

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ ANTITHYMOCYTE GLOBULIN KẾT HỢP CYCLOSPORIN A TRÊN BỆNH NHỊ SUY TỬY XƯƠNG

Nguyễn Thị Hương Mai✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Suy tủy xương là bệnh hay gặp trong các bệnh lý về máu của trẻ em, vấn đề điều trị còn gặp nhiều khó khăn, tiên lượng bệnh thường xấu. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị suy tủy xương với phác đồ phối hợp Antithymocyte và Cyclosporin A ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Phương pháp nghiên cứu mô tả có so sánh trước sau để đánh giá kết quả điều trị trên 37 bệnh nhi được chẩn đoán suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân với phân loại mức độ rất nặng/nặng hoặc không nặng phụ thuộc truyền máu. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung là 70,3% (hoàn toàn 43,3%, một phần 27%). Thời gian từ khi được chẩn đoán đến điều trị và thời gian dùng Cyclosporin A trước khi giảm liều là những yếu tố liên quan với đáp ứng điều trị. Thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không biến cố sau 10 năm lần lượt là 66,6% và 69,4%. Tỷ lệ tái phát 15,6% trên những bệnh nhi có đáp ứng, 2,7% bệnh nhi tiến triển thành rối loạn sinh tủy, 10% bệnh nhi được theo dõi xét nghiệm CD55, CD59 có biểu hiện tiến triển đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm. Phác đồ ức chế miễn dịch Antithymocyte kết hợp Cyclosporin A là phương pháp có hiệu quả điều trị suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân không có điều kiện ghép tế bào gốc.

Từ khóa: Suy tủy xương, trẻ em, Antithymocyte globulin, Cyclosporin A.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy xương (STX) là tình trạng bệnh lý về số lượng tế bào gốc dẫn đến tủy xương mất khả năng sinh máu, giảm ba dòng máu ngoại vi và bệnh nhân phụ thuộc vào truyền các chế phẩm máu. Chẩn đoán STX cần ít nhất 2/3 tiêu chuẩn sau: hemoglobin < 100 g/l, tiểu cầu < 50 G/l, số lượng bạch cầu trung tính < 1,5 G/l. Tủy đồ biểu hiện giảm sản tủy (giảm cả ba dòng bạch cầu hạt, hồng cầu, mẫu tiểu cầu) kèm theo không có sự thâm nhiễm bất thường cũng như không tăng hồng cầu lưới.^{1,2} Cơ chế bệnh sinh của STX chưa rõ nguyên nhân còn nhiều tranh cãi, nhưng đa số các nghiên cứu cho rằng đây là bệnh tự miễn dịch.³ Dựa trên giả thuyết này, hai phương pháp điều trị bệnh STX chưa rõ nguyên nhân được sử

dụng nhiều nhất hiện nay là thuốc ức chế miễn dịch và ghép tế bào gốc đồng loại. Ghép tế bào gốc với người cho cùng huyết thống là lựa chọn hàng đầu điều trị, tuy nhiên đối với bệnh nhi không có người cho phù hợp thì liệu pháp ức chế miễn dịch cũng là một lựa chọn hiệu quả. Điều trị ức chế miễn dịch bằng Antithymocyte globulin (ATG) và Cyclosporin A (CSA) có tác dụng bảo tồn các tế bào máu với tỷ lệ đáp ứng từ 60 - 75%, tỉ lệ sống thêm kéo dài trên 5 năm là 80 - 90%.^{4,5} Tuy nhiên, theo dõi sau điều trị ức chế miễn dịch, bệnh vẫn có nguy cơ cao tái phát và tiến triển thành các bệnh lý huyết học khác như đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm (Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria-PNH), rối loạn sinh tủy (Myelodysplastic Syndrome-MDS) hay bạch cầu cấp thể tủy (Acute myelogenous leukaemia-AML).⁶ Từ năm 2007, Bệnh viện Nhi Trung ương đã bắt đầu tiến hành điều trị cho các bệnh nhi STX bằng phương pháp ức chế miễn dịch sử dụng ATG ngựa và CSA. Để thu

