

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

TRẦN THỊ THẨM

**THỰC TRẠNG GIẢM BẠCH CẦU HẠT
TRUNG TÍNH MẮC PHẢI VÀ DI TRUYỀN Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hải Phòng - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

TRẦN THỊ THẨM

**THỰC TRẠNG GIẢM BẠCH CẦU HẠT
TRUNG TÍNH MẮC PHẢI VÀ DI TRUYỀN Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành: Nhi

Mã số : 62.72.01.35

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lê Thị Minh Hương

PGS.TS.Vũ Văn Quang

Hải Phòng - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi. Các kết quả nêu ra trong luận án là trung thực và chưa được tác giả công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Trần Thị Thắm

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin trân trọng cảm ơn:

Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y Hải Phòng. Các thầy cô đã hết lòng thương yêu, nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và công tác.

Giáo sư - Tiến sĩ Nguyễn Công Khanh - một người thầy mẫu mực, một nhà khoa học tâm huyết. Thầy đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu để giúp tôi hoàn thành luận án này.

Giáo sư Taizo Wada - Trưởng khoa Nhi, Đại học Kanazawa, Nhật Bản - người đã giúp đỡ tôi rất nhiều trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn sâu sắc tới:

Phó Giáo sư - Tiến sĩ Lê Thị Minh Hương - người thầy mà tôi vô cùng kính trọng, người đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu cho tôi trong quá trình học tập cũng như hoàn thành luận án.

Phó Giáo sư - Tiến sĩ Vũ Văn Quang - một người thầy tận tâm, nhiệt huyết, người đã giúp đỡ tôi rất nhiều quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

Ban giám đốc và các cán bộ nhân viên của hai bệnh viện: Bệnh viện Nhi Trung Ương và Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng đã nhiệt tình giúp đỡ để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Cuối cùng tôi xin chân thành cảm ơn:

Gia đình tôi, đặc biệt là chồng và con gái tôi. Họ là chỗ dựa vững chắc của tôi, chia sẻ với tôi những buồn vui trong cuộc sống, giúp tôi vượt qua những khó khăn để tôi có thể hoàn thành nhiệm vụ học tập, công tác và luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn và ghi nhận những tình cảm, công ơn ấy!

Nghiên cứu sinh

Trần Thị Thắm

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

STT	PHẦN VIẾT TẮT	PHẦN VIẾT ĐẦY ĐỦ
1	AIN	Autoimmune neutropenia (Giảm bạch cầu hạt trung tính tự miễn)
2	AML	Acute Myeloid Leukemia (Bạch cầu cấp)
3	APRIL	A proliferation-inducing ligand (Phối tử tăng sinh)
4	BAFF	B - cell activating factor (Yếu tố kích hoạt tế bào B)
5	BCHTT	Bạch cầu hạt trung tính
6	CFU	Colony forming unit (Đơn vị tạo dòng) Colony - forming unit - granulocyte - erythrocyte - megakaryocyte - monocyte
7	CFU - GEMM	(Đơn vị tạo dòng bạch cầu hạt, hồng cầu, tiểu cầu bạch cầu mono)
8	CFU- L	Colony - forming unit lymphocyte (Đơn vị tạo dòng lympho bào)
9	COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
10	CLPB	Caseinolytic peptidase B protein homolog
11	CS	Cộng sự
12	DC	Dendritic cell (Tế bào tua gai)
13	DNA	Deoxyribonucleic acid
14	E	Electron
15	ELANE	Elastase Neutrophil Expressed (Enzyme hoạt hoá bạch cầu hạt trung tính)
16	fMLP	N - Formylmethionyl - leucyl - phenylalanine

STT	PHẦN VIẾT TẮT	PHẦN VIẾT ĐẦY ĐỦ
17	G_CSF	Granulocyte colony stimulating factor (Yếu tố kích thích bạch cầu hạt)
18	GFL1	Growth Factor independent 1 Transcriptional Repressor
19	GPCR	G protein coupled receptor (Thụ thể kích hoạt protein G)
20	G6PC3	Glucose - 6 - phosphatase 3
21	G6PT	Glucose - 6 - phosphatase transporter
22	GSD1b	Glycogen storage disease type 1b (Bệnh dự trữ glycogen typ 1b)
23	HAX1	HS-1 associated protein X1
24	HIV	Human immunodeficiency virus (Virus gây suy giảm miễn dịch ở người)
25	HLA	Human Leucocyte antigen (Kháng nguyên bạch cầu người)
26	HNA	Human neutrophil antigen (Kháng nguyên bạch cầu hạt trung tính ở người)
27	HOCL	Axit hypochlorous
28	IFN γ	Interferon gamma
29	IL	Interleukin
30	LPS	Lipopolysaccharid
31	MDS	Myelodysplastic syndrome (Hội chứng rối loạn sinh tủy)
32	MPO	Myeloperoxidase
33	NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

STT	PHẦN VIẾT TẮT	PHẦN VIẾT ĐẦY ĐỦ
34	NET	Neutrophil exacellular trap (Bẫy ngoại bào bạch cầu hạt trung tính)
35	NK	Nature Kill (Tế bào diệt tự nhiên)
36	NO	Nitric oxide
37	PAF	Platelet Activating Factor (Yếu tố kích hoạt tiểu cầu)
38	PMA	Phorbol - 12 - myristate - 13 acetate
39	RA	Rheumatic Arthritis (Viêm khớp tự miễn)
40	ROS	Reactive oxygen species (Các chất oxy phản ứng)
41	RUNX1	Runt - related transcription factor 1
42	SBDS	Shwachman-Bodian-Diamond syndrome
43	TAZ	Tafazzin
44	TNF	Tumor necrosis factor (Yếu tố hoại tử u)
45	WAS	Wiskott-Aldrich syndrome

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Sinh lý bạch cầu hạt trung tính	3
1.2. Vai trò của bạch cầu hạt trung tính trong hệ thống miễn dịch	5
1.3. Nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt trung tính	11
1.4. Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính	16
1.5. Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền	18
1.6. Tình hình nghiên cứu giảm bạch cầu hạt trung tính	30
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	33
2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu	33
2.2. Phương pháp nghiên cứu	34
2.3. Các chỉ số và biến số nghiên cứu	35
2.4. Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu	38
2.5. Quản lý, xử lý và phân tích số liệu.....	51
2.6. Phương pháp không chế sai số.....	51
2.7. Đạo đức nghiên cứu.....	52
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	53
3.1. Tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính ở trẻ em.....	53
3.2. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm thông thường và kết quả phân tích gen của 5 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền	71
Chương 4: BÀN LUẬN.....	91
4.1. Về tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương.....	91
4.2. Về đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm thông thường và đột biến gen của các trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền	106
KẾT LUẬN.....	123
KIẾN NGHỊ.....	125

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO

TÀI LIỆU THAM KHẢO

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Kháng nguyên ở người (HNA)	15
Bảng 1.2: Một số nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt trung tính thoáng qua.....	17
Bảng 2.1. Các chỉ số và biến số nghiên cứu	37
Bảng 3.1: Tần suất giảm bạch cầu hạt trung tính trong số các bệnh nhân điều trị nội trú của 2 bệnh viện	53
Bảng 3.2: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo lứa tuổi.....	53
Bảng 3.3: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới.....	54
Bảng 3.4: So sánh mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới ở các đối tượng nghiên cứu.....	56
Bảng 3.5: So sánh mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.....	57
Bảng 3.6: So sánh mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới tại Bệnh viện Nhi Trung Ương	57
Bảng 3.7: Một số nguyên nhân gây giảm bạch cầu trung tính mắc phải	59
Bảng 3.8: Một số vi khuẩn thường gặp ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính	60
Bảng 3.9: Một số virus thường gặp ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính	61
Bảng 3.10: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo chẩn đoán bệnh.....	64
Bảng 3.11: Các bệnh kèm theo giảm nặng bạch cầu hạt trung tính.....	65
Bảng 3.12: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ trong bệnh viêm phổi	66
Bảng 3.13: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ ở bệnh nhân viêm tai giữa	66
Bảng 3.14: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân tay chân miệng	67
Bảng 3.15: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân sốt xuất huyết	67
Bảng 3.16: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân cúm	68

Bảng 3.17: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân.....	68
thủy đậu.....	68
Bảng 3.18: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân.....	69
tiêu chảy.....	69
Bảng 3.19: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân.....	69
nhiễm khuẩn huyết.....	69
Bảng 3.20: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân bạch cầu cấp.....	70
Bảng 3.21: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân.....	70
nhiễm khuẩn tiết niệu.....	70
Bảng 3.22: Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền được phát hiện.....	71
Bảng 3.23: Tiền sử bản thân và gia đình.....	71
Bảng 3.24: Tiền sử mắc các bệnh nhiễm trùng.....	72
Bảng 3.25: Cơ quan bị nhiễm trùng từ lúc sơ sinh đến khi phát hiện bệnh.....	73
Bảng 3.26: Tuổi phát hiện bệnh ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền.....	73
Bảng 3.27: Triệu chứng lâm sàng của các đợt vào viện.....	74
Bảng 3.28: Các cơ quan bị nhiễm trùng của bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền.....	74
Bảng 3.29: Số lượng bạch cầu theo tuổi trước khi phát hiện bệnh.....	75
ở bệnh nhân số 1.....	75
Bảng 3.30: Số lượng bạch cầu theo tuổi trước khi phát hiện bệnh.....	76
ở bệnh nhân số 2.....	76
Bảng 3.31: Số lượng bạch cầu trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 3.....	76
Bảng 3.32: Số lượng BCHTT trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 5.....	77
Bảng 3.33: Số lượng bạch cầu trong các đợt nằm viện sau khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 1.....	77
Bảng 3.34: Số lượng bạch cầu trong các đợt nhập viện sau khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 2.....	78
Bảng 3.35: Số lượng bạch cầu hạt trung tính trong các đợt nằm viện sau khi.....	79

phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 3	79
Bảng 3.36: Số lượng bạch cầu hạt trung tính trong các đợt nằm viện sau khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 4.....	80
Bảng 3.37: Số lượng bạch cầu hạt trung tính trong các đợt nằm viện sau khi.....	81
phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 5	81
Bảng 3.38: Sự thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 1	81
Bảng 3.39: Sự thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 2	82
Bảng 3.40: Thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 3	83
Bảng 3.41: Thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 4	84
Bảng 3.42: Thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 5	85
Bảng 3.43: Kết quả phân tích gen	86

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Sự tạo thành bạch cầu trung tính	3
Hình 1.2: Các hạt của bạch cầu trung tính.....	4
Hình 1.3: Quá trình bạch cầu hạt trung tính tiêu diệt vi sinh vật.....	6
Hình 1.4: Sự hình thành NET từ bạch cầu hạt trung tính.....	8
Hình 1.5: Tiêu bản sinh thiết tủy xương ở bệnh nhân giảm BCHTT di truyền nhìn dưới kính hiển vi quang học	26
Hình 1.6: Tỷ lệ gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền.....	27
Hình 3.1: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng	54
Hình 3.2: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng nhẹ tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng	55
Hình 3.3: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng nhẹ tại.....	56
Hình 3.4: Giảm bạch cầu hạt trung tính theo thời gian	58
Hình 3.5: Nguyên nhân giảm bạch cầu hạt trung tính ở trẻ em.....	58
Hình 3.6: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính trong	62
các bệnh nhiễm trùng.....	62
Hình 3.7: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân điều trị bằng hoá liệu pháp.....	62
Hình 3.8: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân mắc bệnh máu	63
Hình 3.9: Bệnh nhân bị áp xe sau tai phải chích rạch	88
Hình 3.10: Bệnh nhân bị nấm da vùng bàn chân	88
Hình 3.11: Đột biến gen ELANE ở bệnh nhân số 1.....	88
Hình 3.12: Bệnh nhân bị loét da vùng đầu dẫn đến nhiễm khuẩn huyết	89
Hình 3.13: Đột biến gen HAX1 ở bệnh nhân số 5	89
Hình 3.14: Bệnh nhân bị viêm da mủ toàn thân	90
Hình 3.15: Bệnh nhân bị viêm tấy lan toả vùng cẳng chân dẫn đến.....	90
nhiễm khuẩn huyết	90
Hình 3.16: Bệnh nhân bị viêm loét miệng.....	90

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán, quản lý tại bệnh viện Nhi Trung Ương.....	48
Sơ đồ 2.2: Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán, quản lý bệnh viện Trẻ em Hải Phòng	49
Sơ đồ 2.3: Sơ đồ nghiên cứu.....	50
Sơ đồ 3.1: Sơ đồ phả hệ ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền....	87

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu là những tế bào có chức năng chống lại các tác nhân lạ xâm nhập vào cơ thể bằng các cơ chế khác nhau như thực bào, khử độc, sản xuất kháng thể, giải phóng các chất truyền tin hoá học, các enzymes ... Mỗi loại bạch cầu thực hiện chức năng khác nhau nhằm bảo vệ cơ thể một cách thống nhất và có hiệu quả [4].

Bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) có vai trò rất quan trọng trong hệ thống miễn dịch của cơ thể [99]. Khi số lượng BCHTT của cá thể giảm sẽ tăng nguy cơ bị nhiễm trùng.

Giảm BCHTT được đặc trưng bởi giảm số lượng tuyệt đối của BCHTT trong máu ngoại vi. Tùy theo từng lứa tuổi, tiêu chuẩn xác định giảm BCHTT khác nhau: Đối với trẻ dưới 1 tuổi: số lượng BCHTT $\leq 1000\text{BC/mm}^3$ (1G/l); trẻ ≥ 1 tuổi: số lượng BCHTT $\leq 1500\text{BC/mm}^3$ (1,5G/l) được xác định là giảm [7], [59]. Giảm BCHTT ở trẻ em được phân loại dựa theo mức độ nặng của bệnh như sau: nhẹ (1 - 1,5G/l); vừa (0,5 - 1,0G/l), nặng (0,2 - 0,5G/l) và rất nặng ($\leq 0,2\text{G/l}$) [7]. Theo thời gian, giảm BCHTT được chia thành hai nhóm: giảm BCHTT cấp tính và mạn tính (giảm BCHTT kéo dài trên 3 tháng) [50]. Ngoài ra, giảm BCHTT còn có thể được phân theo bẩm sinh hay mắc phải dựa vào cơ chế bệnh sinh...[160].

Các nguyên nhân gây giảm BCHTT mắc phải ở trẻ em là do nhiễm trùng, do một số loại thuốc, hoá trị liệu và bệnh lý về máu... Giảm BCHTT bẩm sinh là nguyên nhân hiếm gặp ở trẻ em nhưng thường có biểu hiện nhiễm trùng tái diễn, nhiễm nấm, một số trường hợp nhiễm trùng nặng đe dọa tính mạng, có thể có hoặc không kèm theo các rối loạn miễn dịch [131].

Giảm BCHTT di truyền xảy ra khi các gen mã hoá bạch cầu hạt trung tính bị đột biến có tỷ lệ mắc gần 1/200.000 [76]. Một số gen đột biến liên quan đến giảm BCHTT như: *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*, *WAS*...[14], [15], [86].

Đặc điểm lâm sàng của giảm BCHTT ở trẻ em rất đa dạng: từ nhiễm

khuẩn nhẹ đến nhiễm khuẩn tái diễn, mức độ nặng đe dọa đến tính mạng. Trẻ mang gen đột biến thường gây giảm nặng BCHP và các biểu hiện lâm sàng xuất hiện sớm là nhiễm trùng nặng ở các cơ quan: hô hấp, da, mô mềm...thậm chí là nhiễm trùng máu, sốc nhiễm trùng dẫn tới tử vong [39], [85], [108], [114].

Ở trên thế giới các công trình nghiên cứu về giảm BCHP ở người lớn và trẻ em đã cung cấp các kết quả về nhiều khía cạnh khác nhau [14], [20], [23], [29], [35], [39], [59]. Chẩn đoán xác định giảm BCHP di truyền phải dựa vào phân tích đột biến gen. Tuy nhiên, tại các nước đang phát triển như Việt Nam, xét nghiệm di truyền phân tử còn khá mới mẻ khiến cho việc chẩn đoán xác định hay chẩn đoán phân biệt bệnh giảm BCHP di truyền gặp nhiều hạn chế. Điều này dẫn đến có trường hợp bệnh nhân bị bỏ sót chẩn đoán, chẩn đoán muộn [131].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về giảm BCHP ở trẻ em còn hạn chế, đặc biệt các nghiên cứu về giảm BCHP do đột biến gen. Vậy thực trạng giảm BCHP ở trẻ em Việt Nam ra sao? Nguyên nhân và phân loại giảm BCHP ở trẻ em như thế nào? Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm giảm BCHP do di truyền có những điều gì đặc biệt? Đó là những câu hỏi cần lời giải đáp. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với các mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính ở trẻ em ngoài giai đoạn sơ sinh, điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/01/2017 đến 31/12/2017 và Bệnh viện Nhi trung ương từ 01/01/2018 đến 30/06/2018.

2. Phân tích đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm thông thường và đột biến gen của các bệnh nhi bị giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền tại hai bệnh viện trên.

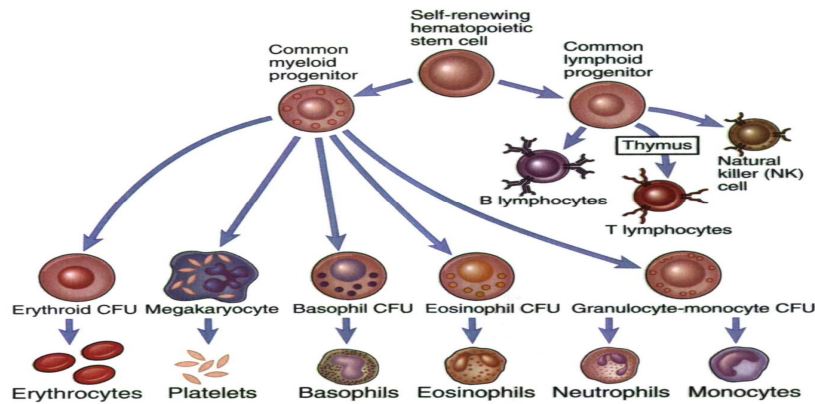
Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Sinh lý bạch cầu hạt trung tính

1.1.1. Sự tạo thành bạch cầu hạt trung tính

Tế bào gốc toàn năng (multipotential stem cell) có khả năng sinh ra tế bào gốc của mọi loại huyết bào khác [4]. Các tế bào này sinh ra hai tế bào gốc dưới nó gọi là các đơn vị tạo dòng (colony - forming unit: CFU). CFU gồm hai loại tế bào gốc, mỗi loại là tiền bối của một số dòng huyết bào đơn năng: CFU-GEMM: là tế bào gốc để sinh ra gốc của các dòng bạch cầu hạt (G), hồng cầu (E); tiểu cầu (Meg) và mono bào (M). CFU-L: là tế bào gốc của các dòng lympho bào (B, T, NK).

Khi biệt hóa đến tiền tủy bào, tủy bào, các hạt ở bào tương bắt đầu xuất hiện. Do đó, gọi là dòng bạch cầu hạt. Các hạt này có vai trò quan trọng trong hoạt động chức năng của mỗi loại bạch cầu. Trong đó, từ tiền tủy bào trung tính sẽ biệt hóa thành tủy bào trung tính và tạo thành tế bào BCHTT ở máu ngoại vi có chức năng hoàn chỉnh.



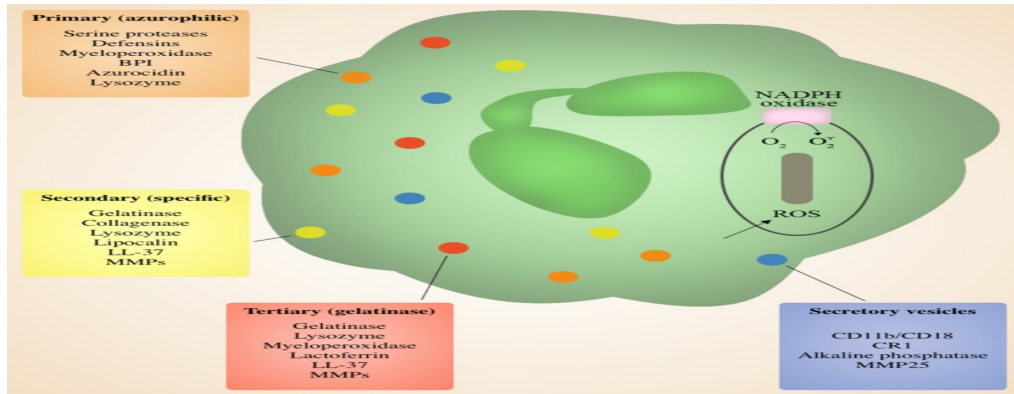
Hình 1.1: Sự tạo thành bạch cầu trung tính

* Nguồn: Theo Abul K. Abbas và CS [10]

1.1.2. Cấu tạo bạch cầu hạt trung tính

Để trở thành các tế bào miễn dịch bẩm sinh có hiệu lực chống lại vi khuẩn gây bệnh, BCHTT chứa đầy các hạt được làm giàu có khả năng gây độc tế bào với nhiều phân tử kháng khuẩn có sức mạnh khác nhau. Chúng bao gồm

4 loại hạt nằm trong bào tương: hạt sơ cấp (azurophilic), hạt thứ cấp (specific), hạt thứ 3 (gelatinase) và túi tiết (secretory vesicles) (Hình 2). Các hạt này hoạt động theo nhiều cách khác nhau và đóng vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch của cơ thể [63], [141].



Hình 1.2: Các hạt của bạch cầu trung tính

* Nguồn: Theo Roger D. Pechous [137]

Các hạt azurophilic của bạch cầu hạt trung tính có nhiều trong các Protease serin (cathesin G, elastase của bạch cầu hạt trung tính, proteinase 3 và azurocidin) đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của nhiễm trùng cấp tính và phản ứng viêm [95]. Elastase là một protein serin quan trọng giúp kiểm soát sự xâm nhập của vi khuẩn và nấm gây bệnh. Elastase được dự trữ trong các hạt sơ cấp và được giải phóng vào vùng thực bào khi vi khuẩn xâm nhập. Proteinase 3 lại tiêu diệt vi khuẩn và nấm thông qua quá trình sinh tổng hợp protein cũng như sự chuyển hoá oxy. Ngoài khả năng kháng khuẩn trực tiếp, các protein serin còn có thể liên kết với các thụ thể trên bề mặt tế bào, giúp điều chỉnh hoạt tính của các cytokine và chymokine.

BCHTT có khả năng tiêu diệt các tác nhân gây bệnh bao gồm vi khuẩn và nấm là nhờ các receptor (thụ thể) trên bề mặt của nó. Trên bề mặt của các BCHTT có rất nhiều các receptor với các vai trò khác nhau: Một số thụ thể có thể nhận biết về cấu trúc của vi sinh vật, một số khác có khả năng kích hoạt phản ứng miễn dịch thích ứng. Ngoài ra, còn có những thụ thể có khả năng

nhận ra môi trường viêm [94]. Có thể kể đến một số thụ thể như sau: G protein coupled receptor (GPCR); Fc-Receptor, Neutrophil adhesion receptors (thụ thể bám dính), thụ thể cytokine, Innate immune receptors (thụ thể miễn dịch bẩm sinh).

1.2. Vai trò của bạch cầu hạt trung tính trong hệ thống miễn dịch

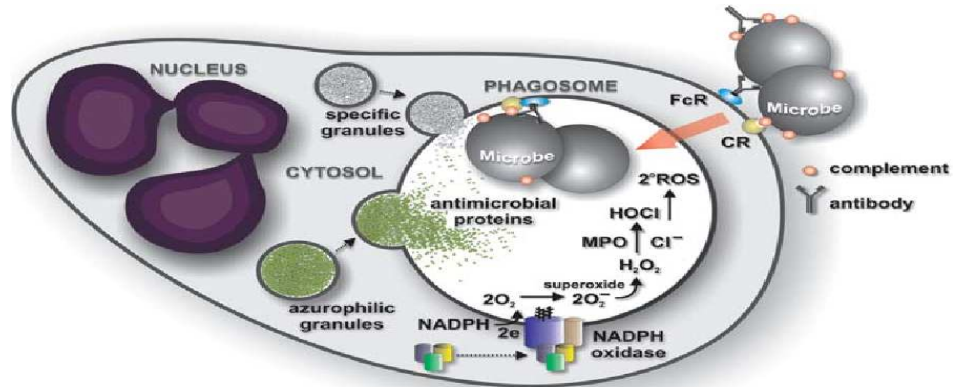
1.2.1. Vai trò của bạch cầu hạt trung tính trong quá trình viêm và nhiễm trùng

1.2.1.1. Bạch cầu hạt trung tính trong các bệnh nhiễm trùng

Các bạch cầu hạt trung tính và bạch cầu hạt lympho là những tế bào miễn dịch bẩm sinh cần thiết đóng vai trò chủ đạo trong việc chống lại vi khuẩn và nấm. Do đó, trong một số bệnh, việc thiếu hụt BCHTT gây nên các tình trạng nhiễm vi khuẩn và nhiễm nấm tái diễn [78]. BCHTT có khả năng bảo vệ cơ thể trước sự xâm nhập của cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương như: *S.aureus*, *S.pneumonia*, *E.coli*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Mycobacter*, *Chlamydia*, các loại virus: *Influenza*, *Dengue*, *Respiratory syncytial virus*, các loại nấm: *Candida Albicans*, *Aspergillus fumigatus* và cả các loại ký sinh trùng: *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma* [54], [165].

Quá trình thực bào: Khi vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể, BCHTT được huy động đến vị trí nhiễm trùng, kích hoạt cũng như thực hiện các hoạt động khác nhau để tiêu diệt các tác nhân này. Một trong các hoạt động đó là BCHTT sẽ gắn vào vi sinh vật gây bệnh sau đó sẽ tiêu hoá nó. Nhờ các receptor có trên bề mặt, BCHTT trực tiếp nhận ra vi khuẩn thông qua bề mặt của chúng hoặc qua các hạt chất tiết tự do được các vi khuẩn sản xuất ra như peptidoglycan, lipoprotein, lipoteichoic acid, lipopolysaccharide.....Quá trình nhận dạng, gắn kết với vi khuẩn của BCHTT được tăng cường bởi các bổ thể và kháng thể có trong huyết thanh cũng như các chất tham gia vào quá trình opsonin hoá vi sinh vật. Nhờ đó, phức hợp bổ thể - vi sinh vật tiến đến BCHTT [31], [94], [142]. Vi sinh vật gây bệnh được đưa vào trong vùng thực bào

(phagosome) của BCHTT. Tại đây, các hạt azurophilic, các hạt đặc biệt, các chất oxy phản ứng (Reactive oxygen species - ROS) được giải phóng vào vùng thực bào để tiêu diệt vi sinh vật. Quá trình này được tóm tắt bằng hình vẽ sau:



Hình 1.3: Quá trình bạch cầu hạt trung tính tiêu diệt vi sinh vật

Chú thích: MPO - myeloperoxidase, HOCl - axit hypochlorous, e - electron

** Nguồn: Theo Sctott D. Kobayashi [142]*

1.2.1.2. Vai trò của bạch cầu hạt trung tính trong quá trình viêm

Trong quá trình viêm, BCHTT có khả năng khoananh vùng sự nhiễm trùng. Đây là một điểm quan trọng trong quá trình viêm cấp tính. Khi có tổn thương viêm, BCHTT di chuyển qua mô để đến tổ chức viêm [148]. Sự di chuyển của BCHTT bị ảnh hưởng bởi các chất hoá học được tạo ra bởi chính các vật chủ trong quá trình viêm hoặc bởi các tác nhân gây bệnh. Một trong các chất trung gian hoá học quan trọng nhất đối với BCHTT là interleukin 8 (IL8) [81]. Ngoài ra, các BCHTT cũng được huy động tới các tổ chức viêm nhờ hoạt động của các leukotrienes và prostaglandin ngoại sinh được sinh ra từ các vị trí nhiễm trùng. Nhiều sản phẩm khác của vi khuẩn như fMLP, peptidoglycan, các phenol hòa tan là các chất hóa học đóng góp trực tiếp vào việc huy động bạch cầu hạt trung tính [142].

Các BCHTT có hơn 30 thụ thể khác nhau bao gồm: thụ thể G protein, thụ thể Fc, thụ thể bám dính, thụ thể cytokine, thụ thể nhận dạng mẫu. Các thụ thể này nhận ra được các trung gian tiền viêm từ đó đóng góp vào quá trình di chuyển của BCHTT tới các mô viêm [148].

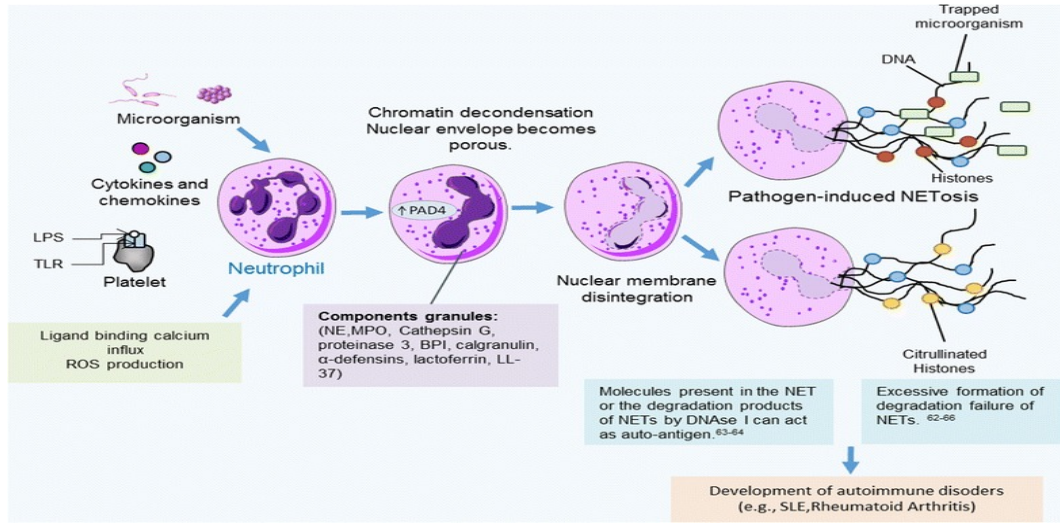
Không chỉ có vai trò quan trọng trong viêm cấp tính, nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh BCHTT có vai trò to lớn trong các bệnh viêm mạn tính như viêm nha chu, hen phế quản, COPD (obstructive pulmonary disease) [62], [79], [134], [147], [159]. Những nghiên cứu khác cũng chứng minh vai trò của bạch cầu hạt trung tính trong các bệnh viêm tự miễn như viêm khớp tự miễn hay đái tháo đường tuyp 1 và bệnh Gout [83], [93], [124].

1.2.2. Bẫy ngoại bào bạch cầu hạt trung tính

Bẫy ngoại bào trung tính (Neutrophil extracellular trap - NET) được tạo ra là kết quả của sự giải phóng vào ngoại bào các thành phần trong nhân BCHTT và có liên quan đến nồng độ glucose trong máu. NETs bao gồm các chất nhiễm sắc và các hạt (serine protease) cũng như các protein bào tương [140], [164]. Cho đến hiện nay, có 2 hình thức của NETs được giải phóng vào khoảng không ngoại bào từ các BCHTT đã được mô tả: Thứ nhất, sự giải phóng của NETs từ các BCHTT chết. Do đó, liên quan đến cơ chế gây chết tế bào. Thứ hai, sự giải phóng của các chất chromatin và các serin protease từ các bạch cầu hạt trung tính còn nguyên vẹn. Cơ chế đầu tiên của sự hình thành NETs từ bạch cầu hạt trung tính xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ sau khi tiếp xúc với PMA (phorbol-12-myristate-13-acetate), IL-8, lipopoly saccharide (LPS) và các sản phẩm của vi khuẩn khác [21], [95], [113].

Tuy nhiên, cho đến nay, cơ chế hình thành NET cũng chưa được giải thích đầy đủ. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng BCHTT khi có sự kích hoạt của các lipopolysaccharid, vi khuẩn và nấm sẽ trải qua một quá trình gọi là NETosis. Sau đó trải qua một loạt các chu trình khác để tạo ra NET [93].

Cơ chế hình thành NET được tóm tắt trong sơ đồ dưới đây:



Hình 1.4: Sự hình thành NET từ bạch cầu hạt trung tính

* Nguồn: Theo Kely Campos Navegantes và CS [93]

NET có thể dễ dàng làm giảm độc lực của vi khuẩn và tiêu diệt vi khuẩn bởi vì nó có chứa nhiều serine protease [63]. NET đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn, tiêu diệt nhiều loại vi sinh vật kể cả Gram âm và Gram dương bao gồm: *S.aureus*, *Shigella Flexeneri*, *S. pyogens*, *Bacillus anthracis*, *Mycobacterium tuberculosis*, nấm *Candida albicans* và kí sinh trùng như *Leishmania amazonensis* [24], [95]. Ngoài ra, NET còn có thể tham gia vào các cơ chế miễn dịch trong một số bệnh lý miễn dịch như: viêm khớp tự miễn, đái tháo đường tuyp 1, bệnh về tiểu cầu hay một số bệnh liên quan đến tim mạch [83], [128], [141].

