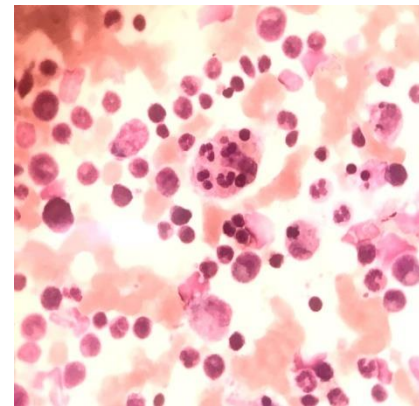
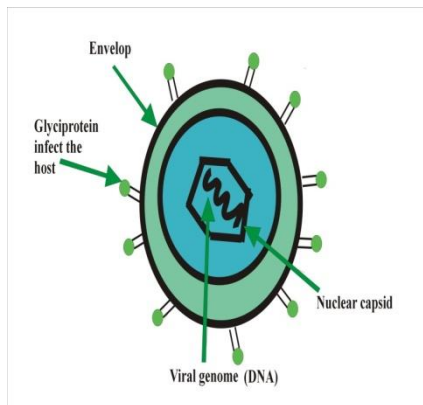




MỐI LIÊN QUAN GIỮA TẢI LƯỢNG VIRUS & ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ 8 TUẦN BỆNH NHÂN THỰC BÀO MÁU KÈM NHIỄM EBV TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1



TS.BS Lê Bích Liên
Bệnh viện Nhi Đồng 1



NỘI DUNG

- 1. Đặt vấn đề**
- 2. Mục tiêu nghiên cứu**
- 3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**
- 4. Kết quả và bàn luận**
- 5. Kết luận và kiến nghị**



1. ĐẶT VẤN ĐỀ

- HCTBM: hiếm gặp, diễn tiến nặng, tử vong cao
- Châu Á: TBM- EBV chiếm đa số
- Đo tải lượng EBV-DNA bằng RT-PCR đã được chứng minh là rất hữu ích trong chẩn đoán & theo dõi điều trị các bệnh ác tính liên quan EBV.
- Tuy nhiên còn ít báo cáo về vai trò tải lượng EBV trong TBM-EBV

*Chellapandian D (2013), Imashuku S (2004), Jin YK (2010), Lâm Thị Mỹ (2012),
Phạm Thị Hoài (2013), Teramura T (2002)*



2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân TBM-EBV
2. Xác định kết quả điều trị giai đoạn tấn công với phác đồ HLH 2004 $\pm$ Rituximab
3. Xác định mối liên quan giữa tải lượng EBV và đáp ứng điều trị 8 tuần



3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả tiến cứu hàng loạt ca

Thời gian & địa điểm nghiên cứu

Khoa Sốt xuất huyết – Huyết học BVNĐ1 từ

02/2012 – 02/2017

Cỡ mẫu

Tất cả bệnh nhi thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu



3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

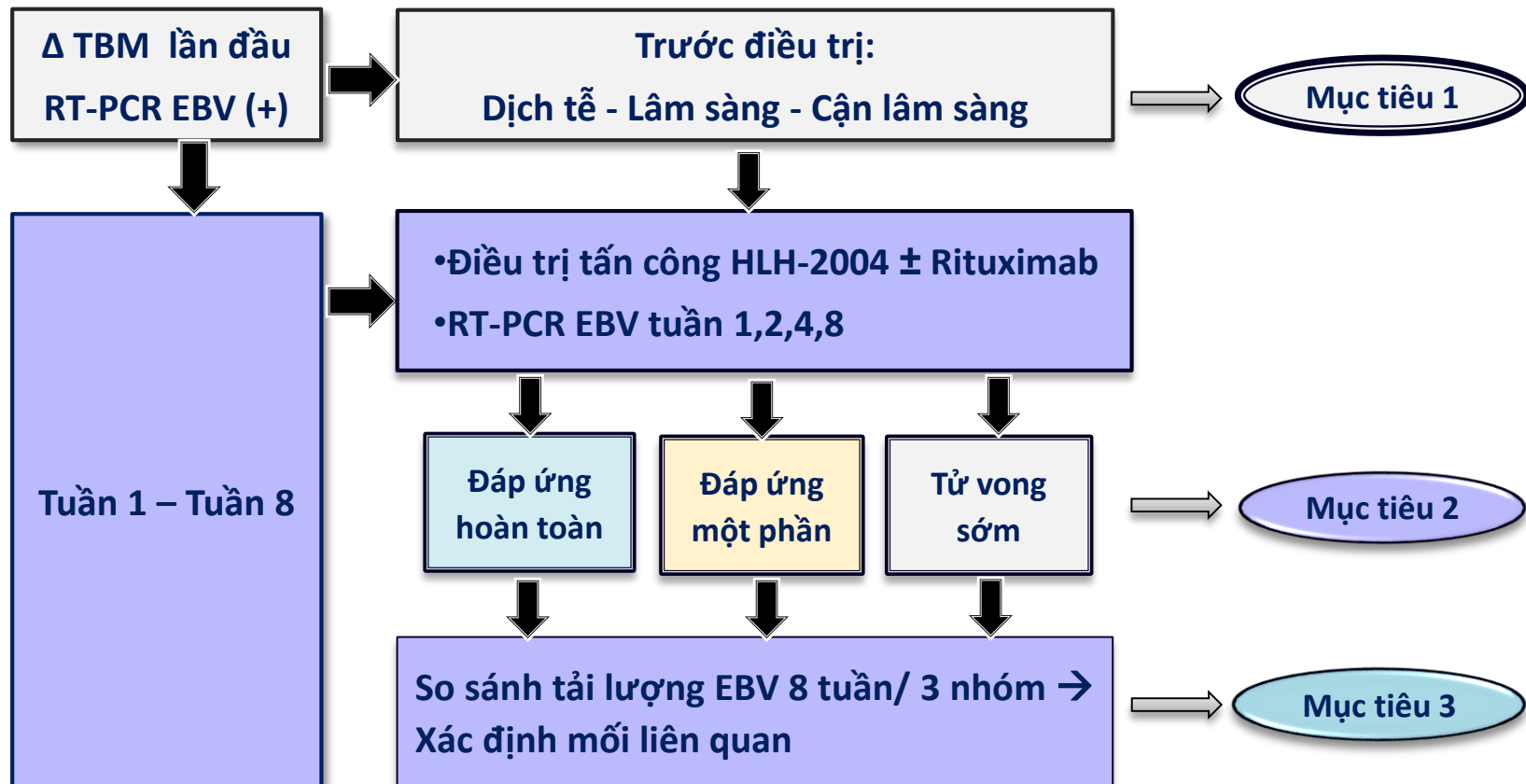
Dân số nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** khi có đủ 2 tiêu chuẩn:
 - Chẩn đoán TBM lần đầu
 - RT-PCR EBV (+)
- **Tiêu chuẩn loại trừ:**
 - TBM liên quan bệnh ác tính , bệnh miễn dịch
 - Không đồng ý tham gia, bỏ tái khám
 - TBM- EBV đã được điều trị trước đó