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hương Mai

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: huongmai@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 27/09/2021

Ngày được chấp nhận: 24/10/2021

được những kinh nghiệm thực hành lâm sàng về phương pháp điều trị này trong thời gian hơn 10 năm qua, chúng tôi tiến hành đề tài: “Đánh giá hiệu quả điều trị STX chưa rõ nguyên nhân bằng ATG phối hợp với CSA tại Bệnh viện Nhi Trung ương”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 37 bệnh nhi STX chưa rõ nguyên nhân (24 trẻ hồi cứu từ 1/2008 - 12/2013 và 13 trẻ tiến cứu từ 1/2014 - 8/2018, tiếp tục theo dõi điều trị đến hết 2/2019) được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung ương với đặc điểm:

- Phân loại mức độ STX rất nặng, nặng, không nặng phụ thuộc truyền máu.

- Không có người cho phù hợp HLA cùng huyết thống hoặc gia đình không có đủ điều kiện kinh tế để thực hiện ghép tế bào gốc. Gia đình đồng ý tham gia điều trị đầy đủ theo phác đồ ức chế miễn dịch gồm ATG kết hợp CSA.

- Loại trừ những bệnh nhi STX rất nặng, nặng, không nặng phụ thuộc truyền máu nhưng có tình trạng nhiễm trùng nặng hoặc xuất huyết nặng đe dọa tử vong.

2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả có so sánh trước sau để đánh giá kết quả điều trị bệnh.

Phân loại mức độ bệnh:

Phân loại mức độ bệnh theo tiêu chuẩn Camitta (1976) và Bacigalupo (1988) như sau^{2,4}:

- Suy tủy nặng: mật độ tế bào tủy xương giảm < 30% và có 2/3 trong các tiêu chuẩn sau của huyết đồ: bạch cầu trung tính < 0,5 G/l, tiểu cầu < 20 G/l, hồng cầu lưới < 20 G/l.

- Suy tủy rất nặng: như suy tủy nặng nhưng bạch cầu trung tính < 0,2 G/l.

- Suy tủy không nặng: không đủ tiêu chuẩn suy tủy nặng hoặc rất nặng trên.

Phác đồ điều trị đặc hiệu^{2,4}:

(1) ATG ngựa (Thymogam của hãng Brahat

Serum and Vaccines Limited-Ấn Độ) 40 mg/kg/ngày truyền tĩnh mạch 8-12 giờ/ngày trong 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 72 giờ kiểm tra nồng độ CSA huyết thanh, sau đó kiểm tra mỗi tuần trong tháng đầu, tiếp tục kiểm tra mỗi 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 (tiến 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, còn 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) và 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 1h. Sau đó tiếp tục cho prednisolon uống giảm liều dần từ ngày 6 - 14 rồi ngừng.

(4) G-CSF 5 µg/kg/ngày khi bạch cầu trung tính < 0,5 G/l, cho trong 3 ngày nếu bạch cầu trung tính tăng > 0,5 G/l thì ngừng, nếu không thì dùng không quá 1 tuần.

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

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị²:

+ Không đáp ứng: tình trạng bệnh không thay đổi hoặc tiến triển nặng hơn.

+ Đáp ứng hoàn toàn: hemoglobin về bình thường với tuổi, bạch cầu trung tính > 1,5 G/l, tiểu cầu > 150 G/l.

+ Đáp ứng một phần: bệnh nhi không còn phụ thuộc truyền máu nhưng không đủ các tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn kể trên.

+ Tái phát: nếu các chỉ số huyết đồ của bệnh nhi giảm trở lại và bệnh nhi phải truyền máu sau khi phụ thuộc truyền máu ít nhất 3 tháng.

