

GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG BỆNH NHI MẮC U HẠT MẠN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê^{1,✉}, Hà Phương Anh¹, Trần Thị Thúy Hạnh¹

Đặng Thị Hà¹, Nguyễn Cơ Thạch¹, Nguyễn Thanh Bình^{1,2}

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

U hạt mạn tính (Chronic Granulomatous Disease - CGD) là bệnh lý rối loạn miễn dịch tiên phát, biểu hiện bằng các đợt nhiễm vi khuẩn, nấm tái diễn, có thể tử vong do khiếm khuyết khả năng thực bào của bạch cầu trung tính, đại thực bào. Nếu không ghép tế bào gốc tạo máu, trẻ CGD thường tử vong sớm hoặc có nhiều biến chứng nặng như tự viêm, tự miễn, u hạt. Chúng tôi mô tả hai trẻ CGD với bệnh cảnh lâm sàng nhiễm trùng nặng từ giai đoạn sơ sinh, nhiễm nấm *Aspergillus* kèm theo các u hạt ở ruột, phổi và ngoài da. Xét nghiệm Dihydrorhodamine cho thấy chức năng oxy hóa bạch cầu hạt giảm nặng, xét nghiệm gen phát hiện đột biến gây bệnh u hạt mạn tính. Các bệnh nhân được điều trị thành công bằng ghép tế bào gốc tạo máu từ người cho cùng huyết thống phù hợp kháng nguyên bạch cầu. Cần đặt ra chẩn đoán CGD ở những trẻ nhiễm trùng nặng từ tuổi sơ sinh và chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu sớm để cứu sống bệnh nhân.

Từ khóa: Suy giảm miễn dịch bẩm sinh, u hạt mạn tính, ghép tế bào gốc tạo máu, CYBB, CYBA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U hạt mạn tính (Chronic Granulomatous Disease- CGD) là bệnh lý rối loạn miễn dịch tiên phát đặc trưng bởi sự suy giảm hoặc mất hoàn toàn chức năng thực bào do thiếu hụt enzym oxy hóa Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) oxidase ở tất cả các tế bào thực bào (bạch cầu trung tính, đại thực bào).¹⁻³ Bệnh được mô tả và chẩn đoán lần đầu tiên từ những năm 1950 trên một trẻ 12 tháng tuổi có biểu hiện nhiễm trùng da, viêm phổi kẽ, gan lách to và viêm hạch bạch huyết.¹ Tần suất bệnh là 1/200.000 - 250.000 trẻ sơ sinh sống, tỷ lệ nam/nữ là 2/1.³ Biến thể gen gây bệnh có thể nằm trên nhiễm sắc thể (NST) X hoặc NST thường.^{4,5} Bệnh nhân CGD dễ mắc

các bệnh lý nhiễm trùng do vi khuẩn và/hoặc nấm ở hạch bạch huyết, ngoài da, gan và phổi.⁴ Căn nguyên nhiễm trùng thường gặp là *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, và nấm *Aspergillus spp.*^{1,4} Các tế bào thực bào không ly giải được các vi khuẩn dẫn đến sự hình thành các u hạt ở nhiều cơ quan. Bệnh nhân CGD cũng tăng nguy cơ mắc các bệnh tự viêm, tự miễn.^{1,2} Tuổi khởi phát và mức độ nghiêm trọng của bệnh tương quan với chức năng thực bào còn lại của cơ thể. Đánh giá chức năng bạch cầu trung tính bằng phương pháp nitroblue- tetrazolium (NBT) hoặc Dihydrorhodamine (DHR) 123 là xét nghiệm có giá trị cao để sàng lọc CGD nếu nghi ngờ trên lâm sàng.^{3,4}

Nếu không được chẩn đoán và điều trị, trẻ mắc CGD thường tử vong sớm trong 10 năm đầu đời.⁶⁻⁸ Điều trị cơ bản cho bệnh nhân CGD bao gồm thuốc kháng sinh và chống nấm dự phòng (trimethoprim-sulfamethoxazole,

