

Kết quả bước đầu của phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống ở Việt Nam

Initial results of autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus in Vietnam

Nguyễn Thị Duyên***, Nguyễn Thanh Bình***,
Bùi Thị Vân***, Nguyễn Lan Anh***, Lý Tuấn Khải***,
Phan Quốc Hoàn***, Bùi Tiến Sỹ***,
Nguyễn Thị Minh Phương***, Lê Thị Thu Nga***,
Trần Thị Huyền Trang***, Hồ Xuân Trường***,
Lê Hải Sơn*** và Mai Văn Viện***

*Trường Đại học Y Hà Nội,

**Bệnh viện Nhi Trung ương,

***Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Báo cáo hiệu quả bước đầu của phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh Lupus ban đỏ hệ thống. **Đối tượng và phương pháp:** 4 bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống đáp ứng kém với các phương pháp điều trị hiện tại được lựa chọn để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Tế bào gốc được huy động từ tủy xương ra máu ngoại vi bằng Cyclophosphamide và G-CSF. 2 bệnh nhân được ghép khối tế bào gốc có chọn lọc tế bào CD34+, 2 bệnh nhân ghép khối tế bào gốc không chọn lọc CD34+. Phác đồ điều kiện hóa gồm rituximab, cyclophosphamide và ATG (Antithymocyte globulin). Các tiêu chí theo đánh giá và theo dõi gồm: (1) Diễn biến trong quá trình ghép tế bào gốc; (2) Mức độ hoạt động của bệnh và tình trạng điều trị sau ghép; (3) Kháng thể tự miễn và tế bào miễn dịch; (4) Tính an toàn của phương pháp. **Kết quả:** Tuổi của bệnh nhân khi ghép tế bào gốc dao động từ 13 đến 46 tuổi. Tỷ lệ nam:nữ là 1:1. Thời gian mắc bệnh trước khi ghép từ 3 đến 12 năm. Liều tế bào CD34+ ghép cho bệnh nhân thấp nhất là $4,09 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng, cao nhất là $7,93 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng. Thời gian bạch cầu trung tính phục hồi trên 500 tế bào/ μL là 8 đến 11 ngày. Thời gian tiểu cầu hồi phục đạt mức trên 50×10^3 tế bào/ μL là 8 đến 13 ngày. Số ngày nằm viện dao động từ 17 đến 24 ngày; Sau ghép bệnh nhân được dùng hoàn toàn corticoid và thuốc ức chế miễn dịch; triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ rệt: Điểm SLEDAI trung bình giảm từ 16,0 điểm xuống 4,5 điểm (1 tháng sau ghép), 2,0 điểm (3 tháng sau ghép) và 1,0 (6 tháng sau ghép). Protein niệu có xu hướng giảm theo các mốc theo dõi, từ 2,4g/l trước ghép xuống 0,2g/l tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau ghép. Kháng thể kháng ds-DNA từ trung bình 95,2IU/mL xuống 24,9IU/mL (6 tháng sau ghép). Tế bào lympho T và B phục hồi về gần bình thường sau ghép 6 tháng. Không gặp biến cố nhiễm trùng trong ghép. Các tác dụng không mong muốn như mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, đau xương biểu hiện thoáng qua. **Kết luận:** Kết quả bước đầu sử dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh Lupus ban đỏ hệ thống cho thấy cải thiện rõ rệt triệu chứng lâm sàng của bệnh cùng với việc không cần dùng thuốc điều trị; áp dụng thành công ở Việt nam.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, tế bào gốc máu ngoại vi, bệnh tự miễn, chọn lọc CD34+, Lupus ban đỏ hệ thống, CliniMACS, bệnh tự miễn, SLE.

Ngày nhận bài: 10/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 17/3/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Duyên, Email: duyentao@gmail.com - Bệnh viện Nhi Trung ương

Summary

Objective: To report the initial efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in treatment of systemic lupus erythematosus. **Subject and method:** Four patients with systemic lupus erythematosus who responded poorly to conventional treatments were selected for autologous hematopoietic stem cell transplantation. Stem cells were mobilized from bone marrow to peripheral blood by Cyclophosphamide and G-CSF. Two patients received a transplant of CD34+ selective stem cells, while 2 other patients received a transplant of CD34+ non-selective stem cells. The conditioning protocol includes Rituximab, Cyclophosphamide and ATG (anti-thymocyte globulin). Evaluation and monitoring criteria include (1) Stem cell transplantation progress; (2) Disease activity level and post-transplant therapy status; (3) Autoimmune antibodies and immune cells; (4) The method's safety. **Results:** The age of patients at the time of HSCT ranged from 13 to 46 years. The male:female ratio is 1:1. Disease duration before transplantation was from 3 to 12 years. The lowest dose of CD34+ cells for transplantation was 4.09×10^6 cells/kg body weight, the highest was 7.93×10^6 cells/kg body weight. The recovery time for neutrophils above 500 cells/ μ L is 8 to 11 days. The time it takes for platelets to recover to levels above 50×10^3 cells/ μ L is 8 to 13 days. Hospital stay for HSCT ranges from 17 to 24 days; After transplantation, all corticosteroids and immunosuppressive drugs were discontinued; Clinical symptoms significantly improved (mean SLEDAI score decreased from 16.0 points to 4.5 points (1 month after transplant), 2.0 points (3 months after transplant), and 1.0 points (6 months after transplant). Proteinuria decrease as time passed, from 2.4g/l before transplant to 0.2g/l three and six months after transplant. Anti-dsDNA antibodies concentrations decreased from 95.2IU/mL on average to 24.9IU/mL (6 months post-transplant). Six months following HSCT, T lymphocytes, and B lymphocytes returned to near-normal levels. No infectious incidents occurred during the transplant. Fatigue, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, and bone pain are temporary side effects. **Conclusion:** Initial results using autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus showed a marked improvement in clinical symptoms of the disease along with no need for medication; successfully applied in Vietnam.

