

HỘI CHỨNG LY GIẢI U TRƯỚC VÀ TRONG HÓA TRỊ ĐỢT ĐẦU Ở TRẺ BỆNH HUYẾT HỌC ÁC TÍNH ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Trần Văn Thành¹, Đào Thị Thanh An¹

1. Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Tổng quan và mục tiêu: Hội chứng ly giải u (HCLGU) là một tình trạng cấp cứu, đe dọa tính mạng vì có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim, co giật, suy thận và tử vong nếu không được điều trị và dự phòng thích hợp. Tình trạng này xảy ra do sự giải phóng, chuyển hóa các chất nội bào vào máu, bao gồm acid nucleic, protein và các chất điện giải. Nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị liên quan đến HCLGU ở trẻ bệnh huyết học ác tính mới được chẩn đoán, điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 2. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả hàng loạt ca ở trẻ bệnh huyết học ác tính mới được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 10/2021 đến tháng 5/2022. HCLGU được định nghĩa theo tiêu chuẩn của Cairo - Bishop [5]. Các số liệu được nhập liệu bằng phần mềm Epidata và phân tích bằng phần mềm STATA 14. **Kết quả:** Trong số 113 bệnh nhi, tuổi trung bình là $79,7 \pm 50,4$ tháng tuổi và tỷ lệ nam nữ là 1,6:1. Các nhóm bệnh bao gồm bạch cầu cấp dòng lympho, bạch cầu cấp dòng tủy, lymphoma không Hodgkin và lymphoma Hodgkin chiếm tỷ lệ lần lượt là 62,8%; 16,8%; 17,7% và 2,7%. Ghi nhận 33/113 ca (29,2%) được chẩn đoán HCLGU bao gồm 24 trẻ (72,7%) bạch cầu cấp dòng lympho, 3 (9,1%) bạch cầu cấp dòng tủy và 6 (18,2%) lymphoma không Hodgkin. Tỷ lệ bệnh nhi được điều trị dự phòng bằng đa truyền dịch và allopurinol là 73/113 ca (64,6%), trong đó 16/73 trường hợp (21,9%) tiến triển HCLGU. Các trường hợp này được tiếp tục điều trị đa truyền dịch, allopurinol, điều chỉnh rối loạn điện giải và theo dõi chặt chẽ. Một trường hợp cần chạy thận nhân tạo 6 lần, sau đó được người thân xin về và tử vong tại nhà do sốc nhiễm trùng. **Kết luận:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, HCLGU xảy ra chủ yếu ở trẻ bạch cầu cấp dòng lympho và lymphoma không Hodgkin. Do còn nhiều hạn chế trong việc tiếp cận phương pháp điều trị tiên tiến, chẳng hạn như rasburicase, nên việc phân tầng nguy cơ sớm và phòng ngừa thích hợp ở trẻ có nguy cơ cao đặc biệt quan trọng trong quản lý HCLGU.

Từ khóa: Hội chứng ly giải u, huyết học ác tính.

ABSTRACT

TUMOR LYSIS SYNDROME AT PRESENTATION AND DURING INDUCTION CHEMOTHERAPY AMONG PEDIATRIC HEMATOLOGIC MALIGNANCY PATIENTS IN CHILDREN HOSPITAL 2, HO CHI MINH CITY, VIETNAM

Background and aims: Tumor lysis syndrome (TLS) is a life-threatening emergency that can lead to arrhythmias, seizures, kidney failure, and death without appropriate prophylaxis and treatment. TLS occurs due to the release of intracellular substances into the systemic circulation, including nucleic acids, proteins, and electrolytes. This study aims to evaluate the clinical, laboratory, diagnosis and

Nhận bài: 10-3-2022; Chấp nhận: 20-4-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Thành