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dr.quynhle@gmail.com

Ngày nhận: 15/10/2024

Ngày được chấp nhận: 29/10/2024

itraconazole, posaconazole...), liệu pháp ức chế miễn dịch điều trị bệnh tự viêm (corticoid, interferon gamma...), tuy nhiên tỷ lệ sống của trẻ CGD vẫn giảm dần trong 10 năm tiếp theo.^{8,9} Do đó, ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp điều trị ngày càng được lựa chọn với tỷ lệ thành công cao, giảm các biến chứng nhiễm trùng và tự viêm.^{6,7} Đây là phương pháp điều trị duy nhất có khả năng chữa khỏi bệnh CGD và cần chỉ định sớm khi có chẩn đoán xác định.^{7,10} Chúng tôi mô tả hai ca bệnh u hạt mạn tính được chẩn đoán sớm và điều trị thành công bằng ghép tế bào gốc tạo máu tại bệnh viện Nhi Trung ương.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trường hợp 1

Trẻ trai 1,5 tháng tuổi, nhập viện Nhi trung ương vì nấm miệng và viêm phế quản phổi từ tuần thứ 3 sau đẻ. Trẻ là con thứ 2, đẻ đủ tháng, tiền sử gia đình không phát hiện gì đặc biệt. Xét nghiệm ban đầu tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Bạch cầu tăng 30 G/L, bạch cầu trung tính 15,53 G/L, protein phản ứng C (CRP)

68,84 mg/L, chụp X-quang phổi có hình ảnh viêm phổi. Trẻ được điều trị bằng kháng sinh Cefotaxim 2 tuần nhưng tình trạng viêm phổi không cải thiện, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có hình ảnh đông đặc 2 bên phổi. Mặc dù đã đổi kháng sinh meropenem và vancomycin, tuy nhiên, tổn thương phổi tiếp tục tiến triển nặng xuất hiện đông đặc phổi, cấy dịch rửa phế quản có *Aspergillus*. Do tình trạng nhiễm trùng nặng không đáp ứng điều trị, trẻ đã được làm các xét nghiệm kiểm tra miễn dịch cho thấy nồng độ kháng thể và các lympho dưới nhóm trong giới hạn bình thường (Bảng 1). Đánh giá chức năng oxy hóa bạch cầu hạt bằng phương pháp DHR trên máy đếm tế bào dòng chảy cho thấy quần thể bạch cầu hạt của trẻ giảm chức năng rõ rệt (Bảng 3). Xét nghiệm cho mẹ và chị gái bệnh nhân cho thấy 1 quần thể bạch cầu hạt có chức năng oxy hóa bình thường, 1 quần thể có chức năng oxy hóa giảm. Chức năng oxy hóa bạch cầu hạt của bố bệnh nhân trong giới hạn bình thường. Xét nghiệm giải trình tự gen tìm thấy đột biến của gen CYBB gây bệnh u hạt mạn tính.

Bảng 1. Các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng và căn nguyên vi sinh phân lập từ các mẫu dịch của hai bệnh nhân

Các chỉ số	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Giá trị bình thường
<i>Tổng phân tích máu ngoại vi</i>			
Bạch cầu (G/L)	30,0	17,75	8,4 - 13,7
Bạch cầu trung tính (G/L)	15,53	6,34	2,2 - 6,4
Bạch cầu lympho (G/L)	7,96	7,08	2,2 - 5,6
Hemoglobin (g/L)	102	80	102 - 127
Tiểu cầu (G/L)	420	435	140 - 440
<i>Miễn dịch tế bào (tế bào/μL)</i>			
CD3+	5498,82	2890,89	1400 - 3700
CD4+	4086,20	2125,21	700 - 2200
CD8+	1370,99	723,84	490 - 1300
CD19+	452,04	2535,59	390 - 1400
CD56+	1385,86	1761,96	130 - 720