3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

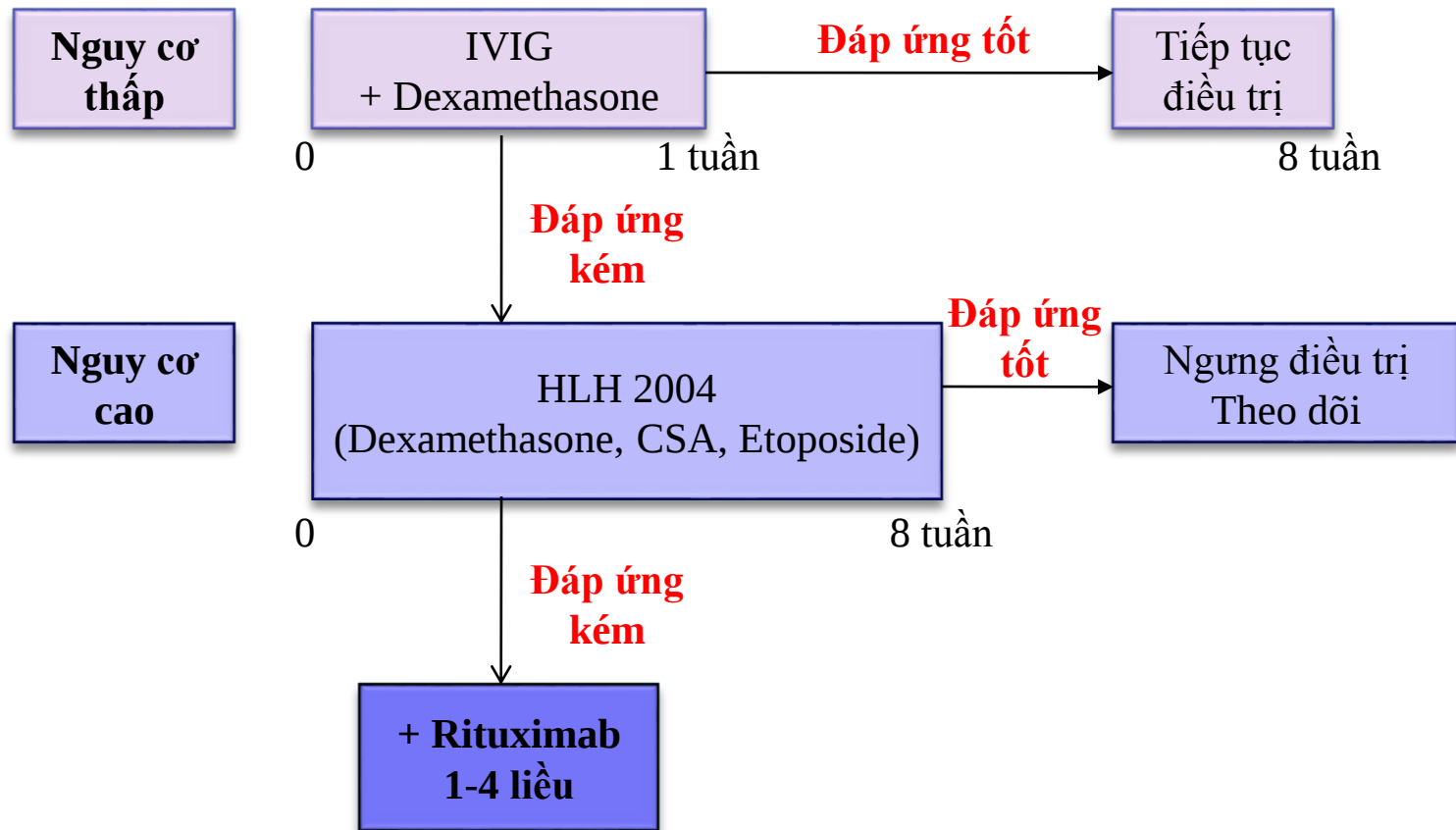
Quy trình nghiên cứu





3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

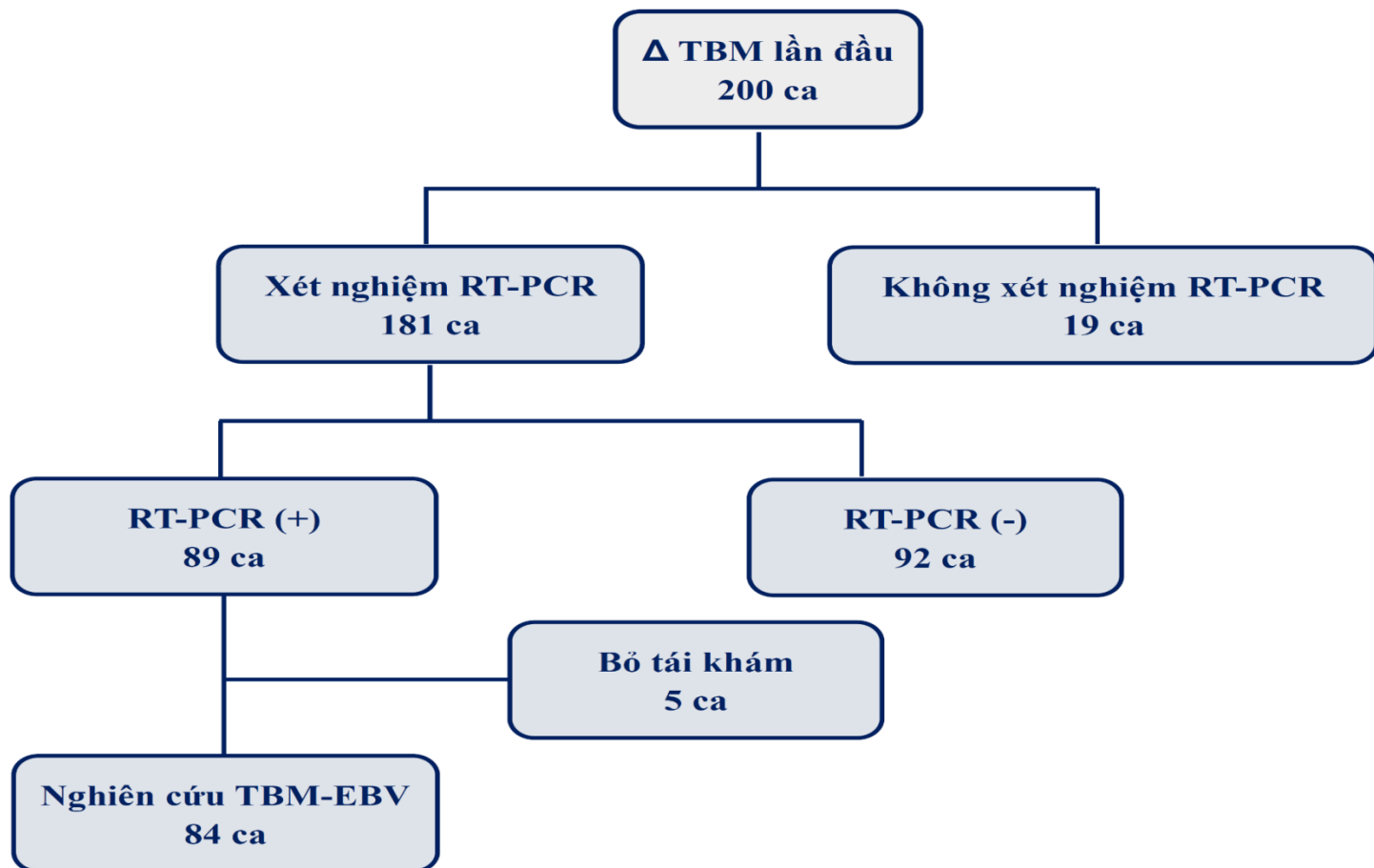
Điều trị TBM-EBV (Phác đồ BV Nhi Đồng 1):





4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Từ tháng 2 /2012- tháng 2/2017 ghi nhận 200 trường hợp HCTBM