Keywords: Autologous hematopoietic stem cell transplantation, peripheral blood stem cells, autoimmune disease, selective CD34+, systemic lupus erythematosus, CliniMACS, autoimmune disease, SLE.

1. Đặt vấn đề

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là một bệnh tự miễn đa cơ quan, thường biểu hiện mạn tính, suốt đời. Cơ chế bệnh sinh phức tạp, biểu hiện lâm sàng không đồng nhất và gây tổn thương nhiều cơ quan. Tỷ lệ mắc bệnh dao động từ 20 đến 150 trên 100.000 dân, và ngày càng tăng lên [1, 2]. Trong những thập kỷ gần đây, tỷ lệ tử vong liên quan đến SLE đã giảm do những cải thiện chăm sóc và sự ra đời của các thuốc ức chế miễn dịch mới. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do SLE vẫn cao so với tỷ lệ trong dân số nói chung [2]. Hơn nữa, một lượng bệnh nhân không đáp ứng với các phương pháp điều trị hiện có hoặc chịu nhiều tác dụng phụ của corticosteroids và thuốc ức chế miễn dịch. Đối với những bệnh nhân này, ghép tế bào gốc tạo máu điều trị bệnh đã được ứng dụng và đem lại những kết quả đáng kể.

Ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) là một quy trình gồm 2 bước bao gồm một chế độ điều trị điều kiện hóa để loại bỏ các tế bào lympho tự phản ứng, sau đó truyền tế bào gốc tạo máu. Trong bước điều trị thứ hai, khối tế bào gốc được truyền như một chế phẩm máu để hỗ trợ, rút ngắn giai đoạn suy giảm tế bào máu do các thuốc điều kiện, từ đó hạn chế các biến chứng nhiễm trùng đe dọa tính mạng của bệnh nhân. Phần lớn các quy trình ghép tế bào gốc tạo máu hiện nay cho bệnh nhân tự miễn nói chung và bệnh nhân SLE nói riêng là ghép tế bào gốc tạo máu tự thân từ nguồn tế bào gốc máu ngoại vi [3]. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh SLE [4]. Chúng tôi báo cáo những kinh nghiệm đầu tiên ở Việt Nam sử dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

2. Đối tượng và phương pháp

Đối tượng: Gồm 4 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lupus ban đỏ hệ thống với trên 4/11 tiêu chuẩn ACR-1997 của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ, có thời gian điều trị ≥ 6 tháng, liều duy trì prednisolone ≥ 10 mg/ngày cùng với 1 trong các tiêu chuẩn sau: Có tổn thương thận, thiếu máu tự miễn kéo dài, hội chứng kháng phospholipid nặng. Bệnh nhân mắc bệnh tim tiến triển, suy hô hấp hoặc suy thận, xuất huyết tiêu hóa đáng kể hoặc nhiễm vi khuẩn khó kiểm soát bị loại khỏi nghiên cứu.

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 12/2020 đến tháng 12/2022. Tất cả các phương pháp và thí nghiệm trong nghiên cứu này được thực hiện theo các tiêu chuẩn đạo đức được nêu trong Tuyên bố Helsinki năm 1975, được sửa đổi vào năm 2008, cũng như quy định quốc gia và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Ngoài ra, nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội (IRB00003121, số 87/GCN-HDDNCYSH-ĐHYHN, ngày 6/12/2020). Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được giải thích và đã ký chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Chuẩn bị khối sản phẩm tế bào gốc

Tất cả các bệnh nhân đều được huy động tế bào gốc từ tủy xương ra máu ngoại vi bằng cyclophosphamide và G-CSF. Sau đó, tế bào gốc máu ngoại vi được thu hoạch bằng phương pháp gạn tách bạch cầu sử dụng hệ thống Spectra Optia - Terumo BCT. Khối tế bào gốc máu ngoại vi thu được sẽ được xử lý chọn lọc tế bào CD34+ bằng các hạt siêu thuận từ sử dụng hệ thống CliniMACS, Miltenyi Biotec Inc hoặc không chọn lọc tế bào CD34+. Trước khi đông lạnh ở -196°C trong ni tơ lỏng, các khối sản phẩm tế bào gốc đã được kiểm tra số lượng CD34+, tế bào T và B sử dụng máy tế bào dòng chảy Facs Calibur - Beckman Coulter, và nuôi cấy vi khuẩn và nấm.