Địa chỉ: ĐT: 0355991296; Email: tvthanh1296@gmail.com

treatment features related to severe tumor lysis syndrome in newly diagnosed cancer children treated in Children Hospital 2 (CH2), Vietnam. **Methods:** We performed an observational study of newly confirmed diagnosed malignancies treated at CH2 from October 2021 to May 2022. TLS was defined as Cairo-Bishop criteria (Cairo M.S., Bishop (2004)) [5]. Information from medical records of diagnosis, clinical, laboratory, and treatment details of the first chemotherapy course was input into Epidata and analyzed with STATA version 14. **Results:** Among 113 patients, the mean age was 79.7 ± 50.4 months with a sex ratio of 1.6/1 (61.9% male). Some hematologic malignancies found in our study included acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, and non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma accounted for 62.8%, 16.8%, 17.7%, and 2.7% respectively. There were 33/113 cases (29.2%) diagnosed with TLS, including 72.7% with ALL, 9.1% AML and 18.2% non-Hodgkin lymphoma. Seventy-three children received prophylaxis with hyperhydration and allopurinol from admission, of which 16 patients progressed to TLS. They were treated with hyperhydration, allopurinol, electrolytes adjustment, and close monitoring. One case required dialysis six times and subsequently died due to sepsis shock. **Conclusions:** In our study, TLS occurred mainly in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Because of limited access to advanced treatments, such as rasburicase, early risk stratification and appropriate prevention in high-risk children are particularly important in the management of TLS.

Keywords: Tumor lysis syndrome, Hematologic malignancies.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ly giải u (HCLGU) là một tình trạng cấp cứu, đe dọa tính mạng trẻ mắc bệnh ác tính vì dẫn đến rối loạn nhịp tim, co giật, suy thận và tử vong do tăng acid uric máu, tăng phospho máu, tăng kali máu, tăng urê máu và hạ calci máu [6]. Tử vong liên quan đến HCLGU lên đến 21,4% đã được báo cáo ở những bệnh nhi mắc bệnh lý huyết học ác tính [2], [4], [10]. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị liên quan đến HCLGU ở trẻ bệnh huyết học ác tính mới được chẩn đoán, điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 2.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. *Xác định tỷ lệ HCLGU trong các bệnh lý huyết học ác tính mới được chẩn đoán.*

2. *Xác định đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị HCLGU.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả hàng loạt ca trong thời gian từ tháng 01/10/2021 đến tháng 31/5/2022.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhi chẩn đoán bệnh lý huyết học ác tính được hóa trị đợt đầu tại khoa Ung bướu huyết học Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 01/10/2021 đến tháng 31/5/2022.

2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Trẻ được chẩn đoán xác định bệnh lý huyết học ác tính: kết quả giải phẫu bệnh hoặc dấu ấn tế bào là bạch cầu cấp dòng lympho, bạch cầu cấp dòng tủy, lymphoma Hodgkin hoặc lymphoma không Hodgkin.

- Và được điều trị hóa trị đợt đầu tại khoa Ung bướu huyết học Bệnh viện Nhi Đồng 2.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ: thiếu thông tin quan trọng để đánh giá bệnh ác tính và/hoặc HCLGU.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của dân số nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 113 bệnh nhân theo tiêu chuẩn chọn mẫu với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của dân số nghiên cứu

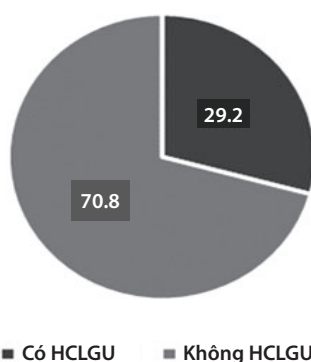
Đặc điểm		Số ca (%)
Tuổi (trung bình ± ĐLC) 79,7 ± 50,4 tháng		
Giới	Nam/Nữ	70/43
Triệu chứng thường gặp	Sốt	23 (20,4)
	Xanh xao	22 (19,5)
	Xuất huyết	21 (18,6)
Chẩn đoán	Bạch cầu cấp dòng lympho	71 (62,8)
	Bạch cầu cấp dòng tủy	19 (16,8)
	Lymphoma Hodgkin	3 (2,7)
	Lymphoma không Hodgkin	20 (17,7)

Nhận xét: trong số 113 trẻ được theo dõi, tỷ lệ nam/nữ là 1,63/1, trong đó trẻ nam chiếm tỷ lệ 61,9%. Tuổi trung bình lúc nhập viện là 79,7 ± 50,4 tháng. Các triệu chứng thường gặp nhất của bệnh là sốt, xanh xao và xuất huyết (chiếm tỷ lệ lần lượt là 20,4%; 19,5% và 18,6%). Chẩn đoán chiếm tỷ lệ cao nhất là bạch cầu cấp dòng lympho với gần 2/3 trường hợp và thấp nhất là lymphoma Hodgkin.

