

NGHIÊN CỨU BIỂU HIỆN LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ PHÁT HIỆN MỘT SỐ ĐỘT BIẾN GEN TRONG BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TẠI TRUNG TÂM NHI KHOA - BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Thị Kim Hoa¹ ✉, Phan Hùng Việt², Trần Kiêm Hào¹

¹Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

²Bộ môn Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu cấp là bệnh ung thư thường gặp nhất ở trẻ em. Một số đột biến gen giúp tiên lượng và cải tiến việc điều trị. Chúng tôi thực hiện đề tài này với mục đích: Mô tả đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em, đặc biệt mô tả một số đột biến gen.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang và tiến cứu trên những bệnh nhi bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho mới được nhập viện tại Trung Tâm Nhi - BVTW Huế từ tháng 4/2018 - 5/2021.

Kết quả: Có 58 bệnh nhi bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho mới, tỷ lệ nam/nữ = 1,64/1. Tuổi trung bình là 4 tuổi (0,66 - 15 tuổi). Triệu chứng thường gặp nhất trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho là thiếu máu (82,8%), sốt (74,1%), gan lớn (68,9%), lách lớn (56,9%), hạch ngoại biên (53,4%), đau nhức xương (29,3%), và chảy máu (29,3%). Cận lâm sàng có 25,9% bệnh nhân có bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$, 82,8% bệnh nhân có tiểu cầu $< 100 \times 10^9/l$, 79,3% bệnh nhân có hemoglobin < 10 g/dl. Phân tích gen cho thấy 22,4% bệnh nhi có đa hình gen NUDT15, 10,3% có đa hình gen TPMT, 13,7% có gen TEL/AML1, 3,4% có gen BCR - ABL, 3,4% có gen E2A/PBX1, và 1,7% có gen MLL/AF4.

Kết luận: Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất trong bệnh bạch cầu cấp là thiếu máu, sốt, gan lách lớn, đau xương và chảy máu. Đối với các bệnh nhi có đa hình gen NUDT15 và TPMT, cần điều chỉnh liều lượng thuốc 6 - MP sử dụng, hạn chế các độc tính và biến chứng xảy ra.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng lympho, đột biến gen, trẻ em.

ABSTRACT

CLINICAL, LABORATORY FEATURES AND SOME GENETIC ABNORMALITIES IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT HUE CENTRAL HOSPITAL, VIET NAM

Nguyen Thi Kim Hoa¹ ✉, Phan Hung Viet², Tran Kiem Hao¹

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant disease in children. Some genetic abnormalities have been recognized to have prognostic or therapeutic relevance. In this study, we aimed to analyze the clinical presentations, laboratory features, and genetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia patients

Ngày nhận bài:

30/6/2022

Ngày chỉnh sửa:

1/8/2022

Chấp thuận đăng:

09/8/2022

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Thị Kim Hoa

Email:

kimhoa.fmi@gmail.com

SĐT: 0935645836

Methods: It was a descriptive cross - sectional, prospective study on childhood acute lymphoblastic leukemia patients who admitted to the hospital between April - 2018 and May - 2021.

Results: There were 58 new patients, the ratio of male to female was 1.64:1. The median age was 4.0 years (range: 0.66 to 15). The most common symptoms were anemia (82.8%), fever (74.1%), hepatomegaly (68.9%), splenomegaly (56.9%), enlarged lymph nodes (53.4%). Regarding laboratory features, 25.9% of the patients had white blood cell (WBC) $\geq 50 \times 10^9/l$, 82.8% patients had platelet (PLT) $< 100 \times 10^9/l$, 79.3% patients had blood hemoglobin level (Hb) < 10 g/dl. Genetic analysis showed 22.4% patients have NUDT15 polymorphisms, 10.3% patients have TPMT polymorphisms, 13.7% patients have TEL/AML1, 3.4% patients have BCR - ABL, 3.4% patients have E2A/PBX1 and 1.7% patient have MLL/AF4.