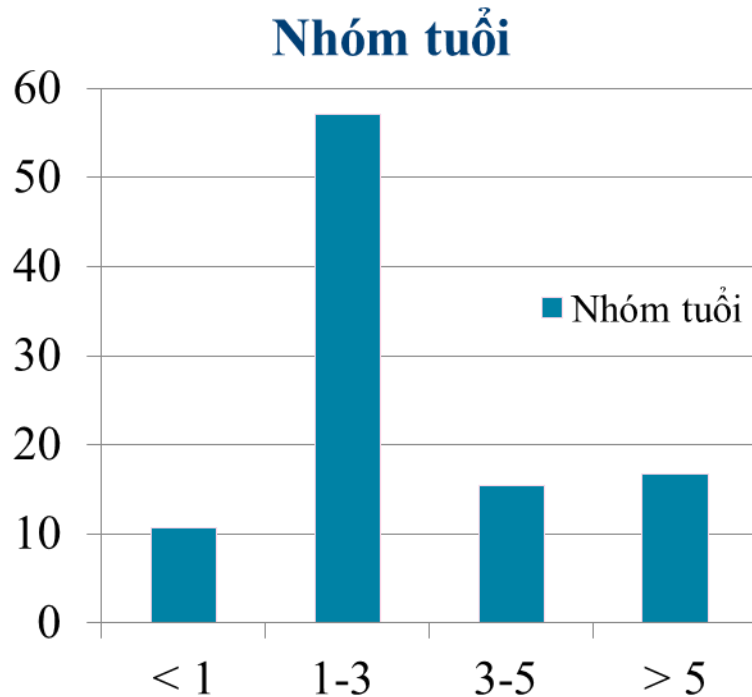


Tần suất TBM-EBV = $89/181 = 49\%$



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số học (N=84)



Biểu đồ 4.1: Phân bố nhóm tuổi

Nghiên cứu	Tuổi khởi phát bệnh
Chúng tôi	27 tháng (17,4 – 40)
L. T. Mỹ	23 tháng 75% là < 40 tháng
P. T. Hoài	< 2 tuổi: 89,8%
Imashuku	1 – 2 tuổi
Lu GF	1 – 3 tuổi
Huang S	4 tuổi

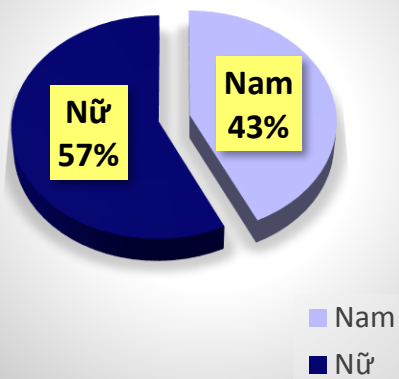
Bảng 4.1: Tuổi khởi phát TBM-EBV



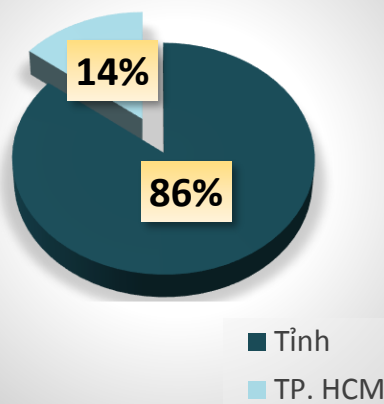
4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số học (N=84)

Giới



Nơi cư ngụ



Bệnh lý phối hợp	Số ca (%)
Suy giảm miễn dịch bẩm sinh	2 (2,4)
Nhiễm trùng phối hợp	18 (21,4)
Nhiễm trùng huyết	6 (7,1)
Nhiễm CMV (n=57)	11 (19,3)
VGSV B, SXH-Dengue	2 (2,4)

Bảng 4.2: Bệnh lý phối hợp ở bệnh nhân TBM-EBV



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (N=84)

Đặc điểm thời gian nhập viện, chẩn đoán, điều trị	Trung vị (IQR)
Thời gian khởi bệnh - nhập viện (ngày)	9,5 (6,8-12)
Thời gian nhập viện - chẩn đoán (ngày)	2 (1-4)
Thời gian chẩn đoán - điều trị (ngày)	0 (0-1)

Triệu chứng	n, (%)
Sốt	84 (100)
Gan to	84 (100)
Lách to	73 (86,9)
Vàng da	30 (35,7)
Xuất huyết tiêu hóa	15 (17,9)
Triệu chứng thần kinh	6 (7,1)



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (N=84)

Cận lâm sàng	Số ca (%)	Trung vị (25-75)
Giảm $\geq 2/3$ dòng	63 (75)	
Giảm BC (/mcL)	68 (81)	2.415 (1.237,5 – 4.312,5)
Giảm TC ($\times 10^3$ /mcL)	61 (72,6)	62 (32,75-103,5)
Giảm BC hạt (/mcL)	60 (71,4)	625 (337,5-1.110)
Giảm Hb (g/dL)	45 (53,6)	8,8 (7,7 – 10,1)
Fibrinogen (g/L)	43 (51,2)	1,5 (0,9 – 2,5)
aPTT kéo dài (giây)	23 (27,4)	33,2 (30,8-39,9)
Triglyceride máu ≥ 3 mmol/L	77 (91,7)	6,2 (4,6- 9,2)
Tủy đồ		
Hình ảnh TBM (+)/ tủy xương	82 (97,6)	
Tủy nghèo tế bào	15 (17,9)	



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (N=84)

XN chức năng gan	Trung vị (25-75)
Bilirubin TT (n=83)	12,6 (2,3-40,1)
Bilirubin GT (n=83)	12,8 (6,6-32,3)
ALT	204 (88,5- 357,8)
AST	489,6 (150,3 – 822,2)
Albumine/máu (n=67)	2,8 (2,5 – 3,1)
LDH (n=83)	1.917,1 (906,8-3.601)