Các chỉ số	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Giá trị bình thường
<i>Miễn dịch dịch thể (g/L)</i>			
Nồng độ IgG	10,22	4,63	1,1 - 6,5
Nồng độ IgA	1,27	0,34	0 - 0,3
Nồng độ IgM	1,48	0,47	0,2 - 0,7
CRP (mg/L)	68,84	36,24	< 6
Pro-calcitonin (ng/mL)	0,15	0,655	< 0,5
Căn nguyên vi sinh	-Aspergillus	-Aspergillus	-
	-Klebsiella pneumoniae	-Salmonella enterica ss.	
	-E. coli	-Enterococcus faecium	
	-Rhinovirus	-Cúm A	
	-Virus hợp bào hô hấp	-Adenovirus	
	-Thủy đậu	-Rhinovirus	
Đột biến gen		Đị hợp tử kép c.267del (p.Arg90Glyfs*101) và c.350C>A (p.Ala117Glu) của gen CYBA trên NST 16	-
	Đị hợp tử c.867G>A (p.Trp289) của gen CYBB trên NST X		

Trẻ tiếp tục được điều trị bằng thuốc kháng sinh trimethoprim-sulfamethoxazole và chống nấm itraconazol dự phòng, tuy nhiên trẻ liên tục nhập viện vì các bệnh nhiễm trùng như viêm phổi do nhiều căn nguyên vi khuẩn, virus và nấm *Aspergillus*, viêm khớp, tiêu chảy nhiễm khuẩn, nấm miệng kéo dài đáp ứng kém với điều trị. Nội soi dạ dày- đại tràng có hình ảnh các u hạt kích thước 5 - 7mm ở hồi tràng, kèm theo viêm loét đại tràng. Do đó chỉ định ghép tế bào gốc đã được đặt ra. Xét nghiệm kháng nguyên bạch cầu người (Human leukocyte antigen- HLA) cho thấy chị gái và bệnh nhân phù hợp HLA hoàn toàn. Trẻ đã được ghép tế bào gốc tủy xương lúc 32 tháng tuổi (Bảng 2). Người cho tế bào gốc là chị gái bệnh nhân, 4,5 tuổi, cân nặng 15,6kg,

là người lành mang gen bệnh. Phác đồ điều kiện hóa trước ghép và dự phòng ghép chống chủ được mô tả ở bảng 2. Từ ngày 20 sau ghép, trẻ xuất hiện triệu chứng tăng cân 10% so với cân nặng trước ghép, phù, cổ chướng dần, gan to 3cm dưới bờ sườn, mật độ chắc, xét nghiệm máu thấy nồng độ bilirubin trực tiếp tăng nhanh. Trẻ được chẩn đoán hội chứng tắc tĩnh mạch gan và điều trị thuốc defibrotide 6,25 mg/kg/lần x 4 lần/ngày trong vòng 14 ngày. Các triệu chứng cải thiện nhanh sau điều trị. Cytomegalovirus tái hoạt động sau ghép 11 ngày, trở về âm tính với điều trị ganciclovir 3 tuần. Sau ghép tế bào gốc 1 tháng, xét nghiệm mọc mảnh ghép đạt 100% với quần thể bạch cầu hạt có chức năng oxy hóa bình thường là 24% và vẫn tiếp tục tăng theo

thời gian, sau 1,5 năm quần thể bạch cầu hạt có chức năng oxy hóa bình thường là 41,8%. Trẻ không phải nhập viện do các bệnh lý nhiễm

trùng, không có biểu hiện của bệnh lý tự viêm hoặc tự miễn.

Bảng 2. Quy trình ghép tế bào gốc tạo máu của hai bệnh nhân

	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
Tuổi khi ghép tế bào gốc	32 tháng tuổi	40 tháng tuổi
Cân nặng lúc ghép tế bào gốc (kg)	10,2	10,5
Người hiến tế bào gốc	Chị gái	Chị gái
Phù hợp HLA	8/8	8/8
Phù hợp nhóm máu	O+	B+
Phác đồ điều kiện hóa tủy	Busulfan/Fludarabin/ATG-Fresenius	Busulfan/Fludarabin/ATG-Fresenius
Số lượng tế bào gốc CD34+ (x 10 ⁶ /kg người nhận)	7,94	14,2
Dự phòng ghép chống chủ	Cyclosporin A+ Methotrexat	Cyclosporin A+ Methotrexat
Ngày mọc bạch cầu hạt	+13 sau ghép	+13 sau ghép
Ngày mọc tiểu cầu	+36 sau ghép	+17 sau ghép
Kết quả mọc mảnh ghép (chimerism) ngày 30 sau ghép	100%	95,97%
Biến chứng sau ghép	-Tắc tĩnh mạch gan -Cytomegalovirus tái hoạt động	-Cytomegalovirus tái hoạt động