Conclusions: The most common clinical presentations were anemia, fever, hepatosplenomegaly, bone pain and bleeding. NUDT15 and TPMT polymorphisms guide to adjust 6MP dose, reduce toxicities and side effects for patients.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, children, genetic abnormalities.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp là bệnh ung thư thường gặp nhất ở trẻ em và trẻ vị thành niên, chiếm tỷ lệ 33% trong tất cả các bệnh ung thư trẻ em [1]. Đây là bệnh của hệ thống tạo máu do sự tăng sinh không kiểm soát được của một hay nhiều dòng tế bào non ác tính. Trong bệnh bạch cầu cấp, bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) chiếm khoảng 75%. Trẻ em mắc bệnh dễ dẫn đến tử vong sớm nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Tỷ lệ mới mắc của bệnh bạch cầu cấp dòng lympho khoảng 2 - 5 ca/ 100.000 trẻ và đỉnh cao ở trẻ từ 2 - 5 tuổi.

Tại các nước Châu Âu, hơn 30 năm qua, hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đang dần được cải thiện, tỷ lệ sống không bệnh 5 năm sau khi bắt đầu điều trị là 80%. Ở Mỹ, tỷ lệ này lên đến 95%. Việc phát hiện các đột biến gen giúp chẩn đoán chính xác và cải tiến điều trị [2].

Nhiều dấu ấn di truyền về tiên lượng ở bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đã được xác định, bao gồm gen lai tạo (BCR - ABL1, TEL - AML1, E2A - PBX1, MLL - AF4) và thể đa bội/thiếu bội (hyper/hypodiploidy), kiểu hình miễn dịch (như dấu ấn tế bào T/B). Đồng thời, một số đa hình gen NUDT15, TPMT, giúp đánh giá khả năng chuyển hóa thuốc 6MP, từ đó điều chỉnh liều thuốc uống phù hợp, nhằm giảm các độc tính trong quá trình điều trị [1].

Ở Việt Nam, Viện Huyết Học Truyền Máu Trung Ương đã nghiên cứu biến đổi di truyền trong bệnh nhi loxêmi cấp dòng lympho theo phác đồ FRALLE của Hoàng Thị Hồng. Tại Huế, năm 2013 - 2015, Châu Văn Hà có nghiên cứu một số biểu hiện bất thường gen thường gặp ở bệnh nhân bạch cầu cấp. Hầu hết các nghiên cứu này đều dừng lại tại một số bất thường trên nhiễm sắc thể, hoặc các gen cơ bản, chưa nghiên cứu nhiều các gen tác động đến việc sử dụng thuốc điều trị.

Vì thế, tôi thực hiện đề tài này với hai mục tiêu sau: (1) Mô tả đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em. (2) Xác định một số biến thể di truyền trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là 58 bệnh nhân ALL mới vào nhập viện tại khoa nhi UB - HH - GT - BVTU Huế.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ALL: Lâm sàng có biểu hiện thâm nhiễm của nguyên bào blast (NBL) tại tủy xương và ngoài tủy như thiếu máu, xuất huyết, gan, lách, hạch to, sốt, nhiễm trùng, đau xương, u trung thất, tinh hoàn to, triệu chứng thần kinh. Xét nghiệm tủy đồ thấy tăng sinh $\geq 20\%$ NBL (theo phân loại WHO), nhuộm hóa học tế bào có Peroxydase (-), các NBL lấn át các dòng tạo máu

bình thường. Miễn dịch tế bào chẩn đoán ALL: Dòng lympho B: CD19 dương tính mạnh và ít nhất 1 chỉ điểm dương tính: CD79a, CD22, CD10, hoặc CD dương tính yếu và có ít hơn 2 chỉ điểm CD79a, CD22, CD10. Dòng lympho T: CD3 dương tính và tối thiểu một trong các chỉ điểm như CD2, CD5, CD7, hoặc CD8.

Tiêu chuẩn chẩn đoán ALL nguy cơ cao và không cao: dựa vào tiêu chuẩn của Viện Ung Thư Quốc Gia Hoa Kỳ (NCI) gồm [3, 4]. Nguy cơ thường: tuổi > 1 đến < 10 tuổi và số lượng bạch cầu ban đầu < 50 x 10⁹/l. Nguy cơ cao: tuổi < 1 hoặc ≥ 10 tuổi hoặc số lượng bạch cầu ban đầu ≥ 50 x 10⁹/l, hoặc có di truyền tế bào thiếu bội, chuyển đoạn t (4; 11), t (9; 22), hoặc chuyển đoạn cân bằng t (1, 19).

