

# MỘT SỐ CHỈ SỐ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN U HẠT MẠN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thanh Bình<sup>1,2,✉</sup>, Trần Thị Thúy Hạnh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

*Giảm chức năng oxy hóa của bạch cầu trung tính (BCTT) là bệnh lý suy giảm miễn dịch bẩm sinh hiếm gặp dẫn đến bệnh u hạt mạn tính trên lâm sàng. Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 13 bệnh nhân u hạt mạn tính tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 6 năm 2020 đến tháng 10 năm 2021 nhằm nhận xét một số chỉ số cận lâm sàng trên nhóm bệnh nhân này. Kết quả cho thấy trung vị chỉ số Stimulated Index (SI) của xét nghiệm DHR ở nhóm bệnh nhân là 1,6. Tất cả các bệnh nhân đều có số lượng và tỷ lệ BCTT tăng. Tăng cả số lượng và tỷ lệ các tế bào lympho và dưới nhóm. Đa số bệnh nhân có thiếu máu hồng cầu nhỏ với MCV thấp và số lượng hồng cầu bình thường. Các kháng thể dịch thể trong máu bình thường hoặc tăng trong đó chủ yếu tăng IgG.*

**Từ khóa:** Bệnh u hạt mạn tính, Xét nghiệm Dihydrorhodamine (DHR), Chức năng oxy hóa bạch cầu, Bệnh viện Nhi Trung ương.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U hạt mạn tính là một bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh hiếm gặp, tỷ lệ mắc ước tính khoảng 1/200000 trẻ sinh sống.<sup>1</sup> Bệnh nhân thường xuất hiện các triệu chứng nhiễm trùng nặng, tái diễn, biểu hiện ở nhiều cơ quan trong những năm đầu đời như viêm hạch bạch huyết, viêm phổi, áp xe phổi, áp xe gan, nhiễm trùng huyết, các u hạt do tăng tình trạng đáp ứng viêm ở da, đường tiêu hóa, dẫn đến tỷ lệ tử vong cao.<sup>2</sup> Bệnh do đột biến một trong các cấu phần của enzym NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) oxidase bên trong các phagolysosom của BCTT dẫn tới không tạo ra được các thể oxy hoạt động, ảnh hưởng đến khả năng tiêu diệt vi khuẩn.<sup>2</sup>

Đã có một số nghiên cứu trên thế giới về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong bệnh u hạt mạn tính. Các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy hầu hết các trường hợp bệnh u hạt mạn tính có số lượng bạch cầu trung tính

ở máu ngoại vi tăng cao, số lượng bạch cầu lympho và dưới nhóm trong giới hạn bình thường.<sup>3</sup> Các nghiên cứu cũng chỉ ra nồng độ kháng thể trong máu không giảm, thường có tăng nồng độ IgG, các kháng thể khác như IgA và IgM trong ngưỡng bình thường.<sup>4</sup>

Tại Việt Nam, mới chỉ có một số nghiên cứu mô tả ca bệnh và đặc điểm gen học về u hạt mạn tính.<sup>5</sup> Chưa có nghiên cứu nào mô tả đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh này, đặc biệt là ở trẻ em.

Gần đây, tại Bệnh viện Nhi Trung ương đã phát triển các kỹ thuật xét nghiệm và đã có một số bệnh nhân u hạt mạn tính được chẩn đoán, điều trị. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả một số chỉ số cận lâm sàng bệnh u hạt mạn tính ở trẻ em.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Các bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 8/2019 - 10/2021, đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:**

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Bình

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhbinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 24/02/2022

Ngày được chấp nhận: 14/03/2022

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh u hạt mạn tính dựa vào:

+ Triệu chứng lâm sàng nghi ngờ bệnh u hạt mạn tính.

+ Xét nghiệm DHR có chỉ số SI  $\leq 10$ .<sup>6</sup>

+ Các bệnh nhân có chỉ số SI  $< 10$  được tiến hành xét nghiệm giải trình tự gen để xác định đột biến gây bệnh.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có kèm thiếu hụt enzyme G6PD, MPO nặng.  
- Tiền sử dùng thuốc acetaminophen trong vòng 24 giờ.

- Có thêm các bệnh lý huyết học, miễn dịch khác.

- Bệnh nhân không được làm đầy đủ các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết.

## 2. Phương pháp

### **Thiết kế nghiên cứu, chọn mẫu**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

### **Các chỉ số nghiên cứu**

- Thông tin chung của bệnh nhân.
- Kết quả xét nghiệm DHR test (chỉ số SI)
- Số lượng hồng cầu, các chỉ số về đặc điểm hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố.
- Số lượng bạch cầu, tỷ lệ các loại bạch cầu.
- Số lượng và % các tế bào lympho T và dưới nhóm, tế bào lympho B và tế bào NK.
- Số lượng tiểu cầu.
- Nồng độ các loại kháng thể trong huyết tương.