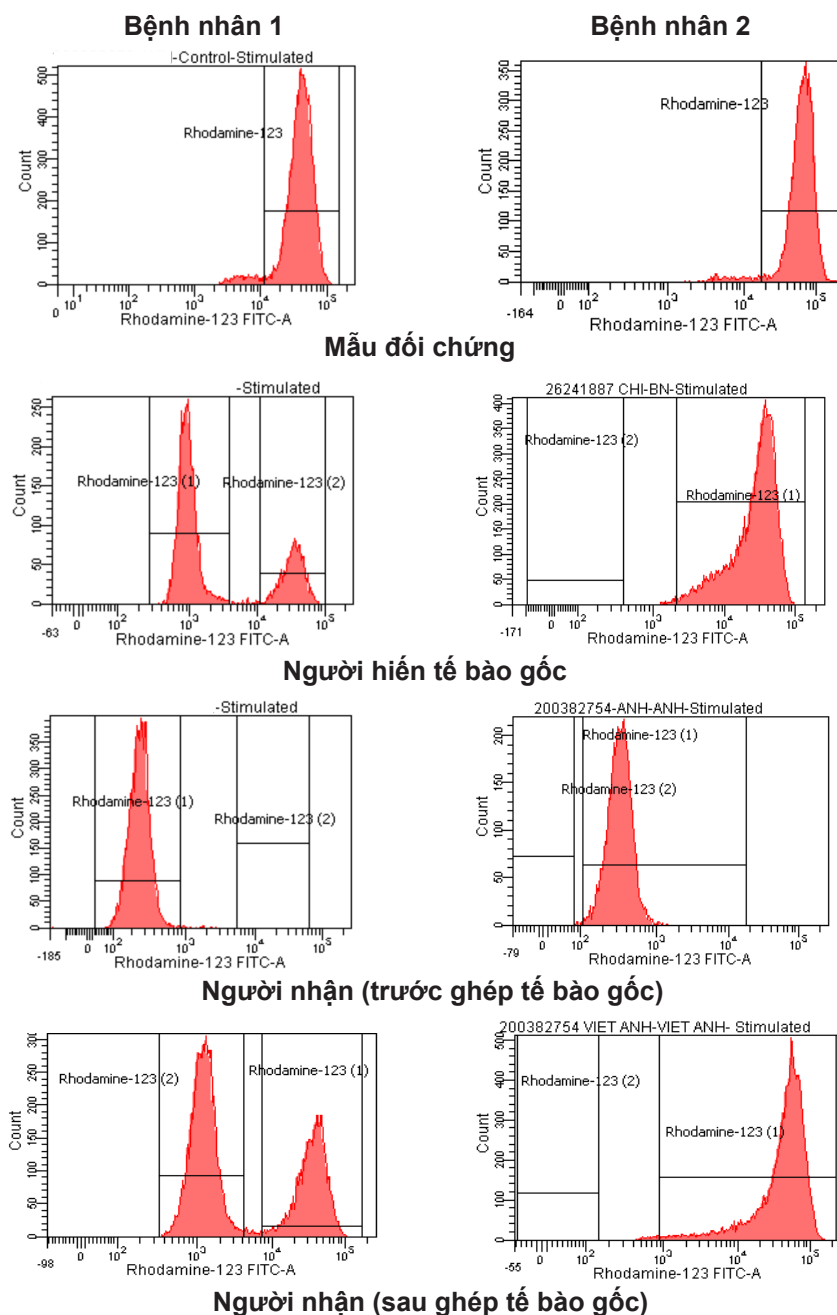
Trường hợp 2

Trẻ trai, con thứ 2, đẻ đủ tháng, cân nặng 3,1kg, sau sinh 7 ngày trẻ xuất hiện các mụn mủ vùng đầu, thân mình, sốt cao và điều trị tại viện tỉnh với chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết. Trẻ chuyển viện Nhi trung ương do viêm phổi hoại tử/ nhiễm khuẩn huyết lúc 1 tháng tuổi. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Bạch cầu 17 G/L, bạch cầu trung tính 6,34 G/L, CRP 36 mg/L (Bảng 1). Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực cho thấy đông đặc 2 bên phổi, xét nghiệm dịch phế quản dương tính với vi khuẩn lao. Trẻ được xét nghiệm sàng lọc miễn dịch do tình

