòng tế bào trong tủy xương giảm như ban đầu.

### d. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị [39]:

- *Đáp ứng hoàn toàn*: Hb về bình thường so với tuổi, BCTT > 1,5 G/l, TC > 150 G/l.
- *Đáp ứng một phần*: bệnh nhi không còn phụ thuộc truyền máu, nhưng không đạt tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn kể trên.
- *Không đáp ứng*: vẫn giữ phân loại mức độ STX như trước điều trị hoặc tiến triển nặng hơn.

### e. Tiêu chuẩn tái phát, đáp ứng sau điều trị lại CSA, chuyển biến thể AML, MDS và PNH

+ Tái phát nếu các chỉ số tế bào máu của bệnh nhi giảm trở lại đòi hỏi phải truyền khối HC hoặc khối TC sau khi đã không phụ thuộc truyền máu ít nhất 3 tháng.

+ Đáp ứng sau điều trị lại CSA: bệnh nhi tái phát khi ngừng CSA, nhưng khi cho dùng lại CSA thì lại có đáp ứng một phần, hoàn toàn hoặc không đáp ứng theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng kể trên.

+ Chẩn đoán chuyển biến cụm tế bào thành các bệnh ác tính là bạch cầu cấp khi tủy đồ có tế bào blast tủy  $\geq 20\%$  [121]; chẩn đoán chuyển MDS khi tủy đồ thấy có loạn sinh trong tủy, tế bào blast 5-20%; chẩn đoán chuyển PNH khi xét nghiệm tế bào dòng chảy có thiếu hụt CD55, CD59 của HC và/hoặc BC [39].

**2.2.3.4. Phác đồ điều trị ATG phối hợp CSA cho suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân của Bệnh viện Nhi Trung ương áp dụng cho nghiên cứu**

**a. Điều trị hỗ trợ [39]**

- Truyền KHC nếu Hb < 80 g/l, truyền KTC khi TC < 10 G/l hoặc khi TC < 20 G/l nhưng kèm sốt hoặc xuất huyết.

- Điều trị kháng sinh liều cao phổ rộng nếu có sốt, nhiễm trùng. Kháng sinh dự phòng và thuốc chống nấm được chỉ định cho bệnh nhi có BCTT < 0,5 G/l. Amphotericin tĩnh mạch cần được cho sớm nếu sốt kéo dài mặc dù đã dùng kháng sinh phổ rộng.

- Thải sắt bằng desferrioxamine hoặc deferasirox khi ferritin huyết thanh cao > 1000 ng/ml.

**b. Điều trị đặc hiệu ATG phối hợp CSA [39]**

(1) ATG ngựa (Thymogam của hãng Brahat Serum and Vaccines Limited- Ấn Độ) 40 mg/kg/ngày truyền tĩnh mạch 8-12 h/ngày x 5 ngày, từ ngày 1-5.

(2) CSA (Neoral của hãng Novartis) khởi đầu uống 6 mg/kg/ngày, hàng ngày chia làm 2 lần cách nhau 12h, bắt đầu từ ngày 1. Sau 72h kiểm tra nồng độ CSA huyết thanh → kiểm tra mỗi tuần trong tháng đầu → sau đó hàng tháng để chỉnh liều duy trì nồng độ 100-150 ng/ml. Nghiên cứu có 2 nhóm tùy thời gian điều trị CSA:

- Nhóm 1 (hồi cứu): điều trị CSA 6 tháng rồi ngừng hoàn toàn

- Nhóm 2 (tiên cứu): điều trị 6 tháng, sau đó nếu:

→ có đáp ứng thì giảm liều từ từ (giảm 25mg/2 tháng trong ít nhất 12 tháng) rồi ngừng.

→ không đáp ứng thì tiếp tục CSA đến khi đáp ứng thì giảm liều như trên, nếu vẫn không đáp ứng thì ngừng hoàn toàn sau tối đa 12 tháng điều trị.

(3) Pipolphen 0,5-1 mg/kg, tĩnh mạch chậm 30 phút (× 3 lần/ngày) + Solumedrol 1-2 mg/kg, tĩnh mạch (× 2 lần/ngày) + Paracetamol 10-15 mg/kg uống (× 3 lần/ngày) để phòng phản ứng phản vệ, dị ứng, bệnh huyết thanh, cho

trong 5 ngày điều trị ATG, liều đầu tiên trong ngày dùng trước khi truyền ATG 1 h. Sau đó tiếp tục cho prednisolon uống giảm liều dần từ ngày 6-14 rồi ngừng.

(4) G-CSF 5 $\mu$ g/kg/ngày tiêm dưới da khi BCTT < 0,5 G/l, cho trong 3 ngày nếu BCTT tăng > 0,5 G/l thì ngừng, nếu không tăng thì cũng chỉ dùng không quá 1 tuần.

(5) Biseptol cho theo liều trimethoprim 5 mg/kg/ngày, chia 2 lần, cách nhật + Levofloxacin 500 mg/ngày + Fluconazol 3-5 mg/kg/ngày để dự phòng nhiễm trùng sau điều trị ATG (*pneumocystis carinii*, vi khuẩn và nấm), từ ngày 1-21.

Sau 12 tháng kể từ ngày 1 của ATG, nếu đánh giá bệnh nhân không đáp ứng sẽ có chỉ định dùng đợt 2 bằng ATG ngựa tương tự đợt 1 hoặc ATG thỏ ống 25 mg liều 3,75mg/kg/ngày, cho trong 5 ngày.

#### **2.2.4. Kỹ thuật xét nghiệm**

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi được thực hiện trên các máy XT-2000i (32 thông số), ADVIA 2120i (32 thông số) và LH-780 (28 thông số) tại khoa Huyết học xét nghiệm-Bệnh viện Nhi Trung ương. Các máy đều được chạy chuẩn QC hàng ngày và AQC (ngoại kiểm) hàng tháng theo hệ thống chuẩn của Trường Đại học Y Hà Nội. Những chỉ số xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi của khoa Huyết học xét nghiệm-Bệnh viện Nhi Trung ương đã được chứng nhận ISO 15189.

- Thủ thuật lấy dịch tủy xương được thực hiện với bệnh nhi được tiền mê giảm đau tại phòng thủ thuật, bởi các bác sĩ khoa Huyết học xét nghiệm và khoa Huyết học lâm sàng. Số lượng tế bào tủy và HC lưới được đếm số lượng trên máy XT-2000i. Kết quả xét nghiệm tủy đồ được đọc bởi các bác sĩ khoa Huyết học xét nghiệm-Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Thủ thuật sinh thiết tủy thực hiện với bệnh nhi được gây mê tại phòng mổ bởi các bác sĩ khoa Huyết học xét nghiệm. Tiêu bản sinh thiết tủy được làm và được đọc bởi các bác sĩ khoa Giải phẫu bệnh-Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Xét nghiệm tìm tăng đứt gãy nhiễm sắc thể (test Fanconi) được thực hiện tại khoa Di truyền và Sinh học phân tử-Bệnh viện Nhi Trung ương: Tế bào lympho

máu ngoại vi được nuôi cấy với sự có mặt của các tác nhân gây đột biến mitomycin C để đánh giá tăng đứt đoạn nhiễm sắc thể khi nuôi cấy.

- Định lượng nồng độ CSA được thực hiện tại khoa Sinh hóa-Bệnh viện Nhi Trung ương: Lấy 2 ml máu tĩnh mạch vào ống chống đông EDTA vào thời điểm 15 phút trước khi uống liều Neoral buổi sáng, xử lý mẫu theo qui định, định lượng nồng độ CSA trên máy ARCHITECT i2000SE.

- Định lượng ALT, AST được làm bằng kỹ thuật enzym tính bằng U/L, định lượng ure bằng kỹ thuật so màu, creatinin bằng kỹ thuật động học trên máy Express Plus và tính bằng  $\mu\text{mol/L}$ .

### **2.3. Xử lý và phân tích số liệu**

Số liệu được thu thập và xử lý bằng toán thống kê y học, sử dụng phần mềm Stata 14. Các phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

- Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị, giá trị lớn nhất nhỏ nhất, tỉ lệ.

- So sánh kết quả giữa hai nhóm bằng phép kiểm  $\chi^2$  hoặc Fisher.

- So sánh kết quả trước sau điều trị bằng phép kiểm t nếu phân phối bình thường, hay so sánh bất cặp kết quả trước và sau điều trị bằng phép kiểm phi tham số Wilcoxon sign rank nếu phân phối không bình thường.

- Tìm các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị, tái phát sau điều trị bằng phân tích đơn biến.

- Vẽ biểu đồ thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không biến cố bằng phương pháp ước lượng Kaplan-Meier để phân tích xác suất sống theo thời gian.

- So sánh hai đường Kaplan-Meier bằng Log rank test để phân tích mối liên quan giữa mức độ nặng của bệnh và thời gian sống.

### **2.4. Đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và chăm sóc bệnh nhi STX. Gia đình bệnh nhi được giải thích kỹ về tình trạng bệnh, phương pháp điều trị cũng như tiên lượng, tiến triển của bệnh trong quá trình điều trị, các tác dụng

phụ không mong muốn của thuốc điều trị. Bệnh nhi chỉ được điều trị sau khi bố mẹ trẻ chấp nhận đồng ý điều trị theo phác đồ ATG kết hợp CSA.

Phác đồ điều trị thuốc ức chế miễn dịch phối hợp ATG và CSA cho bệnh nhi STXCRNN theo phác đồ thống nhất trên thế giới đã được thông qua và áp dụng thường qui tại bệnh viện Nhi Trung ương. Cả hai loại thuốc ATG và CSA đều nằm trong danh mục thuốc được bảo hiểm y tế chi trả.

## Chương 3

### KẾT QUẢ

#### 3.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, huyết học của bệnh nhi suy tủy xương

Từ tháng 1/2008 đến tháng 8/2018, có 194 bệnh nhi với hội chứng STX toàn bộ được đưa vào nghiên cứu (71 bệnh nhi hồi cứu từ 1/2008-12/2013 và 123 bệnh nhi tiến cứu từ 1/2014-8/2018). Các kết quả được trình bày dưới đây:

##### 3.1.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng

##### 3.1.1.1. Các nguyên nhân suy tủy xương

**Bảng 3.1: Phân loại bệnh nhi theo nguyên nhân suy tủy xương**

Chẩn đoán		n	%	Tổng (%)	
<b>STXDT</b> (n = 31)	Loạn sản sừng bẩm sinh	1	3,2	100	
	Fanconi	10	32,3		
	Khác, chưa xác định	20	64,5		
<b>STXMP</b> (n = 163)	<b>STX thứ phát</b> (n = 56)	Nhiễm trùng nặng	5	3,1	100
		Nhiễm trùng có kèm HLH	40	24,6	
		Viêm gan	3	1,8	
		Tiền bạch cầu cấp	8	4,9	
	<b>STXCRNN (n = 107)</b>		107	65,6	
<b>Tổng</b>		<b>194</b>			

Nhận xét:

- Có 31 bệnh nhi STXDT chiếm 16% và 163 trường hợp STXMP chiếm 84%.

- Trong nhóm STXMP, chỉ có 56 trường hợp STX thứ phát có thể tìm được nguyên nhân, còn chủ yếu là STXCRNN chiếm 65,6%.

- Trong nhóm STX thứ phát, nhiễm trùng là nguyên nhân chủ yếu (48/56 trường hợp).

### 3.1.1.2. Đặc điểm tuổi của bệnh nhi nghiên cứu

**Bảng 3.2: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi**

Tuổi (năm)	STXDT		STXMP		Chung	
	n	%	n	%	N	%
< 1	15	<b>48,4</b>	16	9,8	31	16,0
1 - < 5	6	19,3	64	<b>39,3</b>	70	<b>36,1</b>
5 - < 10	7	22,6	41	25,1	48	24,7
≥ 10	3	9,7	42	25,8	45	23,2
<b>Tổng</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>163</b>	<b>100</b>	<b>194</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

STXDT thường biểu hiện bệnh sớm dưới 1 tuổi (48,4%), trong khi đó STXMP có phân bố tuổi chủ yếu là 1 - < 5 tuổi (39,3%).

**Bảng 3.3: Tuổi biểu hiện bệnh và tuổi tử vong của bệnh nhi suy tủy**

Chỉ số		STXDT	STXMP	Chung
<b>Tuổi biểu hiện</b> (năm)	Trung vị (min - max)	2,67 (0,08 – 12,75)	5,58 (0,42 – 17,3)	4,46 (0,08 – 17,3)
	Trung bình ước lượng	3,57	6,03	5,64
<b>Tuổi tử vong</b> (năm)	Trung vị (min - max)	2,33 (0,25 – 12,5)	5,5 (0,75 – 18,1)	3,75 (0,25 – 18,1)
	Trung bình ước lượng	3,48	6,87	5,81

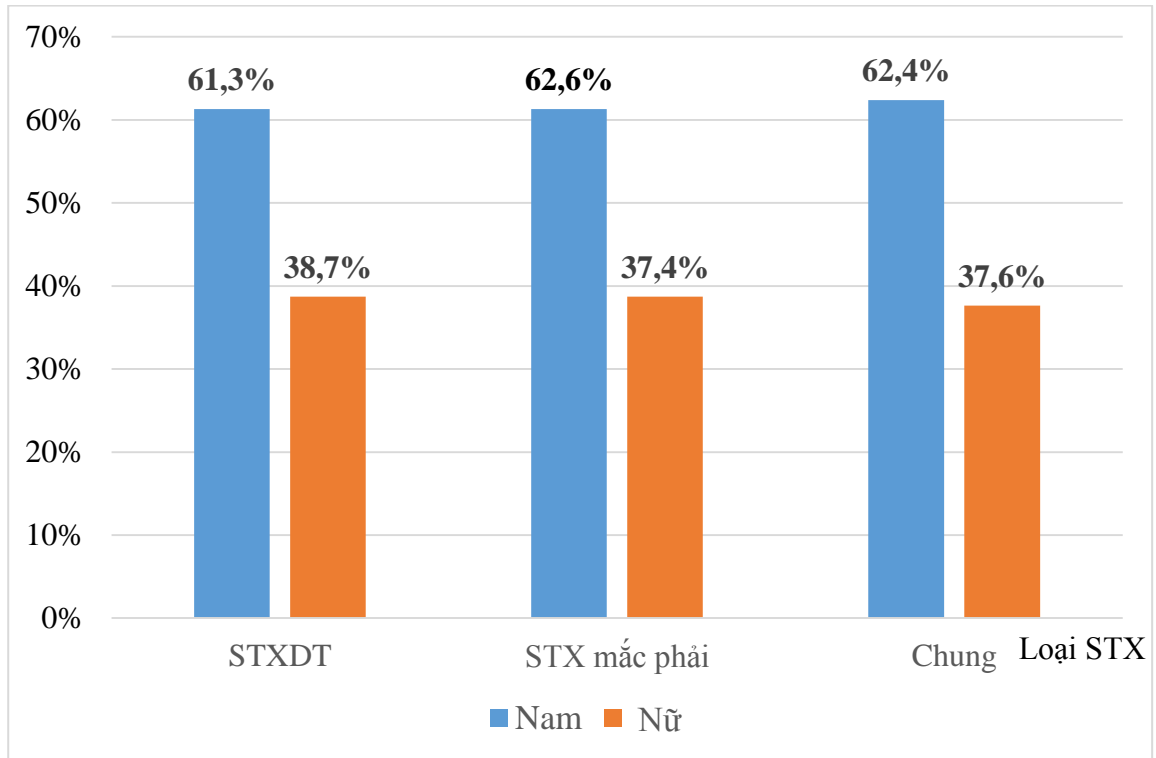
Nhận xét:

- STXDT có tuổi biểu hiện trung bình ước lượng là 3,57 tuổi và trung vị là 2,67 tuổi. Trong khi đó, STXMP có tuổi biểu hiện bệnh trung bình ước lượng là 6,03 tuổi và trung vị là 5,58 tuổi, nghĩa là muộn hơn so với STXDT.

- STXDT có tuổi tử vong trung bình ước lượng là 3,48 tuổi, trung vị là 2,33 tuổi, thấp hơn so với tuổi tử vong trung bình ước lượng của nhóm STXMP là 6,87 tuổi và trung vị là 5,5 tuổi.

### 3.1.1.3. Đặc điểm giới, dân tộc của bệnh nhi nghiên cứu

Tỉ lệ (%)



**Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhi suy tủy xương theo giới**

Nhận xét:

Phân bố giới tính trong nhóm nghiên cứu là nam/nữ: 1,65 (121/73).

Tỉ lệ phân bố giới nam cao hơn nữ ở nhóm STX toàn bộ nói chung (62,4% so với 37,6%) và đều nhận thấy ở nhóm STXDT (61,3% so với 38,7%) cũng như nhóm STXMP (62,6% so với 37,4%).



**Bảng 3.4: Phân bố bệnh nhi nghiên cứu theo dân tộc**

Dân tộc		STXDT		STXMP		Chung	
		n	%	n	%	N	%
<b>Kinh</b>		23	<b>74,2</b>	143	<b>87,8</b>	166	<b>85,6</b>
<b>Dân tộc thiểu số</b>	Mông	0	0	7	4,4	7	3,5
	Mường	4	12,9	1	0,6	5	2,6
	Tày	1	3,2	3	1,8	4	2,1
	Thái	1	3,2	3	1,8	4	2,1
	Dao	2	6,5	2	1,2	4	2,1
	Nùng	0	0	3	1,8	3	1,5
	Khơ mú	0	0	1	0,6	1	0,5
<b>Tổng</b>		<b>31</b>	<b>100</b>	<b>163</b>	<b>100</b>	<b>194</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

Chủ yếu bệnh nhi là người Kinh (85,6%), điều này cũng nhận thấy ở hai nhóm di truyền (74,2%) và mắc phải (87,8%). Một số bệnh nhi là người dân tộc thiểu số như: Mông, Mường, Tày, Thái, Dao, Nùng, Khơ mú...

#### **3.1.1.4. Mức độ nặng của bệnh nhi suy tủy xương**

**Bảng 3.5: Phân bố bệnh nhi theo mức độ nặng của suy tủy xương**

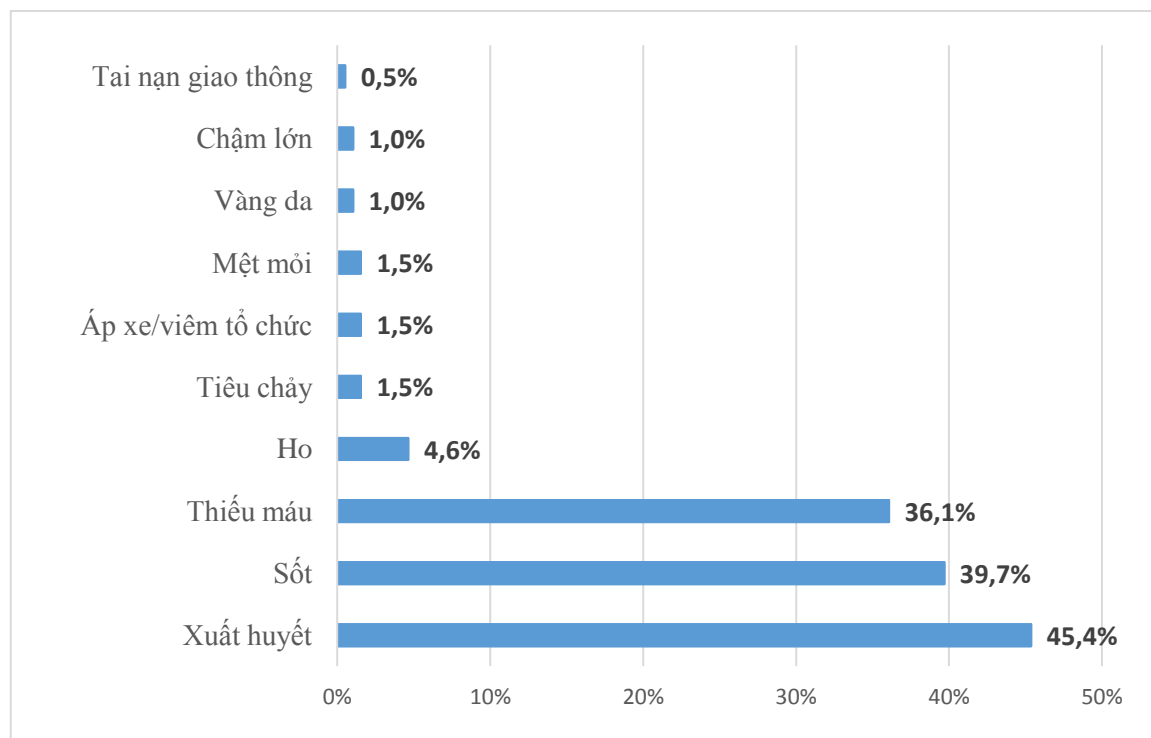
Mức độ		STXDT		STXMP		STXMP				Chung	
						STX thứ phát		STXCRNN			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rất nặng		9	<b>29,0</b>	53	<b>32,5</b>	13	23,2	40	37,4	62	<b>32,0</b>
Nặng		8	<b>25,8</b>	52	<b>32,0</b>	5	8,9	47	43,9	60	<b>30,9</b>
Không nặng	PTTM	9	29,0	19	11,6	4	7,1	15	14,0	28	14,4
	Không PTTM	5	16,2	39	23,9	34	<b>60,8</b>	5	4,7	44	22,7
p		0,321				<b>0,0001</b>					
<b>Tổng</b>		<b>31</b>	<b>100</b>	<b>163</b>	<b>100</b>	<b>56</b>	<b>100</b>	<b>107</b>	<b>100</b>	<b>194</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

- Phân loại STX nặng/rất nặng chiếm đa số trong toàn bộ đối tượng nghiên cứu. Hai nhóm STXDT và STXMP đều có mức độ nặng/rất nặng chiếm chủ yếu, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Phân bố mức độ nặng của bệnh ở hai nhóm của STXMP có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ): STXCRNN chủ yếu là nặng/rất nặng còn STX thứ phát lại chủ yếu là không nặng không PTTM.

### 3.1.1.5. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhi suy tủy xương



**Biểu đồ 3.2: Các lý do vào viện lần đầu của bệnh nhi suy tủy xương**

Nhận xét:

Lý do khiến bệnh nhi đi khám phát hiện ra bệnh STX lần lượt là: xuất huyết (45,4%), sốt (39,7%), thiếu máu (36,1%), nhiễm trùng (ho, tiêu chảy, áp xe/viêm tổ chức), mệt mỏi, vàng da, chậm lớn và một bệnh nhân tình cờ phát hiện bệnh khi bị tai nạn giao thông.

**Bảng 3.6: Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhi suy tủy xương**

Biểu hiện	STX DT n = 31		STXMP				Chung n = 194	
			STX thứ phát n = 56		STXCRNN n = 107			
	n	%	n	%	n	%	N	%
Thiếu máu	31	100	56	100	107	100	194	<b>100</b>
Nhiễm trùng	23	74,2	54	96,4	85	79,4	162	<b>83,5</b>
Sốt	22	71	55	98,2	80	74,8	157	<b>80,9</b>
Xuất huyết	26	83,9	33	58,9	97	90,7	156	<b>80,4</b>
Dị tật /bất thường hình thể	28	90,3	0	0	0	0	28	14,4
Chậm phát triển thể chất	19	61,3	0	0	1	0,9	20	10,3
Gan/lách/hạch to	1	3,2	15	26,8	1	0,9	17	8,8
Chậm phát triển tâm thần	15	48,4	0	0	1	0,9	16	8,3
Tràn dịch màng/phù	0	0	12	21,4	2	1,8	14	7,2
Phát ban da	0	0	5	8,9	0	0	5	2,6
Co giật	0	0	3	5,4	0	0	3	1,6
Đái tháo đường typ 1	2	6,5	0	0	0	0	2	1,0
Suy thận	0	0	1	1,8	1	0,9	2	1,0
Hoàng đả	0	0	2	3,6	0	0	2	1,0
Rối loạn đông máu	0	0	2	3,6	0	0	2	1,0
Rối loạn điện giải	0	0	2	3,6	0	0	2	1,0

Nhận xét:

Biểu hiện lâm sàng chủ yếu của STX là thiếu máu (100%), nhiễm trùng (83,5%), sốt (80,9%), xuất huyết (80,4%).

Các biểu hiện khác khá đa dạng như: dị tật/bất thường hình thể (14,4%), chậm phát triển thể chất/tinh thần, gan/lách/hạch to, tràn dịch màng phổi/màng bụng/khớp/phù, phát ban da, co giật, đái tháo đường, suy thận, hoàng đả, rối loạn đông máu và rối loạn điện giải.

**Bảng 3.7: Các dị tật/bất thường hình thể, kết quả test Fanconi và tiền sử gia đình của bệnh nhi suy tủy xương di truyền**

Dị tật/Bất thường		n	Tỉ lệ (%)
Xương	Bàn ngón tay, chân	27	<b>87,1</b>
	Cột sống (gù)	1	3,2
Đầu mặt nhỏ		16	51,6
Tăng sắc tố da		9	29,0
Lùn		6	19,4
Khe mắt hẹp		4	12,9
Thận		4	12,9
Mắt (viễn thị/ lác)		2	6,5
Sắc tố da dạng lưới		1	3,2
Bạch sản lưỡi		1	3,2
Thiếu sản móng		1	3,2
Test Fanconi dương tính		10	32,3
Tiền sử gia đình suy tủy xương		10	32,3

Nhận xét:

- Trong 31 bệnh nhi STXDT, dị tật bất thường xương bàn tay/chân chiếm chủ yếu 87,1%.

- Test Fanconi dương tính ở 10 trường hợp, chiếm 32,3%.

- Tiền sử gia đình có anh chị em bị STX chiếm 32,3% STXDT.

Một số hình ảnh bất thường hình thể của bệnh nhân STXDT trong nghiên cứu xem phụ lục 3.

**Bảng 3.8: Các vị trí xuất huyết của bệnh nhi suy tủy xương**

Vị trí xuất huyết	STXDT (n = 31)		STXMP				Chung (n = 194)	
			STX thứ phát (n = 56)		STXCRNN (n = 107)			
	n	%	n	%	n	%	N	%
Da	25	80,7	31	55,4	94	87,9	150	77,3
Niêm mạc	10	32,3	6	10,7	68	63,6	84	43,3
Tiêu hóa	6	19,6	7	12,5	32	29,9	45	23,2
Sinh dục-tiết niệu	3	9,7	0	0	13	12,2	16	8,2
Não-màng não	3	9,7	1	1,8	8	7,5	12	6,2
Cơ xương khớp	0	0	0	0	3	2,8	3	1,6

Nhận xét:

Xuất huyết ở nhiều vị trí, trong đó xuất huyết dưới da hay gặp nhất (77,3%), sau đó là xuất huyết niêm mạc mũi miệng (43,3%), tiêu hóa (23,2%), sinh dục-tiết niệu, não-màng não, cơ xương khớp.

**Bảng 3.9: Phân bố các loại nhiễm trùng trên bệnh nhi suy tủy xương**

Nhiễm trùng		STXDT (n = 31)		STXMP				Chung (n = 194)	
				STX thứ phát (n = 56)		STXCRNN (n = 107)			
		n	%	n	%	n	%	N	%
Viêm phế quản phổi		16	51,6	27	48,2	39	36,5	82	42,3
Nhiễm virus	EBV	2	6,5	38	67,9	3	2,8	43	22,2
	CMV	3	9,7	18	32,1	2	1,9	23	11,9
Nhiễm trùng da, niêm mạc		1	3,2	14	25,0	16	15,0	31	16,0
Viêm họng/viêm tai giữa		7	22,6	4	7,1	19	17,7	30	15,4
Nhiễm khuẩn huyết		3	9,7	13	23,2	12	11,2	28	14,4
Tiêu chảy		5	16,1	11	19,6	4	3,7	20	10,3
Nhiễm viêm gan B, C		2	6,5	1	1,8	11	10,3	14	7,1
Nhiễm khuẩn tiết niệu		1	3,2	1	1,8	5	4,7	7	3,6
Viêm xương khớp		0	0	2	3,6	0	0	2	1,0
Thủy đậu		0	0	0	0	2	1,9	2	1,0
Ap xe gan		0	0	0	0	1	0,9	1	0,5
Cúm A		0	0	1	1,8	0	0	1	0,5
Viêm phúc mạc		0	0	1	1,8	0	0	1	0,5
Viêm não		0	0	1	1,8	0	0	1	0,5
Tay chân miệng		0	0	1	1,8	0	0	1	0,5

Nhận xét:

Các vị trí nhiễm trùng ở bệnh nhân STX hay gặp là: viêm phế quản phổi (42,3%), nhiễm virus huyết EBV/CMV (34,1%), nhiễm trùng da niêm mạc (16%), nhiễm trùng tai mũi họng (15,4%), nhiễm trùng huyết (14,4%).

### 3.1.1.6. Các phương pháp điều trị và kết quả điều trị

**Bảng 3.10: Các phương pháp điều trị cho bệnh nhi suy tủy xương**

Phương pháp điều trị		n	%	Tổng%
<b>STXDT</b> (n = 31)	Điều trị hỗ trợ đơn thuần	31	100	100
	Điều trị nguyên nhân (nhiễm trùng, bạch cầu cấp)	11	19,6	100
<b>STX thứ phát</b> (n = 56)	Điều trị nguyên nhân + Phác đồ HLH 2004	38	67,9	
	Điều trị hỗ trợ đơn thuần	7	12,5	
<b>STXCRNN</b> (n = 107)	Corticoid đơn thuần	20	18,6	100
	Corticoid + Cyclosporin A	14	13,1	
	Corticoid + Azathioprine	1	0,9	
	Cyclophosphamid	2	1,8	
	ATG + Cyclosporin A	44	41,3	
	Ghép TBGTM	2	1,8	
	Điều trị hỗ trợ đơn thuần	24	22,5	

Nhận xét: Biện pháp điều trị cho bệnh nhi STX tùy thuộc nguyên nhân STX là di truyền, STX thứ phát hay STXCRNN. Tuy nhiên, 100% bệnh nhi STXDT chỉ được điều trị hỗ trợ đơn thuần.

**Bảng 3.11: Kết quả điều trị của bệnh nhi suy tủy xương**

Tình trạng hiện tại		STXDT		STXMP		STXMP				Chung	
						STX thứ phát		STXCRNN			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Còn sống	Khỏi bệnh	0	0	53	32,5	32	57,1	21	19,6	53	27,3
	Không PTTM <sup>(*)</sup>	5	16,1	21	12,9	4	7,1	17	15,9	26	13,4
	PTTM	3	9,7	6	3,7	1	0,8	5	4,7	9	4,6
	Tổng	8	25,8	80	49,1	37	65,1	43	40,2	88	45,4
Tử vong		20	64,5	44	27,0	16	28,6	28	26,2	64	33,0
Không rõ		3	9,7	39	23,9	3	5,4	36	33,6	42	21,7
<b>Tổng</b>		31	100	163	100	56	100	107	100	194	100

<sup>(\*)</sup> PTTM: Phụ thuộc truyền máu

Nhận xét: Tính đến hết thời gian nghiên cứu nhận thấy:

- Có 42 trường hợp mất liên lạc, chiếm 21,7%.
- Tỷ lệ tử vong của STXDT là 64,5%, của STXMP là 27% và của STX nói chung là 33%.
- Không có trường hợp STXDT nào hồi phục khỏi bệnh. Trong nhóm STXMP, nguyên nhân thứ phát có khả năng hồi phục với tỷ lệ khỏi bệnh là 57,1%, STXCRNN là 19,6%.