Chế độ điều trị điều kiện hóa

Trước khi được truyền lại tế bào gốc vào ngày D0, tất cả bệnh nhân đều được điều trị bằng phác đồ điều kiện hóa bao gồm: Rituximab 500 mg/ngày

vào ngày D-6. Từ ngày D-5 đến D-2, bệnh nhân được dùng cyclophosphamide 50mg/kg/ngày, rATG 1,25mg/kg/ngày. Ngoài ra, urometexan 50mg/kg/ngày được chỉ định để giảm thiểu biến chứng viêm bàng quang chảy máu liên quan đến cyclophosphamide.

Chăm sóc hỗ trợ

Bệnh nhân được chăm sóc tại phòng ghép tế bào gốc có áp lực âm, không khí được lọc qua bộ lọc HEPA. Chế độ ăn hạn chế nhiễm vi sinh vật được chỉ định. Để ngăn ngừa nhiễm trùng, cefixime 500mg x 2 lần mỗi ngày, fluconazole 400mg mỗi ngày và acyclovir 800mg x 2 lần mỗi ngày được dùng từ ngày nhập viện cho đến khi ghép. Fluconazole được thay thế bằng amphotericin B liposome (5mg/kg/ngày) và piperacillin/tazobactam (3,75mg mỗi 4 giờ) trong trường hợp giảm bạch cầu trung tính. Kháng sinh imipenem được sử dụng khi số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/ μL . Ngày D+1, bệnh nhân được chỉ định rituximab 500 mg/ngày. Từ ngày D+3, bệnh nhân được dùng G-CSF với liều 10 μg /kg cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối trên 500 tế bào/ μL . Immunoglobulin 12mg được chỉ định 2 lần/tuần từ ngày D+4. Sulfomethosazone/trimethoprim được dùng mỗi cuối tuần trong sáu tháng và thuốc kháng virus acyclovir được dùng hàng ngày trong một năm sau khi cấy ghép.

Đánh giá và theo dõi

Các kết quả chính được đánh giá và theo dõi bao gồm (1) Diễn biến trong quá trình ghép tế bào gốc; (2) Mức độ hoạt động của bệnh và tình trạng điều trị sau ghép; (3) Sự thay đổi kháng thể tự miễn và tế bào miễn dịch; (4) Tính an toàn của phương pháp. Các kháng thể miễn dịch (ANA, dsDNA) được thực hiện bằng công nghệ miễn dịch hóa phát quang (kit thương mại của LIAISON).

Tế bào lympho T, B được phân tích bằng máy tế bào dòng chảy Facs Calibur (Beckman Coulter). Các tác dụng phụ, biến chứng của phương pháp điều trị được theo dõi và phân loại theo tiêu chuẩn thông dụng về biến cố bất lợi CTCAE 5.0 [5].

Phương pháp thống kê

Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 22.0 (IBM, USA). Thử nghiệm Anova được

sử dụng để so sánh nhóm. Giá trị p nhỏ hơn 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả**3.1. Đặc điểm bệnh nhân****Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân**

Chỉ số	Trung vị	Cao nhất	Thấp nhất
Tuổi (năm)	16,5	13	46
Thời gian mắc bệnh (năm)	4,5	3	12
Prednisolon (mg/ngày)	35	15	50
Hydroxylchloroquine (mg/ngày)	300	200	400
Mycophenolate mofetil (mg/ngày)	1750	500	2000
Tỉ lệ nam:nữ	1:1		
Mức độ hoạt động của bệnh	Hoạt động mạnh (100%)		
Kháng thể kháng nhân	Dương tính (100%)		
Kháng thể kháng dsDNA	Dương tính (75%), âm tính (25%)		
Tác dụng phụ/Biến chứng	Hội chứng Cushing (100%), viêm cầu thận (100%), Tăng huyết áp (100%), hội chứng thận hư (25%),		

Từ tháng 12/2020 đến tháng 12/2022, có 4 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống được ghép tế bào gốc tạo máu điều trị bệnh. Chi tiết về đặc điểm bệnh nhân trước ghép được thể hiện trên Bảng 1. Tuổi của bệnh nhân khi ghép tế bào gốc nhỏ nhất là 13 tuổi, lớn nhất là 46 tuổi. Tỉ lệ nam:nữ là 1:1. Thời gian mắc bệnh trước khi ghép dao động từ 3 đến 12 năm. Tất cả bệnh nhân đều có tình trạng bệnh hoạt động mạnh tại thời điểm sàng lọc để ghép tế bào gốc, chiếm 100%. Kháng thể kháng nhân dương tính ở cả 4 bệnh nhân, chiếm 100%. Kháng thể kháng dsDNA dương tính ở 3 trong 4 bệnh nhân (chiếm 75%). Ba