trạng nhiễm trùng nặng cho thấy miễn dịch dịch thể, miễn dịch tế bào bình thường, tuy nhiên trẻ không có chức năng oxy hóa bạch cầu hạt khi đánh giá bằng phương pháp DHR (Bảng 3). Đánh giá chức năng oxy hóa bạch cầu hạt của bố, mẹ, chị gái của bệnh nhân đều bình thường. Xét nghiệm giải trình tự gen tìm thấy đột biến của gen CYBA. Trẻ được chẩn đoán xác định u hạt mạn tính và điều trị dự phòng bằng kháng sinh, chống nấm, kết hợp điều trị lao phổi tại bệnh viện Phổi trung ương. Tuy nhiên, trẻ vẫn phải thường xuyên nhập viện do viêm phổi, kèm theo các tổn thương u hạt ở ngoài da và phổi.

Do đó trẻ đã được ghép tế bào gốc tủy xương lúc 40 tháng tuổi (Bảng 2). Người cho tế bào gốc là chị gái không mang gen bệnh, 8 tuổi, cân nặng 30kg. Quá trình ghép tế bào gốc không có các biến chứng nghiêm trọng, ngoại trừ tái hoạt động cytomegalovirus từ ngày 12 sau ghép và đáp ứng tốt với điều trị ganciclovir 2 tuần (Bảng

2). Xét nghiệm mọc mảnh ghép sau 1 tháng đạt 95,97% với quần thể bạch cầu hạt có chức năng oxy hóa bình thường là 100%. Sau ghép trẻ ổn định, không còn mắc các bệnh lý nhiễm trùng, đạt mức tăng trưởng bình thường theo tuổi, chức năng oxy hóa bạch cầu duy trì ổn định đến thời điểm hiện tại 9 tháng sau ghép.



Biểu đồ 1. Chức năng oxy hóa bạch cầu hạt trước và sau ghép tế bào gốc

III. BÀN LUẬN

Bệnh nhân CGD thiếu hụt một phần hay hoàn toàn chức năng của phức hợp enzym NADPH oxidase, do đó trẻ không có khả năng thực bào vi khuẩn và nấm.^{1,2} Cấu trúc phức hợp NADPH oxidase có 6 protein: hai protein gắn màng gp91phox, p22phox, và các protein tế bào chất p47phox, p67phox, p40phox, GTPase RAC.² Khi được hoạt hóa, enzym NADPH oxidase xúc tác quá trình chuyển NADPH thành NADP⁺, giải phóng proton (H⁺) và hai electron.² Các electron đi vào thể thực bào, chuyển hóa phân tử oxy thành hai anion superoxid (NADPH + 2O₂ ⇌ NADP⁺ + 2O₂⁻ + H⁺) và tạo thành oxy phản ứng tế bào (reactive oxygen species - ROS) có tác dụng ly giải vi khuẩn, đồng thời tạo ra dòng vận chuyển K⁺ phụ thuộc vào pH, kích hoạt các protease để tiêu hóa vi khuẩn.² Bệnh nhân CGD không có hoặc giảm số lượng enzym NADPH oxidase, do đó phản ứng chuyển hóa NADPH không xảy ra hoặc xảy ra ở mức độ thấp, do đó không ly giải được vi khuẩn.