Ngoài chức năng chống lại vi khuẩn, NET cũng có thể gây hại cho vật chủ nếu sự tạo thành NET không được kiểm soát tốt. Sự hình thành NET quá nhiều liên quan đến các bệnh lý trung gian khác nhau như viêm mạch, Lupus ban đỏ hệ thống có tổn thương thận. NET cũng gây kích thích tiểu cầu dẫn đến các huyết khối [64], [141], [157].

1.2.3. Bạch cầu hạt trung tính là chất cảm ứng của miễn dịch thích ứng

1.2.3.1. Điều hoà chức năng của tế bào T và tế bào B

- Đối với các tế bào lympho T:

+ BCHTT có khả năng mang kháng nguyên tới các tế bào lympho T: Trong nghiên cứu của tác giả Peter C. Grayson và CS về bệnh viêm khớp dạng thấp đã thấy rằng: BCHTT cũng có thể mang kháng nguyên đến các hạch bạch huyết bằng cách di chuyển qua các tế bào bạch huyết, nơi chúng trực tiếp trình diện kháng nguyên với các tế bào lympho T hoặc phân phối nó tới các tế bào tua gai [124]. Ngoài ra, chúng cũng có thể mang các kháng nguyên virus từ da trực tiếp đến tủy xương để thúc đẩy sự hình thành tế bào lympho T nhớ [45].

+ BCHTT cũng có thể có tác dụng ức chế miễn dịch: Chúng có thể ức chế sự gia tăng của các tế bào lympho T sản xuất IFN- γ thông qua một cơ chế phụ thuộc NO. Việc giải phóng arginase bằng các BCHTT đã được hoạt hoá hoặc các BCHTT đã chết sẽ làm suy yếu L-arginine ngoại bào. Do đó ức chế sự tăng sinh tế bào lympho T.

- Đối với các tế bào lympho B: BCHTT sản xuất ra các cytokine BAFF (yếu tố kích hoạt tế bào B) và APRIL (một phối tử gây tăng sinh). Hai chất này cần thiết cho sự tồn tại và kích hoạt tế bào lympho B. Mặt khác, trong quá trình tế bào B bị kích hoạt do tác nhân vi sinh vật cũng sản sinh ra các BAFF, APRIL và IL-21. Các chất này kích hoạt trực tiếp các tế bào lympho B đồng thời tạo điều kiện cho các tế bào lympho B sản xuất kháng thể chống lại các kháng nguyên một cách độc lập với tế bào lympho T [22].

1.2.3.2. Điều hoà hoạt động của đại thực bào

Các BCHTT có vai trò quan trọng trong sự hoạt hoá cũng như sự tập trung của đại thực bào vào vị trí của nhiễm trùng hay viêm [95], [155]. Bên cạnh việc giải phóng nhiều cytokine tiền viêm, các BCHTT cũng tiết ra các tiền peroxidase. Cả hai loại enzym tiền peroxidase hoạt động và không hoạt động

đều có mặt tại vị trí viêm. Các tiền peroxylase có ảnh hưởng trực tiếp lên mô tổn thương nhưng nó cũng được hấp thụ bởi các đại thực bào thông qua các receptor của đại thực bào. Sự tương tác giữa hai yếu tố này dẫn tới giải phóng các oxygen tái hoạt động (ROS) cùng với các cytokines tiền viêm khác như (TNF anpha, IL-1, IL-6, IL-8 và GM-CSF) từ các đại thực bào.

1.2.3.3. Điều hoà các tế bào tua gai

Các BCHTT đóng vai trò là phương tiện vận chuyển đối với các tác nhân gây bệnh nội bào và phân phát các kháng thể tới các tế bào tua gai (Dendritic cells - DC). Cùng với việc sản xuất ra các alarmin, các BCHTT giải phóng ra các chemokine giúp thu hút các tế bào DC trưởng thành tại vị trí nhiễm trùng hoặc viêm để tiêu diệt tác nhân gây bệnh [94]. Mặt khác, nhờ vào sự hoạt hoá bởi nhiều chất kích thích viêm như formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, C5a, yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, liposaccharide và TNF-anpha, các BCHTT giải phóng ra các protein cùng với các chất có hiệu lực làm trưởng thành các DC non [95].

1.2.3.4. Điều hoà các tế bào diệt tự nhiên (Natural kill - NK)

BCHTT điều hoà sự trưởng thành của tế bào NK. Trong bệnh truyền nhiễm, bạch cầu trung tính giải phóng ra các cytokine, trực tiếp kích hoạt chức năng tế bào NK trong mối liên quan chặt chẽ với tế bào tua gai [22].

1.2.3.5. Tác dụng lên tế bào nội mô và biểu mô

Trong quá trình chuyển hóa, đặc biệt trong điều kiện viêm nặng hơn, BCHTT có thể gây ra những thay đổi tín hiệu trong tế bào nội mô hoặc biểu mô, khiến chúng co lại từ đó tạo ra những khoảng trống tế bào. Điều này cho phép các protein huyết thanh (như cytokine, kháng thể và các chất bổ thể) đi qua hàng rào nội mô hoặc biểu mô, tạo ra dịch phù nề [155].

1.3. Nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt trung tính

1.3.1. Giảm bạch cầu hạt trung tính do giảm sinh

1.3.1.1. Giảm bạch cầu hạt trung tính do nguyên nhân nhiễm khuẩn

Nhiễm trùng là bệnh rất phổ biến ở trẻ em. Giảm BCHTT do nhiễm trùng cũng là nguyên nhân phổ biến nhất. Virus là nguyên nhân chính gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Nhiễm virus bao gồm thủy đậu, sởi, *Rubella*, viêm gan A, B, cúm, *Cytomegalovirus*, *Ebstein - Barr*, *Parvo virus B19*, *Adenovirus*, *Coxsackie* dẫn đến giảm BCHTT bằng cách gây giảm sản xuất và tăng phá huỷ [160]. Giảm bạch cầu trung tính do nhiễm trùng thường xảy ra trong 24 đến 48 giờ đầu tiên của bệnh và thường kéo dài từ 3 đến 8 ngày. Ngoài ra, nhiễm HIV cũng liên quan đến tình trạng giảm BCHTT [26], [32], [44], [66]. Giảm BCHTT cũng có thể được quan sát thấy trong nhiễm khuẩn bao gồm *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Brucella*, *Rickettsia* và lao [69], [109], [160].

1.3.1.2. Giảm bạch cầu hạt trung tính do dinh dưỡng

Trong một số trường hợp, khi cơ thể thiếu Vitamin B12, acid folic, đồng hoặc protein cũng có thể gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Tuy nhiên, sự giảm này thường thoáng qua và rất hiếm. Những bệnh nhân này thường kèm theo thiếu máu và giảm tiểu cầu [126].

1.3.1.3. Giảm bạch cầu hạt trung tính do suy tủy và thâm nhiễm tủy:

Giảm BCHTT là một biểu hiện trong bất sản tủy bẩm sinh (thiếu máu Fanconi, loạn sừng bẩm sinh) hay mắc phải (không rõ nguyên nhân), thâm nhiễm tủy xương, bệnh ứ trệ trong lysosome (bệnh Gaucher, Niemann - Pick), bệnh xương hoá đá, bệnh tăng cystin, các bệnh ác tính như loxemi, u nguyên bào thần kinh [7]. Ở những bệnh nhân này, trẻ thường có biểu hiện nhiễm trùng nhiều và có thể kèm theo nhiễm nấm [53].

1.3.1.4. Giảm bạch cầu hạt trung tính chu kỳ

Giảm bạch cầu hạt trung tính chu kỳ (Cyclic neutropenia) là tình trạng giảm nặng BCHTT kéo dài 4 - 6 ngày và lặp lại cứ 21 ngày một lần với tần suất

0,6/1.000.000 người [64]. Tuy nhiên, cũng có trường hợp chu kỳ giảm BCHTT có thể từ 14 - 36 ngày và mỗi đợt giảm kéo dài từ 3 - 10 ngày. Trong chu kỳ, BCHTT có thể giảm xuống bằng 0 [132].

Nguyên nhân của giảm BCHTT chu kỳ là do đột biến gen trội trên nhiễm sắc thể thường ở gen neutrophil elastase (ELANE hay ELA2) nằm ở vị trí 19p13.3. Hầu hết các đột biến gen gây giảm bạch cầu hạt trung tính chu kỳ đều xảy ra trên exon 4 và exon 5 [118], [121].

Trong thời gian giảm số lượng BCHTT bệnh nhân có thể bị loét miệng, viêm họng, viêm phổi, sốt và nhiễm trùng da [74], [173]. Trong một số trường hợp bệnh nhân có thể mắc các nhiễm trùng nặng khác như: hoại thư, nhiễm khuẩn huyết và thậm chí sốc nhiễm khuẩn [99], [160], [173]. Trong thời gian này, sự xuất hiện của BCHTT trong tuỷ xương cũng thay đổi theo chu kỳ. Trong tuỷ xương lúc này có thể xuất hiện nhiều, ít thậm chí không có bạch cầu hạt trung tính. Tuy nhiên, khác với giảm BCHTT bẩm sinh, những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính chu kỳ không có nguy cơ chuyển thành bạch cầu cấp hay rối loạn sinh tuỷ [98]. Giảm BCHTT chu kỳ được điều trị một cách có hiệu quả bằng G-CSF với liều từ 1 đến 5 µg/kg/ngày (liều trung bình 2,5 µg/kg/ngày) để đưa BCHTT lên trên 1G/l. Từ đó, sẽ giảm các biểu hiện sốt, loét miệng và những nhiễm trùng khác.

1.3.1.5. Giảm bạch cầu hạt trung tính do suy tuỷ và rối loạn tuỷ xương (Hội chứng Shwachman-Diamond)

Đây là một hội chứng lần đầu tiên được mô tả bởi Nezelof vào năm 1961 sau đó là tác giả Shwachman và Diamond năm 1964 [76]. Shwachman Diamond là một hội chứng thường gặp ở trẻ nam và có tỷ lệ mắc là 1/100000 đến 1/200000 [11]. Đặc điểm của bệnh bao gồm: loạn sản hành - xương gây lùn, dáng đi không bình thường do loạn sản xương háng, suy tuỷ ngoại tiết dẫn đến tiêu chảy kéo dài, có mỡ trong phân, sụt cân, chậm phát triển kèm theo các rối loạn huyết học [6]. Các rối loạn huyết học bao gồm bệnh bạch

cầu cấp hoặc rối loạn sinh tuỷ. Trong hội chứng này, BCHTT thường giảm mức độ trung bình dẫn đến các nhiễm khuẩn tái diễn (viêm tai giữa, viêm phổi) kèm theo thiếu máu. Nguyên nhân là do đột biến gen *SBSD* nằm trên nhiễm sắc thể số 7 (gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể thường) [76]. Gen *SBDS* mã hoá protein có vai trò quan trọng trong thành phần của Ribosome. Khi gen *SBDS* bị đột biến sẽ tạo ra những khiếm khuyết liên quan đến chức năng của Ribosome ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan khác nhau.

1.3.1.6. Giảm bạch cầu hạt trung tính do hoá liệu pháp, do chiếu tia

Trong một số trường hợp như điều trị ung thư cần đến hoá liệu pháp hoặc chiếu tia có thể gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Hóa trị ung thư và xạ trị có thể làm tổn thương tế bào gốc tuỷ xương, ngăn chặn sự phát triển của bạch cầu non thành bạch cầu hạt trung tính trưởng thành. Do đó, ở những bệnh nhân dùng hoá trị liệu và xạ trị liệu, các chất phá hủy tuỷ xương dẫn đến giảm bạch cầu trung tính đi kèm với thiếu máu và giảm tiểu cầu [56], [71], [90].

1.3.1.7. Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền: Do nguyên nhân đột biến gen như *HAXI*, *ELANE*, *WAS*.....

1.3.2. Giảm bạch cầu hạt trung tính do tăng phá huỷ

1.3.2.1. Giảm bạch cầu hạt trung tính tự miễn

- Giảm bạch cầu hạt trung tính miễn dịch ở trẻ sơ sinh

Giảm BCHTT rất thường gặp ở những trẻ trong đơn vị hồi sức sơ sinh. Trong đó, 6 - 58% trẻ sinh non được xác định là có số lượng bạch cầu hạt trung tính thấp ít nhất 1 lần [11]. Giảm BCHTT ở trẻ sơ sinh thường xảy ra liên quan đến tăng huyết áp của người mẹ trong quá trình mang thai, nhiễm khuẩn sơ sinh, hội chứng truyền máu song thai, tự miễn dịch và các bệnh lý tan máu [11], [147]. Giảm BCHTT ở trẻ sơ sinh xảy ra do sự nhạy cảm của người mẹ đối với kháng nguyên trên màng tế bào BCHTT của thai nhi. Từ đó tạo ra các kháng thể IgG đặc hiệu. Kháng thể IgG này được vận chuyển qua nhau thai và gây giảm BCHTT ở thai nhi [126].

Giảm BCHTT ở trẻ sơ sinh thường thoáng qua và tự hồi phục trung bình sau 11 tuần [118]. Do đó, trẻ thường không bị nhiễm trùng do giảm BCHTT. Tuy nhiên, ở trẻ đẻ non, nhẹ cân giảm BCHTT có thể dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng thứ phát. Tỷ lệ giảm BCHTT còn tỷ lệ nghịch với cân nặng của trẻ. Giảm BCHTT gặp ở 3% số trẻ 3 tháng tuổi có cân nặng > 2500gram, 13% số trẻ có cân nặng < 2500 gram và lên tới 38% số trẻ có cân nặng dưới 1000 gram [147]. Hơn nữa, tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng thứ phát này cũng nhiều hơn đáng kể so với trẻ sơ sinh đủ tháng [11].

- Giảm bạch cầu hạt trung tính tự miễn (Autoimmune neutropenia-AIN): Giảm BCHTT tự miễn có 2 loại: Giảm BCHTT tự miễn tiên phát và giảm BCHTT thứ phát.

+ Giảm BCHTT tự miễn tiên phát (Primary autoimmune neutropenia): Giảm BCHTT tự miễn được Lalezari và CS phát hiện lần đầu tiên năm 1986 [138]. Đây là loại giảm BCHTT thường hay gặp ở trẻ nhỏ. Tuổi khởi phát trung bình là từ 6 - 12 tháng, phát triển thành giảm BCHTT mạn tính mức độ trung bình đến nặng. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân mắc nhiễm trùng mức độ nhẹ và trung bình, rất ít các trường hợp mắc nhiễm trùng nặng. Đối với các bệnh nhân giảm BCHTT tự miễn, 95% các trường hợp đều tự thuyên giảm sau 2 tuổi [58], [118], [125]. Do đó, rất hiếm gặp các trường hợp giảm BCHTT tự miễn tiên phát ở trẻ lớn và người trưởng thành.

Giảm BCHTT tự miễn tiên phát là một bệnh trong đó kháng thể nhận biết kháng nguyên nằm trên màng của BCHTT. Các thụ thể này nằm trên Globulin miễn dịch G(IgG) ở vị trí Fc receptor type 3b (thụ thể FcγIIIb). Phức hợp kháng nguyên, kháng thể đã gây phá huỷ BCHTT. Do đó làm giảm số lượng BCHTT trong máu ngoại vi [131].

Cho đến hiện nay đã tìm thấy trên hệ thống kháng nguyên của người có 5 kháng nguyên từ HNA - 1 đến HNA - 5. Các kháng nguyên cũng như thụ thể trên màng tế bào BCHTT tương ứng được biểu thị trong bảng dưới đây:

* Các kháng nguyên của bạch cầu hạt trung tính

Bảng 1.1: Kháng nguyên ở người (HNA)

Hệ thống KN	Kháng nguyên	Glycoprotein	CD	Tên cũ	Alen mã hóa
HNA – 1	HNA – 1a	Fc γ RIIIb	CD16b	NA1	FCGR3B*01
	HNA – 1b	Fc γ RIIIb		NA2	FCGR3B*02
	HNA – 1c	Fc γ RIIIb		SH	FCGR3B*03
HNA – 2	HNA – 2a	NB1 glycoprotein	CD 177	NB1	CD177*01
HNA – 3	HNA – 3a	Chưa rõ (Gp 70 – 95)		5b	Chưa rõ
HNA – 4	HNA – 4a	MAC-1; CR3; α L β -itergrin	CD 11b	MART	ITGAM*01(230G)
HNA – 5	HNA – 5a	LFA-1; α L β -itergrin	CD 11a	OND	ITGAM*02 (2372G)

* Nguồn: Theo Elyse Moritz và CS [55]

+ Giảm bạch cầu hạt trung tính tự miễn thứ phát (Secondary AIN): Giảm BCHTT thứ phát sau bệnh hệ thống như: Lupus ban đỏ, hội chứng Evan, giảm tiểu cầu tự miễn. Bệnh thường xuất hiện muộn hơn và do kháng thể kháng nhân tế bào [58], [80].

1.3.2.2. Giảm bạch cầu hạt trung tính do thuốc

Giảm BCHTT xảy ra khi các kháng thể phụ thuộc vào thuốc hình thành chống lại các glycoprotein trên màng tế bào gây phá hủy bạch cầu hạt trung tính. Nghiên cứu của tác giả Curtis và CS đã chỉ ra rằng: hàng năm có khoảng 1,6 - 15,4/1.000.000 ca giảm nặng BCHTT do thuốc [30].

Hiện nay, có một số thuốc có thể gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Các loại thuốc phổ biến nhất kết hợp với giảm bạch cầu nặng là thuốc kháng giáp trạng,

ticlopi-dine, clozapine, sulfasalazine, trimethoprim-sulfamethoxazol, thuốc chống viêm non - steroid, các penicillin bán tổng hợp, các thuốc trong hoá trị liệu và dipyrrone [29], [118], [123], [160]. Sau quá trình dùng thuốc, trẻ bị giảm BCHTT từ đó tạo điều kiện cho các vi khuẩn gây bệnh xâm nhập vào cơ thể. Trong đó vi khuẩn hay gặp là tụ cầu vàng [57].

Thuốc có thể gây giảm nặng BCHTT thông qua cơ chế miễn dịch, độc tính và qua trung gian quá mẫn [6]. Tuy nhiên, cho đến nay cơ chế bệnh sinh của giảm bạch cầu hạt do thuốc vẫn chưa thực sự được giải thích một cách đầy đủ.

1.4. Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính

Có nhiều cách phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính

1.4.1. Phân loại theo tuổi

Số lượng BCHTT thay đổi theo lứa tuổi, tăng dần từ lúc 1 tuổi rồi qua thanh thiếu niên và ổn định ở người lớn. Do đó, ở những lứa tuổi khác nhau tiêu chuẩn giảm BCHTT là khác nhau. Trên lâm sàng, việc xác định trẻ có giảm BCHTT là rất quan trọng. Dựa vào đặc điểm giảm BCHTT có thể định hướng nguyên nhân gây giảm BCHTT từ đó đưa ra chiến lược điều trị và quản lý bệnh nhân sau này. Các tác giả trên thế giới và Việt Nam đã phân loại giảm BCHTT tùy theo độ tuổi khác nhau [7], [99].

- Dưới 1 tuổi: Giảm BCHTT khi số lượng BCHTT $\leq 1000 \text{ BC/mm}^3$
- Trên 1 tuổi: Giảm BCHTT khi số lượng BCHTT $\leq 1500 \text{ BC/mm}^3$

1.4.2. Phân loại theo mức độ nặng nhẹ

Giảm BCHTT được chia làm các mức độ [7], [135]:

- Giảm nhẹ: BCHTT từ 1000 - 1500 BC/mm^3
- Giảm vừa: BCHTT từ 500 - 1000 BC/mm^3
- Giảm nặng: BCHTT dưới 500 BC/mm^3
- Giảm rất nặng: BCHTT dưới 200 BC/mm^3

Trong thực hành lâm sàng, việc phân loại giảm BCHTT theo mức độ nặng nhẹ sẽ giúp cho việc tiên lượng nguy cơ nhiễm trùng ở các bệnh nhân. Ở những

bệnh nhân giảm nặng BCHTT rất dễ bị nhiễm trùng nặng, tái diễn đặc biệt là các vi khuẩn sinh mủ. Đồng thời mức độ giảm BCHTT sẽ giúp cho việc chẩn đoán xác định nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Giảm bạch cầu hạt trung tính do nhiễm khuẩn thường giảm ở mức độ nhẹ và trung bình, trở lại bình thường khi hết nhiễm trùng. Những trường hợp giảm nặng bạch cầu hạt trung tính kéo dài trên 3 tháng thường do nguyên nhân đột biến gen...

1.4.3. Phân loại theo thời gian

1.4.3.1. Giảm bạch cầu hạt trung tính cấp tính

- Đây là trường hợp BCHTT giảm thoáng qua do tiếp xúc với các tác nhân như virus, do thuốc....Sau đó, BCHTT lại trở lại bình thường.

Bảng 1.2: Một số nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt trung tính thoáng qua

Nhiễm khuẩn	
Virus	Cytomegalovirus, Epstein - Barr virus, HIV, Parvovirus B19
Vi khuẩn	Brucella, paratyphoid, tuberculosis, tularemia, typhoid, Anaplasma phagocytophilum and other rickettsia
Kí sinh trùng	Plasmodium vivax, P. falciparum
Thuốc	
Chống co giật	Carbamazepine, valproate
Kháng sinh	Sulfonamide, penicillins, trimethoprim/sulfamethoxazole
An thần	Clozapine, olanzapine, phenothiazines
Điều trị thấp khớp	Gold, levamisole, penicillamine
Kháng giáp trạng	Methimazole, propylthiouracil
Thuốc khác	Aminopyrine, deferiprone, rituximab
Miễn dịch (sơ sinh)	

* Nguồn: Theo Peter E. Newburger, David C.Dale [122]

1.4.3.2. Giảm bạch cầu hạt trung tính mạn tính

- Giảm BCHTT mạn tính là giảm số lượng BCHTT kéo dài trên 3 tháng bao gồm: Giảm BCHTT chu kỳ, giảm BCHTT tự miễn, giảm BCHTT bẩm sinh và giảm BCHTT mạn tính vô căn (chronic idiopathic neutropenia) [37].

- Giảm nặng BCHTT mạn tính thường gây nên tình trạng nhiễm trùng nặng, tái diễn ở các cơ quan như hô hấp, da, miệng và có thể dẫn đến nhiễm trùng huyết.

1.4.4. Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo cơ chế bệnh sinh

Giảm BCHTT trung tính được chia làm 2 nhóm: giảm BCHTT bẩm sinh và mắc phải [59], [66], [160].

- Giảm BCHTT bẩm sinh (Congenital neutropenia) hay giảm BCHTT do nguyên nhân di truyền bao gồm: Hội chứng Kostmann, giảm bạch cầu hạt trung tính chu kỳ, hội chứng Shwachman-Diamond, giảm BCHTT liên quan đến các rối loạn miễn dịch...

- Giảm BCHTT mắc phải (Acquired neutropenia) chia làm 3 nhóm:

+ Nhóm giảm sinh: Hoá chất, nhiễm trùng, dinh dưỡng (thiếu vitamin B12), bệnh máu (bạch cầu cấp, suy tủy, rối loạn sinh tủy), bệnh chuyển hoá..

+ Nhóm tăng phá huỷ: Tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống), do thuốc...

+ Nhóm không rõ nguyên nhân

1.5. Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

1.5.1. Định nghĩa và phân loại

- **Định nghĩa:** Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền (giảm BCHTT bẩm sinh) là rối loạn di truyền ở hệ tạo máu đặc trưng bởi giảm nặng bạch cầu hạt trung tính ($BCHTT \leq 0,5G/l$) ở trong máu ngoại vi kéo dài trên 3 tháng [85].

- **Phân loại:** Theo tác giả Laurence A. Boxer của Hiệp hội huyết học Hoa Kỳ giảm BCHTT di truyền được phân loại như sau [99]:

+ Các rối loạn liên quan đến sự tạo tủy xương (Disorders of myelopoiesis): giảm nặng BCHTT bẩm sinh, giảm BCHTT chu kỳ, bệnh Kostmann.

+ Các rối loạn liên quan đến rối loạn chức năng ribosome và trình tự lặp lại của các DNA đầu mút nhiễm sắc thể (Disorders of ribosomal and telomere dysfunction): Shwachman-Diamond...

+ Các rối loạn liên quan đến chuyển hoá (Disorders of metabolism): Hội chứng Barth, đột biến gen G6PC3...

+ Các rối loạn liên quan đến túi vận chuyển (Disorders of vesicular transport): Hội chứng Chediak-Higashi, hội chứng Cohen...

+ Các rối loạn liên quan đến chức năng miễn dịch: Hội chứng tăng IgM, hội chứng Wiskott-Aldrich...

1.5.2. Lịch sử nghiên cứu giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Lịch sử nghiên cứu về giảm BCHTT được bắt đầu vào năm 1922 khi một nhà huyết học người Đức Werner Schultz báo cáo 5 ca bệnh đầu tiên trong một bài báo có tên "Quá trình hoại thư và thương tổn của hệ thống bạch cầu hạt trung tính trên tạp chí Deutsche medizinische Wochenschrift [15]. Các bệnh nhân này mắc các bệnh như viêm dạ dày, viêm lợi, viêm amidan, viêm họng cũng như viêm thực quản. Đặc biệt, tác giả đã quan sát thấy ở các bệnh nhân này không có bạch cầu hạt trong máu ngoại vi và đều chết trong vòng hai tuần. Kết quả khám nghiệm tử thi chỉ phát hiện ra một điều bất thường duy nhất đó là bạch cầu hạt trung tính và tủy bào giảm rất nhiều trong tủy xương. Tác giả Schultz đã gọi hội chứng này là "bệnh không có bạch cầu hạt - Agranulocytosis". Ở những lần xuất bản sau tên gọi "hội chứng Schultz - Schultz syndrome" đã được sử dụng. Năm 1923 tác giả Friedeman và năm 1927 tác giả Prendergrast cũng báo cáo các trường hợp bệnh tương tự [15]. Chúng được gọi là "Agranulocytic angina - bệnh giảm bạch cầu hạt". Tất cả các bài báo này đều nói về một hội chứng lâm sàng mà ngày nay chúng ta gọi là "giảm nặng bạch cầu hạt trung tính mạn tính". Trong các trường hợp bệnh trên, có tới 90% các trường hợp tử vong cho đến khi có sự xuất hiện của kháng sinh vào những năm 50 của thế kỉ XX. Tuy nhiên, kể cả khi kháng sinh

được dùng rộng rãi để điều trị những bệnh nhân trên thì cũng có tới 50 % số trường hợp chết vì nhiễm trùng [15].

Vào năm 1950, Rolf Kostmann - một bác sĩ Nhi khoa người Thụy Điển đã phát hiện ra đột biến gen lặn trên nhiễm sắc thể thường gây giảm nặng BCHTT khi nghiên cứu về một gia đình tại phía bắc Thụy Điển. Từ đó, giảm bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh còn được gọi là hội chứng Kostmann. Mười hai trong số mười bốn bệnh nhân giảm BCHTT mà Kostmann đã mô tả đã chết vì nhiễm trùng trong vòng sáu tháng sau đó. Vào năm 1959, tác giả Walter Hitzig đã có bài báo về một gia đình có bố và hai con đều bị giảm bạch cầu hạt trung tính với biểu hiện di truyền trội [15].

Đến những năm 1970, các nghiên cứu của các tác giả như Miller, Gilman và CS đã phát hiện ra các trường hợp giai đoạn cuối của bạch cầu cấp ở những bệnh nhân giảm BCHTT di truyền [15]. Điều này đã đưa ra giả thuyết rằng liệu giảm BCHTT di truyền có phải là tiền bạch cầu cấp hay không?

Các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền trước đó đều chết rất nhanh do biến chứng nhiễm trùng cho đến khi G-CSF (Granulocyte - Colony - Stimulating factor) yếu tố kích thích bạch cầu hạt được đưa vào điều trị từ năm 1985 - 1986. Cũng trong thời gian này, tại một số trung tâm của Mỹ cũng bắt đầu ghép tủy cho các bệnh nhân bị hội chứng Kostmann. Tuy nhiên, việc tìm được HLA (Human leucocyte antigen - kháng nguyên bạch cầu người) phù hợp giữa người cho và người nhận cũng là một vấn đề vô cùng khó khăn. Do đó, liệu pháp dùng G-CSF vẫn được ưu tiên hàng đầu kết hợp với dùng kháng sinh để điều trị những bệnh nhân này.

Hơn 50 năm sau, các tác giả David Dale, Marshall Horwitz và các CS đã mở ra một hướng mới của lĩnh vực di truyền học tế bào trong nghiên cứu về giảm BCHTT bẩm sinh khi phát hiện đột biến đồng hợp tử của gen mã hoá enzym neutrophil elastase (*ELANE/ELA2*) trong các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt chu kỳ (cyclic neutropenia) và giảm nặng bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh

[46], [47], [110]. Năm 2007, tác giả Chritosph Klein và CS đã phát hiện ra đột biến gen *HAX1* gây giảm bạch cầu hạt trung tính [35]. Kết quả nghiên cứu này đã giải thích của việc di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường ở những gia đình bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính. Cho đến nay các tác giả đã phát hiện ra khoảng 18 gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh như: *ELANE*, *WAS*, *G6PT*, *SBDS*, *P14*, *HAX1*, *G6PC3*, *RUNX1*, *CLPB*, và con số này còn tiếp tục tăng lên trong tương lai [15], [36], [85], [174].

1.5.3. Một số đặc điểm dịch tễ học

Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền là một bệnh hiếm gặp, ước tính có khoảng 3-8,5/1.000.000 trẻ [77]. Theo thống kê của cơ quan quốc gia quản lý các bệnh suy giảm miễn dịch tiên phát của Pháp thì tỷ lệ này là 6,2/1.000.000 trường hợp [76]. Tỷ lệ này phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: tỷ lệ trẻ sơ sinh sống, tỷ lệ trẻ sơ sinh chết do các bệnh nhiễm trùng, sự di truyền của các gen đột biến và việc chẩn đoán sớm trong những năm đầu đời. Ngoài ra, sự nhận thức của các bác sĩ về bệnh, các công cụ phục vụ cho việc chẩn đoán cũng là các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ này. Hầu hết các trẻ em trên thế giới đều không được xét nghiệm công thức máu một cách đầy đủ lúc mới sinh ra. Đa số những trường hợp giảm BCHTT phát hiện sớm năm đầu đời được cho là do trẻ sinh non và do cơ chế miễn dịch. Bởi lý do này nên giảm BCHTT di truyền chỉ được chẩn đoán dựa vào tình trạng sốt và nhiễm trùng tái đi tái lại nhiều lần trong những năm tháng đầu đời kèm theo giảm nặng BCHTT ở máu ngoại vi liên quan đến những đợt bệnh đó [99], [131].

Tỷ lệ chết của những trường hợp giảm BCHTT di truyền rất cao. Ở những năm 1950, tỷ lệ này là 90%. Thậm chí, khi có các kháng sinh điều trị thì cũng có tới 80% các trường hợp giảm BCHTT di truyền chết do các nhiễm trùng nặng tại các cơ quan khác nhau [85]. Tuy nhiên, từ khi có liệu pháp dùng G-CSF để kích bạch cầu lên $\geq 1\text{G/l}$ thì tỷ lệ này được cải thiện rất nhiều, chỉ còn khoảng 10% số bệnh nhân tử vong vì những nhiễm trùng nặng.

1.5.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

1.5.4.1. Đặc điểm lâm sàng

- Các triệu chứng là hậu quả của việc giảm bạch cầu hạt trung tính:

Nhiễm trùng tái diễn: Trong giảm BCHTT di truyền, số lượng bạch cầu hạt trung tính giảm nặng và rất nặng, thậm chí không có. Do đó, bệnh nhân thường bị nhiễm trùng nặng và tái diễn. Tình trạng nhiễm trùng nặng và giảm BCHTT thường bắt đầu rất sớm từ lứa tuổi sơ sinh. Vì vậy, đây là triệu chứng gợi ý đến giảm BCHTT di truyền.

+ Nhiễm trùng rôn nặng và cấp tính: Đây thường là triệu chứng lâm sàng đầu tiên ở những bệnh nhân giảm BCHTT di truyền. Bệnh xuất hiện trong những ngày đầu sau khi sinh.

+ Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Trong những tuần đầu sau sinh, bệnh nhân thường có biểu hiện sốt liên quan đến các bệnh lý đường hô hấp: viêm mũi họng, viêm thanh phế quản. Trong đó, một số trường hợp có viêm phổi nặng thậm chí là áp xe phổi. Tình trạng viêm phổi này tái diễn nhiều lần 2 lần/tháng hoặc nhiều hơn. Các số liệu nghiên cứu về các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền ở trên thế giới và Việt Nam cho thấy các bệnh nhân này đều biểu hiện nhiễm trùng từ khá sớm và tái diễn nhiều lần [131], [171]. Ngoài ra, còn những trẻ bị viêm phổi thùy dẫn đến xẹp phổi phải cắt thùy phổi [131].

+ Nhiễm trùng trên da và áp xe ở các mô mềm: Triệu chứng viêm da và áp xe ở mô mềm có thể xảy ra từ những tháng đầu tiên. Tổn thương trên da rất đa dạng. Từ những tổn thương này có thể dẫn đến nhiễm trùng huyết.

+ Loét miệng, viêm lợi, viêm quanh răng: Theo tác giả Ying Ye và CS đột biến gen *ELANE* có mối liên quan mật thiết đến tình trạng viêm quanh răng ở những bệnh nhân giảm BCHTT di truyền [172]. Rui Fang Lu và CS cũng đã mô tả bệnh nhân giảm BCHTT chu kỳ do đột biến gen với biểu hiện viêm nha chu nặng [139]. Các triệu chứng nhiễm khuẩn khác cũng có thể gặp: viêm dạ

dày, tiêu chảy, nhiễm khuẩn tiết niệu, hội chứng kém hấp thu và có thể là nhiễm khuẩn huyết. Các bệnh nhân giảm nặng BCHTT di truyền còn thường xuyên bị nhiễm nấm vùng bàn chân, bàn tay [131].

Theo nghiên cứu của tác giả Vahagn Makaryan và CS, nhiễm trùng là triệu chứng thường gặp ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền. Trong đó, tỷ lệ các triệu chứng bao gồm: Loét miệng (80%); viêm phổi (49%); áp xe da và mô mềm (19%); nhiễm khuẩn (17%); viêm mô tế bào (12%)...[164].

Ngoài các triệu chứng nhiễm trùng nặng và tái diễn kể trên, ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền còn có các triệu chứng khác tùy thuộc vào gen gây đột biến. Ví dụ: Giảm bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen *HAX1* có các biểu hiện của hệ thống thần kinh như: chậm phát triển trí tuệ, động kinh...Hoặc giảm bạch cầu hạt trung tính kèm theo dị dạng ở hệ thống thận tiết niệu hay tim là triệu chứng ở những bệnh nhân đột biến gen *G6PC3* [28], [128].

- Các triệu chứng là biến chứng của giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền: Có nhiều biến chứng xảy ra ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền. Các biến chứng này xuất hiện là do bệnh hoặc do sử dụng liệu pháp G-CSF trong quá trình điều trị bệnh nhân.

+ **Giảm các dòng tế bào máu:** Đây là biến chứng hiếm xảy ra. Tuy nhiên, giảm các dòng tế bào máu có thể xảy ra sau khi dùng G-CSF để điều trị cho bệnh nhân. Các dòng tế bào máu thường giảm sau khi giảm liều G-CSF trong quá trình điều trị, hoặc do việc dùng G-CSF tạm thời sau đó đưa vào với liều thấp. Đối với tất cả những trường hợp có giảm các dòng tế bào máu phải làm xét nghiệm công thức máu cũng như có thể xem xét làm tuỷ đồ để loại trừ rối loạn sinh tuỷ hoặc bạch cầu cấp [46], [85].

+ **Rối loạn sinh tuỷ/Bạch cầu cấp** (Myelodysplastic-MDS/Acute Myeloid Leukemia - AML): Đối với các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền, trở thành

bạch cầu cấp là biến chứng lâu dài và nguy hiểm nhất. Việc dùng G-CSF để kích bạch cầu có thể làm tăng nguy cơ trở thành bạch cầu cấp. Những nghiên cứu gần đây của trung tâm quản lý các bệnh nhân giảm nặng BCHTT mạn tính đã chỉ ra mối liên quan giữa liều dùng G-CSF và bạch cầu cấp [72], [74], [127]. Những bệnh nhân dùng liều cao, kéo dài sẽ có nguy cơ trở thành bạch cầu cấp. Do đó, đối với những bệnh nhân này phải xét nghiệm tuỷ xương thường xuyên (1 năm/lần) để phát hiện biến chứng bạch cầu cấp. Theo nghiên cứu của tác giả Vahagn Makaryan và CS, tỷ lệ các bệnh nhân giảm nặng BCHTT bẩm sinh tiến triển thành rối loạn sinh tuỷ hoặc bạch cầu cấp là 16% liên quan đến 25 đột biến khác nhau trên gen *ELANE*. Không có bệnh nhân giảm bạch cầu hạt chu kỳ nào tiến triển thành hai bệnh trên [164].

+ **Lách to:** biến chứng này xảy ra khoảng < 25% và thường rất nhẹ. Lách to có thể liên quan đến việc dùng G-CSF đặc biệt ở những bệnh nhân *GSD1b*. Kích thước lách tăng lên trong năm đầu tiên dùng G-CSF rồi giữ ở trạng thái ổn định, sau đó trở về bình thường trong năm thứ 3 của quá trình điều trị. Do đó, chỉ định cắt lách là rất hiếm gặp.

+ **Gan to:** Gan to ở mức độ trung bình là biến chứng hay gặp ở bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền. Gan to có thể chiếm tới 21% số bệnh nhân và xuất hiện ở năm đầu tiên sử dụng G - CSF [85].

+ **Sự phát triển thể chất và tinh thần:** Các trẻ bị giảm nặng BCHTT di truyền thường thấp hơn những trẻ cùng độ tuổi. Sự khác biệt này bắt đầu thể hiện từ khi bú mẹ. Đến khi 11 tuổi, 50% số trẻ giảm nặng BCHTT di truyền thấp hơn khoảng 10cm so với những trẻ bình thường khác [85]. Điều này có thể lý giải là do các trẻ giảm BCHTT thường xuyên mắc bệnh bao gồm các nhiễm trùng mạn tính và nhiễm trùng nặng.

+ **Thiếu xương, loãng xương:** Trong những năm gần đây, thiếu xương, loãng xương là một vấn đề lâm sàng được nói đến ở những bệnh nhân giảm nặng BCHTT di truyền. Các triệu chứng lâm sàng hay gặp là: đau xương, gãy

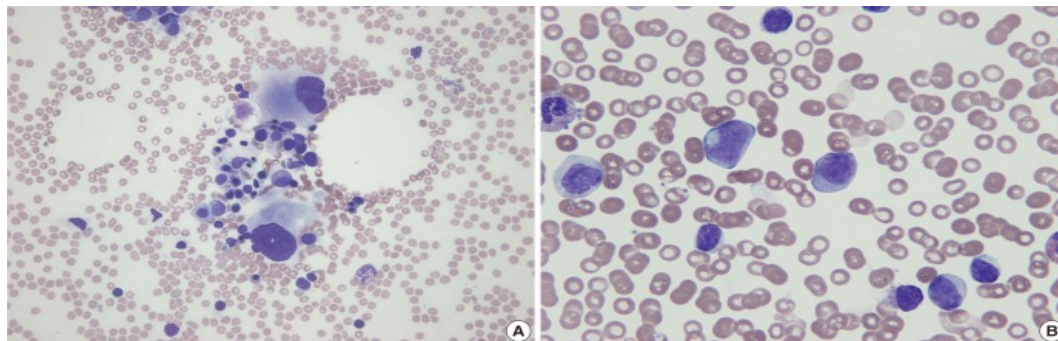
xương, biến dạng xương và xẹp đốt sống. Triệu chứng này hay gặp nhất trong hội chứng Kostmann. Trong một số các hội chứng khác như: Shwachman-Diamond, thiếu máu Fanconi hay loạn sừng bẩm sinh có thể gặp triệu chứng lâm sàng hiếm gặp là bất thường của các phần của xương sọ. Nguyên nhân của tình trạng trên là do: các đợt nhiễm trùng tái diễn, sự kém hấp thu các chất và việc sử dụng corticoid trong điều trị các đợt bệnh làm giảm mật độ các chất khoáng đặc biệt là canxi ở trong xương. Vì vậy, các bệnh nhân giảm nặng BCHTT di truyền cần được thường xuyên kiểm tra đánh giá mật độ các chất khoáng trong xương bằng Xquang hoặc các xét nghiệm khác để phát hiện kịp thời triệu chứng của thiếu xương, loãng xương. Từ đó, các bác sĩ có thể đưa ra cho họ những lời khuyên về chế độ ăn và tập luyện phù hợp [85].

+ **Viêm mạch:** Đây là biến chứng không thường gặp của giảm BCHTT di truyền. Trong nhóm biến chứng này thì hay gặp nhất là viêm mao mạch trên da. Những bệnh nhân có viêm mạch tái diễn hoặc có biến chứng viêm thận cần làm các xét nghiệm chuyên sâu hơn. Bởi lẽ, đây có thể là gợi ý của các rối loạn miễn dịch khác. Bệnh nhân có những đợt đái máu tái phát nên nghĩ tới bệnh viêm thận - cầu thận. Đối với các trường hợp này nên khám chuyên khoa thận và sinh thiết thận. Những bệnh nhân giảm nặng BCHTT di truyền thường kết hợp với các bệnh lý miễn dịch phức tạp khác như viêm mao mạch dị ứng (Schonlein - Henoch) và bệnh thận IgA [85].

1.5.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

- **Công thức máu:** Trong bệnh nhân giảm BCHTT di truyền số lượng bạch cầu hạt trung tính giảm nặng $\leq 0,5G/l$ hoặc giảm rất nặng $\leq 0,2G/l$ thậm chí khi không có nhiễm trùng. Tình trạng này kéo dài trên 3 tháng. Điều này khác với giảm BCHTT tự miễn. Trong giảm bạch cầu hạt trung tính tự miễn, số lượng bạch cầu hạt trung tính có thể vẫn $\geq 1G/l$ kể cả đang trong quá trình nhiễm trùng.

- **Xét nghiệm tủy xương:** Biểu hiện lâm sàng điển hình trong xét nghiệm tủy xương: tăng số lượng tiền tủy bào và tủy bào nhưng lại thiếu hụt các tế bào hậu tủy bào, tế bào bạch cầu hạt trung tính trưởng thành.



A

B

Hình 1.5: Tiêu bản sinh thiết tủy xương ở bệnh nhân giảm BCHTT di truyền nhìn dưới kính hiển vi quang học

Chú thích: (A) Các tế bào tủy được giảm rõ rệt về số lượng cho thấy sự ngưng trưởng thành ở giai đoạn tiền tủy bào (Vật kính $\times 400$).

(B) Myeloblasts và promyelocytes cho thấy không bào nổi bật và phát quang của hạt azurophilic, trong khi bạch cầu trung tính trưởng thành vắng mặt (Vật kính, $\times 1000$).

* Nguồn: Theo Hye-Kyung và In Sang Jeon [68]

- **Xét nghiệm phân tích gen:** Là xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền. Vì có rất nhiều gen đột biến có thể gây giảm bạch cầu hạt trung tính như *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*, *SBSD*, *WAS*.... nên cần phân tích gen *ELANE* đầu tiên vì chiếm tới 50% số đột biến. Tuy nhiên, các xét nghiệm phân tích gen có chi phí cao. Do đó, cần phải dựa vào các triệu chứng lâm sàng để định hướng gen đột biến trước khi tiến hành phân tích. Ví dụ: một trẻ bú mẹ có giảm BCHTT kèm theo các triệu chứng về đường tiêu hóa, tầm vóc nhỏ bé, chậm lớn là những biểu hiện của hội chứng Shwachman-Diamond. Trong trường hợp này cần phân tích gen *SBDS* đầu tiên. Tương tự như vậy, với trường hợp một trẻ trai bị giảm BCHTT kèm theo

nhịp thở nhanh nông cùng các triệu chứng của suy tim (gặp nhiều trong hội chứng Barth) thì lại nên phân tích gen *TAZ* trước tiên. Nếu bệnh nhân giảm BCHTT kèm theo dị dạng ở hệ thống thận tiết niệu hay tim cần phân tích gen *G6PC3*..... Nếu bệnh nhân giảm BCHTT kèm theo các triệu chứng về chậm phát triển tinh thần cần phân tích gen *HAX1*....

- Các xét nghiệm khác

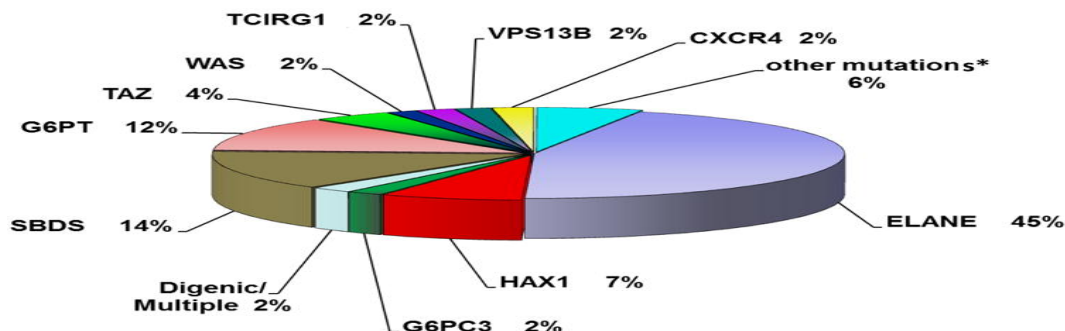
Các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền thường có có biểu hiện nhiễm trùng ở các cơ quan khác nhau. Bởi vậy, có thể làm thêm các xét nghiệm cần thiết khác giúp cho việc chẩn đoán và điều trị.

Các xét nghiệm vi sinh có thể tìm thấy các vi khuẩn gây bệnh đối với bệnh nhân giảm BCHTT như: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Pneumonocci*, *P.aeruginosa* và các vi khuẩn Gram âm [77]. Trong đó, *S. aureus*, *P. aeruginosa* hay gặp nhất. Các xét nghiệm nấm: Hay gặp nấm *Candida* và *Aspergillus species*.

1.5.5. Một số gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính

1.5.5.1. Tỷ lệ các gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính

Cho đến nay, các nghiên cứu trên thế giới đã phát hiện ra các gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính bao gồm các gen *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*, *SBDS*, *WAS*,...với tỷ lệ khác nhau. Trong đó, gen chiếm tới 50 - 60% tổng số đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính là gen *ELANE* [15], [86].



Hình 1.6: Tỷ lệ gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

* Nguồn: Theo Jullia Skokowa và CS [85]

Tuy các gen đột biến đã được xác định ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền nhưng vẫn còn một tỷ lệ nhất định 4 - 6% vẫn chưa xác định được đột biến [15], [85].

Mặc khác, mặc dù giảm BCHTT di truyền được coi là di truyền đơn gen nhưng ở một bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh có thể phát hiện ra hai gen đột biến [103]. Đó là đột biến dị hợp tử của gen *ELANE* kết hợp với đột biến đồng hợp tử của gen *G6P3C* hoặc *HAX1*. Ngoài ra, còn phát hiện thấy đột biến đồng hợp tử hoặc phức hợp dị hợp tử của gen *G6PC3* hoặc *HAX1* với một đột biến dị hợp tử của các gen khác. Tuy nhiên, vai trò của từng gen đột biến cho đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi.

1.5.5.2. Một số gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

- ***ELANE***: Gen *ELANE* nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 19 ở vị trí 19p13.3 [45]. Gen *ELANE* có 5 exon và 4 intron. Gen *ELANE* mã hoá enzyme neutrophil elastase - một glycoprotein đơn xấp xỉ khoảng 30kDa, bao gồm 267 acid amin [110].

Cơ chế đột biến gen *ELANE* gây giảm bạch cầu hạt trung tính: Gen *ELANE* mã hoá protein neutrophil elastase - một protein có trong các hạt đầu tiên của quá trình trưởng thành của bạch cầu hạt trung tính. Neutrophil elastase có liên quan chặt chẽ với azurocidin và proteinase 3 - các protein được mã hoá bởi các gen liền kề với gen mã hoá neutrophil elastase trên nhiễm sắc thể số 19. Cả ba enzymes này có liên quan chặt chẽ với cathepsin G nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể số 14. Các hạt của BCHTT được hình thành trong quá trình chuyển từ tiền tuỷ bào thành tuỷ bào có chứa các protein quan trọng như: myeloperoxidase, cathepsin G, elastase, protein 3. Đây là những chất cần thiết cho hoạt động chống lại vi khuẩn. Do đó, đột biến trên gen *ELANE* làm thay đổi cấu trúc neutrophil elastase có thể làm kích hoạt quá trình chết theo chu trình của các BCHTT đang phát triển. Từ đó làm giảm số lượng bạch cầu hạt trung tính trong máu ngoại vi.

Đột biến gen *ELANE* gây ra giảm BCHP trung tính bẩm sinh và giảm BCHP chu kỳ [121].

- ***HAX1*** : Gen *HAX1* nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể số 1 ở vị trí 1q21.3. Gen *HAX1* mã hoá protein có 279aa.

Cơ chế giảm bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen *HAX1*: *HAX1* tồn tại bên trong màng ty lạp thể và giúp kiểm soát các việc các tế bào chết theo chương trình. Do đó, khi vắng mặt *HAX1* dẫn đến việc tăng quá trình chết theo chương trình của các tế bào trong giai đoạn trưởng thành của bạch cầu hạt trung tính. Bởi vậy, đột biến gen *HAX1* gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Đột biến gen *HAX1* là đột biến dị hợp tử của di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường.

- ***G6PC3***: Gen *G6PC3* ở người nằm ở trên cánh dài của nhiễm sắc thể số 17 tại vị trí 17q21 và bao gồm 6 exon.

Gen *G6PC3* mã hoá ra 1 protein G6Pase 3 (catalytic subunit of the glucose - 6-phosphatase 3 protein: protein xúc tác dưới nhóm của enzym Glucose 6-phosphatase) bao gồm 346aa. Giảm nặng BCHP bẩm sinh typ 4 gây nên bởi đột biến gen lặn trên nhiễm sắc thể thường của gen *G6PC3* tại vị trí 17p21.31 - gen mã hoá một trong ba dưới nhóm của enzym glucose 6-phosphatase [146]. Đột biến gen *G6PC3* là một đột biến đồng hợp tử của di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường. Cơ chế gây giảm BCHP ở những bệnh nhân đột biến gen *G6PC3*: *G6PC3* đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì chức năng của bạch cầu hạt trung tính. Khi *G6PC3* mất chức năng dẫn đến việc tăng tính nhạy cảm của quá trình tế bào chết theo chu trình của BCHP cũng như các tế bào tuỷ khác [85].

Ngoài ra còn gặp một số gen hiếm gặp gây giảm bạch cầu hạt trung tính: *WAS*, *GFI-1*, *SBDS*, *TAZ*.....

1.5.6. Điều trị giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Điều trị giảm BCHTT di truyền bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị căn nguyên. Các bệnh nhân giảm nặng BCHTT di truyền thường kèm theo các nhiễm trùng nặng tại các cơ quan khác nhau như: phổi, thận, gan, da và mô mềm. Phương pháp điều trị đặc hiệu là ghép tế bào gốc và liệu pháp G-CSF [85]. Ngoài ra, có thể truyền bạch cầu hạt trung tính [101]. Mặt khác, tùy vào tình trạng nhiễm trùng cũng như các bệnh lý kèm theo cần dùng thêm kháng sinh thích hợp và các biện pháp nội khoa cũng như ngoại khoa khác nữa. Tuy nhiên, khi dùng liệu pháp G-CSF liều cao, trong thời gian dài trẻ có thể tiến triển thành rối loạn sinh tủy hoặc bạch cầu cấp [112], [127]. Trong những trường hợp này cần tiến hành ghép tế bào gốc càng sớm càng tốt.

1.6. Tình hình nghiên cứu giảm bạch cầu hạt trung tính

1.6.1. Trên thế giới

Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về giảm BCHTT ở nhiều khía cạnh khác nhau từ những nghiên cứu tổng quan đến cụ thể. Nghiên cứu về giảm BCHTT từ năm 1999 đến năm 2004 của trung tâm dinh dưỡng và sức khỏe Hoa Kỳ cho thấy số người giảm BCHTT là 4,5% (người da đen), 0,79% (người da trắng) và 0,38% ở người Mỹ gốc Mexico [156]. Năm 2010, nghiên cứu của Ruti Sella BA và CS đã tiến hành trên 120 trẻ nghi ngờ giảm BCHTT tự miễn [140]. Một số tác giả khác đi sâu vào các trường hợp hiếm gặp như: tác giả K.Ueno thì đã chỉ ra vai trò của kháng thể gây giảm BCHTT ở những bệnh nhân Kawasaki [163]. Hay tác giả Wenjun Deng và CS đã báo cáo trường hợp thiếu máu Fanconi ở trẻ sinh đôi giảm BCHTT [167].

Tuy nhiên, những nghiên cứu về giảm BCHTT di truyền còn hạn chế, chỉ dừng lại ở những nghiên cứu đơn lẻ. Các điều tra dịch tễ học của suy giảm miễn dịch tiên phát không đề cập tới giảm BCHTT bẩm sinh di truyền ngoại trừ một nghiên cứu của Iran năm 2006. Trong nghiên cứu này có 53 trường hợp được báo cáo chiếm tỉ lệ $0,77/10^6$ [76]. Nghiên cứu của Pháp cho thấy có

374 trường hợp được báo cáo chiếm tỉ lệ $6,2/10^6$ [76]. Năm 2003, Trung tâm quản lí bệnh giảm bạch cầu hạt trung tính quốc tế đã báo cáo 731 trường hợp trong đó có 238 trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính tiên phát ở các quốc gia bao gồm Mỹ, Canada, Australia và châu Âu (ngoại trừ Pháp) với dân số trên 700 triệu dân với tỉ lệ $0,7/10^6$. Tại Pháp, có 30% bệnh nhân BCHTT do gen *ELANE* (20% giảm bạch cầu hạt trung tính nặng bẩm sinh; 10% giảm bạch cầu hạt trung tính chu kì); 30% là hội chứng Shwachman-Diamond; 5% rối loạn glycogen typ Ib và 35% là các rối loạn khác [76].

Kết quả của các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy bệnh nhân giảm BCHTT di truyền khi được phát hiện sớm, điều trị đúng sẽ làm giảm nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng, giảm tỷ lệ tử vong và nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [34], [36], [76]. Theo Christoph Klein và CS, do hiệu quả của G-CSF mà nguy cơ tử vong do nhiễm trùng của các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền chỉ còn 0,9%/năm [36]. Tuy nhiên, nếu dùng G-CSF kéo dài trẻ có nguy cơ mắc bạch cầu cấp [72], [74], [127]. Vì vậy, ghép tủy vẫn là phương pháp triệt để nhất để điều trị bệnh nhân giảm BCHTT di truyền. Việc phát hiện ra các gen đột biến, kiểu đột biến sẽ giúp cho việc quyết định ghép tế bào gốc cho bệnh nhân giảm BCHTT di truyền.

1.6.2. Tại Việt Nam

Tại Việt Nam, có rất ít các công trình nghiên cứu về giảm BCHTT nói chung và giảm BCHTT di truyền ở trẻ em nói riêng. Năm 2003, tác giả Bùi Văn Viên và CS đã nghiên cứu đặc điểm giảm bạch cầu hạt đa nhân trung tính và nhiễm trùng trong hóa trị liệu tấn công ở bệnh nhân Lơ-xe-mi cấp dòng lympho [9]. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy: trước hóa trị liệu chỉ có 58,2% bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt trung tính nhưng sau điều trị 100% bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính. Không những thế, ở các bệnh nhân giảm BCHTT, sau điều trị hóa trị liệu, tình trạng giảm BCHTT càng trở lên nặng nề hơn. Chính tình trạng giảm bạch cầu hạt trung tính làm tăng tỉ lệ

nhiễm trùng ở những bệnh nhân Lo-xe-mi cấp. Nghiên cứu của tác giả Trần Việt Hà về tình trạng nhiễm trùng do vi khuẩn ở những bệnh nhân mắc bệnh về cơ quan tạo máu có giảm BCHTT tại viện Huyết học - Truyền máu trung ương đã chỉ ra rằng: tỉ lệ nhiễm trùng là 72,8%. Trong đó chủ yếu là các vi khuẩn Gr (-). Các vị trí nhiễm trùng thường gặp là họng miệng, nhiễm trùng hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu và trên da [5]. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Trần Bảo Châu với tỷ lệ nhiễm trùng ở những bệnh nhân mắc bệnh máu có giảm BCHTT là 71,8% và biểu hiện ở nhiều cơ quan khác nhau. Đồng thời trong nghiên cứu này cũng chỉ ra mối liên quan giữa số lượng BCHTT và tỷ lệ nhiễm trùng: tỷ lệ nhiễm trùng ở những bệnh nhân $BCHTT \leq 0,1G/l$ là 96,6% cao hơn hẳn so với nhóm bệnh nhân có số lượng $0,1G/l \leq BCHTT \leq 1G/l$ [2]. Hai tác giả Nghiêm Thị Minh Châu, Nguyễn Hoàng Thanh tiến hành nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt. Theo kết quả nghiên cứu, sốt giảm BCHTT chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm bị bệnh bạch cầu cấp (95%), suy tuỷ (28,7%) và ung thư sau hoá trị (19,72%). Các triệu chứng lâm sàng điển hình ở các bệnh nhân này là sốt cao liên tục (76,2%) có thể kéo dài đến trên 10 ngày kèm theo loét miệng [1].

Tuy nhiên, những nghiên cứu này được tiến hành ở người lớn và đó là những trường hợp giảm BCHTT nói chung. Gần đây, tác giả Ngô Ngọc Đức đã nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng của 102 trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Kết quả cho thấy triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhi bị giảm BCHTT đều biểu hiện tình trạng nhiễm trùng ở các cơ quan khác nhau như: hô hấp, tiêu hóa hay nhiễm trùng huyết...[3]. Cho đến hiện nay, tại Việt Nam, chưa có tác giả nào nghiên cứu về giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền do nguyên nhân đột biến gen. Do đó, việc điều trị, quản lý bệnh nhân cũng như tư vấn di truyền cho bố mẹ các trẻ trên gặp nhiều khó khăn.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 1846 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính vào điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng (n = 416) và Bệnh viện Nhi Trung Ương (n = 1430) được lựa chọn vào nghiên cứu.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tất cả bệnh nhân từ 1 tháng tuổi đến 15 tuổi vào điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương do các bệnh khác nhau có kèm theo giảm bạch cầu hạt trung tính.
- Tiêu chuẩn giảm bạch cầu hạt trung tính tùy theo lứa tuổi. Theo tác giả Nguyễn Công Khanh [7]:

+ Dưới 1 tuổi $\leq 1,0G/l$.

+ Trên 1 tuổi $\leq 1,5G/l$.

- Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền: Xác định được gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bố mẹ các trẻ nghi ngờ giảm BCHTT di truyền đột biến gen không đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại 2 bệnh viện nhi lớn:

- Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng
- Bệnh viện Nhi Trung Ương

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

- Từ 01/01/2017 đến 31/12/2017 tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng
- Từ 01/01/2018 đến 30/06/2018 tại Bệnh viện Nhi Trung Ương

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thực hiện theo hai giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh (Mục tiêu 1)
- Giai đoạn 2: Nghiên cứu sàng tuyển (Mục tiêu 2)

2.2.1.1. Nghiên cứu tiền cứu, mô tả một loạt ca bệnh

Tiến hành nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh giảm BCHTT tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương. Giai đoạn nghiên cứu này được tiến hành với hai mục đích:

- Xác định tỷ lệ giảm bạch cầu hạt trung tính trong số các bệnh nhân nhập viện
- Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo các tiêu chuẩn khác nhau như:

- + Theo tuổi
- + Theo giới
- + Theo thời gian
- + Theo mức độ
- + Theo cơ chế bệnh sinh
- + Theo một số nguyên nhân gây bệnh...

2.1.1.2. Nghiên cứu sàng tuyển

- Trong số các bệnh nhân giảm BCHTT, sàng tuyển phát hiện các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính do di truyền.

+ Lựa chọn bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính có đủ các tiêu chuẩn:

* Giảm nặng bạch cầu hạt trung tính ($BCHTT \leq 0,5 \text{ G/l}$), mạn tính (kéo dài trên 3 tháng).

* Nhiễm trùng nặng (những nhiễm trùng đe dọa hết tính mạng như nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng) hoặc nhiễm trùng tái diễn nhiều lần.

* Loại trừ các nguyên nhân gây giảm nặng BCHP: suy tuỷ, bạch cầu cấp, rối loạn sinh tuỷ, bệnh hệ thống, giảm BCHP tự miễn...

+ Thu thập thông tin về tiền sử, bệnh sử, làm bệnh án nghiên cứu, hội chẩn với các giáo sư Nhật Bản. Sau đó, thu thập thêm thông tin, làm thêm các xét nghiệm khác loại trừ theo ý kiến chuyên gia (nếu cần).

+ Lấy bệnh phẩm tách DNA để gửi phân tích gen tại labo của khoa Nhi - Đại học Kanazawa, Nhật Bản.

+ Có kết quả phân tích gen xác định chẩn đoán giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền.

+ Phân tích đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm thông thường, phá hệ và kết quả phân tích gen ở những bệnh nhân đã phát hiện ở trên.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

- Cỡ mẫu cho mục tiêu 1: Tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính

+ Kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện, chọn tất cả các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn xác định giảm bạch cầu hạt trung tính đều được đưa vào nghiên cứu.

+ Cụ thể: Tất cả các bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt trung tính nhập viện tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ ngày 01/01/2017 đến 31/12/2017 và tại Bệnh viện Nhi Trung Ương từ ngày 01/01/2018 đến 30/06/2018.

- Cỡ mẫu cho mục tiêu 2: Giảm BCHP di truyền

+ Đây là bệnh hiếm với tỷ lệ 1/200.000 trẻ sơ sinh sống nên dự kiến tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương sẽ phát hiện được từ 5 - 10 trẻ giảm bạch cầu hạt trung tính do di truyền.

2.3. Các chỉ số và biến số nghiên cứu

Một số các tiêu chuẩn đánh giá của các chỉ số và biến số nghiên cứu:

- Giảm bạch cầu hạt trung tính theo thời gian:

+ Giảm BCHP cấp tính: thời gian giảm BCHP kéo dài dưới 3 tháng sau các bệnh nhiễm trùng, do thuốc, do hoá chất...

+ Giảm BCHTT mạn tính: thời gian giảm BCHTT kéo dài trên 3 tháng. Bao gồm: giảm BCHTT bẩm sinh, giảm BCHTT chu kỳ, giảm BCHTT tự miễn (do kháng thể kháng màng tế bào và do kháng thể kháng nhân tế bào), giảm BCHTT mạn tính tự phát.

- Giảm bạch cầu hạt trung tính theo nguyên nhân:

+ Giảm BCHTT bẩm sinh (tiên phát): do nguyên nhân đột biến gen

+ Giảm BCHTT mắc phải (thứ phát): là tình trạng giảm BCHTT sau các bệnh khác và được chia làm 2 nhóm:

* Giảm BCHTT do giảm sinh: các nguyên nhân tác động vào tủy xương gây giảm BCHTT: nhiễm trùng (virus, vi khuẩn), bệnh máu (bạch cầu cấp, suy tủy, rối loạn sinh tủy), hoá liệu pháp điều trị ung thư.

* Giảm BCHTT do tăng phá huỷ: Kháng thể kháng BCHTT (do kháng thể kháng màng tế bào: giảm BCHTT tự miễn, do kháng thể kháng nhân tế bào: lupus ban đỏ hệ thống) và thuốc gây phát huỷ bạch cầu hạt trung tính: thuốc chống co giật (Carbamazepine, Valproate), thuốc kháng sinh: Sulfonamide, pencillins, trimethoprim/sulfamethoxazole

+ Giảm bạch cầu hạt trung tính chưa rõ nguyên nhân: Thực tế gặp một số bệnh nhân giảm BCHTT trong các bệnh Kawasaki, ung thư (chưa điều trị hoá chất), tim bẩm sinh nhưng không tìm được nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt trung tính.

- Chẩn đoán các bệnh dựa vào chẩn đoán của các bác sĩ của khoa phòng và dựa trên các triệu chứng lâm sàng cũng như xét nghiệm của bệnh nhân.