## 3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel. Các chỉ số được so sánh với giá trị tham chiếu để xác định mức độ tăng, giảm.

## 4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc đảm

bảo đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học và đã được thông qua Hội đồng Y đức - Bệnh viện Nhi Trung ương số 273/BVNTW - VNCSKTE ngày 4/2/2021.

## III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu được tiến hành trên 13 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bao gồm 11 nam và 2 nữ. Tuổi được chẩn đoán bệnh u hạt mạn tính lần đầu dưới 1 tuổi có 8 bệnh nhân, từ 1 đến 10 tuổi có 4 bệnh nhân và trên 10 tuổi có 1 bệnh nhân.

### 1. Kết quả xét nghiệm chức năng oxy hóa bạch cầu trung tính

**Bảng 1. Kết quả xét nghiệm DHR test**

Bệnh nhân	Chỉ số SI
CGD_01	1,5
CGD_02	3,4
CGD_03	1,5
CGD_04	1,6
CGD_05	1,2
CGD_06	1,3
CGD_07	1,4
CGD_08	1,6
CGD_09	2,0
CGD_10	3,8
CGD_11	1,5
CGD_12	3,5
CGD_13	1,6
Trung vị (IQR)	1,6 (1,45 - 2,7)

Chỉ số kích thích (SI) xét nghiệm DHR của nhóm bệnh nhân có trung vị là 1,6 (1,45 - 2,7).

## 2. Đặc điểm dòng bạch cầu

**Bảng 2. Số lượng các loại bạch cầu và dưới nhóm**

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$	Tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện bất thường	
			Tăng (n, %)	Giảm (n, %)
Số lượng bạch cầu chung	G/L	24,8 ± 8,5	13/13 (100%)	0/13 (0%)
Số lượng BCTT 3 - 24 tháng tuổi Trên 24 tháng tuổi	G/L	15,7 ± 7,9 13,4 ± 8,0	12/13 (92%)	0/13 (0%)
Số lượng bạch cầu lympho 3 - 24 tháng tuổi Trên 24 tháng tuổi	G/L	8,2 ± 2,9 4,7 ± 3,2	10/13 (77%)	1/13 (8%)
Số lượng tế bào lympho T (CD3+)	Tế bào/ $\mu$ l	4028,1 ± 1686,8	3/13 (23%)	1/13 (8%)
Số lượng tế bào lympho TCD4 (CD3+CD4+)	Tế bào/ $\mu$ l	2226,7 ± 1097,7	2/13 (15%)	1/13 (8%)
Số lượng tế bào lympho TCD8 (CD3+CD8+)	Tế bào/ $\mu$ l	1691,2 ± 842,9	6/13 (46%)	0/13 (0%)
Số lượng tế bào NK (CD56+)	Tế bào/ $\mu$ l	685,8 ± 488,7	5/13 (38%)	0/13 (0%)
Số lượng tế bào lympho B (CD19+)	Tế bào/ $\mu$ l	1430,8 ± 546,1	2/13 (15%)	0/13 (0%)

Tất cả các bệnh nhân đều tăng số lượng bạch cầu chung. Số lượng BCTT tăng ở 92% các trường hợp. Số lượng bạch cầu lympho cũng tăng cao ở 77% các trường hợp.

## 3. Đặc điểm dòng hồng cầu và tiểu cầu

**Bảng 3. Số lượng hồng cầu, huyết sắc tố và tiểu cầu**

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$	Tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện bất thường	
			Tăng (n, %)	Giảm (n, %)
Số lượng hồng cầu	T/L	3,95 ± 0,75	2/13 (15%)	3/13 (23%)
MCV	fl	94,8 ± 10,1	0/13 (0%)	13/13 (100%)

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$	Tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện bất thường	
			Tăng (n, %)	Giảm (n, %)
Hemoglobin	G/L	94,8 ± 10,1	0/13 (0%)	13/13 (100%)
Số lượng tiểu cầu	G/L	443,6 ± 200,4	5/13 (38%)	1/13 (8%)

100% các bệnh nhân có giảm nồng độ hemoglobin và MCV. Chỉ có 23% trường hợp có giảm số lượng hồng cầu.