Hiện nay, các tác giả đã công bố 6 gen liên quan đến bệnh CGD, các gen này nằm trên NST X hoặc NST thường.^{3,5} Bệnh nhân thứ nhất tìm thấy đột biến trên gen CYBB, gen này nằm trên nhiễm sắc thể X, mã hóa cho tiểu đơn vị chuỗi beta cytochrome b-245 còn gọi là gp91phox.² Khoảng hai phần ba trường hợp CGD do các đột biến trên gen CYBB. Những phụ nữ là người lành mang gen bệnh CYBB có 1 quần thể bạch cầu trung tính bình thường và 1 quần thể bạch cầu trung tính giảm chức năng. Do đó, họ vẫn có thể mắc các bệnh lý nhiễm trùng, tụ viem, tụ miễn tương tự bệnh nhân u hạt mạn tính, đồng thời họ không phải là người cho tế bào gốc tối ưu do gây nguy cơ chức năng bạch cầu thấp sau ghép.^{2,4} Tuy nhiên, nếu không có người cho khác phù hợp, những người mang gen bệnh CGD vẫn có thể cân nhắc để hiến tế bào gốc. Những trẻ nhận tế bào gốc từ người cho

mang gen cần theo dõi thường xuyên để phát hiện sớm các biến chứng nhiễm trùng hoặc tụ viem. Bệnh nhân thứ hai có đột biến gen CYBA nằm trên cánh dài NST số 16, mã hóa tiểu đơn vị chuỗi nhẹ Superoxide-Generating NADPH Oxidase còn gọi là protein p22 phox.²

Trẻ CGD thường xuyên mắc các bệnh lý nhiễm trùng do vi khuẩn và nấm.¹⁻³ Nhiễm trùng thường bắt đầu sớm ở giai đoạn sơ sinh, tuổi chẩn đoán CGD trung bình là 2,5 - 3 tuổi.¹ Ở một số trường hợp, bệnh nhân không được chẩn đoán xác định cho đến tuổi thiếu niên hoặc trưởng thành. Căn nguyên nhiễm trùng ở trẻ CGD thay đổi theo vùng dịch tễ và mô hình kháng kháng sinh, tuy nhiên căn nguyên hay gặp là tụ cầu vàng, *Burkholderia cepacia*, *Serratia spp.*, *Nocardiae* và *Salmonella spp.*^{1,2} Tụ cầu gây nhiễm trùng ngoài da, hạch bạch huyết, đường tiêu hóa, thần kinh.¹ Nhiễm *Burkholderia cepacia* ở phổi có thể gây hội chứng Cepacia nguy kịch- tình trạng giống cơn bão cytokin trong hội chứng hoạt hóa đại thực bào.¹ *Serratia* và *Proteus spp.* gây áp xe gan, *Nocardia* gây viêm phổi.¹ Nhiễm nấm xâm lấn ở phổi, hệ thần kinh, xương thường gặp ở bệnh nhân CGD.^{1,4} Căn nguyên nấm thường gặp nhất ở trẻ CGD là *Aspergillus fumigatus*, *A. nidulans*, *Rhizopus spp.* và *Trichosporon spp.*¹ Biểu chứng sau tiêm phòng lao thường gặp trên trẻ CGD ở những nước có chương trình tiêm phòng lao cho trẻ sơ sinh như Việt Nam.^{1,10} Hai bệnh nhân của chúng tôi thường xuyên mắc các bệnh nhiễm trùng và nhiễm nấm xâm lấn, bệnh nhân thứ 2 nhiễm lao sau tiêm phòng và phải điều trị theo phác đồ lao.

Xét nghiệm đánh giá chức năng oxy hóa bạch cầu được coi là công cụ sàng lọc có giá trị trong chẩn đoán u hạt mạn tính.^{3,4} Hai phương pháp đánh giá chức năng oxy hóa đang được áp dụng trên thế giới là: phát quang hóa học (nitroblue tetrazolium test-NBT) và định lượng Dihydrorhodamine (DHR) bằng máy đếm tế bào

dòng chảy.^{3,4} DHR có độ nhạy cao, tiết kiệm thời gian và là phương pháp định lượng, trong khi đó NBT dễ thực hiện, rẻ tiền và có hiệu quả tốt ở những cơ sở không có điều kiện thực hiện DHR.³ Tuy nhiên, xét nghiệm này có thể cho kết quả dương tính giả ở những bệnh nhân điều trị bằng metamizole, mesalazine và paracetamol/acetaminophen.³ Hai bệnh nhân của chúng tôi đều có chức năng oxy hóa thực bào giảm rất nặng, tuy nhiên sau ghép tế bào gốc, chức năng oxy hóa cải thiện rõ rệt và đạt tương đương với người hiến tủy.