- Các chỉ số và biến số nghiên cứu được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Bảng 2.1. Các chỉ số và biến số nghiên cứu

Mục tiêu nghiên cứu	Biến số	Chỉ số nghiên cứu
1. Mục tiêu 1: <i>Xác định tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhi ngoài giai đoạn sơ sinh, điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/01/2017 đến 31/12/2017 và Bệnh viện Nhi trung ương từ 01/01/2018 đến 30/06/2018.</i>	Thông tin chung: tuổi, giới, địa dư...	- Tỷ lệ giảm BCHTT theo tuổi, giới, địa dư, trong các bệnh lý Nhi khoa.
	Giảm BCHTT - Theo tuổi + Dưới 1 tuổi: $\leq 1G/l$ + Trên 1 tuổi: $\leq 1,5G/l$ - Theo mức độ + Nhẹ: $1G/l - 1,5G/l$ + Vừa: $0,5 - 1G/l$ + Nặng: $0,2 - 0,5G/l$ + Rất nặng: $\leq 0,2G/l$	- Mức độ giảm BCHTT theo tuổi, giới, mức độ nặng nhẹ - Phân loại giảm BCHTT: + Phân loại giảm BCHTT theo thời gian. + Phân loại giảm BCHTT theo cơ chế bệnh sinh. + Tỷ lệ các bệnh có giảm BCHTT

2. Mục tiêu 2: <i>Mô tả đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm thông thường và đột biến gen của các trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền</i>	Lâm sàng	- Tiền sử mắc các bệnh nhiễm trùng
		- Tuổi phát hiện bệnh
		- Triệu chứng lâm sàng khi vào viện
		- Cơ quan bị nhiễm trùng
	Xét nghiệm thông thường	- Sự thay đổi một số chỉ số bạch cầu trước và sau khi phát hiện bệnh
		- Sự thay đổi một số chỉ số huyết học: hồng cầu, hemoglobin..trong các đợt nhập viện
	Đột biến gen	- Kết quả phân tích đột biến gen. - Phân tích phả hệ của các bệnh nhân đột biến gen để xác định quy luật di truyền ở những bệnh nhân trên.

2.4. Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu

2.4.1. Cách tiến hành nghiên cứu và thu thập số liệu

- Để phục vụ cho việc thu thập số liệu, sàng tuyển bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền chúng tôi đã dựa trên các tài liệu tham khảo của các tác giả trong và ngoài nước [7], [8], [48] để:

- + Xây dựng sơ đồ chẩn đoán, theo dõi, quản lý bệnh nhân phù hợp với cách bố trí các khoa phòng của hai bệnh viện.

- + Triển khai sơ đồ đến các khoa khám bệnh và các khoa điều trị của của hai bệnh viện:

- * Bệnh viện Nhi Trung Ương: Thông qua nhóm nghiên cứu về các bệnh lý miễn dịch, nghiên cứu viên phối hợp với nhóm nghiên cứu này để trực tiếp khám, điều trị và quản lý các bệnh nhân suy giảm miễn dịch trong đó có giảm bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen.

- * Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng: Nghiên cứu viên giới thiệu lưu đồ tới tất cả các bác sĩ, treo lưu đồ đó tại khoa khám bệnh và tất cả các khoa phòng của bệnh viện: phòng khám, các khoa điều trị để các bác sĩ phối hợp cùng sàng lọc, theo dõi bệnh nhân.

2.4.1.1. Thu thập số liệu giai đoạn 1: Lựa chọn những bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Trung Ương và Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng có kết quả xét nghiệm công thức máu phát hiện giảm bạch cầu hạt trung tính.

- Tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng:

- + Hàng ngày, lấy danh sách bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt trung tính từ khoa Huyết học.

- + Từ danh sách này tìm đến các khoa, phòng mà bệnh nhân đang điều trị để thu thập các thông tin cần thiết vào bệnh án nghiên cứu.

- Tại Bệnh viện Nhi trung ương:

- + Lấy danh sách bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt trung tính từ thống kê của phòng Công nghệ thông tin. Phòng Công nghệ thông tin đã cài đặt phần mềm sàng lọc bệnh nhân theo yêu cầu nghiên cứu: Bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính điều trị nội trú từ 1 tháng đến 15 tuổi. Đối với trẻ dưới 1 tuổi $BCHTT \leq 1 \text{ G/l}$. Đối với trẻ trên 1 tuổi $BCHTT \leq 1,5 \text{ G/l}$.

+ Từ danh sách bệnh nhân đã lọc, dựa vào mã bệnh án, đăng nhập trên máy tính vào các khoa phòng có bệnh nhân trên để thu thập các số liệu cần thiết cho nghiên cứu.

- Chẩn đoán xác định giảm bạch cầu hạt trung tính:

Tại khoa Huyết học, xét nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi được thực hiện bởi máy đếm tế bào tự động CELL-DYN3700 (Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng) và CELL-DYN4000 (Bệnh viện Nhi Trung Ương). Các máy này đều được nội kiểm và ngoại kiểm theo quy trình.

Nguyên lý hoạt động của máy CELL-DYN: Sử dụng 2 phương pháp đo và công nghệ MAPSS (Multi Angle Polarized Scatter Separation) để cho ra các phương các thông số huyết học:

- + Nguyên lý đo tế bào bằng phương pháp quang học
- + Nguyên lý đo tế bào bằng phương pháp điện trở kháng
- + Nguyên lý đo Hb bằng phương pháp hấp thụ quang phổ

Trong đó:

. Tổng số bạch cầu và 5 thành phần bạch cầu bằng phương pháp đo quang và phương pháp huỳnh quang.

- . Hồng cầu và tiểu cầu bằng phương pháp trở kháng.
- . Hemoglobin được đo bằng phương pháp quang phổ hấp thụ
- . Đo tế bào lưới bằng phương pháp đo quang và huỳnh quang

Công nghệ MAPSS: Đây là công nghệ sử dụng tán xạ phân cực đa góc và phương pháp huỳnh quang để xác định và đếm tế bào hồng cầu non và các tế bào có nhân khác.

Tại các khoa Huyết học của cả hai bệnh viện, xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi trên máy đếm Laser được thực hiện theo quy trình thống nhất như sau:

+ Kiểm tra, đối chiếu tên, tuổi, khoa phòng giữa giấy xét nghiệm và bệnh phẩm đồng thời xem bệnh phẩm có đạt chất lượng không. Nếu không đạt thì chuyển sang từ chối bệnh phẩm, báo khoa phòng để lấy lại bệnh phẩm.

+ Tiến hành chạy máy theo đúng quy trình.

+ Kiểm tra kết quả sơ bộ trên màn hình.

. Nếu kết quả trong dải cho phép thì duyệt kết quả xét nghiệm, trả kết quả và in kết quả.

. Nếu một trong các chỉ số có kết quả bất thường thì:

✓ Kiểm tra lại mẫu máu xem có bị đông, ít máu...nếu thấy có bất thường thì chuyển sang từ chối bệnh phẩm và báo lấy lại bệnh phẩm.

✓ Kiểm tra lại máy xét nghiệm, nếu có lỗi thì tiến hành khắc phục.

+ Những trẻ có giảm bạch cầu hạt trung tính được kiểm tra trên máy lần 2.

+ Nếu lần 2 vẫn giảm bạch cầu hạt trung tính được kiểm tra lần 3 bằng cách thực hiện quy trình kĩ thuật tiêu bản máu ngoại vi để khảo sát hình thái tế bào cũng như kiểm tra kết quả của máy. Các bước tiến hành:

* Bật công tắc kính hiển vi.

* Nhỏ 1 - 2 giọt dầu soi lên tiêu bản nhuộm.

* Đặt tiêu bản lên mâm kính.

* Đọc tiêu bản ở vật kính 10X xem tổng thể tiêu bản. Quan sát sự xuất hiện của các tế bào bất thường, sau đó chuyển sang vật kính 40X, 100X.

* Di chuyển tiêu bản theo hình Zigzag hoặc hình chữ chi để tránh trùng lặp và bỏ sót vi trường.

* Tắt kính hiển vi, vệ sinh kính, đưa kính về trạng thái nghỉ. Tiêu bản được lưu lại trong vòng 1 tuần.

* Nếu kết quả tổng số lượng bạch cầu $\leq 3G/l$ tiến hành kiểm tra lại lần 4 bằng việc thực hiện kĩ thuật tập trung bạch cầu.

. Quy trình kỹ thuật:

✓ Lấy 3 - 5ml máu tĩnh mạch chống đông.

✓ Để ống máu thẳng đứng ở nhiệt độ phòng 30 phút, hút phần huyết tương cho tới qua ranh giới với hồng cầu khoảng 0,5mm.

✓ Ly tâm 1000 vòng/phút trong 15 phút, hút bỏ phần huyết tương phía trên chỉ để lại 0,5 ml cặn.

✓ Lắc đều, làm tiêu bản, để khô, cố định, nhuộm giemsa như tiêu bản máu đàn.

. Kết quả:

✓ Quan sát tiêu bản bằng vật kính 10X: đánh giá mật độ và đặc điểm phân bố tế bào có nhân, tìm kiếm các tế bào kích thước lớn. Tiêu bản đạt yêu cầu phải có > 10 tế bào có nhân trong mỗi vi trường 100X, tế bào có nhân không bị nát.

✓ Quan sát tiêu bản ở vật kính 100X: đánh giá hình thái, phân loại theo tỷ lệ phần trăm tế bào có nhân. Chú ý phát hiện tế bào lạ.

✓ Trả lời kết quả bằng một bản công thức tế bào có nhân trên tiêu bản, có thể kèm theo các nhận xét nếu cần thiết.

Những trẻ có số lượng bạch cầu hạt trung tính giảm ở tất cả 3 lần xét nghiệm được đưa vào nghiên cứu.

- Các bệnh nhân vào viện được làm các xét nghiệm cơ bản và các xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân tùy theo các triệu chứng lâm sàng gợi ý:

+ Xét nghiệm miễn dịch (IgA, IgM, IgG, IgE).

+ Xét nghiệm nước tiểu 10 thông số.

+ X-quang tim phổi.

+ Siêu âm

+ CPR, Ure, Creatinin, GOT, GPT...

+ Cây máu.

+ Các xét nghiệm tìm vi khuẩn, virus hoặc nấm: dịch nội khí quản để nuôi cấy vi khuẩn, xét nghiệm phân tìm *Rotavirus*, PCR máu để tìm *CMV*, *EBV*, lấy dịch mũi để làm test cúm, soi tươi tìm nấm trên da ...

+ Xét nghiệm tìm kháng thể kháng nhân tế bào.

+ Xét nghiệm huyết đồ, tuỷ đồ.

2.4.1.2. Thu thập số liệu giai đoạn 2: Cách lựa chọn các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính để lấy máu xét nghiệm phát hiện đột biến gen

- Các bệnh nhân sau khi xuất viện có giảm bạch cầu hạt trung tính được hẹn khám và theo dõi ngoại trú tại khoa Miễn dịch dị ứng (Bệnh viện Nhi Trung Ương) và khoa Thận máu - nội tiết - chuyển hoá - di truyền (Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng) làm xét nghiệm máu 2 tuần/lần cho đến khi đến khi BCHTT trở về bình thường.

- Những bệnh nhân có một trong các dấu hiệu sau được lấy máu xét nghiệm phát hiện đột biến gen:

+ Giảm nặng bạch cầu hạt trung tính ($BCHTT \leq 0,5 \text{ G/l}$), mạn tính (kéo dài trên 3 tháng).

+ Nhiễm trùng nặng (những nhiễm trùng đe dọa đến tính mạng như nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng) hoặc nhiễm trùng tái diễn nhiều lần.

+ Loại trừ các nguyên nhân gây giảm nặng bạch cầu hạt trung tính khác như: suy tuỷ, bạch cầu cấp, rối loạn sinh tuỷ, bệnh hệ thống, giảm bạch cầu hạt trung tính tự miễn.

- Ngoài ra, những trẻ có dấu hiệu cảnh báo của bệnh suy giảm miễn dịch dựa trên khuyến cáo được xây dựng bởi các khác nhà khoa học của Jeffrey Modell Foundation (Mỹ) cũng giúp gợi ý nghĩ đến nguyên nhân đột biến gen [15]:

* Đối với trẻ nhỏ dưới 1 tuổi: 12 dấu hiệu cảnh báo

. Nhiễm trùng nặng và dai dẳng

. Phản ứng với vaccin sống đặc biệt là BCG

. Biểu hiện viêm tự miễn khác

- . Nhiễm khuẩn huyết không phân lập được vi khuẩn
- . Chàm nặng
- . Tiêu chảy kéo dài
- . Tim bẩm sinh (bất thường ĐM lớn)
- . Chậm rụng rốn (>30 ngày)
- . Tiền sử gia đình có người mắc suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc chết sớm do nhiễm khuẩn.

- . Lympho máu < 2,5G/l dai dẳng
- . Hạ Canci máu hoặc co giật
- . Không có bóng tuyến ức

* Đối với trẻ trên 1 tuổi: 10 dấu hiệu cảnh báo

- . Mắc từ 4 đợt viêm tai trở lên trong vòng 1 năm.
- . Mắc từ 2 đợt viêm xoang nặng trở lên trong vòng 1 năm.
- . Mắc từ 2 đợt viêm phổi trở lên trong vòng 1 năm.
- . Sử dụng kháng sinh trong vòng 2 tháng trở lên nhưng không hiệu quả
- . Trẻ chậm lớn, chậm tăng cân nhiều hơn bình thường.
- . Áp xe da hoặc nội tạng tái diễn.
- . Nấm miệng hoặc nấm da dai dẳng.
- . Phải truyền kháng sinh điều trị các bệnh nhiễm trùng.
- . Mắc từ 2 đợt nhiễm trùng sâu hoặc nhiễm khuẩn huyết trở lên.
- . Gia đình có tiền sử suy giảm miễn dịch

- Tất cả các bệnh nhân trên trước khi lấy máu xét nghiệm phát hiện đột biến gen đều được làm tuỷ đồ để loại trừ các bệnh về máu.

- **Xét nghiệm phát hiện đột biến gen:** Tóm tắt các bước như sau:

- + Lấy 2ml máu ngoại vi vào trong tuýp có chứa chất chống đông.
- + Tách gDNA từ máu ngoại vi.
- + Phân tích độ tinh sạch của gDNA.

QUY TRÌNH CHIẾT TÁCH DNA TỪ MÁU TOÀN PHẦN: được tiến hành tại khoa xét nghiệm Huyết Học - Bệnh viện Nhi Trung Ương

Loại mẫu sử dụng

2 ml máu toàn phần chống đông EDTA.

Hóa chất, trang thiết bị cần thiết

*** Hoá chất:**

- . Kit tách DNA: QIAamp DNA Blood Mini Kit
- . PBS
- . Cồn tuyệt đối
- . Nước cất

*** Trang thiết bị:**

- . Máy ly tâm Eppendorf
- . Máy lắc (Vortex)
- . Máy đo nồng độ DNA NanoDrop
- . Bộ máy tính đã cài đặt phần mềm NanoDrop đo nồng độ DNA
- . Pipette và đầu pipette loại 20µl, 200 µl và 1000µl
- . Ống nghiệm (eppendorf) 1.5ml...
- . Găng tay

*** Các bước thực hiện của quy trình:**

- . Cho vào ống eppendorf 20 µl proteinase + 200 µl dung dịch AL (Lysis Buffer)
- . Lấy 200 µl máu toàn phần cho vào ống, lắc nhẹ → spin down
- . Ủ ở 56°C trong 15 phút
- . Cho thêm 200 µl cồn tuyệt đối, lắc nhẹ → spin down
- . Chuẩn bị cốc lọc, ghi tên, mã bệnh nhân
- . Nhẹ nhàng hút toàn bộ dịch có trong ống (600 µl) vào cốc lọc → ly tâm 8000 rpm x 3 phút.

. Bỏ dịch lọc, giữ lại cốc lọc. Cho thêm vào cốc lọc 500 μ l dung dịch rửa AW1 $\rightarrow$ ly tâm 8000 rpm x 3 phút

. Bỏ dịch lọc, giữ lại cốc lọc. Cho thêm vào cốc lọc 500 μ l dung dịch rửa AW2 $\rightarrow$ ly tâm 14000 rpm x 5 phút

. Bỏ dịch lọc, giữ lại cốc lọc. Cho thêm vào cốc lọc 200 μ l AE $\rightarrow$ ly tâm 8000 rpm x 3 phút.

. Lấy dịch lọc là dịch DNA thu được.

. Đo nồng độ DNA bằng máy Nano Drop.

+ Mẫu DNA được cho vào hộp đá và gửi sang Labo trung tâm của khoa Nhi - Đại học Kanazawa, Nhật Bản để tiến hành phân tích gen.

QUY TRÌNH GIẢI TRÌNH TỰ GEN: Được tiến hành tại Labo trung tâm của khoa Nhi, Đại học Kanazawa, Nhật Bản

* Tinh chế sản phẩm PCR. Phân tích 0,1 thể tích DNA trên gel agarose chứa 1 μ g/ml ethidium bromid (lượng DNA cần thiết khoảng 30 - 90ng).

* Trong một ống Eppendorf 0,5 ml:

. 30 - 90ng DNA

. 1,6 μ l (3,2pmol) mỗi

. 8 μ l hỗn hợp premix giải trình tự

. Hoàn thành 20 μ l với nước cất

* Tiến hành PCR với 20 chu kỳ:

. 96⁰C trong 30 giây

. 50⁰C trong 15 giây

. 60⁰C trong 4 phút

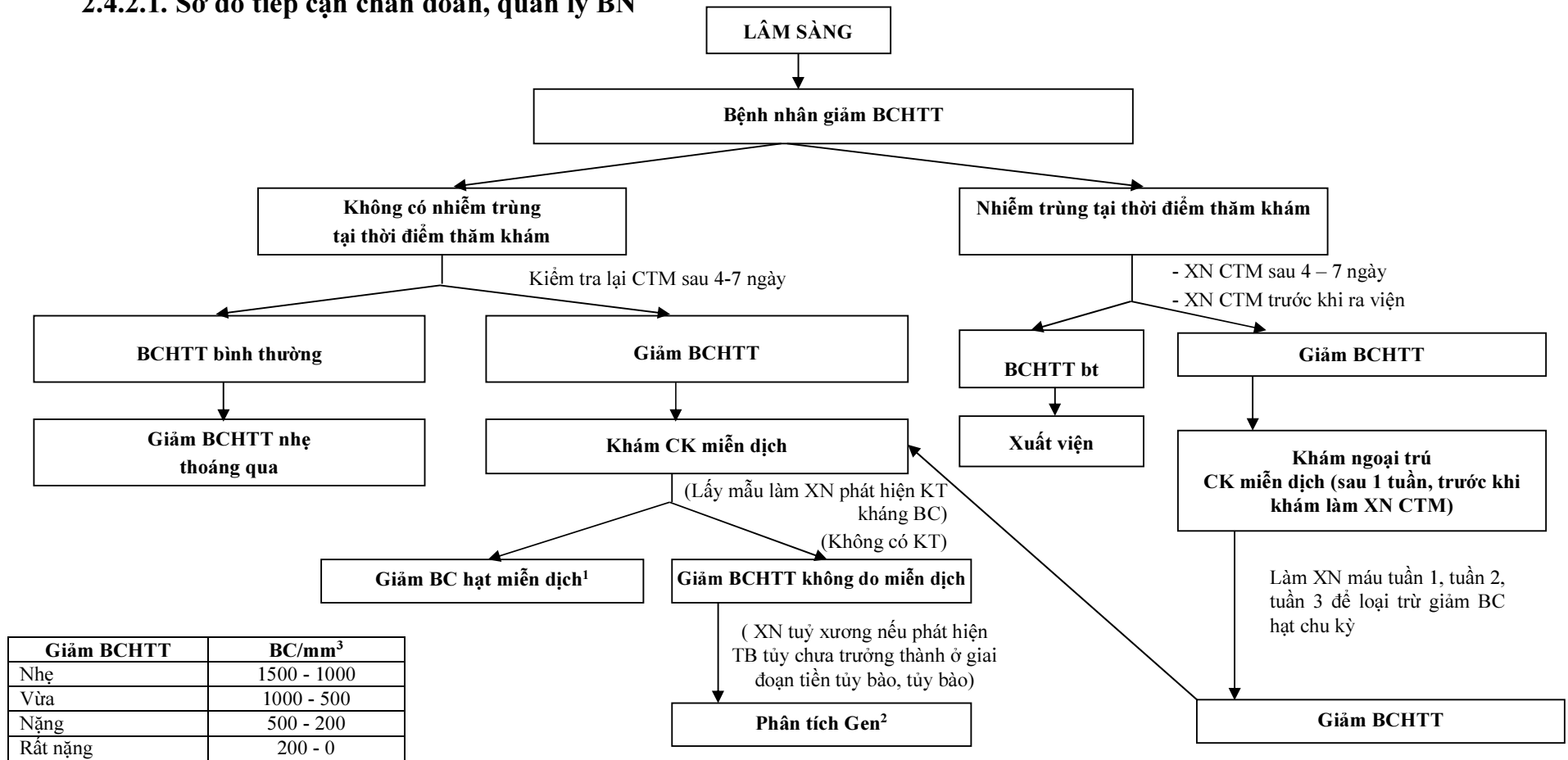
Thời gian này cần 3 giờ để hoàn thành

* Bỏ xung 80 μ l nước cất vào 20 μ l dung dịch phản ứng

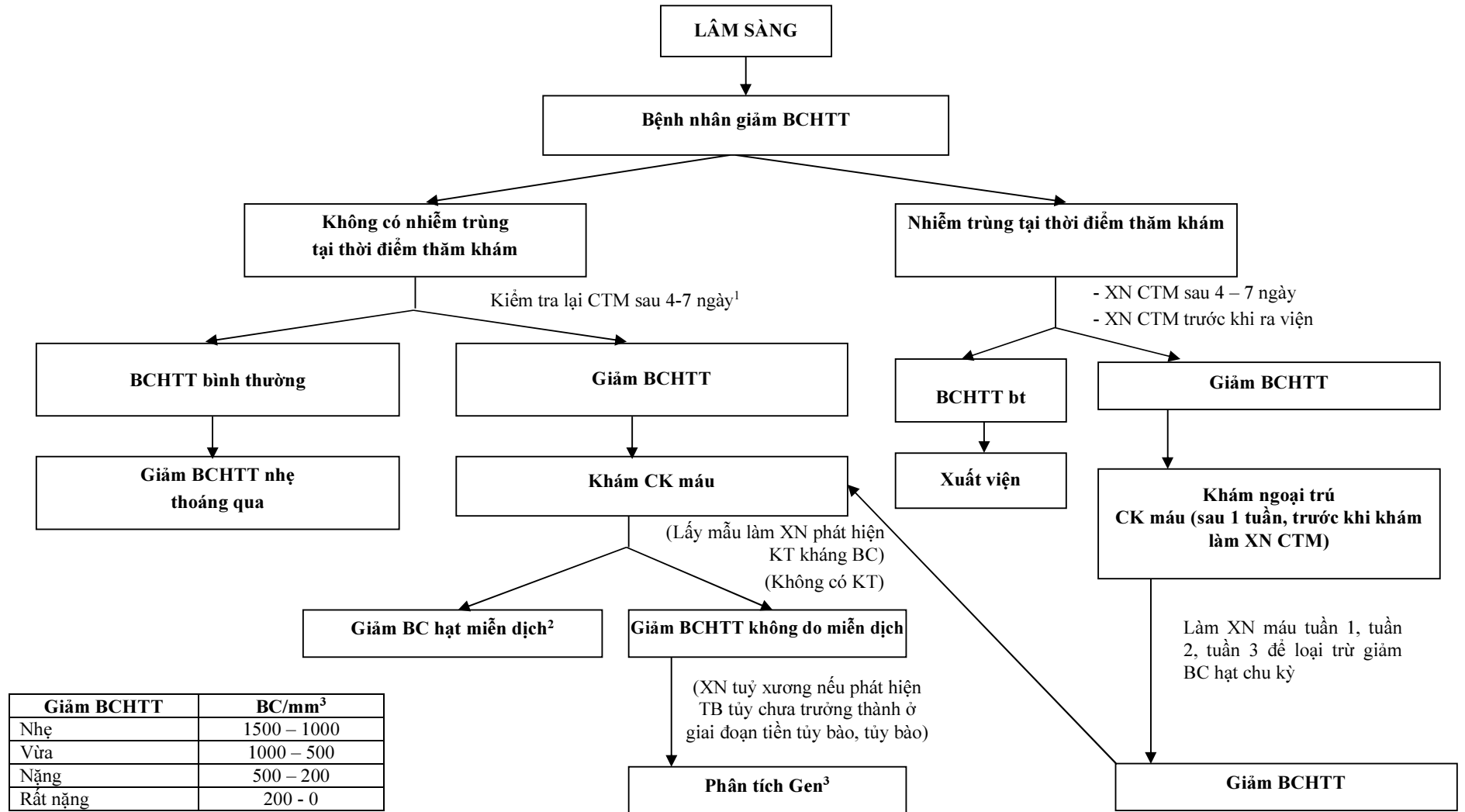
- * Tinh chế sản phẩm bằng ABI phenol/chlorform bằng cách bổ xung thể tích tương đương và lắc mạnh trong 30 giây, ly tâm ngay ở 13.000g trong 2 phút.
 - * Chuyển 90 μ l dịch nổi bên trên sang ống sạch.
 - * Bổ xung 0,1 thể tích sodium acetat 3M vô khuẩn, lắc mạnh trong 1 giây sau đó thêm 2,5 thể tích ethanol 95% lắc mạnh 1 giây và để đá 15 phút.
 - * Thu tủa DNA bằng ly tâm.
 - * Loại bỏ ethanol.
 - * Rửa tủa bằng 150 μ l ethanol lạnh, lắc mạnh và ly tâm.
 - * Loại bỏ ethanol, để khô ở nhiệt độ phòng khoảng 5 phút.
 - * Hoà tan tủa và sử dụng cho việc giải trình tự.
- + Phân tích đột biến gen bằng cách giải trình tự gen sau đó so sánh với ngân hàng gen trực tuyến để tìm đột biến.

2.4.2. Cách tiến hành nghiên cứu và tiếp cận chẩn đoán, quản lý bệnh nhân được tóm tắt trong các sơ đồ sau:

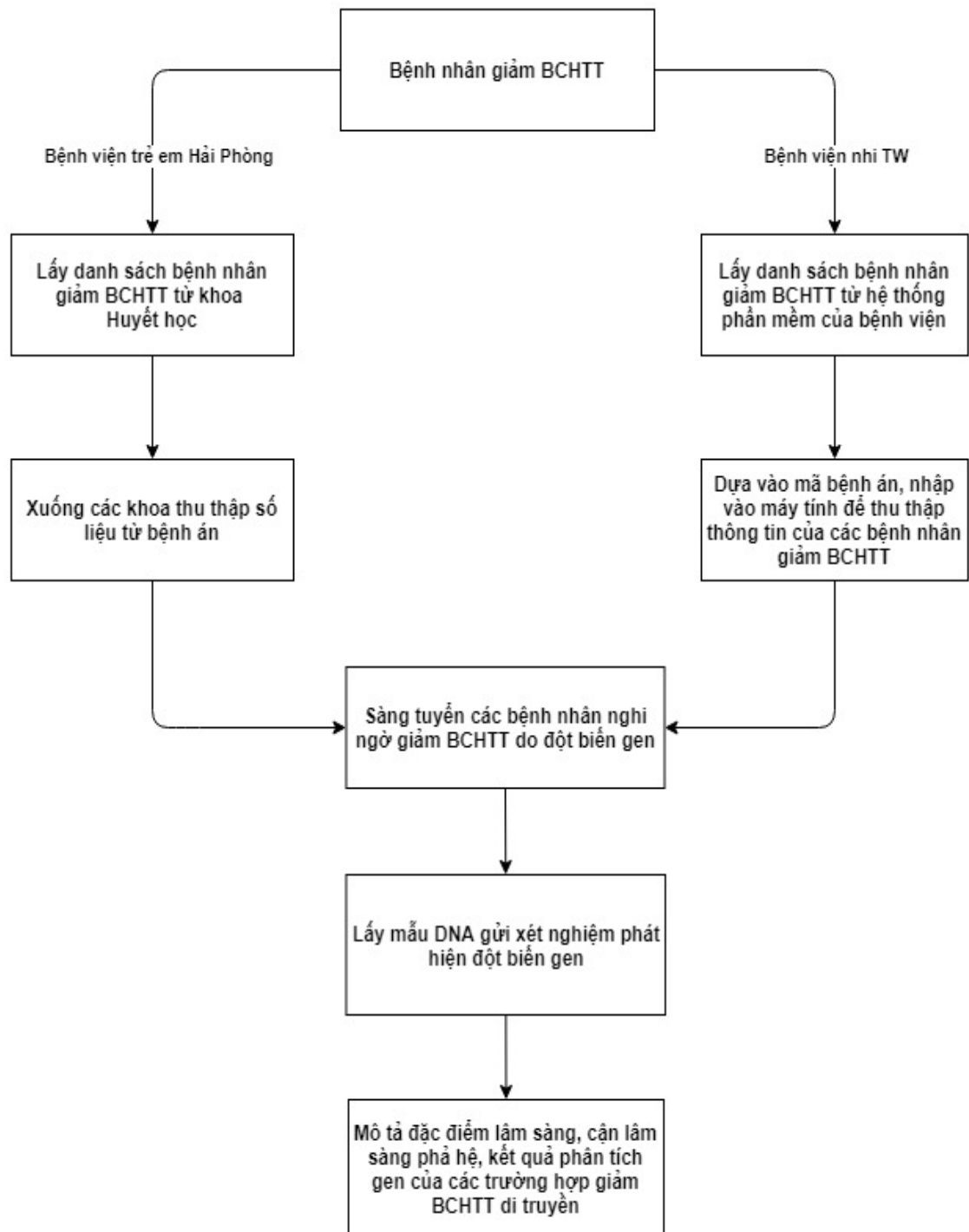
2.4.2.1. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán, quản lý BN



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán, quản lý tại bệnh viện Nhi Trung Ương



2.4.3.2. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.3: Sơ đồ nghiên cứu

2.5. Quản lý, xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu sau khi đã thu thập sẽ được làm sạch sau đó được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.
- Sử dụng các test thống kê để đánh giá sự khác biệt giữa các tỷ lệ. Mức ý nghĩa thống kê $p = 0,05$ sẽ được sử dụng trong thống kê suy luận.

2.6. Phương pháp khống chế sai số

2.6.1. Thiết kế các bệnh án nghiên cứu: Các bệnh án nghiên cứu được thiết kế một mẫu chung.

2.6.2. Đội ngũ thu thập thông tin:

- Nghiên cứu sinh trực tiếp là người lấy danh sách từ khoa Huyết học - Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và phòng Công nghệ thông tin ở Bệnh viện Nhi Trung Ương.
- Đội ngũ nghiên cứu viên là các bác sĩ nội trú của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng đã thực hiện nhiều đề tài nghiên cứu khoa học.
- Những bệnh nhân nghi ngờ đột biến gen:
 - + Nghiên cứu sinh trực tiếp thăm khám, thu thập các thông tin liên quan như: tiền sử bản thân, gia đình, triệu chứng lâm sàng, thời gian giảm bạch cầu hạt trung tính để làm bệnh án hội chẩn với Giáo sư Wada - Trưởng khoa Nhi, Đại học Kanazawa.
 - + Việc lấy mẫu bệnh phẩm, tách DNA được thực hiện tại khoa xét nghiệm Huyết học - Bệnh viện Nhi trung ương do các kỹ thuật viên và chuyên gia có kinh nghiệm về tách DNA đã được đào tạo tại Nhật Bản thực hiện.
 - + Mẫu bệnh phẩm sau đó được lưu tại tủ chuyên dụng.
 - + Nghiên cứu sinh trực tiếp đóng gói mẫu bệnh phẩm gửi sang Labo trung tâm của khoa Nhi - Đại học Kanazawa Nhật Bản với các giáo sư hàng đầu về phân tích gen.

2.6.3. Các xét nghiệm huyết học: Được thực hiện trên các máy tự động hiện đại, được chuẩn hoá cao đã được nội kiểm và ngoại kiểm chặt chẽ.

