

MỘT SỐ BIẾN CỐ BẤT LỢI Ở BỆNH NHÂN CÓ BỆNH TỰ MIỄN ĐƯỢC GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

Nguyễn Thị Duyên^{1,3}, Mai Văn Viện², Nguyễn Thị Minh Phương²
Lê Thị Thu Nga² và Nguyễn Thanh Bình^{1,3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà nội

²Bệnh viện Trung ương quân đội 108

³Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu trên 8 bệnh nhân bệnh tự miễn được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 nhằm mục tiêu đánh giá các biến cố bất lợi sau ghép. Các biến cố bất lợi được xác định theo hướng dẫn CTCAE 5.0 năm 2017. Kết quả cho thấy trong giai đoạn huy động, thu hoạch tế bào gốc gặp các biến cố bất lợi là mệt mỏi (100%), chán ăn (87,5%), buồn nôn (75%), nôn (25%), đau bụng (12,5%), đau xương (87,5%), giảm hemoglobin (50%), giảm bạch cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu đều là 62,5%, tăng ALT (12,5%). Các biến cố bất lợi chỉ nhẹ và thoáng qua, từ độ 1 đến độ 2 theo CTCAE 5.0. Giai đoạn điều trị điều kiện hóa gặp các biến cố bất lợi gồm mệt mỏi (100%), chán ăn (100%), buồn nôn (87,5%), nôn (87,5%), viêm niêm mạc miệng (25%), tiêu chảy (62,5%), đau bụng (37,5%), đau xương (75%), sốt giảm bạch cầu hạt (87,5%); giảm 3 dòng tế bào máu gặp ở 100% bệnh nhân. Men gan AST và ALT tăng nhẹ độ 1 và độ 2 (75%), không cần điều trị. Chức năng thận không bị ảnh hưởng. Một bệnh nhân (12,5%) bị nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae* trong giai đoạn giảm tế bào máu, đồng thời tái hoạt CMV, virus BK, đáp ứng với điều trị. Chưa gặp bệnh nhân tử vong trong quá trình ghép tế bào gốc.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc tạo máu, bệnh tự miễn, CTCAE, lupus ban đỏ hệ thống, nhược cơ, biến cố bất lợi.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) là một phương pháp điều trị hiệu quả và đã được sử dụng như một phương pháp điều trị tiêu chuẩn đối các bệnh về máu khác nhau, và ngày càng được mở rộng sang các lĩnh vực khác, bao gồm bệnh tự miễn.¹ Tuy nhiên, HSCT thường liên quan đến các biến cố bất lợi và biến chứng nghiêm trọng.² Điều trị điều kiện hóa trước khi truyền tế bào gốc với hóa trị liệu liều cao và/hoặc chiếu xạ toàn bộ cơ thể là điều cần thiết để loại bỏ tế bào tạo máu và tế bào miễn dịch

của bệnh nhân, nhưng thường đi kèm với các tác dụng không mong muốn với các mức độ khác nhau lên gan, thận, tim, phổi hệ tạo máu và hệ miễn dịch.³ Suy tủy và ức chế miễn dịch dẫn đến nhiễm trùng nghiêm trọng do vi khuẩn, nấm và virus, có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân.^{4,5} Năng lực của trung tâm điều trị, cơ sở vật chất, đặc biệt là khả năng nhận biết, xử lý và chăm sóc khi gặp các biến cố bất lợi là một khía cạnh thiết yếu, quyết định sự thành công của một quy trình ghép tế bào gốc tạo máu. Bên cạnh việc đánh giá hiệu quả điều trị, những biến cố bất lợi của một phương pháp điều trị mới cần được ghi nhận bởi mỗi cơ sở điều trị, trên từng loại bệnh; vì điều này sẽ không giống nhau giữa các cơ sở điều trị khác nhau, và có thể không giống nhau giữa các lĩnh vực bệnh

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Bình

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhbinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/03/2023

Ngày được chấp nhận: 31/03/2023

lý khác nhau. Chúng tôi báo cáo những biến cố bất lợi của phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh tự miễn, lần đầu tiên được thực hiện tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu

8 bệnh nhân bệnh tự miễn (gồm 4 bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống và 4 bệnh nhân Nhược cơ).