thuốc chính được chỉ định ở tất cả các bệnh nhân bao gồm prednisolon với liều cao nhất, dao động từ 15 đến 50mg; hydroxylchloroquine 200 đến 400mg mỗi ngày; Mycophenolate mofetil từ 500 đến 2000mg mỗi ngày. Ngoài ra 1 bệnh nhân được chỉ định thêm thuốc ức chế miễn dịch cyclosporin liều 150mg/ngày. Thuốc hạ huyết áp được chỉ định ở tất cả các bệnh nhân. Hội chứng Cushing là tác dụng phụ hay gặp nhất (chiếm 100%). Các biến chứng của bệnh lupus ban đỏ hệ thống bao gồm viêm cầu thận và tăng huyết áp gặp ở 100% bệnh nhân. Một bệnh nhân có hội chứng thận hư, chiếm 25%.

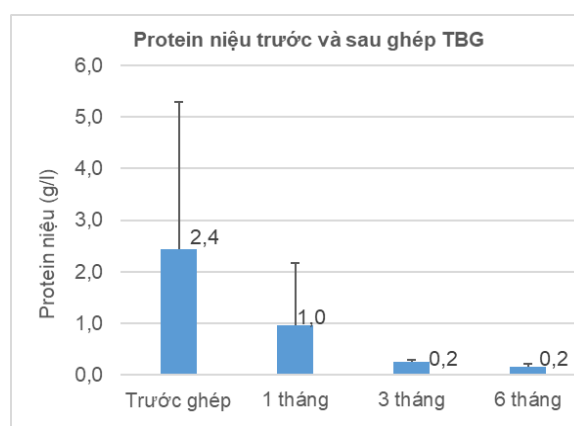
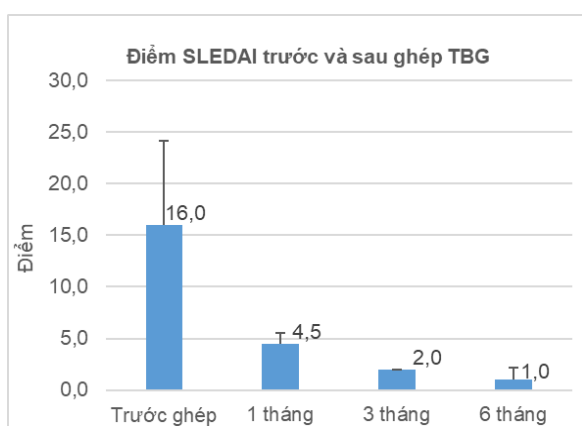
3.2. Diễn biến quy trình ghép tế bào gốc nội trú**Bảng 2. Đặc điểm diễn biến quy trình ghép**

Chỉ số	Trung bình	Thấp nhất	Cao nhất
Liều tế bào CD34+ ($\times 10^6$ tế bào/kg)	5,7 \pm 1,6	4,09	7,93
Ngày mọc bạch cầu (BCTT > 500/ μ L)	9,3 \pm 1,3	8	11
Ngày mọc tiểu cầu ($> 50 \times 10^3$ / μ L)	11,5 \pm 2,4	8	13
Số ngày nằm viện	22,0 \pm 3,4	17	24
Khối hồng cầu sử dụng (mL)	675 \pm 24	350	950
Khối tiểu cầu sử dụng (mL)	1500 \pm 408	1000	2000

Bảng 2 thể hiện các đặc điểm chính về diễn biến quy trình ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Liều tế bào CD34+ trung bình được truyền lại cho bệnh nhân là $5,7 \pm 1,6$ triệu tế bào/kg cân nặng. Thời gian để bạch cầu trung tính phục hồi trên 500 tế bào/ μL dao động từ 8 đến 11 ngày. Thời gian cần thiết để tiểu cầu hồi phục đạt mức trên 50×10^3 tế bào/ μL là 8 đến 13 ngày. Số ngày nằm viện trung bình kể từ khi bắt đầu điều trị điều kiện hóa đến khi bệnh nhân ra viện trong đợt ghép dao động từ 17 đến 24 ngày; Tất cả các bệnh nhân đều cần truyền khối hồng cầu và tiểu cầu máu trong giai đoạn giảm tế bào máu do tác dụng của phác đồ điều kiện hóa. Thể tích hồng cầu cần truyền thấp nhất là 350ml, cao nhất là 950ml. Thể tích tiểu cầu máu cần truyền dao động từ 1000 đến 2000ml. Cả 4 bệnh nhân của chúng tôi không gặp biến cố nhiễm trùng trong ghép. Tuy nhiên tất cả bệnh nhân đều gặp các tác dụng phụ không mong muốn như mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, đau xương. Các triệu chứng này dao động từ mức độ 1 tới 2 theo phân loại CTCAE, biểu hiện thoáng qua nên chúng tôi không trình bày chi tiết trên bảng.