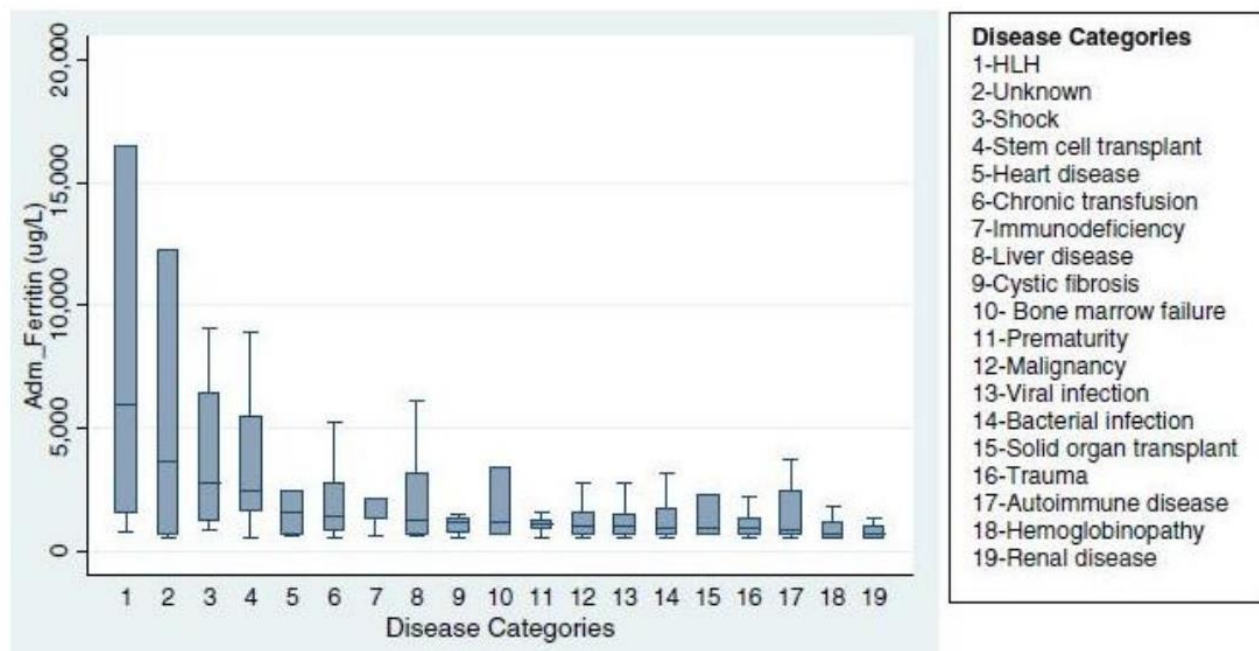


4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (N=84)

Tăng	10.740,7
Ferritine	(2.518,6 -13.573,1)