Thời gian nghiên cứu

Từ 12/2020 đến 12/2022.

Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Quy trình can thiệp:

- Huy động tế bào gốc từ tủy xương ra máu ngoại vi bằng Cyclophosphamide và G-CSF.

- Điều trị điều kiện hóa trước ghép:

+ Bệnh nhân Nhược cơ: Busulfan, Cyclophosphamide và Antithymocyte (ATG).

+ Bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống: Rituximab, Cyclophosphamide (ATG).

- Chăm sóc, hỗ trợ:

+ Chăm sóc tại phòng ghép TBG có áp lực âm, không khí được lọc qua bộ lọc HEPA.

+ Dự phòng nhiễm trùng: kháng sinh, chống nấm và thuốc kháng virus.

+ Chỉ định G-CSF và Immunoglobulin trong giai đoạn giảm tế bào máu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt ca bệnh, tiến cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Biến cố bất lợi của phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân được ghi nhận từ giai đoạn huy động, thu hoạch tế bào gốc máu ngoại vi và trong quá trình điều trị điều kiện hóa, truyền tế bào gốc tới khi bệnh nhân ra viện.

Chỉ tiêu theo dõi và phân loại biến cố bất lợi được thực hiện theo “Tiêu chuẩn thông dụng về đánh giá biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 5.0.⁶ Các biến cố bất lợi chung trên lâm sàng được đánh giá bao gồm các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc miệng, tiêu chảy, đau bụng, đau xương, sốt giảm bạch cầu hạt. Đánh giá các biến cố bất lợi trên hệ tạo máu, gan, thận sử dụng các chỉ số Hemoglobin, tổng số bạch cầu, bạch cầu hạt trung tính, tiểu cầu, AST, ALT, Creatinin. Các biến cố nhiễm trùng bao gồm nhiễm vi khuẩn, virus, nấm (nếu có). Phân độ biến cố bất lợi theo tiêu chuẩn thông dụng về đánh giá biến cố bất lợi CTCAE 5.0.

Xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0 (IBM, USA). Thống kê mô tả được sử dụng để kiểm tra các đặc điểm của dữ liệu bao gồm tần suất, tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Hà Nội (IRB00003121, số 87/GCN-HDDNCYSH-ĐHYHN, ngày 6/12/2020). Quá trình, phác đồ điều trị thực hiện theo quy định của Bộ Y tế và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Kết quả			
Tuổi (trung vị; thấp nhất; cao nhất)	37 (13; 57)			
Giới tính	Nam (n, %)		Nữ (n, %)	
	(3; 37,5%)		(5; 62,5%)	
Loại bệnh lý	Lupus ban đỏ hệ thống (n, %)		Nhuộc cơ (n, %)	
	(4; 50%)		(4; 50%)	
Thuốc huy động TBG	Cyclophosphamide (n, %)		G-CSF (n, %)	
	(8; 100%)		(8; 100%)	
Thuốc điều kiện hóa	Rituximab	Busulfan	Cyclophosphamide	ATG
	(4; 50%)	(4; 50%)	(8; 100%)	(8; 100%)
Thời gian nằm viện (trung vị; thấp nhất; cao nhất) - ngày	24 (17; 53)			

8 bệnh nhân tự miễn tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình là 37, dao động từ 13 đến 57 tuổi, gồm 3 bệnh nhân nam và 5 bệnh nhân nữ. 100% bệnh nhân sử dụng Cyclophosphamide và G-CSF để huy động tế bào gốc từ tủy xương ra máu ngoại vi. Các bệnh nhân Lupus ban đỏ

hệ thống được được sử dụng phác đồ điều kiện hóa bao gồm Rituximab, Cyclophosphamide và ATG. Các bệnh nhân Nhuộc cơ được sử dụng phác đồ điều kiện hóa bao gồm Busulfan, Cyclophosphamide và ATG.