3.2. Tỷ lệ hội chứng ly giải u

Có 33 trẻ (29,2%) xuất hiện HCLGU trong thời gian nghiên cứu của chúng tôi (Biểu đồ 1), trong đó 16 trẻ (48,5%) xuất hiện HCLGU ngay thời điểm chẩn đoán.

Tỷ lệ hội chứng ly giải u



Biểu đồ 1. Tỷ lệ HCLGU trong dân số nghiên cứu

3.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhi có và không có HCLGU

Sau khi tiến hành so sánh các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhi có và không có HCLGU chúng tôi ghi nhận kết quả theo bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhi có và không có HCLGU

Đặc điểm	Hội chứng ly giải u		Giá trị p
	Có	Không	
Tuổi (tháng), trung bình (ĐLC)	90,4 (56,5)	75,2 (47,4)	0,149
Giới, n (%)			0,812
Nam	21 (63,6)	49 (61,3)	
Nữ	12 (36,4)	31 (38,7)	
Bạch cầu lúc chẩn đoán, trung bình (\pm ĐLC)	108,9 (176,5)	32,9 (45,4)	0,01
Tăng acid uric, n(%)			<0,001
Có	32 (97,0)	13 (16,3)	
Không	1 (3,0)	67 (83,7)	
Tăng kali máu, n(%)			<0,001
Có	11 (33,3)	2 (2,5)	
Không	22 (66,7)	78 (97,5)	
Tăng phospho máu, n(%)			<0,001
Có	17 (51,5)	1 (1,3)	
Không	16 (48,5)	79 (98,7)	
Hạ calci máu, n(%)			<0,001
Có	33 (100,0)	56 (70,0)	
Không	0 (0,0)	24 (30,0)	
Tổn thương thận cấp, n(%)			0,011
Có	5 (15,2)	2 (2,5)	
Không	28 (84,8)	78 (97,5)	
Chẩn đoán bệnh ác tính, n (%)			
Bạch cầu cấp dòng lympho	24 (72,7)	47 (58,8)	
Bạch cầu cấp dòng tủy	3 (9,1)	16 (20,0)	
Lymphoma Hodgkin	0 (0)	3 (3,8)	
Lymphoma không Hodgkin	6 (18,2)	14 (17,4)	

Nhận xét: Tuổi và giới của bệnh nhân không là yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển HCLGU ($p=0,149$ và $0,812$). Ngược lại, những trẻ phát triển HCLGU có bạch cầu máu lúc chẩn đoán cao hơn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$). Các kết quả cận lâm sàng như tăng acid uric, tăng kali, tăng phosphor, hạ calci và tổn thương thận cấp ở nhóm có HCLGU đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có HCLGU.

Gần $\frac{3}{4}$ các trường hợp HCLGU xảy ra ở nhóm trẻ bạch cầu cấp dòng lympho, kế tiếp là lymphoma không Hodgkin. Không có trường hợp lymphoma Hodgkin nào phát triển HCLGU.

3.4. Đặc điểm điều trị và kết quả điều trị HCLGU

Bảng 3. Đặc điểm điều trị và kết quả điều trị HCLGU

Đặc điểm	Hội chứng ly giải u		Giá trị p
	Có	Không	
Dự phòng HCLGU, n (%)			0,063
Có	16 (94,1)	57 (71,3)	
Không	1 (5,9)	23 (28,7)	
Điều trị HCLGU, n (%)	N = 33		
Đa truyền dịch	32 (97,0)		
Allopurinol	32 (97,0)		
Điều trị tăng kali máu	7 (21,2)		
Điều trị hạ calci máu	5 (15,2)		
Điều trị thay thế thận	1 (3,0)		
Kết quả điều trị n (%)	Hồi phục Tử vong	32 (97,0) 1 (3,0)	

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 16 trẻ được chẩn đoán HCLGU ngay thời điểm chẩn đoán bệnh ác tính, các trẻ này sau đó được điều trị tích cực HCLGU mà không dự phòng. Còn lại 73 trẻ có nguy cơ HCLGU trung bình/nặng được dự phòng bằng đa truyền dịch và allopurinol tại thời điểm chẩn đoán bệnh, trong đó 16 trẻ (21,9%) tiến triển HCLGU bao gồm: 11 bạch cầu cấp dòng lympho, 1 bạch cầu cấp dòng tủy và 4 trẻ lymphoma không Hodgkin (3 lympho blastic lymphoma và 1 trẻ burkitt lymphoma).