3.3. Diễn biến lâm sàng và điều trị sau ghép

Cho tới nay, bệnh nhân được theo dõi: Thời gian ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 15 tháng. Tất cả các bệnh nhân đều được chỉ định dùng corticoid và thuốc ức chế miễn dịch kể từ khi ra viện, ngoại trừ bệnh nhân thứ nhất vẫn tiếp tục dùng mycophenolate mofetil 500mg/ngày cho tới 3 tháng sau ghép. Mặc dù không dùng thuốc điều trị, nhưng triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân cải thiện rõ rệt. Hình 1 thể hiện sự thay đổi điểm SLEDAI và protein niệu trung bình của bệnh nhân trước và sau ghép tế bào gốc. Trong đó, điểm SLEDAI trung bình của bệnh nhân giảm từ 16,0 điểm xuống 4,5 điểm (1 tháng sau điều trị), 2,0 điểm (3 tháng sau điều trị) và 1,0 (thời điểm 6 tháng sau điều trị). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm trước ghép và sau ghép 1 tháng ($p=0,049$), trước ghép và sau ghép 3 tháng ($p=0,041$), sau ghép 1 tháng và sau ghép 3 tháng ($p=0,015$). Protein niệu trung bình của bệnh nhân có xu hướng giảm theo các mốc theo dõi, từ 2,4g/l trước ghép xuống 0,2g/l tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau ghép, tuy nhiên chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (tất cả đều có $p>0,05$).



Biểu đồ 1. Điểm SELDAI và protein niệu trước và sau ghép tế bào gốc

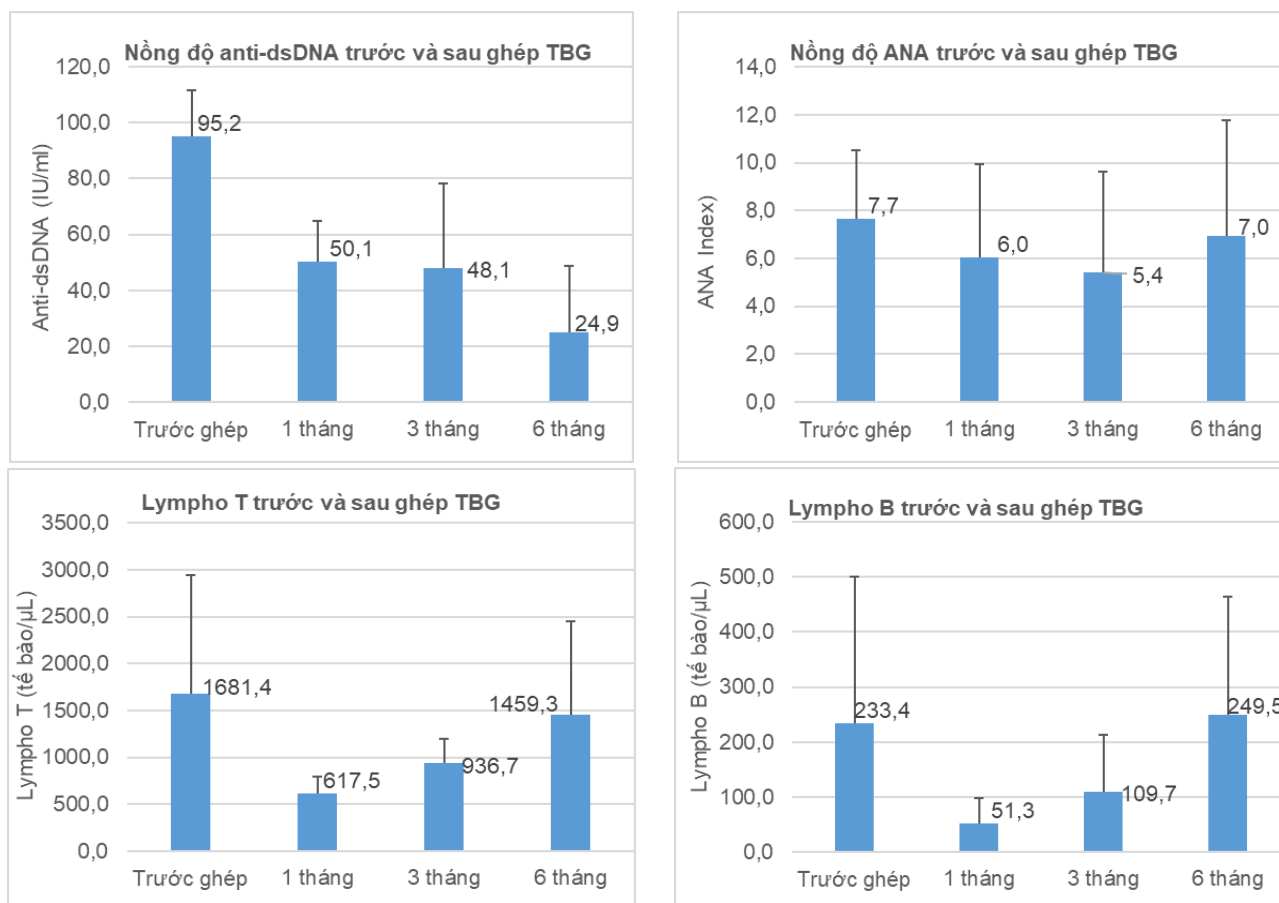
3.4. Tình trạng miễn dịch sau ghép

Biểu đồ 2 mô tả sự thay đổi nồng độ kháng thể kháng ds-DNA, chỉ số kháng thể kháng nhân, số lượng tế bào lympho T và lympho B trước và sau