2. Biến cố bất lợi chung trên lâm sàng

Bảng 2. Biến cố bất lợi chung trên lâm sàng

Biến cố bất lợi	Giai đoạn huy động và thu hoạch TBG (Mức độ; n; %)			Tổng (%)	Giai đoạn điều kiện hóa và truyền TBG (n = 8) (Mức độ; n; %)			Tổng (%)
	Độ 1	Độ 2	Độ 3		Độ 1	Độ 2	Độ 3	
Mệt mỏi	7			100	3			100
		1				4		
			1				1	

Biến cố bất lợi	Giai đoạn huy động và thu hoạch TBG (Mức độ; n; %)			Tổng (%)	Giai đoạn điều kiện hóa và truyền TBG (n = 8) (Mức độ; n; %)			Tổng (%)
	Độ 1	Độ 2	Độ 3		Độ 1	Độ 2	Độ 3	
Chán ăn	Độ 1	4	50,0	87,5	Độ 1	1	12,5	100
	Độ 2	3	37,5		Độ 2	4	50,0	
	Không có	1	12,5		Độ 3	3	37,5	
Buồn nôn	Độ 1	2	25,0	75,0	Độ 2	4	50,0	87,5
	Độ 2	4	50,0		Độ 3	3	37,5	
	Không có	2	25,0		Không có	1	12,5	
Nôn	Độ 1	1	12,5	25,0	Độ 1	2	25,0	87,5
	Độ 2	1	12,5		Độ 2	5	62,5	
	Không có	6	75,0		Không có	1	12,5	
Viêm niêm mạc miệng	Không có	8	100		Độ 1	1	12,5	25,0
					Độ 2	1	12,5	
					Không	6	75,0	
Tiêu chảy	Không có	8	100		Độ 1	3	37,5	62,5
					Độ 2	2	25,0	
					Không có	3	37,5	
Đau bụng	Độ 2	1	12,5	12,5	Độ 2	3	37,5	37,5
	Không có	7	87,5		Không có	5	62,5	
Đau xương	Độ 1	3	37,5	87,5	Độ 2	6	75,0	75,0
	Độ 2	4	50,0		Không có	2	25,0	
	Không có	1	12,5					
Sốt giảm BC hạt	Không có	8	100		Độ 3	7	87,5	87,5
					Không có	1	12,5	

Giai đoạn huy động, thu hoạch tế bào gốc gặp các biến cố bất lợi là mệt mỏi (100%), chán ăn (87,5%), buồn nôn (75%), nôn (25%), đau bụng (12,5%), đau xương (87,5%). Các biến cố bất lợi chỉ nhẹ và thoáng qua, từ độ 1 đến độ 2 theo CTCAE 5.0. Giai đoạn điều trị điều

kiện hóa gặp các biến cố bất lợi gồm mệt mỏi (100%), chán ăn (100%), buồn nôn (87,5%), nôn (87,5%), viêm niêm mạc miệng (25%), tiêu chảy (62,5%), đau bụng (37,5%), đau xương (75%), sốt giảm bạch cầu hạt (87,5%).

3. Biến cố bất lợi trên hệ tạo máu, gan, thận

Bảng 3. Biến cố bất lợi trên hệ tạo máu, gan, thận

Biến cố bất lợi	Giai đoạn huy động và thu hoạch TBG (Mức độ; n; %)			Tổng (%)	Giai đoạn điều kiện hóa và truyền TBG (n = 8) (Mức độ; n; %)			Tổng (%)
	Độ 1	Độ 2	Độ 3		Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Hemoglobin (g/L)	Độ 1	3	37,5	50	Độ 2	7	87,5	100
	Độ 2	1	12,5		Độ 3	1	12,5	
	Không giảm	5	50,0					
Bạch cầu (G/L)	Độ 1	2	25,0	62,5	Độ 4	8	100	100
	Độ 2	1	12,5					
	Độ 3	2	25,0					
	Không giảm	3	37,5					
Bạch cầu hạt (TB/ μL)	Độ 1	2	25,0	62,5	Độ 4	8	100	100
	Độ 2	1	12,5					
	Độ 4	2	25,0					
	Không giảm	3	37,5					
Tiểu cầu (G/L)	Độ 1	3	37,5	62,5	Độ 1	1	12,5	100
	Độ 2	2	25,0		Độ 3	1	12,5	
	Không giảm	3	37,5		Độ 4	6	75,0	
ALT (U/L)	Không tăng	8	100		Độ 1	5	62,5	75
					Độ 2	1	12,5	
					Không tăng	2	25,0	
AST (U/L)	Độ 1	1	12,5	12,5	Độ 1	5	62,5	75
	Không tăng	7	87,5		Độ 2	1	12,5	
					Không tăng	2	25,0	
Creatinin (umol/L)	Không tăng	8	100%		Không tăng	8	100	