33 trẻ chẩn đoán HCLGU được điều trị tích cực với đa truyền dịch, allopurinol, điều chỉnh các rối loạn điện giải. Trong đó, 1 trẻ burkitt lymphoma (chiếm 3%) tiến triển sốc nhiễm trùng và tổn thương thận cấp phải chạy thận nhân tạo 6 lần. Em được người thân xin về và sau đó tử vong tại nhà.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình lúc nhập viện của các bệnh nhi là 79,7 ± 50,4 tháng và tỷ lệ nam/nữ là 1,63/1. Khi so sánh với nghiên cứu trong nước của tác giả Hoàng

Minh Tuyền và các nghiên cứu ngoài nước cũng ghi nhận kết quả tương tự với độ tuổi thường gặp HCLGU là 5-10 tuổi và nam gặp nhiều hơn nữ [1], [3], [8]. Bệnh lý huyết học ác tính thường gặp nhất trong nghiên cứu là bạch cầu cấp dòng lympho với 62,8% các trường hợp và ít gặp nhất là lymphoma Hodgkin. Kết quả này cũng tương đồng với báo cáo của tác giả Mansoor với 64% các ca bệnh huyết học ác tính là bạch cầu cấp dòng lympho [10].

Tổn thương thận cấp xuất hiện trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ 15,2% ở nhóm có HCLGU, như vậy kết quả của chúng tôi khá tương đồng với tác giả Mansoor (14,2%) và thấp hơn nghiên cứu của Darmon (63,8%) [7], [10]. Sự khác biệt lớn về các tỷ lệ này có thể do sự khác biệt trong các phác đồ điều trị của từng trung tâm và quốc gia, chẳng hạn như việc sử dụng allopurinol, tính sẵn có rasburicase và tần suất theo dõi điện giải trong quá trình điều trị.

HCLGU được chúng tôi ghi nhận ở gần 30% trường hợp, trong đó ½ trường hợp xuất hiện ly giải ngay tại thời điểm chẩn đoán. Nghiên cứu

của Zhang ghi nhận trên 380 ca bạch cầu cấp tỷ lệ HCLGU là 20,8% [13]. Hay một báo cáo khác của tác giả Kedar trên 30 bệnh nhi bạch cầu cấp cho thấy có 70% số ca có HCLGU [9]. Trên 396 bệnh nhi bạch cầu cấp và lymphoma trong nghiên cứu của Ahn có 17,2% trường hợp tiến triển HCLGU [3]. Như vậy so với các nghiên cứu ngoài nước tỷ lệ HCLGU của chúng tôi hơi cao hơn so với tác giả Zhang, Ahn và thấp hơn Kedar. Sự khác biệt về tỷ lệ HCLGU giữa các nghiên cứu có thể do sự khác nhau về cỡ mẫu nghiên cứu, chủng tộc, môi trường và tiêu chuẩn chẩn đoán.