2.6.4. Quá trình thu thập số liệu:

- Quá trình thu thập số liệu được tiến hành theo quy trình thống nhất.
- Các bệnh nhân sau khi được thu thập số liệu sẽ được xếp theo danh sách A, B, C để loại bỏ những bệnh nhân trùng nhau trong cùng bệnh viện hoặc những bệnh nhân đã từng điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng sau đó chuyển lên Bệnh viện Nhi Trung Ương.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu tuân thủ theo những nội dung của đề cương đã được thông qua Hội đồng xét duyệt đề cương Trường Đại học Y Dược Hải Phòng.
- Việc thu thập số liệu được sự đồng ý của Bệnh viện Nhi Trung Ương và Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.
- Những bệnh nhân lấy mẫu để phát hiện đột biến gen có sự đồng ý của bố mẹ trẻ. Những xét nghiệm chỉ được làm để phục vụ cho mục đích chẩn đoán bệnh.
- Thông tin về bệnh nhân được bảo mật, chỉ phục vụ nghiên cứu khoa học. Khi tham gia nghiên cứu, bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị cho tới khi ổn định. Bệnh nhân có thể không tham gia nghiên cứu bất cứ khi nào trong quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân không tham gia nghiên cứu vẫn được hưởng các chế độ điều trị, quản lý như những bệnh nhân tham gia nghiên cứu khác.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/01/2017 đến 31/06/2018, nghiên cứu này đã thu thập được tổng số 1846 bệnh nhân giảm BCHTT với một số đặc điểm sau:

3.1. Tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính ở trẻ em

3.1.1. Phân bố bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trong các bệnh lý nhi khoa

Bảng 3.1: Tần suất giảm bạch cầu hạt trung tính trong số các bệnh nhân điều trị nội trú của 2 bệnh viện

Bệnh nhân Bệnh viện	Số bệnh nhân nhập viện (n)	Số bệnh nhân giảm BCHTT (n)	Tỷ lệ (%)
BV trẻ em HP	47487	416	0,9
BV Nhi TW	34476	1430	4,15
Tổng	81963	1846	2,25

* **Nhận xét:** Trong năm 2017, tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, trong số bệnh nhân điều trị nội trú có 416 bệnh nhân giảm BCHTT chiếm tỷ lệ 0,9%. Trong 6 tháng đầu năm 2018, tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, số bệnh nhân giảm BCHTT là 1430/34476 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 4,15%. Tỷ lệ giảm BCHTT trong nhóm nghiên cứu là 2,25%.

3.1.2. Tuổi

Bảng 3.2: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo lứa tuổi

Tuổi Bệnh viện	Dưới 1 tuổi		Trên 1 tuổi	
	n	%	n	%
Bệnh viện Trẻ em HP	183	44	233	56
	p < 0,05			
	n	%	n	%
Bệnh viện Nhi Trung Ương	522	36,5	908	63,5
	p < 0,05			
	n	%	n	%
Tổng	705	38,2	1141	61,8
	p < 0,05			

* **Nhận xét:** Trong số 1846 bệnh nhân giảm BCHTT, số bệnh nhân trên 1 tuổi (61,8%) nhiều hơn số bệnh nhân dưới 1 tuổi (38,2%). Kết quả này cũng tương tự khi nghiên cứu số liệu riêng rẽ tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.3. Giới

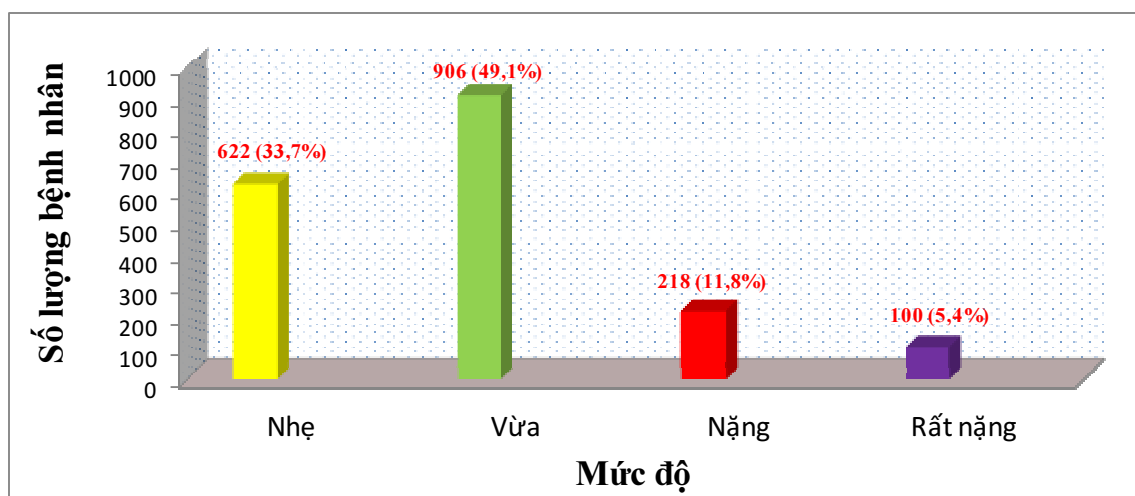
Bảng 3.3: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới

Bệnh viện \ Giới	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
Bệnh viện Trẻ em HP	242	58,2	174	41,8
	$p < 0,05$			
	n	%	n	%
Bệnh viện Nhi Trung Ương	875	61,2	555	38,8
	$p < 0,05$			
	n	%	n	%
Tổng	1117	60,5	729	39,5
	$p < 0,05$			

* **Nhận xét:** Trong số các bệnh nhân vào viện, số bệnh nhân nam nhiều hơn nữ. Tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.4. Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng

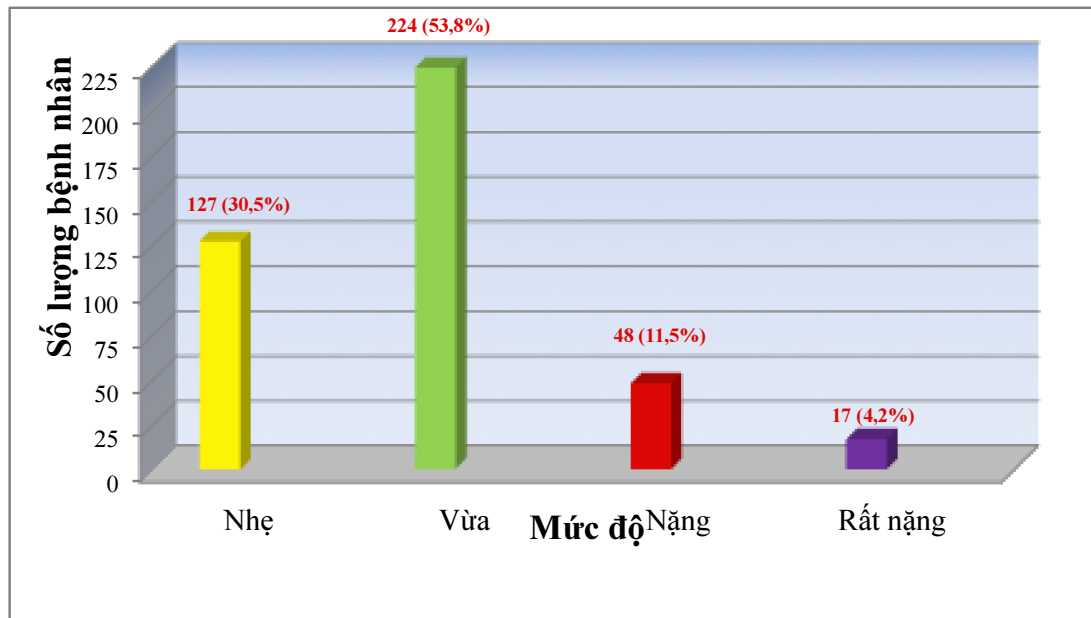
3.1.4.1. Phân loại theo mức độ nặng tính chung cả hai bệnh viện



Hình 3.1: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng

* **Nhận xét:** Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, giảm BCHP chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa (chiếm tỷ lệ 82,8%), mức độ nặng và rất nặng chỉ chiếm 17,2%.

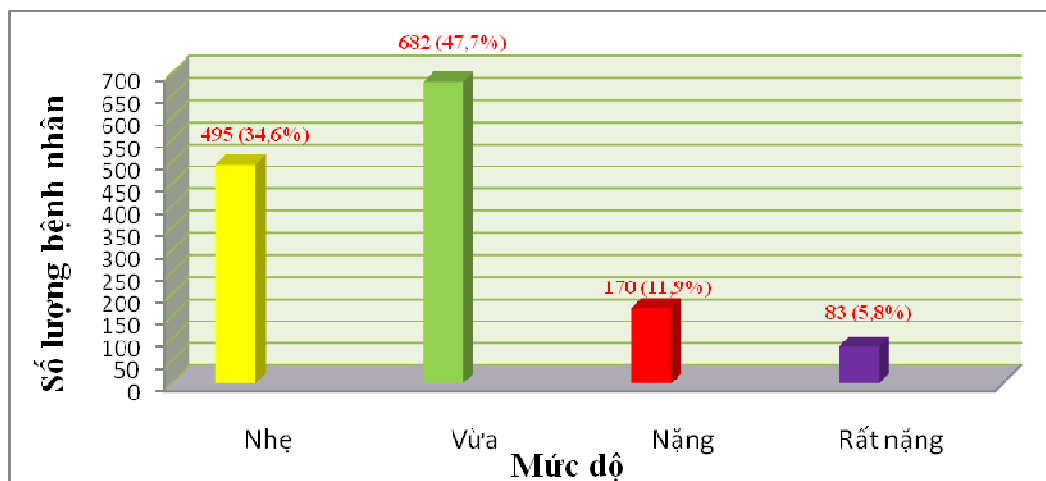
3.1.4.2. Phân loại theo mức độ nặng của bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng



Hình 3.2: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng nhẹ tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng

* **Nhận xét:** Tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, giảm BCHP mức độ vừa và nhẹ chiếm tỷ lệ chủ yếu (84,3%) so với mức độ nặng và rất nặng (15,7%).

3.1.4.3. Phân loại theo mức độ nặng của bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Trung Ương



Hình 3.3: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng nhẹ tại Bệnh viện Nhi Trung Ương

* **Nhận xét:** Tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, giảm BCHTT mức độ vừa và nhẹ chiếm tỷ lệ chủ yếu với 82,3% so với mức độ nặng và rất nặng (chỉ chiếm tỷ lệ 17,7%).

3.1.4.4. Phân loại theo mức độ nặng của giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới

Bảng 3.4: So sánh mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới ở các đối tượng nghiên cứu

Giới \ Mức độ	Nam		Nữ	
	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	350	31,3	272	37,3
Vừa	569	50,9	337	46,2
Nặng	136	12,2	82	11,2
Rất nặng	62	5,6	38	5,2
Tổng	1117	100	729	100

* **Nhận xét:** Ở nhóm bệnh nhân nam và nữ, giảm BCHTT mức độ vừa đều chiếm tỷ lệ cao nhất: nam (50,9%, n = 569), nữ (46,2%, n = 337).

Bảng 3.5: So sánh mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng

Giới Mức độ	Nam		Nữ	
	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	69	28,5	58	33,3
Vừa	136	56,2	88	50,6
Nặng	26	10,7	22	12,6
Rất nặng	11	4,6	6	3,4
Tổng	242	100	174	100

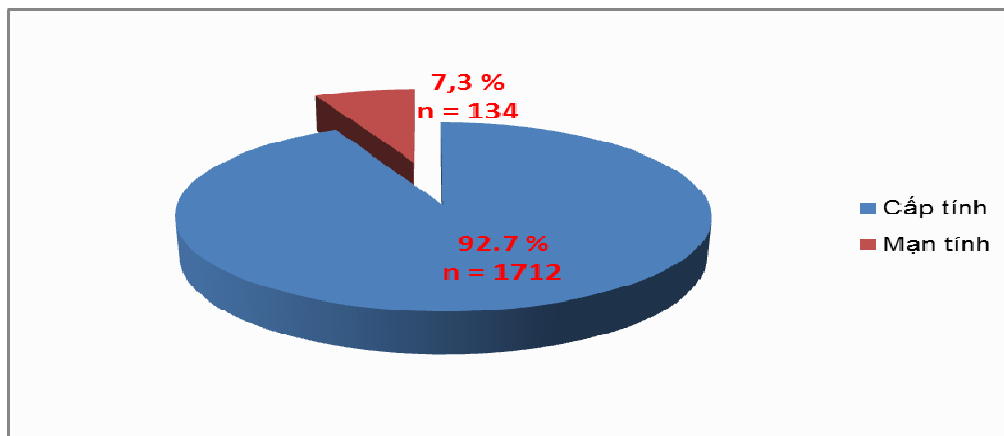
* **Nhận xét:** Tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, giảm BCHTT mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất với tỷ lệ ở trẻ nam: 56,2% (n = 136), nữ: 50,6% (n = 88).

Bảng 3.6: So sánh mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính theo giới tại Bệnh viện Nhi Trung Ương

Giới Mức độ	Nam		Nữ	
	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	281	32,1	214	38,5
Vừa	433	49,5	249	44,9
Nặng	110	12,5	60	10,8
Rất nặng	51	5,9	32	5,8
Tổng	875	100	555	100

* **Nhận xét:** Tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, giảm BCHTT mức độ vừa cao nhất ở cả giới nam và nữ với tỷ lệ lần lượt là 49,5% (n = 433), 44,9% (n = 249).

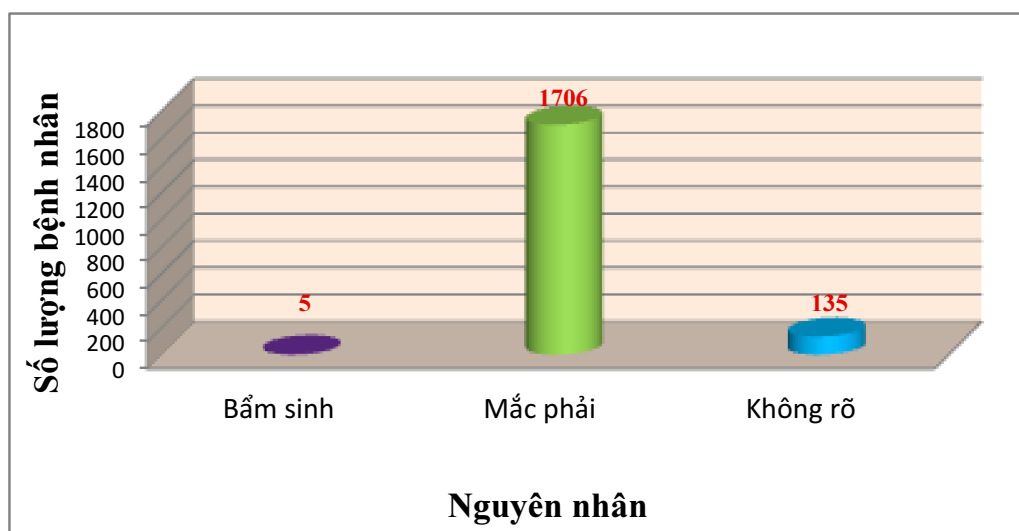
3.1.5. Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo thời gian



Hình 3.4: Giảm bạch cầu hạt trung tính theo thời gian

* **Nhận xét:** Số bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính cấp tính chiếm tỷ lệ chủ yếu 92,7% so với giảm bạch cầu hạt trung tính mạn tính (7,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.6. Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo nguyên nhân



Hình 3.5: Nguyên nhân giảm bạch cầu hạt trung tính ở trẻ em

* **Nhận xét:** Theo nguyên nhân, giảm BCHTT chủ yếu do nguyên nhân mắc phải chiếm tỷ lệ cao nhất 92,4% ($n = 1706$), giảm BCHTT bẩm sinh có 5 bệnh nhân. 135 trường hợp giảm BCHTT gặp trong một số bệnh lý như:

Kawasaki, tim bẩm sinh, ung thư (chưa điều trị hoá chất)... chưa tìm được nguyên nhân.

3.1.6.1. Giảm bạch cầu hạt trung tính mắc phải

Bảng 3.7: Một số nguyên nhân gây giảm bạch cầu trung tính mắc phải

Giảm BCHTT mắc phải	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhiễm trùng	1460	85,6
Bệnh máu	151	8,9
Tự miễn	6	0,4
Hoá chất	59	3,5
Do thuốc	10	0,6
Khác	20	1,2
Tổng	1706	100

* **Nhận xét:** Trong nhóm các bệnh gây giảm BCHTT mắc phải, giảm BCHTT sau các bệnh nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất, thấp nhất là nhóm bệnh tự miễn. Ngoài ra, giảm BCHTT mắc phải còn gặp các nguyên nhân khác như: bệnh máu, do thuốc hay do hoá chất.

3.1.7. Phân tích nguyên nhân nhiễm trùng của trẻ giảm bạch cầu hạt trung tính

3.1.7.1. Vi khuẩn phân lập được ở trẻ giảm bạch cầu hạt trung tính

Bảng 3.8: Một số vi khuẩn thường gặp ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính

Vi khuẩn	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Vi khuẩn Gram dương	14	22,2
<i>S.aureus</i>	5	8,1
<i>S.pneumoniae</i>	8	12,9
<i>S.viridans</i>	1	1,6
Vi khuẩn Gram âm	38	60,3
<i>P.aeruginosa</i>	5	8,1
<i>Shigella</i>	7	11,3
<i>Bordetella pertussis</i>	8	12,9
<i>Leptospira</i>	1	1,6
<i>Salmonella</i>	1	1,6
<i>Hemophilus influenza</i>	6	9,7
<i>Klebsiella</i>	5	8,1
<i>E.coli</i>	5	8,1
Vi khuẩn không điển hình	11	17,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11	17,5
Tổng	63	100

* **Nhận xét:** Trong các vi khuẩn đã phân lập được, vi khuẩn Gram dương chiếm tỷ lệ 22,2% (n = 14), vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ 60,3% (n = 38). Ngoài ra, còn gặp 11 vi khuẩn không điển hình chiếm tỷ lệ 17,4%.

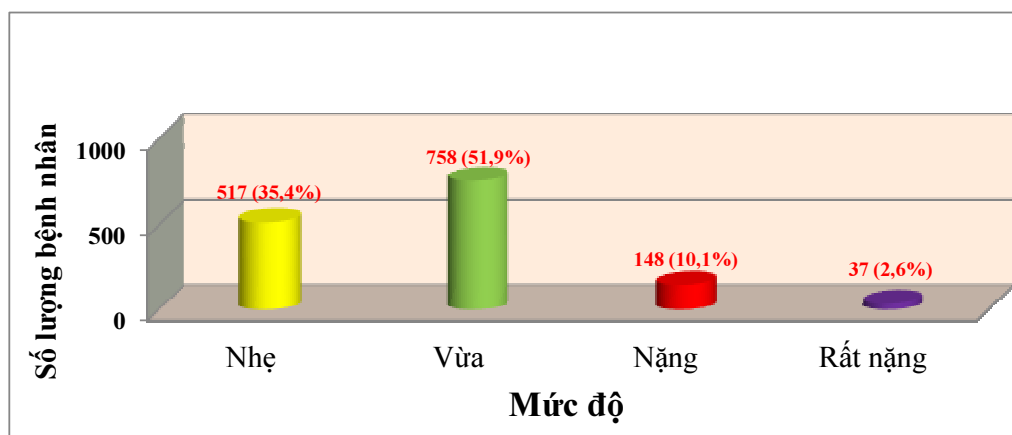
3.1.7.2. Virus phân lập được ở các trẻ giảm bạch cầu hạt trung tính

Bảng 3.9: Một số virus thường gặp ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính

Virus	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
<i>EBV</i>	24	8,5
<i>CMV</i>	31	11,0
Cúm	85	30,0
Tay chân miệng	20	7,1
Sốt xuất huyết	31	11,0
Thuỷ đậu	23	8,1
Hợp bào hô hấp	6	2,1
Quai bị	5	1,8
Viêm gan B	5	1,8
<i>Rotavirus</i>	19	6,7
<i>HIV</i>	9	3,2
<i>Rhinovirus</i>	12	4,2
<i>Adenovirus</i>	6	2,1
Sởi	7	2,5
Tổng	283	100

* **Nhận xét:** Một số virus hay gặp ở những bệnh nhân giảm BCHTT bao gồm: cúm (n = 85; 30%), sốt xuất huyết (n = 31; 11%), *CMV* (n = 31; 11%). Ngoài ra, còn gặp một số virus khác nữa như: *EBV*, thuỷ đậu, tay chân miệng, hợp bào hô hấp, viêm gan, *HIV*, sởi..

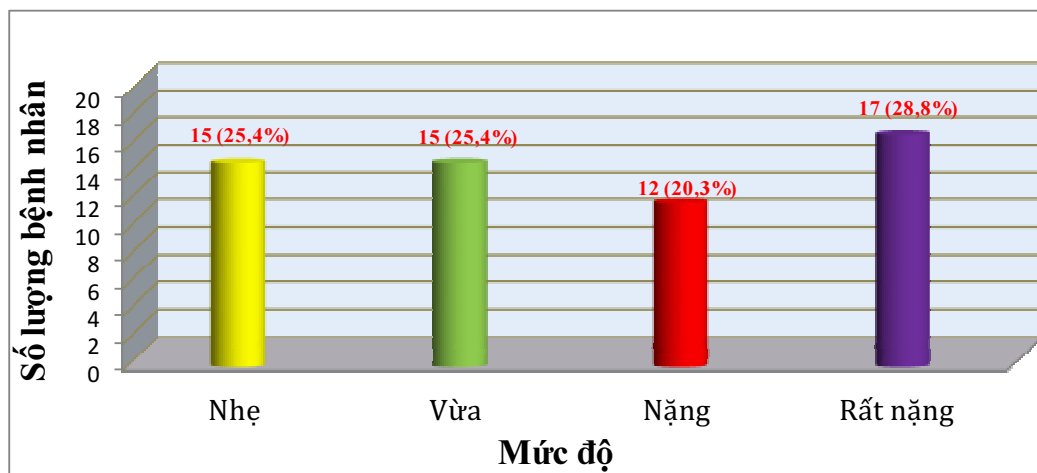
3.1.8. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân nhiễm trùng



Hình 3.6: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính trong các bệnh nhiễm trùng

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân nhiễm trùng, giảm BCHTT ở mức độ vừa và nhẹ chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 87,3%, giảm BCHTT mức độ nặng và rất nặng chỉ chiếm 12,7%.

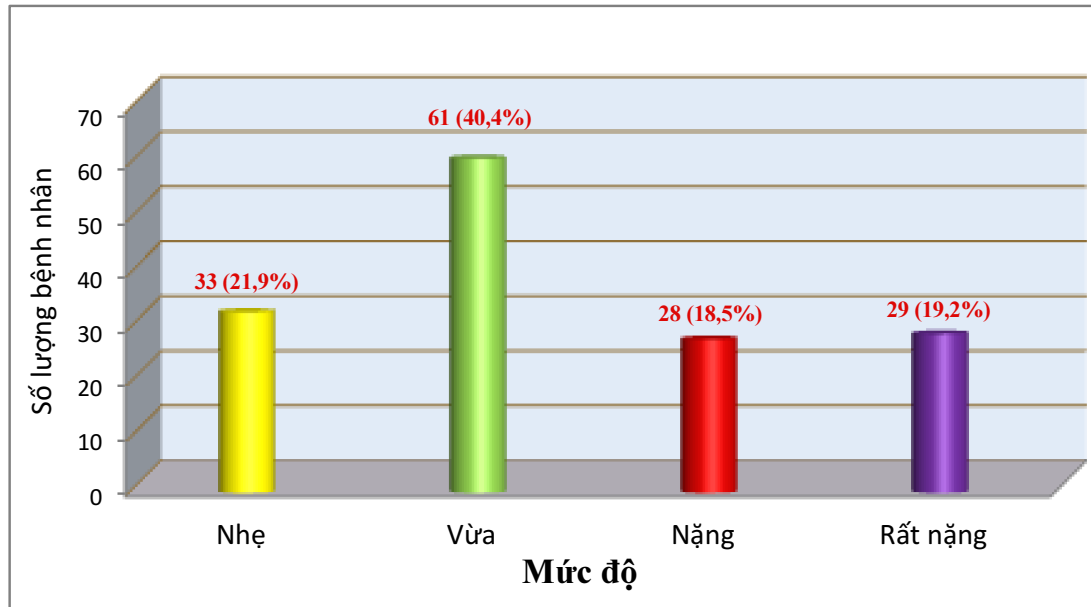
3.1.9. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân hoá trị liệu



Hình 3.7: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân điều trị bằng hoá liệu pháp

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính do hoá liệu pháp, tỷ lệ BCHTT giảm ở các mức độ nhẹ và vừa so với nặng và rất nặng tương đối bằng nhau.

3.1.10. Giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân mắc các bệnh máu



Hình 3.8: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân mắc bệnh máu

* **Nhận xét:** Trong nhóm bệnh về máu, tỷ lệ bệnh nhân giảm BCHTT nhiều nhất ở mức độ vừa (40,4%). Số bệnh nhân ở các mức độ khác tương đối đều nhau.

3.1.11. Giảm bạch cầu hạt trung tính theo chẩn đoán bệnh khi ra viện

Bảng 3.10: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo chẩn đoán bệnh

Chẩn đoán	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Viêm phổi	644	34,9
Viêm tai giữa	31	1,7
Viêm da	6	0,3
Tay chân miệng	18	1,0
Sốt xuất huyết	31	1,7
Cúm	86	4,7
Nhiễm CMV/EBV	40	2,2
Thủy đậu	24	1,3
HIV	8	0,4
Nhiễm khuẩn huyết	46	2,5
Tiêu chảy	115	6,2
Nhiễm khuẩn tiết niệu	39	2,1
Bạch cầu cấp	96	5,2
Suy tủy	27	1,5
Ung thư	22	1,2
Thực bào máu	25	1,4
Suy giảm miễn dịch	8	0,4
Sốt do virus	183	9,9
Quai bị	6	0,3
Giảm BCHTT do thuốc	10	0,5
Giảm BCHTT do hoá chất	59	3,2
Lupus ban đỏ hệ thống	6	0,3
Viêm gan virus	7	0,4
Rối loạn sinh tủy	1	0,1
Viêm não virus	8	0,4
Viêm màng não mủ	11	0,6
Sởi	5	0,3
Giảm BCHTT do đột biến gen đã xác định	5	0,3
Giảm BCHTT do đột biến gen chưa xác định	3	0,2
Khác	276	15,0
Tổng	1846	100

* **Nhận xét:** Giảm bạch cầu hạt trung tính gặp ở trong nhiều bệnh khác nhau. Trong đó, các bệnh nhân giảm BCHTT vào viện với chẩn đoán viêm phổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 34,9% (n = 644) sau đó đến sốt do virus 9,9% (n = 183), tiêu chảy 6,2% (n = 115), bạch cầu cấp 5,2% (n = 96).

3.1.12. Giảm bạch cầu hạt trung tính mức độ nặng trong các một số bệnh lý thường gặp

Bảng 3.11: Các bệnh kèm theo giảm nặng bạch cầu hạt trung tính

Chẩn đoán	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Viêm phổi	72	22,6
Viêm tai giữa	3	0,9
Viêm da	3	0,9
Tay chân miệng	3	0,9
Sốt xuất huyết	6	1,9
Cúm	13	4,1
CMV/EBV	6	1,9
Thủy đậu	3	0,9
HIV	1	0,3
Nhiễm khuẩn huyết	5	1,6
Tiêu chảy	18	5,7
Nhiễm khuẩn tiết niệu	4	1,3
Bạch cầu cấp	41	12,9
Suy tủy	12	3,8
Ung thư	12	3,8
Thực bào máu	4	1,3
Suy giảm miễn dịch	3	0,9
Sốt do virus	31	9,7
Giảm BCHTT do thuốc	1	0,3
Giảm BCHTT do hoá chất	29	9,1
Lupus ban đỏ hệ thống	3	0,9
Viêm não virus	1	0,3
Viêm màng não mủ	4	1,3
Giảm BCHTT do đột biến gen xác định	5	1,6
Giảm BCHTT do đột biến gen chưa xác định	3	0,9
Khác	31	10,0
Tổng	318	100

* **Nhận xét:** Trong nhóm các bệnh nhân giảm BCHTT mức độ nặng, gặp nhiều nhất là viêm phổi (22,6%) và các bệnh như: bạch cầu cấp (n = 41, 12,9%), sốt virus (n = 31; 9,8%). Ngoài ra, giảm nặng BCHTT còn gặp trong một số bệnh khác như ung thư, suy tủy, cúm, thủy đậu....

3.1.13. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở một số bệnh thường gặp

3.1.13.1. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân viêm phổi

Bảng 3.12: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ trong bệnh viêm phổi

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	208	32,3
Vừa	364	56,5
Nặng	59	9,2
Rất nặng	13	2,0
Tổng	644	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân viêm phổi, bạch cầu hạt trung tính chủ yếu giảm ở mức độ vừa và nhẹ với tỷ lệ 88,8%. Chỉ có 72 bệnh nhân giảm BCHTT mức độ rất nặng và rất nặng chiếm tỷ lệ 11,2%.

3.1.13.2. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân viêm tai giữa

Bảng 3.13: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ ở bệnh nhân viêm tai giữa

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	16	51,6
Vừa	12	38,7
Nặng	3	9,7
Rất nặng	0	0,0
Tổng	31	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân viêm tai giữa, BCHTT chủ yếu giảm ở mức độ nhẹ 51,6% (n = 16) và mức độ vừa 38,7% (n = 12). Chỉ có 3 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 9,7% giảm BCHTT mức độ nặng. Không có bệnh nhân nào giảm BCHTT mức độ rất nặng.

3.1.13.3. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân tay chân miệng

Bảng 3.14: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân tay chân miệng

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	10	55,5
Vừa	5	27,8
Nặng	3	16,7
Rất nặng	0	0,0
Tổng	18	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân tay chân miệng, BCHTT chủ yếu giảm ở mức độ nhẹ và mức độ vừa. Chỉ có 3 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 16,7% giảm BCHTT mức độ nặng. Không có bệnh nhân nào giảm BCHTT mức độ rất nặng..

3.1.13.4. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân sốt xuất huyết

Bảng 3.15: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân sốt xuất huyết

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	13	41,9
Vừa	12	38,7
Nặng	5	16,1
Rất nặng	1	3,2
Tổng	31	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân sốt xuất huyết, BCHTT chủ yếu giảm ở mức độ nhẹ 41,9% sau đó đến mức độ vừa 38,7%.

3.1.13.5. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân cúm

Bảng 3.16: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân cúm

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	33	38,4
Vừa	40	46,5
Nặng	12	13,9
Rất nặng	1	1,2
Tổng	86	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân cúm, BCHTT chủ yếu giảm ở mức độ vừa 46,5% và mức độ nhẹ 38,4%. Số bệnh nhân giảm BCHTT mức độ nặng rất ít 13,9% (n = 12). Chỉ có 1 bệnh nhân giảm BCHTT mức độ rất nặng.

3.1.13.6. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân thủy đậu

Bảng 3.17: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân thủy đậu

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	16	66,7
Vừa	5	20,8
Nặng	2	8,3
Rất nặng	1	4,2
Tổng	24	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân thủy đậu, BCHTT chủ yếu giảm ở mức độ nhẹ 66,7% (n = 16) và mức độ vừa 20,8% (n = 5), có 2 bệnh nhân giảm nặng BCHTT chiếm 8,3%. Có 1 bệnh nhân giảm BCHTT mức độ rất nặng chiếm 4,2%.

3.1.13.7. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân tiêu chảy

Bảng 3.18: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân tiêu chảy

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	35	30,4
Vừa	62	53,9
Nặng	13	11,3
Rất nặng	5	4,3
Tổng	115	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân tiêu chảy, BCHTT chủ yếu giảm ở mức độ vừa (53,9%) sau đó đến mức độ nhẹ (30,4%). Chỉ có 13 bệnh nhân giảm nặng BCHTT chiếm 11,3%. Bệnh nhân giảm BCHTT mức độ rất nặng ít gặp nhất.

3.1.13.8. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Bảng 3.19: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	16	34,8
Vừa	25	54,3
Nặng	4	8,7
Rất nặng	1	2,2
Tổng	46	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, BCHTT giảm nhiều ở mức độ vừa và nhẹ với tỷ lệ lần lượt là 54,3%; 34,8%. Có 4 bệnh nhân giảm nặng, 1 bệnh nhân giảm rất nặng.

3.1.13.9. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân bạch cầu cấp

Bảng 3.20: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân bạch cầu cấp

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	27	28,1
Vừa	28	29,2
Nặng	18	18,7
Rất nặng	23	24,0
Tổng	96	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân bạch cầu cấp, bạch cầu hạt trung tính có thể giảm ở các mức độ nhẹ, vừa, nặng, rất nặng với tỷ lệ tương đối đều nhau, không có sự chênh lệch nhiều.

3.1.13.10. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu

Bảng 3.21: Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu

Mức độ	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	14	35,9
Vừa	21	53,8
Nặng	2	5,1
Rất nặng	2	5,1
Tổng	39	100

* **Nhận xét:** Trong các bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu thường gặp giảm bạch cầu hạt trung tính mức độ vừa chiếm 53,8% (n = 21) sau đó là mức độ nhẹ. Giảm bạch cầu hạt trung tính mức độ nặng và rất nặng ít gặp.