Phân tích và xử lý số liệu

Phân tích bằng phần mềm STATA 14. Các phương pháp thống kê sử dụng bao gồm: mô tả (trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị...), phép kiểm χ^2 so sánh kết quả giữa các nhóm, so sánh trước sau điều trị bằng phép kiểm t, phân tích đơn biến tìm yếu tố liên quan, ước lượng Kaplan Meier để phân tích xác suất sống theo thời gian.

3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả điều trị

Kết quả đáp ứng, tử vong, tái phát, chuyển thể bệnh:

Bảng 1. Kết quả điều trị ATG phối hợp CSA cho bệnh nhi STX chưa rõ nguyên nhân

Kết quả n (%)	Mức độ bệnh			p	Toàn bộ (n = 37)	
	Rất nặng (n = 14)	Nặng (n = 19)	Không nặng (n = 4)			
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)
	Tổng	14 (100)	19 (100)	4 (100)		37 (100)
Tử vong	7 (50)	2 (10,5)	0 (0)	< 0,05	9 (24,3)	
Tái phát ^(A)			4 (15,4)			
Đáp ứng sau điều trị lại CSA ^(#)			2 (50)			
Chuyển đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm ^(*)			1 (10)			
Tiến triển rối loạn sinh tủy			1 (2,7)			

^(A): n = 26

^(#): n = 4

^(*): n = 10

Tỉ lệ đáp ứng chung là 70,3% (hoàn toàn 43,3%, một phần 27%). Tỉ lệ tử vong là 24,3; tỉ lệ tái phát

và chăm sóc bệnh nhi STX. Gia đình bệnh nhi chấp nhận đồng ý điều trị theo phác đồ ATG kết hợp CSA. Phác đồ điều trị đã được thống nhất trên thế giới và 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.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhi nghiên cứu

Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu là 37 bệnh nhi STX chưa rõ nguyên nhân như sau: tuổi trung vị là 7,6 tuổi (min: 1,25 tuổi - max: 15 tuổi). Giới: nam/nữ 1,47. Mức độ nặng: 19 trẻ suy tủy nặng (51,4%), 14 trẻ rất nặng (37,8%) và 4 trẻ không nặng phụ thuộc truyền máu (10,8%). Thời gian từ khi chẩn đoán đến điều trị trung vị là 2 tháng.

2. Kết quả điều trị và các yếu tố liên quan

15,4%, tuy nhiên có 2 trường hợp lại có đáp ứng khi dùng lại CSA. Tỷ lệ chuyển đổi huyết sắc tố niệu kích phát ban đêm 10% và tiến triển rối loạn sinh tủy 2,7%.

Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng, tái phát:

Bảng 2. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị ATG kết hợp CSA

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

(*) n = 18

Phân tích đơn biến tìm sự liên quan của một số yếu tố đến đáp ứng, nhận thấy có 2 yếu tố liên

quan có ý nghĩa làm tăng tỷ lệ đáp ứng là:

+ 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).

+ 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 ≤ 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).

Tương tự, nghiên cứu cũng phân tích đơn biến tìm sự liên quan của một số yếu tố với tỷ lệ tái phát nhưng chúng tôi chưa tìm được yếu tố liên quan với tái phát một cách có ý nghĩa.

Tỷ lệ đáp ứng điều trị theo thời gian:

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng điều trị theo thời gian

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

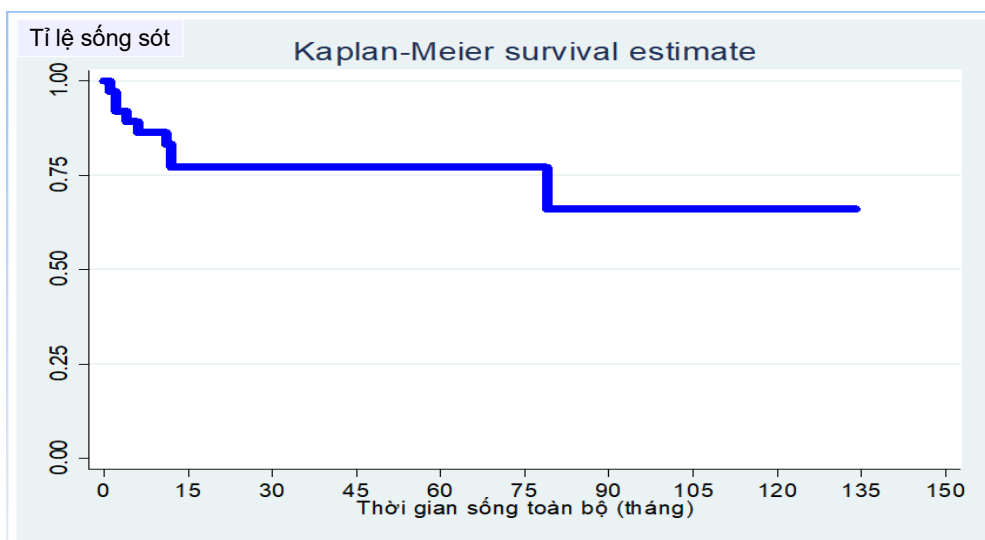
Tỷ lệ đáp ứng chung cho toàn bộ thời gian theo dõi là 70,3%, tỷ lệ đáp ứng chung và đáp ứng hoàn toàn tăng dần theo thời gian rõ rệt.

Thời điểm xuất hiện đáp ứng sau điều trị ATG kết hợp CSA: Trong số 26 bệnh nhi đáp ứng điều trị, có 38,4% trường hợp đáp ứng xuất hiện sớm ở thời điểm tháng thứ 2. Có 46,2% bắt đầu xuất hiện đáp ứng ở tháng thứ 3 - 6. Chỉ có 15,4% bắt đầu xuất hiện đáp ứng muộn từ tháng thứ 7 điều trị, trong đó trường hợp đáp ứng muộn nhất là ở thời điểm tháng thứ 12.

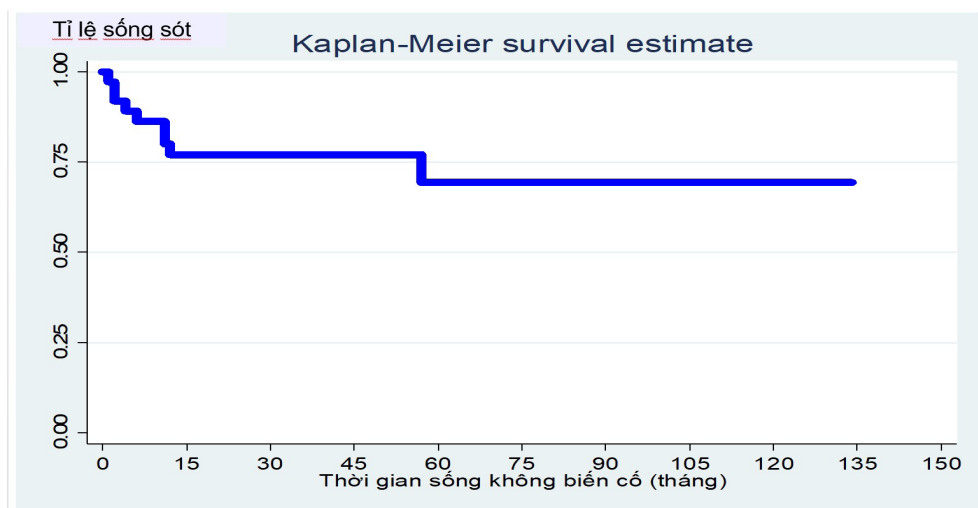
Phân tích thời gian sống của bệnh nhi sau điều trị:

Ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) theo Kaplan Meier 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%.