Ở giai đoạn huy động và thu hoạch tế bào gốc, các biến cố bất lợi gồm giảm Hemoglobin (50%), giảm bạch cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu đều là 62,5%, tăng ALT (12,5%). Giai đoạn điều trị điều kiện hóa và truyền lại TBG, 100% bệnh nhân có giảm nặng 3 dòng tế bào máu. Men gan AST và ALT tăng nhẹ độ 1 và độ 2,

không cần điều trị. Chức năng thận không bị ảnh hưởng.

4. Biến cố nhiễm trùng

Trong 8 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, 7 bệnh nhân không gặp biến cố nhiễm trùng (chiếm 87,5%); 1 bệnh nhân (12,5%) đồng thời các nhiễm trùng: tái hoạt Cytomegalovirus

(CMV), tái hoạt virus BK và nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae*, đáp ứng với điều trị kháng sinh và kháng virus.

IV. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu đã được sử dụng để điều trị các bệnh tự miễn dịch nặng và kháng trị ở trẻ em và người lớn hơn 2 thập kỷ qua. Mục đích của phương pháp điều trị này là phục hồi khả năng dung nạp miễn dịch bằng một quy trình gồm 2 bước lớn:

(1) điều trị bằng phác đồ điều kiện hóa mạnh, diệt tế bào lympho và sau đó

(2) truyền tế bào gốc để hỗ trợ phục hồi tế bào tạo máu.⁷

Ghép TBG đồng loài cho bệnh nhân tự miễn ít được biết đến hơn và kinh nghiệm ghép tế bào gốc trung mô ở bệnh nhân tự miễn còn rất ít. Một lợi thế có thể có của ghép TBG đồng loài so với ghép TBG tự thân là sự khác biệt về mặt di truyền, hệ thống miễn dịch được cho là không có phản ứng tự miễn được ghép vào vật chủ có tính nhạy cảm với bệnh tự miễn. Tuy nhiên, ghép TBG đồng loài có liên quan đến bệnh ghép chống chủ, là trở ngại chính cho việc ứng dụng phương pháp điều trị này cho bệnh nhân tự miễn cho đến nay. Hầu hết, các quy trình ghép TBG hiện tại cho bệnh nhân tự miễn là ghép TBG tự thân.¹

Ghép TBG là một thủ thuật xâm lấn có thể liên quan tới biến cố bất lợi về bệnh tật và tử vong. Đây là hạn chế chính cho việc sử dụng rộng rãi hơn phương pháp ghép TBG cho bệnh nhân tự miễn. Các biến cố bất lợi của ghép TBG là do độc tính của các thuốc huy động tế bào gốc và thuốc điều kiện hóa. Tử vong và các biến cố bất lợi của ghép TBG đã được chấp nhận cho bệnh nhân mắc các bệnh ác tính, những bệnh nhân có nguy cơ tử vong ngay lập tức vì bệnh của họ nếu không được điều trị. Ngược lại, hầu hết bệnh nhân bệnh tự miễn đủ điều kiện ghép

TBG sẽ không tử vong ngay lập tức nếu không ghép. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân kháng trị, chịu nhiều tác dụng phụ của thuốc, chất lượng cuộc sống suy giảm nghiêm trọng, đáng để thực hiện với một chiến lược điều trị tích cực hơn. Để đạt được mục tiêu giảm tử vong và các biến cố bất lợi liên quan tới ghép, điều quan trọng là phải xem xét kỹ các biến cố bất lợi của ghép TBG đối với bệnh nhân tự miễn để điều chỉnh các phác đồ điều trị và lựa chọn bệnh nhân trong các thử nghiệm tiếp theo.

