

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HUYẾT HỌC VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CYCLOSPORIN A Ở BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN SUY TỬY CHƯA RÕ NGUYÊN NHÂN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Đặng Trần Hữu Hiếu¹, Nguyễn Văn Trán¹, Tôn Thất Minh Trí¹,
Phạm Thị Ngọc Phương¹, Võ Thế Hiếu¹, Trần Văn Lượng¹,
Nguyễn Thanh Sơn¹, Lê Thị Thanh Hoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm lâm sàng, huyết học bệnh nhân suy tủy chưa rõ nguyên nhân người lớn; Đánh giá hiệu quả điều trị Cyclosporin A sau 3 và 6 tháng điều trị ở bệnh nhân suy tủy chưa rõ nguyên nhân người lớn

Phương pháp: Chúng tôi thực hiện nghiên cứu ba mươi một bệnh nhân được chẩn đoán suy tủy chưa rõ nguyên nhân, điều trị theo phác đồ Cyclosporin A (CsA) ở khoa Huyết học Lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế.

Kết quả: tuổi trung bình của bệnh nhân là $42,6 \pm 16,9$ tuổi. Nam giới chiếm 51,6%, nữ giới chiếm 48,4%. Số lượng bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) trung bình là $0,9 \pm 0,59$ ($\times 10^9/\text{ml}$), hemoglobin (Hb) trung bình là $57,77 \pm 12,67$ (g/l), số lượng tiểu cầu (TC) trung bình là $25,19 \pm 14,89$ ($\times 10^9/\text{ml}$). Sau 3 tháng điều trị, số lượng BCHTT là $1,16 \pm 0,86$ ($\times 10^9/\text{ml}$), Hb trung bình là $77,39 \pm 16,80$ (g/l), TC trung bình là $35,81 \pm 20,05$ ($\times 10^9/\text{ml}$), không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần là 48,4%. Sau 6 tháng điều trị, số lượng BCHTT là $1,94 \pm 1,32$ ($\times 10^9/\text{ml}$), Hb trung bình là $84,68 \pm 18,44$ (g/l), TC trung bình là $53,65 \pm 33,62$ ($\times 10^9/\text{ml}$), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 12,9%, đáp ứng một phần là 67,7%.

Kết luận: Nghiên cứu này cho thấy hiệu quả của phác đồ Cyclosporin A đối với bệnh nhân suy tủy chưa rõ nguyên nhân, giúp bệnh nhân kéo dài được thời gian sống và ít phụ thuộc vào truyền máu.

Từ khóa: suy tủy, Cyclosporin A

ABSTRACT

STUDY ON CLINICAL AND HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ADULT PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA AND THE EFFECT OF CYCLOSPORIN A ON TREATMENT OF THIS DISEASE AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Dang Tran Huu Hieu¹, Nguyen Van Tranh¹, Ton That Minh Tri¹,
Pham Thi Ngoc Phuong¹, Vo The Hieu¹, Tran Van Luong¹,
Nguyen Thanh Son¹, Le Thi Thanh Hoa¹

Objective: Investigating clinical and hematological characteristics of adult patients with aplastic anemia. Evaluating the effect of Cyclosporin A after 3 and 6 month treatment of this disease.

1. TT Huyết học - Truyền máu
Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (received): 21/10/2014; Ngày phản biện (revised): 15/11/2014;
- Ngày đăng bài (accepted): 29/11/2014
- Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Duy Thắng; ThS.BSCKII Nguyễn Văn Trán
- Người phản hồi (corresponding author): Đặng Trần Hữu Hiếu,
- Email: bs.dthhieu@gmail.com; ĐT: 0905422966

Method: A prospective study was performed at Hue Centre Hospital in which thirty one patients with aplastic anemia (AA) were treated with cyclosporin A.

Results: At the time of treatment, the mean age was 42.6 ± 16.9 years, the men accounted for 51.6% of all patients and the women were 48.4%. The mean neutrophil count was 0.9 ± 0.59 ($\times 10^9/\text{ml}$), the mean hemoglobin was 57.77 ± 12.67 (g/l), the mean platelet count was 25.19 ± 14.89 ($\times 10^9/\text{ml}$). After three-month treatment, the mean neutrophil count was 1.16 ± 0.86 ($\times 10^9/\text{ml}$), the mean hemoglobin was 77.39 ± 16.80 (g/l), the mean platelet count was 35.81 ± 20.05 ($\times 10^9/\text{ml}$), there was not any complete remission case, the partial remission was 48.4%. After six-month treatment, the mean neutrophil count was 1.94 ± 1.32 ($\times 10^9/\text{ml}$), the mean hemoglobin was 84.68 ± 18.44 (g/l), the mean platelet count was 53.65 ± 33.62 ($\times 10^9/\text{ml}$), the complete remission was 12.9%, the partial remission was 67.7%.