#### 4. Đặc điểm các kháng thể trong máu

**Bảng 4. Nồng độ các kháng thể trong máu**

Chỉ số	Đơn vị	Trung vị (IQR)	Tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện bất thường	
			Tăng (n, %)	Giảm (n, %)
Nồng độ IgM	Gr/L	1,8 (1,3)	7/13 (54%)	0/13 (0%)
Nồng độ IgG	Gr/L	13,8 (6,22)	9/13 (69%)	0/13 (0%)
Nồng độ IgE	IU/mL	44,2 (241,7)	3/10 (30%)	0/13 (0%)

Nồng độ kháng thể IgM và IgG đều bình thường hoặc tăng, trong đó có 5 trường hợp tăng đồng thời cả hai loại kháng thể này. Nồng độ IgE huyết thanh chỉ tăng trong 3 trường hợp.

## IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, 13 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh u hạt mạn tính có độ tuổi từ 3 tháng đến 11 tuổi, trong đó nhóm dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (61%). Bệnh nhân chủ yếu là trẻ nam. Theo nghiên cứu của Winkelstein J.A và cộng sự (2000) trên 368 bệnh nhân u hạt mạn tính thấy độ tuổi mắc bệnh là dưới 1 tuổi (gần 40%) và 1 - 5 tuổi (gần 40%), trẻ nam mắc bệnh chiếm 86%.<sup>7</sup> Tác giả Shiyu Wang và cs (2019) đã xác định trung bình thời điểm chẩn đoán là 23,1 tháng tuổi, với số bệnh nhân nam là 109 trên tổng 114 bệnh nhân tham gia nghiên cứu.<sup>8</sup> Kết quả dịch tễ trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên

cứu trên thế giới, bệnh được phát hiện sớm từ những năm đầu đời. Đột biến gen gây bệnh chủ yếu là gen CYBB nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X nên trẻ nam mắc bệnh chiếm tỷ lệ lớn do di truyền lặn liên kết X.

Kết quả xét nghiệm DHR trong nghiên cứu này cho thấy chỉ số kích thích SI của mỗi bệnh nhân đều rất thấp phản ánh tình trạng bạch cầu hạt trung tính gần như không đáp ứng với kích thích để sản xuất các gốc oxy hoạt động. Kết quả này cũng nhận thấy trên các bệnh nhân trong nghiên cứu tương tự của Kwon WK và cộng sự (2020).<sup>9</sup> Tác giả Wang S và cộng sự (2019) cũng báo cáo trung vị của chỉ số SI đo

trên mẫu bệnh nhân u hạt mạn tính là 1,62.<sup>8</sup> Như vậy, việc ứng dụng xét nghiệm DHR với giá trị SI thấp rõ rệt trên bệnh nhân u hạt mạn tính so với chỉ số SI của người bình thường là xét nghiệm có giá trị trong sàng lọc bệnh u hạt mạn tính.<sup>10</sup> Vì số lượng bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu còn ít nên chúng tôi chưa tính SI theo phân nhóm đột biến gen trên nhiễm sắc thể thường hay liên kết trên nhiễm sắc thể giới tính X. Có lẽ đây là vấn đề cần tiếp tục thực hiện nghiên cứu để không bỏ sót những trường hợp SI thấp tương đối do đột biến gen trên nhiễm sắc thể thường như các tác giả Wolach B (2017) và Koker MY (2013) đã báo cáo.<sup>11,12</sup> Chỉ số SI < 3 chiếm 10/13 trường hợp tham gia nghiên cứu của chúng tôi, nghĩa là khoảng 80% bệnh nhân giảm chức năng BCTT nghiêm trọng (thể null), theo tác giả Vowells.<sup>13</sup>

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều có tăng số lượng bạch cầu chung, tăng số lượng và tỷ lệ của BCTT, đây cũng là dấu hiệu gợi ý hướng đến bệnh nhân giảm chức năng bạch cầu. Dấu hiệu này cũng được báo cáo trong nghiên cứu trước đây tác giả Wu J năm 2017.<sup>14</sup> Số lượng và tỷ lệ bạch cầu lympho và dưới nhóm như tế bào TCD4, TCD8 đa số tăng, khác với một số bệnh lý suy giảm miễn dịch dòng lympho khác. Trong nghiên cứu này, chỉ có 1 trường hợp số lượng tế bào lympho TCD4 thấp có thể liên quan đến nhiễm *C. Violaceum*. Tác giả Noh LM và cộng sự (2021) đã quan sát thấy tất cả trường hợp nhiễm vi khuẩn này đều có giảm tế bào TCD4.<sup>1</sup>