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 8 bệnh nhân tự miễn (4 bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống và 4 bệnh nhân Nhược cơ), có tuổi dao động từ 13 đến 57 tuổi, được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân từ máu ngoại vi. Tất cả các bệnh nhân được huy động tế bào gốc từ tủy xương ra máu ngoại vi bằng Cyclophosphamide và thuốc G-CSF (một chất kích thích bạch cầu), chi tiết trong bảng 1. Cyclophosphamide có liên quan với các biến cố bất lợi như mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, đau xương, loét miệng. Cyclophosphamide còn có thể làm giảm chức năng của tủy xương dẫn đến giảm số lượng các tế bào máu dẫn đến các nhu cầu về truyền máu hoặc nguy cơ nhiễm trùng.⁸ CSF có liên quan đến việc khởi phát các đợt bùng phát của bệnh tự miễn, tuy nhiên thường gặp ở phác đồ huy động dùng G-CSF đơn độc. Các biến cố bất lợi trong giai đoạn huy động và thu hoạch tế bào gốc của chúng tôi chi tiết trong bảng 2 và bảng 3, đa phần ở mức độ nhẹ (độ 1, 2 theo CTCAE 5.0), thoáng qua. Đáng chú ý, 12,5% bệnh nhân có giảm hemoglobin máu độ 2 (Hemoglobin 80 - 100 g/L), không cần can thiệp truyền khối hồng cầu. 25% bệnh nhân có giảm bạch cầu độ 3 (số lượng bạch cầu trong khoảng 1 - 2 G/L) và bạch cầu hạt trung tính giảm độ 4 (< 0,5 G/L) nhưng không có biến cố nhiễm trùng. 25% bệnh nhân có giảm tiểu cầu mức độ 2 (số lượng tiểu cầu 50 - 75 G/L), cần truyền khối tiểu cầu. Men gan AST tăng độ 1 (12,5%)

và chức năng thận không bị ảnh hưởng. Mức độ biến cố bất lợi khác nhau giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh trên bệnh nhân đa u tủy xương và u lympho nhân thấy, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở giai đoạn huy động và thu hoạch TBG là đau xương (53,3%) tiếp đến là các triệu chứng mệt mỏi, đau đầu (11,4%). Các tác dụng không mong muốn trên thường tự hết nhanh chóng sau khi kết thúc quá trình gạn tách và thu gom tế bào gốc.¹⁰ Một nghiên cứu trên 94 bệnh nhân huy động tế bào gốc máu ngoại vi cho thấy các triệu chứng thường gặp là đau xương (71%), mệt mỏi toàn thân (33%), nhức đầu (28%), mất ngủ (14%), chán ăn (11%), buồn nôn và/hoặc nôn (11%), giảm bạch cầu trung tính (3%), giảm tiểu cầu độ 3 (3%). ALP và LDH đều tăng khoảng 1,9 lần so với trước huy động, ALP tăng độ 3 (1%).¹¹ 2.0-16.7

Các biến cố bất lợi trong giai đoạn điều trị điều kiện hóa và truyền lại tế bào gốc chủ yếu là do thuốc sử dụng trong phác đồ điều kiện hóa. Chúng tôi sử dụng phác đồ điều kiện hóa bao gồm Rituximab, Cyclophosphamide và ATG cho bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống và phác đồ Busulfan, Cyclophosphamide và ATG cho bệnh nhân Nhược cơ. Cyclophosphamide thường liên quan tới biến chứng độc cơ tim; đặc biệt các bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng tia xạ trung thất hoặc phổi là nhóm bệnh nhân có nguy cơ mắc biến chứng độc cơ tim rất cao. Viêm bàng quang chảy máu là biến chứng hay gặp ở các bệnh nhân được điều trị bằng cyclophosphamide. Biến chứng này có thể do tác động của acrolein, một chất chuyển hóa trung gian của cyclophosphamide, và cũng có thể là do nhiễm pylomavirus. Viêm bàng quang chảy máu có thể xảy ra ngay trong quá trình truyền hóa chất nhưng cũng có thể xảy ra rất muộn, từ vài tuần đến vài tháng sau khi ghép.¹⁰ ATG bao gồm các kháng thể xenogenic đa dòng chống lại các tế bào lympho. Việc sử