Phác đồ điều trị bệnh CGD bao gồm sử dụng thuốc kháng sinh và kháng nấm dự phòng, đồng thời chẩn đoán và điều trị sớm các bệnh lý nhiễm trùng.^{4,6-8,10,11} Thuốc dự phòng cho trẻ CGD bao gồm trimethoprim-sulfamethoxazole (liều trimethoprim: 5 mg/kg/ngày), itraconazole (5 mg/kg/ngày).⁴ Việc sử dụng interferon gamma dự phòng cho bệnh nhân CGD còn đang tranh cãi.⁴ Một số nghiên cứu cho thấy phác đồ kết hợp corticosteroid và kháng sinh có hiệu quả trong điều trị các trường hợp tự viêm, tự miễn hoặc điều trị u hạt.⁴ Với những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tuổi thọ của bệnh nhân CGD có thể vượt qua 30 - 40 tuổi.^{8,9} Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân mắc CGD thường xuyên mắc các bệnh nhiễm trùng tái phát và/hoặc dai dẳng cũng như bệnh tự viêm phụ thuộc steroid, ảnh hưởng đến quá trình tăng trưởng, phát triển và làm giảm chất lượng cuộc sống trầm trọng.^{8,9} Ngược lại, ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp điều trị có thể chữa khỏi bệnh CGD.^{6,7} Các báo cáo trong 10 năm vừa qua cho thấy tỷ lệ thành công của các ca ghép tế bào gốc cho bệnh CGD là 83 - 96%.^{11,12} Nghiên cứu tại Thụy Điển cho thấy tỷ lệ sống của bệnh nhân CGD là 93%.⁹ Một nghiên cứu khác trên 77 người lớn và 635 trẻ em dưới 18 tuổi mắc CGD cho thấy tỷ lệ sống sau ghép là 85,7%, tăng cao ở những trường hợp ghép từ anh chị em phù hợp

HLA hoàn toàn (89,4%).⁷ Các báo cáo cho thấy tỷ lệ thành công tăng ở những bệnh nhân CGD được ghép tế bào gốc trước 14 tuổi.^{4,6-8} Do đó, những trẻ CGD có người hiến tế bào gốc phù hợp HLA 9/10 trở lên nên được cân nhắc ghép tế bào gốc sớm, trước khi có các biến chứng do nhiễm trùng hay bệnh tự viêm, tự miễn. Hai bệnh nhân của chúng tôi đều được ghép từ chị ruột phù hợp HLA hoàn toàn và ghép tế bào gốc trước 5 tuổi. Kết quả theo dõi cho thấy cả hai bệnh nhân đều ổn định, bệnh nhân không còn các biểu hiện nhiễm trùng hay tự viêm sau ghép. Ở những bệnh nhân không có người hiến tủy phù hợp HLA hoàn toàn, việc ghép tế bào gốc nửa thuận hợp HLA có thể cân nhắc với các phác đồ điều kiện hóa tủy và phác đồ dự phòng ghép chống chủ phù hợp.¹³ Một phương pháp điều trị khác là liệu pháp sửa chữa gen cho các bệnh nhân CGD liên kết NST X, tuy nhiên còn chưa phổ biến và hiện còn đang trong giai đoạn thử nghiệm nghiên cứu.^{1,4}

IV. KẾT LUẬN

U hạt mạn tính là bệnh lý rối loạn miễn dịch tiên phát do giảm một phần hay hoàn toàn chức năng oxy hóa của các tế bào thực bào. Cần nghĩ tới u hạt mạn tính ở những trẻ có tiền sử nhiễm trùng sớm, nhiễm trùng nặng dai dẳng và/ hoặc nhiễm nấm ở phổi, gan, hạch. Ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp điều trị có thể chữa khỏi CGD, với tỷ lệ thành công cao và ít biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Staudacher O, von Bernuth H. Clinical presentation, diagnosis, and treatment of chronic granulomatous disease. *Front Pediatr*. 2024;12:1384550. Published 2024 Jun 28. doi:10.3389/fped.2024.1384550.
2. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*.