3.1.14. Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Bảng 3.22: Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền được phát hiện

	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Giảm nặng và rất nặng BCHTT	318	318/1846 (17,2%)
Bệnh nhân gửi mẫu DNA để phân tích gen	15	15/318 (4,7%)
Bệnh nhân phát hiện đột biến gen	5	5/15 (33,3%)

* **Nhận xét:** Trong số các bệnh nhân giảm BCHTT có 15 mẫu được gửi đi và đã phát hiện được 5 trường hợp đột biến gen.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm thông thường và kết quả phân tích gen của 5 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

3.2.1.1. Tiền sử

Bảng 3.23: Tiền sử bản thân và gia đình

Ca bệnh	BN số 1	BN số 2	BN số 3	BN số 4	BN số 5
Giới	Nam	Nam	Nam	Nữ	Nam
Con lần thứ	2	1	2	1	5
Quá trình mang thai	Khỏe	Mẹ dùng thuốc giữ thai	Khỏe	Khỏe	Khỏe
Cách sinh	Đẻ thường	Đẻ mổ	Đẻ thường	Đẻ mổ	Đẻ thường
Cân nặng lúc sinh	3,4 kg	3,5 kg	3,2 kg	3,5 kg	3,3 kg
Chạm rụng rốn	Không	Không	Có	Không	Không
Phát triển tinh thần vận động	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Chậm nói, chậm đi
Tiền sử gia đình	Khỏe	Mẹ sảy 2 lần	Khỏe	Khỏe	Khỏe

* **Nhận xét:** Ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen có một số triệu chứng gợi ý như mẹ sảy dùng thuốc giữ thai, sảy thai liên tiếp, chậm rụng rốn, chậm phát triển tinh thần vận động. Tuy nhiên, phần lớn tiền sử bản thân và gia đình đều bình thường.

Bảng 3.24: Tiền sử mắc các bệnh nhiễm trùng

Ca bệnh	BN số 1	BN số 2	BN số 3	BN số 4	BN số 5
Tuổi mắc đợt nhiễm trùng lần đầu tiên	8 tháng	2 tháng	24 ngày	1 ngày tuổi	7 tháng
Cơ quan bị nhiễm trùng đầu tiên	Viêm phổi	Viêm loét phần mềm sau tai	Viêm rốn	Viêm tấy cùng cụt	Viêm tai xương chũm
Thời gian nhiễm trùng đợt đầu tiên	2 tuần	2 tuần	3 tuần	4 tuần	2 tuần
Dấu hiệu cảnh báo bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch	Có	Có	Có	Có	Có

* **Nhận xét:** Tất cả các bệnh nhân giảm BCHTT trung tính do đột biến gen đều có biểu hiện nhiễm trùng sơ sinh và dưới 1 tuổi, thời gian điều trị nhiễm trùng kéo dài từ 2 - 4 tuần. Đặc biệt, các bệnh nhân này đều có một trong các dấu hiệu cảnh báo của bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Bảng 3.25: Cơ quan bị nhiễm trùng từ lúc sơ sinh đến khi phát hiện bệnh

Ca bệnh	BN số 1	BN số 2	BN số 3	BN số 4	BN số 5
Rốn			X		
Phổi	X		X	X	X
Tai	X	X	X	X	X
Da, mô mềm	X	X	X	X	X
Miệng	X		X	X	
Não				X	

* **Nhận xét:** Các bệnh nhân thường có biểu hiện nhiễm trùng ở cơ quan hô hấp (viêm phổi, viêm tai), da và mô mềm (viêm da, áp xe da). Ngoài ra, bệnh nhân cũng có viêm loét miệng lợi, viêm rốn thậm chí viêm não.

3.2.1.2. Tuổi phát hiện bệnh

Bảng 3.26: Tuổi phát hiện bệnh ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Ca bệnh	BN số 1	BN số 2	BN số 3	BN số 4	BN số 5
Tuổi phát hiện giảm BCHTT	8 tháng	Sơ sinh	2 tháng	16 tháng	7 tuổi
Tuổi phát hiện đột biến gen	6 tuổi	7 tháng	16 tháng	24 tháng	7 tuổi

* **Nhận xét:** Bệnh nhân được phát hiện giảm BCHTT từ lứa tuổi sơ sinh thì phát hiện đột biến gen sớm nhất (7 tháng). Bệnh nhân phát triển muộn nhất lúc 7 tuổi.

3.2.1.3. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.27: Triệu chứng lâm sàng của các đợt vào viện

Ca bệnh	Đợt I	Đợt II	Đợt III	Đợt IV	Đợt V	Đợt VI	Đợt VII
BN số 1	Sốt, ho	Sốt	Sốt				
BN số 2	Sốt	Sốt	Sốt	Sốt	Sốt	Sốt	Sốt
BN số 3	Sốt, ho	Ho	Sốt	Sốt	Đau bụng		
BN số 4	Sốt, nổi mụn da	Sốt, nổi mụn da	Sốt	Sốt, sung hạch cổ	Sốt		
BN số 5	Loét da đầu	Sốt, sung má T	Sốt	Sốt			

* **Nhận xét:** Các bệnh nhân vào viện vì các lý do khác nhau nhưng chủ yếu là do sốt. Ngoài ra, có thể kèm theo ho, loét da vùng đầu, mụn trên da.

3.2.1.4. Cơ quan bị nhiễm trùng

Bảng 3.28: Các cơ quan bị nhiễm trùng của bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Ca bệnh	BN số 1	BN số 2	BN số 3	BN số 4	BN số 5
Phổi	X			X	
Tai			X		X
Da, mô mềm			X	X	X
Miệng		X	X		
Não					
Tiêu hóa			X		
Máu	X	X		X	

* **Nhận xét:** Trong các đợt vào điều trị tại bệnh viện, các bệnh nhân bị nhiễm trùng ở các cơ quan khác nhau như: hô hấp, da và mô mềm, miệng... Một số trường hợp bệnh nhân bị nhiễm trùng máu.

3.2.2. Các xét nghiệm thông thường

- Trước khi phát hiện bệnh

Bảng 3.29: Số lượng bạch cầu theo tuổi trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 1

Tuổi (tháng)	Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
10	20,1	0,6	12,4	6,6
17	10,2	0,58	4,8	5,08
18	9,2	0,01	5,9	2,67
23	13,2	3,43	6,6	3,17
41 ^a	6,48	1,6	2,6	1,9
41 ^b	7,09	0,21	2,26	3,55
42	7,98	0,95	3,19	3,43
43	7,7	0,6	4,46	2,77
45	6,79	0,33	3,87	2,77
48 ^a	9,54	1,33	7,5	0,57
48 ^b	8,8	5,34	3,69	0,9
49	9,34	0,09	7,65	1,12
57	6,64	0,03	2,98	3,09
58	5,18	0,28	3,26	1,21
70	6,76	0,02	2,88	2,94

*Chú thích: 41^a, 41^b trước và sau điều trị bằng solumedrol và prednison;
48^a, 48^b trước và sau hai ngày điều trị bằng leucocim.*

Bảng 3.30: Số lượng bạch cầu theo tuổi trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 2

Tuổi (tháng)		Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
Sơ sinh		12,73	0,26	11,58	0,89
2 tháng		14,32	1,72	10,31	2,29
3 tháng		10,49	0,32	8,6	1,57
7 tháng	Lần 1	8,74	0,087	6,99	1,66
	Lần 2	4,05	0,02	2,77	1,26
	Lần 3	7,0	0,62	3,55	2,83
	Lần 4	10,36	0,72	6,33	3,31
	Lần 5	12,41	1,18	6,97	4,26
	Lần 6*	12,5	3	5,95	3,55
	Lần 7	11,8	3,4	5,24	3,16
	Lần 8	15,4	5,4	7,55	2,45

Chú thích: Lần 6 bệnh nhân được dùng thuốc kích bạch cầu*

Bảng 3.31: Số lượng bạch cầu trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 3

Ngày	Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
09/06/2016	13,05	0,7	8,7	3,6
13/06/2016	11,3	1,6	7,3	2,4
16/06/2016	10,33	0,04	7,55	1,82
28/10/2016	5,0	1,5	2,1	1,4
05/12/2016	14,6	0,15	4,18	9,5
30/12/2016	12,9	0,04	8,69	3,52
03/01/2017	13,7	3,2	6,71	2,19
18/01/2017	19,2	3,2	11,71	3,65
22/01/2017	8,6	0,8	4,82	1,89

Bảng 3.32: Số lượng BCHTT trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 5

	Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
15/08/2016	2,39	0,002	1,04	1,33
17/08/2016	5,3	0,5	2,23	1,06
20/08/2016	3,2	0,4	1,88	0,42
25/08/2016	2,13	0,34	0,53	0,34
29/08/2016	1,8	0,38	0,29	0,52

* **Nhận xét:** Ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen, trong những lần xét nghiệm trước khi phát hiện bệnh đều có số lượng BCHTT giảm nặng và rất nặng. Thậm chí có những thời điểm BCHTT giảm rất thấp 0,01 G/l (bệnh nhân số 1), 0,02G/l (bệnh nhân số 2), 0,04G/l (bệnh nhân số 3), 0,002G/l (bệnh nhân số 5). Bệnh nhân số 4 không có thông tin cụ thể về giảm BCHTT trước khi phát hiện đột biến gen. Số lượng bạch cầu, bạch cầu mono, bạch cầu lympho của bệnh nhân thay đổi theo thời gian nhưng không có sự giảm các dòng tế bào trên ở các bệnh nhân số 1 đến số 4. Ở bệnh nhân số 5 có những thời điểm có số các dòng tế bào trên có biểu hiện giảm.

- Trong thời gian nghiên cứu kể từ sau khi phát hiện đột biến gen:

Bảng 3.33: Số lượng bạch cầu trong các đợt nằm viện sau khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 1

Ngày vào viện	Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
24/01/2017	5,7	0,027	3,97	1,32
30/03/2017	3,52	0,6	2,1	1,92
19/09/2017	4,82	0,096	4,386	0,048

Bảng 3.34: Số lượng bạch cầu trong các đợt nhập viện sau khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 2

		Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
Đợt bệnh thứ I (08 - 16/01/2018)	Lần 1	10,98	0,02	7,81	2,96
	Lần 2	7,45	0,12	3,45	3,53
	Lần 3	13,47	3,61*	7,64	2,09
Đợt bệnh thứ II (02 - 12/02/2018)	Lần 1	7,99	0,08	6,69	0,97
	Lần 2	14,92	0,4	7,15	4,36
Đợt bệnh thứ III (23/02 - 02/03/2018)	Lần 1	6,38	0,06	5,21	0,99
	Lần 2	16,08	0,11	10,07	5,17
	Lần 3	29,32	14,56	10,09	1,95
Đợt bệnh thứ IV (23 - 29/03/2018)	Lần 1	9,11	0,02	6,10	2,7
	Lần 2	13,45	0,74	6,05	4,31
Đợt bệnh thứ V (14 - 20/01/2018)	Lần 1	8,94	1,34	6,26	1,34
	Lần 2	8,92	0,07	4,78	3,65
	Lần 3	19,1	3,1	9,01	5,74
Đợt bệnh thứ VI (11 - 18/05/2018)	Lần 1	8,27	0,4	5,65	1,65
	Lần 2	7,43	0,1	4,4	4,4
Đợt bệnh thứ VI (04 - 12/06/2018)	Lần 1	10,01	0,2	6,94	1,79
	Lần 2	9,6	0,47	5,1	3,12
	Lần 3	23,05	5,72	11,26	4,79

*Chú thích: * Sau khi dùng thuốc kích bạch cầu*

Bảng 3.35: Số lượng bạch cầu hạt trung tính trong các đợt nằm viện sau khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 3

		Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
Đợt bệnh thứ I (14/01 - 11/02/2018)	Lần 1	5,57	0,02	3,69	1,81
	Lần 2	6,86	0,32	3,52	2,84
	Lần 3	11,53	0,99	6,49	3,48
	Lần 4	13,8	2,15	7,36	3,67
	Lần 5	6,43	0,52	4,89	4,35
	Lần 6	8,55	0,94	4,37	2,34
	Lần 7	4,44	0,02	2,33	2,08
	Lần 8	7,51	0,47	3,77	1,9
Đợt bệnh thứ II (17 - 26/02/2018)	Lần 1	9,16	0,18	5,39	3,48
	Lần 2	8,17	0,73	4,6	1,63
	Lần 3	11,63	1,35	5,66	3,53
Đợt bệnh thứ III (13 - 26/03/2018)	Lần 1	7,03	0,27	4,07	1,67
	Lần 2	6,56	0,06	3,61	1,77
	Lần 3	10,44	0,57	5,4	2,64
	Lần 4	9,94	2,56	4,02	1,89
Đợt bệnh thứ IV (11 - 22/05/2018)	Lần 1	7,13	0,0	4,63	1,98
	Lần 2	7,32	0,09	4,12	2,4
	Lần 3	12,64	0,78	6,75	3,17
	Lần 4	18,91	5,26	7,97	4,16
Đợt bệnh thứ V (02/06 - 03/07/2018)	Lần 1	3,85	0,2	1,95	1,23
	Lần 2	8,8	0,29	3,94	3,6
	Lần 3	8,8	1,17	4,49	2,5
	Lần 4	10,42	1,31	6,66	2,11
	Lần 5	11,39	6,32	3,24	1,34
	Lần 6	7,14	0,77	4,74	1,36
	Lần 7	7,48	0,2	5,41	1,38
	Lần 8	8,08	0,74	3,76	2,23

Bảng 3.36: Số lượng bạch cầu hạt trung tính trong các đợt nằm viện sau khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 4

		Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
Đợt bệnh thứ I (12/03 - 17/04/2018)	Lần 1	18,67	0,1	7,66	10,58
	Lần 2	11,29	0,19	5,84	4,92
	Lần 3	15,71	0,29	8,79	4,35
	Lần 4	17,34	0,18	6,27	9,13
	Lần 5	12,19	1,53	8,35	1,26
	Lần 6	10,51	0,74	7,45	1,28
	Lần 7	15,62	0,57	11,78	1,82
	Lần 8	25,38	0,05	14,64	7,46
	Lần 9	21,98	3,72	9,68	6,01
Đợt bệnh thứ II (18 - 27/04/2018)	Lần 1	8,48	0,04	5,46	2,94
	Lần 2	11,02	0,02	6,58	3,23
	Lần 3	30,34	3,24	14,53	7,93
Đợt bệnh thứ III (12 - 16/05/2018)	Lần 1	12,81	0,1	8,52	3,44
	Lần 2	13,58	4,6	5,49	3,72
Đợt bệnh thứ IV (28/05 - 15/06/2018)	Lần 1	12,76	0,8	7,18	3,48
	Lần 2	12,76	0,19	6,76	4,02
	Lần 3	18,99	0,17	8,11	10,13
	Lần 4	14,7	1,28	7,45	3,54
Đợt bệnh thứ V (26/06 - 04/07/2018)	Lần 1	16,23	0,09	10,03	5,66
	Lần 2	19,97	0,12	9,79	7,32
	Lần 3	18,9	1,76	8,25	5,09

Bảng 3.37: Số lượng bạch cầu hạt trung tính trong các đợt nằm viện sau khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 5

		Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
Đợt bệnh thứ I (23 - 06/03/2018)	Lần 1	4,74	0,39	2,65	0,63
	Lần 2	7,22	0,46	3,39	2,1
	Lần 3	5,67	0,62	3,4	1,08
	Lần 4	10,62	2,66	5,36	1,87
Đợt bệnh thứ II (26/04 - 04/05/2018)	Lần 1	4,2	0,56	2,48	0,7
	Lần 2	5,19	0,21	2,33	1,47
	Lần 3	7,74	0,69	4,07	2,32
	Lần 4	9,81	3,66	4,13	0,88
Đợt bệnh thứ III (29/05 - 04/06/2018)	Lần 1	5,23	0,69	2,59	0,99
Đợt bệnh thứ IV (26/06 - 02/07/2018)	Lần 1	5,63	0,07	2,47	2,27
	Lần 2	9,13	0,77	4,55	3,01

* **Nhận xét:** Trong các đợt nằm viện, các bệnh nhân có bạch cầu hạt trung tính giảm ở các mức độ khác nhau. Trong một số ngày, bệnh nhân được dùng thuốc kích bạch cầu nên BCHTT trở về mức bình thường. Số lượng bạch cầu, bạch cầu lympho và bạch cầu mono vẫn trong giới hạn bình thường.

3.2.2.1. Sự thay đổi về số lượng hồng cầu, nồng độ Hb và huyết sắc tố ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Bảng 3.38: Sự thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 1

Ngày vào viện	Hồng cầu(T/l)	Hemoglobin(g/l)	Hematocrit(l/l)
24/01/2017	4,52	116	0,349
30/03/2017	4,63	123	0,388
19/09/2017	4,09	115	0,454

* **Nhận xét:** Trong các lần nhập viện, bệnh nhân đều không có biểu hiện thiếu máu, mức Hemoglobin từ 115 đến 123g/l.

Bảng 3.39: Sự thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 2

		Hồng cầu (T/l)	Hemoglobin (g/l)	Hematocrit (l/l)
Đợt bệnh thứ I (08 - 16/01/2018)	Lần 1	5,14	101	32,7
	Lần 2	5,26	104	33,3
	Lần 3	5,33	107	34,2
Đợt bệnh thứ II (02 - 12/02/2018)	Lần 1	5,17	109	34,9
	Lần 2	4,83	77	32,8
Đợt bệnh thứ III (23/02 - 02/03/2018)	Lần 1	4,9	108	32,9
	Lần 2	5,25	117	35,7
	Lần 3	4,86	107	33,4
Đợt bệnh thứ IV (23 - 29/03/2018)	Lần 1	4,84	110	33,4
	Lần 2	4,76	116	34,5
Đợt bệnh thứ V (14 - 20/01/2018)	Lần 1	4,91	112	34,5
	Lần 2	5,1	116	36,6
	Lần 3	4,9	112	34,5
Đợt bệnh thứ VI (11 - 18/05/2018)	Lần 1	4,89	112	33,8
	Lần 2	4,04	96	27,6
Đợt bệnh thứ VII (04 - 12/06/2018)	Lần 1	4,65	101	31,3
	Lần 2	4,79	106	32,6
	Lần 3	5,01	110	34,4

* **Nhận xét:** Trong 7 đợt nhập viện, bệnh nhân đều biểu hiện tình trạng thiếu máu từ mức độ nhẹ đến vừa. Chỉ số Hemoglobin thấp nhất trong đợt bệnh thứ 2 với 77g/l.

Bảng 3.40: Thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 3

		Hồng cầu (T/l)	Hemoglobin (g/l)	Hematocit (l/l)
Đợt bệnh thứ I (14/01 - 11/02/2018)	Lần 1	5,16	118	38,6
	Lần 2	5,16	119	36,1
	Lần 3	5,19	114	36,1
	Lần 4	5,14	116	35,6
	Lần 5	4,97	112	34,8
	Lần 6	5,05	116	35
	Lần 7	5,09	120	36,5
	Lần 8	4,96	120	36,1
Đợt bệnh thứ II (17 - 26/02/2018)	Lần 1	5,00	121	36,3
	Lần 2	4,63	113	33,4
	Lần 3	4,42	105	32,1
Đợt bệnh thứ III (13 - 26/03/2018)	Lần 1	5,01	120	37,2
	Lần 2	4,58	110	33,4
	Lần 3	4,72	115	34,2
	Lần 4	4,48	108	34
Đợt bệnh thứ IV (11 - 22/05/2018)	Lần 1	5,5	129	40,1
	Lần 2	5,25	128	38,5
	Lần 3	5,56	133	39,6
	Lần 4	5,26	124	39,3
Đợt bệnh thứ V (02/06 - 03/07/2018)	Lần 1	4,41	106	32,2
	Lần 2	4,96	116	34,3
	Lần 3	5,17	122	37,3
	Lần 4	4,81	114	33,7
	Lần 5	4,23	98	30,7
	Lần 6	4,94	118	35,7
	Lần 7	4,84	120	35,9
	Lần 8	4,89	119	37,6

* **Nhận xét:** Trong 5 đợt nhập viện, trẻ có 3 đợt có kèm theo thiếu máu nhẹ, mức độ Hemoglobin thấp nhất là 98g/l.

Bảng 3.41: Thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 4

		Hồng cầu (T/l)	Hemoglobin (g/l)	Hematocit (l/l)
Đợt bệnh thứ I (12/03 - 17/04/2018)	Lần 1	3,62	56	20,4
	Lần 2	4,26	75	25,7
	Lần 3	4,13	77	25,1
	Lần 4	4,07	77	25,9
	Lần 5	3,89	76	25,3
	Lần 6	4,86	94	32,4
	Lần 7	4,84	85	30,6
	Lần 8	4,71	93	31,2
	Lần 9	4,75	93	31,3
Đợt bệnh thứ II (18 - 27/04/2018)	Lần 1	4,55	89	30,3
	Lần 2	4,66	92	30,3
	Lần 3	4,78	92	32,1
Đợt bệnh thứ III (12 - 16/05/2018)	Lần 1	4,9	95	32,3
	Lần 2	4,6	91	29,5
Đợt bệnh thứ IV (28/05 - 15/06/2018)	Lần 1	4,79	94	29,5
	Lần 2	4,83	89	31,1
	Lần 3	4,86	92	29,4
	Lần 4	4,99	92	31,2
Đợt bệnh thứ V (26/06 - 04/07/2018)	Lần 1	5,42	102	32,6
	Lần 2	5,37	99	32,8
	Lần 3	5,28	96	31

* **Nhận xét:** Trong các đợt nhập viện, bệnh nhân có biểu hiện tình trạng thiếu máu từ mức độ nhẹ đến nặng. Ở đợt bệnh thứ I, trẻ bị thiếu máu nặng (Hb = 56g/l). Mức Hemoglobin cao nhất ở trẻ này là 102g/l (đợt bệnh thứ 5).

Bảng 3.42: Thay đổi một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân số 5

		Hồng cầu (T/l)	Hemoglobin (g/l)	Hematocrit (l/l)
Đợt bệnh thứ I (23 - 06/03/2018)	Lần 1	4,4	114	34,7
	Lần 2	4,35	111	34,8
	Lần 3	4,87	123	38,6
	Lần 4	4,93	128	39
Đợt bệnh thứ II (26/04 - 04/05/2018)	Lần 1	4,23	107	33,2
	Lần 2	4,2	105	32,6
	Lần 3	4,49	115	36,2
	Lần 4	4,66	115	36,4
Đợt bệnh thứ III (29/05 - 04/06/2018)	Lần 1	4,52	114	35
Đợt bệnh thứ IV (26/06 - 02/07/2018)	Lần 1	4,44	113	34,3
	Lần 2	4,7	120	36,2

* **Nhận xét:** Trong các đợt nhập viện, bệnh nhân chỉ có đợt bệnh thứ hai có biểu hiện thiếu máu nhẹ (Hb = 105g/l). Các đợt bệnh khác bệnh nhân không có thiếu máu kèm theo.

3.2.3. Kết quả phân tích gen

Bảng 3.43: Kết quả phân tích gen

Stt	Bệnh nhân	Tuổi	Giới	Gen	Exon	Loại đột biến	Hậu quả
1	Số 1	120	Nam	<i>ELANE</i>	Exon 3 (R81P)	- Đồng hợp tử - G > C	Arginine > Proline
2	Số 2	26	Nam	<i>ELANE</i>	Exon 3 (301)	- Dị hợp tử - G > A	Valine > Methionine
3	Số 3	26	Nam	<i>ELANE</i>	Exon 4 (401)	- Dị hợp tử - A > C	Glutamine > Proline
4	Số 4	19	Nữ	<i>ELANE</i>	Exon 3 (308)	- Dị hợp tử - G > T	Arginine > Leucine
5	Số 5	108	Nam	<i>HAXI</i>	Exon 3	Dịch khung (c.423_424insG, p.Gly143fs)	Thay đổi mã di truyền

*** Nhận xét:**

Bệnh nhân số 1: Kết quả phân tích gen phát hiện đột biến điểm ở vị trí R81P trên gen *ELANE*, đột biến đồng hợp tử. Tại vị trí này G được thay thế bằng C. Do đó acid amin Arginine được thay thế bằng Proline.

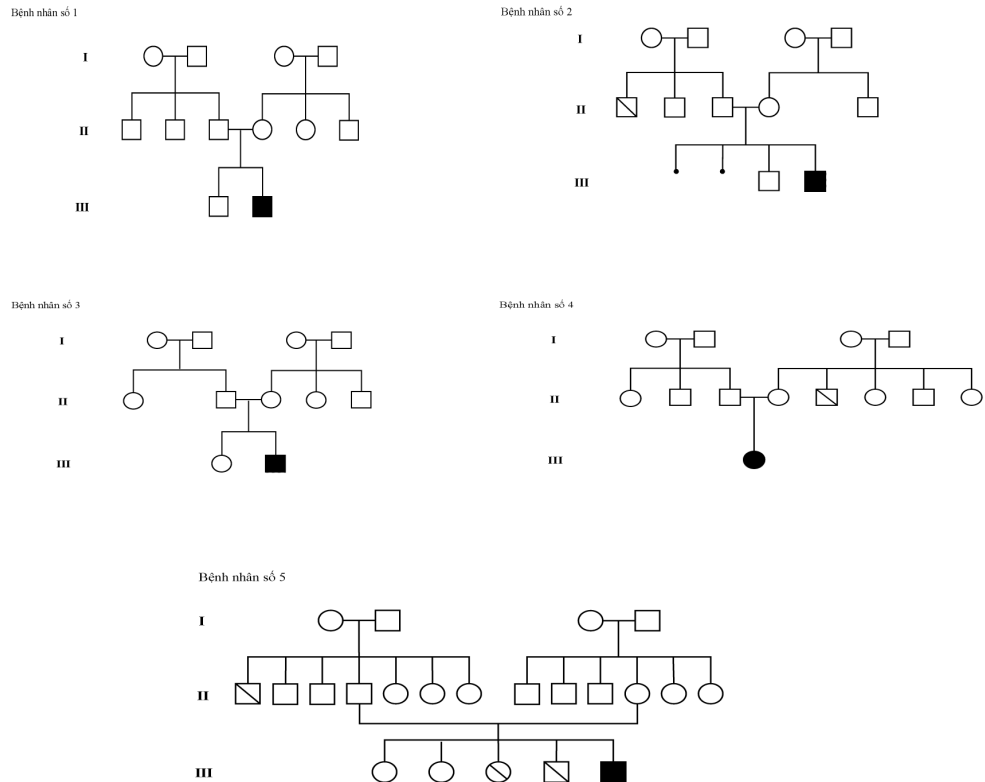
Bệnh nhân số 2: Đột biến dị hợp tử xuất hiện trên gen *ELANE*, ở exon 3, tại vị trí nucleotid 301 G được thay thế bằng A. Do đó, ở vị trí 101, acid amin Valine được thay thế bằng Methionine.

Bệnh nhân số 3: Đột biến dị hợp tử xuất hiện trên gen *ELANE*, ở exon 4, tại vị trí nucleotide số 401 A được thay thế bằng C. Do đó, acid amin Glutamine được thay thế bằng Proline.

Bệnh nhân số 4: Đột biến dị hợp tử xuất hiện trên gen *ELANE*, ở exon 3, tại vị trí nucleotide số 308 G được thay thế bằng T. Do đó, ở vị trí 103, acid amin Arginine được thay thế bằng Leucine.

Bệnh nhân số 5: Kết quả phân tích gen *HAXI* phát hiện đột biến dịch khung (c.423_424insG, p.Gly143fs)

3.2.4. Phả hệ của các bệnh giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền do đột biến gen



Sơ đồ 3.1: Sơ đồ phả hệ ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

* **Nhận xét:** Ở bệnh nhân số 1 và số 3, gia đình hoàn toàn khoẻ mạnh. Ở bệnh nhân số 2 và số 5, trong gia đình có một số thành viên tử vong nhưng do các nguyên nhân như: chết đuối, viêm phổi, viêm não. Ở bệnh nhân số 2, mẹ trẻ có 2 lần sảy thai và thai chết lưu, trẻ bị bệnh nhưng bố mẹ và em trai hoàn toàn khoẻ mạnh.

Một số hình ảnh ở các bệnh nhân giảm giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền do đột biến gen:

- **Bệnh nhân số 1:** Bệnh nhân đầu tiên ở Việt Nam được chẩn đoán xác định giảm BCHTT do đột biến gen. Đây là đột biến gen *ELANE* đã được chứng

minh gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Trường hợp bệnh đã được công bố trên tạp chí BMC Hematology

+ Hình ảnh lâm sàng:

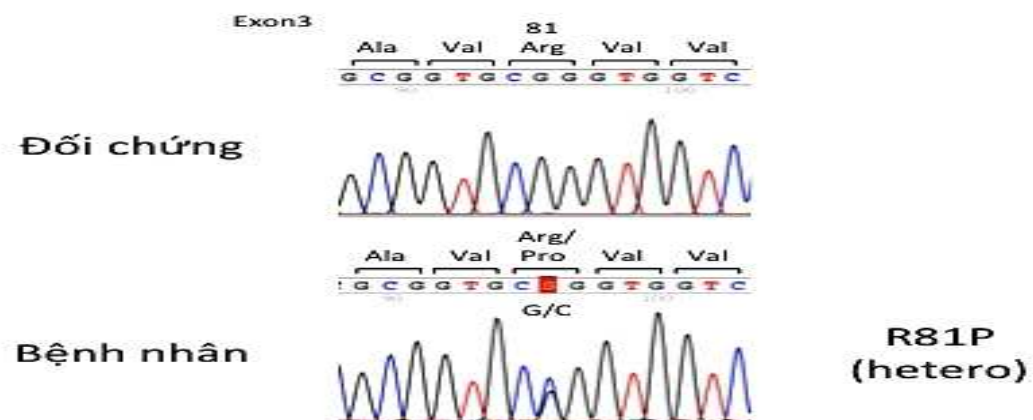


Hình 3.9: Bệnh nhân bị áp xe sau tai phải chích rạch



Hình 3.10: Bệnh nhân bị nấm da vùng bàn chân

+ Hình ảnh đột biến gen:



Hình 3.11: Đột biến gen ELANE ở bệnh nhân số 1

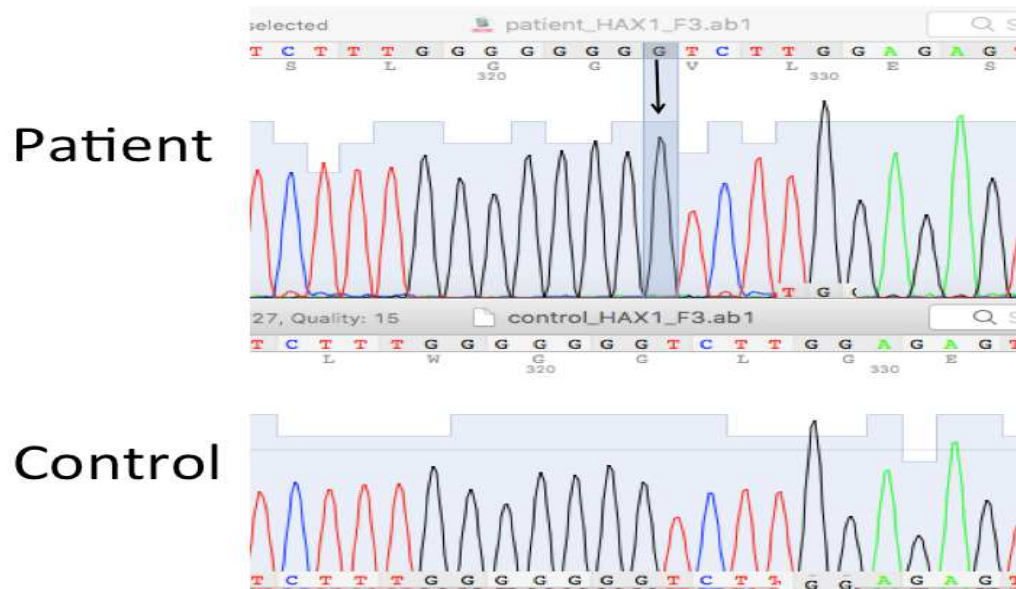
- **Bệnh nhân số 5:** Bệnh nhân đầu tiên tại Việt Nam phát hiện giảm BCHP di truyền do gen *HAX1*. Đồng thời, đây cũng là đột biến mới - lần đầu tiên được công bố trên thế giới. Sự phát hiện góp phần vào danh sách các đột biến gen gây giảm bạch cầu hạt trung tính

+ Hình ảnh lâm sàng



Hình 3.12: Bệnh nhân bị loét da vùng đầu dẫn đến nhiễm khuẩn huyết

+ Hình ảnh đột biến gen:



Hình 3.13: Đột biến gen *HAX1* ở bệnh nhân số 5

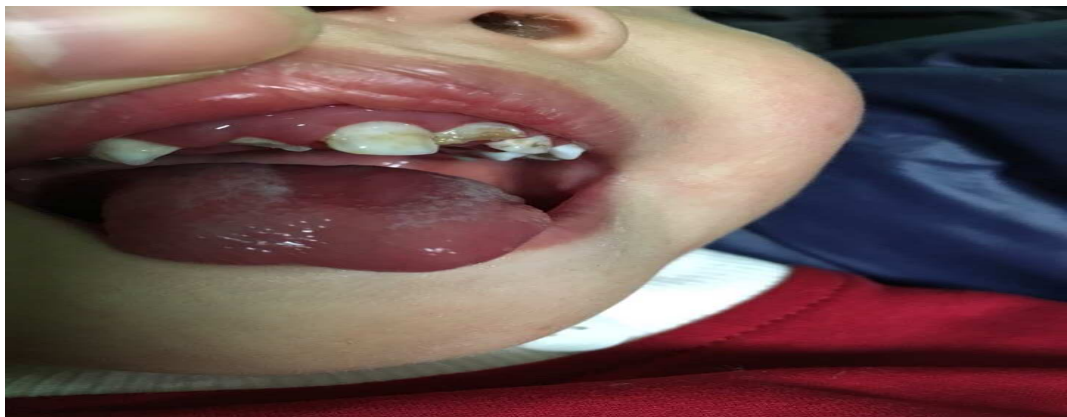
- Hình ảnh lâm sàng ở một số bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen *ELANE*:



Hình 3.14: Bệnh nhân bị viêm da mủ toàn thân



Hình 3.15: Bệnh nhân bị viêm tấy lan toả vùng cẳng chân dẫn đến nhiễm khuẩn huyết



Hình 3.16: Bệnh nhân bị viêm loét miệng

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Về tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương

4.1.1. Về tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính trong các bệnh lý nhi khoa

Năm 2017, tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng có 47487 trẻ nằm điều trị nội trú. Trong đó, giảm bạch cầu hạt trung tính có 416 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 0,9% tổng số bệnh nhân vào điều trị (Bảng 3.1). Tỷ lệ này tại Bệnh viện Nhi Trung Ương cao hơn so với Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Trong 6 tháng đầu năm 2018, Bệnh viện Nhi Trung Ương có 34476 bệnh nhân vào viện điều trị. Số bệnh nhân giảm BCHTT là 1430 chiếm tỷ lệ 4,15% (Bảng 3.1). Tỷ lệ bệnh nhân giảm BCHTT khi vào viện tính chung cho cả hai bệnh viện là 2,25%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Karavanaki và CS cho thấy số bệnh nhân giảm BCHTT chiếm 2,0% trong số các trẻ nhập viện điều trị [87]. Trong đó, tỷ lệ giảm BCHTT trong số các bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng thấp hơn còn ở Bệnh viện Nhi Trung Ương lại cao hơn kết quả nghiên cứu trên. Tuy nhiên, tỷ lệ giảm BCHTT ở trẻ em có sự khác nhau giữa các quốc gia. Trong 5 năm từ 2008 đến 2013, tác giả Srdjan Denic và CS đã tiến hành nghiên cứu tỷ lệ giảm BCHTT trên 26.542 trẻ từ 1 ngày tuổi đến 6 tuổi tại UAE [149]. Các trẻ này thuộc chương trình Chăm sóc khỏe trẻ em của Dịch vụ chăm sóc sức khỏe lưu động (Well - Child Care Program at Ambulatory Health Services (AHS)) được tài trợ bởi các chuyên gia về sức khỏe của Abu Dhabi. Mẫu máu của các trẻ được lấy tại 3 bệnh viện (64%), 26 phòng khám ngoại trú (19%) và một số vùng bất kỳ (17%). Kết quả cho thấy tỷ lệ giảm BCHTT ở trẻ em các quốc gia là khác nhau như: Bắc Phi (15,4%), Ấn Độ (10,2%), Pakistan (5,6%), Iran (3,1%), Afghanistan (2,5%). Tỷ lệ giảm BCHTT ở Iran và Afghanistan tương tự như báo cáo trước đó ở Châu Âu [149].