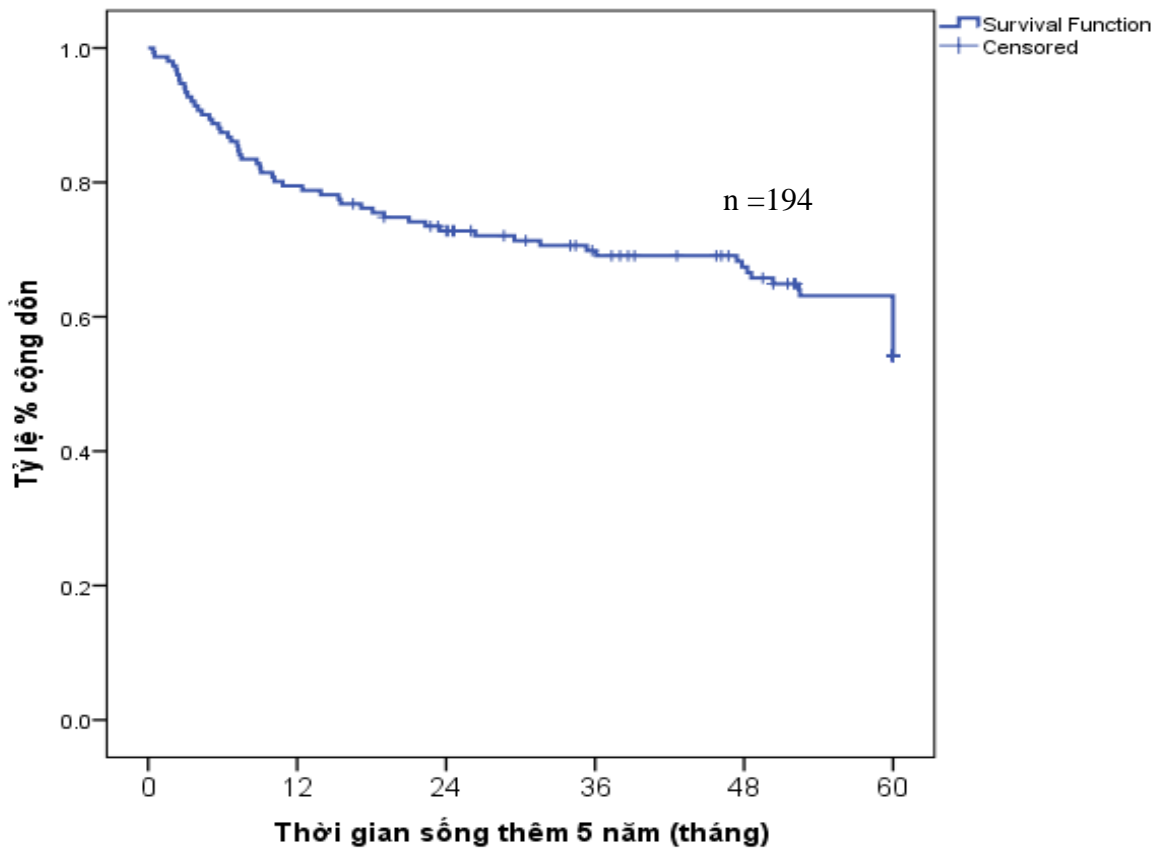
**Bảng 3.12: Nguyên nhân tử vong ở bệnh nhi suy tủy xương**

<b>Nguyên nhân tử vong (n =64)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nhiễm trùng nặng	40	62,5
Xuất huyết nặng	22	34,4
Suy thận/suy gan	5	7,9
Thiếu máu nặng	3	4,7
Không rõ	3	4,7

Nhận xét:

Nguyên nhân chủ yếu gây tử vong của 64 bệnh nhi STX là: nhiễm trùng nặng (62,5%), xuất huyết (34,4%), suy thận/gan, thiếu máu nặng và tử vong tại nhà không rõ nguyên nhân.

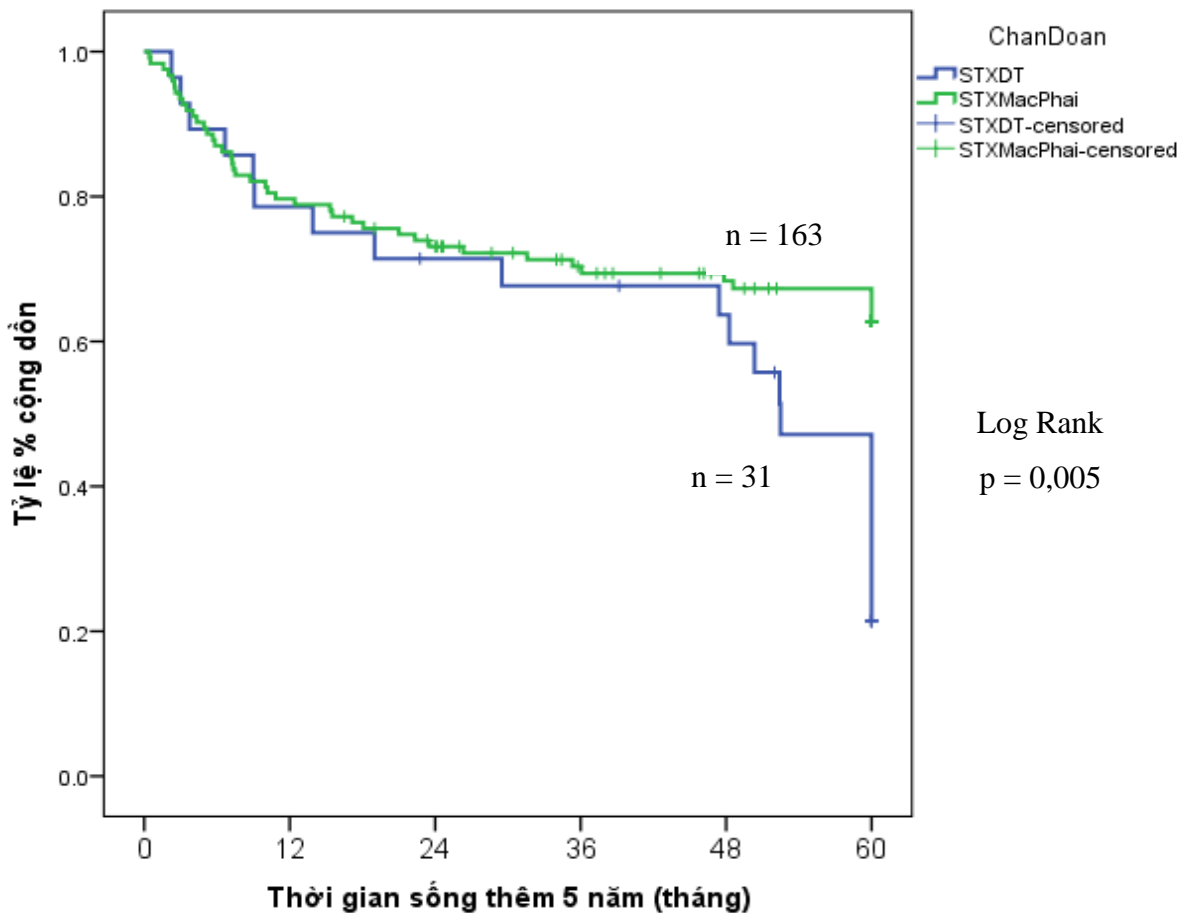




**Biểu đồ 3.3: Ước lượng tỉ lệ sống toàn bộ (OS) sau 5 năm của bệnh nhi suy tủy xương**

Nhận xét:

Ước lượng OS ở thời điểm 12 tháng là 79,5%; 24 tháng là 72,8%; 36 tháng là 69,8%, 48 tháng là 67,4% và ở 60 tháng là 54,2%.



**Biểu đồ 3.4: So sánh ước lượng tỉ lệ sống toàn bộ (OS) sau 5 năm của bệnh nhi STX di truyền và mắc phải**

Nhận xét:

- Ước lượng OS của nhóm STXDT ở thời điểm 12 tháng là 78,6%; ở 24 tháng là 71,4%; 36 tháng là 67,7%; 48 tháng là 63,7% và thời điểm 60 tháng là 21,4%.

- Ước lượng OS của nhóm STXMP ở 12 tháng là 79,7%, ở 24 tháng là 73,1%, ở 36 tháng là 70,3%, 48 tháng là 68,3% và ở 60 tháng là 62,8%.

Tỉ lệ sống toàn bộ OS của nhóm STXMP sau 5 năm cao hơn so với nhóm STXDT một cách có ý nghĩa thống kê với test Log Rank p = 0,005.

### 3.1.2. Đặc điểm huyết học

#### 3.1.2.1. Đặc điểm máu ngoại vi

**Bảng 3.13: Các chỉ số huyết học máu ngoại vi**

Bệnh Trung vị (min-max)	STXDT (n = 31)	STXMP (n = 163)	STXMP		Chung (n = 194)
			STX thứ phát (n = 56)	STXCRNN (n = 107)	
<b>HC</b> (T/l)	2,31 (0,62 – 3,62)	2,55 (0,65 – 5,06)	3,07 (0,65 – 5,06)	2,36 (0,65 – 4,88)	2,51 (0,62 – 5,06)
<b>Hb</b> (g/l)	65 (19 – 119)	72 (17 – 113)	76 (17 – 99)	71 (24 – 113)	71,5 (17 – 119)
<b>HCL</b> (G/l) <sup>(*)</sup>	23,1 (5,2 – 52)	10,1 (2,3 – 91,7)	21,9 (2,8 – 91,7)	10,1 (2,3 – 60,5)	10,9 (2,3 – 91,7)
<b>MCV</b> (fl)	86,9 (75,9 – 109,2)	81,4 (53,2 – 118,8)	75,5 (53,2 – 107,2)	85,1 (57,3 – 118,8)	83,0 (53,2 – 118,8)
<b>MCHC</b> (g/l)	366 (287 – 383)	336 (283 – 399)	332,5 (283 – 382)	339 (292 – 399)	336 (283 – 399)
<b>BC</b> (G/l)	2,93 (0,2 – 7,77)	2,2 (0,07 – 19,23)	1,29 (0,07 – 19,23)	2,4 (0,3 – 13,04)	2,37 (0,07 – 19,23)
<b>BCTT</b> (G/l)	0,4 (0 – 2,3)	0,24 (0 – 8,07)	0,25 (0,01 – 8,07)	0,24 (0 – 5,74)	0,28 (0 – 8,07)
<b>TC</b> (G/l)	10 (1 – 95)	14 (1 – 1200)	36 (3 – 1200)	9 (1 – 84)	13 (1 – 1200)

<sup>(\*)</sup> n = 47

Nhận xét:

- Số lượng HC, Hb, HC lưới của bệnh nhi STX rất thấp với trung vị lần lượt là 2,51 T/l; 71,5 g/l và 10,9 G/l.
- Đặc điểm của HC đa số là bình sắc, kích thước bình thường nên có trung vị của MCV và MCHC là 83fl và 336g/l
- Số lượng BC, BCTT của bệnh nhi STX rất thấp với trung vị lần lượt là 2,37 G/l và 0,28 G/l. Bệnh nhi có giá trị BCTT nhỏ nhất là 0 G/l.

- Số lượng TC của bệnh nhi STX rất thấp với trung vị là 13 G/l. Bệnh nhi có giá trị TC nhỏ nhất là 1 G/l.

**Bảng 3.14: Đánh giá theo ngưỡng các chỉ số máu ngoại vi**

Bệnh  Chỉ số		STXDT		STXMP				Chung	
				STX thứ phát		STXCRNN			
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Hb (g/l)</b>	< 70	19	61,3	17	30,4	53	49,5	89	45,9
	70 - < 100	9	29,0	39	69,6	50	46,7	98	50,5
	100 - < 120	3	9,7	0	0	4	3,8	7	3,6
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100
<b>Số lượng HC lưới (G/l)<sup>(*)</sup></b>	< 20	3	42,9	3	50	26	76,5	32	68,1
	≥ 20	4	57,1	3	50	8	23,5	15	31,9
	Tổng	7	100	6	100	34	100	47	100
<b>MCV (fl)</b>	< 80	3	9,7	43	76,8	24	22,4	70	36,1
	80 - 100	23	74,2	12	21,4	71	66,4	106	54,6
	> 100	5	16,1	1	1,8	12	11,2	18	9,3
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100
<b>MCHC (g/l)</b>	< 300	2	6,5	1	1,8	2	1,9	5	2,6
	≥ 300 - 340	29	93,5	55	98,2	105	98,1	189	97,4
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100
<b>BCTT (G/l)</b>	< 0,2	10	32,3	24	42,9	42	39,3	76	39,2
	0,2 - < 0,5	9	29,0	20	35,7	41	38,3	70	36,1
	≥ 0,5	12	38,7	12	21,4	24	22,4	48	24,7
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100
<b>TC (G/l)</b>	< 20	23	74,2	17	30,4	92	86	132	68
	20 - < 50	6	19,3	19	33,9	12	11,2	37	19,1
	50 - < 150	2	6,5	12	21,4	3	2,8	17	8,8
	≥ 150	0	0	8	14,3	0	0	8	4,1
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100

(\*) n = 47

Nhận xét:

- Bệnh nhi STX nói chung chủ yếu là thiếu máu vừa và nặng, nhất là STXDT thường có thiếu máu nặng. Chủ yếu bệnh nhi STX có số lượng HC

lưới giảm < 20 G/l, số lượng BCTT giảm thấp < 0,5 G/l và số lượng TC giảm nặng < 20 G/l.

- HC của bệnh nhi STXDT, STXCRNN có kích thước bình thường, còn của STX thứ phát thường có HC kích thước nhỏ. Chủ yếu HC của bệnh nhi STX là bình sắc.

### 3.1.2.2. Đặc điểm tủy đồ, sinh thiết tủy

**Bảng 3.15: Đặc điểm các dòng tế bào tủy ở tủy đồ**

Bệnh Chỉ số		STXDT (n = 31)	STXMP (n = 163)	STXMP		Chung (n = 194)
				STX thứ phát (n = 56)	STXCRNN (n = 107)	
Tế bào tủy (G/l)	Trung bình	19,99±10,11	15,87±7,75	14,69±7,91	16,49±7,63	16,51±8,27
	p	0,012		0,161		
Dòng HC (%)	Trung bình	14,03±10,53	12,2±10,76	12,73±10,55	11,92 ± 10,91	12,49 ± 10,72
	p	0,383		0,647		
HC lưới (%)	Trung bình	1,41±1,33	1,65±2,58	1,47±3,38	1,75±1,5	1,62±2,43
	p	0,619		0,527		
Dòng BC hạt (%)	Trung bình	30,58±14,89	24,72±16,29	29,91±17,50	22,01±14,99	25,66±16,18
	p	0,065		0,003		

Nhận xét:

- Số lượng tế bào tủy của bệnh nhi STX thấp với trung bình là  $16,51 \pm 8,27$  G/l. Số lượng tế bào tủy của STXMP ( $15,87 \pm 7,75$  G/l) thấp hơn rõ rệt so với của STXDT ( $19,99 \pm 10,11$  G/l) với  $p < 0,05$ .

- Dòng HC, tỉ lệ HC lưới và dòng BC hạt đều giảm nặng. Dòng BC hạt của STXCRNN thấp hơn rõ rệt so với của STX thứ phát ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.16: Đánh giá theo ngưỡng của các chỉ số tủy đồ**

Chỉ số		Bệnh		STXDT		STXMP			
						STX thứ phát		STXCRNN	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Số lượng tế bào tủy (G/l)	< 10	4	12,9	19	33,9	25	23,4	48	24,7
	10 - < 30	27	87,1	37	66,1	82	76,6	146	75,3
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100
Dòng HC (%)	< 20	23	74,2	48	85,6	88	82,3	159	82,0
	20 - < 30	6	19,3	4	7,2	7	6,5	17	8,7
	≥ 30	2	6,5	4	7,2	12	11,2	18	9,3
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100
HC lưới tủy (%)	< 0,5	7	24,2	27	50,0	23	22,8	57	31,0
	0,5 - < 1	9	31,0	12	22,2	18	17,8	39	21,2
	≥ 1	13	44,8	15	27,8	60	59,4	88	47,8
	Tổng	29	100	54	100	101	100	184	100
Dòng BC hạt (%)	< 20	8	25,8	17	30,3	55	51,4	80	41,2
	20 - < 50	21	67,7	31	55,4	48	44,9	100	51,6
	≥ 50	2	6,5	8	14,3	4	3,7	14	7,2
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100
Dòng mẫu TC	Không gặp	10	32,2	23	41,1	57	53,3	90	46,4
	Ít gặp	18	58,1	30	53,6	49	45,8	97	50
	Bình thường	3	9,7	3	5,3	1	0,93	7	3,6
	Tổng	31	100	56	100	107	100	194	100

Nhận xét:

- Số lượng tế bào tủy giảm nặng < 10 G/l, nhất là STX thứ phát (33,9%)

- Dòng HC chủ yếu giảm < 20%. Tỷ lệ HCL tủy giảm < 0,5%, nhất là với STX thứ phát (50%). Dòng BCH giảm nặng < 20%, nhất là với STXCRNN (51,4%). Không gặp dòng MTC trên tiêu bản tủy thấy ở 53,3% STXCRNN.

**Bảng 3.17: Đặc điểm sinh thiết tủy xương của bệnh nhi STXCRNN**

Đặc điểm tủy xương		n	%
Mỡ hóa	≥ 75%	75	70,1
	50 - 75%	4	3,7
	Không được ghi nhận tỉ lệ%	28	26,2
<b>Tổng</b>		<b>107</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

Trong số 107 bệnh nhi STXCRNN được sinh thiết tủy:

- Tủy xương bị mỡ hóa  $\geq 75\%$  (hay mật độ tế bào tủy chỉ còn dưới 25%) gặp ở 70,1% trường hợp.

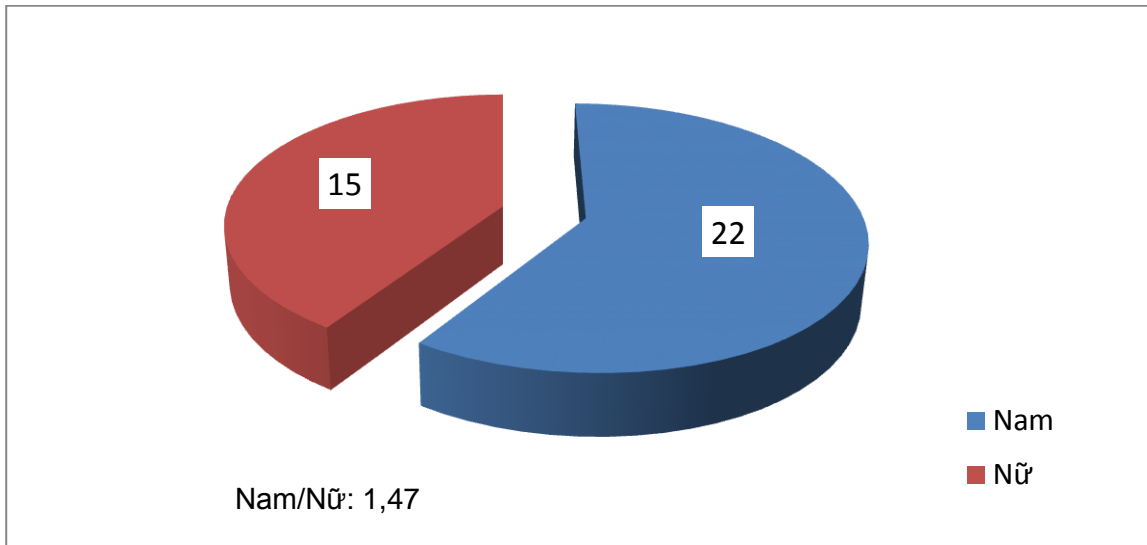
- Có 4 trường hợp STXCRNN có tủy xương bị mỡ hóa 50-75% (hay mật độ tế bào tủy còn 25-50%), nhưng các trường này đều được ghi nhận hiếm thấy các tế bào tạo máu.

- Có 26,2% trường hợp chỉ được ghi nhận tủy nghèo tế bào tạo máu và tủy xương bị mỡ hóa mà kết quả không ghi nhận cụ thể tỉ lệ % tủy bị mỡ hóa.

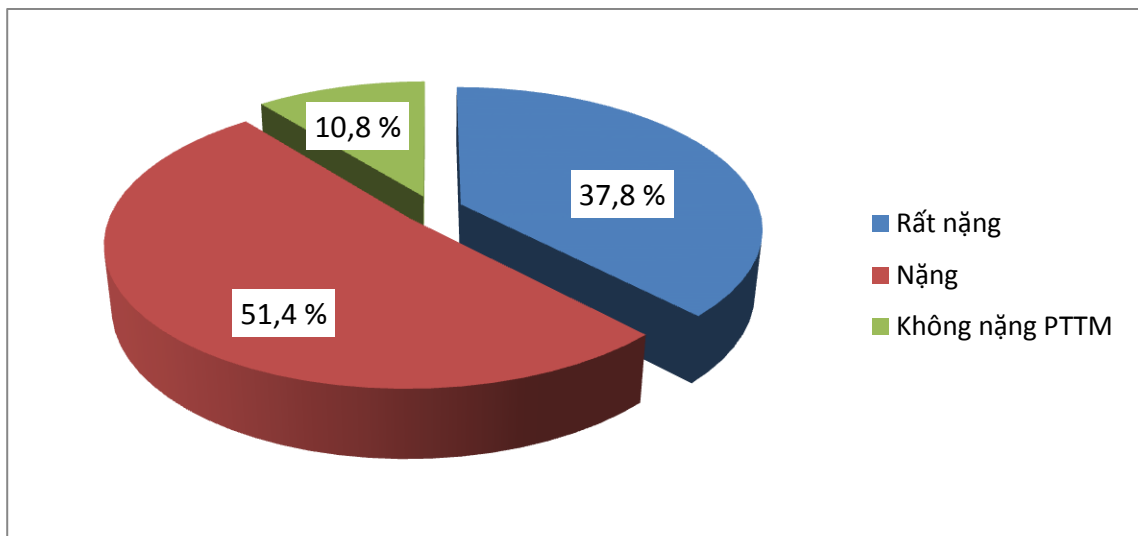
### **3.2. Kết quả điều trị suy tủy với phác đồ ATG phối hợp CSA**

#### **3.2.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhi suy tủy chưa rõ nguyên nhân nghiên cứu**

Trong số bệnh nhi được chẩn đoán STXCRNN, có 37 trường hợp đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị STXMP với phác đồ ức chế miễn dịch bao gồm ATG phối hợp với CSA. Đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu được trình bày trong biểu đồ 3.5, biểu đồ 3.6 và bảng 3.18.



**Biểu đồ 3.5: Phân bố theo giới của của nhóm bệnh nhi nghiên cứu**  
 Nhận xét: Phân bố theo giới của nhóm bệnh nhi nghiên cứu nam/nữ: 1,47



**Biểu đồ 3.6: Phân bố theo mức độ nặng của nhóm bệnh nhi nghiên cứu**

Nhận xét:

Bệnh nhi nghiên cứu có mức độ suy tủy nặng (51,4%), rất nặng (37,8%) và không nặng phụ thuộc truyền máu (10,8%).



**Bảng 3.18: Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhi nghiên cứu**

Chỉ số	Trung bình	Trung vị	min – max
Tuổi (năm)	8,2 ± 3,6	7,6	1,25-15
Thời gian chẩn đoán (tháng)	1,35 ± 2,22	0,5	0,25-12
Thời gian từ khi chẩn đoán đến điều trị (tháng)	3,08 ± 4,14	2	0,5-24
Thời gian nằm viện đợt điều trị ATG (ngày)	36,59 ± 27,72	30	9-139
Thời gian theo dõi điều trị (tháng)	50,16 ± 35,23	44	4-134
Liều dùng CSA (mg/kg)	6,72 ± 1,48	6,8	3,75-10
Thời gian điều trị CSA (tháng)	15,98 ± 12,04	12	1-44

Nhận xét:

- Tuổi trung vị là 7,6 tuổi, nhỏ tuổi nhất là 1,25 tuổi (15 tháng), lớn nhất 15 tuổi, tuổi trung bình  $8,2 \pm 3,6$ .
- Có bệnh nhi sau 12 tháng mới được chẩn đoán xác định bệnh
- Thời gian theo dõi tối thiểu 4 tháng sau điều trị ATG, có bệnh nhi được theo dõi kéo dài 134 tháng sau điều trị.

### 3.2.2. Kết quả đáp ứng, tử vong, tái phát, chuyển biến bệnh

**Bảng 3.19: Diễn biến của các bệnh nhi STX điều trị ATG kết hợp CSA**

Kết quả		Diễn biến	
Không đáp ứng (n = 11)		Tử vong (n = 7)	
		Còn sống (n = 4)	STX rất nặng (n = 1) → điều trị lần 2 ATG thỏ + CSA (n = 1)
			STX nặng (n = 1) → điều trị lần 2 ATG thỏ + CSA (n = 1)
Đáp ứng		Tái phát (n = 1)	Tử vong (n = 1)
		Một phần (n = 10)	Còn sống, STX không nặng không phụ thuộc truyền máu (n = 9)
Đáp ứng	Hoàn toàn (n = 16)	Tái phát (n = 3)	Tử vong (n = 1)
		Còn sống (n = 13)	Còn sống, điều trị nhắc lại CSA → STX không nặng không phụ thuộc truyền máu (n = 2)
	Còn sống (n = 13)	Khỏi bệnh (n = 13)	

Theo dõi diễn biến tình trạng bệnh cho đến thời điểm hiện tại của 37 bệnh nhi STXCRNN được tổng hợp qua Bảng 3.19, chúng ta thấy:

- Tình trạng đáp ứng:

Có 11 bệnh nhi không đáp ứng điều trị, trong đó 7 bệnh nhi đã tử vong, 4 bệnh nhi còn sống với mức độ suy tủy (1 STX rất nặng, 1 STX nặng và 2 STX không nặng phụ thuộc truyền máu). Trong 11 bệnh nhi không đáp ứng với phác đồ tiêu chuẩn ATG ngựa kết hợp CSA ở lần đầu này, có 3 bệnh nhi được nhắc lại ức chế miễn dịch lần 2 sau  $\geq 1$  năm theo dõi (1 bệnh nhi dùng ATG ngựa, 2 trường hợp ATG thỏ) nhưng tất cả đều tiếp tục không đáp ứng.

Có 26 bệnh nhi đáp ứng sau điều trị, diễn biến bệnh theo dõi như sau:

+ 10 bệnh nhi đáp ứng một phần thì 1 bệnh nhi tái phát sau đó bị tử vong, 9 bệnh nhi còn sống với chẩn đoán hiện tại là STX không nặng không phụ thuộc truyền máu.

+ 16 bệnh nhi đáp ứng hoàn toàn thì 3 tái phát (1 tái phát bị tử vong, 2 tái phát sau đó dùng lại CSA lại có đáp ứng một phần hiện tại còn sống STX không nặng không phụ thuộc truyền máu) còn lại 13 trường hợp khỏi bệnh.

- Tình trạng tái phát: 4 bệnh nhi tái phát (2 tái phát đã tử vong, còn 2 tái phát lại có đáp ứng một phần trở lại sau khi tiếp tục uống lại CSA đơn thuần)

- Tình trạng tử vong/còn sống: 9 bệnh nhi tử vong và 28 bệnh nhi còn sống. Hiện tại, trong 28 bệnh nhi còn sống: 13 bệnh nhi đáp ứng hoàn toàn (khỏi bệnh), 11 trường hợp đáp ứng một phần (chẩn đoán hiện tại là STX không nặng không phụ thuộc truyền máu) và chỉ còn 4 bệnh nhân không đáp ứng (1 STX rất nặng, 1 STX nặng và 2 STX không nặng có phụ thuộc truyền máu).

**Bảng 3.20: Kết quả điều trị ATG phối hợp CSA của bệnh nhi STXCRNN**

Mức độ bệnh		Rất nặng	Nặng	Không nặng	p	Toàn bộ
		(n = 14)	(n = 19 )	(n = 4)		
Kết quả	n (%)					
Đáp ứng	Không đáp ứng	7(50)	4 (21)	0 (0)	> 0,05	11 (29,7)
	Một phần	4 (28,6)	4(21)	2 (50)	> 0,05	10 (27,0)
	Hoàn toàn	3(21,4)	11 (57,9)	2 (50)	> 0,05	16 (43,3)
	<b>Tổng</b>	<b>14 (100)</b>	<b>19 (100)</b>	<b>4 (100)</b>		<b>37 (100)</b>
Tử vong		7 (50)	2(10,5)	0 (0)	< <b>0,05</b>	9 (24,3)
Tái phát <sup>(Δ)</sup>		4 (15,4)				
Đáp ứng sau điều trị lại CSA <sup>(#)</sup>		2 (50)				
Chuyển PNH <sup>(*)</sup>		1 (10)				
Tiến triển MDS		1 (2,7)				

<sup>(Δ)</sup>: n = 26<sup>(#)</sup>: n = 4<sup>(\*)</sup>: n = 10**Nhận xét:**

- Tỷ lệ đáp ứng chung là 70,3% (hoàn toàn 43,3%, một phần 27%). Tỷ lệ đáp ứng một phần và hoàn toàn ở 3 nhóm mức độ nặng của bệnh khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).
- Tỷ lệ tử vong là 24,3%. Mức độ bệnh càng nặng thì tỷ lệ tử vong càng cao có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ).
- Trong 4/26 bệnh nhi đáp ứng bị tái phát (15,4%) có 2 trường hợp đáp ứng trở lại khi dùng lại CSA. Có 1/10 bệnh nhi được theo dõi làm xét nghiệm CD55, CD59 phát hiện chuyển PNH (10%) và có 1/37 bệnh nhi STX tiến triển MDS (2,7%).

**Bảng 3.21: Tỷ lệ đáp ứng điều trị theo thời gian**

Kết quả Thời điểm	Không đáp ứng		Đáp ứng					
			Hoàn toàn		Một phần		Chung	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tháng thứ 1 (n = 37)	37	100	0	0	0	0	0	0
Tháng thứ 2 (n = 37)	27	73,0	0	0	10	27	10	27
Tháng thứ 3 (n = 37)	20	54	0	0	17	46	17	46
Tháng thứ 6 (n = 35)	14	40	2	5,8	19	54,2	21	60
Tháng thứ 9 (n = 32)	8	25	2	6,2	22	68,8	24	75
Tháng thứ 12 (n = 31)	9	29	8	25,9	14	45,1	22	70,9
Tháng thứ 15 (n = 30)	8	26,6	9	30	13	43,3	22	73,3
Tháng thứ 18 (n = 28)	7	25	9	32,2	12	42,8	21	75
Tháng thứ 24 (n = 28)	7	25	9	32,2	12	42,8	21	75
<b>Toàn bộ (n = 37)</b>	<b>11</b>	<b>29,7</b>	<b>16</b>	<b>43,3</b>	<b>10</b>	<b>27,0</b>	<b>26</b>	<b>70,3</b>

Nhận xét:

Tỉ lệ đáp ứng chung cho toàn bộ thời gian theo dõi là 70,3%, tỉ lệ đáp ứng chung và đáp ứng hoàn toàn tăng dần theo thời gian rõ rệt.

**Bảng 3.22: Thời điểm xuất hiện đáp ứng sau điều trị ATG phối hợp CSA**

Thời điểm xuất hiện đáp ứng	Số bệnh nhi	%
Tháng thứ 1	0	0
Tháng thứ 2	10	38,4
Tháng thứ 3-6	12	46,2
Tháng thứ 7-12	4	15,4
<b>Tổng</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

Nhận xét: Trong tổng số 26 trường hợp đáp ứng:

- Không có trường hợp nào xuất hiện đáp ứng trong tháng đầu.
- Có 38,4% trường hợp đáp ứng xuất hiện ở thời điểm tháng thứ 2.
- Có 46,2% bệnh nhi bắt đầu xuất hiện đáp ứng ở tháng thứ 3-6.
- Chỉ có 4 bệnh nhi (15,4%) bắt đầu xuất hiện đáp ứng muộn từ tháng thứ 7 điều trị, trong đó trường hợp muộn nhất là ở thời điểm tháng thứ 12.