Đối với dòng hồng cầu, hầu hết các bệnh nhân đều có thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc với đặc điểm số lượng hồng cầu gần như không giảm, nhưng giảm huyết sắc tố và thể tích trung bình hồng cầu. Đây cũng là một điểm gợi ý về đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân u hạt mạn tính. Sự thay đổi tiểu cầu là không đặc hiệu, phụ thuộc vào tình trạng nhiễm khuẩn hoặc phản ứng toàn thân khác.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, 85% bệnh nhân tăng ít nhất một loại kháng thể trong máu, trong đó phần lớn bệnh nhân tăng IgG, chỉ có 2 trường hợp tăng IgM đơn độc. Trong nghiên cứu của tác giả Wu J và cộng sự (2017) cũng cho kết quả là 88% bệnh nhân u hạt mạn tính có tăng nồng độ IgG máu.<sup>14</sup> Tỷ lệ bệnh nhân tăng IgE thấp trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu của tác giả Wang, 2019.

## V. KẾT LUẬN

Một số đặc điểm cận lâm sàng nổi bật nhận thấy ở nhóm bệnh nhân u hạt mạn tính bao gồm tăng bạch cầu chung đặc biệt tăng số lượng và tỷ lệ BCTT, tăng nhẹ số lượng và tỷ lệ các tế bào lympho và dưới nhóm. Đa số bệnh nhân có thiếu máu hồng cầu nhỏ với số lượng hồng cầu bình thường. Nồng độ các kháng thể dịch thể trong máu tăng trong đó chủ yếu tăng IgG, một số trường hợp tăng kết hợp IgG và IgM.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al (2010). Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 363(27): 2600 - 2610.
2. Drink Roos, Steven M.Holland, Taco W.Kuijpes (2013). Chronic granulomatous disease. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. 3rd ed. Oxford University Press. 689.
3. Meda Spaccamela V, Valencia RG, Pastukhov O, et al (2019). High Levels of IL - 18 and IFN -  $\gamma$  in Chronically Inflamed Tissue in Chronic Granulomatous Disease. *Front Immunol*. 10:2236.
4. Feld JJ, Hussain N, Wright EC, et al (2008). Hepatic involvement and portal hypertension predict mortality in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology*. 134(7): 1917 - 1926.
5. Cán Thị Bích Ngọc, Vũ Chí Dũng (2021). 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*, 137(2), 19 - 27.

6. Steven M. Holland. Neutropenia and Neutrophil Defects. Sci - hub 10.1128/9781555818722. chapter 78: 767 - 774.

7. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, et al (2000). Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*.79(3):155 - 169.

8. Wang S, Wang T, Xiang Q, et al (2019). Clinical and Molecular Features of Chronic Granulomatous Disease in Mainland China and a XL - CGD Female Infant Patient After Prenatal Diagnosis. *J Clin Immunol*. 39(8):762 - 775.

9. Kwon WK, Choi S, Kim HJ, et al (2020). Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases: A Single Center Experience. *Allergy Asthma Immunol Res*. 12(2):292 - 305.

10. Vowells SJ, Fleisher TA, Sekhsaria S, et al (1996). Genotype - dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr*.128:104 - 7.

11. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, et

al (2017). Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol*. 92(1):28 - 36.

12. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, et al (2013). Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol*. 132(5):1156 - 1163.e5.

13. Vowells SJ, Sekhsaria S, Malech HL, et al (1995). Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J Immunol Methods*. 178(1):89 - 97.

14. Wu J, Wang WF, Zhang YD, Chen TX (2017). Clinical Features and Genetic Analysis of 48 Patients with Chronic Granulomatous Disease in a Single Center Study from Shanghai, China: New Studies and a Literature Review. *J Immunol Res*. 8745254.

15. Noh LM, Latiff AHA, Ismail IH, et al (2021). Clinical and demographic pattern of chronic granulomatous disease (CGD) from a multicenter perspective: Malaysia's experience over 26 years. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 17(1):50.

## Summary

### LABORATORY CHARACTERISTICS OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE PATIENTS IN VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Defects of neutrophil oxidative burst function are the rare primary immunodeficiency syndrome that leads to Chronic Granulomatous Disease (CGD). A cross - sectional study was performed on 13 CGD patients in Vietnam National Children's hospital from 6th, 2020 to 10th, 2021 to evaluate the laboratory characteristics of these patients. The result showed that the patient group's median Stimulated Index (SI) of DHR test was 1.6. Both cell count and the ratio of neutrophils are elevated in all patients. Lymphocyte and subtype of lymphocyte are also elevated. Almost all patients had microcytic hypochromic anemia with low MCV and normal red blood cell count. The antibody levels were within reference value or increased, in which almost there is an increased of IgG.

**Keywords: Chronic granulomatous disease; DHR test, Neutrophil oxidative burst function, Vietnam National Children's Hospital.**