Ước lượng thời gian sống không biến cố (EFS) theo Kaplan Meier 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 1. Ước lượng thời gian sống toàn bộ (OS) của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phổi hợp CSA theo thời gian



Biểu đồ 2. Ước lượng thời gian sống không biến cố (EFS) theo thời gian của bệnh nhi suy tủy điều trị ATG phổi hợp CSA

3. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị ATG kết hợp CSA

Các tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế miễn dịch bao gồm ATG và CSA biểu hiện khá đa dạng và xuất hiện theo thời gian, sớm trong tháng đầu điều trị hay muộn hơn vào giai đoạn sau.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhi nghiên cứu

Trong thời gian hơn 10 năm từ 1/2008 đến 8/2018, chúng tôi tổng kết được 37 bệnh nhi STX không rõ nguyên nhân được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung

Bảng 4. Các tác dụng không mong muốn của điều trị ATG kết hợp CSA

	Đặc điểm	n = 37	%
Tác dụng sớm	Đau bụng	17	45,9
	Sốt cao	16	43,2
	Cao huyết áp	15	40,5
	Mẩn 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
Tác dụng muộn	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

ương với thời gian theo dõi sau điều trị ATG là $50,16 \pm 35,23$ tháng (2 - 116 tháng). Các đặc điểm của bệnh nhi trong nhóm nghiên cứu khi so sánh với một số tác giả khác như Yoshida N (n = 312), Trần Ngọc Kim Anh (n = 34), chúng tôi có nhận xét sau: Tuổi chẩn đoán STX trong nghiên cứu của chúng tôi (trung vị 7,6 tuổi) thấp hơn so với các nghiên cứu nước ngoài, nhưng tương tự nghiên cứu tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh (6,5 tuổi).^{7,8} Trong nghiên cứu, số bệnh nhi nam nhiều hơn nữ (nam/nữ = 1,47), tương tự như nghiên cứu của các tác giả trên. Bệnh nhi được phân loại STX nặng và rất nặng đều chiếm chủ yếu trong

nhóm nghiên cứu. Bệnh nhi trong nghiên cứu đều có các chỉ số huyết học rất thấp, do đó đều phụ thuộc truyền các chế phẩm máu và dễ bị mắc nhiễm trùng nặng. Thời gian từ khi chẩn đoán đến điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi có trung vị là 2 tháng, như vậy còn là khá muộn. Khoảng thời gian từ khi chẩn đoán đến điều trị cũng được coi là một trong các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị STX.⁶