### 3.2.3. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng, tái phát

#### 3.2.3.1. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng

**Bảng 3.23: Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị ATG + CSA**

Yếu tố		Tỉ lệ đáp ứng (%)	OR	CI-95%	p
Giới	Nam (n = 15)	11/15 (73,3)	1,28	0,29-5,61	> 0,05
	Nữ (n = 22)	15/22 (68,1)			
Tuổi	< 7 tuổi (n = 13)	10/13 (76,9)	0,6	0,12-2,89	> 0,05
	≥ 7 tuổi (n = 24)	16/24 (66,6)			
Mức độ nặng bệnh	Không nặng (n = 4)	4/4 (100)	-	-	> 0,05
	Nặng (n = 19)	15/19 (78,9)			
	Rất nặng (n = 14)	7/14 (50)			
Số lượng BC trước điều trị	≤ 2 G/L (n = 17)	10/17 (58,8)	2,8	0,61-12,82	> 0,05
	> 2 G/L (n = 20)	16/20 (80)			
Số lượng BCLP trước điều trị	≤ 1 G/L (n = 9)	6/9 (66,6)	1,25	0,24-6,4	> 0,05
	> 1 G/L (n = 28)	20/28 (71,4)			
Số lượng BCTT trước điều trị	≤ 0,5 G/l (n = 31)	21/31 (67,7)	2,38	0,23-24,35	> 0,05
	> 0,5 G/l (n = 6)	5/6 (83,3)			
Số lượng tuyệt đối HCL trước điều trị (*)	≤ 10 G/L (n = 7)	4/7 (57,1)	3,37	0,34-33,2	> 0,05
	> 10 G/L (n = 11)	9/11(81,8)			
Số lượng TC trước điều trị	≤ 10 G/L (n = 23)	14/23 (60,8)	3,85	0,63-23,3	> 0,05
	> 10 G/L (n = 14)	12/14 (85,7)			
Thời gian từ lúc chẩn đoán đến điều trị	≤ 1,5 tháng (n = 18)	<b>17/18 (94,4)</b>	<b>0,05</b>	<b>0-0,72</b>	<b>&lt; 0,05</b>
	> 1,5 tháng (n = 19)	<b>9/19 (47,3)</b>			
Thời gian nằm viện đợt điều trị ATG	< 30 ngày (n = 17)	13/17 (76,4)	0,57	0,12-2,51	> 0,05
	≥ 30 ngày (n = 20)	13/20 (65)			
Liều dùng CSA	< 6 mg/kg (n = 10)	7/10 (70)	1,01	0,2-5,07	> 0,05
	≥ 6 mg/kg (n = 27)	19/27 (70,3)			
Thời gian điều trị CSA trước khi giảm liều/ngừng	≤ 6 tháng (n = 15)	<b>7/15 (46,7)</b>	<b>7,23</b>	<b>1,22-42,7</b>	<b>&lt; 0,05</b>
	> 6-12tháng (n = 22)	<b>19/22 (86,4)</b>			

(\*) n = 18

Nhận xét:

Nhận thấy có 2 yếu tố liên quan có ý nghĩa với tỉ lệ đáp ứng:

- Bệnh nhi có thời gian từ lúc chẩn đoán xác định đến lúc điều trị  $\leq 1,5$  tháng có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm điều trị muộn  $> 1,5$  tháng (94,4% so với 47,3%) với OR 0,05 (0-0,72) và  $p < 0,05$ .

- Bệnh nhi có thời gian dùng CSA trước khi giảm liều kéo dài từ 6-12 tháng có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm có thời gian điều trị CSA trước khi giảm liều  $\leq 6$  tháng (86,4% so với 46,7%). Sự liên quan này có ý nghĩa thống kê với OR 7,23 (1,22-42,7) và  $p < 0,05$ .

### 3.2.3.2. Một số yếu tố liên quan đến tái phát

Trong số 26 bệnh nhi đáp ứng, có 18 bệnh nhi đã hoàn thành và ngừng điều trị. Xem xét yếu tố liên quan đến tỉ lệ tái phát trong số 18 bệnh nhi đã hoàn thành quá trình điều trị này.

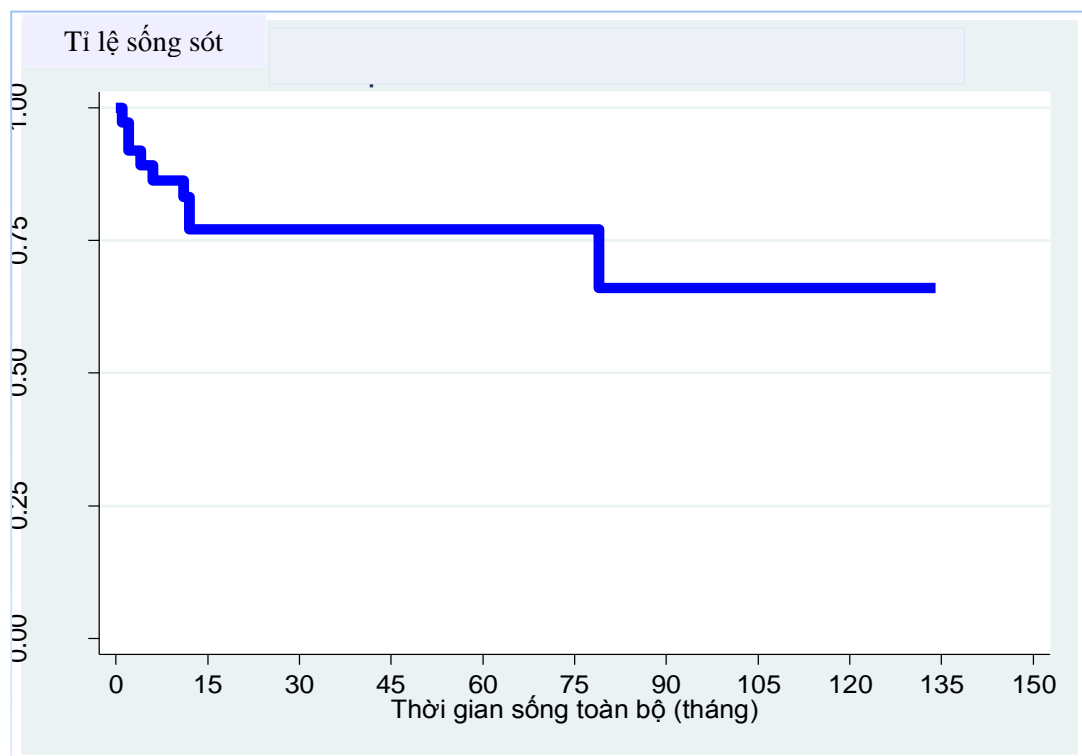
**Bảng 3.24: Một số yếu tố liên quan đến tái phát**

Yếu tố		Tỉ lệ tái phát (%)	OR	CI-95%	p
Giới	Nam (n = 8)	2/8 (25)	1,33	0,13-13,2	> 0,05
	Nữ (n = 10)	2/10 (20)			
Tuổi	< 7 tuổi (n = 7)	2/7 (28,6)	0,55	0,05-5,69	> 0,05
	≥ 7 tuổi (n = 11)	2/11 (18,1)			
Số lượng BC trước điều trị	≤ 2 G/L (n = 8)	1/8 (12,5)	3	0,21-41,3	> 0,05
	> 2 G/L (n = 10)	3/10 (30)			
Số lượng BCLP trước điều trị	≤ 1 G/L (n = 4)	2/4 (50)	0,16	0,01-2,52	> 0,05
	> 1 G/L (n = 14)	2/14 (14,3)			
Số lượng BCTT trước điều trị	≤ 0,5 G/l (n = 15)	4/15 (26,7)	-	-	> 0,05
	> 0,5 G/l (n = 3)	0/3 (0)			
Số lượng TC trước điều trị	≤ 10 G/L (n = 9)	4/9 (44,4)	-	-	> 0,05
	> 10 G/L (n = 9)	0/9 (0)			
Mức độ nặng bệnh	Không nặng (n = 3)	0/3 (0)	-	-	> 0,05
	Nặng (n = 10)	3/10 (30)			
	Rất nặng (n = 5)	1/5 (20)			
Thời gian giảm liều CSA	Không giảm/ < 12 tháng (n = 13)	4/13 (30,7)	-	-	> 0,05
	≥ 12 tháng (n = 5)	0/5 (0)			
Thời gian điều trị CSA	< 12 tháng (n = 7)	2/7 (28,6)	0,55	0,05-5,69	> 0,05
	≥ 12 tháng (n = 11)	2/11 (18,2)			

Nhận xét:

Xem xét các yếu tố như: giới tính, tuổi, số lượng BC, mức độ nặng của bệnh, thời gian điều trị CSA, thời gian giảm liều của CSA với tỉ lệ tái phát chưa thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê.

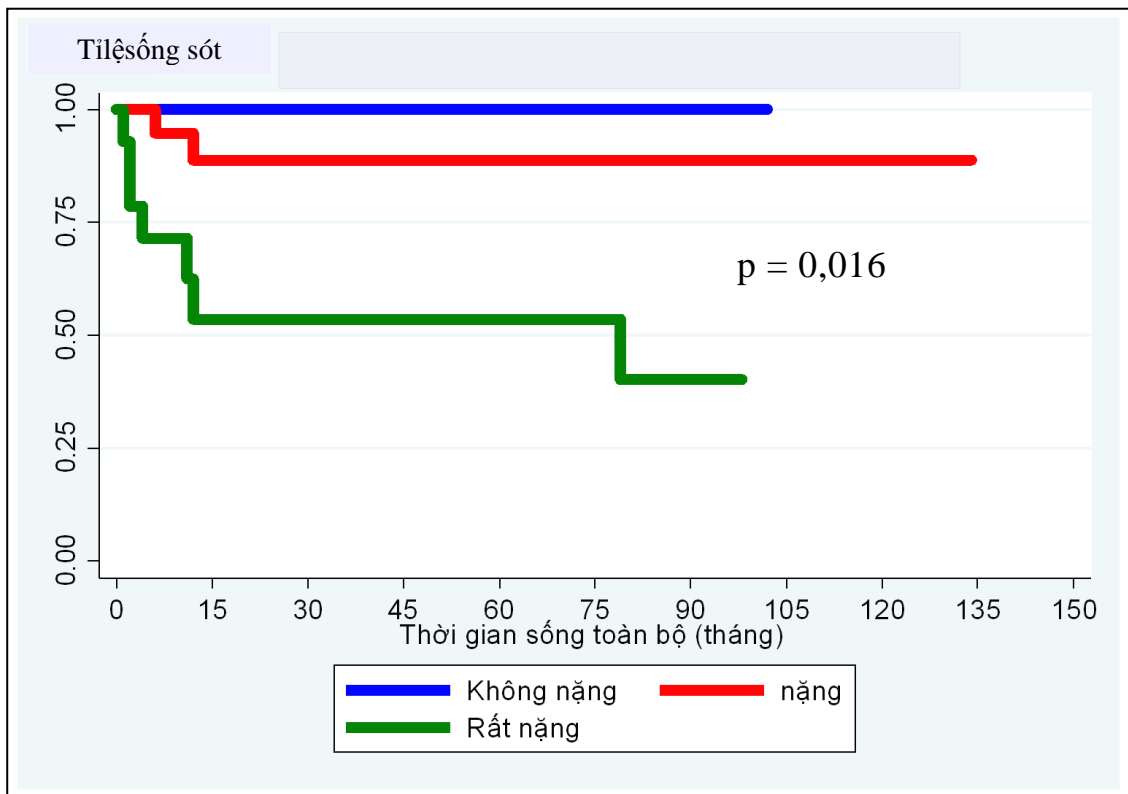
### 3.2.4. Phân tích thời gian sống của bệnh nhân suy tửu sau điều trị



**Biểu đồ 3.7: Ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) của bệnh nhi suy tửu điều trị ATG phối hợp CSA theo thời gian**

Nhận xét: Ước lượng OS ở thời điểm tháng thứ 3 là 91,8%; tháng thứ 6 là 86,3%; tháng thứ 12-63 là 77% và tháng 79-134 là 66,6%.



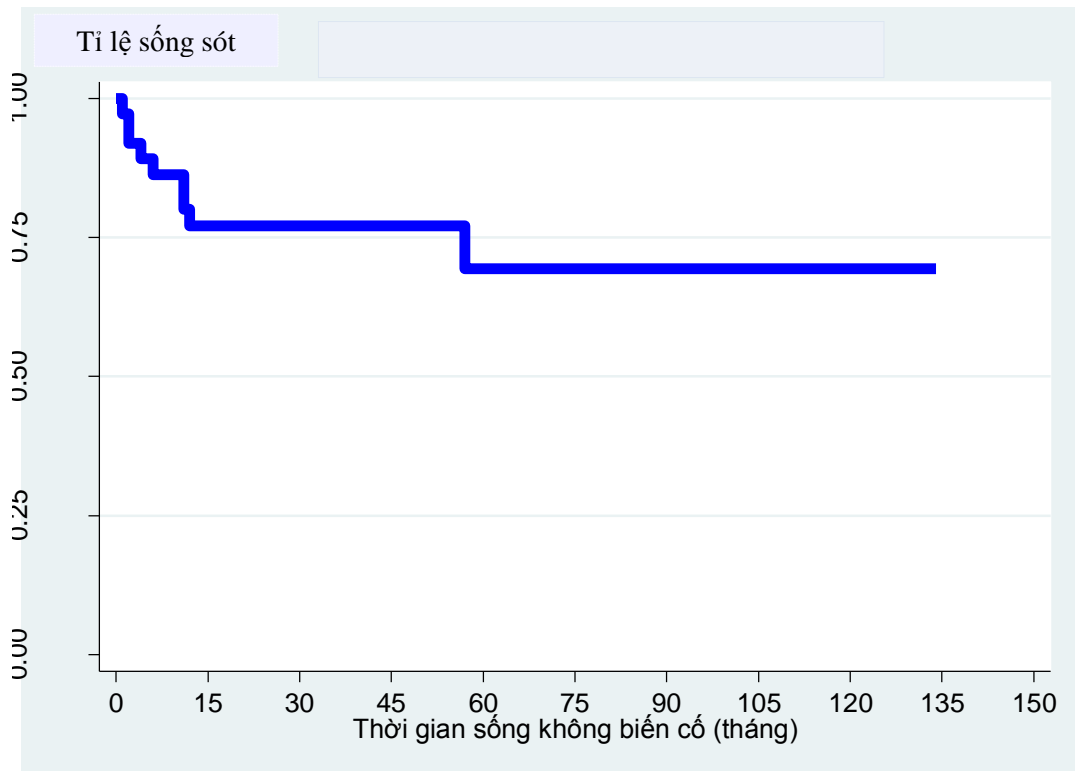


**Biểu đồ 3.8: So sánh ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) giữa 3 nhóm mức độ nặng của bệnh của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phối hợp CSA**

Nhận xét:

- Ước lượng OS của nhóm không nặng cho đến tháng thứ 102 là 100%.
- Ước lượng OS của nhóm nặng ở tháng thứ 6 là 94,8%, từ tháng thứ 12-134 tháng 88,8%.
- Ước lượng OS của nhóm rất nặng ở tháng thứ 6 là 71,4%, ở tháng thứ 12 là 53,6%, từ tháng thứ 79-98 là 40,2%.

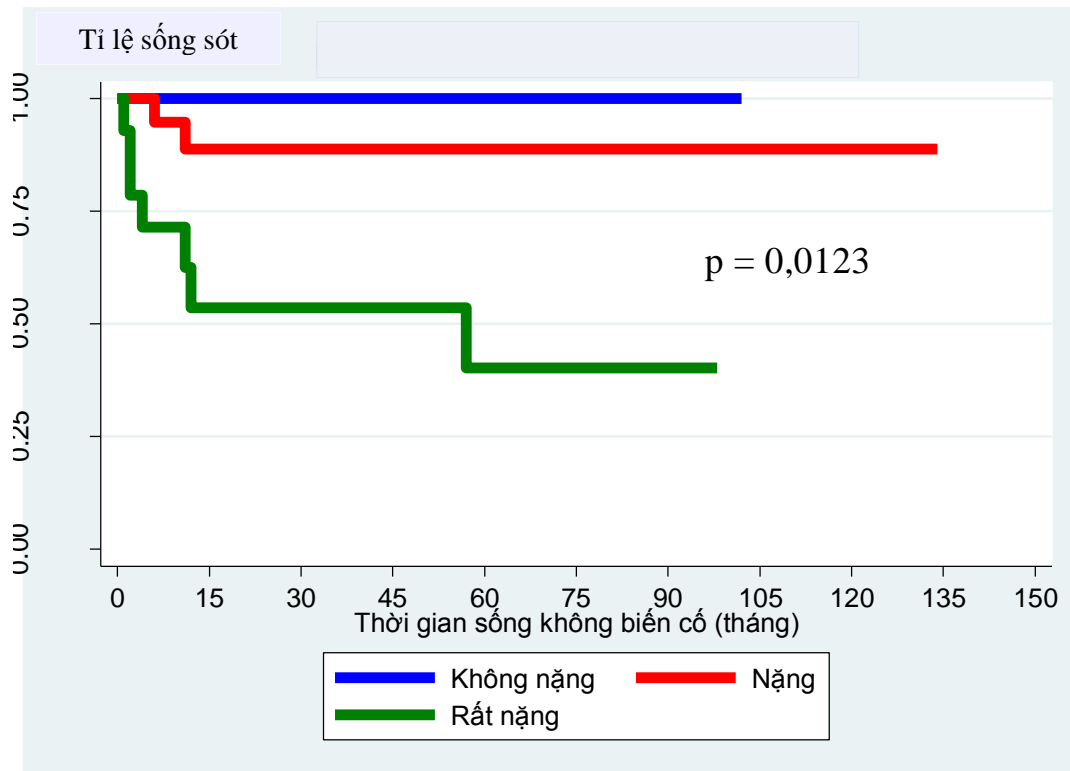
Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với test Log Rank  $p = 0,016$ .



**Biểu đồ 3.9: Ước lượng thời gian sống không biến cố (EFS) theo thời gian của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phối hợp CSA**

Nhận xét:

Ước lượng EFS ở thời điểm tháng thứ 3 là 91,9%; tháng thứ 6 là 86,3%; tháng thứ 12 là 77,6% và tháng thứ 60-134 là 69,4%.



**Biểu đồ 3.10: So sánh ước lượng thời gian sống không biến cố (EFS) giữa 3 nhóm mức độ nặng của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phối hợp CSA**

Nhận xét:

- Ước lượng EFS của nhóm không nặng cho đến tháng thứ 102 là 100%.
- Ước lượng EFS của nhóm nặng ở tháng thứ 6 là 94,7%, từ tháng thứ 12-134 là 88,8%.
- Ước lượng EFS của nhóm rất nặng ở tháng thứ 6 là 71,3%, ở tháng thứ 12 là 53,6%, từ tháng thứ 79-98 là 40,1%.

Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với test Log Rank  $p = 0,0123$ .

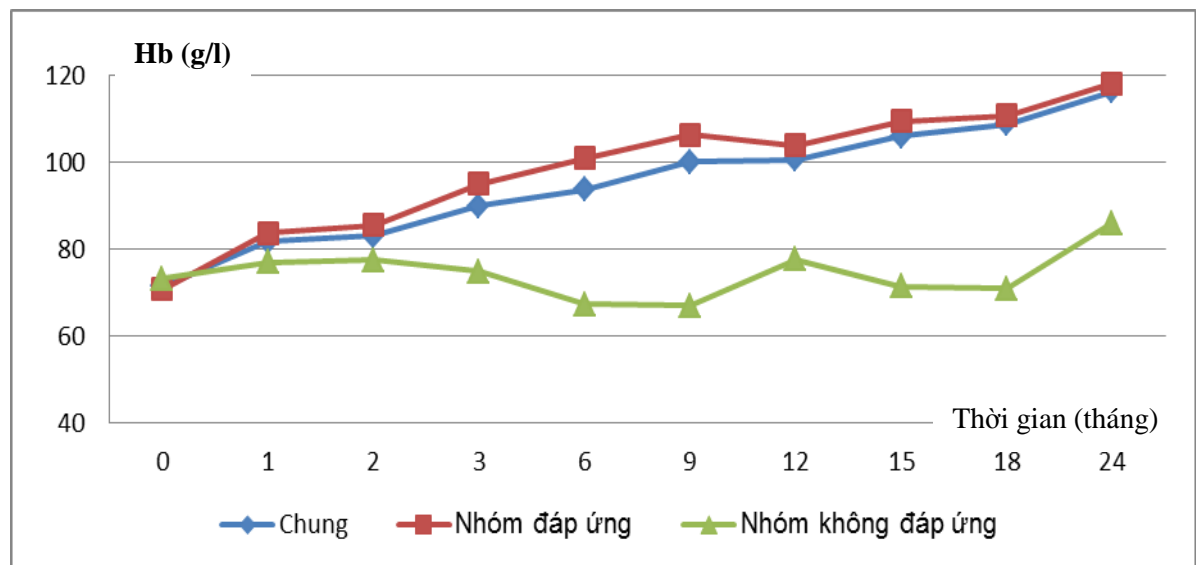
### 3.2.5. Sự hồi phục của các tế bào máu và tủy xương sau điều trị

#### 3.2.5.1. Sự thay đổi của tế bào máu ngoại vi

**Bảng 3.25: Thay đổi Hemoglobin theo thời gian điều trị**

Tháng	Chung			Nhóm đáp ứng			Nhóm không đáp ứng		
	n	Trung bình (g/l)	p	n	Trung bình (g/l)	p	n	Trung bình (g/l)	p
0	37	71,46 ± 13,58		26	70,73 ± 11,50		11	73,18 ± 18,12	
1	36	81,72 ± 16,09	< 0,05	25	83,76 ± 17,65	< 0,05	11	77,09 ± 11,14	> 0,05
2	34	83,15 ± 15,24	< 0,05	24	85,5 ± 14,12	< 0,05	10	77,5 ± 17,08	> 0,05
3	32	90,06 ± 17,49	< 0,05	24	95,12 ± 14,88	< 0,05	8	74,87 ± 16,58	> 0,05
6	28	93,71 ± 21,46	< 0,05	22	100,90 ± 17,83	< 0,05	6	67,33 ± 9,41	> 0,05
9	25	100,12 ± 20,38	< 0,05	21	106,42 ± 13,58	< 0,05	4	67 ± 18,76	> 0,05
12	24	100,67 ± 16,23	< 0,05	21	103,95 ± 12,01	< 0,05	3	77,66 ± 26,08	> 0,05
15	22	106 ± 15,71	< 0,05	20	109,45 ± 11,35	< 0,05	2	71,5 ± 10,60	> 0,05
18	19	108,79 ± 15,99	< 0,05	18	110,88 ± 13,49	< 0,05	1	71	> 0,05
24	19	116,47 ± 14,19	< 0,05	18	118,16 ± 12,47	< 0,05	1	86	> 0,05

p: hệ số của test so sánh giá trị trung bình ở từng thời điểm sau điều trị (tháng 1, tháng 2..., tháng 24) với thời điểm trước điều trị (tháng 0).



**Biểu đồ 3.11: Thay đổi Hemoglobin theo thời gian điều trị**

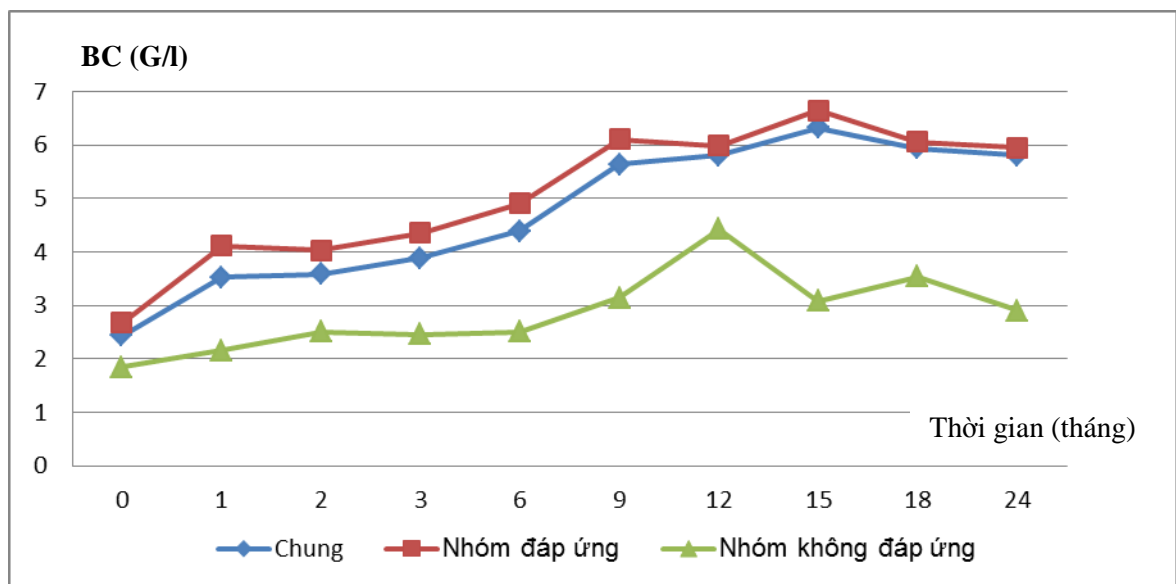
Nhận xét:

Giá trị trung bình của Hb tăng dần theo thời gian và sự thay đổi Hb ở từng thời điểm so với thời điểm trước điều trị khác nhau một cách có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) ở nhóm bệnh nhi có đáp ứng và nhóm chung toàn bộ bệnh nhi.

**Bảng 3.26: Thay đổi số lượng bạch cầu theo thời gian điều trị**

Tháng	Chung			Nhóm đáp ứng			Nhóm không đáp ứng		
	n	Trung bình (G/l)	p	n	Trung bình(G/l)	p	n	Trung bình(G/l)	p
0	37	2,43 ± 1,34		26	2,67 ± 1,49		11	1,84 ± 0,61	
1	36	3,52 ± 2,61	< 0,05	25	4,11 ± 2,87	< 0,05	11	2,16 ± 1,06	> 0,05
2	34	3,59 ± 1,78	< 0,05	24	4,03 ± 1,73	< 0,05	10	2,50 ± 1,44	> 0,05
3	32	3,89 ± 1,64	< 0,05	24	4,35 ± 1,54	< 0,05	8	2,46 ± 1,02	> 0,05
6	28	4,39 ± 1,97	< 0,05	22	4,90 ± 1,88	< 0,05	6	2,5 ± 0,71	> 0,05
9	25	5,64 ± 3,71	< 0,05	21	6,11 ± 3,83	< 0,05	4	3,14 ± 1,43	> 0,05
12	24	5,80 ± 2,22	< 0,05	21	5,99 ± 2,23	< 0,05	3	4,43 ± 1,87	> 0,05
15	22	6,32 ± 2,15	< 0,05	20	6,64 ± 1,97	< 0,05	2	3,08 ± 0,26	> 0,05
18	19	5,94 ± 1,65	< 0,05	18	6,06 ± 1,58	< 0,05	1	3,54	> 0,05
24	19	5,80 ± 1,79	< 0,05	18	5,95 ± 1,69	< 0,05	1	2,9	> 0,05

p: hệ số của test so sánh giá trị trung bình ở từng thời điểm sau điều trị (tháng 1, tháng 2..., tháng 24) với thời điểm trước điều trị (tháng 0).

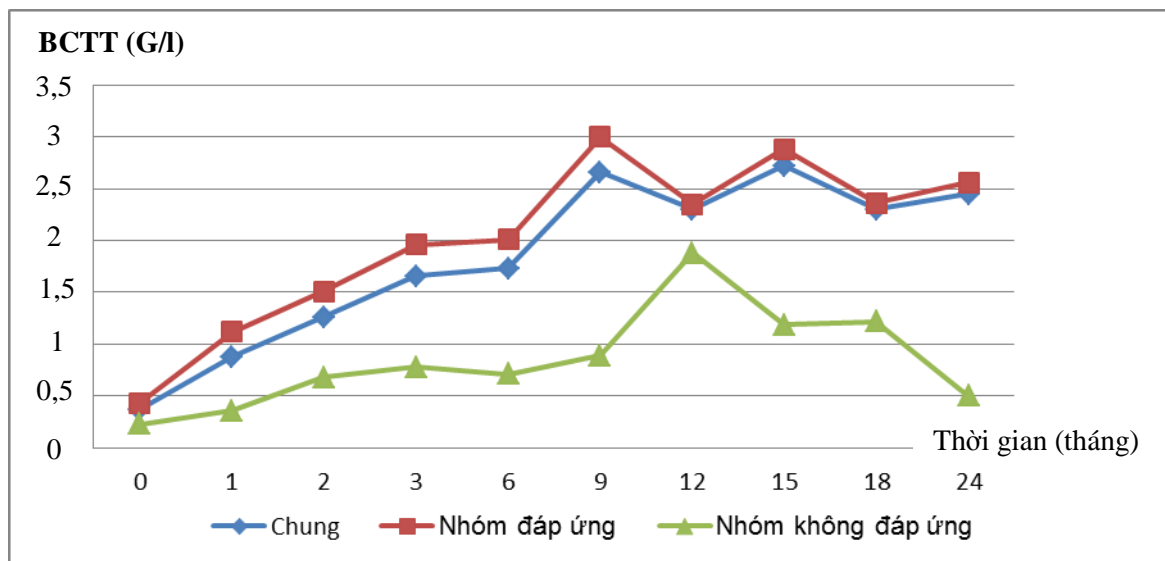
**Biểu đồ 3.12: Thay đổi số lượng bạch cầu theo thời gian điều trị**

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhi có đáp ứng và nhóm chung, giá trị trung bình của BC tăng dần theo từng thời điểm đánh giá, chứng tỏ số lượng BC tăng dần theo điều trị. Với các giá trị p đều < 0,05, số lượng BC ở từng thời điểm tăng so với trước điều trị đều khác biệt có ý nghĩa.

**Bảng 3.27: Thay đổi số lượng bạch cầu trung tính theo thời gian điều trị**

Tháng	Chung			Nhóm đáp ứng			Nhóm không đáp ứng		
	n	Trung bình (G/l)	p	n	Trung bình (G/l)	p	n	Trung bình (G/l)	p
0	37	0,37 ± 0,43		26	0,43 ± 0,48		11	0,23 ± 0,24	
1	36	0,88 ± 0,93	< 0,05	25	1,12 ± 1,01	< 0,05	11	0,36 ± 0,38	> 0,05
2	34	1,26 ± 1,10	< 0,05	24	1,51 ± 1,19	< 0,05	10	0,68 ± 0,55	< 0,05
3	32	1,66 ± 1,03	< 0,05	24	1,96 ± 1,00	< 0,05	8	0,78 ± 0,44	< 0,05
6	28	1,73 ± 1,13	< 0,05	22	2,01 ± 1,10	< 0,05	6	0,71 ± 0,49	> 0,05
9	25	2,66 ± 2,80	< 0,05	21	3,00 ± 2,94	< 0,05	4	0,89 ± 0,60	> 0,05
12	24	2,3 ± 1,23	< 0,05	21	2,35 ± 1,25	< 0,05	3	1,88 ± 1,19	> 0,05
15	22	2,72 ± 1,30	< 0,05	20	2,88 ± 1,26	< 0,05	2	1,19 ± 0,36	> 0,05
18	19	2,30 ± 0,94	< 0,05	18	2,36 ± 0,93	< 0,05	1	1,22	> 0,05
24	19	2,45 ± 1,23	< 0,05	18	2,56 ± 1,16	< 0,05	1	0,5	> 0,05

p: hệ số của test so sánh giá trị trung bình ở từng thời điểm sau điều trị (tháng 1, tháng 2..., tháng 24) với thời điểm trước điều trị (tháng 0).