Conclusion: This study showed that Cyclosporin A regime had the effect on treatment of aplastic anemia patients who became less dependent on blood transfusion and had more prolonged life.

Key words: aplastic anemia, Cyclosporin A

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy là tình trạng giảm 2 hoặc 3 dòng tế bào máu ngoại vi, sinh thiết tủy có tình trạng mỡ hóa hoặc xơ hóa, tủy đồ số lượng tế bào tủy giảm.

Nguyên nhân gây nên suy tủy: di truyền, do thuốc, hóa chất, tia xạ, nhiễm siêu vi, hóa trị liệu ung thư. Tuy vậy, đa số trường hợp suy tủy là không rõ nguyên nhân, có liên quan đến miễn dịch.

Hiện nay suy tủy được điều trị bằng hai phương pháp: ghép tủy xương và điều trị ức chế miễn dịch. Do việc chọn lựa người cho tế bào gốc phù hợp, triển khai kỹ thuật dị ghép là khó khăn nên điều trị ức chế miễn dịch bằng Cyclosporin A được chọn lựa Cyclosporin A là một thuốc ức chế miễn dịch, ức chế đặc hiệu sự hoạt hóa và tăng sinh tế bào Lympho T, đem lại hiệu quả điều trị cao trong điều trị suy tủy với tỷ lệ đáp ứng đến 60% ở thể bệnh vừa và nhẹ, hơn 20% ở thể bệnh nặng và rất nặng. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá về lâm sàng, huyết học và bước đầu đánh giá hiệu quả của cyclosporine A đối với bệnh nhân suy tủy với các mục tiêu:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, huyết học bệnh nhân suy tủy chưa rõ nguyên nhân người lớn

2. Đánh giá hiệu quả điều trị Cyclosporin A sau 3 và 6 tháng điều trị ở bệnh nhân suy tủy chưa rõ nguyên nhân người lớn

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh: các bệnh nhân tại khoa HHLS bệnh viện TƯ Huế thỏa các điều kiện

- Được chẩn đoán suy tủy chưa rõ nguyên nhân
- Tuổi trên 15

Tiêu chuẩn loại trừ: Suy tủy có nguyên nhân như di truyền, nhiễm độc, thuốc, hóa xạ trị ung thư...

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu

- Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tủy:
 - + Xét nghiệm máu có giảm 2 hoặc 3 dòng tế bào máu, có 2 trong ba tiêu chuẩn sau, Hb < 100g/l, Tiểu cầu < $50 \times 10^9/\text{l}$, Bạch cầu trung tính < $1,5 \times 10^9/\text{l}$
 - + Xét nghiệm tủy đồ thấy hiện tượng giảm sinh, tủy nghèo tế bào, số lượng tế bào tủy dưới 30. Sinh thiết tủy hoang vu, mỡ hóa hoặc xơ hóa.
- Phác đồ điều trị: Cyclosporin A với liều 3-7mg/kg/ngày trong tối thiểu 6 tháng
- Tiêu chuẩn đánh giá bệnh nhân:
 - + Đáp ứng hoàn toàn: Hb > 110g/l; Bạch cầu trung tính > $1,5 \times 10^9/\text{l}$; Tiểu cầu > $100 \times 10^9/\text{l}$
 - + Đáp ứng một phần: Hb > 80g/l; Bạch cầu trung tính > $0,5 \times 10^9/\text{l}$; Tiểu cầu > $20 \times 10^9/\text{l}$
- Theo dõi số lượng bạch cầu hạt trung tính (BCHTT), Hb, TC sau ba và sáu tháng
- Phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 19.0 và MedCalc 10.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 31 bệnh nhân gồm 15 nữ và 16 nam, tuổi trung bình của bệnh nhân là $42,6 \pm 16,9$. Lúc bắt đầu điều trị: số lượng bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) trung bình là $0,9 \pm 0,59$ ($\times 10^9/\text{ml}$),

hemoglobin (Hb) trung bình là $57,77 \pm 12,67$ (g/l), số lượng tiểu cầu (TC) trung bình là $25,19 \pm 14,89$ ($\times 10^9/\text{ml}$). Tất cả bệnh nhân đều thiếu máu, 28 bệnh nhân chảy máu và 8 bệnh nhân sốt.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và huyết học bệnh nhân lúc bắt đầu điều trị