Distribution of **initial** ferritin values from different disease categories

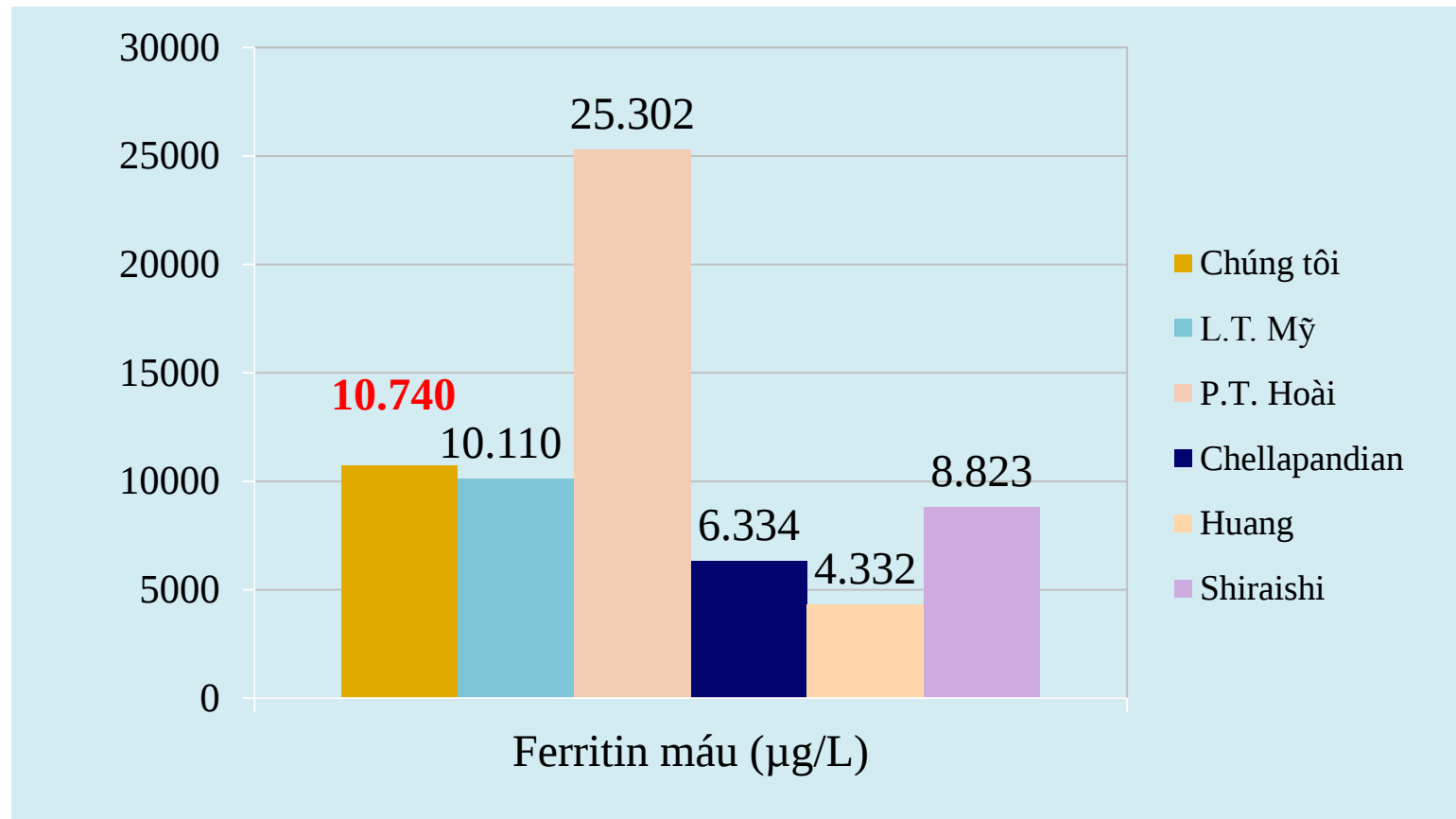


The unknown group includes 10 patients (only two were evaluated for HLH)



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (N=84)



Biểu đồ 4.2: So sánh trung vị Ferritin giữa các nghiên cứu TBM -EBV



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (N=84)

Tải lượng EBV (copies/ml)	