**Biểu đồ 3.13: Thay đổi số lượng bạch cầu trung tính theo thời gian**

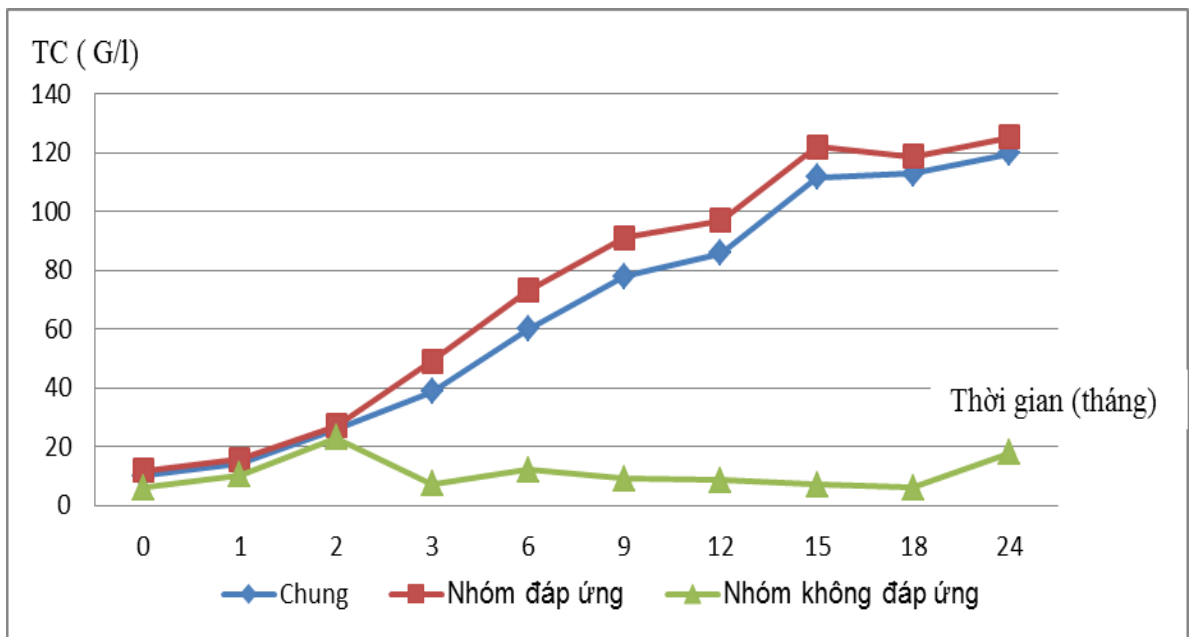
Nhận xét:

Trung bình của BCTT tăng dần theo thời gian chứng tỏ số lượng BCTT tăng dần ở nhóm đáp ứng và nhóm chung. Các giá trị p đều < 0,05 chứng tỏ số lượng BCTT ở các thời điểm đánh giá so với thời điểm trước điều trị thực sự khác nhau có ý nghĩa.

**Bảng 3.28: Thay đổi số lượng tiêu cầu theo thời gian điều trị**

Tháng	Chung			Nhóm đáp ứng			Nhóm không đáp ứng		
	n	Trung bình (G/l)	p	n	Trung bình (G/l)	p	n	Trung bình (G/l)	p
0	37	10,14 ± 8,26		26	11,88 ± 8,88		11	6 ± 4,64	
1	36	14,11 ± 16,31	> 0,05	25	15,76 ± 18,50	< 0,05	11	10,36 ± 9,30	> 0,05
2	34	25,94 ± 17,99	< 0,05	24	27,16 ± 14,23	< 0,05	10	23 ± 25,06	< 0,05
3	32	38,72 ± 38,54	< 0,05	24	49,16 ± 39,19	< 0,05	8	7,37 ± 5,70	> 0,05
6	28	60,14 ± 52,85	< 0,05	22	73,22 ± 52,20	< 0,05	6	12,16 ± 11,08	> 0,05
9	25	78,12 ± 56,33	< 0,05	21	91,23 ± 51,58	< 0,05	4	9,25 ± 10,53	> 0,05
12	24	85,88 ± 62,30	< 0,05	21	96,90 ± 58,64	< 0,05	3	8,66 ± 5,03	> 0,05
15	22	111,59 ± 70,08	< 0,05	20	122,05 ± 64,50	< 0,05	2	7 ± 1,41	> 0,05
18	19	112,84 ± 65,91	< 0,05	18	118,77 ± 62,37	< 0,05	1	6	> 0,05
24	19	119,68 ± 72,69	< 0,05	18	125,33 ± 70,37	< 0,05	1	18	> 0,05

p: hệ số của test so sánh giá trị trung bình ở từng thời điểm sau điều trị (tháng 1, tháng 2..., tháng 24) với thời điểm trước điều trị (tháng 0).



**Biểu đồ 3.14: Thay đổi số lượng tiêu cầu theo thời gian điều trị**

Nhận xét:

Nhóm đáp ứng và toàn bộ bệnh nhi có giá trị trung bình của TC tăng dần theo thời gian và các giá trị p đều  $< 0,05$  chứng tỏ số lượng TC ở các thời điểm đánh giá so với thời điểm trước điều trị thực sự khác nhau có ý nghĩa.

### 3.2.5.2. Sự thay đổi của tủy xương

Chỉ có 21 bệnh nhi được làm xét nghiệm đánh giá sự hồi phục tủy xương sau 6 tháng điều trị vì có một số bệnh nhi tử vong trước 6 tháng hoặc thời gian điều trị chưa đủ 6 tháng, cũng như một số bệnh nhi không đồng ý thực hiện xét nghiệm. Kết quả đánh giá sự hồi phục tủy xương sau 6 tháng như sau:

**Bảng 3.29: Thay đổi hồi phục của tủy đồ sau 6 tháng điều trị**

Tủy đồ	n	%
Bình thường	10	47,6
Có hồi phục	7	33,4
Không hồi phục	4	19,0
<b>Tổng</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

Trong số 21 bệnh nhân được làm tủy đồ sau 6 tháng điều trị, có 47,6% trường hợp tủy đồ hồi phục về bình thường, 33,4% bệnh nhi có hồi phục nhưng chưa hoàn toàn và có 19% trường hợp còn chưa thấy hồi phục.



**Bảng 3.30: Thay đổi các dòng tế bào trong tủy theo thời gian**

Chỉ số	Thời gian	n	Trung bình	P	
Số lượng tế bào tủy (G/l)	Trước điều trị	37	16,86 ± 7,99	0,0001	
	Sau 6 tháng	21	88,71 ± 66,56		
Dòng BC hạt (%)	Trước điều trị	37	21,75 ± 14,12	0,0002	
	Sau 6 tháng	21	49,23 ± 11,28		
Dòng HC (%)	Trước điều trị	37	14,81 ± 13,44	0,35	
	Sau 6 tháng	21	18,94 ± 11,95		
HC lưới (%)	Trước điều trị	37	1,45 ± 1,20	0,0001	
	Sau 6 tháng	21	3,38 ± 1,43		
			<b>n</b>	<b>%</b>	
Dòng mẫu TC	Trước điều trị	37	Bình thường	1	2,7
			Ít thấy	16	43,2
			Không thấy	20	54
	Sau 6 tháng	21	Bình thường	11	9,5
			Ít thấy	8	38,1
			Không thấy	2	52,3

Nhận xét:

- Sau 6 tháng có sự hồi phục tăng rõ rệt của các chỉ số của xét nghiệm tủy đồ như: số lượng tế bào tủy, dòng BC hạt, tỉ lệ HC lưới ( $p < 0,01$ ). Tuy nhiên, sự tăng còn chưa có ý nghĩa thống kê với dòng HC ( $p > 0,05$ ).

- Trước điều trị chỉ có 1 bệnh nhi được nhận xét có dòng mẫu TC bình thường, sau 6 tháng có tới 11 bệnh nhi có kết quả dòng mẫu TC bình thường.

**Một số hình ảnh hồi phục tủy xương của bệnh nhi STXCRNN xem phụ lục 4**

### 3.2.6. Tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị ATG và CSA

**Bảng 3.31: Tác dụng không mong muốn của điều trị ATG kết hợp CSA**

Đặc điểm		n = 37	Tỉ lệ (%)
<b>Tác dụng sớm</b>	Đau bụng	17	45,9
	Sốt cao	16	43,2
	Tăng huyết áp	15	40,5
	Mẫn ngứa	12	32,4
	Men gan tăng	11	29,7
	Rét run	9	24,3
	Buồn ngủ	8	21,6
	Đau đầu	7	18,9
	Đau cơ, khớp	6	16,2
	Hạ nhiệt độ, vã mồ hôi	5	13,5
	Gan to	5	13,5
	Bệnh huyết thanh	3	8,1
	Đau ngực	3	8,1
	Suy thận	2	5,4
<b>Tác dụng muộn</b>	Rậm lông	28	75,6
	Xạm da	25	67,6
	Hội chứng giả cushing	23	62,2
	Phi đại lợi	20	54,1
	Creatinin tăng	11	29,7

Nhận xét:

Biến chứng và tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế miễn dịch là ATG và CSA biểu hiện khá đa dạng và xuất hiện theo thời gian, sớm hay muộn. Hay gặp tác dụng không mong muốn xuất hiện ở giai đoạn sớm là đau bụng, sốt, tăng huyết áp, dị ứng da... Các biểu hiện không mong muốn hay gặp giai đoạn muộn hơn là: rậm lông, xạm da, giả cushing, phì đại lợi, tăng creatinin.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, huyết học của bệnh nhi STX**

##### **4.1.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng**

##### ***4.1.1.1. Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân suy tủy xương***

Có 194 bệnh nhi STX được theo dõi hồi cứu và tiến cứu trong hơn 10 năm ở nghiên cứu của chúng tôi. Do đó, số bệnh nhi STX trung bình nhập viện hàng năm tại Bệnh viện nhi Trung ương là khoảng 18 bệnh nhi/năm.

Theo Bảng 3.1, nguyên nhân gây STX trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 163 trường hợp STXMP (84%) và 31 trường hợp STXDT (16%). Kết quả này cũng phù hợp với y văn nhận xét nguyên nhân mắc phải hay gặp hơn di truyền, STXMP chiếm khoảng 80% còn STXDT là 20% [6].

##### **Suy tủy xương di truyền**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, STXDT gồm 31 bệnh nhi chiếm tỉ lệ 16% trong tổng số toàn bộ bệnh nhân STX. Chẩn đoán STXDT dựa vào tiêu chuẩn bệnh nhi có biểu hiện STX kèm theo tiền sử gia đình có người bị STX và/hoặc có các dị tật bẩm sinh hoặc bất thường hình thể. Ngoài ra, chẩn đoán một số nguyên nhân cụ thể của STXDT như thiếu máu Fanconi được khẳng định nhờ test tăng đứt gãy nhiễm sắc thể từ nuôi cấy ở máu ngoại vi hoặc loạn sản sừng bẩm sinh được chẩn đoán nhờ đặc điểm lâm sàng đặc trưng là tam chứng gồm mảng sắc tố dạng lưới, loạn dưỡng móng và bạch sản niêm mạc miệng. Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy thiếu máu Fanconi có 10/31 bệnh nhi và chỉ có 1/31 trường hợp loạn sản sừng bẩm sinh. Do hiện tại ở Việt Nam chưa có điều kiện xét nghiệm di truyền phân tử để xác định bất thường gen khẳng định các nguyên nhân cụ thể khác của STXDT nên nghiên cứu của chúng tôi có tới 20/31 trường hợp STXDT chưa được xác định cụ thể. Theo tổng kết

của Alter B.P về hội chứng STXDT (2007) cũng như nhiều tác giả khác đều cho thấy Fanconi là nguyên nhân STXDT hay gặp nhất [29]. Nghiên cứu của chúng tôi khẳng định được 10/31 trường hợp Fanconi nhờ test tăng đứt gãy nhiễm sắc thể dương tính (bảng 3.7), có thể số lượng bệnh nhi Fanconi sẽ lớn hơn nếu chúng ta có điều kiện xét nghiệm tìm gen Fanconi. Nghiên cứu chỉ phát hiện được 1/31 trường hợp loạn sản sừng bẩm sinh chứng tỏ nguyên nhân khá hiếm gặp của bệnh lý này.

### **Suy tủy xương mắc phải**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, STXMP gồm 163 bệnh nhi chiếm tỉ lệ 84% trong tổng số toàn bộ bệnh nhân STX. Trong đó, STX tìm được nguyên nhân thứ phát là 56 trường hợp chiếm 34,4%, STXCRNN là 107 trường hợp chiếm 65,6%, phù hợp với y văn cho rằng 70-80% trong số STXMP là không tìm thấy nguyên nhân [7]. Ở Việt Nam, theo một số nghiên cứu ở người lớn như của Đào Văn Chinh (1985) có tỉ lệ bệnh nhân STXCRNN là 88,8% [14] và theo Nguyễn Thị Minh An (1994) tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương có 97,5% bệnh nhân STXCRNN [10]. Tỉ lệ STXCRNN ở các nghiên cứu trước đây cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, phải chăng có sự khác nhau về đặc điểm đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu trên đối tượng người lớn có thể hiếm tìm được các nguyên nhân gây STX, nên tỉ lệ chẩn đoán là STXCRNN cao hơn. Trong khi đó, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là trẻ em nên một số nguyên nhân gây STX như di truyền hay thứ phát có thể được chẩn đoán dễ dàng hơn, do đó tỉ lệ chẩn đoán STXCRNN thấp hơn. Thực vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi đã tìm được 31 trường hợp STXDT và có tới 56 trường hợp tìm được nguyên nhân STX thứ phát trong tổng số 194 bệnh nhi STX. Nguyên nhân STX thứ phát đa số là do nhiễm trùng với 48 trường hợp, còn lại là 8 trường hợp STX giai đoạn tiền bạch cầu cấp. Và trong số nguyên nhân nhiễm trùng thì có 3 trường hợp STX sau viêm gan, 45 bệnh nhi STX do nhiễm trùng huyết với 40/45 trường hợp này có kèm hội

chứng thực bào máu (HLH). Trong một nghiên cứu trên 34 trẻ em STXMP điều trị ATG phối hợp CSA tại Bệnh viện Truyền máu-Huyết học thành phố Hồ Chí Minh tìm được 1 bệnh nhi STX do viêm gan (2,9%), 1 bệnh nhân có bất thường nhiễm sắc thể Del (7q31) (2,9%), còn lại là vô căn (94,2%) [25]. Một nghiên cứu khác được thực hiện tại khoa Ghép tế bào gốc của viện Huyết học Truyền máu Trung ương trên 22 đối tượng STXMP cả trẻ em và người lớn < 60 tuổi thì phát hiện có 1 bệnh nhân thiếu hụt CD55/59 hồng cầu (4,5%) [19].

Tần suất mắc bệnh STXMP trên thế giới khoảng 2-7/10<sup>6</sup> người dân/năm, thay đổi tùy vùng địa lý, ở châu Á tỉ lệ cao hơn 2-3 lần so với châu Âu và Bắc Mỹ [8]. Ở Việt Nam, theo Trần Văn Bé tần suất mắc bệnh tại thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh phía Nam là 2,8/10<sup>6</sup> người dân/năm (1997) [9]. Như vậy, chúng ta còn chưa có số liệu đánh giá tần suất mắc của cả nước, nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ dừng lại tổng kết các trường hợp STX được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Do đó, để giải quyết vấn đề này chúng ta cần tiến hành một nghiên cứu dịch tễ học STX gắn với kết quả điều tra dân số rộng khắp trên cả nước.

#### ***4.1.1.2. Phân bố theo tuổi***

##### **Tuổi biểu hiện bệnh**

Tuổi biểu hiện bệnh của STX chính là tuổi bắt đầu có biểu hiện huyết học (lưu ý STXDT có biểu hiện dị tật/bất thường hình thể ngay sau đẻ nhưng có thể chưa có biểu hiện huyết học). Theo bảng 3.2 và 3.3, tuổi biểu hiện bệnh STX có trung vị là 4,46 tuổi, trung bình ước lượng là 5,64 tuổi và lứa tuổi 1 - < 5 tuổi hay gặp nhất chiếm 36,1%. Hội chứng STXDT xuất hiện bệnh khá sớm, chủ yếu ở trẻ dưới 1 tuổi (48,4%) với trung vị là 2,67 tuổi và trung bình ước lượng là 3,57 tuổi. Trong khi đó, STXMP xuất hiện muộn hơn chủ yếu ở lứa tuổi 1 - < 5 tuổi (39,3%) với trung vị là 5,58 tuổi và trung bình ước lượng là 6,03 tuổi. Hơn nữa, bệnh nhi nhỏ tuổi nhất của nhóm STXDT là 1 tháng (0,08 tuổi), phù hợp với y văn nhận xét STXDT thường có biểu hiện

huyết học sớm trước 1 tuổi, thậm chí ngay sau sinh. Tuy nhiên cũng có một số STXDT có thể biểu hiện bệnh muộn hơn, như Fanconi thường từ 5-10 tuổi với trung vị 7 tuổi và có trường hợp phát hiện ở tuổi 49 [5] hay loạn sản sừng bầm sinh thường xuất hiện ở 10 năm thứ hai của cuộc đời [64]. Do đó, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp 1 trường hợp STXDT biểu hiện bệnh khá muộn khi 12,75 tuổi, còn trường hợp loạn sản sừng bầm sinh duy nhất trong nghiên cứu được phát hiện bệnh lúc 2,92 tuổi (35 tháng).

STXMP có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng theo một số nghiên cứu ở Thái Lan và Tây Ban Nha cho thấy hai đỉnh tuổi với tần suất mắc bệnh cao nhất là ở người lớn trẻ tuổi 15-24 tuổi và người già trên 65 tuổi [34], [41]. Trong khi đó, theo Trần Văn Bé và cộng sự nghiên cứu trên 109 bệnh nhân ở thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh phía Nam thì tỉ lệ bệnh cao nhất ở nhóm tuổi dưới 24 tuổi là 65,14% [9]. Như vậy, trẻ em và người lớn trẻ tuổi là nhóm tuổi mắc bệnh STX cao hơn so với các lứa tuổi khác. Do đó, vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung ở nhóm tuổi dưới 18 tuổi nên số lượng bệnh nhi cũng khá đông và độ tuổi mắc bệnh cao nhất của STXMP là 1 - < 5 tuổi (theo bảng 3.2) là hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây.

### **Tuổi tử vong**

Theo bảng 3.3, nhóm STXDT có tuổi tử vong trung bình ước lượng là 3,48 tuổi và trung vị là 2,33 tuổi, thấp hơn có ý nghĩa so với tuổi tử vong của nhóm STX MP ước lượng là 6,87 tuổi và trung vị là 5,5 tuổi ( $p < 0,05$ ). Điều này có thể là do STXDT thường có biểu hiện bệnh sớm, phải truyền máu và phụ thuộc truyền máu từ rất nhỏ. Trong số 20/31 bệnh nhi STXDT đã tử vong ghi nhận được thì bệnh nhi tử vong sớm nhất là khi 0,25 tuổi (3 tháng tuổi) và có một trẻ Fanconi sống được đến 12,5 tuổi. Điều này chứng tỏ STXDT có tuổi thọ thấp do đặc điểm huyết học của bệnh xuất hiện sớm nên gây thiếu máu, xuất huyết và nhiễm trùng nặng dẫn đến tử vong sớm. Ngoài ra, tuổi thọ thấp có lẽ còn do tính chất dễ chuyển ác tính của

STXDT. Trong nghiên cứu có một trẻ Fanconi đã chuyển thể bệnh thành bạch cầu cấp và đã tử vong.

Tóm lại, trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự khác biệt về tuổi biểu hiện bệnh cũng như tuổi tử vong giữa hai nhóm nguyên nhân gây STX: STXDT có biểu hiện bệnh sớm và tuổi tử vong thấp hơn so với STXMP.

#### **4.1.1.3. Phân bố theo giới**

Theo biểu đồ 3.1 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi phân bố giới tính trẻ trai cao hơn trẻ gái, tỉ lệ nam/nữ là 1,65 (121/73) và đặc điểm này được thấy ở cả hai nhóm nguyên nhân di truyền và mắc phải.

Với nhóm STXDT, tỉ lệ bệnh nhân nam của Fanconi là cao hơn nữ mặc dù 99% các trường hợp bệnh là liên quan đến di truyền nhiễm sắc thể thường [29]. Theo Taniguchi T (2006), Alter B.P (2007) tỉ lệ nam/nữ ở bệnh nhân Fanconi lần lượt là 1,24 và 1,2 [27], [29]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với 10 bệnh nhi Fanconi có tỉ lệ nam/nữ là 1,5.

Một số kết quả nghiên cứu trước đây ở trong nước và nước ngoài về STXMP cũng cho thấy phân bố giới tính nam nhiều hơn nữ. Tỉ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ của STXCRNN ở trẻ em theo Nguyễn Văn Duyên (1980) là gần bằng 2 [22], Bùi Văn Viên (1987) là 1,8 [23], Nguyễn Hoàng Nam (2001) là 1,4 [24] và của Nguyễn Thị Hương Mai (2014) là 1,55 [25]. Ở Việt Nam, theo Trần Văn Bé (1997) tần suất mắc STXMP tại các tỉnh phía Nam là  $2,8/10^6$  người dân/năm [9], trong đó riêng nam giới là  $4,5/10^6$  người/năm [8], [40]. Theo một nghiên cứu báo cáo ở ba vùng của Thái Lan (2006) cho thấy ở Bangkok có tỉ lệ mắc STX của nam cao hơn nữ, nhưng ở hai vùng nông thôn ở Đông Bắc là Khonkaen có tỉ lệ nữ mắc tương đương nam giới và ở miền Nam là Songkla lại có nữ mắc cao hơn nam [41]. Một nghiên cứu đa trung tâm ở Tây Ban Nha (2008) trên 235 bệnh nhân cả trẻ em và người lớn cho thấy tần suất mắc STX của nam là  $2,54/10^6$  người dân/năm và của nữ là  $2,16/10^6$  người dân/năm, tỉ lệ nam/nữ là 1,18 [34]. Tuy nhiên, một số nghiên

cứu khác lại cho thấy STXMP không có sự khác nhau về tỉ lệ mắc ở nam và nữ [8], [39]. Ví dụ như báo cáo năm 2007 trên 257 bệnh nhân STXMP tại Thụy Điển tổng kết từ năm 2000-2011 cho thấy tỉ lệ nam nữ tương đương nhau [35].

#### **4.1.1.4. Phân bố theo dân tộc**

Đa số bệnh nhi STX là dân tộc Kinh (85,6%), nhận xét tương tự cho cả nhóm STXDT và mắc phải. Có 28 bệnh nhi thuộc các dân tộc như Mông (7 trẻ), Mường (5 trẻ), Tày, Thái, Dao (4 trẻ), Nùng (3 trẻ) và Khơ Mú (1 trẻ) (bảng 3.4). Theo tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2019, người dân tộc Kinh chiếm 85,3% dân số cả nước, sau đó lần lượt là các dân tộc Tày, Thái và Mường, Mông, Khmer [124]. Do đó, tỷ lệ người dân tộc Kinh mắc bệnh trong nghiên cứu cao là hoàn toàn phù hợp với phân bố các dân tộc ở nước ta.

#### **4.1.1.5. Phân bố theo mức độ nặng của suy tử xương**

Theo bảng 3.5 chúng tôi phân loại mức độ nặng của STX theo tiêu chuẩn Camitta (1976) có bổ sung, tỉ lệ bệnh nhi STX mức độ rất nặng/nặng chiếm đa số 62,9% và sự phân bố mức độ nặng của bệnh như vậy cũng tương tự ở 2 nhóm di truyền và mắc phải (khác biệt không có ý nghĩa  $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, trong nhóm STXMP thì STX thứ phát có phân loại chủ yếu là không nặng không phụ thuộc truyền máu còn STXCRNN vẫn chủ yếu là STX rất nặng/nặng (khác biệt có ý nghĩa  $p < 0,05$ ). Sở dĩ điều này bởi STX thứ phát do nhiễm trùng nên thường có biểu hiện cấp tính và có khả năng hồi phục tốt khi đáp ứng điều trị bệnh chính; còn STXDT và STXCRNN thường diễn biến mạn tính nên mức độ STX thường tiến triển nặng dần và đòi hỏi phụ thuộc truyền máu. Theo một nghiên cứu đa trung tâm ở Barcelona (Tây Ban Nha) từ 1980-2003 cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân rất nặng/nặng chiếm đa số 83,8% tổng số bệnh nhân nghiên cứu, riêng tỷ lệ bệnh nhân STX mức độ rất nặng ở nhóm 2-14 tuổi chiếm 48,3% [31]. Như vậy, có thể nói STX là một bệnh nặng, do đó khó khăn trong việc điều trị và kiểm soát bệnh tốt.



#### **4.1.1.6. Lí do vào viện**

Bệnh nhi STX toàn bộ được phát hiện bệnh chủ yếu là nhờ triệu chứng xuất huyết (45,4%). Sốt và thiếu máu cũng là lý do thường gặp giúp phát hiện bệnh với tỉ lệ lần lượt là 39,7% và 36,1%. Do các bệnh nhi STX đều có giảm sinh dòng TC, HC ở tủy nên đa phần bệnh nhi đến khám vì xuất huyết do giảm TC hoặc da xanh do giảm HC. Ngoài ra, bệnh nhi STX còn có giảm sinh BCTT ở tủy nên bệnh nhi cũng có thể vào viện vì lý do sốt và biểu hiện nhiễm trùng ở các cơ quan như ho, tiêu chảy, áp xe/viêm tổ chức. Một số lí do đi khám khác có liên quan đến nguyên nhân gây STX như mệt mỏi, vàng da cho nguyên nhân viêm gan; chậm lớn hay chậm phát triển thể chất cho nguyên nhân di truyền. Có một trường hợp tình cờ phát hiện giảm các tế bào máu sau tai nạn giao thông (biểu đồ 3.2).

#### **4.1.1.7. Triệu chứng lâm sàng**

##### **Triệu chứng thiếu máu**

Sau khi trẻ được sinh ra, tủy xương đóng vai trò là nơi chủ yếu sản xuất HC của cơ thể, ở trẻ bị STX chức năng sinh HC của tủy suy giảm dẫn tới tình trạng thiếu máu với các biểu hiện trên lâm sàng như mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, da xanh, niêm mạc nhợt, nhịp tim nhanh... Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% trẻ lúc nhập viện đều có biểu hiện thiếu máu (bảng 3.6). Theo các nghiên cứu về STXCRNN trên trẻ em trước đây như của Bùi Văn Viên (1987), Nguyễn Hoàng Nam (2001) đều cho kết quả 100% bệnh nhi có hội chứng thiếu máu [23], [24]. Tỉ lệ thiếu máu cũng rất cao trên bệnh nhân STX người lớn như: Bạch Quốc Khánh (1990), Nguyễn Thị Lan (2000) cũng là 100% [16], [18].

Đặc điểm thiếu máu trong STX là thiếu máu tiến triển từ từ, mức độ vừa đến nặng và rất nặng. Theo các tác giả, nồng độ huyết sắc tố (Hb) là một yếu tố phản ánh chính xác tình trạng thiếu máu. Theo bảng 3.14 bệnh nhi nhập viện với tình trạng thiếu máu vừa (Hb 70 - < 100 g/l) chiếm 50,5%,

thiếu máu nặng ( $Hb < 70g/l$ ) chiếm 45,9%, do đó phần lớn bệnh nhi trong quá trình điều trị phải truyền máu nhiều lần và phụ thuộc truyền máu. Kết quả này cũng phù hợp với nhận xét của Nguyễn Hoàng Nam (2001) nghiên cứu trên 48 bệnh nhi cho biết có 54,2% thiếu máu vừa, 35,4% thiếu máu nặng, 2,1% thiếu máu rất nặng [24]. Tuy nhiên, tỉ lệ bệnh nhi thiếu máu nặng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu của những năm 1980. Theo Nguyễn Văn Duyên (1980) tỉ lệ bệnh nhân có  $Hb < 60g/l$  là 87,5% [22], Bùi Văn Viên (1987) là 88% [23]. Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu nặng có xu hướng giảm trong những năm gần đây theo chúng tôi là do điều kiện y tế của nước ta đã có nhiều cải thiện hơn trước nên trẻ bị STX được đưa đến viện sớm, được chẩn đoán ở giai đoạn sớm hơn, nên tình trạng thiếu máu đỡ nặng nề hơn.

### **Triệu chứng xuất huyết**

Tiểu cầu là một thành phần quan trọng tham gia vào quá trình đông cầm máu, trong STX khả năng sản xuất TC của tủy giảm dẫn tới hội chứng xuất huyết do giảm số lượng TC trên lâm sàng. Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy có 80,4% bệnh nhi STX có biểu hiện xuất huyết. Kết quả tỉ lệ xuất huyết của chúng tôi hơi thấp hơn so với một số nghiên cứu trước đây như theo Nguyễn Văn Duyên (1980) là 93,1% [22], Bùi Văn Viên (1987) là 96% [23], Nguyễn Hoàng Nam (2001) là 87,5% [24]. Nhưng như ở phần trên chúng tôi đã bàn luận, xuất huyết vẫn là một triệu chứng sớm, phổ biến và chủ yếu là lí do vào viện khám dẫn đến nhập viện ở trẻ bị STX.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí xuất huyết phổ biến là ở da (77,3%), niêm mạc mũi miệng (43,3%), xuất huyết đường tiêu hóa (23,2%), sinh dục-tiết niệu (8,2%), não-màng não (6,2%), cơ xương khớp (1,6%) (bảng 3.8). Điều cần lưu ý là trong khi có tới 45,9% bệnh nhi thiếu máu nặng có  $Hb$  dưới 70 g/l (bảng 3.14) thì tỉ lệ trẻ xuất huyết nặng (tiêu hóa, sinh dục-tiết niệu, não-màng não) không cao tương ứng. Điều này chứng tỏ không có sự tương

xúng giữa mức độ thiếu máu và mức độ xuất huyết, thiếu máu không chỉ do mất máu của xuất huyết mà còn do tủy xương giảm sản xuất. Đây là một điểm giúp các thầy thuốc lâm sàng phân biệt giữa xuất huyết giảm tiểu cầu do tủy xương và xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch không rõ nguyên nhân.

### **Sốt và nhiễm trùng**

Bệnh nhi STX có thiếu máu và xuất huyết là hai biểu hiện lâm sàng chủ yếu, bên cạnh đó trẻ dễ bị nhiễm khuẩn do giảm số lượng BCTT. Sốt là một triệu chứng thường gặp biểu hiện của nhiễm trùng. Theo bảng 3.6 cho thấy 80,9% bệnh nhi có biểu hiện sốt. Kết quả này cao hơn với kết quả của Nguyễn Văn Duyên (1980) là 58,6% [22], của Đào Văn Chinh (1986) là 71,4% [15], Bùi Văn Viên (1987) là 64% [23]. Cùng với sốt, tỉ lệ nhiễm trùng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng rất cao chiếm 83,5% (bảng 3.6). Theo bảng 3.9, vị trí nhiễm trùng chủ yếu là viêm phế quản-phổi (42,3%), sau đó là nhiễm virus (EBV/CMV) huyết (34,1%), nhiễm trùng da-niêm mạc (16%), viêm họng-viêm tai giữa (15,4%), nhiễm khuẩn huyết (14,4%). Các vị trí nhiễm trùng khác khá đa dạng như da-niêm mạc (nhọt, viêm mô tế bào, viêm tắc tĩnh mạch xoang hang, apxe ngực, viêm hạch, loét/nám miệng, loét hậu môn), nhiễm trùng tiêu hóa (tiêu chảy, viêm gan, apxe gan), nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm xương khớp, thủy đậu, cúm A, viêm phúc mạc, viêm não, tay chân miệng...