ghép tế bào gốc. Sau ghép, nồng độ kháng thể kháng ds-DNA giảm, đặc biệt có 1 bệnh nhân có kháng thể kháng ds-DNA về mức âm tính (ds-DNA < 20IU/mL) tại thời điểm 6 tháng, tuy nhiên sự khác biệt về trung bình nồng độ kháng thể kháng ds-

DNA giữa các thời điểm theo dõi chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (tất cả $p > 0,05$). Chỉ số kháng thể kháng nhân (ANA) không thấy sự thay đổi giữa các thời điểm theo dõi. Tế bào lympho T và B giảm thấp tại thời điểm 1 tháng sau ghép so với

trước ghép, dần hồi phục tại các thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau ghép. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các thời điểm theo dõi (tất cả đều có $p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Thay đổi các chỉ số miễn dịch trước và sau ghép tế bào gốc

4. Bàn luận

Điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống rất phức tạp và cần một cách tiếp cận đa chiều. Corticosteroids, một chất chống viêm mạnh và điều hòa miễn dịch, cùng với các thuốc ức chế miễn dịch hỗ trợ giảm liều corticosteroids như azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporin... là những lựa chọn đầu tay [6]. Ngoài ra, hydroxychloroquine có nhiều tác dụng có lợi. Ở những bệnh nhân đáp ứng kém với các loại thuốc trên hoặc gặp phải các tác dụng phụ nghiêm trọng, các thuốc sinh học ngày càng được sử dụng nhiều hơn. Tuy nhiên, vẫn còn một tỉ lệ không nhỏ

bệnh nhân có tình trạng bệnh hoạt động mạnh và tái phát thường xuyên với tổn thương cơ quan. Do đó, các phương pháp điều trị mới vẫn không ngừng được phát triển và thử nghiệm. Trên thế giới, ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) đã được thử nghiệm ở những bệnh nhân mắc SLE trong hai thập kỷ qua, có khoảng hơn 400 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống đã được ghép tế bào gốc điều trị bệnh [4].

Dựa trên những kinh nghiệm trước đây, các tác giả đều thống nhất: Việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp để sử dụng phương pháp ghép TBG là một vấn đề quan trọng, không những ảnh hưởng tới lợi ích của bệnh nhân mà còn quyết định sự thành bại của

phương pháp điều trị. Không có quy định thống nhất về tiêu chí chọn bệnh nhân để ghép TBG, phụ thuộc vào kinh nghiệm của từng trung tâm. Nguyên tắc chung mà các trung tâm đều hướng tới lựa chọn bệnh nhân để ghép là: Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống đáp ứng kém với các phương pháp điều trị hiện có, bệnh thường xuyên tái hoạt động hoặc bệnh nhân chịu nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc điều trị, ảnh hưởng sâu sắc tới chất lượng cuộc sống. Nhưng quan trọng là bệnh nhân cũng có thể dung nạp được các thuốc sử dụng trong ghép [7-10].

Đặc điểm bệnh nhân mà chúng tôi lựa chọn để ghép TBG được thể hiện trong Bảng 1. Tất cả bệnh nhân đều đáp ứng kém với các phương pháp điều trị hiện có, bệnh hoạt động mạnh, nhiều biến chứng và tác dụng phụ của thuốc. Đặc biệt các bệnh nhân trẻ từ 13 đến 18 tuổi, nhưng đã bị bệnh nhiều năm trước, thuốc điều trị còn ảnh hưởng đến phát triển thể chất và tâm lý của mỗi bệnh nhân.

Thuật ngữ "ghép tế bào gốc tạo máu tự thân" thường khiến người ta hiểu nhầm rằng tế bào gốc tạo máu CD34+ là trung tâm làm nên hiệu quả của phương pháp điều trị này. Ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) là một quy trình gồm 2 bước bao gồm một chế độ điều trị điều kiện hóa để loại bỏ các tế bào lympho tự phản ứng, sau đó truyền tế bào gốc tạo máu. Trên thực tế, phác đồ điều trị điều kiện hóa giúp bỏ hầu hết tế bào lympho tự phản ứng và ức chế phản ứng viêm mới chính là điểm mấu chốt tạo nên hiệu quả của phương pháp điều trị này. Các phác đồ điều kiện hóa chỉ loại bỏ tế bào lympho B trưởng thành, không phá hủy các khoang sinh máu, do vậy dù có được truyền lại tế bào gốc hay không, hệ thống miễn dịch của bệnh nhân sẽ phục hồi. Tuy nhiên, tái truyền tế bào gốc tự thân giúp rút ngắn giai đoạn giảm tế bào máu sau ghép, ngăn ngừa các biến chứng nhiễm trùng đe dọa tính mạng. Nói cách khác, tế bào gốc đảm bảo sự an toàn của phác đồ điều kiện hóa với các thuốc ức chế miễn dịch liều cao. Ghép tế bào gốc đồng loài với chế độ điều trị điều kiện hóa diệt tủy và truyền tế bào gốc từ những người khỏe mạnh hứa hẹn tạo ra hệ thống miễn dịch mới ở bệnh nhân, nhưng ứng dụng của phương pháp này bị hạn chế do sự xuất hiện biến