Tiêu chuẩn chẩn đoán thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương: CNS1: dịch não tủy không có blast. CNS2: dịch não tủy có < 5 bạch cầu/ μL và blast (+). CNS3: dịch não tủy có ≥ 5 bạch cầu/ μL và blast (+).

Tiêu chuẩn chẩn đoán lui bệnh sau giai đoạn tấn công: Hình thái học: tế bào blast < 5%. Tiêu chuẩn MRD: < 0,01%

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang: Mô tả các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm (huyết học, sinh hóa) của bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em điều trị tại Trung tâm Nhi khoa BVTU Huế. Xác định các đột biến gen gây bệnh ở bệnh nhi ALL. Các đột biến gen được thực hiện multiplex PCR với kit HemaVision-28N. Các biến thể của gen *NUDT15* và *TPMT* được gửi mẫu qua bệnh viện NUH - Singapore làm giải trình tự gen.

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu. Bệnh nhân sau khi chẩn đoán xác định ALL sẽ được điều trị theo phác đồ. Sau ít nhất 8 ngày điều trị với sạch tế bào blast, trẻ được lấy máu làm phân tích gen *NUDT15* và *TPMT*. Với các bệnh nhân có đa hình gen *NUDT15* và *TPMT*, sẽ được điều chỉnh liều 6MP dựa trên kết quả.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	36	62,1

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nữ	22	37,9
Tuổi trung bình	4,0 ± 3,3 (0,66 - 15)	
Nhóm tuổi		
< 1 tuổi	1	1,7
1 - < 10 tuổi	45	77,6
≥ 10 tuổi	12	20,7
Phân nhóm nguy cơ		
Nguy cơ thường	36	62,1
Nguy cơ cao	22	37,9
Phân nhóm kiểu hình		
Tế bào B	46	79,3
Tế bào T	12	20,7
Tổng số	58	100

Tỷ lệ trẻ nam mắc nhiều hơn trẻ nữ (62,1% so với 37,9%), tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi từ 1 - < 10 tuổi. 62,1% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thường và 37,9% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao. 79,3% bệnh nhân tế bào B và 20,7% tế bào T.

3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2: Các biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Thời gian trung bình từ khi khởi bệnh đến lúc nhập viện (ngày)	10 ± 25 (1 - 90)	
Nhiệt độ trung bình lúc nhập viện (°C)	38 ± 0,9 (37 - 40)	
Thiếu máu	48	82,8
Sốt	43	74,1
Gan lớn	40	68,9
Lách lớn	33	56,9
Hạch ngoại biên	31	53,4
Đau nhức xương	17	29,3

Bệnh viện Trung ương Huế

Biểu hiện lâm sàng	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Xuất huyết	17	29,3
Khó thở	2	3,4
Thâm nhiễm tinh hoàn	2	3,4

Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đến lúc nhập viện thay đổi trên từng bệnh nhân, có những bệnh nhân lúc xuất hiện triệu chứng đã được đưa đến viện ngay, nhưng cũng có những bệnh nhân nhập viện quá trễ, lên đến 3 tháng. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp bao gồm thiếu máu, sốt, gan lớn, lách lớn, hạch lớn, chiếm tỷ lệ lần lượt là 82,8%, 74,1%, 68,9%, 56,9% và 53,4%.

Bảng 3: Đặc điểm máu ngoại vi và tủy đồ

Kết quả xét nghiệm		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Giá trị trung bình
Bạch cầu ($\times 10^9/l$)	< 10	19	32,8	14,4 $\pm$ 52,3 (1,8 - 609,5)
	10 - < 50	24	41,3	
	≥ 50	15	25,9	
Bạch cầu trung tính ($\times 10^9/l$)				0,41 $\pm$ 12,1 (0 - 68,95)
Tiểu cầu ($\times 10^9/l$)	< 20	12	20,7	47,5 $\pm$ 25,7 (3,0 - 223)
	20 - < 100	36	62,1	
	≥ 100	10	17,2	
Huyết sắc tố (g/dl)	< 6	14	24,1	7,15 $\pm$ 2,1 (2,8 - 12,3)
	6 - < 9	25	43,1	
	9 - < 10	7	12,1	
	≥ 10	12	20,7	
Blast máu ngoại vi trung bình (%)				14 $\pm$ 18 (0 - 79)
Blast tủy đồ trung bình (%)				56,5 $\pm$ 21,5 (20 - 90)