EBV >10 ⁴	73/84 (86,9%)
Trung vị (25-75)	2. 227.750 (93.943,8 -25.256.250)

Tải lượng EBV trước khi điều trị

Nghiên cứu	Tải lượng EBV
Chúng tôi	2,2 x10 ⁶ copies/mL
Lâm Thị Mỹ	6,9 x10 ⁷ copies/mL
C.T. T. Cúc	10 x10 ⁶ copies/mL
Chellapandian	114 x10 ³ copies/mL
Shiraishi	1x10 ⁵ copies/mL
Kogawa	1,4 x10 ⁶ copies/mL

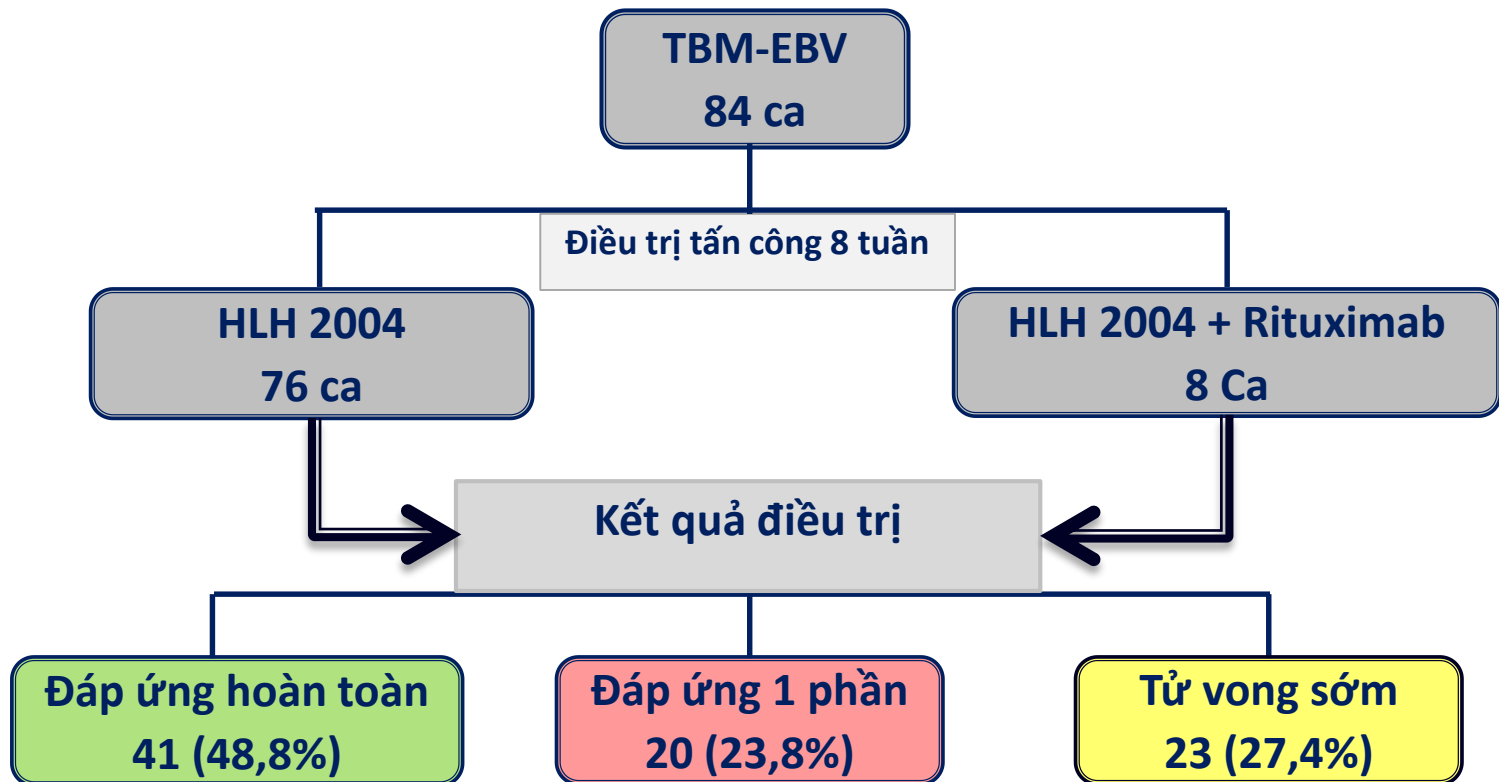
So sánh tải lượng EBV qua các nghiên cứu