Sở dĩ có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân giảm BCHTT so với bệnh nhân nhập viện ở hai địa điểm nghiên cứu có thể là do: Bệnh viện Nhi Trung Ương là tuyến cuối về điều trị các bệnh lý Nhi khoa. Bởi vậy, rất nhiều các bệnh nhân nặng được gửi về từ các tỉnh thành phía Bắc. Các bệnh nhân này vào viện với chẩn đoán nhiễm trùng nặng, bệnh về máu hay ung thư cần điều trị hoá chất. Do đó, nhiều trẻ kèm theo giảm BCHTT ở các mức độ khác nhau.

4.1.2. Về tuổi

Từ kết quả của Bảng 3.2 cho thấy: trong tổng số 1846 bệnh nhân giảm BCHTT nhập viện điều trị có 1141 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 61,8%) trên 1 tuổi. Số bệnh nhân dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ 38,2% ($n = 705$). Số bệnh nhân trên 1 tuổi ở từng bệnh viện cũng chiếm tỷ lệ cao hơn số bệnh nhân dưới 1 tuổi. Cụ thể, tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, số bệnh nhân trên 1 tuổi chiếm tỷ lệ 56% ($n = 233$) cao hơn dưới 1 tuổi (tỷ lệ 44%; $n = 183$). Tương tự như vậy, tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, số bệnh nhân trên 1 tuổi và dưới 1 tuổi lần lượt chiếm tỷ lệ là 63,5% ($n = 908$) và 36,5% ($n = 522$). Sự khác biệt giữa hai nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới [18], [61], [154]. Theo Gaudichion J và CS, tuổi trung bình ở các bệnh nhân giảm BCHTT là 22,2 tháng [61]. Tương tự, tuổi trung bình của các bệnh nhân giảm BCHTT trong nghiên cứu của Tantawy và CS là 24,4 tháng [154]. Tác giả Angelio và CS nghiên cứu 104 trường hợp giảm BCHTT thì có 52% trẻ 1 tuổi [18].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại có sự khác biệt với tác giả Ngô Ngọc Đức [3]. Theo nghiên cứu của tác giả này, số bệnh nhân dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ 78,4%. Trong khi đó, số bệnh nhân trên 1 tuổi chiếm 21,6%. Sở dĩ có sự khác biệt này có thể là do có sự khác nhau về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và địa điểm nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêu chuẩn để xác định bệnh nhân giảm BCHTT được chia theo lứa tuổi (dưới 1

tuổi, BCHTT $\leq 1\text{G/l}$ và trên 1 tuổi, BCHTT $\leq 1,5\text{G/l}$). Tác giả Ngô Ngọc Đức lựa chọn tiêu chuẩn giảm BCHTT là khi BCHTT $\leq 1,5\text{G/l}$ cho tất cả các lứa tuổi. Mặt khác, trong nghiên cứu của mình tác giả thu thập số liệu ở cả những bệnh nhân dưới 2 tháng (bao gồm cả lứa tuổi sơ sinh). Trong khi đó, chúng tôi chỉ nghiên cứu ở những trẻ ngoài lứa tuổi sơ sinh. Hơn nữa, tác giả này thu thập số liệu trong vòng 6 tháng, chủ yếu tại khoa Hô hấp, Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng - nơi mà có nhiều các trẻ viêm phổi dưới 6 tháng nằm điều trị. Trong khi đó, số liệu của chúng tôi bao gồm cả thu thập ở tất cả các khoa phòng của hai bệnh viện.

4.1.3. Về giới

Trong các đối tượng nghiên cứu, số bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 39,5% ($n = 729$), số bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 60,5% ($n = 1117$) (Bảng 3.3). Tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1. Tỷ lệ này tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng là 1,4/1 (bệnh nhân nam: 242 (58,2%), bệnh nhân nữ: 174 (41,8%). Tại Bệnh viện Nhi Trung Ương 1,6/1 (bệnh nhân nam: 875 (61,2%), bệnh nhân nữ: 555 (38,8%). Sự khác biệt về giới có ý nghĩa thống kê với các giá trị p đều nhỏ hơn 0,05. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước [3], [18], [27]. Tuy nhiên, kết quả này có sự khác biệt với một số nghiên cứu khác [17], [41], [154]. Nghiên cứu Tantawy đối với các bệnh nhân giảm BCHTT ở Ai Cập. Theo đó, tỷ lệ nam/nữ là 1/1 [154]. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của Andersen và CS là 0,7[17]. Khi nghiên cứu riêng lẻ trên những bệnh nhân sốt giảm BCHTT, tác giả Anirban và CS đã cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 3:1 [19]. Sở dĩ có sự khác biệt là do chúng tôi nghiên cứu trên số lượng lớn các bệnh nhân bao gồm các nguyên nhân giảm BCHTT khác nhau. Trong khi đó, các tác giả này chỉ nghiên cứu trên một nhóm các bệnh nhân nhỏ với một nguyên nhân giảm BCHTT. Hơn nữa các nghiên cứu được tiến hành ở các vùng địa dư với sự phân bố tỷ lệ trẻ

nam/nữ khác nhau. Thực tế hiện nay, tại Việt Nam có sự mất cân bằng về giới tính với số trẻ nam sinh ra có tỷ lệ cao hơn trẻ nữ.

4.1.4. Về phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ

Từ kết quả của Hình 3.1 cho thấy: Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, giảm BCHTT mức độ vừa có số bệnh nhân nhiều nhất ($n = 906$; 49,1%). Thấp nhất là nhóm giảm BCHTT mức độ rất nặng với 100 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 5,4%. Các nhóm khác chiếm tỷ lệ lần lượt là 33,7% ($n = 622$; mức độ nhẹ), 11,8% ($n = 218$; mức độ nặng). Việc phân tích số liệu riêng lẻ của từng bệnh viện cũng cho kết quả tương tự (thể hiện qua Hình 3.2 và Hình 3.3).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Ngô Ngọc Đức [3]. Trong nghiên cứu của tác giả này, giảm BCHTT mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất là 44,1%, sau đó đến mức độ nhẹ và mức độ nặng. Đồng thời, kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả một số tác giả ngoài nước khác [119], [145].

Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Tantawy lại cho thấy giảm BCHTT mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất 45%, sau đó đến mức độ trung bình và nặng [154]. Sự khác biệt này là do tác giả Tantawy nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ở hai khoa: Miễn dịch - Truyền nhiễm và Huyết học còn chúng tôi nghiên cứu ở tất cả các khoa trong bệnh viện trong đó có những khoa như Hồi sức tích cực, Ung thư có rất nhiều bệnh nhân sốc nhiễm trùng, nhiễm khuẩn huyết, điều trị ung thư bằng hoá chất.... Những bệnh nhân này thường kèm theo giảm nặng hoặc rất nặng bạch cầu hạt trung tính.

Các Bảng 3.4; 3.5; 3.6 so sánh mức độ giảm BCHTT theo giới. Theo đó, sự phân bố của nam và nữ ở các mức độ nhẹ, vừa, nặng và rất nặng là tương đối đều nhau. Ở cả nam và nữ giảm BCHTT chủ yếu ở mức độ vừa (nam: 50,9%, nữ: 46,2%) sau đó là mức độ nhẹ, rồi nặng và rất nặng. Trong các mức độ, tỷ lệ nam và nữ tương đối đồng đều không có sự khác biệt lớn. Việc phân tích riêng lẻ từ địa điểm nghiên cứu tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và

Bệnh viện Nhi Trung Ương cũng cho những kết quả tương tự. Tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, tỷ lệ này là 56,2% (n = 136) ở nam và 50,6% (n = 88) ở nữ. Trong khi đó, tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, giảm BCHTT mức độ vừa ở trẻ nam 49,5% (n = 433), ở trẻ nữ là 44,9% (n = 249). Do đó, không có sự khác biệt về giới giữa các mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính. Nghiên cứu của một số tác giả ngoài nước khác cũng đưa ra kết quả tương tự [126], [150].

4.1.5. Về phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo thời gian

Từ kết quả của Hình 3.4 cho thấy: các bệnh nhân chủ yếu là giảm bạch cầu hạt trung tính cấp tính chiếm tỷ lệ 92,7% (n = 1712). Giảm bạch cầu hạt trung tính mạn tính chỉ có 134 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 7,3%. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Andersen và CS. Theo kết quả nghiên cứu này có 94% trường hợp giảm BCHTT cấp tính [17]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của Karavanaki và Alexandropoulou. Trong nghiên cứu của mình trên 67 bệnh nhân, tác giả Karavanaki đã chỉ ra có 50 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 74,6% có giảm BCHTT cấp tính thoáng qua [87]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu Alexandropoulou và CS là 84,5% (giảm BCHTT cấp tính), 15,5% (giảm BCHTT mạn tính) [13]. Sự khác biệt có thể do cỡ mẫu của tác giả ít, phạm vi nghiên cứu hẹp (chỉ nghiên cứu trên những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt trung tính) so với nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của mình chúng tôi phân tích dữ liệu ở 1846 bệnh nhân với rất nhiều nguyên nhân giảm bạch cầu hạt trung tính khác nhau.

Tuy có sự khác nhau về tỷ lệ nhưng các nghiên cứu đều chỉ ra rằng: giảm BCHTT cấp tính thường gặp hơn, chiếm tỷ lệ cao hơn giảm BCHTT mạn tính. Điều này được lý giải từ các nguyên nhân gây giảm BCHTT cấp tính hay mạn tính. Đối với giảm BCHTT mạn tính, nguyên nhân thường do đột biến gen, tự miễn nên bệnh thường hiếm gặp. Trong khi đó, nguyên nhân gây giảm BCHTT thường do nhiễm trùng, do thuốc, do hoá chất.... Đó là những bệnh lý rất phổ biến ở trẻ em.

4.1.6. Về phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo nguyên nhân

Hình 3.5 thể hiện kết quả phân loại giảm BCHTT theo nguyên nhân. Theo cách phân loại này, giảm BCHTT mắc phải có số lượng bệnh nhân nhiều nhất ($n = 1706$) chiếm tỷ lệ 92,4%. Giảm BCHTT bẩm sinh có 5 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 0,3%. Có 135 bệnh nhân (7,3%) giảm BCHTT chưa rõ nguyên nhân bẩm sinh hay mắc phải. Đây là những bệnh nhân giảm BCHTT trong các bệnh Kawasaki, tim bẩm sinh, ung thư chưa điều trị hoá chất hay một số trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính nghi ngờ do nguyên nhân di truyền nhưng chưa tìm được gen đột biến. Kết quả này được lý giải là do: có rất nhiều nguyên nhân dẫn đến giảm BCHTT mắc phải như sau nhiễm trùng, do dùng thuốc, do dùng hoá chất hay do các bệnh tự miễn... Trong khi đó, giảm BCHTT bẩm sinh chỉ gặp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch kết hợp hay giảm BCHTT do đột biến gen. Đây là những bệnh hiếm gặp ở trẻ em. Hơn nữa, tại Việt Nam, việc phân tích gen để tìm ra đột biến còn gặp không ít khó khăn. Vì vậy, có một tỷ lệ nhất định các trẻ bị giảm BCHTT do đột biến gen bị bỏ sót hoặc chẩn đoán nhầm là do các bệnh lý nhiễm trùng.

Như đã nói ở trên, giảm BCHTT có hai nhóm: Bẩm sinh và mắc phải. Kết quả của Bảng 3.7 đã chỉ ra tỷ lệ của một số nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt trung tính mắc phải. Trong đó, nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất 85,6% ($n = 1460$), sau đó đến nhóm bệnh máu (bao gồm các bệnh: bạch cầu cấp, suy tủy, rối loạn sinh tủy) 8,9% ($n = 151$), hoá chất 3,5% ($n = 59$), do thuốc 0,6% ($n = 10$), tự miễn 0,4% ($n = 6$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả của nhiều tác giả trên thế giới khác [12], [51], [87], [88]. Tác giả Karapinar và CS nghiên cứu trên 31 trẻ giảm BCHTT mạn tính, kết quả cho thấy có tới 70,9% số bệnh nhân giảm BCHTT được phát hiện trong quá trình điều trị các đợt nhiễm trùng cấp tính [88]. Trong khi đó, năm 2013, khi theo dõi 161 trẻ sốt giảm BCHTT, Alexandropoulou O và CS đã ghi nhận có 60,9% ($n = 98$) các trường hợp liên quan đến nhiễm trùng [12]. Ngoài ra,

nhiều tác giả khác cũng đã đề cập tới các nhóm nguyên nhân khác như: bệnh máu, tự miễn, hoá chất, do thuốc... [29], [65], [75], [91], [175], [177].

Nhiễm trùng vẫn là nguyên nhân phổ biến nhất gây giảm BCHTT trong nhóm giảm sinh. Điều này có thể giải thích là do ở Việt Nam các bệnh nhiễm trùng là nhóm bệnh phổ biến. Do đó, số lượng bệnh nhân giảm BCHTT gặp trong các bệnh lý nhiễm trùng cũng chiếm tỷ lệ cao. Tỷ lệ giảm BCHTT trong các bệnh nhân điều trị hoá chất trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Frever G và CS. Trong nghiên cứu của Frever G và CS có 7,4% các bệnh nhân giảm BCHTT liên quan đến việc dùng hoá chất [60]. Sở dĩ có sự khác biệt này là do tác giả chỉ nghiên cứu trên những bệnh nhân giảm BCHTT có sốt còn chúng tôi nghiên cứu trên tất cả các đối tượng nên kết quả cao hơn. Nghiên cứu của tác giả Bùi Văn Viên, Lê Thị Phụng đã cho thấy rằng: 100% các trẻ bị Lơ-xe-mi cấp dòng lympho sau điều trị hoá liệu pháp đều có giảm BCHTT mức độ nhẹ đến nặng [9].

Về giảm bạch cầu hạt trung tính trong các bệnh tự miễn, kết nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Henric Lindqvist và CS. Nghiên cứu của các tác giả này trong 5 năm từ 2007 đến 2012 phát hiện 15/71 trường hợp chiếm tỷ lệ 21% giảm BCHTT do tự miễn. Có 3 trường hợp giảm BCHTT do thuốc chiếm tỷ lệ 4% [65]. Sở dĩ có sự khác biệt như vậy là tại Việt Nam chỉ làm được các xét nghiệm xác định kháng thể kháng nhân tế bào. Xét nghiệm xác định kháng thể kháng màng tế bào BCHTT còn khá hạn chế. Do đó, có một số các trường hợp giảm BCHTT tự miễn chưa được xác định. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp một số bệnh nhân giảm BCHTT do thuốc. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh vai trò của các thuốc trong giảm BCHTT [25], [91], [175]. Giảm BCHTT trung tính do thuốc là phản ứng phá huỷ thông qua cơ chế miễn dịch hoặc dị ứng hay gây độc kết quả dẫn đến giảm bạch cầu hạt trung tính [175].

4.1.7. Về giảm bạch cầu hạt trung tính do nguyên nhân nhiễm trùng

Nhiễm trùng là nguyên nhân phổ biến nhất gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Ở các bệnh nhân này, chúng tôi cũng đã phân lập được một số loại vi khuẩn gây bệnh. Từ kết quả của Bảng 3.8 cho thấy có 63 vi khuẩn đã phân lập được chia làm 3 nhóm: Vi khuẩn Gram dương ($n = 14$; 22,2%), vi khuẩn Gram âm ($n = 38$; 60,3%) và vi khuẩn không điển hình ($n = 11$; 17,5%). Kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước cũng thấy rằng: trong các bệnh nhân nhiễm trùng có giảm bạch cầu hạt trung tính gặp nhiều nguyên nhân do vi khuẩn Gram âm hơn vi khuẩn Gram dương [5], [41], [120]. Tác giả Cortes JA và CS khi nghiên cứu về những bệnh nhân sốt giảm BCHTT đã phát hiện thấy nhóm vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 46,4% rồi đến nhóm Gram dương với tỷ lệ 38,4%, tiếp đó là nấm 8% và kí sinh trùng 7,1% [41]. Tác giả Trần Việt Hà trong nghiên cứu của mình cũng chỉ ra: nhóm vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ cao hơn (80%) so với nhóm vi khuẩn Gram dương (13,7%) [5]. Trong nghiên cứu của tác giả Paul M và CS cũng cho thấy ở trẻ sốt giảm BCHTT tỷ lệ mắc vi khuẩn Gram âm cao hơn Gram dương [120]. Tuy nhiên, về tỷ lệ cụ thể của từng nhóm vi khuẩn Gram âm và Gram dương thì giữa nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả có những điểm khác biệt. Sở dĩ như vậy là do, chúng tôi chỉ đánh giá về vi khuẩn còn tác giả Cortes JA và CS phân tích chung cả nấm, kí sinh trùng, tác giả Trần Việt Hà chỉ nghiên cứu trên những bệnh nhân mắc bệnh cơ quan tạo máu có giảm bạch cầu hạt trung tính.

Kết quả nghiên cứu từ Bảng 3.8 cũng chỉ ra các loại vi khuẩn gây bệnh cụ thể ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính. Trong nhóm vi khuẩn Gram dương bao gồm: *S.aureus* ($n = 5$; 8,1%), *S.pneumoniae* ($n = 8$; 12,9%), *Streptococcus* ($n = 1$; 1,6%). Trong nhóm vi khuẩn Gram âm bao gồm: *P.aeruginosa* ($n = 5$; 8,1%), *Shigella* ($n = 7$; 11,3%), *Bordetella pertussis* ($n = 8$; 12,9%), *Leptospira* ($n = 1$; 1,6%), *Salmonella* ($n = 1$; 1,6%), *Hemophilus*

influenza (n = 6; 9,7%), *Klebsiella* (n = 5; 8,1%) và *E.coli* (n = 4; 6,4%). Kết quả về các vi khuẩn hay gặp ở những bệnh nhân giảm BCHTT của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước khác [2], [19], [20], [92], [129], [130]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của tác giả Lai HP và CS, vi khuẩn hay gặp trong các bệnh nhân sốt giảm BCHTT là *Pseudomonas aeruginosa* [96]. Ở những bệnh nhân giảm BCHTT sau hoá liệu pháp có thể mắc những đợt nhiễm trùng. Trong những đợt nhiễm trùng đó vi khuẩn Gram dương hay gặp hơn Gram âm [102]. Sự khác nhau về vi khuẩn phân lập có thể do môi trường cấy vi khuẩn, kĩ thuật phân lập. Hơn nữa, không phải tất cả các trường hợp nhiễm trùng máu khi cấy máu đều mọc vi khuẩn [168].

Ngoài việc phân lập được các loại vi khuẩn, nghiên cứu của chúng tôi còn chỉ ra một số virus hay gặp ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính (Bảng 3.9). Theo kết quả của bảng này, một số virus hay gặp ở những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính bao gồm: cúm (n = 85; 30%), sốt xuất huyết (n = 31; 11%), *CMV* (n = 31; 11%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đó về các loại virus gây giảm bạch cầu hạt trung tính [111], [161]. Tuy nhiên, về tỷ lệ các virus hay gặp trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với một số tác giả khác [3], [111], [161]. Trong nghiên cứu của Ngô Ngọc Đức, virus hay gặp nhất là sởi (18,5%) sau đó đến tay chân miệng (4,9%), sốt xuất huyết (1,9%) [3]. Sở dĩ có sự khác biệt như vậy là vì nghiên cứu của tác giả Ngô Ngọc Đức được tiến hành vào năm 2015. Đây là năm dịch sởi bùng phát trở lại. Tại Hải Phòng có rất nhiều trẻ mắc bệnh. Mặt khác, năm 2015, tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng chưa triển khai làm test sàng lọc cúm cho các bệnh nhân sốt vì vậy có thể bỏ sót các bệnh nhân cúm. Các bệnh nhân này chỉ được chẩn đoán chung là sốt virus. Theo Martina Soderman và CS nghiên cứu tại Đức, trên những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt trung tính, virus hay gặp nhất là

Rhinovirus (24%) sau đó là cúm (4%), hợp bào hô hấp (3,3%) [111]. Tác giả Torres và CS khi nghiên cứu về các virus gây bệnh đường hô hấp trên những bệnh nhân ung thư có giảm BCHTT cũng có kết quả tương tự như trên [161]. Tuy nhiên, một số tác giả khác nghiên cứu trên các đối tượng bệnh nhân khác lại thấy rằng virus hợp bào hô hấp hoặc virus herpes mới hay gặp [51], [67]. Điều này có thể lý giải là do phạm vi nghiên cứu của các tác giả hẹp hơn so với chúng tôi. Điều đó thể hiện ở việc tác giả chỉ nghiên cứu trên những bệnh nhân sốt giảm BCHTT hay ung thư cũng như chỉ chú trọng đến nhóm virus gây bệnh đường hô hấp. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra một số virus khác nữa như: *EBV*, thủy đậu, tay chân miệng, hợp bào hô hấp, viêm gan, *HIV*, sởi... gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Điều này đã được nói đến trong các nghiên cứu trước đó [26], [38], [67], [129], [162], [169], [170].

4.1.8. Về mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân nhiễm trùng

Mức độ giảm BCHTT cũng được chỉ ra trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này được thể hiện trong kết quả của Hình 3.6. Theo đó, trong các bệnh nhân nhiễm trùng, giảm BCHTT ở mức độ vừa chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 51,9% (n = 758). Tiếp đó là giảm BCHTT mức độ nhẹ 517 bệnh nhân và mức độ nặng 148 bệnh nhân. Giảm BCHTT ở mức độ rất nặng ít nhất cũng có tới 37 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 2,5%. Như vậy, trong các bệnh lý nhiễm trùng, BCHTT có thể giảm ở các mức độ khác nhau. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính phụ thuộc vào tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân cũng như các bệnh lý kèm theo. Tuy nhiên, giảm BCHTT do các bệnh nhiễm trùng thường nhẹ và vừa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của David O và CS. Kết quả nghiên cứu các giả David O về giảm BCHTT ở các trẻ bị nhiễm trùng cho thấy tỷ lệ các mức độ là: 64% (nhẹ), 27,5% (vừa), 8% (nặng), 0,5% (rất nặng) [51].

4.1.9. Về mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân hoá liệu pháp

Từ kết quả của Hình 3.7 cho thấy: trong các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính do hoá liệu pháp, số lượng bệnh nhân ở các mức độ nhẹ, vừa, nặng, rất nặng lần lượt là: 15/15/12/17. Tuy nhiên, từ kết quả này cũng cho thấy, số lượng bệnh nhân giảm nặng và rất nặng chiếm 47,5% (n = 50 bệnh nhân). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả của Bùi Văn Viên và Lê Thị Phụng. Trong nghiên cứu của mình về "Đặc điểm giảm bạch cầu đa nhân trung tính và nhiễm trùng trong hoá trị liệu tấn công ở bệnh nhân Lơ-xe-mi cấp dòng tủy" hai tác giả này đã chỉ ra rằng có tới 95,5% bệnh nhân giảm BCHTT ở mức độ nặng [9]. Sở dĩ có sự khác biệt này là do tác giả chỉ nghiên cứu về bệnh nhân Lơ-xe-mi cấp dòng tủy. Đây là một bệnh mà khi không điều trị hoá liệu pháp đã có tới 58,2% bệnh nhân giảm BCHTT trong đó có 28,4% giảm ở mức độ nặng [9]. Hơn nữa, tác giả chỉ nghiên cứu ở giai đoạn điều trị tấn công. Giai đoạn mà gây giảm bạch cầu hạt trung tính nhiều nhất [71]. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên tất cả các bệnh nhân dùng hoá liệu pháp ở tất cả các giai đoạn. Trong đó có những bệnh nhân trước điều trị không có giảm bạch cầu hạt trung tính.

4.1.10. Về giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân mắc bệnh máu

Trong nhóm bệnh về máu (bạch cầu cấp, suy tủy, rối loạn sinh tủy), giảm bạch cầu hạt trung tính nhiều nhất ở mức độ vừa với 61 bệnh nhân (40,4%). Tuy nhiên, giảm bạch cầu hạt trung tính ở mức độ nặng và rất nặng cũng có tới 57 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 57,7%. Mức độ nhẹ có 33 bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác [2], [9]. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Bảo Châu, số bệnh nhân giảm BCHTT mức độ nặng và rất nặng là 78,5% [2]. Còn trong nghiên cứu của tác giả Bùi Văn Viên và CS trên những bệnh nhân Lơ-xe-mi cấp dòng tủy, tỷ lệ này là 48,7% (19/39 bệnh nhân) [9]. Sở dĩ có sự khác biệt như vậy là do tác

giả Trần Bảo Châu nghiên cứu trên đối tượng người lớn đã có tiền sử mắc bệnh máu từ rất lâu. Tác giả Bùi Văn Viên và CS chỉ nghiên cứu trên các bệnh nhân Lơ-xe-mi cấp dòng tuỷ. Nghiên cứu của chúng tôi nghiên cứu trên tất cả các bệnh máu mà thời điểm thu thập số liệu không liên quan đến quá trình điều trị hoá liệu pháp như: Lơ-xe-mi, suy tuỷ, rối loạn sinh tuỷ,...Ở những bệnh nhân Lơ-xe-mi có những trường hợp giảm BCHTT nhẹ hoặc vừa. Thông thường khi những bệnh nhân này điều trị hoá liệu pháp sẽ gây giảm nặng BCHTT nhưng chúng tôi lại không xếp vào nhóm này.

4.1.11. Về giảm bạch cầu hạt trung tính theo chẩn đoán bệnh

Tỷ lệ các bệnh kèm theo giảm BCHTT được thể hiện trong kết quả của Bảng 3.10. Theo đó, giảm bạch cầu hạt trung tính gặp ở nhiều bệnh khác nhau. Trong đó, các bệnh nhân giảm BCHTT vào viện với chẩn đoán viêm phổi chiếm tỷ lệ cao nhất 34,9% (n = 644) sau đó đến sốt virus 9,9% (n = 183), tiêu chảy 6,2%, bạch cầu cấp 5,2%, nhiễm cúm 4,7%, nhiễm khuẩn tiết niệu 2,1%. Còn rất nhiều bệnh khác có kèm theo giảm BCHTT như: viêm tai giữa, tay chân miệng, sốt xuất huyết, thủy đậu, *HIV*, nhiễm khuẩn huyết, ung thư, thực bào máu, suy giảm miễn dịch, viêm màng não mủ, sởi, viêm gan virus hay do đột biến gen....Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả của một số nghiên cứu trước đó [3], [88], [100], [154]. Trong nghiên cứu của mình, tác giả Ngô Ngọc Đức cũng có tới 57,8% các bệnh nhân có biểu hiện viêm đường hô hấp, sau đó đến các bệnh đường tiêu hoá 5,8% [3]. Tác giả Karapinar và CS đã chỉ ra rằng hầu hết nhiễm trùng đều xảy ra ở phổi với tỷ lệ lên tới 81,8% [88]. Ở Ai Cập, tỷ lệ các bệnh trong nghiên cứu của Tantawy là: viêm phổi (38%), viêm tiểu phế quản (13%), nhiễm khuẩn tiết niệu (9%), bệnh dạ dày ruột cấp tính (8%), viêm gan (6,5%) và nhiễm khuẩn máu (5%) [154]. Tác giả Muhammad Matloob ALam nghiên cứu trên các trẻ bị thủy đậu cho thấy rằng: ở cả những bệnh nhân mắc thủy đậu chưa hay có biến chứng đều có một tỷ lệ nhất định giảm bạch cầu hạt trung tính ở các mức

độ khác nhau [115]. Nghiên cứu của Yan-Ling Ge về các bệnh nhân sốt ở Thượng Hải cũng có những trường hợp giảm BCHTT thoáng qua [170]. Một số nghiên cứu tiến hành trên những bệnh nhân sốt xuất huyết cũng thấy có giảm thậm chí giảm nặng BCHTT [162], [166]. Kết quả nghiên cứu trên 126 bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue có tới 78% trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có 6 (1,9%) bệnh nhân bị sốt xuất huyết kèm theo giảm bạch cầu hạt trung tính. Kết quả Bảng 3.10 cũng các bệnh nhân giảm BCHTT với những chẩn đoán khác như: Kawasaki, suy giảm miễn dịch nặng thể kết hợp...Giảm BCHTT trong trường hợp này cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đó của các tác giả khác trên thế giới [158], [177].

4.1.12. Về giảm bạch cầu hạt trung tính mức độ nặng trong một số bệnh lý thường gặp

Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi gặp một số bệnh lý kèm theo giảm nặng bạch cầu hạt trung tính. Từ kết quả của Bảng 3.11 cho thấy: trong một số bệnh lý Nhi khoa thường gặp kèm theo giảm BCHTT mức độ nặng, viêm phổi có 72 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất 22,6%. Sau đó đến các bệnh khác như bạch cầu cấp ($n = 41$; 12,9%), sốt virus ($n = 31$; 9,7%), hoá liệu pháp ($n = 29$; 9,1%).... Điều này có thể giải thích là do: thứ nhất, tại Việt Nam viêm phổi là bệnh thường gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi với nhiều nguyên nhân khác nhau: virus, vi khuẩn và nấm. Do đó, các bệnh nhân giảm nặng BCHTT hay gặp nhất ở bệnh nhân viêm phổi. Thứ hai, bạch cầu cấp, sốt virus hay hoá liệu pháp là những bệnh mà trong cơ chế bệnh sinh có ảnh hưởng đến quá trình sản sinh bạch cầu hạt trung tính ở tuỷ xương. Vì vậy, những bệnh này thường gây giảm BCHTT do giảm sinh. Điều này cũng góp phần lí giải vì sao trong thực hành lâm sàng chúng ta bỏ sót một số trường hợp giảm BCHTT do đột biến gen vì bệnh cảnh chủ yếu biểu hiện bởi tình trạng nhiễm trùng ở phổi, tai, da, lợi và mô mềm. Tuy nhiên, trong quá trình thăm khám, trước khi

ngữ đến giảm BCHTT di truyền do đột biến gen cần loại trừ các nguyên nhân nhiễm trùng và bệnh về máu đặc biệt là bạch cầu cấp.