Kết quả đáp ứng, tái phát và chuyển biến bệnh

Tỷ lệ đáp ứng chung trong nghiên cứu là

70,3% là tương tự các nghiên cứu nước ngoài khác trên người lớn và ở trẻ em là khoảng 60 - 75%, nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Trần Ngọc Kim Anh tại Việt Nam chỉ là 47,6%.^{5,7,9,10} Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi là 43,3%, cũng cao hơn so với nghiên cứu của Trần Ngọc Kim Anh là 37,3%.⁸ Chúng tôi cũng thấy tỉ lệ đáp ứng sau điều trị tăng dần theo thời gian, nhất là với đáp ứng hoàn toàn. Trong nghiên cứu có 38,4% số bệnh nhi có đáp ứng bắt đầu xuất hiện ở tháng thứ 2 và không có trường hợp nào xuất hiện đáp ứng sau 12 tháng, phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy đáp ứng điều trị thường đạt muộn trong vòng 3 - 6 tháng sau điều trị.² Trong nghiên cứu có 4 bệnh nhi tái phát, tỉ lệ tái phát là 15,4%, tương đương với nghiên cứu của Kamio T là 15,9%, nhưng thấp hơn của Võ Thị Kim Hoa.^{10,11} Tuy nhiên, có 2/4 trường hợp tái phát này lại có đáp ứng lại sau khi dùng lại CSA và giảm liều từ từ nên vẫn duy trì đáp ứng kéo dài. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 trong 10 trường hợp (10%) được theo dõi xét nghiệm dòng chảy tế bào thấy ở thời điểm tháng thứ 32 sau điều trị có kết quả chuyển thể máu huyết sắc tố niệu kịch phát không triệu chứng với thiếu hụt 12% CD55 bạch cầu, thiếu hụt 11,4% CD59 bạch cầu, nhưng CD55 và CD59 của hồng cầu không thiếu hụt. Ngoài ra, có một trường hợp chuyển thành rối loạn sinh tủy (2,7%), chưa gặp trường hợp nào chuyển biến thể bệnh thành bạch cầu cấp thể tủy. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tỉ lệ đáp ứng và tái phát, nhận thấy có 2 yếu tố làm tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) là: thời gian từ lúc chẩn đoán đến điều trị và thời gian điều trị CSA trước khi giảm liều/ngừng. Điều này cũng đã được chứng minh ở một vài nghiên cứu trước.⁶ Từ đó, có thể đưa ra một số khuyến cáo cho 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 là STX chưa rõ nguyên nhân. Liều CSA khởi đầu là 6 mg/kg/ngày, sau 72h định lượng nồng độ thuốc, sau đó định lượng nồng độ thuốc hàng tuần trong tháng đầu, rồi định lượng 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 - 12 tháng ngay cả khi bệnh nhi có đáp ứng sớm hơn. Bệnh nhi không đáp ứng thì dùng CSA sau 12 tháng điều trị, còn những bệnh nhi có đáp ứng thì bắt đầu giảm liều sau 6 - 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 ít nhất là 18 tháng.

Tỉ lệ tử vong, phân tích thời gian sống

Tỉ lệ tử vong chung của nghiên cứu chúng tôi là 24,3% (9/37 trường hợp), tương tự như nghiên cứu của Võ Thị Kim Hoa với tỉ lệ tử vong là 23% (12/52 trường hợp).¹¹ Nhận thấy các trường hợp tử vong đều là bệnh nhi suy tủy nặng hoặc rất nặng và mức độ bệnh càng nặng thì tỉ lệ tử vong càng cao có ý nghĩa ($p < 0,05$). Sau thời gian khoảng 10 năm, ước lượng thời gian sống toàn bộ là 66,6% (ở thời điểm theo dõi tháng thứ 79 - 134), thời gian sống không biến cố là 69,4% (thời điểm tháng thứ 60 - 134). Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số tác giả nước ngoài khác có lẽ là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn ít chỉ 37 bệnh nhi chưa đủ đại diện cho nghiên cứu.^{5,10} Tuy nhiên, ở Việt Nam thời gian sống toàn bộ sau 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 77% cao hơn so với nghiên cứu của Trần Ngọc Kim Anh và tương tự với nghiên cứu của Võ Thị Kim Hoa.^{8, 11}

Tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị

Các tác dụng không mong muốn của phác

đồ ức chế miễn dịch ATG và CSA biểu hiện khá đa dạng và xuất hiện theo thời gian sớm hay muộn. Khi truyền ATG, một số phản ứng dị ứng sớm thường gặp là sốt cao 43,2%, mẫn ngứa 32,4%, rét run 24,3%. Các phản ứng này có thể được kiểm soát bằng truyền ATG tĩnh mạch chậm đồng thời sử dụng thuốc kháng histamin, corticoid trong quá trình truyền ATG, chủ yếu xảy ra vào ngày đầu tiên, các ngày sau phản ứng giảm dần và chỉ còn ở mức độ nhẹ. Một số triệu chứng khác như hạ nhiệt độ vớ mồ hôi (13,5%) trong những ngày truyền ATG, khó chịu búrt rút (13,5%), buồn ngủ (21,6%) là một trong những tác dụng phụ của kháng histamin. Triệu chứng sốt xuất hiện lại ở ngày thứ 7 - 14 sau ATG kèm theo phát ban da, đau cơ khớp là biểu hiện của bệnh huyết thanh xảy ra ở 3 trường hợp (8,1%). Ngoài ra, những tác dụng không mong muốn gặp ở giai đoạn sớm: 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 tổn thương thận cấp (5,4%). Việc sử dụng CSA kéo dài trong phác đồ điều trị cũng gặp khá nhiều tác dụng không mong muốn xuất hiện muộn hơn. 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%). Đáng lưu ý cần phải điều chỉnh giảm liều hoặc đòi hỏi tạm ngừng thuốc khi có tác dụng không mong muốn là tăng creatine và suy thận của CSA.