Nhiễm trùng là một trong triệu chứng thường gặp của STX, là hậu quả của giảm BC, nhất là giảm BCTT nên nhiễm trùng thường nặng và tái diễn. Tuy nhiên, nhiễm trùng không chỉ là biểu hiện bệnh mà còn chính là nguyên nhân gây STX thứ phát ở trẻ em. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 48 trường hợp nhiễm trùng nặng được coi là căn nguyên của STX. Đáng lưu ý là 40/48 (83,3%) trường hợp nhiễm trùng nặng này có kèm theo hội chứng HLH và 38/40 (95%) trường hợp HLH kèm giảm sản tủy này có nhiễm virus EBV huyết (bảng 3.2 và 3.9). Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tỉ lệ bệnh nhi mắc

HLH có nhiễm EBV theo nghiên cứu của Phạm Thị Hoài (2013) cũng rất cao chiếm 78,6% [125]. Như vậy, nhiễm EBV huyết không những là căn nguyên gây STX thường gặp như đã được mô tả trong y văn mà còn là một trong những căn nguyên thường gặp gây hội chứng HLH ở trẻ em. Do đó, trong nghiên cứu có tới 38 bệnh nhi nhiễm EBV gây ra cả giảm sản tủy và hội chứng HLH.

Do các bệnh nhi STX phải truyền máu nhiều lần nên tỉ lệ nhiễm virus viêm gan B và C khá cao 7,1% (bảng 3.9), cao hơn so với tỉ lệ nhiễm bệnh trung bình tại Việt Nam (1,0-2,9%) [126]. Ngoài ra, viêm gan virus còn được cho là nguyên nhân của STX. Tuy nhiên, trong số nguyên nhân nhiễm trùng gây STX của nghiên cứu có 3 trường hợp STX sau viêm gan: một trường hợp nhiễm viêm gan C, một trường hợp nhiễm CMV và một trường hợp viêm gan nhưng chưa tìm thấy bằng chứng các virus thường gặp. Trường hợp đầu mất liên lạc, còn hai trường hợp sau bệnh nhi đều dần hồi phục STX về bình thường khi viêm gan hồi phục.

### **Tiền sử gia đình**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10/31 (32,3%) bệnh nhi STXDĐT có yếu tố tiền sử gia đình là có anh chị em cũng bị STX (bảng 3.7). Tiền sử gia đình là một yếu tố quan trọng giúp chúng ta chẩn đoán STXDĐT ở những bệnh nhi có giảm sản tủy. Những bệnh nhi này cần được làm xét nghiệm di truyền để chẩn đoán xác định thể bệnh STXDĐT, từ đó tư vấn di truyền, xét nghiệm cho anh chị em ruột còn lại của bệnh nhi. Tuy nhiên, điều kiện xét nghiệm di truyền phân tử ở Việt Nam hiện nay chưa cho phép tìm được tất cả các gen đột biến đặc hiệu cho từng loại STXDĐT. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương chúng tôi mới thực hiện được test đứt gãy nhiễm sắc thể khi nuôi cấy nhiễm sắc thể từ máu ngoại vi với sự có mặt trong môi trường nuôi cấy tác nhân liên kết chéo là Mitomycin C. Đây là xét nghiệm đặc hiệu giúp chẩn đoán Fanconi khi test cho kết quả có sự tăng đứt gãy của nhiễm sắc thể của bệnh nhi đó.

### **Các dị tật/bất thường hình thể**

Dị tật/bất thường hình thể cũng là một yếu tố quan trọng giúp chẩn đoán STXDT ở những bệnh nhi có giảm sản tủy. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 28/31 bệnh nhi STXDT có dị tật/bất thường hình thể chiếm 90,3%. Như vậy, có 3 bệnh nhi STXDT (9,7%) không có dị tật/bất thường hình thể được chẩn đoán dựa vào tiêu chuẩn giảm sản tủy kèm theo có tiền sử gia đình, có 7 bệnh nhi STXDT vừa có tiền sử gia đình vừa có dị tật/bất thường hình thể (bảng 3.7).

Theo bảng 3.7, những bất thường hình thể hay gặp ở bệnh nhi STXDT là: bất thường xương (ngón tay cái thừa, cong hoặc chẻ đôi, không có xương bàn ngón tay cái hoặc thừa ngón chân, gù cột sống), khuôn mặt đặc biệt là đầu mặt nhỏ (mặt nhỏ, mắt nhỏ và cằm nhỏ), tăng sắc tố da màu cà phê sữa, lùn thân ngắn và khe mắt hẹp, dị tật thận (chỉ có một thận, lạc chỗ), dị tật tim (thông liên thất). Ngoài ra, theo bảng 3.6, gặp tỉ lệ không nhỏ STXDT có biểu hiện chậm phát triển thể chất (61,3%) và chậm phát triển tinh thần (48,4%). Những dị tật/bất thường về hình thể trên cũng thường được mô tả y văn ở những bệnh nhi Fanconi là nhóm nguyên nhân hay gặp nhất trong STXDT. Theo tổng kết của một số tác giả về STXDT cũng cho thấy có khoảng 30% bệnh nhi Fanconi không có dị tật/bất thường hình thể, nhưng 10 bệnh nhi Fanconi trong nghiên cứu của chúng tôi đều có dị tật/bất thường hình thể. Điều này có lẽ do tiêu chuẩn chẩn đoán Fanconi của chúng tôi chỉ dựa vào test đứt gãy nhiễm sắc thể với 10 trường hợp dương tính (bảng 3.7), còn nếu dựa vào xét nghiệm tìm gen đột biến Fanconi thì có thể số lượng bệnh nhi Fanconi trong nghiên cứu sẽ đông hơn và sẽ có thể có một tỉ lệ bệnh nhi Fanconi nhưng không có dị tật/bất thường hình thể như y văn mô tả.

Trong nghiên cứu, chúng tôi gặp duy nhất một trẻ 35 tháng tuổi có bất thường hình thể là có tam chứng bao gồm thiếu sản móng, bạch sản lưới và sắc tố da dạng lưới được chẩn đoán là loạn sản sừng bẩm sinh là một trong những thể STXDT hiếm gặp (bảng 3.7).

### **Các triệu chứng khác**

Các triệu chứng lâm sàng khác xuất hiện tùy thuộc nguyên nhân STX. STX thứ phát thường do nhiễm trùng nặng như nhiễm virus huyết, nhiễm khuẩn huyết với hội chứng HLH nên có những biểu hiện toàn thân nặng hay tổn thương suy các cơ quan như gan to/suy gan, suy thận, tràn dịch các màng như màng phổi, màng bụng, tràn khí màng phổi, phát ban da, lách to, co giật, phù, hoàng đả, rối loạn đông máu, rối loạn điện giải, hạch to... STXCRNN thường có biến chứng nhiễm trùng trong quá trình điều trị kéo dài, nhất là sau dùng thuốc ức chế miễn dịch nên có một bệnh nhi có những triệu chứng gan to, suy gan do áp xe gan kèm tràn dịch màng phổi và suy thận, một bệnh nhi có nhiễm khuẩn huyết và suy thận cấp, một bệnh nhi nhiễm khuẩn viêm tràn dịch khớp. Đáng lưu ý có hai trường hợp STXDT là Fanconi có biểu hiện đái tháo đường type 1 có lẽ liên quan đến bất thường hệ nội tiết trong bệnh cảnh di truyền của Fanconi.

#### ***4.1.1.8. Các phương pháp điều trị cho suy tủy xương***

Bảng 3.10 cho thấy các phương pháp điều trị đã áp dụng cho 194 bệnh nhân STX của nghiên cứu. Với STXDT, điều trị đặc hiệu duy nhất là ghép TBG tạo máu từ người cho phù hợp. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa trường hợp nào STXDT được áp dụng biện pháp điều trị đặc hiệu này, 100% trường hợp chỉ nhận được điều trị hỗ trợ đơn thuần. Những bệnh nhi có mức độ STX không nặng không phụ thuộc truyền máu chỉ cần theo dõi định kì, bệnh nhi phụ thuộc truyền máu thì cần truyền khối HC định kì, truyền khối TC khi lâm sàng xuất huyết hoặc TC giảm nặng, điều trị nhiễm trùng và điều trị các triệu chứng khác như phẫu thuật chỉnh sửa dị tật tim hoặc xương bàn tay.

Điều trị cho STX thứ phát chủ yếu là điều trị theo nguyên nhân như điều trị thuốc kháng sinh cho vi khuẩn, thuốc kháng virus cho bệnh nhi nhiễm EBV hoặc CMV, điều trị phác đồ bạch cầu cấp khi bệnh nhi chuyển thể thành

bạch cầu cấp từ thể tiền bạch cầu cấp có giảm sản tủy hoặc điều trị kết hợp thêm hội chứng HLH nếu bệnh nhi đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HLH. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 87,5% bệnh nhân STX thứ phát đã được điều trị đặc hiệu theo nguyên nhân tìm được. Có 7 trường hợp STX thứ phát (12,5%) chỉ được hỗ trợ điều trị triệu chứng đơn thuần bởi do diễn biến xấu và quá nhanh của bệnh nên chưa kịp áp dụng các biện pháp điều trị theo bệnh nguyên kể trên mà bệnh nhi đã tử vong hoặc xin về.

Các biện pháp điều trị cho STXCRNN ở bệnh viện Nhi Trung ương đã có nhiều thay đổi so với trước đây, nếu như vào những năm 80, biện pháp đầu tay và được coi là có hiệu quả là dùng androgen [22] thì hiện nay trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhi được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch là chủ yếu bao gồm corticoid đơn thuần (18,7%), corticoid + CSA (13,1%), corticoid + azathioprine (0,9%), cyclophosphamid (1,8%) và ATG + CSA là phương thức điều trị ức chế miễn dịch được ưu tiên lựa chọn nhất hiện nay (41,3%). Chỉ có 2 bệnh nhi được ghép TBG (1,8%) và không có bệnh nhi nào điều trị cắt lách. Ngoài ra, bệnh nhi STXCRNN chỉ được nhận điều trị hỗ trợ đơn thuần chiếm 22,5%, các biện pháp điều trị hỗ trợ chủ yếu là truyền máu, kháng sinh và G-CSF.

#### ***4.1.1.9. Phân tích tình trạng sống, tử vong***

Bảng 3.11 cho thấy trong 194 bệnh nhi nghiên cứu, cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu chúng tôi chỉ liên lạc trực tiếp được với gia đình 152 trẻ (78,3%), còn 42 trẻ (21,7%) mất liên lạc không rõ diễn biến bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân STX còn sống trong nghiên cứu là 45,4% và tỷ lệ tử vong là 33% (bảng 3.11). Biểu đồ 3.3 cho thấy ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) của bệnh nhi STX ở thời điểm 12 tháng là 79,5%; 24 tháng là 72,8%; 36 tháng là 69,8%; 48 tháng là 67,4% và sau 60 tháng (5 năm) là 54,2%. Trong số 88 bệnh nhi còn sống theo dõi được, có 9 bệnh nhi (chiếm 4,6%) vẫn phụ thuộc truyền máu cần phải truyền máu hàng tháng, có 26 bệnh nhi (13,4%) không

phụ thuộc truyền máu nghĩa là không phải truyền máu trong vòng 6 tháng trở lại đây và có tới 53 bệnh nhi (27,3%) đã khỏi bệnh hoàn toàn (bảng 3.11). Kết quả tỉ lệ còn sống, tử vong của bệnh nhân STX trong nghiên cứu chúng tôi có khả quan so với một số nghiên cứu trước đây phải chăng do những tiến bộ gần đây trong phương pháp điều trị STX nhất là với STXMP. Theo Li F P. và cộng sự nghiên cứu trên 58 bệnh nhi dưới 16 tuổi ở bệnh viện trẻ em tại Boston (Hoa Kỳ) từ năm 1958-1970 với phương thức điều trị kinh điển là androgen, corticosteroid và điều trị hỗ trợ cho thấy tỷ lệ tử vong là rất cao 71% và trong số 15 trẻ còn sống thì có 3 trẻ vẫn phải truyền máu [127]. Những nghiên cứu gần đây trong việc áp dụng các phương pháp điều trị thuốc ức chế miễn dịch và ghép TBG trên trẻ em STXMP đã cho nhiều kết quả khả quan. Tác giả Kojima S. và cộng sự (2000) so sánh vai trò giữa điều trị thuốc ức chế miễn dịch và ghép TBG trên bệnh nhi STX cho thấy tỷ lệ trẻ sống trên 10 năm ở hai nhóm này lần lượt là  $55 \pm 8\%$  và  $97 \pm 3\%$  ( $p = 0,004$ ); từ đó khẳng định ghép TBG là biện pháp hữu hiệu để điều trị bệnh STX [128]. Nghiên cứu STX ở trẻ em trên 53 trung tâm y tế ở Đức và Australia từ năm 1993-2001 cho thấy trẻ em với mức độ suy tủy rất nặng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm suy tủy nặng ( $68\%$  so với  $45\%$ ,  $p = 0.009$ ) và do đó tỷ lệ sống sót cũng cao hơn ( $93\%$  so với  $81\%$ ) [102]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có hai bệnh nhân được ghép TBG và hiện tại đều đã ổn định khỏi bệnh hoàn toàn. Ngoài ra, hiệu quả của phương thức điều trị bởi thuốc ức chế miễn dịch là ATG kết hợp CSA góp phần cải thiện tiên lượng của bệnh STX sẽ được đề cập đến trong phần mục tiêu 2 của luận án.

So sánh tỉ lệ còn sống và tử vong của hai nhóm STXDT và STXMP liệu có sự khác nhau?. Bảng 3.11, cho thấy tỉ lệ tử vong của nhóm STXDT là 64,5% và không có trường hợp STXDT nào hồi phục khỏi bệnh cả, trong khi tỉ lệ tử vong của nhóm mắc phải chỉ là 27%. Tuy nhiên, nhóm mắc phải có tới 39/163 (23,9%) trường hợp không liên lạc được và không rõ tình trạng hiện



tại, trong khi nhóm STXDT chỉ có 3/31 (9,7%) trường hợp không liên lạc được nên con số tử vong của nhóm mắc phải chưa hẳn thấp vậy. Tuy vậy, biểu đồ 3.4 cho thấy ước lượng thời gian sống toàn bộ của nhóm STXDT và mắc phải ở những năm đầu thì khá tương đương nhau, nhưng sau 5 năm ước lượng thời gian sống toàn bộ của STXDT chỉ là 21,4%, trong khi của STXMP là 62,8% và sự khác biệt này thực sự có ý nghĩa thống kê với test Log Rank  $p < 0,01$ . Do đó, có thể kết luận rằng STXDT có tiên lượng xấu hơn so với STXMP.

So sánh tỉ lệ còn sống và tử vong của hai nhóm STX thứ phát và STXCRNN liệu có sự khác nhau?. Bảng 3.11, cho thấy tỉ lệ còn sống khỏi hoàn toàn của nhóm STX thứ phát là 57,1%, trong khi tỉ lệ còn sống khỏi hoàn toàn của nhóm STXCRNN chỉ là 19,6%. Tuy nhiên, nhóm STXCRNN có tới 36/107 (33,6%) trường hợp không liên lạc được và không rõ tình trạng hiện tại, trong khi nhóm STX thứ phát chỉ có 3/56 (5,4%) trường hợp nên có thể con số còn sống khỏi hoàn toàn của nhóm STXCRNN chưa hẳn thấp vậy. Tuy vậy, kết quả bảng 3.5 cho thấy có sự khác biệt về mức độ nặng của STX ở hai nhóm này: STXCRNN chủ yếu là STX mức độ nặng và rất nặng còn STX thứ phát lại chủ yếu là không nặng không phụ thuộc truyền máu, do đó điều này có thể giải thích cho tiên lượng của STXCRNN với mức độ STX nặng hơn nên khó điều trị khỏi hơn so với STX thứ phát là loại STX tìm được căn nguyên và dễ có khả năng hồi phục nếu đáp ứng với điều trị căn nguyên.

Nguyên nhân tử vong chủ yếu là do nhiễm khuẩn nặng như nhiễm khuẩn huyết chiếm 62,5%, kể đến là xuất huyết nặng như là xuất huyết não, phổi, tiêu hóa... chiếm 34,4%. Các nguyên nhân khác gây tử vong cho bệnh nhân STX là suy thận/suy gan, thiếu máu nặng và có 3 trường hợp tử vong tại nhà không rõ nguyên nhân (bảng 3.12).

Tóm lại, STX là một bệnh nặng, nhưng với các phương pháp điều trị hiện nay đã có nhiều tiến bộ, tỷ lệ tử vong mặc dù đã giảm hơn so với trước

đây nhưng so với các bệnh lý khác thì vẫn ở mức cao. Nguyên nhân tử vong chủ yếu vẫn là nhiễm khuẩn và xuất huyết, do đó khâu điều trị hỗ trợ như truyền máu, kháng sinh... có vai trò rất quan trọng để dự phòng các trường hợp tử vong đáng tiếc.

#### **4.1.2. Đặc điểm huyết học**

##### **4.1.2.1. Đặc điểm máu ngoại vi**

- *Các chỉ số của HC:*

Bảng 3.13 cho thấy số lượng HC, nồng độ Hb và số lượng HC lưới của bệnh nhi STX đều rất thấp, với trung vị lần lượt là 2,51 T/l; 71,5 g/l và 10,9 G/l. Do đó, phần lớn bệnh nhi trong quá trình điều trị phải truyền khối HC. Chúng ta cũng thấy nhóm STXDT và STXMP có số lượng HC, Hb, HC lưới giảm rất thấp như nhóm chung. Tuy nhiên trong nhóm STXMP, trung vị của số lượng HC, Hb, HC lưới của STXCRNN thấy thấp hơn so với STX thứ phát (2,36 T/l so với 3,07 T/l; 71 g/l so với 76 g/l; 10,1G/l so với 21,9 G/l) (bảng 3.13). Không những thế các chỉ số huyết học này của STXCRNN tiếp tục duy trì thấp trong suốt quá trình bệnh, còn của STX thứ phát nếu bệnh nhi đáp ứng điều trị với bệnh nguyên có thể nhanh chóng hồi phục dần đa số về bình thường. Chính vì vậy, đa số bệnh nhi STXCRNN không những đòi hỏi truyền máu mà cần truyền nhiều lần hay còn gọi là bị PTTM.

Theo các tác giả nồng độ Hb là một yếu tố phản ánh chính xác tình trạng thiếu máu. Theo bảng 3.14, bệnh nhi STX nhập viện với tình trạng thiếu máu vừa (Hb từ 70 - < 100 g/l) chiếm 50,5%, thiếu máu nặng (Hb dưới 70g/l) là 45,9%. Với STXCRNN tỉ lệ thiếu máu vừa và nặng cũng tương tự chiếm khoảng 1/2 số trẻ mỗi loại. Tuy nhiên với STXDT và STX thứ phát có đặc điểm khác biệt và trái ngược nhau: STXDT có mức độ thiếu máu nặng chiếm đa số (61,3%), STX thứ phát thì chủ yếu là thiếu máu vừa (69,6%). Điều này cũng chứng tỏ thực tế lâm sàng STXDT đòi hỏi truyền máu và tiên lượng xấu, còn STX thứ phát ít cần truyền máu hơn và có khả năng hồi phục.

Kết quả của một số nghiên cứu STX khác như: Nguyễn Văn Duyên (1980) ở người lớn có tỉ lệ thiếu máu nặng với Hb < 60g/l là 87,5% [22]; Bùi Văn Viên (1987) ở trẻ em có tỉ lệ Hb < 60g/l là 88% [23]; Nguyễn Hoàng Nam (2001) nghiên cứu trên 48 bệnh nhi cho biết có 54,2% thiếu máu vừa, 35,4% thiếu máu nặng, 2,1% thiếu máu rất nặng [24]. Mặc dù ngưỡng thiếu máu nặng trong nghiên cứu của chúng tôi lấy cao hơn là Hb < 70 g/l, nhưng cũng như Nguyễn Hoàng Nam tỉ lệ bệnh nhi thiếu máu nặng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trước. Tỉ lệ bệnh nhi thiếu máu nặng có xu hướng giảm trong những năm gần đây theo chúng tôi là do điều kiện y tế của nước ta đã có nhiều cải thiện hơn trước nên trẻ bị STX được đưa đến viện sớm, được chẩn đoán ở giai đoạn sớm hơn, lượng chế phẩm máu dồi dào hơn nên tình trạng thiếu máu của bệnh nhi STX đỡ nặng nề hơn.

HC lưới máu ngoại vi giảm phản ánh gián tiếp sự tạo máu giảm ở tủy xương, do đó số lượng HC lưới của bệnh nhi trong nghiên cứu giảm < 20 G/l là gặp chủ yếu với tỉ lệ 68,1%. Kết quả này cũng thể hiện ở STXCRNN với tỉ lệ 76,5% trường hợp có số lượng HC lưới < 20 G/l, phù hợp đặc điểm của STXCRNN thường có thiếu máu nặng đòi hỏi phụ thuộc truyền máu . Đặc điểm thiếu máu ở bệnh nhi STX chủ yếu là thiếu máu bình sắc, HC có kích thước bình thường. Thật vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị của MCV là 83fl ; 54,6% có kích thước bình thường với MCV 80-100 fl; MCHC với trung vị 336g/l; 97,4% có MCHC  $\geq$  300-340 g/l (bảng 3.13, 3.14).

Tuy nhiên, theo bảng 3.13 chúng ta thấy trung vị MCV của nhóm di truyền (86,9 fl) cao hơn mắc phải (81,4 fl) và bảng 3.14 cũng thấy 90,3% STXDT có MCV  $\geq$  80 fl. Điều này phù hợp với nhận xét của y văn về đặc điểm thiếu máu của STXDT chủ yếu là HC to hoặc bình thường [1], [2]. Tương tự, bảng 3.13 cho thấy trung vị MCV của STX thứ phát (75,5 fl) thấp hơn so với STXCRNN (85,1 fl) và Bảng 3.14 cũng thấy STX thứ phát có

MCV < 80 fl chiếm tỉ lệ khá cao là 76,8%. Có lẽ nguyên nhân thứ phát thường là do nhiễm khuẩn như đã thấy ở bảng 3.1, mà đặc điểm thiếu máu của nhiễm khuẩn là HC nhỏ, nhược sắc do đó các chỉ số HC của STX thứ phát đều thấp hơn so với STXCRNN.

- *Bạch cầu:*

Theo bảng 3.13, số lượng BC của bệnh nhi STX rất thấp với trung vị 2,37 (0,07-19,23) G/l. Nhận thấy trung vị số lượng BC của STXMP (2,2 G/l) thấp hơn so với STXDT (2,93 G/l). Trong nhóm mắc phải thì trung vị BC của STX thứ phát (1,29 G/l) thấp hơn so với STXCRNN (2,4 G/l). Sự giảm thấp số lượng BC rõ rệt hơn ở STXMP nói chung cũng như STX thứ phát nói riêng đã giải thích cho đặc điểm lâm sàng của STX thứ phát có nhiễm trùng chiếm tới 96,4% trường hợp (bảng 3.6) và các nhiễm trùng nặng thường tập trung ở nhóm STXMP này (bảng 3.9).

Số lượng tuyệt đối BCTT rất thấp với trung vị là 0,28 (0-8,07). Bệnh nhi có giá trị BCTT nhỏ nhất là 0 G/l (Bảng 3.13). Bệnh nhi STX đều có chủ yếu số lượng BCTT giảm thấp < 0,5 G/l (75,3%). Trong đó, có 42,9% STX thứ phát có BCTT < 0,2 G/l (bảng 3.14).

Tóm lại, bệnh nhi STX có số lượng BC giảm nặng, công thức bạch cầu đảo ngược nên có nguy cơ nhiễm trùng cao. Do đó, việc phòng và điều trị nhiễm khuẩn với bệnh nhi là rất quan trọng trong suốt quá trình điều trị.

- *Tiểu cầu:*

Theo bảng 3.13, số lượng TC của bệnh nhi STX rất thấp với trung vị là 13 G/l. Bệnh nhi có giá trị TC nhỏ nhất là 1 G/l. Nhận thấy trung vị TC của STXCRNN (9 G/l) thấp hơn rõ rệt so với STX thứ phát (36 G/l). Hơn nữa, bảng 3.14 cho thấy bệnh nhi STX có số lượng TC giảm nặng < 20 G/l chiếm tỉ lệ 30,4% cho STX thứ phát; 86% cho STXCRNN. Số lượng TC ở bệnh nhi STX giảm mạnh phù hợp với biểu hiện lâm sàng xuất huyết chiếm tỉ cao của bệnh nhi STX và xuất huyết cũng là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhi STX.

#### 4.1.2.2. Đặc điểm tủy đồ

##### *Số lượng tế bào tủy*

Theo bảng 3.15, số lượng tế bào tủy của bệnh nhi STX giảm nặng với trung bình là  $16,51 \pm 8,27$  G/l. Ngoài ra, cũng thấy số lượng tế bào tủy của STXMP ( $15,87 \pm 7,75$  G/l) thấp hơn rõ rệt so với của STXDT ( $19,99 \pm 10,11$  G/l) với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng tế bào tủy giữa nhóm STX thứ phát và STXCRNN ( $p > 0,05$ ). Theo bảng 3.16, tất cả các bệnh nhi STX nghiên cứu đều có số lượng tế bào tủy giảm dưới 30 G/l, trong đó tỷ lệ bệnh nhi có tế bào tủy giảm nặng dưới 10 G/l chiếm tới 24,7%.

##### *Đặc điểm dòng hồng cầu*

Theo bảng 3.15, tỷ lệ dòng HC giảm nặng với trung bình là  $12,49 \pm 10,72\%$  tổng số tế bào tủy. Tỷ lệ HC lưới cũng giảm nhiều với trung bình là  $1,62 \pm 2,43\%$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ dòng HC và HC lưới giữa STXDT và STXMP, cũng như giữa STX thứ phát và STXCRNN ( $p > 0,05$ ). Ngoài ra, theo bảng 3.16, dòng HC giảm  $< 20\%$  chiếm đa số: 74,2% cho STXDT; 85,6% cho STX thứ phát; 82,3% cho STXCRNN và 82% cho tất cả các trường hợp STX. Có 35 bệnh nhi (chiếm 18%) có tỷ lệ dòng HC trong tủy ở mức bình thường (trên 20%), tuy nhiên do số lượng tế bào tủy giảm nên khi tính ra số lượng tuyệt đối của dòng HC ở những bệnh nhi này đều nằm ở mức thấp. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như của Nguyễn Hoàng Nam (2001) là 95,8% trường hợp STXCRNN có tỷ lệ dòng HC tủy giảm dưới 20% [24]. Theo Bùi Văn Viên (1987) có đến 24% số bệnh nhi có tỷ lệ dòng HC trong giới hạn bình thường nhưng giá trị tuyệt đối HC tủy của những bệnh nhi này đều giảm nhiều [23]. Tỷ lệ HC lưới tủy giảm nặng  $< 0,5\%$  gặp ở 24,2% cho STXDT; 50% cho STX thứ phát; 22,8% cho STXCRNN và 31% cho tất cả các trường hợp STX (bảng 3.16) cũng chứng tỏ sự giảm sinh tủy rõ rệt của dòng HC ở những bệnh nhi STX nghiên cứu.

### *Đặc điểm dòng bạch cầu, tiểu cầu*

Bảng 3.15 cho thấy dòng BC hạt giảm nặng với trung bình là  $25,66 \pm 16,18\%$  tổng số tế bào tủy. Tuy nhiên, dòng BC hạt của STXCRNN thấp hơn rõ rệt so với của STX thứ phát ( $p < 0,05$ ). Ngoài ra, tỷ lệ dòng BC hạt giảm nặng  $< 20\%$  gặp ở 25,8% cho STXDT; 30,3% cho STX thứ phát; 51,4% cho STXCRNN và 41,2% cho tất cả các trường hợp STX (bảng 3.16). Sự giảm mạnh của dòng HC, dòng BC hạt dẫn tới tỷ lệ% của dòng lympho tăng cao tương đối.

Hầu hết bệnh nhi không thấy hoặc ít gặp mẫu TC trên tiêu bản tủy (96,4%), chỉ có 7 trường hợp có mẫu TC còn bình thường. Không gặp dòng mẫu TC trên tiêu bản tủy thấy ở 32,2% cho STXDT; 41,1% cho STX thứ phát; 53,3% cho STXCRNN và 46,4% cho tất cả các trường hợp STX (bảng 3.16).

Các nghiên cứu trước đây đều chỉ ra sự giảm cả ba dòng trong tủy xương của trẻ em STX với các đặc điểm giảm nặng về số lượng cũng như tỷ lệ của dòng HC, dòng BC hạt, dòng mẫu TC và tăng tỷ lệ dòng lympho [18], [19],[24].

#### **4.1.2.3. Đặc điểm sinh thiết tủy xương**

Tất cả 107 bệnh nhi STXCRNN được sinh thiết tủy thì 100% đều được nhận xét mật độ tế bào tủy giảm và tủy xương bị mỡ hóa. Tủy xương bị mỡ hóa  $\geq 75\%$  (hay mật độ tế bào tủy chỉ còn dưới 25%) gặp ở 70,1% trường hợp. Có 4 trường hợp STXCRNN có tủy xương bị mỡ hóa 50-75% (hay mật độ tế bào tủy còn 25-50%) chiếm 3,7%, nhưng các trường hợp này đều được ghi nhận là hiếm thấy các tế bào tạo máu. Tuy nhiên, có tới 26,2% trường hợp chỉ được ghi nhận mật độ tế bào tủy giảm và tủy xương bị mỡ hóa mà không được ghi nhận cụ thể% tủy bị mỡ hóa (bảng 3.17).

Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đây. Theo Võ Thị Kim Hoa (2012) với kết quả sinh thiết tủy có tỷ lệ mỡ hóa là 100% và đều có mật độ tế bào tủy chỉ còn dưới 25%, trong đó tỷ lệ mật độ tế bào tủy chỉ còn

dưới 5% là 23%; 5 - < 15% là 61% và 15-25% là 16% [19]. Theo Lê Hoàng Oanh (2000) trên một nghiên cứu về STXCRNN ở người lớn cho thấy đặc điểm sinh thiết tủy chủ yếu là mỡ hóa chiếm 67,7%, vừa mỡ hóa vừa xơ hóa chiếm 16,13% và xơ hóa chiếm 16,13% [17].

Như vậy, có thể nói sinh thiết tủy có vai trò chẩn đoán bệnh STX, đặc điểm sinh thiết tủy xương ở bệnh nhân STX là tủy nghèo hoặc không có tế bào nguồn sinh máu; tổ chức tạo máu chủ yếu bị tổ chức mỡ lấn át, hoặc xâm nhiễm lympho bào, hoặc kết hợp xơ hóa.

## **4.2. Kết quả điều trị STXCRNN với phác đồ ATG phối hợp CSA**

### **4.2.1. Đặc điểm chung nhóm đối tượng nghiên cứu**

Trong thời gian hơn 10 năm từ 1/2008 đến 8/2018, chúng tôi tổng kết được 37 bệnh nhi thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu chẩn đoán STXCRNN, điều trị bằng phương thức ức chế miễn dịch bao gồm ATG kết hợp với CSA tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung ương và được theo dõi điều trị diễn biến bệnh đến hết tháng 2/2019. Thời gian theo dõi trung bình sau điều trị ATG là 50,16 tháng (4-134 tháng). Các đặc điểm của bệnh nhi trong nhóm nghiên cứu khi so sánh với một số tác giả khác như Trần Ngọc Kim Anh (n = 34) [25], Jeong D. C. (n = 297) [116], Yoshida N (n = 312) [129], chúng tôi có nhận xét sau:

- Tuổi chẩn đoán STXCRNN trong nghiên cứu của chúng tôi có trung bình là  $8,2 \pm 3,6$  tuổi và trung vị là 7,6 tuổi, trẻ nhỏ tuổi nhất là 1,25 tuổi và trẻ lớn tuổi nhất là 15 tuổi. Tuổi mắc bệnh của nhóm bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu nước ngoài kể trên, nhưng tương tự nghiên cứu tại Bệnh viện Truyền máu-Huyết học thành phố Hồ Chí Minh (6,5 tuổi) (bảng 3.18).