Công thức máu ngoại vi cho thấy giá trị bạch cầu trung bình là 14,4 $\pm$ 52,3 $\times 10^9/l$, trong đó có 25,9% bệnh nhân có số lượng bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$. Và điều nổi bật trong công thức máu là số lượng bạch cầu trung tính giảm nặng, với giá trị trung bình là 0,41 $\pm$ 12,1 $\times 10^9/l$. Bên cạnh đó, tiểu cầu giảm dưới 20 $\times 10^9/l$ chiếm tỷ lệ 20,7%, và lượng huyết sắc tố dưới 6g/dl chiếm tỷ lệ 24,1%. Tỷ lệ blast hiện diện trong máu ngoại vi và tủy xương lần lượt có giá trị trung bình là 14 $\pm$ 18 % và 56,5 $\pm$ 21,5 %.

Bảng 4: Các biến đổi sinh hóa

Các giá trị sinh hóa		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Giá trị trung bình
Men gan	Tăng	12	20,7	
	Bình thường	46	79,3	
Chức năng thận	Suy thận	2	3,4	
	Bình thường	56	96,6	
LDH (u/l)	< 225	10	17,2	450 $\pm$ 560
	≥ 225	48	82,8	

Các giá trị sinh hóa		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Giá trị trung bình
Acid uric (umol/l)	< 460	44	75,9	268 ± 120 (173 - 1081)
	≥ 460	14	24,1	
CRP (mg/dl)	≤ 8	17	29,3	14,5 ± 39,4 (1,7 - 199,3)
	> 8	41	70,7	
Tế bào dịch não tủy (cells/mm ³)	2	58	100	

Biểu hiện suy thận tại thời điểm bệnh nhân nhập viện chiếm tỷ lệ rất nhỏ (3,4%), và có 20,7% bệnh nhân có men gan tăng. Đa phần bệnh nhân có tăng LDH (82,8%), tăng acid uric (75,9%) và tăng CRP (70,7%). Không có bệnh nhân nào bị thâm nhiễm hệ thần kinh tại thời điểm chẩn đoán.

3.3. Một số biến đổi di truyền tế bào - các biến đổi gen

Bảng 5: Kết quả cấy NST từ tế bào tủy xương

Cấy NST	ALL	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bình thường	35	92,1
Trên lưỡng bội	2	5,3
Dưới lưỡng bội	1	2,6
Tổng số	38	100

Trong 38 ca có làm xét nghiệm nhiễm sắc thể, tỷ lệ cấy nhiễm sắc thể ra bất thường chiếm tỷ lệ thấp, chỉ có 5,3% bệnh nhi trên lưỡng bội NST và 2,6% bệnh nhi dưới lưỡng bội NST.

Bảng 6: Các biến đổi gen

Các biến đổi gen	Số lượng (n = 58)	Tỷ lệ %
Đa hình gen <i>NUDT15</i>	13	22,4
Đa hình gen <i>TPMT</i>	6	10,3
<i>BCR - ABL</i>	2	3,4
<i>E2A - PBX1</i>	2	3,4
<i>TEL - AML1</i>	8	13,7
<i>MLL - AF4</i>	1	1,7

Có 22,4% bệnh nhân có đa hình gen *NUDT15*, 10,3% bệnh nhân có đa hình gen *TPMT*. Có 13,7% bệnh nhân có đột biến gen *TEL - AML1*, 3,4% bệnh nhân có đột biến gen *BCR - ABL*, 3,4% bệnh nhân có đột biến gen *E2A/PBX1* và 1,7% bệnh nhân có đột biến gen *MLL - AF4*.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh bạch cầu dòng lympho