Lâm Thị Mỹ (2012), Cao Trần Thu Cúc (2013), Chellapandian (2013), Shiraishi (2011), Kogawa K (2014)



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.2. Đặc điểm điều trị và kết quả điều trị giai đoạn tấn công 8 tuần



Sơ đồ điều trị & kết quả điều trị giai đoạn 8 tuần



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.2. Đặc điểm điều trị và kết quả điều trị giai đoạn tấn công 8 tuần

So sánh các thuốc điều trị ở 3 nhóm đáp ứng (N=84)

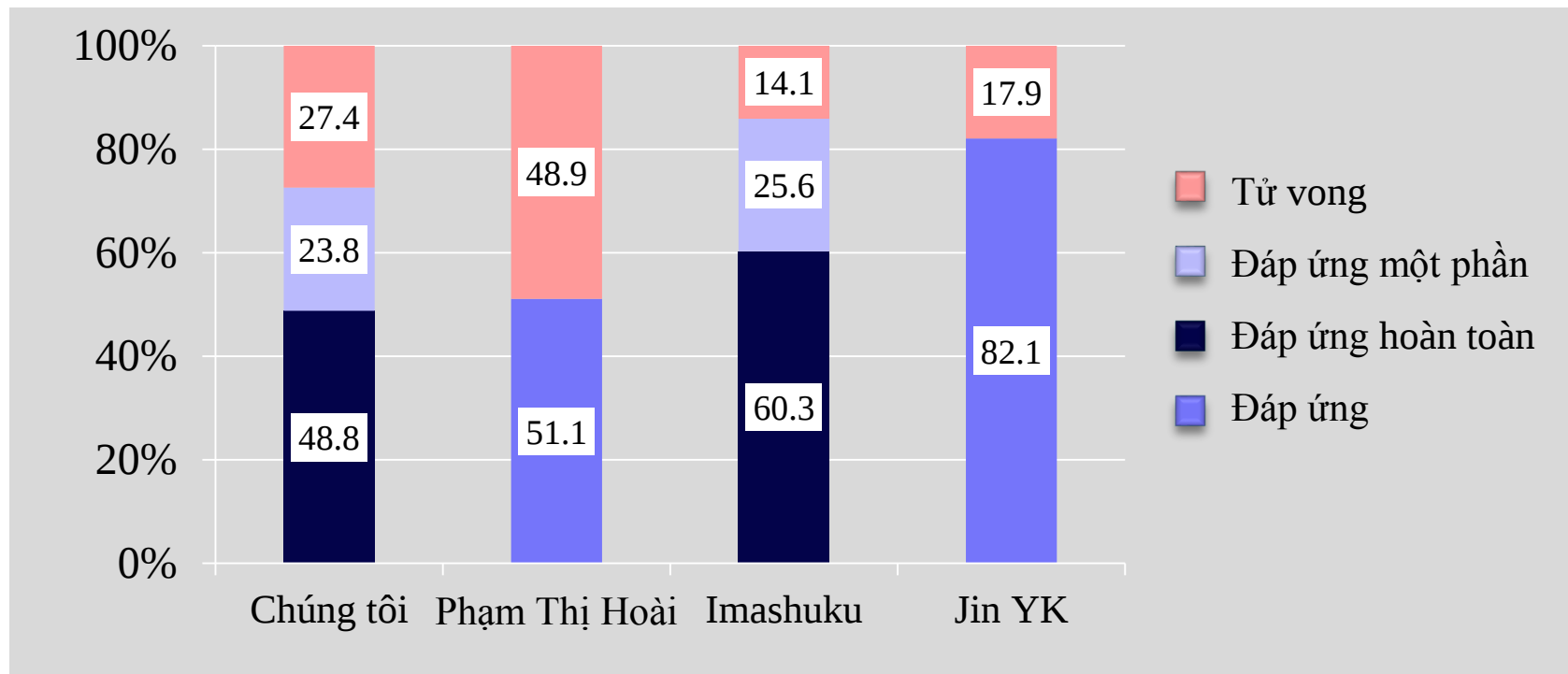
Điều trị	Tổng cộng n (%)	ĐUHT n (%)	ĐUMP n (%)	Tử vong n (%)	P*
IVIG	71 (84,5)	33 (80,5)	17 (85)	21 (91,3)	0,516
Dexamethasone	84 (100)	41 (100)	20 (100)	23 (100)	1
Etoposide	63 (75)	30 (73,2)	18 (90)	15 (65,2)	0,161
CSA	43 (51,2)	19 (46,3)	11 (55)	13 (56,5)	0,683
MTX	10 (11,9)	3 (7,3)	6 (30)	1 (4,3)	0,016
Phối hợp Rituximab	8 (9,5)	2 (25)	5 (62,5)	1 (12,5)	

Ghi chú: ** kiểm định chi bình phương. ĐUHT: Đáp ứng hoàn toàn, ĐUMP: Đáp ứng một phần



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.2. Đặc điểm điều trị và kết quả điều trị giai đoạn tấn công 8 tuần