2021;61(2):101-113. doi:10.1007/s12016-020-08800-x.

3. Anjani G, Vignesh P, Joshi V, et al. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Genes Dis.* 2019;7(1):84-92. Published 2019 Jul 27. doi:10.1016/j.gendis.2019.07.010.

4. Gennery AR. Progress in treating chronic granulomatous disease. *Br J Haematol.* 2021;192(2):251-264. doi:10.1111/bjh.16939.

5. Cán Thị Bích Ngọc, Vũ Chí Dũng. Giải trình tự toàn bộ vùng gen biểu hiện phát hiện đột biến gen CYBB gây u hạt mạn tính. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 2021, 138, 2 (tháng 5 2021), 19-27. DOI:<https://doi.org/10.52852/tcncyh.v138i2.64>

6. Lum SH, Flood T, Hambleton S, et al. Two decades of excellent transplant survival for chronic granulomatous disease: a supraregional immunology transplant center report. *Blood.* 2019;133(23):2546-2549. doi:10.1182/blood.2019000021.

7. Chiesa R, Wang J, Blok HJ, et al. Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults. *Blood.* 2020;136(10):1201-1211. doi:10.1182/blood.2020005590.

8. Dedieu C, Albert MH, Mahlaoui N, et al. Outcome of chronic granulomatous disease - Conventional treatment vs stem cell transplantation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(3):576-585. doi:10.1111/pai.13402.

9. Åhlin A, Fugeläng J, de Boer M, et al.

Chronic granulomatous disease-haematopoietic stem cell transplantation versus conventional treatment. *Acta Paediatr.* 2013;102(11):1087-1094. doi:10.1111/apa.12384.

10. Nguyen-Thanh B, Nguyen-Ngoc-Quynh L, Dang-Thi H, et al. The first successful bone marrow transplantation in Vietnam for a young Vietnamese boy with chronic granulomatous disease: a case report. *Front Immunol.* 2023;14:1134852. Published 2023 Apr 20. doi:10.3389/fimmu.2023.1134852.

11. Yonkof JR, Gupta A, Fu P, et al. Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Chronic Granulomatous Disease (CGD): a Report of the United States Immunodeficiency Network. *J Clin Immunol.* 2019;39(4):448-458. doi:10.1007/s10875-019-00635-2.

12. Güngör T, Teira P, Slatter M, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet.* 2014;383(9915):436-448. doi:10.1016/S0140-6736(13)62069-3.

13. Scheiermann J, Künkele A, von Stackelberg A, et al. Case report: HLA-haploidentical HSCT rescued with donor lymphocytes infusions in a patient with X-linked chronic granulomatous disease. *Front Immunol.* 2023;14:1042650. Published 2023 Feb 16. doi:10.3389/fimmu.2023.1042650

Summary

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN TREATING PATIENTS WITH CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE AT THE NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Chronic Granulomatous Disease (CGD) is an inborn error immunity, characterized by recurrent infections with bacteria and fungi, which can be fatal due to impaired phagocytic function of the innate immune system cells. Without hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), patients with CGD have recurrent life-threatening infections and may develop inflammatory diseases, autoimmune diseases and granulomas. We describe two Vietnamese children presented with many recurrent, difficult to treat lungs, gastrointestinal and cutaneous infections since infancy. Dihydrorhodamine (DHR) test showed absent oxidative burst activity by the patient's neutrophils, and genetic testing revealed mutations are associated with CGD. The patients were successfully treated with HSCT from full-matched sibling donors. It is important to consider CGD for any patients presented with severe infection from infancy. HSCT should be considered as standard of care and should be considered early after diagnosis.

Keywords: Inborn error immunity, chronic granulomatous disease, hematopoietic stem cell transplantation, CYBA, CYBB.