- Phân bố nam nhiều hơn nữ (tỉ lệ nam/nữ là 1,47), tương tự như kết quả nghiên cứu của các tác giả trên (biểu đồ 3.5).

- Bệnh nhi được phân loại STX nặng (51,4%)/rất nặng (37,8%) đều chiếm chủ yếu trong nhóm nghiên cứu, còn lại là phân loại không nặng PTTM (10,8%) (biểu đồ 3.6).

- Bệnh nhi trong nghiên cứu đều có các chỉ số huyết học Hb, HC lưới, BC, BCTT, BCLP, TC, số lượng tế bào tủy rất thấp, do đó đều phụ thuộc truyền các chế phẩm máu khối HC và khối TC, dễ bị mắc nhiễm trùng nặng.

- Thời gian từ lúc có biểu hiện triệu chứng đầu tiên đến khi có kết quả tủy đồ/sinh thiết tủy xương khẳng định chẩn đoán bệnh trong nghiên cứu có trung bình là  $1,35 \pm 2,22$  tháng, trung vị là 0,5 tháng. Trẻ được chẩn đoán STX sớm nhất là sau 1 tuần (0,25 tháng), còn bệnh nhi có thời gian chẩn đoán muộn nhất là 12 tháng (bảng 3.18). Một trong những nguyên nhân kéo dài thời gian chẩn đoán đó là do bệnh nhi ban đầu chỉ có giảm đơn thuần một dòng tế bào ở máu ngoại vi, dần dần sau đó mới tiếp tục giảm các thành phần khác. Giảm đơn thuần thành phần TC là hay gặp nhất làm bệnh nhi thường có chẩn đoán ban đầu là xuất huyết giảm TC miễn dịch và trì hoãn chẩn đoán.

- Thời gian từ khi chẩn đoán đến điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi có trung bình là  $3,08 \pm 4,14$  tháng, trung vị là 2 tháng (0,5-24 tháng) như vậy điều trị còn là khá muộn (bảng 3.18). Theo khuyến cáo của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị STXMP (2009) đã đưa ra một trong những dấu hiệu tiên lượng tốt cho đáp ứng điều trị ức chế miễn dịch chính là khoảng thời gian từ khi chẩn đoán đến điều trị ngắn [39].

#### **4.2.2. Kết quả đáp ứng, tái phát và chuyển biến bệnh**

##### *4.2.2.1. Kết quả đáp ứng, yếu tố liên quan đến đáp ứng*

##### **- Tỷ lệ đáp ứng theo thời gian:**

Kết quả đánh giá đáp ứng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.20, 3.21) và theo một số nghiên cứu gần đây được tổng hợp như sau:



**Bảng 4.1: Tỷ lệ đáp ứng điều trị ATG kết hợp CSA của một số nghiên cứu**

Nghiên cứu	Tỷ lệ đáp ứng chung (đáp ứng hoàn toàn) (%)				
	Tháng				
	3	6	12	24	Toàn bộ
Rosenfeld S (2003) [106]	-	61	58	-	-
Saracco P (2008) [119] (n = 42)	-	67,5	-	-	71
Yoshida N (2011) [129] (n = 312)	-	56,4 (14,4)	-	-	-
Kamio T (2011) [105] (n = 441)	-	-	-	-	59,9
Võ T K Hoa (2012) [19] (n = 52)	46 (3,9)	50 (9,7)	59,8 (28,3)	-	-
Trần N K Anh (2014) [25] (n = 34)	21,2 (0)	36,3 (3,0)	54,6 (15,2)	-	47,6 (37,3)
Võ T T Bình (2014) [19] (n = 22)	40 (10)	60 (30)	-	-	-
Chúng tôi (2020) (n = 37)	46 (0)	60 (5,8)	70,9 (25,9)	75 (32,2)	70,3 (43,3)

Bảng 4.1 cho thấy kết quả tỷ lệ đáp ứng chung của chúng tôi là 70,3%, tương tự các nghiên cứu nước ngoài khác là khoảng 60-70%, nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Trần Ngọc Kim Anh ở thành phố Hồ Chí Minh. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở toàn bộ thời gian nghiên cứu của chúng tôi là 43,3% cũng cao hơn của Trần Ngọc Kim Anh (37,3%), mặc dù tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi là theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị STX 2009 [39] (Hb về bình thường so với tuổi, BCTT > 1,5 G/l, TC > 150 G/l) chặt chẽ hơn tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn của Trần Ngọc Kim Anh lựa chọn (cũng tương tự với tiêu chuẩn Hb, BCTT nhưng tiêu chuẩn TC chỉ cần > 100 G/l). Ngoài ra, tương tự như nghiên cứu của Trần Ngọc Kim Anh, chúng tôi cũng thấy tỷ lệ đáp ứng sau điều trị tăng dần theo thời gian, nhất là với đáp ứng hoàn toàn (bảng 3.21).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 3 trường hợp dùng ATG lần 2 đều vẫn không ghi nhận được đáp ứng, tương tự như kết quả nghiên cứu của Võ Thị Kim Hoa có 6/52 bệnh nhân dùng thêm đợt ATG ngựa nữa nhưng vẫn không đáp ứng [19]. Số lượng bệnh nhi tham gia điều trị lần 2 trong nghiên cứu quá ít, chỉ có 3 trường hợp nên có lẽ chưa khẳng định được vai trò của

phác đồ ức chế miễn dịch lần 2, nhất là của ATG tỏ mà một số nghiên cứu đã chứng minh là giúp hồi phục tạo máu ở 1/3 trường hợp điều trị nhắc lại như trong y văn [99].

**- Thời gian bắt đầu xuất hiện đáp ứng:**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy theo dõi đánh giá từ tháng thứ 2 trở đi mới thấy đáp ứng (bảng 3.22), thậm chí có 1 trường hợp đến tháng 12 mới có đáp ứng. Nhận xét này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới, đáp ứng điều trị bởi ATG phối hợp CSA thường đạt được trong vòng 3-6 tháng sau điều trị [39]. Thực vậy, trong nghiên cứu có 38,4% số bệnh nhi có đáp ứng bắt đầu xuất hiện ở tháng thứ 2. Nhưng chủ yếu đáp ứng xuất hiện ở tháng thứ 3-6 sau điều trị ở 46,2%. Tuy nhiên, 15,4% trường hợp xuất hiện đáp ứng muộn từ tháng thứ 7-12. Không có trường hợp nào xuất hiện đáp ứng sau 12 tháng, nghĩa là sau 12 tháng theo dõi nếu không đáp ứng nghĩa là phác đồ điều trị thất bại và có thể ngừng điều trị duy trì CSA uống.

**-Yếu tố liên quan đến tỉ lệ đáp ứng:**

Bảng 3.23 cho chúng ta xem xét một số yếu tố đặc điểm của đối tượng nghiên cứu liên quan đến tỉ lệ đáp ứng sau điều trị như sau:

+ Nam có tỉ lệ đáp ứng cao hơn nữ (73,3% so với 68,1%), nhưng chưa có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ , OR 1,28 (0,29-5,61).

+ Tuổi nhỏ < 7 tuổi có tỉ lệ đáp ứng cao hơn trẻ  $\geq 7$  tuổi (76,9% so với 66,6%), nhưng sự liên quan này cũng chưa có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ , OR 0,6 (0,12-2,89).

+ Mức độ nặng của bệnh: Tất cả 4 bệnh nhi được phân loại mức độ không nặng đều có đáp ứng điều trị 100% (2 đáp ứng hoàn toàn và 2 đáp ứng một phần), tỉ lệ đáp ứng bao gồm cả hoàn toàn và một phần ở 2 nhóm rất nặng và nặng lần lượt là 50%; 78,9%. Mặc dù còn chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), nhưng nghiên cứu của chúng tôi đã đưa ra nhận xét có lẽ bệnh nhi STX mức độ càng nặng càng có tỷ lệ đáp ứng điều trị thấp. Một nghiên cứu

trước đây trên 53 trung tâm y tế ở Đức và Australia từ năm 1993 đến 2000 lại đưa ra nhận xét trái ngược với chúng tôi về liên quan giữa đáp ứng điều trị hoàn toàn và mức độ nặng của bệnh. Kết quả cho thấy bệnh nhi suy tủy rất nặng lại có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với ức chế miễn dịch cao hơn nhóm suy tủy nặng (68% so với 45%,  $p = 0,009$ ) và do đó tỷ lệ còn sống cũng cao hơn (93% so với 81%,  $p < 0,001$ ) [102]. Theo bảng 3.20, trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn nhận thấy STX rất nặng có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn so với STX nặng (21,4% so với 57,9%) nhưng so sánh với STX không nặng thì sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

+ Một số đặc điểm huyết học như: bệnh nhi có số lượng BC  $> 2$  G/l đáp ứng cao hơn  $\leq 2$  G/l [80% so với 58,8%; OR 2,8 (0,61-12,82)]; BCLP  $> 1$  G/l đáp ứng cao hơn  $\leq 1$  G/l [71,4% so với 66,6%; OR 1,25 (0,24-6,4)]; BCTT  $> 0,5$  G/l đáp ứng tốt hơn  $\leq 0,5$  G/l [83,3% so với 67,7%; OR 2,38 (0,23-24,35)]; số lượng tuyệt đối HCL  $> 20$  G/l đáp ứng cao hơn  $\leq 20$  G/l [75% so với 71,4%; OR 3,37 (0,34-33,2)]; TC  $> 10$  G/l có tỉ lệ đáp ứng cao hơn TC  $\leq 10$  G/l [85,7% so với 60,8%; OR 3,85 (0,63-23,3)]. Phải chăng các chỉ số huyết học thấp có liên quan đến tỉ lệ đáp ứng kém. Một số nghiên cứu khác đã cho thấy có một số yếu tố đặc điểm của bệnh nhi có liên quan đến đáp ứng điều trị tốt như: giới nam, tuổi trẻ, số lượng HC lưới  $> 25$  G/L, BC  $> 2$  G/l, BCLP  $> 1$  G/l [39],[25],[116],[129]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả thể hiện tương tự, nhưng còn chưa có ý nghĩa thống kê có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ chưa đủ tính đại diện ( $p > 0,05$ ).

Một số yếu tố về điều trị cũng được xem xét liên quan đến tỉ lệ đáp ứng điều trị cho kết quả như sau (bảng 3.23):

+ Chúng tôi ghi nhận được khoảng thời gian từ khi có chẩn đoán xác định bệnh đến điều trị có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng tốt hơn. Bệnh nhi có thời gian từ lúc chẩn đoán đến điều trị đặc hiệu  $\leq 1,5$  tháng có tỷ lệ đáp ứng cao

hơn rõ rệt so với nhóm điều trị muộn hơn > 1,5 tháng (94,4% so với 47,3%). Sự liên quan này có ý nghĩa thống kê với OR 0,05 (0-0,72) và  $p < 0,05$ .

+ Thời gian điều trị nội trú đợt điều trị ATG < 30 ngày có tỉ lệ đáp ứng cao hơn bệnh nhân phải nằm lâu hơn  $\geq 30$  ngày (76,4% vs 65%) nhưng chưa có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

+ Tương tự, liều dùng CSA < 6 mg/kg và  $\geq 6$  mg/kg cũng không thấy liên quan đến tỉ lệ đáp ứng có  $p > 0,05$ , OR 1,01 (0,2-5,07).

+ Bệnh nhi có thời gian dùng CSA trước khi ngừng/giảm liều kéo dài trên 6-12 tháng có tỷ lệ đáp ứng cao hơn rõ rệt so với nhóm có thời gian điều trị CSA  $\leq 6$  tháng (86,4% so với 46,7%). Sự liên quan này có ý nghĩa thống kê với OR 7,23 (1,22-42,7) và  $p < 0,05$ .

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có hai yếu tố liên quan rõ rệt đến đáp ứng điều trị đó là thời gian từ lúc chẩn đoán đến điều trị ngắn dưới 1,5 tháng và thời gian điều trị CSA trước khi thay đổi liều (ngừng/giảm liều) kéo dài 6-12 tháng thì có tỉ lệ đáp ứng điều trị tốt hơn. Chẩn đoán và điều trị sớm đối với bệnh nhi STX mức độ nặng rất cần thiết và cấp bách, đặc biệt với những bệnh nhi có số lượng BCTT dưới 0,2 G/l hoặc những bệnh nhi nhiễm trùng kéo dài và tái diễn nhiều đợt. Điều này cũng được rút ra từ một số nghiên cứu khác trong và ngoài nước cả ở bệnh nhân người lớn và trẻ em như của Killik SB [11], Trần Ngọc Kim Anh [25], Jeong D C [116], Yoshida N [129]. Tuy nhiên, chẩn đoán STX có thể bị chậm trễ ở những cơ sở y tế thiếu kinh nghiệm khi mất thời gian chẩn đoán phân biệt và trì hoãn điều trị để chờ sự tự phục hồi của tủy xương. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau liệu pháp điều trị truyền tĩnh mạch ATG trong 5 ngày, CSA uống tiếp tục được duy trì với liều đảm bảo nồng độ CSA từ 100-150 ng/ml, sau đó nếu bệnh nhi đáp ứng thì giảm từ từ để tránh tái phát, còn không đáp ứng/tử vong thì sẽ ngừng điều trị. Vậy cần xác định thời gian dùng CSA kéo dài bao lâu trước khi thay đổi liều (giảm liều/ngừng) để có thể chờ đợi đạt

được đáp ứng mong muốn?. Trong y văn, một số tác giả khuyên dùng CSA trong thời gian 6 tháng, một số khuyến cáo dùng 6 tháng sau đó giảm dần liều rồi mới ngừng, một số hướng dẫn điều trị lại đề nghị bắt đầu giảm liều CSA sau khi đạt đáp ứng tối đa ít nhất 12 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi chia hai nhóm bệnh nhi: nhóm dùng CSA  $\leq$  6 tháng sau đó ngừng thuốc mà không giảm liều và nhóm dùng CSA  $>$  6 tháng tối đa 12 tháng trước khi ngừng/giảm liều. Nhận xét cho thấy bệnh nhi có thời gian dùng CSA trước khi ngừng/giảm liều kéo dài trên 6-12 tháng có tỷ lệ đáp ứng cao hơn rõ rệt so với nhóm có thời gian điều trị CSA  $\leq$  6 tháng (86,4% so với 46,7%). Sự liên quan này có ý nghĩa thống kê với OR 7,23 (1,22-42,7) và  $p < 0,05$ .

#### 4.2.2.2. Tỷ lệ tái phát, chuyển biến bệnh và các yếu tố liên quan đến tái phát.

##### **Tỷ lệ tái phát, chuyển biến bệnh:**

Một điểm hạn chế chính của điều trị ức chế miễn dịch so với ghép TBG đồng loại là khả năng tái phát và tiến triển thành các bệnh máu khác như PNH, MDS, AML. Theo nghiên cứu của Rosenfeld S, tỷ lệ tái phát sau 5 năm khoảng 35%, một số bệnh nhân tử vong do biến chứng của giảm các tế bào máu nặng; còn hầu hết có đáp ứng khi điều trị lại bằng ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhi tái phát chỉ cần phải tiếp tục điều trị lại CSA, sau đó duy trì liều thấp để duy trì các tế bào máu trên mức không phải truyền máu. Nghiên cứu này cũng cho thấy khoảng 90% bệnh nhân tái phát cần tiếp tục điều trị CSA trong khoảng thời gian 1-2 năm và trong đó có khoảng 60% bệnh nhân bị phụ thuộc CSA trong 6-7 năm sau [106]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 bệnh nhân tái phát lần lượt ở các thời điểm tháng thứ 11, 18, 36 và 57 (bảng 3.20). Trong đó trường hợp tái phát ở tháng thứ 11 đã tử vong do xuất huyết não, trường hợp tái phát ở tháng thứ 57 sau đó chuyển thành MDS ở tháng 79 và tử vong do nhiễm trùng nặng, 2 bệnh nhi tái phát còn lại đã đáp ứng một phần không cần truyền máu sau khi dùng lại CSA 4 tháng và

3 tháng. Sau đó, 2 bệnh nhi này đã duy trì CSA trong 12 tháng, giảm liều dần dần và hiện tại đã kết thúc điều trị chưa có biểu hiện tái phát.

**Bảng 4.2: Tỷ lệ tái phát, chuyển thể bệnh của một số nghiên cứu**

<i>Nghiên cứu</i>	<b>Số năm theo dõi (năm)</b>	<b>Tái phát</b>	<b>Chuyển thể bệnh</b>
Saraccová cs (2008) [119]	10	16%	15%
Kamio và cs (2011) [105]	10	11,9%	không báo cáo
Võ T K Hoa (2012) [19]	5	26,5%	5,8%
Võ T T Bình (2014) [19]	2,5	9,1%	4,5%
Chúng tôi	10	15,4%	10%

Bảng 4.2, tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi là 15,4%, tương đương với một số nghiên cứu trên đối tượng trẻ em khác ở nước ngoài. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Võ Thị Kim Hoa. Sự khác nhau này phải chăng do đối tượng nghiên cứu của Võ Thị Kim Hoa gồm cả trẻ em và chủ yếu là người lớn trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ ở trẻ em, mà tiên lượng bệnh STX của trẻ em và người trẻ tuổi thường tốt hơn so với người lớn và người già.

Ngoài tái phát bệnh, một vấn đề đặt ra khi theo dõi sau điều trị là có khoảng 10-20% bệnh nhân STX mắc phải còn sống sót sẽ phát triển bệnh clone bất thường trong vòng 10 năm kể từ khi được chẩn đoán bệnh. Có lẽ vì chúng tôi thiếu triển khai rộng rãi những phương tiện xét nghiệm cực nhạy để chẩn đoán, như xét nghiệm tế bào dòng chảy (flow cytometry để phát hiện PNH sớm ngay cả khi mức độ thiếu hụt CD55, CD59 còn thấp chưa có biểu hiện lâm sàng hoặc kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) phát hiện các bất thường di truyền chẩn đoán MDS. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng nên nghiên cứu có thể đã bỏ sót chẩn đoán các thể bệnh chuyển biến này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, xét nghiệm dòng chảy tế bào chỉ được thực hiện cho 10 bệnh nhi vào thời điểm sau điều trị ít nhất 2 năm. Bệnh nhi được gửi

đến viện Huyết học Truyền máu Trung ương để thực hiện xét nghiệm này. Kết quả phát hiện một trường hợp ở thời điểm tháng thứ 32 sau điều trị có CD55 bạch cầu thiếu hụt 12%, CD59 bạch cầu thiếu hụt 11,4%, CD55 và CD59 hồng cầu không thiếu hụt; trong khi kết quả xét nghiệm lúc 25 tháng chưa có biểu hiện thiếu hụt này. Trẻ hoàn toàn chưa có biểu hiện tan máu trên lâm sàng, xét nghiệm máu ngoại vi bình thường vẫn thể hiện trẻ đáp ứng hoàn toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp chuyển thành MDS, chưa gặp trường hợp nào chuyển biến thể bệnh STX thành AML. Tuy cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ chưa mang tính đại diện, nhưng chuyển biến thành PNH ở 10% bệnh nhi được làm xét nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả của một số nghiên cứu trong và ngoài nước (bảng 4.3).

**- Các yếu tố liên quan đến tái phát:**

+ Theo bảng 3.24 nhận thấy một số yếu tố như: nam có tỉ lệ tái phát cao hơn nữ [25% so với 20%; OR 1,33 (0,13-13,2)]; nhóm trẻ có tuổi < 7 tuổi có tỉ lệ tái phát cao hơn tuổi  $\geq 7$  tuổi [28,5% so với 18,1%; OR 0,55 (0,05-5,69)], bệnh nhi có số lượng BC > 2 G/l tái phát cao hơn  $\leq 2$  G/l [30% so với 12,5%; OR ); BCLP  $\leq 1$ G/l tái phát cao hơn >1 G/l [50% so với 14,3%, OR 0,16 (0,01-2,52)]. Không có trường hợp tái phát nào xảy ra trên bệnh nhi có BCTT > 0,5 G/l cũng như TC > 10 G/l.

→ Như vậy, phải chăng tái phát thường xảy ra trên những bệnh nhi có đặc điểm là nam, nhỏ tuổi dưới 7 tuổi và có các chỉ số xét nghiệm máu ngoại vi thấp như BCLP  $\leq 1$ G/l, BCTT  $\leq 0,5$  G/l và TC  $\leq 10$  G/l. Tuy nhiên, theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi sự liên quan của những yếu tố này với tỉ lệ tái phát còn chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Ngoài ra, theo bảng 3.24 chúng ta thấy:

+ Không có trường hợp tái phát nào xuất hiện ở nhóm không nặng, tái phát chỉ xuất hiện ở trường hợp nặng và rất nặng với tỉ lệ tương ứng là 30% và 20%.

+ Liên quan đến thời gian giảm liều CSA, trong nghiên cứu không gặp trường hợp tái phát nào xuất hiện ở những bệnh nhi được giảm liều từ từ với thời gian từ khi bắt đầu giảm liều cho đến khi ngừng hẳn  $\geq 12$  tháng. Bốn trường hợp tái phát đều không được giảm liều hoặc có thời gian giảm liều  $< 12$  tháng (bảng 3.24). Cụ thể là 2 bệnh nhi tái phát ở thời điểm 57 tháng và 11 tháng là những bệnh nhân hồi cứu nên có thời gian dùng CSA lần lượt là 6 tháng và 8 tháng, nghĩa là  $< 12$  tháng và đều ngừng CSA luôn không được giảm liều dần dần. Hai bệnh nhi tái phát ở tháng 36 và 18 là thuộc nhóm tiên cứu nhưng vì điều kiện khách quan xảy ra là Bệnh viện Nhi Trung ương thiếu thuốc CSA ở danh mục thuốc bảo hiểm trong giai đoạn này nên chỉ được giảm liều trong 8 tháng (với bệnh nhi tái phát ở tháng thứ 36) và 3 tháng (với bệnh nhi tái phát ở tháng 18).

+ Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhi có thời gian điều trị CSA ngắn  $< 12$  tháng có tỉ lệ tái phát cao hơn thời gian điều trị CSA kéo dài từ  $\geq 12$  tháng (28,6% so với 18,2%).

→ Như vậy, phải chăng bệnh nhi có mức độ STX nặng/rất nặng, bệnh nhi không được giảm liều hoặc giảm liều CSA nhanh  $< 12$  tháng và bệnh nhi có thời gian điều trị CSA ngắn  $< 12$  tháng là những yếu tố nguy cơ cao dẫn đến tái phát ở những bệnh nhi đã đáp ứng trước đó. Tuy nhiên, liên quan giữa mức độ nặng của bệnh, thời gian điều trị của CSA, thời gian giảm liều của CSA với tỉ lệ tái phát còn chưa có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu của chúng tôi ( $p > 0,05$ ). Có thể là số liệu nghiên cứu của chúng tôi còn ít, đánh giá tái phát chỉ trên 18 trường hợp đã kết thúc liệu trình điều trị nên còn chưa có tính đại diện.

#### **4.2.3. Liều dùng và thời gian điều trị CSA**

Theo bảng 3.18, trong nghiên cứu của chúng tôi liều dùng CSA để đảm bảo nồng độ thuốc huyết thanh 100-150 ng/ml được chỉ định có trung vị là 6,8 mg/kg/ngày, trung bình  $6,72 \pm 1,48$  mg/kg/ngày, liều CSA thấp nhất là 3,75



mg/kg/ngày, liều cao nhất là 10mg/kg/ngày. Như vậy, so với một số nghiên cứu khác tại Bệnh viện Truyền máu-Huyết học thành phố Hồ Chí Minh (liều dùng 6-12 mg/kg/ngày) cũng như viện Huyết học Truyền máu Trung ương (với liều dùng 10-15 mg/kg/ngày để đảm bảo nồng độ 200-400 ng/ml), liều dùng CSA cho bệnh nhi của chúng tôi thấp hơn rất nhiều nhưng vẫn đạt tỉ lệ đáp ứng tương đương thậm chí cao hơn. Tương tự, liều dùng CSA < 6 mg/kg/ngày và  $\geq 6$  mg/kg/ngày trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không thấy liên quan đến tỉ lệ đáp ứng vì có  $p > 0,05$ , OR 1,01 (0,2-5,07) (bảng 3.23).

Bệnh nhi có thời gian dùng CSA để đảm bảo nồng độ 100-150 ng/ml trước khi ngừng/giảm liều kéo dài trên 6-12 tháng có tỉ lệ đáp ứng cao hơn rõ rệt so với nhóm có thời gian điều trị CSA  $\leq 6$  tháng (86,4% so với 46,7%). Sự liên quan này có ý nghĩa thống kê với OR 7,23 (1,22-42,7) và  $p < 0,05$  (bảng 3.23). Thời gian giảm liều CSA: trong nghiên cứu không gặp trường hợp tái phát nào xuất hiện ở những bệnh nhi được giảm liều từ từ (thời gian từ khi bắt đầu giảm liều cho đến khi ngừng hẳn  $\geq 12$  tháng). Bốn trường hợp tái phát đều không được giảm liều hoặc có thời gian giảm liều < 12 tháng (bảng 3.24). Đồng thời thời gian điều trị CSA ngắn < 12 tháng có tỉ lệ tái phát cao hơn thời gian điều trị CSA kéo dài từ  $\geq 12$  tháng (28,6% so với 18,2%) (bảng 3.24). Theo bảng 3.18, tổng thời gian điều trị CSA của các bệnh nhi trong nghiên cứu có trung vị là 12 tháng, trung bình là  $15,98 \pm 12,04$  tháng. Trẻ có thời gian điều trị CSA dài nhất là 44 tháng, đây là trẻ đã dùng CSA 12 tháng trước khi giảm liều, sau đó giảm liều dần 8 tháng và ngừng, nhưng đến tháng 36 trẻ tái phát nên được dùng lại CSA và đợt dùng lại này kéo dài 24 tháng bao gồm 12 tháng liều đảm bảo nồng độ CSA cần thiết và 12 tháng giảm liều dần dần. Hiện tại sau ngừng thuốc hoàn toàn hơn một năm nhưng trẻ này vẫn giữ đáp ứng một phần không cần truyền máu.

Từ đó, có thể đưa ra một số khuyến cáo phác đồ ATG kết hợp CSA để đạt hiệu quả đáp ứng cao và giảm tỉ lệ tái phát như sau:

- Phác đồ nên chỉ định điều trị sớm dưới 1,5 tháng từ sau khi có chẩn đoán xác định STXCRNN.

- Liều CSA khởi đầu là 6 mg/kg/ngày, sau 72 h định lượng nồng độ thuốc → sau đó là hàng tuần trong tháng đầu → hàng tháng để điều chỉnh sao cho nồng độ huyết thanh 100-150 ng/ml.

- Thời gian dùng CSA với liều đảm bảo nồng độ CSA từ 100-150 ng/ml cần kéo dài ít nhất 6 tháng và tối đa 12 tháng rồi mới giảm liều, ngay cả khi bệnh nhi đã có đáp ứng sớm hơn.

- Bệnh nhi không đáp ứng thì dừng CSA sau 12 tháng điều trị, còn những bệnh nhi có đáp ứng thì bắt đầu giảm liều sau ít nhất 6 tháng và tối đa 12 tháng điều trị, cần giảm liều một cách từ từ trong khoảng thời gian ít nhất 12 tháng, nghĩa là tổng thời gian liệu trình điều trị của phác đồ cần ít nhất là 18 tháng.

#### **4.2.4. Tỉ lệ tử vong, phân tích thời gian sống**

##### **Tỉ lệ tử vong:**

Tỉ lệ tử vong chung của nghiên cứu chúng tôi là 24,3% (9/37 trường hợp) (bảng 3.20). Nghiên cứu năm 2012 của Võ Thị Kim Hoa trên bệnh nhân cả trẻ em và người lớn cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ tử vong là 23% (12/52 trường hợp) [19]. Tỉ lệ tử vong do STX có thể cao hơn theo một số nghiên cứu khác, như theo Montané (2008) STX mắc phải có tần suất tử vong là 1/1 triệu dân/năm và tỉ lệ tử vong nói chung là 41,3% [34]. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là nhiễm khuẩn nặng như nhiễm khuẩn huyết chiếm 5/9 trường hợp, trong đó 2 trường hợp tử vong do vừa suy thận kết hợp với nhiễm trùng nặng, kể đến là do xuất huyết não và xuất huyết tiêu hóa chiếm 4/9 trường hợp.

Nhận thấy các trường hợp tử vong đều thuộc nhóm suy tủy nặng hoặc rất nặng, không có trường hợp tử vong nào thuộc nhóm không nặng. Tỷ lệ bệnh nhi tử vong cao hơn rõ rệt ở nhóm rất nặng (50%) và giảm dần ở nhóm nặng (10,5%) và không nặng (0%) ( $p < 0,05$ ) (bảng 3.20).

### **Thời gian sống toàn bộ (OS)**

Từ biểu đồ 3.7 cho thấy ước lượng thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân STX được điều trị ATG phối hợp CSA giảm dần theo thời gian, càng về sau thì tỷ lệ sống càng giảm dần: ở thời điểm 3 tháng là 91,8%; 6 tháng là 86,3%; 12-63 tháng là 77% và 79-134 tháng là 66,6%. Điều này cũng phù hợp với đặc điểm của bệnh lý ung thư huyết học nói chung.

**Bảng 4.3: Ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) của bệnh nhân STX sau điều trị ATG kết hợp CSA của một số nghiên cứu**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Thời gian theo dõi (năm)</b>	<b>OS</b>
Saraccová cs (2008) [119]	10	83%
Kamio và cs (2011) [105]	10	82% STX nặng 98% STX không nặng phụ thuộc truyền máu
Võ T K Hoa (2012) [19]	5	74%
Trần N K1 Anh (2014) [25]	5	56,6%
Chúng tôi (2020)	5	77%
	10	66,6%

Như vậy, thời gian sống toàn bộ sau 5 năm của nghiên cứu là 77%, sau 10 năm là 66,6%. Ước lượng thời gian sống toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số tác giả nước ngoài khác khi so sánh ở bảng 4.3. Có lẽ kết quả này là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ chỉ trên 37 bệnh nhi chưa đủ đại diện cho nghiên cứu. Tuy nhiên, ở Việt Nam thời gian

sống toàn bộ sau 5 năm của nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Trần Ngọc Kim Anh và tương tự với nghiên cứu của Võ Thị Kim Hoa. Do thời gian theo dõi tiếp dài hơn nên sau đó thời gian sống toàn bộ sau 10 năm của nghiên cứu lại giảm hơn còn 66,6%.

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi còn thấy mức độ nặng của bệnh có ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống toàn bộ (Log Rank  $p = 0,016$ ). Ở thời điểm cuối cùng theo dõi, ước lượng thời gian sống toàn bộ của nhóm không nặng, nặng và rất nặng lần lượt là 100%; 88,8% và 40,2% (biểu đồ 3.8).

#### **Thời gian sống không biến cố (EFS):**

Từ biểu đồ 3.9 cho thấy ước lượng thời gian sống không biến cố của bệnh nhân STX được điều trị ATG phối hợp CSA giảm dần theo thời gian: ở thời điểm 3 tháng là 91,9%; 6 tháng là 86,3%; 12 tháng là 77,6% và 134 tháng là 69,4%. Ước lượng thời gian sống không biến cố trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gần như tương tự với ước lượng thời gian sống toàn bộ, do chỉ có bốn bệnh nhi tái phát, một trường hợp chuyển biến MDS và một bệnh nhi chuyển PNH không triệu chứng.

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy mức độ nặng của bệnh có ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống không biến cố (Log Rank  $p = 0,0123$ ). Ở thời điểm cuối cùng theo dõi, ước lượng thời gian sống toàn bộ của nhóm không nặng, nặng và rất nặng lần lượt là 100%; 88,8% và 40,1% (biểu đồ 3.10).