dụng ATG có thể gây ra các phản ứng dị ứng nghiêm trọng. Do đó, việc sử dụng steroid trước khi dùng ATG là bắt buộc. Bệnh huyết thanh, một hội chứng qua trung gian phức hợp miễn dịch đã được báo cáo xảy ra sau khi dùng ATG, thường sau hơn 10 ngày sử dụng, đây là một phản ứng quá mẫn loại III qua trung gian lắng đọng của các phức hợp miễn dịch tuần hoàn trong các mạch nhỏ, dẫn đến hoạt hoá bổ thể và viêm. Các triệu chứng là sốt, phát ban trên da, nổi hạch, bệnh arthralgias, tiểu albumin và viêm thận. Bệnh huyết thanh là một bệnh cấp tính tự giới hạn. Hiếm hơn, bệnh huyết thanh có thể dẫn đến suy thận cấp.¹² Các tác dụng phụ khác của ATG là gây đông máu nội mạch, hạ huyết áp và rối loạn chức năng gan. Các tác dụng phụ ít xảy ra hơn nếu dùng 2 liều ATG cách nhau hơn 12 giờ và đi kèm với steroid liều cao. ATG đã được báo cáo là có liên quan đến hội chứng suy hô hấp cấp tính.¹³ Các biến cố bất lợi gây ra do phác đồ điều kiện hóa được chi tiết trong bảng 2 và bảng 3. Các biến cố bất lợi hay gặp bao gồm mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau xương, sốt giảm bạch cầu hạt. Tất cả bệnh nhân đều trải qua giai đoạn suy giảm tế bào máu nặng nề (100% độ 4), men gan AST và ALT tăng nhẹ gặp ở 75% bệnh nhân. Chức năng thận không bị ảnh hưởng. Các biến cố dị ứng và suy hô hấp, bệnh huyết thanh không nhận thấy trong nghiên cứu này.

Giảm nặng tế bào máu ngoại vi do thuốc điều kiện hóa là nguy cơ của các bệnh nhiễm trùng từ nhẹ tới đe dọa tính mạng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ ghi nhận nhiễm trùng trên 1 bệnh nhân (12,5%), tuy nhiên bệnh nhân này đồng tái hoạt CMV mức độ 2, tái hoạt BK virus độ 2 và nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae*. May mắn, các tình trạng này đều được kiểm soát bằng kháng sinh và thuốc kháng virus. Đây là 1 bệnh nhân Nhược cơ, lớn tuổi nhất trong nghiên cứu (57 tuổi), vừa trải qua giai đoạn nằm viện thở máy

do nhược cơ hô hấp trong vòng 1 tháng trước ghép. Tuổi cao có thể là một trở ngại khi sử dụng phương pháp ghép TBG, hơn nữa có thể có tác nhân nhiễm trùng tiềm ẩn trong giai đoạn thở máy gần đây, dễ bùng phát lại khi tình trạng miễn dịch và tế bào máu của bệnh nhân suy giảm nghiêm trọng. Cũng cần chú ý rằng, các biến cố này có thể kiểm soát được tại một cơ sở chuyên nghiệp như bệnh viện Trung ương Quân đội 108, tuy nhiên có thể khó khăn ở các cơ sở khác. Do vậy, ghép TBG chỉ nên được thực hiện ở các trung tâm có cơ sở vật chất tốt, chuyên môn và kinh nghiệm dày dặn.