Đặc điểm	n	Ghi chú
Số bệnh nhân	31	
Tuổi dưới 45/ tuổi trên 45	19/12	$\pm 16,9$
Tuổi trung bình (năm)	42,6	
Nữ/nam	15/16	
Sốt	8/31	
Thiếu máu	31/31	
Chảy máu	28/31	
BCTT trung bình ($\times 10^9/\text{ml}$)	0,91	$\pm 0,59$
Hb trung bình (g/l)	57,77	$\pm 12,67$
TC trung bình ($\times 10^9/\text{ml}$)	25,19	$\pm 14,90$

Bảng 2. Kết quả sau ba tháng điều trị

Đặc điểm	n	Ghi chú
BCTT trung bình ($\times 10^9/\text{ml}$)	1,16	$\pm 0,86$ ($p > 0,05$)
Hb trung bình (g/l)	77,39	$\pm 16,80$ ($p < 0,01$)
TC trung bình ($\times 10^9/\text{ml}$)	35,81	$\pm 20,05$ ($p < 0,05$)
Đáp ứng hoàn toàn	0	
Đáp ứng một phần	15	

Bảng 3. Kết quả sau sáu tháng điều trị

Đặc điểm	n	Ghi chú
BCTT trung bình ($\times 10^9/\text{ml}$)	1,94	$\pm 1,32$ ($p < 0,01$)
Hb trung bình (g/l)	84,68	$\pm 18,44$ ($p < 0,01$)
TC trung bình ($\times 10^9/\text{ml}$)	53,65	$\pm 33,62$ ($p < 0,01$)
Đáp ứng hoàn toàn	4	
Đáp ứng một phần	21	

IV. BÀN LUẬN

Trong 31 bệnh nhân nghiên cứu, tỉ lệ nam nữ là tương đương nhau, có 19/45 bệnh nhân dưới 45 tuổi, phù hợp với các tác giả Nguyễn Thị Lan, Võ Thị Kim Hoa. Tất cả bệnh nhân vào viện đều có thiếu máu, 28/31 bệnh nhân chảy máu và 8/31 bệnh

nhân sốt, tỷ lệ bệnh thiếu máu tương đương, sốt và chảy máu cao hơn tác giả Võ Thị Kim Hoa [2], [3].

Số lượng BCHTT trung bình là $0,9 \pm 0,59$ ($\times 10^9/\text{ml}$), thấp hơn tác giả Võ Thị Kim Hoa ($1,02 \times 10^9/\text{l}$), cao hơn tác giả Teramura M. ($0,30 \times 10^9/\text{l}$). Hb trung bình là $57,77 \pm 12,67$ (g/l), thấp

hơn tác giả Võ Thị Kim Hoa (91g/l), cao hơn tác giả Marsh J. (79g/l). Số lượng TC trung bình là $25,19 \pm 14,89$ ($\times 10^9/\text{ml}$) cao hơn tác giả Võ Thị Kim Hoa ($21 \times 10^9/\text{l}$), tác giả Teramura M. ($9 \times 10^9/\text{l}$) và tác giả Marsh J. ($20 \times 10^9/\text{l}$) [2], [7], [9].

Sau 3 tháng điều trị, số lượng BCHTT là $1,16 \pm 0,86$ ($\times 10^9/\text{ml}$) thấp hơn tác giả Locasciully A. ($1,9 \times 10^9/\text{l}$). Hb trung bình là $77,39 \pm 16,80$ (g/l), thấp hơn tác giả Locasciully A. (95g/l). TC trung bình là $35,81 \pm 20,05$ ($\times 10^9/\text{ml}$), tương đương tác giả Locasciully A. ($36 \times 10^9/\text{l}$). Không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần là 48,4%. Tỷ lệ này thấp hơn tác giả Võ Thị Kim Hoa (64%), thấp hơn tác giả Teramura M. (51%), thấp hơn tác giả Frickhofen N. (70%) [2], [5], [6], [9].

Sau 6 tháng điều trị, số lượng BCHTT là $1,94 \pm 1,32$ ($\times 10^9/\text{ml}$), cao hơn tác giả Marsh J. ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). Hb trung bình là $84,68 \pm 18,44$ (g/l), thấp hơn tác giả Marsh J. (97g/l). TC trung bình là $53,65 \pm 33,62$ ($\times 10^9/\text{ml}$), cao hơn tác giả Marsh J. ($29 \times 10^9/\text{l}$). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 12,9% cao hơn tác giả Võ Thị Kim Hoa (4,5%) và tác giả Teramura M. (6,5%). Tỷ lệ đáp ứng một phần là 67,7%, tương đương tác giả Võ Thị Kim Hoa (67%), cao hơn tác giả Teramura M. (50%), cao hơn tác giả Scheinberg P. (51%) [2], [7], [8], [9].