Bệnh lý huyết học ác tính chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm HCLGU là bạch cầu cấp với 72,7% các trường hợp. Báo cáo của tác giả Hoàng Minh Tuyền cho thấy Burkitt lymphoma có tỷ lệ ly giải u cao nhất chiếm 22,1% [1]. Với các nghiên cứu ngoài nước, tác giả Mansoor báo cáo 26/36 ca (72,2%) HCLGU là bạch cầu cấp dòng lympho [10]. Tác giả Firwana nghiên cứu trên 105 ca HCLGU ghi nhận nhóm bạch cầu cấp chiếm đa số các trường hợp với 42%, theo sau là lymphoma non-Hodgkin [8]. Như vậy kết quả của chúng tôi khá tương đồng so với các tác giả nước ngoài, sự khác biệt với báo cáo trong nước có thể do khác nhau về cỡ mẫu và tiêu chuẩn chọn mẫu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số trường hợp HCLGU hồi phục, chiếm tỷ lệ 97%. Có 1 trường hợp tử vong trong bệnh cảnh sốc nhiễm trùng - tổn thương thận cấp, chiếm tỷ lệ 3,0%. Tương đồng với chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Micho cũng ghi nhận tỷ lệ hồi phục ở nhóm có HCLGU là 88,9% và tỷ lệ tử vong là 11,1% [11]. Nghiên cứu của tác giả Seidemann cho thấy tỷ lệ tử vong chung ở nhóm bệnh nhân HCLGU là 11% [12]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Hoàng Minh Tuyền cũng có kết quả tương đồng với 94,8% trẻ hồi phục, 3,9% xin về và 1,3% tử vong do sốc nhiễm trùng [1].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận HCLGU

chiếm tỷ lệ 29,2% ở các bệnh nhi huyết học ác tính. Trong đó, tình trạng này xảy ra chủ yếu ở trẻ bạch cầu cấp dòng lympho (72,7%) và lymphoma không Hodgkin (18,2%). Tuy tỷ lệ HCLGU tương đối cao và còn nhiều hạn chế trong việc tiếp cận phương pháp điều trị tiên tiến, chẳng hạn như rasburicase nhưng kết quả điều trị tương đối khả quan với tỷ lệ hồi phục 97%. Điều này cho thấy việc phân tầng nguy cơ sớm, phòng ngừa và điều trị thích hợp ở trẻ có nguy cơ cao đặc biệt quan trọng trong quản lý HCLGU.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Minh Tuyền, Hoàng Thị Diễm Thúy (2019), Đặc điểm hội chứng ly giải u ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, Luận văn bác sĩ nội trú, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
2. Abdel-Baset H., Nasr Eldin E., Eltayeb A., et al., "Clinical and laboratory approach for the identification of the risk for tumour lysis syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia. Clinical and laboratory approach for the identification of the risk for tumour lysis syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia", *Life Science Journal*, (2012), 9.
3. Ahn Y. H., Kang H. J., Shin H. Y., et al., "Tumour lysis syndrome in children: experience of last decade", *Hematol Oncol*, (2011), 29 (4), pp. 196-201.
4. Alavi S., Arzanian M. T., Abbasian M. R., et al., "Tumor lysis syndrome in children with non-Hodgkin lymphoma", *Pediatr Hematol Oncol*, (2006), 23 (1), pp. 65-70.
5. Cairo M. S., Bishop M., "Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification", *Br J Haematol*, (2004), 127 (1), pp. 3-11.
6. Coiffier B., Altman A., Pui C. H., et al., "Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review", *J Clin Oncol*, (2008), 26 (16), pp. 2767-78.

7. Darmon M., Vincent F., Camous L., et al., "Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique", *Br J Haematol*, (2013), 162 (4), pp. 489-97.

8. Firwana B. M., Hasan R., Hasan N., et al., "Tumor lysis syndrome: a systematic review of case series and case reports", *Postgrad Med*, (2012), 124 (2), pp. 92-101.

9. Kedar A., Grow W., Neiberger R. E., "Clinical versus laboratory tumor lysis syndrome in children with acute leukemia", *Pediatr Hematol Oncol*, (1995), 12 (2), pp. 129-34.

10. Mansoor A.-e.-R., Zahid M., Mubashir M., et al., "Outcome of tumor lysis syndrome in pediatric patients with hematologic malignancies - A single-center experience from Pakistan", *The*

Journal of Community and Supportive Oncology, (2016), 14, pp. 457-465.

11. Micho H., Mohammed Y., Hailu D., et al., "Evaluation and characterization of tumor lysis syndrome before and after chemotherapy among pediatric oncology patients in Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia", *BMC Hematol*, (2018), 18, pp. 22.

12. Seidemann K., Meyer U., Jansen P., et al., "Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM-trials", *Klin Padiatr*, (1998), 210 (4), pp. 279-84.

13. Zhang Q., Liu K. Q., Liu B. C., et al., "[Analysis of tumor lysis syndrome in 380 cases of acute leukemia]", *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, (2015), 23 (1), pp. 61-4.