Nhiễm trùng cũng thường gặp trong các nghiên cứu về ghép TBG tạo máu điều trị bệnh tự miễn. Nghiên cứu của Adam Bryant và cộng sự, có 4/7 bệnh nhân Nhược cơ ghép tế bào gốc bào gồm tái hoạt CMV, VZV và BK virus.¹⁴ Trong một phân tích trên 22 bệnh nhân viêm khớp vị thành niên vô căn được ghép tế bào gốc, 9 bệnh nhân phát triển nhiễm vi rút Varicella zoster trong khoảng từ 1 đến 12 tháng sau khi ghép TBG, 4 bệnh nhân tái hoạt lại cytomegalovirus (CMV) và 1 bệnh nhân bị nhiễm CMV mới.¹⁵

Mặc dù không có tử vong liên quan đến ghép trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng dữ liệu đăng ký lớn đã báo cáo tỷ lệ tử vong liên quan tới ghép từ 6% đến 8% đối với bệnh nhân bệnh tự miễn được ghép tế bào gốc tự thân.¹⁶ Các nghiên cứu nhỏ hơn báo cáo ước tính tử vong liên quan tới ghép thấp hơn từ 1% đến 5% do cải thiện trong chăm sóc hỗ trợ, lựa chọn bệnh nhân và bề dày kinh nghiệm của từng trung tâm.²

V. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh tự miễn có thể đi kèm một số biến cố bất lợi từ nhẹ đến nặng, cần được kiểm soát tại các cơ sở y tế chuyên sâu về ghép tế bào gốc như Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017; 1(27): 2742-2755.
2. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatr Res.* 2012; 71(4 Pt 2): 439-444. doi:10.1038/pr.2011.57.
3. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7th ed. Springer; 2019. Accessed March 19, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553926/>.
4. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. *Korean J Intern Med.* 2018; 33(2): 256-276. doi:10.3904/kjim.2018.036.
5. Bride KL, Levy E, Wohlschlaeger A, et al. Infectious Complications and HSCT. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist.* Springer International Publishing; 2018: 241-255.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
7. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu Rev Med.* 2021; 72: 215-228.
8. Martin F, Lauwerys B, Houssiau FA, et al. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 1997; 6(3): 254-257.
9. Karlin L, Darmon M, Thiéry G, et al. Respiratory status deterioration during G-CSF-

induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36(3): 245-250.

10. Bạch Quốc Khánh. *Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương và u lympho ác tính không Hodgkin.* Trường Đại học Y Hà Nội. Luận án Tiến sĩ Y học.

11. Murata M, Harada M, Kato S, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24(10): 1065-1071.

12. da Silva PSL, Passos RMA, Waisberg DR, et al. Serum sickness and severe acute renal failure after rabbit antithymocyte globulin treatment in aplastic anemia: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33(1): 43-46.

13. The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell

transplantation - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235518/>.

14. Bryant A, Atkins H, Pringle CE, et al. Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol.* 2016; 73(6): 652-658.

15. Brinkman DMC, de Kleer IM, ten Cate R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(7): 2410-2421.

16. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica.* 2010; 95(2): 284-292.

Summary

ADVERSE EVENTS AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN AUTOIMMUNE PATIENTS

A prospective, cross-sectional descriptive study on 8 autoimmune patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation at 108 Military Central Hospital with the aim of evaluating adverse events after transplantation. Adverse events were determined according to the CTCAE 5.0 guidelines 2017. The results showed that during the stem cell mobilization and harvesting phase, the adverse events were fatigue (100%), anorexia (87.5%), nausea (75%), vomiting (25%), abdominal pain (12.5%), bone pain (87.5%), decreased hemoglobin (50%), leukopenia, neutropenia and platelets were 62.5%, ALT increased (12.5%). Adverse events were mild and transient, grade 1 to 2 according to CTCAE 5.0. In the conditioning treatment phase, there were adverse events including fatigue (100%), anorexia (100%), nausea (87.5%), vomiting (87.5%), oral mucositis (25%), diarrhea (62.5%), abdominal pain (37.5%), bone pain (75%), febrile neutropenia (87.5%); cytopenia was found in 100% of patients. Liver function (AST and ALT) slightly increased at grade 1 and 2 (accounting for 75%), not required treatment. Renal function is not affected. One patient (12.5%) had sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae* in the period of cytopenia, and CMV, BK virus reactivation, all responded to treatment. There were no deaths related to stem cell transplantation.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, autoimmune disease, CTCAE, systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis, adverse events.