Bảng 1 cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,64: 1 và tuổi trung bình là 4,0 ± 3,3 tuổi, dao động từ 0,66 - 15 tuổi, tương tự với một số nghiên cứu của các tác giả Fadoo, Uckun, Al - Sudairy và Yasmeen [5 - 11]. Tỷ lệ cao nhất ở nhóm tuổi (1 - < 10 tuổi), chiếm tỷ lệ 84,2%, tương tự với các báo cáo tại Pakistan và Saudi - Arabia [5, 9, 10]

Thời gian khởi phát trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến lúc nhập viện là 10 ± 25 ngày (dao động từ 1 - 90 ngày). Khoảng thời gian này dài hơn so với kết quả nghiên cứu của của một số tác giả [5, 10]. Nguyên nhân có thể do triệu chứng của bệnh ALL khởi đầu giống các bệnh lý thông thường khác, hoặc kinh tế gia đình khó khăn, nên các phụ huynh không thể đem con tới bệnh viện kịp thời.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu là thiếu máu, chiếm tỷ lệ 82,8%, tiếp đến là biểu hiện sốt (74,1%), gan lớn (68,9%), lách lớn (56,9%) và hạch lớn (53,4%). Những biểu hiện khác bao gồm: đau nhức xương (29,3%), xuất huyết (29,3%), khó thở (3,4%) và thâm nhiễm tinh hoàn (3,4%). Nguyên nhân gây ra các biểu hiện trên được lý giải do sự tăng sinh các tế bào non trong tủy xương, lấn át sự phát triển bình thường các dòng tế bào tạo máu, dẫn đến biểu hiện thiếu máu, đồng thời giảm bạch cầu hạt dẫn đến tình trạng sốt, dễ nhiễm trùng. Tiếp đến, sự thâm nhiễm các tế bào non đến các tạng, cơ quan trong cơ thể, dẫn đến gan lách hạch lớn. Fadoo và cộng sự trong nghiên cứu của mình cũng cho thấy các biểu hiện lâm sàng tương tự

với tần suất gần tương tự [5]. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nhiệt độ trung bình lúc nhập viện là $38 \pm 0,9$ độ, dao động từ 37 - 40 độ C.

Phân loại dòng tế bào, dòng B chiếm tỷ lệ cao (79,3%), và 20,7% dòng T. Kết quả này tương tự với kết quả của các nghiên cứu đến từ các nước đang phát triển. Theo Fadoo, có 78,5% bệnh nhân tế bào B và 17,5% dòng T. Theo Al - Sudairy, có 89,5% bệnh nhân tiền B và 10,5% bệnh nhân tế bào T [5, 10].

Về đặc điểm máu ngoại vi, có 25,9% bệnh nhân có bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$, tương tự với kết quả nghiên cứu của Fadoo tại Pakistan, với tỷ lệ 28,8% [5], và cao hơn so với kết quả báo cáo của Greaves, với tỷ lệ (17%) [12], hay kết quả 21,7% của Al - Sudairy [10]. Những bệnh nhân có bạch cầu tăng cao sẽ có nguy cơ gây ra hội chứng ly giải u và có tiên lượng xấu [12]. Và những bệnh nhân có bạch cầu tăng cao thường dẫn đến sự gia tăng LDH [12]. Điều đáng chú ý trong công thức bạch cầu là thành phần bạch cầu hạt giảm, với chỉ số trung bình là $0,41 \pm 12,1 \times 10^9/l$. Với ngưỡng bạch cầu hạt thấp, là nguyên nhân dẫn đến sốt, nhiễm trùng trên hầu hết các bệnh nhân, đặc biệt khi bệnh nhân bắt đầu đến giai đoạn sử dụng hóa chất. Về thành phần tiểu cầu, nghiên cứu của chúng tôi có 20,7% bệnh nhân có tiểu cầu thấp hơn 20×10^9 , 62,1% bệnh nhân có tiểu cầu trong giới hạn từ $20 - < 100 \times 10^9/l$ và 17,2% bệnh nhân có tiểu cầu $< 100 \times 10^9/l$. Về lượng huyết sắc tố, có 20,7% bệnh nhân có hemoglobin từ 10g/dl trở đi, và có 24,1% bệnh nhân có lượng huyết sắc tố thấp hơn 6g/dl.