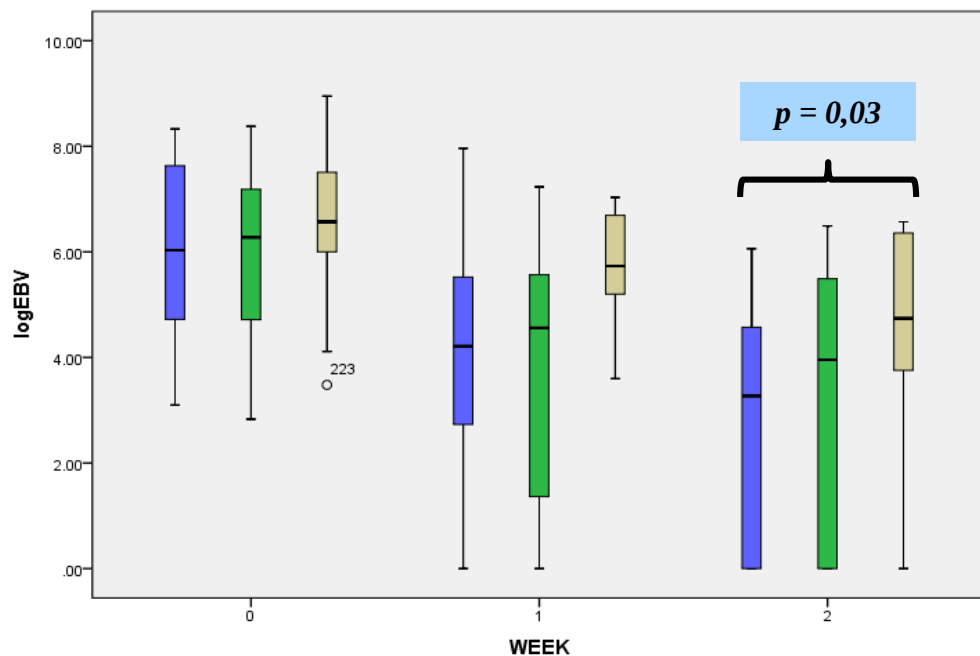
Biểu đồ 4.3: Kết quả sau 8 tuần điều trị qua các nghiên cứu EBV - TBM



4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.3. MLQ giữa tải lượng EBV và đáp ứng điều trị 8 tuần

Tuần điều trị	Nhóm ĐUHT (n= 41)	Nhóm ĐUMP (n= 20)	Nhóm TV (n= 23)	p**
Trước điều trị (EBV x 10 ³)	1.060 (51,95 – 29.050)	1.984,8 (88,8 – 14.182)	4.597,5 (1.010 – 31.940)	0,306
Tuần 1	16,3 (0,4 – 333,1)	55,2 (0,13 – 467,1)	364,4 (68,3 – 2.076,6)	0,083
Tuần 2	1,89 (0 – 46,4)	12,28 (0 – 359,6)	54,3 (11,4 – 2.920)	0,028
Tuần 4	0 (0-0)	1,56 (0 – 16,8)	NA*	0,052
Tuần 8	0 (0 - 5,3)	6,22 (0,39 – 132,3)	NA*	0,084



- Đáp ứng hoàn toàn
- Đáp ứng một phần
- Tử vong

Trước & sau ĐT: EBV nhóm TV > ĐUMP > ĐUHT

2 tuần sau ĐT: tải lượng EBV 3 nhóm khác biệt có ý nghĩa (p= 0,002)

LTM: tuần 2: nhóm ĐUHT 50% RT-PCR (-); nhóm TV: trung vị $7,2 \times 10^7$ copies/mL

Teramura : 4 tháng sau điều trị: EBV nhóm ĐU < nhóm KĐU (p = 0,043).



5. KẾT LUẬN & KIẾN NGHỊ

5.1. Đặc điểm bệnh nhân TBM-EBV:

- Đa số bệnh nhân ở lứa tuổi 1-5 tuổi (72,7%), đỉnh 1-3 tuổi, nữ chiếm ưu thế (1,33)
- Ferritin máu tăng rất cao (trung vị 10.740 μ g/L)
- Tổn thương gan thường gặp
- Tải lượng EBV cao: $2,2 \times 10^6$ copies/mL



5. KẾT LUẬN & KIẾN NGHỊ

5.2. Kết quả điều trị với HLH 2004 $\pm$ Rituximab:

- 48,8% đáp ứng hoàn toàn
- 23,8% đáp ứng một phần
- 27,4% tử vong

5.3. Mối liên quan giữa tải lượng EBV & đáp ứng điều trị:

- Trước & sau ĐT: EBV nhóm TV > ĐUMP > ĐUHT
- 2 tuần sau ĐT: tải lượng EBV 3 nhóm khác biệt có ý nghĩa ($p= 0,002$)



5. KẾT LUẬN & KIẾN NGHỊ

5.4. Kiến nghị:

- Nên theo dõi tải lượng EBV tại thời điểm tuần thứ 2 sau điều trị
- Nếu tải lượng EBV còn cao nên xem xét hướng điều trị tích cực hơn



Chân thành cảm ơn:

- Khoa Sốt xuất huyết- Huyết học
- Khoa Xét nghiệm Huyết học
- Khoa Hóa Sinh
- Khoa Vi sinh
- Đơn vị Nghiên cứu khoa học Bệnh viện Nhi Đồng 1



Cảm ơn sự chú ý lắng nghe