Khi bắt đầu điều trị BCHTT trung bình là $0,91 \pm 0,59 \times 10^9/\text{l}$; sau 3 tháng điều trị là $1,16 \pm 0,86 \times 10^9/\text{l}$ ($p = 0,18$); sau 6 tháng điều trị là $1,94 \pm 1,32 \times 10^9/\text{l}$ ($p < 0,05$). Mặc dù sau 3 tháng điều trị, số lượng BCHTT có tăng nhưng không có ý nghĩa, chỉ có sau 6 tháng điều trị là có ý nghĩa.

Khi bắt đầu điều trị hàm lượng huyết sắc tố trung bình của tất cả bệnh nhân là $57,77 \pm 12,67$ g/l; sau 3 tháng là $77,39 \pm 16,80$ g/l ($p < 0,01$); sau 6 tháng là $84,68 \pm 18,44$ g/l ($p < 0,01$). Sự cải thiện về huyết sắc tố có ý nghĩa rõ từ tháng thứ 3.

Tại thời điểm nhập viện, tiểu cầu trung bình của 31 bệnh nhân là $25,19 \pm 14,90 \times 10^9/\text{l}$. Số lượng tiểu cầu trung bình sau 3 tháng điều trị là $35,81 \pm 20,05 \times 10^9/\text{l}$ ($p < 0,05$); sau 6 tháng điều trị là $53,65 \pm 33,62 \times 10^9/\text{l}$ ($p < 0,01$). Từ tháng thứ 3, sự cải thiện về số lượng tiểu cầu là có ý nghĩa, nhưng sự cải thiện rõ rệt nhất là từ sau 6 tháng điều trị.

Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ đáp ứng tăng cao dần theo thời gian. Ở thời điểm 3 tháng chưa có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, nhưng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 tháng là khá khả quan. Tuy vậy, kể từ tháng thứ 3, tỷ lệ đáp ứng một phần cũng khá cao. Tương tự, sự cải thiện các chỉ số BCHTT, Hb, Tc cũng có ý nghĩa. Điều này ghi nhận sự hiệu quả của phác đồ cyclosporine A ở bệnh nhân suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân.

Kết quả của chúng tôi gần tương đương với các tác giả trong nước và trên thế giới dù đa số các nghiên cứu, phác đồ điều trị đều có phối hợp ATG.

V. KẾT LUẬN

Tuy số bệnh nhân nghiên cứu ít (31 bệnh nhân), nhưng chúng tôi nhận thấy hiệu quả của phác đồ Cyclosporin A trong điều trị bệnh nhân suy tủy chưa rõ nguyên nhân là khá cao. Việc điều trị theo phác đồ này mang lại cho bệnh nhân suy tủy cuộc sống chất lượng hơn, kéo dài thời gian sống và giảm thiểu sự phụ thuộc truyền máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Bé (2002), *Cẩm nang điều trị bệnh lý về máu*, Nhà xuất bản Y học, tr. 148- 166.
2. Võ Thị Kim Hoa (2008), “Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị của phác đồ antithymocyte globulin và cyclosporin A trên bệnh nhân suy tủy nặng và trung bình tại Bệnh viện truyền máu- huyết học Thành phố Hồ Chí Minh”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 344(4), tr. 289- 295.
3. Nguyễn Thị Lan (2004), “Nghiên cứu những thay đổi về lâm sàng và huyết học của bệnh nhân suy tủy xương toàn bộ chưa rõ nguyên nhân được điều trị bằng cyclosporin A”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 299(9), tr. 178- 183.
4. Nguyễn Ngọc Minh (2007), “Suy tủy xương”, *Bài giảng sau đại học huyết học truyền máu*, Nhà xuất bản y học, tr. 191- 198.

5. Frickhofen N., Heimpel H. (2003), Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11 years follow up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia, *Blood*, 101, pp. 1236- 1242.
6. Locasiulli A., Bruno B., Rambalidi A. et al (2004), Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factor regimens: a GITMO prospective randomized study, *Haematologica*, 89, pp. 1052- 1061.
7. Marsh J., Schrezenmeier H., Marin P., Ilhan O. et al (1999), Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the european blood and marrow transplant (EBMT) severe aplastic anemia working party, *Blood*, 93, pp. 2191- 2195.
8. Scheinberg P., Wu C., Nunez O., Scheinberg P. (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, pp. 348- 354.
9. Teramura M., Kimura A., Iwase S., Yonemura Y. (2007), Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan, *Blood*, 110, pp. 1756- 1761.