V. KẾT LUẬN

Đánh giá hiệu quả điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch ATG kết hợp CSA trên bệnh nhi STX, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng chung là 70,3%, ước lượng thời gian sống toàn bộ là 66,6%, ước lượng thời gian sống không biến cố 69,4%, tác dụng không mong muốn thường gặp nhưng đều có thể kiểm soát được. Như vậy, phác đồ phối hợp ATG với CSA là phương

pháp điều trị có hiệu quả ở bệnh nhi STX chưa rõ nguyên nhân mà không có điều kiện ghép tế bào gốc đồng loại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cuglievan B, De Pombo A, De Angulo G. Aplastic anemia: the correct nomenclature matters. *Haematol.* 2016;101:e391.
2. Samarasinghe S, Webb D K H. How I manage aplastic anaemia in children. *Br J Haematol.* 2012;157:26-40.
3. Young N S, Calado R T, Scheinberg P. Current concepts in pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108(15):2509-2519.
4. Samarasinghe S, Veys P, Vora A. Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2018; 180:201-205.
5. Alashkar F, Oelmüller M, Herich-Terhürne D, et al. Immunosuppressive therapy in adult patients with acquired aplastic anemia: A single-center experience over the past 15 years. *Eur J Haematol.* 2019;103(1). doi: 10.1111/ejh.13235.
6. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147:43-70.
7. Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematol.* 2011;96(5):771-774.
8. Trần Ngọc Kim Anh, Huỳnh Nghĩa. 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.* 2014;423:591-598.
9. Amalnath D S. Response to Horse ATG (Thymogam, Bharat Serums and Vaccine, India) and Cyclosporine in Aplastic Anemia: A Single Centre, Retrospective Study of 60 Patients from Southern India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2019;36(12). doi: 10.1007/s12

288-019-01137-2.

10. Kamio T, Ito E, Ohara A, et al. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematol.* 2011;96(5):814-819.

11. Võ Thị Kim Hoa. 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; 2012. Bộ Y tế - Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

Summary

EFFICACY OF ANTITHYMOCYTE GLOBULIN AND CYCLOSPORINE REGIMEN FOR APLASTIC ANAEMIA IN CHILDREN

Aplastic anaemia is one of the most common blood diseases in children with challenging management and poor prognosis. This study aimed to evaluate the efficacies of immunosuppressive therapy using Antithymocyte globulin and Cyclosporine for childhood aplastic anaemia. From January 2008 to January 2018, 37 children with aplastic anaemia were treated at the Pediatric Hematology department of the National Children's Hospital. After 10-years and treatment and follow-up, the overall effectiveness rate is 70.3% (complete effectiveness rate: 43.3%; partial effectiveness rate: 27%). Effective result from immunosuppressive therapy was associated with the length of time between diagnosis and treatment and the time of Cyclosporine treatment before dose reduction. The 10-years overall survival and event-free survival are 66.6% and 69.4%, respectively. Recurrence of aplastic anaemia occurred in 15.6% of the children, 2.7% of children progressed to myelodysplasia, and 10% who were monitored for CD55 and CD59 testing developed paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. In conclusion, immunosuppressive therapy that include Antithymocyte immunosuppressive regimen combined with Cyclosporin A can be a good alternative for aplastic anaemia in children who lack a compatible stem cell donor.

Keywords: Aplastic anaemia, children, Antithymocyte globulin, Cyclosporine.