Khi thực hiện xét nghiệm tủy đồ, kết quả cho thấy blast máu ngoại vi trung bình là 14 ± 18 %, dao động từ 0 - 79% và tủy đồ cho thấy giá trị blast trung bình là $56,5 \pm 21,5$ %, dao động từ 20 đến 90%.

Xét về các xét nghiệm sinh hóa, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có hai bệnh nhân (3,4%) có biểu hiện suy thận tại thời điểm nhập viện, và có 20,7% bệnh nhân có men gan tăng, phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới [13]. Nguyên nhân gây suy thận thường gặp trong hội chứng ly giải u, do các tế bào ung thư tự chết với số lượng lớn, hoặc dưới tác động của hóa chất. 82,8% bệnh nhân có biểu hiện tăng LDH và 24,1% bệnh nhân có tăng acid uric. Và có đến 70,7% bệnh nhân có biểu hiện tăng CRP. Xét đến dịch não tủy tại thời điểm nhập viện, 100% bệnh nhân đều có biểu hiện CNS1, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của các tác

giả khác. Theo Al - Sudairy, có 83% bệnh nhân có biểu hiện CNS 1, 11,8% bệnh nhân có CNS 2 và 5,2% bệnh nhân có CNS 3 [10], hay theo Fadoo, có 93,4% bệnh nhân có CNS 1, 5,8% có CNS 2 và 0,8% bệnh nhân có CNS 3 [5].

Trong bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho, sẽ phân loại thành nguy cơ thường và nguy cơ cao, dựa vào số lượng bạch cầu và độ tuổi lúc mắc bệnh. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, có 62,1% nguy cơ thường và 37,9% bệnh nhân nguy cơ cao.

4.2. Một số biến đổi di truyền tế bào - các biến đổi gen

Tỷ lệ bất thường về số lượng tế bào chiếm tỷ lệ thấp, 5,3% bệnh nhân có biểu hiện trên lưỡng bội NST, và 2,7% bệnh nhân có biểu hiện dưới lưỡng bội NST. So sánh với các nghiên cứu khác, theo Fadoo, có đến 10,7% bệnh nhân trên lưỡng bội NST, 5,1% bệnh nhân dưới lưỡng bội NST và 84,2% bệnh nhân có bộ nhiễm sắc thể bình thường [5]. Theo Al - Sudairy, có 24,6% bệnh nhân có biểu hiện trên lưỡng bội NST. Nguyên nhân dẫn đến kết quả của chúng tôi thấp có thể do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ, nên chưa phản ánh đúng. Trong bệnh ALL, những bệnh nhân có trên lưỡng bội NST, thường có tiên lượng tốt hơn [10].

Biến đổi gen *NUDT15*: Có 22,4% bệnh nhân có gen *NUDT15* đa hình. Kết quả của chúng tôi nhiều hơn so với kết Khera, tỷ lệ bệnh nhân có gen *NUDT15* đa hình là 9,5% [14]. Với những bệnh nhân có gen *NUDT15* đa hình, có biểu hiện nhạy cảm với việc sử dụng thuốc 6 - MP, vì thế cần phải điều chỉnh liều, tránh những độc tính và biến chứng trên bệnh nhi [15 - 17].

Biến đổi gen *TPMT*: Gen *TPMT* đa hình gặp trong 10,3% bệnh nhân. Theo Khera, tỷ lệ bệnh nhân có gen *TPMT* đa hình là 3,1% [14]. Tương tự với gen *NUDT15*, những bệnh nhân có gen *TPMT* đa hình có biểu hiện nhạy cảm với việc sử dụng thuốc 6 - MP, vì thế việc điều chỉnh liều lượng cần phải được thực hiện.

Các biến đổi gen thường gặp: Kết quả phân tích gen với multiplex PCR cho thấy có 13,7% bệnh nhân có đột biến gen *TEL - AML1*, 3,4% bệnh nhân có đột biến gen *BCR - ABL*, 3,4% bệnh nhân có đột biến gen *E2A/PBX1* và 1,7% bệnh nhân có đột biến gen *MLL - AF4*. Kết quả của chúng tôi có một vài tỷ lệ tương đồng, và một vài tỷ lệ thấp hơn nhiều so với các tác giả khác. Theo Fadoo, tỷ lệ đột biến các gen

BCR - ABL, *TEL - AML1* và *MLL - AF4* lần lượt là 7,3%, 13,2%, và 4,6% [5]. Theo Al - Sudairy, tỷ lệ đột biến gen *BCR - ABL* là 4,2%, tỷ lệ đột biến gen *E2A - PBX1* và *MLL - AF4* lần lượt là 3,6% và 2,5% [10]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt trong tỷ lệ có thể lý giải do mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ, chưa thể đại diện hết được.