chứng ghép chống chủ hoặc thải ghép, cũng như yêu cầu về sự phù hợp HLA. Hiện nay hầu hết các trung tâm đều lựa chọn ghép tế bào gốc tạo máu tự thân với phác đồ điều kiện hóa không diệt tủy [3]. Tùy thuộc vào kinh nghiệm của từng trung tâm, loại bệnh tự miễn, phác đồ điều kiện hóa khác nhau trong các nghiên cứu [4, 7 -10]. Chúng tôi sử dụng phác đồ gồm rituximab, một kháng thể đơn dòng kháng CD20 trên tế bào B; cyclophosphamide, một tác nhân alkyl hóa ức chế phân bào, đồng thời ức chế chọn lọc lên tế bào T; và ATG (antithymocyte globulins) giúp tiêu diệt tế bào T tự hoạt động.

Một trong những lo ngại của phương pháp ghép tế bào gốc tự thân đó là khả năng mảnh ghép (khối tế bào gốc) còn lẫn các tế bào bệnh lý, trong trường hợp này là các tế bào lympho tự phản ứng. Việc tái truyền các tế bào bệnh lý còn sót lại trong khối tế bào gốc liệu có thể làm bệnh tái phát sớm hơn hay không? Do vậy, khối tế bào gốc được chọn lọc CD34+ được coi là một lựa chọn tối ưu. Tuy nhiên, vấn đề này còn đang tranh cãi. Một nghiên cứu đa trung tâm gần đây cho thấy rằng việc tinh khiết tế bào CD34+ không cải thiện kết quả của HSCT tự thân ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống [11]. Nhận định này cũng tương tự của Moore và cộng sự, đánh giá hiệu quả của việc tinh khiết tế bào CD34+ hay không trong HSCT tự thân đối với bệnh viêm khớp dạng thấp [12]. Nhưng, một nghiên cứu của Nhật Bản năm 2019 cho thấy ghép tế bào gốc chọn lọc tế bào CD34+ có hiệu quả hơn trong việc cải thiện tổn thương da và chức năng phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì so với ghép tế bào gốc tạo máu không chọn lọc CD34+ [13]. Chúng tôi sử dụng cả 2 phương pháp, 2 bệnh nhân ngẫu nhiên được ghép tế bào gốc tự thân có chọn lọc CD34+ và 2 bệnh nhân còn lại ghép tế bào gốc tạo máu không chọn lọc CD34+. Những theo dõi lâu dài sẽ được chúng tôi thực hiện, và báo cáo trong những bài báo sau, nhằm đánh giá việc có tái phát bệnh hay không và có liên quan tới việc không chọn lọc CD34+ hay không.

Những diễn biến trong quy trình ghép được chúng tôi thể hiện trong Bảng 2. Liều tế bào CD34+ trung bình là $5,7 \pm 1,6 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng, tương tự như các nghiên cứu khác. Rosen O và cộng

sử dụng liều ghép là $2,4-7,3 \times 10^6$ tế bào CD34+/kg cân nặng [7]. Traynor và cộng sự sử dụng liều tế bào CD34+ là 2,4 tế bào/kg cân nặng [9]. Hầu hết các tác giả đều thống nhất liều ghép tối thiểu nên là 2×10^6 tế bào CD34+/kg cân nặng, dao động từ 3-8 tế bào CD34+/kg cân nặng. Ngày mọc bạch cầu trong nghiên cứu của chúng tôi dao động từ 8-11 ngày, ngày mọc tiểu cầu dao động từ 8-13 ngày. Số ngày nằm viện nội trú để ghép là 17 đến 24 ngày. Các kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu trước đây [7, 8, 14]. Chế phẩm máu luôn được sử dụng trong giai đoạn giảm tế bào máu, gồm khối hồng cầu và tiểu cầu, tùy thuộc từng bệnh nhân và khoảng thời gian giảm tế bào máu.