### **4.2.5. Sự hồi phục của các tế bào máu ngoại vi và tủy xương sau điều trị**

#### **4.2.5.1. Sự thay đổi số lượng tế bào máu ngoại vi**

Các cặp bảng và biểu đồ như bảng 3.25 và biểu đồ 3.11, bảng 3.26 và biểu đồ 3.12, bảng 3.27 và biểu đồ 3.13, bảng 3.28 và biểu đồ 3.14 thể hiện sự thay đổi nồng độ Hb, số lượng BC, BCTT và TC theo thời gian điều trị. Nhận thấy các giá trị trung bình của Hb, BC, BCTT, TC đều tăng dần theo thời gian ngay từ tháng thứ nhất ở toàn bộ bệnh nhi nói chung và nhóm có đáp ứng. Đồng thời, ở nhóm đáp ứng sự thay đổi ở từng thời điểm (tháng 1, tháng

2...tháng 24) sau điều trị so với thời điểm trước điều trị thực sự khác nhau có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ). Ở toàn bộ bệnh nhi cũng thấy tương tự, duy chỉ có số lượng TC trung bình ở thời điểm tháng thứ nhất có tăng hơn thời điểm trước điều trị nhưng còn chưa có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ), còn các thời điểm khác TC đều tăng có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, ở nhóm không đáp ứng chúng tôi không thấy thể hiện được sự thay đổi tích cực này. Điều đó phản ánh sự hồi phục của các dòng tế bào máu sau điều trị ATG và CSA ở phần lớn bệnh nhân. Như vậy, có thể nói lên rằng phác đồ điều trị đã thực sự có hiệu quả làm tăng các chỉ số huyết học khá sớm ngay từ tháng đầu tiên sau điều trị. Tuy nhiên, để đạt được đáp ứng không cần truyền máu thì phải sang tháng thứ 2 mới xuất hiện bệnh nhi đáp ứng, còn ở tháng thứ nhất chưa ghi nhận trường hợp nào đáp ứng (bảng 3.22).

Sự hồi phục các chỉ số huyết học của cả ba dòng tế bào về ngưỡng bình thường là tiêu chuẩn của đáp ứng hoàn toàn. Tuy nhiên không phải cả ba dòng đều đồng thời hồi phục cùng thời điểm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, dòng tế bào máu trở về bình thường sớm nhất ở máu ngoại vi là BC sau đó là HC, hoặc BC và HC đồng thời hồi phục, còn TC là chỉ số hồi phục muộn nhất. Với bệnh nhi đáp ứng một phần, mặc dù các dòng tế bào máu có thể không cần hồi phục về bình thường mà chỉ cần đạt trên ngưỡng chỉ định để không phải truyền máu, nhưng trong nghiên cứu tất cả các bệnh nhi đáp ứng một phần đều có ít nhất một dòng tế bào máu hồi phục về bình thường. Tương tự như bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, dòng tế bào máu trở về bình thường của các bệnh nhân đáp ứng một phần cũng là BC và/hoặc HC, còn TC thì đều chưa về bình thường nhưng trên 20 G/l và chỉ gây xuất huyết dưới da nhẹ trên lâm sàng nên trẻ không đòi hỏi truyền khối TC.

Một nhận xét khá ưu việt của phác đồ cũng được thấy là mặc dù ở nhóm không đáp ứng số lượng BC và BCTT trung bình có tăng lên theo thời gian và sự thay đổi này còn chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.26 và

biểu đồ 3.12, bảng 3.27 và biểu đồ 3.13), nhưng những bệnh nhi không đáp ứng này lại vẫn có cải thiện tốt trên lâm sàng về tình trạng nhiễm trùng. Bệnh nhân ít bị mắc nhiễm trùng hoặc giảm mức các nhiễm trùng nặng hơn so với giai đoạn trước điều trị, do đó mặc dù không đáp ứng nhưng thời gian sống kéo dài hơn.

#### 4.2.5.2. Sự thay đổi tủy xương

Tủy xương là cơ quan tạo máu của cơ thể. Trong suy tủy chức năng tạo máu của tủy bị ức chế. Khi điều trị thuốc ức chế miễn dịch, tủy xương sẽ hồi phục dần dần chức năng tạo máu. Tuy tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị chỉ dựa vào lâm sàng và các chỉ số tế bào máu ngoại vi nhưng chúng tôi tiến hành kiểm tra tủy xương ở thời điểm trong khoảng thời gian sau 6 tháng bắt đầu điều trị. Đây là mốc đánh giá bệnh nhi có đáp ứng điều trị không để chuyển sang giảm liều CSA dần hoặc ngừng CSA sau 12 tháng dùng thuốc nếu không đáp ứng để quyết định dùng ATG đợt 2 hay lựa chọn ghép TBG tạo máu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 16 bệnh nhi không hoặc chưa được làm tủy đồ đánh giá điều trị (8 bệnh nhi không được làm do thuộc giai đoạn hồi cứu và 8 bệnh nhi tiến cứu nhưng chưa được làm vì chưa đến thời điểm 6 tháng). Như vậy, có 21 bệnh nhi đã được đánh giá tủy đồ sau 6 tháng điều trị và kết quả được trình bày trong bảng 3.29. Nhận thấy tỉ lệ tủy hồi phục tủy đồ là 17/21 (81%), trong đó sự hồi phục tủy trở về bình thường là 10/21 (chiếm tới 47,6%), còn 7/21 (33,3%) có hồi phục nhưng chưa hoàn toàn (bảng 3.28). Ngoài ra, theo bảng 3.30 chúng tôi thấy thời điểm sau 6 tháng, có sự hồi phục tăng rõ rệt của các chỉ số của xét nghiệm tủy đồ như: số lượng tế bào tủy, dòng BC hạt, tỉ lệ HC lưới ( $p < 0,01$ ). Tuy nhiên, sự tăng còn chưa có ý nghĩa thống kê với dòng HC ( $p > 0,05$ ). Cũng nhận thấy trước điều trị chỉ có một bệnh nhi được nhận xét có dòng TC bình thường, thời điểm sau 6 tháng có tới 11 bệnh nhi có kết quả dòng mẫu TC bình thường. Điều này đã phản ánh sự hồi phục của các dòng tế bào máu sau điều trị ATG và CSA ở phần lớn bệnh nhi.

Tất cả 17 trường hợp tủy xương được đánh giá hồi phục thì cũng đã đạt đáp ứng điều trị qua xét nghiệm máu ngoại vi và không phải truyền máu. Qua đó thể hiện sự phù hợp giữa sự hồi phục tế bào máu ngoại vi và thay đổi của tủy đồ. Tuy nhiên, nhận thấy có 2/4 trường hợp tủy đồ còn được đánh giá là không hồi phục ở thời điểm sau 6 tháng, nhưng máu ngoại vi của hai trường hợp này đã hồi phục đạt tiêu chuẩn đáp ứng một phần ở thời điểm 2 tháng và 4 tháng và không cần truyền máu nữa, diễn biến bệnh rất tốt hiện tại đã khỏi bệnh. Điều này cũng thể hiện rõ trong nghiên cứu của Võ Thị Kim Hoa nhận thấy ở thời điểm 6 tháng tương ứng với 24 bệnh nhân có đáp ứng ở kết quả máu ngoại vi thì mới có 19 bệnh nhân có hồi phục qua tủy đồ [19]. Sự hồi phục của tủy đồ phải chăng muộn hơn so với máu ngoại vi?. Theo tôi có lẽ tủy xương cũng đã có sự hồi phục nhưng chưa hoàn toàn, khi chúng ta thực hiện thủ thuật lấy tủy có thể đã lấy vào ổ tủy chưa hồi phục nên đánh giá kết quả không tương xứng với lâm sàng và kết quả máu ngoại vi. Chính vì vậy, tiêu chuẩn đánh giá điều trị đã được thống nhất là dựa vào lâm sàng và xét nghiệm máu ngoại vi chứ không phải tủy đồ cũng như sinh thiết tủy. Hơn nữa, theo một số tác giả, ở bệnh nhân STX nặng, các tế bào tủy xương không thể thành lập khúm và tình trạng này có thể tồn tại lâu dài sau khi điều trị thành công bệnh. Những bệnh nhi hồi phục từ STX không nặng có thể có số lượng TBG tăng lên nhưng nồng độ TBG thường thấp mặc dù có sự hồi phục huyết học [43],[108].

#### **4.2.6. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị ATG kết hợp CSA**

Khi truyền ATG, một số phản ứng thường gặp là mẩn ngứa, sốt cao, rét run. Các phản ứng này có thể được kiểm soát bằng truyền tĩnh mạch chậm đồng thời sử dụng thuốc kháng histamin, corticoid trong quá trình truyền ATG [39]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù đã sử dụng kháng histamin và corticoid dự phòng, nhưng vẫn có 43,2% bệnh nhân sốt cao, 32,4% bệnh nhân mẩn ngứa và 24,3% kèm theo rét run. Tuy nhiên, các phản

ứng này chủ yếu xảy ra vào ngày đầu tiên của quá trình điều trị, các ngày sau phản ứng giảm dần và chỉ còn ở mức độ nhẹ. Thậm chí một số bệnh nhân không có sốt nhưng lại biểu hiện hạ nhiệt độ vã mồ hôi (13,5%) trong những ngày truyền ATG. Triệu chứng khó chịu bứt rứt (13,5%) thường xuất hiện mỗi khi tiêm thuốc kháng histamine pipolphen 3 lần/ ngày, nên có một trường hợp được chuyển sang dạng uống phenergan để dự phòng dị ứng. Bệnh nhi lại có biểu hiện buồn ngủ (21,6%) sau giai đoạn khó chịu bứt rứt trên, đây cũng là một trong những tác dụng phụ của kháng histamine. Triệu chứng sốt không có hoặc có thoáng qua đã hết ở những ngày đầu nhưng xuất hiện lại ở giai đoạn khoảng 7-14 ngày sau ATG kèm theo phát ban da dạng hồng ban toàn thân, đau cơ khớp là biểu hiện của bệnh huyết thanh xảy ra ở 3 trường hợp chiếm 8,1%. Bệnh nhi có biểu hiện bệnh huyết thanh thường có diễn biến nặng, 2 bệnh nhân đã có biểu hiện nhiễm trùng nặng và tử vong, 1 bệnh nhân đã qua được giai đoạn này hiện đang điều trị duy trì CSA nhưng vẫn còn chưa có biểu hiện đáp ứng điều trị. Ngoài ra, còn gặp những tác dụng phụ khác trong quá trình điều trị ở giai đoạn sớm khi bệnh nhi còn điều trị nội trú tại bệnh viện ở giai đoạn đầu dùng ATG và CSA như: đau bụng (45,9%), cao huyết áp (40,5%), tăng men gan (29,7%), đau đầu (18,9%), đau cơ khớp (16,2%), gan to (13,5%), đau ngực (8,1%) và suy thận cấp (5,4%) (bảng 3.31). Đau bụng vùng thượng vị, âm ỉ, không liên tục là triệu chứng khá thường gặp xuất hiện không chỉ giai đoạn đầu mà còn xuất hiện ở giai đoạn muộn. Nguyên nhân đau bụng có thể do tác dụng không mong muốn của corticoid ở giai đoạn đầu (tiêm tĩnh mạch rồi chuyển uống trong ít nhất 2 tuần để dự phòng bệnh huyết thanh) và tác dụng kích thích dạ dày của CSA trong giai đoạn duy trì sau đó. Tác dụng không mong muốn này cũng thoáng qua, giảm hoặc hết khi điều trị phối hợp thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày và kháng tiết acid. Tăng huyết áp cũng thường gặp ở giai đoạn đầu điều trị khi đang dùng cả corticoid và CSA, đáp ứng tốt với thuốc hạ áp uống thông thường như amlordipin và bệnh nhi thường không cần điều trị hạ áp nữa ở giai đoạn



duy trì chỉ dùng CSA. Tăng AST và ALT cũng ở mức vừa phải dưới 300 UI/l và bệnh nhi thường hồi phục không cần ngừng hoặc giảm liều CSA. Biểu hiện tổn thương thận suy thận cấp với mức lọc cầu thận dưới 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> gặp ở hai trường hợp xuất hiện ở tháng thứ 2 và tháng thứ 5 sau điều trị. Hai bệnh nhi suy thận trong bệnh cảnh có sốt và nhiễm khuẩn nặng nên ngoài tổn thương thận do thuốc có thể suy thận còn nằm trong bệnh cảnh suy đa tạng của nhiễm khuẩn nặng. Tuy nhiên với tác dụng phụ gây tăng creatinin trên 30% cơ sở và suy thận của CSA, chúng ta cần phải điều chỉnh giảm liều hoặc đòi hỏi tạm ngừng thuốc.

Việc sử dụng CSA kéo dài trong phác đồ điều trị cũng gặp khá nhiều tác dụng không mong muốn xuất hiện muộn hơn (bảng 3.31). Trong đó, rậm lông (75,6%), xạm da (67,6%), hội chứng giả cushing (62,2%), phì đại lợi (54,1%) và creatinin tăng trên 30% (29,7%).

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, huyết học của bệnh nhi suy tủy xương

Nghiên cứu 194 bệnh nhi STX từ tháng 1/2008 đến tháng 8/2018 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi nhận thấy một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng, huyết học của nhóm bệnh nhi nghiên cứu như sau:

- Có hai nhóm nguyên nhân gây STX: di truyền (16%) và mắc phải (chiếm đa số 84%). Nguyên nhân mắc phải có thể tìm được nguyên nhân thứ phát hay chủ yếu là không tìm được nguyên nhân là STXCRNN (65,6%)

- Tuổi trung vị của STX là 4,46 tuổi

STXDT có tuổi biểu hiện bệnh sớm hơn STXMP

- Phân bố giới nam nhiều hơn nữ (nam/nữ: 1,65)

- Bệnh nhi STX chủ yếu là dân tộc Kinh

- Biểu hiện lâm sàng: thiếu máu (100%), nhiễm trùng (83,5%), sốt (80,9%), xuất huyết (80,4%). STXDT có kèm dị tật/bất thường hình thể và/hoặc tiền sử gia đình có anh chị em mắc bệnh STX. STX thứ phát thường có biểu hiện của căn nguyên gây suy tủy như nhiễm trùng nặng, hội chứng thực bào máu, viêm gan....

- Tỷ lệ tử vong chung là 33%, do nhiễm trùng và xuất huyết nặng. STXDT có tỷ lệ tử vong cao hơn và tuổi tử vong sớm hơn so với STXMP.

- Thời gian sống toàn bộ sau 5 năm của STX là 54,2%. STXDT có thời gian sống toàn bộ sau 5 năm thấp hơn STXMP.

- Đặc điểm huyết học: HC, Hb, HC lưới, BC, BCTT, TC ở máu ngoại vi và số lượng tế bào tủy, tỉ lệ dòng HC, HC lưới, dòng BC hạt, dòng mẫu TC ở tủy xương của bệnh nhi STX đều giảm nặng. Số lượng tế bào tủy của STXMP thấp hơn STXDT rõ rệt. Tỷ lệ dòng BC hạt của STXCRNN thấp hơn có ý nghĩa so với STX thứ phát. Sinh thiết tủy xương ghi nhận mức độ mỡ hóa là >75% hoặc 50-75% đi kèm hiếm thấy các tế bào tạo máu.

## **2. Đánh giá kết quả điều trị STXCRNN bằng ATG kết hợp với CSA**

Đánh giá kết quả điều trị của 37 bệnh nhi STXCRNN bằng thuốc ức chế miễn dịch ATG kết hợp với CSA trong thời gian hơn 10 năm từ tháng 1/2008-2/2019, chúng tôi thu thập được kết quả như sau:

- Tỷ lệ đáp ứng chung là 70,3% (hoàn toàn 43,3%, một phần 27%).

Tỷ lệ đáp ứng tăng dần theo thời gian theo dõi điều trị.

Đáp ứng chủ yếu bắt đầu xuất hiện từ tháng thứ 2-6 điều trị.

Có hai yếu tố liên quan với tỷ lệ đáp ứng: thời gian từ lúc chẩn đoán đến điều trị và thời gian điều trị CSA trước khi giảm liều.

- Tỷ lệ tái phát 10,8% (điều trị lại bằng CSA có 50% đáp ứng lại), tỷ lệ chuyển biến PNH 10% và tỷ lệ chuyển MDS 2,7%.

- Tỷ lệ tử vong là 24,3%, chủ yếu ở STX nặng/rất nặng.

- Thời gian sống toàn bộ sau 10 năm 66,6%, thời gian sống không biến cố sau 10 năm 69,4%. Bệnh nhi với mức độ bệnh càng nặng thì có thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không biến cố càng thấp.

- Các tác dụng phụ của ATG và CSA thường gặp, xuất hiện sớm hay muộn nhưng đều có thể kiểm soát được.

Nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả của phác đồ điều trị bao gồm ATG kết hợp với CSA đã góp phần kéo dài thời gian sống cũng như nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhi STXCRNN.

## **KIẾN NGHỊ**

STX toàn bộ là một hội chứng khá thường gặp trong các bệnh lý huyết học, việc chẩn đoán nguyên nhân cũng như điều trị của hội chứng STX đôi khi gặp khó khăn. Do đó, tôi có một số đề xuất như sau:

1. Nên triển khai xét nghiệm di truyền phân tử tìm các bất thường gen xác định nguyên nhân STXDT, khắc phục hạn chế của đề tài trong việc chẩn đoán những trường hợp STXDT nhưng không có dị tật bất thường hình thể hoặc tiền sử gia đình. Từ đó, góp phần chẩn đoán sớm chính xác để có kế hoạch điều trị ghép TBG tạo máu và tư vấn di truyền cho gia đình có trẻ mắc bệnh STXDT.

2. Phác đồ ATG kết hợp CSA nên là lựa chọn điều trị đầu tiên cho tất cả bệnh nhi STXCRNN không có điều kiện ghép TBG tạo máu. Cần tiếp tục nghiên cứu áp dụng phác đồ lâu dài hơn, với số lượng bệnh nhân STX lớn hơn để có các kết luận chính xác hơn về kết quả điều trị và các yếu tố liên quan đến điều trị, từ đó xây dựng hoàn thiện phác đồ điều trị STXCRNN và có thể chuyển giao phác đồ cho các bệnh viện tuyến tỉnh.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Thị Hương Mai, Bùi Văn Viên, Dương Bá Trục (2017). Đặc điểm lâm sàng, huyết học bệnh suy tủy xương di truyền ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Nhi khoa*, 10(5), 52-59.
2. Nguyễn Thị Hương Mai, Nguyễn Quang Tùng, Dương Bá Trục (2017). Kết quả điều trị suy tủy xương bằng thuốc ức chế miễn dịch Antithymocyte globulin kết hợp Cyclosporin A trong 10 năm tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Nhi khoa*, 10(6), 51-59.
3. Nguyễn Thị Hương Mai, Nguyễn Quang Tùng, Dương Bá Trục (2020). Đặc điểm dịch tễ của suy tủy xương toàn bộ ở trẻ em. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 492(182).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Công Khanh (2008). Suy tủy xương. Chương 4: Bệnh tủy xương. *Huyết học lâm sàng nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, 165-194.
2. Vlachos A, Lipton J M (2016). Chapter 8: Bone marrow failure. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, sixth edition, Elsevier Academic Press, California, 102-133.
3. Branko Cuglievan, April De Pombo, Guillermo De Angulo (2016). Aplastic anemia: the correct nomenclature matters. *Haematologica*, 101(391).
4. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study (1987). Incidence of aplastic anaemia: relevance of diagnosis criteria. *Blood*, 70, 1718-1721.
5. Fanconi Anemia Research Fund, Inc (2014). *Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management*, fourth Edition, SciScripster, Oregon.
6. Zhu X. (2015). Current insights into the diagnosis and treatment of inherited bone marrow failure syndromes in China. *Stem Cell Investigation*, 2(15).
7. Young NS. , Scheinberg P., Calado RT. (2008). Aplastic anemia. *Current Opinion in Hematology*, 15(3), 162-168.
8. Young NS., Kaufman DW. (2008). The epidemiology of acquired aplastic anaemia. *Haematologica*, 93(4), 489-492.
9. Trần Văn Bé, Nguyễn Tấn Bình (1997). Dịch tễ học bệnh suy tủy xương ở các tỉnh phía Nam. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 4, 25-27.
10. Nguyễn Thị Minh An, Đỗ Trung Phần, Nguyễn Thị Lan và cs (1994). Tình hình bệnh suy tủy xương ở khoa bệnh máu viện Huyết học và Truyền máu Trung ương 1991-1993. *Công trình nghiên cứu khoa học ngành huyết học – truyền máu Việt Nam*, 83-87.

11. Killick SB, Bown N, Cavenagh J et al (2016). Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anemia. *British Journal of Hematology*, 172(2), 187-207.
12. Delicou S., Bellia M., Kanellopoulou T. et al. (2014). Inherited bone marrow failure syndromes with pancytopenia. *European Medical Journal*, 1-6.
13. Alkhoury N., Ericson SG. (1999). Aplastic Anemia: Review of etiology and treatment. *Hospital Physician*, 46-52.
14. Đào Văn Chinh (1985). Điều trị suy tủy xương bằng các thuốc giảm miễn dịch. *Hội Nội khoa Việt Nam*, 2, 31-32.
15. Đào Văn Chinh (1986). Bệnh suy tủy xương. *Y học thực hành*, 1, 41-45.
16. Bạch Quốc Khánh (1990). *Đặc điểm lâm sàng, sinh vật và tiên lượng của suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân*, Luận văn bác sĩ nội trú chuyên ngành Huyết học - truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội.
17. Lê Hoàng Oanh (2000). *Đánh giá hiệu quả của cyclosporin A trong điều trị suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân*, Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành Miễn dịch, Học viện Quân Y.
18. Nguyễn Thị Lan (2001). *Kết quả nghiên cứu điều trị suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân bằng phương pháp cắt lách*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
19. Võ Thị Kim Hoa (2012). *Điều trị bệnh suy tủy xương bằng thuốc ức chế miễn dịch phối hợp antithymocyte globulin và cyclosporine A*, Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành huyết học, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
20. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Thị Thảo, Nguyễn Thị Nhung và cs (2014). Bước đầu đánh giá kết quả điều trị bệnh suy tủy xương bằng phác đồ Antithymocyte ngựa phối hợp Cyclosporin A, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 423, 426-433.

21. Lê Thị Thu (1975). Tổng kết 22 trường hợp suy tủy ở trẻ em 2 năm 1974-1975. *Nhi khoa*, 2, 6.
22. Nguyễn Văn Duyên (1980). *Nhận xét về bệnh suy tủy ở trẻ em trong 4 năm 1976-1979 tại Viện Bảo vệ sức khỏe trẻ em*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
23. Bùi Văn Viên (1987). *Một số đặc điểm lâm sàng, huyết học bệnh suy tủy xương ở trẻ em*, Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa cấp I tập trung, Trường Đại học Y Hà Nội.
24. Nguyễn Hoàng Nam (2001). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng huyết học suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân ở trẻ em*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ Y khoa, Đại học Y Hà Nội.
25. Nguyễn Thị Hương Mai (2014). Nhận xét điều trị bệnh nhi suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân trong 5 năm tại bệnh viện Nhi Trung ương. *Nhi khoa*, 7(3), 62-67.
26. Trần Ngọc Kim Anh, Huỳnh Nghĩa (2014). Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh suy tủy xương với ức chế miễn dịch Antithymocyte và Cyclosporin A ở trẻ em trong 5 năm, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 423, 591-598.
27. Taniguchi T, D'Andrea AD. (2006). The molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood*. 107, 4223-4233.
28. Tischkowitz MD, Hodgson SV (2003). Fanconi anaemia. *Journal of Medical Genetics*, 40(1), 1-10.
29. Alter. BP (2007). Diagnosis, Genetics, and Management of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 29-39.
30. Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S (2012). Inherited bone marrow failure syndromes in 2012. *International Journal of Hematology*, 97, 20-29.
31. Mary JY, Baumelou M, Guiguet M and the French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia (1990). Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study, *Blood*, 75, 1646-53.



32. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, et al (1996). Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anemia. *European Journal of Haematology. Supplementum*, 60, 23-30.
33. Maluf EM, Pasquini R, Eluf JN et al (2002). Aplastic anemia in Brazil: incidence and risk factors, *American Journal of Hematology*, 71, 268 -74.
34. Montané E, Ibanez L, Vidal X et al (2008). Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*, 93, 518-523.
35. Krista Vaht, Magnus Göransson, Kristina Carlson et al (2017). Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011, *Haematologica*, 102(10),1683-1690.
36. Yang C, Zhang X (1991). Incidence survey of aplastic anemia in China, *Chinese Medical Sciences Journal*, 6(4), 203-7.
37. Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A et al (1991). Incidence of aplastic anemia in Bangkok, *Blood*, 77, 2166-8.
38. Yong ASM, Goh AS, Rahman M et al (1998). Epidemiology of aplastic anemia in the state of Sabah, Malaysia. *The Medical Journal of Malaysia*, 53(1), 59-62.
39. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J et al (2009). Guidelines for diagnosis and management of aplastic anaemia. *British journal of Hematology*, 147, 43-70.
40. Kaufman D, Young NS, Tran Van Be (1996). Vietnam Aplastic Anemia Incidence Survey, <<http://www.bu.edu/slone/research/studies/vietnam-aplastic-anemia/>>.
41. Issaragrisil S, Kaufman D, Anderson T, et al (2006). The epidemiology of aplastic anaemia in Thailand. *Blood*, 107, 1299-1307.

42. Dokal IS (2005). Chapter 12: Inherited aplastic anaemia/bone marrow failure syndromes, *Postgraduate Haematology*, fifth edition, Blackwell Publishing Ltd, Slovenia, 176-189.
43. Gordon - Smith EC, Marsh JCW (2005). Chapter 13: Acquired aplastic anaemia, other acquired bone marrow failure disorders and dyserythropoiesis, *Postgraduate Haematology*, Fifth edition, Blackwell Publishing Ltd, Slovenia, 190-206.
44. Bùi Văn Viên (2015). Suy tủy, *Bài giảng Nhi Khoa (sách đào tạo sau đại học)*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 166-185.
45. de Winter JP, Joenje H (2009). The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Mutation Research*, 668(12), 11-19.
46. Dokal I (2000). The genetics of Fanconi's anaemia. *Bailliere's Best Practice and Research Clinical Haematology*, 13, 407-25.
47. Kee Y, D'Andrea AD (2012). Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *The Journal Clinical Investigation*, 122(11), 3799 - 3806.
48. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al (2003). A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*, (101), 1249-1256.
49. Tonnes H, Huber S, Kuhl J-S, et al (2003). Clonal chromosome aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood*, 101, 3872-3874.
50. Rosenberg PS, Huang Z-G, Alter BP (2004). Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood*, 104, 350-355.
51. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP et al (2005). Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*, 105, 67-73.

52. Alter BP, Joenje H, Oostra AB et al (2005). Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 131, 635-639.
53. The Rockefeller University (2015). Welcome to our IFAR family website <<http://lab.rockefeller.edu/smogorzewska/families/>>.
54. Carlo Dufour (2017). How I manage patients with Fanconi anaemia, *British Journal of Haematology*, 178, 32-47.
55. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al (2003). Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nature Genetics*, 33, 97-101.
56. Shimamura A., Alter BP. (2010). Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Reviews*, 24(3), 101-122.
57. Rothbaum R, Perrault J, Vlachos A, et al (2002). Shwachman - Diamond syndrome: report from an international conference. *The Journal of Pediatrics*, 141, 266-270.
58. Ip WF, Dupuis A, Ellis L, et al. (2002). Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 141, 259-265.
59. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. (2006). The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*, 107, 4628-4635.
60. Walne AJ, Dokal I (2009). Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *British Journal of Haematology*, 145, 164-72.
61. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW et al (2006). Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*, 107, 2680-5.
62. Ganapathi KA, Shimamura A (2008). Ribosomal dysfunction and inherited marrow failure. *British Journal of Haematology*, 141(3), 376-87.

63. Calado RT, Young NS (2008). Telomere maintenance and human bone marrow failure, *Blood*, 111(9), 4446-4455.
64. Dokal I (2000). Dyskeratosis congenita in all its forms. *British Journal of Haematology*, 110, 768-79
65. Yunis AA (1973). Aplastic anemia chloramphenicol induced bone marrow suppression. *Seminars in Hematology*, 10 (225).
66. Custer RP (1946). Aplastic anemia in soldiers treated with Atabrine (Quinacrine). *American Journal of the Medical Sciences*, 2:2 I 1
67. Inman WHW(1977). Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. *British Medical Journal*, 1:1500.
68. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (1986). Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *Journal of the American Medical Association*, 256, 1749.
69. Morley A, Blake J (1979). An animal model of chronic aplastic marrow failure. I. Late marrow failure after busulfan. *Blood*, 44 – 49.
70. Robins MM (1962). Aplastic anemia secondary to anticonvulsants. *American Journal of Diseases of Children*, 104, 614.
71. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (1988). Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to use of antithyroid drugs. *British Medical Journal*, 297, 262.
72. Kaufman S, Galle P, Briere J, Chelloul N (1978). Insuffisances médullaires iatrogènes aux sels d'or. *Nouvelle Revue Francaise d' Hematology*, 20, 33.
73. Snyder R, Kocsis JJ (1975). Current concepts of chronic benzene toxicity. *CRC Critical Reviews Toxicology*, 3, 265-288.

74. Sanchez-Medal L, Castanedo J P, Garcia-Rojas F (1963). Insecticides and aplastic anemia. *New England Journal of Medicine*, 269, 1365-67.
75. Camitta BM (1979): The role of viral infections in aplastic anemia. *Haematology and Blood transfusion*, 24, 39.
76. RauffB, Idrees M, Shah SAR et al (2011). Hepatitis Associated Aplastic Anemia: A review. *Virology journal*, 8, 87.
77. Lau YL, Srivastava G, Lee CW, Kwong KY, Yeung CY (1994). Epstein-Barr virus associated aplastic anaemia and hepatitis. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 30(1), 74-76
78. Morales CE, Sriram I, Baumann MA (1990). Myelodysplastic syndrome occurring as possible first manifestation of human immunodeficiency virus infection with subsequent progression to aplastic anemia. *International Journal of STD and AIDS*, 1, 55-57.
79. Brodsky RA (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2, 113-138.
80. Breatnach F., Chessells J.M., Greaves M.F. (1981). The aplastic presentation of childhood leukaemia: a feature of common - ALL. *British Journal of Haematology*, 49, 387-393.
81. Bennett J.M., Orazi A. (2009). Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica*, 94, 264-268.
82. Yao CY, Hou HA, Lin TY et al (2016). Distinct mutation profile and prognostic relevance in patients with hypoplastic myelodysplastic syndromes (h-MDS). *Oncotarget*, 7 (39), 63177-63188.
83. Cha CH, Park CJ, Chi HS et al (2014). CD34 and p53 Immunohistochemical Stains Differentiate Hypocellular Myelodysplastic Syndrome (hMDS) from Aplastic Anemia and a CD34 Immunohistochemical Stain Provides Useful Survival Information for hMDS *Annals of Laboratory Medicine*, 34, 426-432

84. Trương Công Duẩn (2006), Sinh máu bình thường, *Bài giảng huyết học truyền máu sau đại học*, Nhà xuất bản Y học, 11-19.
85. Young. N. S (1995). Pathogenesis and pathophysiology of aplastic anemia. *Hematology, basic principles and practice, second edition*, Churchill Livingstone Inc, 299-322.
86. Young N. S., Calado R. T., Scheinberg P. (2006). Current concepts in pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*, 108 (15), 2509-2519.
87. Young N. S (2013). Current concepts in pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*, 108 (15), 76-81.
88. Đỗ Trung Phần (2006), Các cytokin và điều hòa tạo máu, *Bài giảng huyết học truyền máu sau đại học*, NXB Y học, 20-33.
89. Hartung HD, Olson TS, Bessler M (2013). Acquired Aplastic Anemia in Children. *Pediatric Clinics of North America*, 60(6), 1311-1336.
90. Calado RT, Graf SA, Wilkerson KL et al (2007). Mutations in the SBDS gene in acquired aplastic anemia, *Blood*, 110(4), 1141-1146.
91. Bonilla M A, Menell J S (2016). Chapter 13: Disorders of white blood cells. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, sixth edition, Elsevier Academic Press, California, 209-238.
92. Camitta B.M, Rapoport J.M, Parkman R et al (1975). Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*, 45, 355-363
93. Bacigalupo A, Hows J.M, Gluckman E et al (1988). Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. *British Journal of Haematology*, 70, 177-82.