V. KẾT LUẬN

Triệu chứng thường gặp nhất trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho là thiếu máu (82,8%), sốt (74,1%), gan lớn (68,9%), lách lớn (56,9%), hạch ngoại biên (53,4%), đau nhức xương (29,3%), và chảy máu (29,3%).

Xét nghiệm huyết học thể hiện những biến đổi trên ba dòng tế bào máu, 25,9% bệnh nhân có bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$, 82,8% bệnh nhân có tiểu cầu $< 100 \times 10^9/l$, 79,3% bệnh nhân có hemoglobin < 10 g/dl. Xét nghiệm sinh hóa cho thấy 82,8% bệnh nhân có tăng LDH, 24,1% bệnh nhân có tăng acid uric, 20,7% bệnh nhân có men gan tăng và 3,4% bệnh nhân có suy thận.

Về biến đổi gen: 22,4% bệnh nhi có đa hình gen *NUDT15*, 10,3% bệnh nhi có đa hình gen *TPMT*, 13,7% có gen *TEL/AML1*, 3,4% có gen *BCR - ABL*, 3,4% có gen *E2A/PBX1*, và 1,7% có gen *MLL/AF4*. Với những bệnh nhi có đa hình gen *NUDT15* và *TPMT*, cần điều chỉnh liều lượng thuốc 6 - MP để hạn chế các độc tính và biến chứng xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381:1943-55.
2. Pui CH. Childhood leukemias--current status and future perspective. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1995;36:322-7.
3. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120:1165-74.
4. Pui CH, Crist WM. Treatment of childhood leukemias. *Curr Opin Oncol*. 1995;7:36-44.
5. Fadoo Z, Nisar I, Yousuf F, Lakhani LS, Ashraf S, Imam U, et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1700-8.
6. Uckun FM, Gaynon PS, Sensel MG, Nachman J, Trigg ME, Steinherz PG, et al. Clinical features and treatment outcome of childhood T - lineage acute lymphoblastic leukemia according to the apparent maturational stage of T - lineage leukemic blasts: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 1997;15:2214-21.
7. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer*. 1997;80:1717-26.
8. Ravindranath Y. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in low/middle-income countries--A case for using age at diagnosis for defining low-risk all. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1687-8.
9. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA*. 2004;291:2471-5.
10. Al - Sudairy R, Al - Nasser A, Alsultan A, Al Ahmari A, Abosoudah I, Al - Hayek R, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia: a multi-institutional retrospective national collaborative study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:74-80.
11. Yasmeen N, Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pak Med Assoc*. 2009;59:150-3.
12. Greaves MF, Colman SM, Beard ME, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia*. 1993;7:27-34.
13. Suh WM, Wainberg ZA, de Vos S, Cohen AH, Kurtz I, Nguyen MK. Acute lymphoblastic leukemia presenting as acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:106-10.
14. Khera S, Trehan A, Bhatia P, Singh M, Bansal D, Varma N. Prevalence of TPMT, ITPA and NUDT 15 genetic polymorphisms and their relation to 6MP toxicity in north Indian children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83:341-348.
15. Cheng J, Zhang H, Ma HZ, Li J. Homozygous mutation in NUDT15 in childhood acute lymphoblastic leukemia with increased susceptibility to mercaptopurine toxicity: A case report. *Exp Ther Med*. 2019;17:4285-4288.
16. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, Yang W, Klusmann FA, Zhao X, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet*. 2016;48:367-73.
17. Farfan MJ, Salas C, Canales C, Silva F, Villarroel M, Kopp K, et al. Prevalence of TPMT and ITPA gene polymorphisms and effect on mercaptopurine dosage in Chilean children with acute lymphoblastic leukemia. *BMC Cancer*. 2014;14:299.