Mục tiêu của phương pháp ghép tế bào gốc là lui bệnh kéo dài cùng với việc dùng hoặc sử dụng tối thiểu các thuốc điều trị bệnh, hạn chế tác dụng phụ. Các bệnh nhân của chúng tôi đều được dùng corticoid và thuốc ức chế miễn dịch ngay khi ra viện, ngoại trừ một bệnh nhân dùng mycophenolate mofetil 500mg/ngày tới 3 tháng sau ghép, liều giảm một nửa so với liều cũ của bệnh nhân. Đây là bệnh nhân đầu tiên của chúng tôi, do vậy chúng tôi dè dặt hơn trong việc chỉnh thuốc cho bệnh nhân sau ghép. Mặc dù không còn phải dùng thuốc điều trị nhưng tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cải thiện rõ rệt, điểm SLEDAI và xu hướng protein niệu trong hình 1 là minh chứng. So với các nghiên cứu khác, nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi ngắn hơn. Đây là những đánh giá bước đầu cho những kinh nghiệm ban đầu của chúng tôi. Hầu hết các nghiên cứu trước đây đều báo cáo tình trạng lui bệnh kéo dài, cải thiện điểm SLEDAI và protein niệu trong bối cảnh không dùng thuốc điều trị hoặc dùng liều tối thiểu [4, 8, 10, 14].

Nhiễm trùng là một biến chứng hay gặp trong giai đoạn suy giảm tế bào máu. Một số nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn có thể gặp tử vong liên quan đến ghép [4]. Những vấn đề này đã ngày càng được giảm bớt trong 2 thập kỷ vừa qua nhờ những tiến bộ trong chăm sóc, kinh nghiệm lựa chọn bệnh nhân, kinh nghiệm điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi với cỡ mẫu nhỏ, không gặp các biến chứng này. Tuy nhiên cũng như

các nghiên cứu khác, các tác dụng không mong muốn của các thuốc điều trị điều kiện hóa như mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn tiêu chảy, đau bụng...đều gặp ở mức nhẹ, thoáng qua, dao động từ mức độ 1 tới 2 theo phân loại của CTCAE [5]. Các biến chứng xa hơn của ghép tế bào gốc tạo máu như bệnh tự miễn thứ phát, ung thư thứ phát, rối loạn nội tiết... chưa ghi nhận được do thời gian theo dõi còn ngắn. Đánh giá tình trạng miễn dịch của bệnh nhân như nồng độ kháng thể kháng ds-DNA, kháng thể kháng nhân, sự phục hồi tế bào lympho T, lympho B ở các mốc thời gian trước ghép, sau ghép 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng, chúng tôi chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi nồng độ các kháng thể, mặc dù kháng thể kháng ds-DNA có xu hướng giảm theo thời gian. Tế bào lympho T, lympho B phục hồi về gần mức bình thường sau 3 tháng. Các nghiên cứu Burt và cộng sự thấy sự giảm hiệu giá kháng thể tự miễn [15]. Nghiên cứu có hạn chế cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi dài nhất là 15 tháng, chưa đủ để đánh giá những hiệu quả lâu dài, tuy nhiên những kết quả bước đầu này là nỗ lực của chúng tôi khi lần đầu tiên ứng dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống ở Việt Nam.

5. Kết luận

Kết quả bước đầu sử dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị 4 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống cho thấy cải thiện rõ rệt triệu chứng lâm sàng của bệnh cùng với việc không cần dùng thuốc điều trị, có thể áp dụng thành công ở Việt Nam.

Tài liệu tham khảo

1. Lewis MJ, Jawad AS (2017) *The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology* 56: 67-77.
2. Singh RR, Yen EY (2018) *SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade*. *Lupus* 27: 1577-1581.
3. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M et al (2017) *Evolution, trends, outcomes, and economics of*

- hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases.* Blood Adv 1: 2742–2755.
4. de Silva NL, Seneviratne SL (2019) *Haemopoietic stem cell transplantation in Systemic lupus erythematosus: a systematic review.* Allergy, Asthma & Clinical Immunology 15: 59.
 5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
 6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al (2019) *2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus.* Annals of the Rheumatic Diseases 78: 736–745.
 7. Rosen O, Thiel A, Massenkeil G et al (2000) *Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases after in vivo immunoablation and ex vivo depletion of mononuclear cells.* Arthritis Research & Therapy 2: 327.
 8. Leng XM, Jiang Y, Zhou DB et al (2017) *Good outcome of severe lupus patients with high-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: A 10-year follow-up study.* Clin Exp Rheumatol 35: 494–499.
 9. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM et al (2000) *Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: A phase I study.* Lancet 356(9231): 701–707.
 10. Su G, Luan Z, Wu F, Wang X et al (2013) *Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation for severe paediatric systemic lupus erythematosus.* Clin Rheumatol 32: 1727–1734.
 11. Oliveira MC, Labopin M, Henes J et al (2016) *Does ex vivo CD34+ positive selection influence outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients?* Bone Marrow Transplant 51: 501–505.
 12. Moore J, Brooks P, Milliken S et al (2002) *A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 46: 2301–2309.
 13. Ayano M, Tsukamoto H, Mitoma H et al (2019) *CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: A post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan.* Arthritis Res Ther 21: 30.
 14. Lisukov IA, Sizikova SA, Kulagin AD et al (2004) *High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus.* Lupus 13: 89–94.
 15. Burt RK, Han X, Gozdzia P et al (2018) *Five year follow-up after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory, chronic, corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: Effect of conditioning regimen on outcome.* Bone Marrow Transplant 53(6): 692–700.