94. Bhatnagar N, Samarasinghe S (2015). Diagnosis and management of childhood aplastic anaemia, *Paediatrics and Child Health*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2015.04.001>.
95. Samarasinghe S, Webb DKH (2012). How I manage aplastic anaemia in children, *British Journal of Haematology*, 157, 26-40.
96. Samarasinghe S., Veys P., Vora A (2018). Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 180, 201-205.
97. Yoshida N, Kojima S (2018). Updated Guidelines for the Treatment of Acquired Aplastic Anemia in Children. *Current Oncology Reports*, 20, 67.
98. Marsh JCW, Kulasekararaj AG (2013). Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options?. *Blood*, 122, 87-94.
99. Scheinberg P, Nunez O, Young NS (2006). Retreatment with rabbit antithymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 133(6), 622-627.
100. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B (2012). Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood*, 119(2), 345-354.
101. Townsley DM, Winkler T (2016). Nontransplant therapy for bone marrow failure, *Hematology*, 2016(1), 83-89.
102. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I et al (2005). Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood*, 106(6), 2102-2104.
103. Saracco P, Quarello P, Iori A P (2008). Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *British Journal of Haematology*, 140(2), 197-205.

104. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O et al (2008). Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Journal of Pediatrics*, 153, 814-819.
105. Kamio T, Ito E, Ohara A et al (2011). Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica*, 96(5), 814-819.
106. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O et al (2003). Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *Journal of the American Medical Association*, 289 (9), 1130-1135.
107. Bacigalupo A (2017). How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, 129(11), 1428-1436.
108. Scheinberg P, Young NS (2012). How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, 120(6), 1185-1196.
109. Scheinberg P, Marte M, Nunez O et al (2010). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. *Haematologica*, 95(7), 1075-1080.
110. Brodsky RA (2009). How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 113(26), 6522-6527.
111. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, (2007). Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the EBMT. *Haematologica*, 92, 11-18.
112. Socié Gérard (2013). Allogeneic BM transplantation for the treatment of aplastic anemia: current results and expanding donor possibilities. *Hematology*, 1, 82-86.



113. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O et al (2009). Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica*; 94, 348-354.
114. Scheinberg P, Nunez O, Wu C et al (2006). Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *British Journal of Haematology*, 133, 606-611.
115. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al (2011). Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *New England Journal of Medicine*. 365, 430-438.
116. Jeong D C, Chung N G, Cho B et al (2014). Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica*, 99(4), 664-671.
117. Colombo M D, Perego R, Bellia G (2013). Cyclosporine-Associated Nephrotoxicity. *Open Journal of Nephrology*, 3, 168-180.
118. Snanoudj R, Rabant M, Royal V et al (2009). Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors: presentation, diagnostic problems and risk factors. *Néphrologie Thérapeutique*, 5 (6), 365-370.
119. Saracco P, Quarello P, Iori A Pet al (2008). Cyclosporin A response and dependence in children with acquired AA: a multicentre retrospective study with long-term observation follow up. *British Journal of Haematology*, 140, 197-205.
120. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al (2000). High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *Lancet*, 356, 1554-1559.

121. Bộ Y tế (2015). Lơ xê mi cấp, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học*, Nhà xuất bản Y học, 6-12.
122. 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>), xem 1/12/2018.
123. Đinh Thị Hồng Nhung, Dương Bá Trực, Lê Thị Liễu và cs (2014). Phát hiện đứt gãy nhiễm sắc thể đặc hiệu trong chẩn đoán thiếu máu Fanconi, *Nhi khoa*, 7(6), 65-69.
124. Ban chỉ đạo Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Trung ương (2019). Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Việt Nam thời điểm 0 giờ ngày 01 tháng 4 năm 2019-Tổ chức thực hiện và kết quả sơ bộ, Nhà xuất bản Thống kê, Hà Nội.
125. Phạm Thị Hoài (2013). *Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và bước đầu nhận xét hiệu quả điều trị của Acyclovir trên bệnh nhân mắc hội chứng thực bào máu có nhiễm Epstein Barr Virus tại Bệnh viện Nhi Trung ương*, Luận văn thạc sỹ chuyên ngành Nhi khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
126. Gish R.G, Bui T.D, Nguyen C.T, et al. (2012). Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 27, 238-247.
127. Li F P, Alter B P , Nathan D G (1972). The Mortality of Acquired Aplastic Anemia in Children. *Blood*, 40 (2), 153-162.
128. Kojima S, Horibe K, Inaba J et al (2000). Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology*, 11(1), 321-328.
129. Yoshida N, Yagasaki H, Hama A et al (2011). Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*, 96(5), 771-774.

## Phụ lục 1:

### MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU BỆNH NHÂN SUY TỦY

MSBA: .....

Họ tên:..... P: .....(kg).....Giới: nam/nữ

Ngày sinh: ...../...../..... Tuổi:.....

Dân tộc:.....

Địa chỉ:.....

Họ tên bố:.....Họ tên mẹ:.....

SĐT liên lạc:.....

Thời điểm chẩn đoán:.....

Lý do vào viện(lần đầu):.....

Lần :.../.../... -... /.../..... Lần :.../.../... -... Lần :.../.../... -... /.../.....

Lần :.../.../... -... /.../... Lần :.../.../... -... /.../.....

Chẩn đoán xác định:.....

#### A. Triệu chứng:

- Thiếu máu: không/có , (nếu có) nhẹ  vừa  nặng
- Xuất huyết: không/có , (nếu có) vị trí:.....
- Sốt: không/có
- Ô nhiễm trùng: không/có , (nếu có) vị trí và thời điểm  
.....
- Bất thường hình thể ( mặt/cằm nhỏ, lùn, mảng tăng/giảm sắc tố da, thừa ngón, bạch sản lưỡi, thiếu sản móng...):.....
- Dị tật bẩm sinh:.....
- Chậm phát triển tinh thần: không/có
- Triệu chứng khác:.....

#### B. Tiền sử cá nhân:

##### 1. Các bệnh đã mắc:

.....

.....

.....

.....

2. Dùng thuốc, hóa chất (tên cụ thể, thời gian):

.....  
.....

**C. Tiền sử gia đình**

.....  
.....

**D. Xét nghiệm:**

**1. XN máu:**

<i>Xét nghiệm</i>	<i>KQ</i>	<i>Xét nghiệm</i>	<i>KQ</i>
		EBV	
		CMV	
		HIV	
KTKN		HBV	
Anti DNA		HCV	
TB Hargrave		HAV	

**2. Độ nặng của suy tủy:**

- Vừa/không nặng (MAA)
- Nặng (SAA)
- Rất nặng (VSAA)

**3. Tủy đồ:**

TẾ BÀO		Lần... (...../...../.....)	Lần... (...../...../.....)
SLTB tủy (G/l)			
Nguyên tủy bào(Myeloblast)			
Tiền tủy bào(Promyelocyte)			
Tủy bào	Neutrophil		

( Myelocyte)	Eosinophil		
	Basophil		
Hậu tủy bào ( Metamyelocyte)	Neutrophil		
	Eosinophil		
	Basophil		
Bạch cầu đũa (Band)	Neutrophil		
	Eosinophil		
	Basophil		
Bạch cầu đoạn ( Segment)	Neutrophil		
	Eosinophil		
	Basophil		
Nguyên lympho bào (Lymphoblast)			
Tiền lympho ( Prolymphocyte)			
Lympho ( Lymphocyte)			
Nguyên tương bào (Plasmoblast)			
Tiền tương bào ( Proplasmocyte)			
Tương bào ( Plasmocyte)			
Nguyên mono bào ( Monoplast)			
Tiền mono bào (Promonocyte)			
Mono (Monocyte)			
Nguyên tiền hồng cầu (Proerythroblast)			
Nguyên HC ưa bazo ( Erythroblast bazophil)			
Nguyên HC ưa đa sắc (Erythroblast polycromatophil)			
Nguyên HC ưa a xít ( Erythroblast acidophil)			
Hồng cầu lưới			
Nguyên mẫu tiểu cầu (Megakaryoblast)	% tế bào dòng MTC		
MTC ưa bazo (Megakaryocyte bazophil)			
MTC hạt chưa sinh TC ( Megakaryocyte granular)			
MTC hạt đang sinh TC ( Megakaryocyte mature)			
MTC nhân tự do (nhân trợ)			
Tế bào khác			

**4. Sinh thiết tủy:**

Tế bào tủy giảm  Không có tế bào tủy  Mỡ hóa

**5. Test NST không bền vững tìm đột biến Fanconi:**

.....  
.....

**6. XN khác**

.....  
.....

## BỆNH NHÂN SUY TỬY ĐIỀU TRỊ ATG+ CSA

1. Thời điểm bắt đầu điều trị ATG ngày...../...../ 201...

2. Thời gian từ lúc chẩn đoán đến khi điều trị ATG: ..... ngày

3. Các biện pháp điều trị trước ATG + CSA:

- Corticoid
- CSA
- Erythropoietin
- Kháng sinh
- Thuốc chống nấm
- Thuốc chống virus
- Điều trị khác:.....
- Truyền máu

Số đơn vị KHC- KTC đã truyền trước ATG:

Tháng												
Ngày												
KHC												
KTC												

4. Biến chứng sau điều trị ATG + CSA

<i>Biến chứng</i>		<i>Thời điểm xuất hiện (.../.../.....đến .../.../.....)</i>
Choáng phản vệ		
Khó thở		
Sốt		
Lạnh run		
Ngứa, phát ban/ mào đay trên người		
Mẩn đỏ, ngứa tại nơi tiêm		
Sung tấy đỏ, lở loét da trên người		
Hạch to		
Gan to		
Lách to		
Đau bụng		
Đau ngực		

Đau khớp		
Đau cơ bắp		
Xạm da		
Loét miệng họng		
Rậm lông, tóc		
Co giật		
Tăng đường huyết		
Cao huyết áp		
Viêm gan		
Suy thận		
Run tay		
Phi đại nướu		
Mụn trứng cá		

### 5. Lượng KHC-KTC bệnh nhân đã truyền sau ATG

Tháng												
Ngày												
KHC												
KTC												

### 6. Diễn biến lâm sàng và xét nghiệm

<b>Thời gian</b>					
	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...
<i>P</i> (kg)					
XH (vị trí)					
Thiếu máu					
Sốt					
Nhiễm trùng					
Triệu chứng khác (rậm lông, HA, da xạm, phì đại lợi, đau đầu, đau xương...)					
Điều trị khác					

<b><i>Thời gian</i></b>					
HC (T/l)					
Hb (g/l)					
MCV, MCH, MCHC					
HC lưới (% , G/l)					
BC (G/l)					
BCTT (G/l, %)					
LP (G/l, %)					
Mono					
Acid					
Bazo					
TC (G/l)					
CD3					
CD4					
CD8					
CD4/CD8					
Triglycerid					
Cholesterol					
GOT (UI/l)					
GPT (UI/l)					
Ure (mmol/l)					
Creatinin(Mmol/l)					
Bilirubin (Mmol/l)tp/tt/gt					
Glucose (mmol/l)					
Canxi/Canxi ion/Magie					
Điện giải đồ					
Protein/ Albumin					
Test Coombs					
Nồng độ CSA(ng/ml)					
Liều thuốc chính (viên/ml)					



Tủy đồ:

TẾ BÀO		sau 6 tháng
SLTB tủy (G/l)		
Nguyên tủy bào(Myeloblast)		
Tiền tủy bào(Promyelocyte)		
Tủy bào ( Myelocyte)	Neutrophil	
	Eosinophil	
	Basophil	
Hậu tủy bào ( Metamyelocyte)	Neutrophil	
	Eosinophil	
	Basophil	
Bạch cầu đĩa (Band)	Neutrophil	
	Eosinophil	
	Basophil	
Bạch cầu đoạn ( Segment)	Neutrophil	
	Eosinophil	
	Basophil	
Nguyên lympho bào (Lymphoblast)		
Tiền lympho ( Prolymphocyte)		
Lympho ( Lymphocyte)		
Nguyên tương bào (Plasmoblast)		
Tiền tương bào ( Proplasmocyte)		
Tương bào ( Plasmocyte)		
Nguyên mono bào ( Monoplast)		
Tiền mono bào (Promonocyte)		
Mono (Monocyte)		
Nguyên tiền hồng cầu (Proerythroblast)		
Nguyên HC ưa bazo ( Erythroblast bazophil)		
Nguyên HC ưa đa sắc (Erythroblast polycromatophil)		
Nguyên HC ưa a xít ( Erythroblast acidophil)		
Hồng cầu lưới		
Nguyên mẫu tiểu cầu (Megakaryoblast)	% tế bào dòng MTC	
MTC ưa bazo (Megakaryocyte bazophil)		
MTC hạt chưa sinh TC (Megakaryocyte granular)		
MTC hạt đang sinh TC ( Megakaryocyte mature)		
MTC nhân tự do (nhân trơ)		
Tế bào khác		

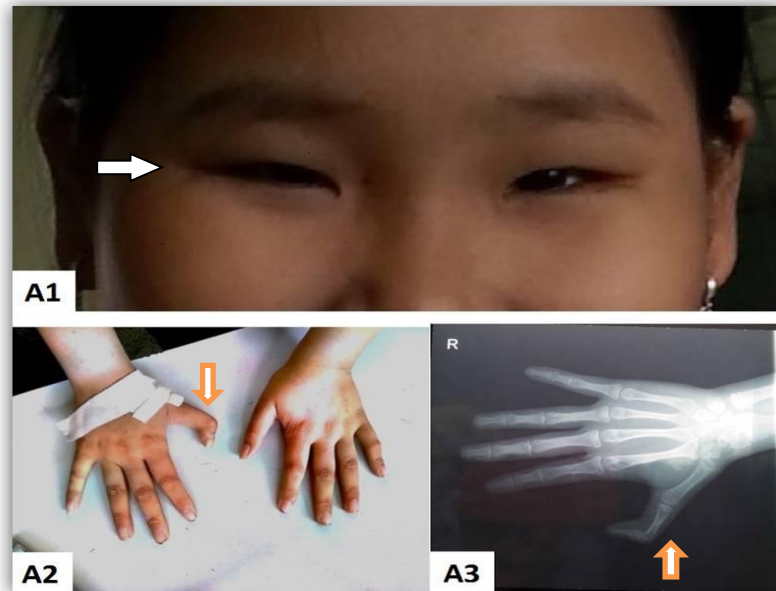
## Phụ lục 2:

### 1. THÀNH PHẦN CÁC DÒNG TẾ BÀO TỬY BÌNH THƯỜNG

TẾ BÀO		Bình thường (%)
SLTB tủy (G/l)		25-85
Nguyên tủy bào (Myeloblast)		0-1
Tiền tủy bào (Promyelocyte)		0-2
Tủy bào ( Myelocyte)	Neutrophil	3-8
	Eosinophil	0-1
	Basophil	0-1
Hậu tủy bào ( Metamyelocyte)	Neutrophil	5-12
	Eosinophil	0-1
	Basophil	0-1
Bạch cầu dĩa (Brand)	Neutrophil	5-12
	Eosinophil	0-1
	Basophil	0-1
Bạch cầu đoạn ( Segment)	Neutrophil	25-41
	Eosinophil	1-4
	Basophil	0-1
Nguyên lympho bào (Lymphoblast)		0-1
Tiền lympho (Prolymphocyte)		0-1
Lympho (Lymphocyte)		11-26
Nguyên tương bào (Plasmoblast)		0-1
Tiền tương bào ( Proplasmocyte)		0-1
Tương bào (Plasmocyte)		0-1
Nguyên mono bào (Monoplast)		0-1
Tiền mono bào (Promonocyte)		0-1
Mono (Monocyte)		0-2
Nguyên tiền hồng cầu (Proerythroblast)		0-1
Nguyên HC ưa bazo ( Erythroblast bazophil)		0.1-4
Nguyên HC ưa đa sắc (Erythroblast polycromatophil)		0.8-8
Nguyên HC ưa a xít ( Erythroblast acidophil)		2.6-12
Hồng cầu lưới		0.5-1.2
Nguyên mẫu tiểu cầu ( Megakaryoblast)	% tế bào dòng MTC	0-3
MTC ưa bazo (Megakaryocyte bazophil)		5-18
MTC hạt chưa sinh TC ( Megakaryocyte granular)		38-54
MTC hạt đang sinh TC ( Megakaryocyte mature)		21-41
MTC nhân tự do (nhân trợ)		<5
Tế bào khác		

(Bài giảng Nhi khoa tập 1, Nhà xuất bản Y học, 2020, 179-188)

**Phụ lục 3:**  
**MỘT SỐ HÌNH ẢNH BẤT THƯỜNG HÌNH THỂ CỦA BỆNH NHÂN SUY**  
**TỦY XƯƠNG DI TRUYỀN**



**Hình 3.1: Bệnh nhân Fanconi Nguyễn Thị Mai H. 11 tuổi**  
(A1: Khe mắt hẹp, A2: Ngón tay cái phải cong, A3: Xquang xương ngón tay cái phải cong)

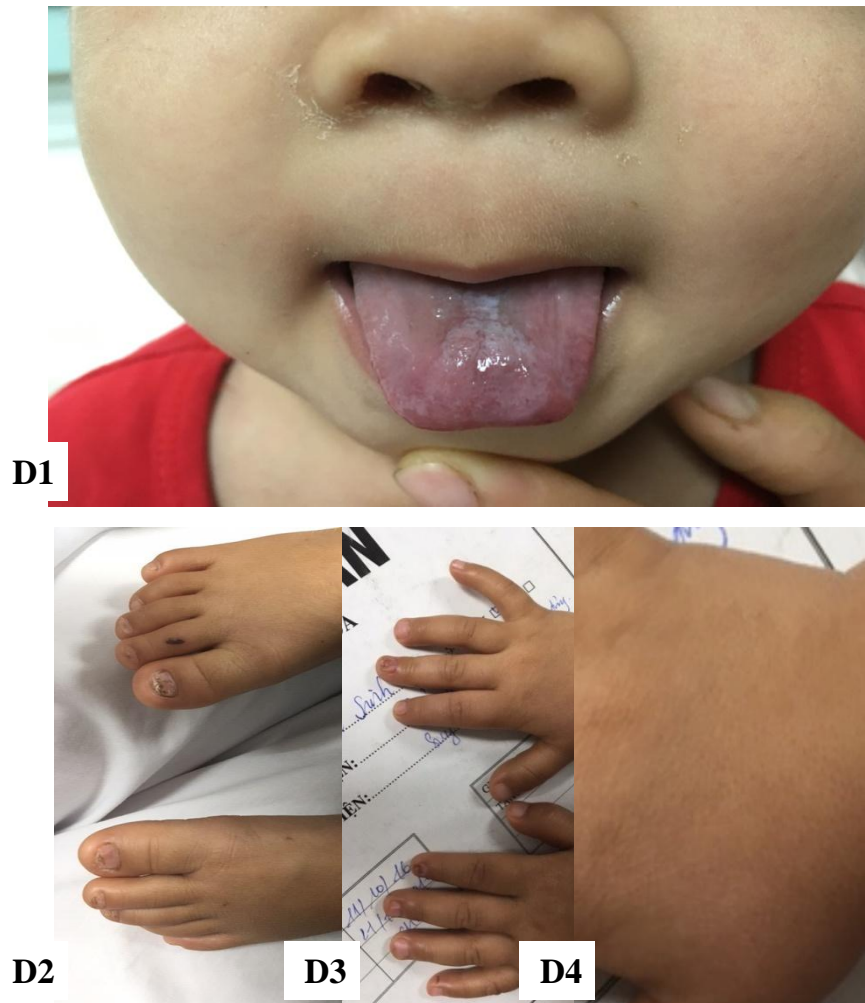


**Hình 3.2: Bệnh nhân Fanconi - Lê Thị Thu H. 5 tuổi**  
(B1: mặt, cằm nhỏ; B2: ngón cái bất thường)



**Hình 3.3: Bệnh nhân Fanconi - Bùi Thị H. 11 tuổi**

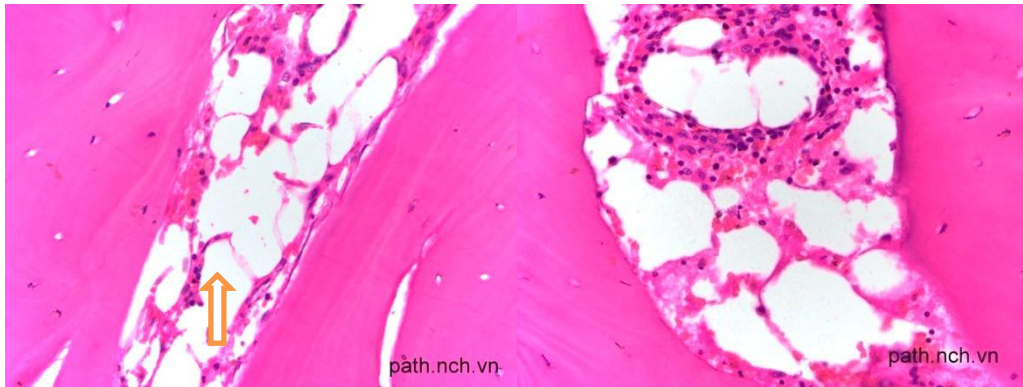
(C1: bộ mặt Fanconi: mặt , cằm nhỏ; C2: tầm vóc bé - 14 kg, 120 cm; C3: ngón tay cái chẻ đôi; C4: bớt tăng sắc tố da café sữa)



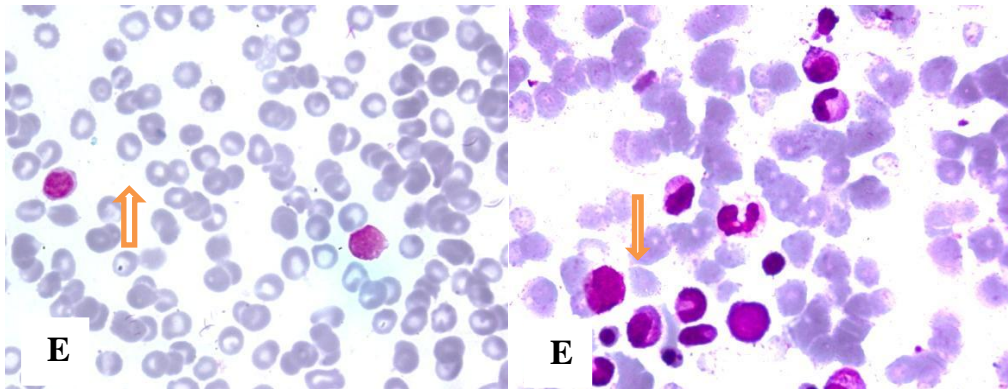
**Hình 3.4: Bệnh nhân loạn sản sừng bẩm sinh - Phan Phúc S. 3 tuổi**  
(D1: Bạch sản lưỡi, D2/D3: Thiếu sản móng, D4: sắc tố da dạng lưới vùng cổ)



**Phụ lục 4:**  
**MỘT SỐ HÌNH ẢNH HỒI PHỤC TỦY XƯƠNG SAU ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH**  
**NHI SUY TỦY XƯƠNG CHƯA RÕ NGUYÊN NHÂN**



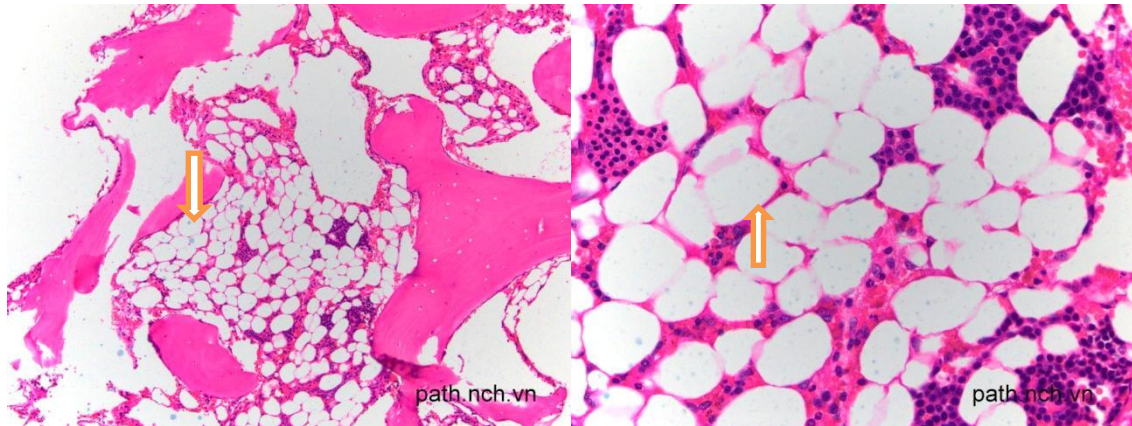
**Hình 3.5: Hình ảnh sinh thiết tủy (trước điều trị): tủy mỡ hóa 90%**  
**Bệnh nhi Đỗ Quốc H. 11,5 tuổi-MSBA: 160277824**



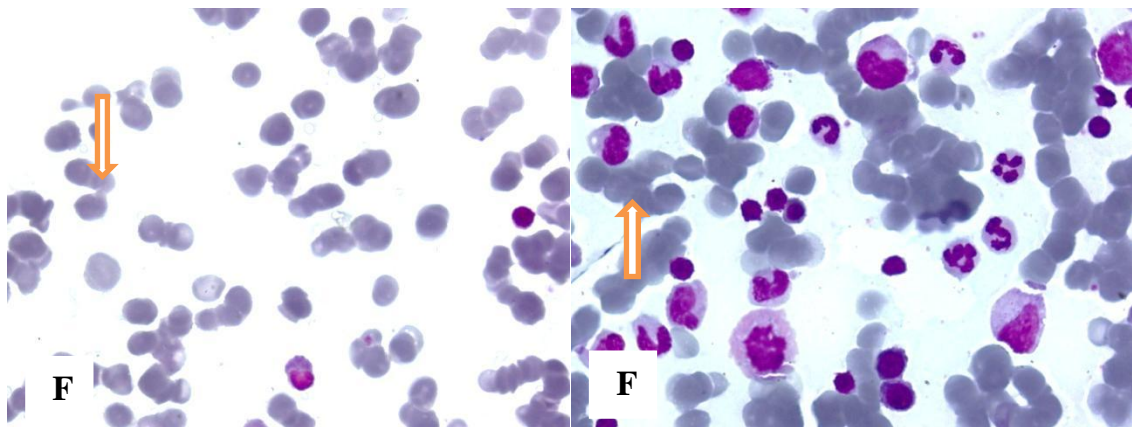
**Hình 3.6: Hình ảnh tủy đồ của bệnh nhi Đỗ Quốc H. 11,5 tuổi**  
**MSBA: 160277824**

E1(trước điều trị): dòng BC hạt giảm nặng thưa thớt trên vi trường.

E2 (sau 6 tháng điều trị): dòng BC hạt đã tăng lên, gặp nhiều trên vi trường.



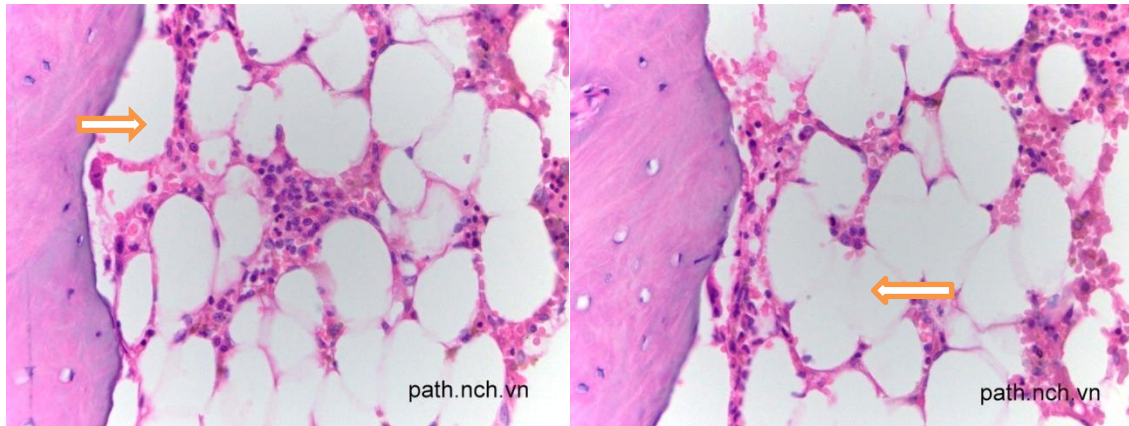
**Hình 3.7: Hình ảnh sinh thiết tụy (trước điều trị): tủy mỡ hóa 95%  
Bệnh nhi Trần Trung N. 7,5 tuổi-MSBA 160351274**



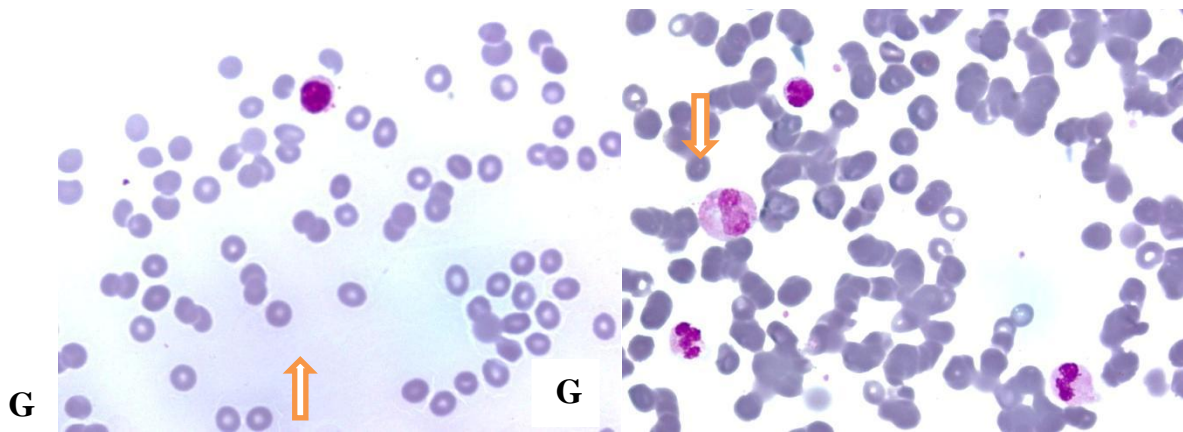
**Hình 3.8: Hình ảnh tủy đồ của bệnh nhi Trần Trung N. 7,5 tuổi  
MSBA 160351274**

F1 (trước điều trị): dòng BC hạt, HC non giảm thưa thớt trên vi trường.

F2 (sau 6 tháng điều trị): dòng BC hạt, HC non đã tăng lên, gặp nhiều trên vi trường.



**Hình 3.9: Hình ảnh sinh thiết tử (trước điều trị): mỡ hóa 95% của bệnh nhi Trần Thị Tuyết H. 6 tuổi-MSBA 170431481**



**Hình 3.10: Hình ảnh tủy đồ của bệnh nhi Trần Thị Tuyết H. 6 tuổi MSBA 170431481**

G1 (trước điều trị): dòng BC hạt, HC non giảm thưa thớt trên vi trường.

G2 (sau 6 tháng điều trị): dòng BC hạt, HC non đã tăng lên, gặp nhiều trên vi trường