4.1.13. Về mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở một số bệnh

Kết quả nghiên cứu từ Bảng 3.12 đến Bảng 3.21 thể hiện mức độ giảm BCHTT ở một số bệnh lý thường gặp ở trẻ em như: viêm phổi, viêm tai giữa, tay chân miệng, sốt xuất huyết, cúm, thủy đậu, nhiễm khuẩn huyết, bạch cầu cấp và nhiễm khuẩn tiết niệu. Ở mỗi bệnh khác nhau, tỷ lệ các mức độ có sự khác nhau.

Các bệnh viêm phổi, cúm, tiêu chảy, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn tiết niệu giảm BCHTT mức độ vừa chiếm tỷ lệ lớn nhất. Tỷ lệ giảm BCHTT ở các mức độ nhẹ/vừa/nặng/rất nặng trong các trên lần lượt là: viêm phổi: 32,3%/56,5%/9,2%/2,0% (Bảng 3.12); cúm: 38,4%/46,5%/13,9%/1,2% (Bảng 3.16); tiêu chảy: 30,4%/53,9%/11,3%/4,3% (Bảng 3.18); nhiễm khuẩn huyết: 34,8%/54,3%/8,7%/2,2% (Bảng 3.19); nhiễm khuẩn tiết niệu 35,9%/53,8%/5,1%/5,1% (Bảng 3.21).

Các bệnh viêm tai giữa, tay chân miệng, sốt xuất huyết, thủy đậu giảm BCHTT mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất. Tỷ lệ nhẹ/vừa/nặng/rất nặng trong các bệnh trên cụ thể như sau: viêm tai giữa: 51,6%/38,7%/9,7%/0% (Bảng 3.13); tay chân miệng: 55,5%/27,8%/16,7%/0% (Bảng 3.14); sốt xuất huyết: 41,9%/38,7%/16,1%/3,2% (Bảng 3.15); thủy đậu: 66,7%/20,8%/8,3%/4,2% (Bảng 3.17).

Như vậy, giảm BCHTT do các bệnh nhiễm trùng thường nhẹ và vừa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của David O và CS. Kết quả nghiên cứu các giả David O về giảm BCHTT ở các trẻ bị nhiễm trùng cho thấy tỷ lệ các mức độ là: 64% (nhẹ), 27,5% (vừa), 8% (nặng), 0,5% (rất nặng) [51].

Khác với những bệnh trên, trong bệnh bạch cầu cấp, giảm BCHTT ở các mức độ không có sự khác biệt với tỷ lệ lần lượt là: 28,1%/29,2%/18,8%/24%

(Bảng 3.20). Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Bảo Châu [2]. Sở dĩ như vậy vì nhiễm trùng thuộc nhóm các bệnh cấp tính, thoáng qua còn bạch cầu cấp là bệnh mạn tính kéo dài.

4.1.14. Về tỷ lệ giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Từ kết quả của Bảng 3.22 cho thấy: Trong 318 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính mức độ nặng và rất nặng, chúng tôi đã gửi 15 mẫu sang Labo Trung tâm của khoa Nhi - Đại học Kanzawa Nhật Bản để tiến hành phân tích gen tìm đột biến. Kết quả đã phát hiện được 5 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen (33,3%). Sở dĩ số bệnh nhân giảm BCHTT mức độ nặng và rất nặng là 318 bệnh nhân nhưng chúng tôi chỉ gửi được 15 mẫu bởi lẽ: Thứ nhất, trong số bệnh nhân này, có những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn lựa chọn như: giảm nặng nhưng chỉ cấp tính hoặc giảm nặng nhưng không kèm nhiễm trùng nặng, giảm nặng là do các bệnh lý khác như suy giảm miễn dịch kết hợp, sau điều trị hoá chất, Lơ-xe-mi cấp. Thứ hai, do quá trình gửi mẫu bệnh phẩm sang Nhật Bản gặp nhiều khó khăn, hạn chế. Chúng tôi phải tách huyết tương và DNA tại Việt Nam sau đó đóng trong hộp đá và gửi người trực tiếp mang sang Nhật, không gửi bằng kí gửi thông thường vì nếu không đủ lạnh sẽ làm hỏng bệnh phẩm. Do đó, có một số trường hợp nghi ngờ giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền nhưng không gửi được bệnh phẩm. Đây cũng là hạn chế của đề tài. Thời điểm hiện tại, một số trung tâm di truyền ở Việt Nam đã có thể phân tích gen. Do đó, trong tương lai, hạn chế này sẽ được khắc phục và chúng tôi có thể phát hiện được nhiều bệnh nhân hơn.

Trong số 15 mẫu bệnh phẩm được gửi phân tích, chúng tôi đã phát hiện được 5 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 33,3%). Đây là một tỷ lệ khá cao. Sở dĩ như vậy là vì, phân tích gen là một kĩ thuật đắt tiền, được hỗ trợ miễn phí từ các giáo sư Nhật Bản. Do đó, trước khi gửi mẫu bệnh phẩm, chúng tôi đã tiến hành quá trình sàng tuyển rất kĩ lưỡng. Đầu tiên, chúng tôi lựa chọn bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn đã nêu ra: giảm nặng bạch cầu hạt trung tính mạn

tính, kèm theo những nhiễm trùng nặng đe dọa đến tính mạng (nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng. Sau đó, thu thập thông tin về tiền sử, bệnh sử, làm bệnh án hội chẩn với các giáo sư Nhật Bản, làm các xét nghiệm loại trừ các nguyên nhân khác: bạch cầu cấp, rối loạn sinh tủy, bệnh hệ thống....Sau khi thống nhất với các chuyên gia, chúng tôi sẽ lấy bệnh phẩm để gửi phân tích gen tìm đột biến.

4.2. Về đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm thông thường và đột biến gen của các trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

4.2.1. Về đặc điểm lâm sàng

4.2.1.1. Về tiền sử bệnh

Đối với các bệnh lý của Nhi khoa nói chung và các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền nói riêng việc khai thác tiền sử bản thân cũng như gia đình là điều rất quan trọng. Từ tiền sử này có thể gợi ý đến những dấu hiệu của các bệnh lý suy giảm miễn dịch trong đó có giảm BCHTT [117]. Kết quả của Bảng 3.23 cho thấy ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen có một số triệu chứng gợi ý như: mẹ dọa sảy thai phải dùng thuốc giữ thai, sảy thai liên tiếp, chậm rụng rốn, chậm phát triển tinh thần vận động. Tuy nhiên, phần lớn tiền sử bản thân và gia đình đều bình thường. Trên thực tế, đa số các trẻ thường rụng rốn sau 5 - 7 ngày. Nếu thời gian rụng rốn kéo dài trên 10 ngày được gọi là chậm rụng rốn. Khi trẻ bị chậm rụng rốn là một trong những dấu hiệu gợi ý nghĩ đến bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Trong 5 bệnh nhân trên có 4 bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen *ELANE* có quá trình phát triển tinh thần vận động bình thường. Bệnh nhân số 5 (đột biến gen *HAXI*) có biểu hiện chậm phát triển tinh thần vận động (chậm nói, chậm đi). Đây là dấu hiệu tiền sử quan trọng ở bệnh nhân giảm BCHTT di truyền gợi ý đến đột biến gen *HAXI*. Sở dĩ như vậy là do: về cấu trúc hoá học, gen *HAXI* có hai dạng đồng phân: đồng phân liên quan đến BCHTT và đồng phân liên quan đến thần kinh. Do đó, ở bệnh nhân mang gen *HAXI* bị đột biến sẽ có hai

biểu hiện: giảm nặng bạch cầu hạt trung tính kèm theo các dấu hiệu của thần kinh như chậm phát triển tinh thần vận động, chậm nói thậm chí có một số bệnh nhân co giật, động kinh. Trong một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng ở bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen *HAXI* cũng chỉ ra điều này [42], [85], [105].

4.2.1.2. Về tiền sử mắc các bệnh nhiễm trùng

Từ kết quả của Bảng 3.24 cho thấy, cả 5 bệnh nhân giảm BCHTT đều mắc nhiễm trùng từ khá sớm, bệnh nhân sớm nhất là 1 ngày sau sinh với chẩn đoán viêm tấy lan toả vùng cùi cụt (bệnh nhân số 4). Bệnh nhân số 3 bị viêm rốn lúc 24 ngày. Bệnh nhân số 2 xuất hiện viêm loét phần mềm sau tai lúc 2 tháng. Đợt nhiễm trùng đầu tiên xuất hiện muộn nhất là hai bệnh nhân số 1 và số 5 lúc 7 - 8 tháng với biểu hiện đường ở hô hấp: viêm phổi, viêm tai xương chũm. Một điểm chung của cả 5 bệnh nhân này là thời gian điều trị thường kéo dài > 2 tuần, có khi tới 4 tuần và đều có một trong các dấu hiệu cảnh báo của bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Tình trạng nhiễm trùng sớm và kéo dài ở những bệnh nhân của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới khác về giảm bạch cầu hạt trung tính [39], [108], [114]. Tác giả Muhammad Faiyaz và CS khi nghiên cứu về bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen *HAXI* cũng nhận thấy rằng: Ở bệnh nhân này, từ tuần tuổi đầu tiên, trẻ đã bị viêm da mủ, áp-xe da, loét miệng tái diễn [114]. Cũng tương tự như vậy, Cidgem Aydogmus và CS báo cáo ca bệnh giảm BCHTT mà ở những tháng tuổi đầu tiên trẻ đã bị nhiễm trùng da, phổi cũng như mô mềm tái diễn nhiều lần [39]. Thậm chí cũng giống như trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen *HAXI* trong báo cáo của Marina Lanciotti và CS mắc nhiễm trùng từ lúc 9 ngày tuổi [108]. Sở dĩ như vậy là vì khi trẻ bị đột biến gen sẽ ảnh hưởng đến quá trình sản sinh hoặc trưởng thành của bạch cầu hạt trung tính. Hậu quả là gây giảm BCHTT ở mức độ nặng thậm chí rất nặng. Do đó, trẻ hay bị nhiễm trùng từ rất sớm.

4.2.1.3. Về cơ quan bị nhiễm trùng từ lúc sơ sinh đến khi phát hiện bệnh

Từ kết quả của Bảng 3.25 cho thấy: ở những bệnh nhân giảm BCHTT di truyền hay bị mắc nhiễm trùng ở các cơ quan như: rốn, phổi, tai, da và mô mềm, miệng, não. Trong đó, cơ quan hay bị nhiễm trùng nhất là tai (5/5 bệnh nhân), da và mô mềm (5/5 bệnh nhân) sau đó đến phổi (4/5 bệnh nhân), miệng (3/5 bệnh nhân). Bệnh nhân số 3 mắc thêm nhiễm trùng rốn và bệnh nhân số 4 nhiễm trùng thần kinh (viêm não). Cơ quan nhiễm trùng ở mỗi bệnh nhân là khác nhau: bệnh nhân số 1 và số 4 nhiễm trùng ở cả 5/6 cơ quan nhưng bệnh nhân số 2 chỉ mắc nhiễm trùng ở da, mô mềm và tai. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nhiều tác giả khác [39], [107], [176]. Trong nghiên cứu của mình, tác giả Muhamammad Faiyaz và CS thấy rằng bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen *HAX1* thường xuyên bị áp xe da, viêm da mủ và loét miệng tái diễn nhiều lần [114]. Tác giả Cigdem Aydogmus còn phát hiện thấy ngoài da và mô mềm những trẻ giảm BCHTT di truyền do đột biến gen còn mắc nhiễm trùng ở lợi, dạ dày [39]. Những bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen *ELANE* trong nghiên cứu của Maria Kurnikova thường xuyên bị viêm dạ dày mạn tính, viêm lợi, viêm tai giữa, viêm phổi thậm chí viêm tuỷ xương, viêm màng ngoài tim hay nhiễm khuẩn huyết [107]. Ngoài ra, còn có nhiều bệnh nhân biểu hiện loét miệng tái diễn nhiều lần [68]. Nhiễm trùng biểu hiện ở nhiều cơ quan khác nhau như: viêm phổi, viêm tai giữa, loét miệng, nhiễm khuẩn tiết niệu, sốt, nhiễm khuẩn ở mắt, tiêu chảy cấp [176]. Không những thế, ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền đột biến gen, các nhiễm trùng này thường tái diễn và nặng. Do đó, đây là triệu chứng đặc trưng ở những bệnh nhân giảm BCHTT bẩm sinh di truyền do đột biến gen giúp phân biệt với giảm BCHTT do tự miễn. Những bệnh nhân giảm BCHTT tiên phát do kháng thể nằm trên màng hồng cầu cũng có tình trạng giảm nặng bạch cầu hạt trung tính mạn tính nhưng thường trẻ mắc các nhiễm trùng nhẹ [153].

4.2.1.4. Về tuổi phát hiện bệnh

Từ kết quả của Bảng 3.26 cho thấy: Lứa tuổi phát hiện giảm BCHTT và phát hiện đột biến gen ở các bệnh nhân bệnh nhân là khác nhau. Có bệnh nhân phát hiện giảm BCHTT từ rất sớm lúc sơ sinh (bệnh nhân số 2) nhưng có những bệnh nhân đến 7 tuổi mới phát hiện giảm BCHTT (bệnh nhân số 5), có bệnh nhân phát hiện lúc 2 tháng, 8 tháng, 16 tháng. Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân phát hiện giảm BCHTT đều tìm ra ngay ra nguyên nhân là do đột biến gen. Do đó, mỗi bệnh nhân có tuổi phát hiện bệnh khác nhau. Về tuổi phát hiện bệnh, các nghiên cứu trên thế giới cũng không có sự trùng khớp và thống nhất về tuổi phát hiện giảm BCHTT cũng như phát hiện nguyên nhân giảm BCHTT do đột biến gen. Trong nghiên cứu của tác giả Cidgem Aydogmus và CS tuổi phát hiện bệnh của các bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen *HAX1* là 25,8 tháng (dao động từ 2 tháng đến 5 tuổi) [39]. Thời gian phát hiện bệnh của trẻ trong nghiên cứu của tác giả Muhammad Faiyaz và CS là 2 tuổi [114]. Nghiên cứu của tác giả Manuela Germeshausen và CS trên bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến lại cho những kết quả khác biệt có bệnh nhân được chẩn đoán lúc 3,5 tuổi sau thời gian dài liên tục bị nhiễm trùng nhưng có bệnh nhân đến 14 tuổi mới phát hiện bệnh [104]. Theo thống kê của Naim Bejjani và CS tại trung tâm quản lý giảm BCHTT nặng mạn tính tại Pháp không có sự khác biệt về số bệnh nhân được phát hiện bệnh giữa các lứa tuổi dưới 3 tháng, từ 3 đến 12 tháng, 1 - 4 tuổi, trên 4 tuổi [117]. Sở dĩ như vậy có thể lý giải là nhiều nguyên nhân khách quan và chủ quan. Thứ nhất, ở Việt Nam, các bệnh nhiễm trùng rất phổ biến mà ở những bệnh nhân này triệu chứng nhiễm trùng là nổi bật nên dễ bị chẩn đoán nhầm hoặc chẩn đoán muộn. Thứ hai, giảm BCHTT di truyền là một bệnh rất hiếm gặp với tỷ lệ 6,2/1.000.000 dân [66]. Do đó, kiến thức cũng như kinh nghiệm lâm sàng của các bác sĩ Nhi khoa về bệnh này còn nhiều hạn chế nên dễ bỏ sót chẩn đoán. Hơn nữa, ở Việt Nam còn một số lượng lớn các trẻ

khi sinh không được làm công thức máu mà chỉ phát hiện ra khi trẻ có những đợt nhiễm trùng nhưng thời gian xuất hiện bệnh cũng khác nhau nên không phát hiện được giảm bạch cầu hạt trung tính. Điều này được thể hiện rõ trong nghiên cứu của chúng tôi. Bệnh nhân số 1 là bệnh nhân đầu tiên nên phát hiện giảm BCHTT lúc 8 tháng nhưng đến tận 6 tuổi mới tìm được đột biến gen. Ngược lại, bệnh nhân số 5 phát hiện giảm BCHTT đã nghĩ ngay tới nguyên nhân di truyền và xác định được gen đột biến. Một nguyên nhân khác quan nữa cũng ảnh hưởng không nhỏ đến việc chẩn đoán bệnh đó là dựa trên đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng đã nghĩ tới bệnh nhưng không đủ điều kiện để phân tích các gen tìm đột biến do vấn đề về kĩ thuật và kinh tế. Điều này cũng giải thích tại sao kết quả của chúng tôi khác biệt với nghiên cứu của Christine Bellanne - Chantelot và CS. Tác giả này nghiên cứu trên những bệnh nhân đã được phát hiện và theo dõi bệnh chặt chẽ tại Trung tâm quản lý giảm BCHTT của Pháp nên tìm thấy đột biến gen trung bình lúc 2,8 tháng, đối với đột biến gen *ELANE* là dưới 2 tuổi. Thậm chí hầu hết các bệnh nhân (18/19) đều được phát hiện đột biến trước 18 tháng [34]. Một nghiên cứu khác ở Paris của tác giả Naim Bejjani và CS cũng cho thấy: tuổi chẩn đoán bệnh trung bình là 0,67 tuổi. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng chỉ ra giảm BCHTT bẩm sinh có thể chẩn đoán ở mọi lứa tuổi nhưng nhiều hơn ở lứa tuổi dưới 3 tháng hoặc trên 1 tuổi [117]. Đây cũng là khó khăn lớn cho các bác sĩ Nhi khoa Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi hy vọng qua đề tài này sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng Nhi khoa có kinh nghiệm hơn về bệnh từ đó định hướng tương đối chính xác các gen đột biến giúp cho việc chẩn đoán sớm bệnh giảm BCHTT di truyền.

4.2.1.5. Về triệu chứng lâm sàng và cơ quan bị nhiễm trùng của các đợt vào viện trong thời gian nghiên cứu

Trong thời gian tiến hành nghiên cứu 1 năm tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và 6 tháng tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen thường xuyên phải vào viện để điều trị các

đợt nhiễm trùng. Từ kết quả của Bảng 3.27 cho thấy số đợt nhiễm trùng bệnh nhân mắc dao động từ 3 đến 7 đợt. Trong đó, bệnh nhân số 2 vào viện nhiều nhất 7 đợt/6 tháng. Các bệnh nhân khác trung bình từ 3 - 4 đợt/năm. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Tahmineh Salehi và CS là số đợt trung bình vào viện 3,1 lần/năm [152].

Triệu chứng lâm sàng của các đợt vào viện chủ yếu là sốt (100%). Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu của các tác giả khác [68], [105], [152]. Ngoài ra, các triệu chứng lâm sàng khác có thể gặp ho, đau bụng, nổi mụn trên da, sưng hạch góc hàm, loét vùng da đầu. Các triệu chứng này là biểu hiện của nhiễm trùng ở các cơ quan như: phổi, tai, da, miệng, tiêu hoá và nhiễm trùng máu (Bảng 3.28). Trong đó, có bệnh nhân mắc nhiễm trùng ở nhiều cơ quan khác nhau như tai, da, mô mềm, miệng, tiêu hoá (bệnh nhân số 3), có bệnh nhân thường xuyên bị loét miệng (bệnh nhân số 2, 3) hoặc bị viêm phổi tái diễn (bệnh nhân số 1) hay chỉ loét da vùng đầu (bệnh nhân số 5). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới [34], [39], [68], [107], [108], [114], [176]. Nghiên cứu giảm BCHTT do đột biến gen *ELANE* ở các chị em gái trong cùng một gia đình ở Hàn Quốc Hye - Kyung Cho và CS thấy rằng các trẻ vào viện vì sốt, sưng hạch cổ, viêm phổi và thường xuyên bị loét miệng [68]. Trong một số trường hợp đột biến gen *ELANE* khác, bệnh nhân còn bị viêm dạ dày mạn tính, viêm lợi, viêm màng ngoài tim. Nghiên cứu về mức độ phổ biến của các nhiễm trùng hay gặp ở những bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen *ELANE*, Vahagn Makaryan và CS thấy rằng loét miệng là triệu chứng hay gặp nhất chiếm tới 80% sau đó đến viêm phổi (49%), áp xe (19%), nhiễm khuẩn (17%), viêm mô tế bào (12%), viêm phúc mạc (3%) [164]. Đối với giảm BCHTT do đột biến gen *HAX1*, bệnh nhân có thể bị nhiễm trùng ở nhiều cơ quan khác nhau. Các bệnh nhân trong báo cáo của Cidgem Aydogmus và CS thường xuyên bị viêm lợi, viêm dạ dày, áp xe da và mô mềm [39]. Ngoài những triệu

chúng kể trên bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen *HAX1* còn có biểu hiện sốt cao, ỉa chảy, loét miệng và nhiễm nấm [105]. Một số trường hợp khác có thể viêm da mủ, sưng hạch cổ [114]. Nghiên cứu của Tahmineh Saleshi và CS ở trên những bệnh nhân giảm nặng BCHTT do đột biến gen *ELANE*, *HAX1* cũng cho kết quả tương tự [152]. Sở dĩ có tình trạng nhiễm trùng tái diễn như vậy là do ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen, BCHTT luôn giảm ở mức độ nặng và rất nặng, hàng rào bảo vệ cơ thể bị suy giảm. Từ đó, tạo điều kiện cho nhiễm trùng. Tuy nhiên, khi bệnh nhân mắc nhiễm trùng có thể gây giảm BCHTT do giảm sinh dẫn đến vòng xoắn bệnh lý. Vì vậy, ở những bệnh nhân này thường nhiễm trùng nặng và kéo dài trên 2 tuần.

4.2.2. Về các xét nghiệm thông thường

4.2.2.1. Về sự thay đổi của một số chỉ số bạch cầu trong các đợt nhiễm trùng trước và sau khi phát hiện bệnh

- Trước khi phát hiện bệnh

+ **Bạch cầu hạt trung tính:** Từ kết quả của Bảng 3.29 (bệnh nhân số 1); Bảng 3.30 (bệnh nhân số 2); Bảng 3.31 (bệnh nhân số 3); Bảng 3.32 (bệnh nhân số 5) cho thấy giá trị của BCHTT của các bệnh nhân trước khi phát hiện bệnh. Trước khi đến với chúng tôi, bệnh nhân số 4 đã đi khám bệnh vì nhiều lần nhiễm trùng nhưng không có thông tin về tình trạng giảm BCHTT nên không có dữ liệu của bệnh nhân này. Trước khi phát hiện bệnh, trẻ đã nhiều lần có giảm BCHTT nhưng vẫn bị bỏ qua. Điều này có thể là do ở nước ta các bệnh nhiễm trùng chiếm tỷ lệ phổ biến nên bệnh nhân bị chẩn đoán nhầm và bỏ sót chẩn đoán. Với 4 bệnh nhân trong đó có 3 bệnh nhân do đột biến gen *ELANE* (số 1, 2, 3) và 1 bệnh nhân đột biến gen *HAX1* (số 5), trước khi phát hiện bệnh trẻ có BCHTT giảm ở nhiều mức độ khác nhau trong đó có nhiều đợt giảm ở mức độ nặng và rất nặng. Ở bệnh nhân số 1 (Bảng 3.29) BCHTT có lúc giảm rất nặng (0,01G/l), khi bệnh nhân được dùng kích bạch cầu lúc 48

tháng, BCHTT tăng lên 5,34G/l nhưng sau đó lại giảm xuống 0,09G/l rồi 0,02G/l. Bệnh nhân này đã từng được chẩn đoán là giảm BCHTT tự miễn lúc 41 tháng, sau đó dùng Solumedrol nhưng tình trạng giảm BCHTT không cải thiện (BCHTT giảm từ 1,6G/l xuống 0,21G/l). Cũng tương tự như vậy, bệnh nhân số 2 luôn có tình trạng giảm BCHTT (sơ sinh: 0,26G/l; 3 tháng: 0,32G/l; 7 tháng: 0,02G/l) (Bảng 3.30). Bạch cầu hạt trung tính của trẻ chỉ tăng lên khi được dùng thuốc kích bạch cầu. Ở bệnh nhân số 3, BCHTT thấp nhất 0,04G/l (Bảng 3.31). Bệnh nhân số 5 BCHTT còn giảm ở mức độ nặng hơn 0,002G/l. Như vậy, ở cả 4 bệnh nhân điểm đặc trưng nhất là tình trạng giảm nặng BCHTT kéo dài trên 3 tháng. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác [104], [105]. Trong nghiên cứu của Mamishi và CS, trước khi được dùng G-CSF BCHTT ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen đều ở mức dưới 0,5G/l [105]. Tuy nhiên, ở các bệnh nhân nghiên cứu BCHTT đôi khi lại tăng; rất khó để lý giải chính xác về điều này nhưng sự ngoại lệ này có thể là do hầu hết các bệnh nhân đều phát hiện giảm BCHTT khi có biểu hiện sốt hoặc nhiễm trùng. Vì vậy BCHTT có thể tăng do tình trạng nhiễm trùng tại thời điểm lấy máu xét nghiệm đã kích thích cơ thể sản xuất bạch cầu. Hơn nữa, biểu hiện của bệnh không chỉ đơn thuần do đột biến gen mà còn các yếu tố khác nữa chẳng hạn như tương tác gen, dịch tễ, môi trường ở từng thời điểm cụ thể.

+ **Các dòng tế bào bạch cầu khác:** Chúng tôi cũng theo dõi sự thay đổi của một số chỉ số bạch cầu khác (tổng số bạch cầu, bạch cầu mono, bạch cầu lympho) theo tuổi ở các bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen. Kết quả được thể hiện trong các Bảng 3.29 (bệnh nhân số 1), Bảng 3.30 (bệnh nhân số 2), Bảng 3.31 (bệnh nhân số 3), Bảng 3.32 (bệnh nhân số 5). Từ kết quả này cho thấy, các dòng tế bào bạch cầu khác thay đổi tùy theo lứa tuổi của bệnh nhân nhưng vẫn ở trong giới hạn bình thường ở 3 bệnh nhân đầu tiên. Ở bệnh nhân số 5 có những thời điểm bệnh nhân này kèm theo giảm số lượng bạch

cầu cũng như bạch cầu lympho và mono. Điều này có thể lý giải là do bệnh nhân được làm xét nghiệm máu thời điểm bị nhiễm trùng nặng gây suy tuỷ tạm thời làm giảm tất cả các dòng tế bào máu. Tuy nhiên cũng cần phân biệt với các bệnh lý như bạch cầu cấp, suy tuỷ hay rối loạn sinh tuỷ. Vì vậy, ở tất cả các bệnh nhân giảm BCHTT, trước khi nghĩ đến giảm BCHTT di truyền do đột biến gen, chúng tôi đều làm xét nghiệm tuỷ đồ để chẩn đoán phân biệt với bạch cầu cấp hay suy tuỷ, rối loạn sinh tuỷ. Nghiên cứu của tác giả Naim Bejjani và CS đã chỉ ra rằng chỉ số bạch cầu mono $< 1,5G/l$, hemoglobin $< 90g/l$, tiểu cầu $< 150G/l$ có thể là gợi ý trong chẩn đoán giảm BCHTT bẩm sinh [117]. Nghiên cứu của tác giả Ruo - Lan Gong và CS thì thấy số lượng bạch cầu mono ở các bệnh nhân giảm BCHTT bẩm sinh là $1,6G/l$ [133]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong những lần xét nghiệm máu trước khi phát hiện bệnh, chỉ một số lần số lượng bạch cầu mono $< 1,5G/l$. Hơn nữa, các tác giả trên cũng đề cập tới việc chưa có sự giải thích thoả đáng cho gợi ý này mà cần dựa vào tiền sử bản thân và gia đình, các đợt nhiễm trùng nặng để nghĩ tới giảm BCHTT bẩm sinh [117].

- Sau khi phát hiện bệnh

+ **Bạch cầu hạt trung tính:** Các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen đều vào viện với tình trạng nhiễm trùng kèm theo giảm nặng thậm chí rất nặng bạch cầu hạt trung tính (Bảng 3.33; Bảng 3.34; Bảng 3.35; Bảng 3.36; Bảng 3.37). Bạch cầu hạt trung tính giảm thấp nhất là $0,02G/l$ (Bảng 3.34; Bảng 3.35; Bảng 3.36). Kèm theo đó là tình trạng nhiễm trùng ở các cơ quan khác nhau: hô hấp, da và mô mềm, nhiễm khuẩn huyết.... Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các báo cáo trước đó của một số tác giả khác [34], [117], [171]. Trong đó, tác giả Christine Bellane - Chantelot và CS nghiên cứu trên những bệnh nhân giảm BCHTT bẩm sinh do đột biến gen cho thấy giá trị trung bình của bạch cầu hạt trung tính cũng giảm ở mức độ rất nặng ($0,13G/l$) [34]. Tuy nhiên, từ kết quả của các hình trên cũng cho thấy có

những thời điểm BCHTT trở về bình thường. Kết quả này là do bệnh nhân đã được dùng G-CSF để kích bạch cầu. Ghép tủy là phương pháp điều trị triệt để nhất đối với những bệnh nhân này. Tuy nhiên, vì ghép tủy cần rất nhiều thời gian để chuẩn bị. Do đó, trong thời gian này điều trị bằng G-CSF là phương án tối ưu. Các nghiên cứu trước đó đã chứng minh vai trò của G-CSF trong điều trị bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen [171]. Song song với quá trình điều trị nhiễm trùng, các bệnh nhân được dùng thêm G-CSF với liều 5microgam/kg/24h với mục tiêu đưa bạch cầu hạt trung tính lên mức trên 1G/l. Từ đó làm giảm thời gian điều trị tại bệnh viện.

+ **Các dòng tế bào bạch cầu khác:** Trong các lần vào viện, đa số các trường hợp chỉ số bạch cầu bình thường. Một số đợt tổng số bạch cầu giảm do bệnh nhân vào viện với tình trạng nhiễm trùng nặng nhưng sau đó lại trở về bình thường (Bảng 3.33; Bảng 3.34; Bảng 3.35; Bảng 3.36; Bảng 3.37). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về bạch cầu lympho và mono của các bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen tương tự như tác giả Naim Bejjani và CS. Theo các tác giả trên, bạch cầu lympho trung bình là 5,81G/l nhưng có tới trên 60% (52/82 bệnh nhân) số lượng bạch cầu này >1,5G/l, bạch cầu mono trung bình là 1,17G/l nhưng cũng có trên 60% (32/52 bệnh nhân) số lượng bạch cầu này > 1,5G/l [117]. Việc theo dõi sự thay đổi của số lượng các loại bạch cầu trong máu ngoại vi của các bệnh nhân này cũng rất quan trọng bởi lẽ các trẻ này thường xuyên được điều trị bằng G-CSF. Khi dùng thuốc kích bạch cầu kéo dài có nguy cơ bệnh nhân mắc bạch cầu cấp hoặc rối loạn sinh tủy [85]. Tuy nhiên, cho đến hiện nay các bệnh nhân của chúng tôi đều đang được quản lý tốt và chưa có những biến chứng này.

4.2.2.2. Sự thay đổi về số lượng hồng cầu, nồng độ Hb và Hematocrit ở các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền

Từ kết quả của Bảng 3.38; 3.39; 3.40; 3.41; 3.42 cho thấy: Trong các đợt vào viện, các bệnh nhân này có thể kèm theo thiếu máu nhược sắc mức độ

trung bình và nhẹ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như tác giả Naim Bejjani và CS. Theo tác giả này có 12/20 trường hợp giảm BCHTT bẩm sinh có nồng độ Hb dưới 90g/l [117]. Tuy nhiên, giá trị này ít có ý nghĩa về mặt gợi ý chẩn đoán ở bệnh nhân. Sở dĩ các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen có biểu hiện thiếu máu có thể là do ở những trẻ này liên tục bị nhiễm trùng ở các mức độ khác nhau ảnh hưởng đến quá trình sản sinh các tế bào hồng cầu ở tủy xương. Đồng thời một số trẻ ăn kém dẫn đến việc như thiếu nguyên liệu để tạo máu.

4.2.3. Về kết quả phân tích gen

Trong số 5 bệnh nhân giảm BCHTT phát hiện đột biến gen của chúng tôi có 4 bệnh nhân đột biến gen *ELANE* (bệnh nhân số 1 đến số 4) và 1 bệnh nhân đột biến gen *HAXI* (bệnh nhân số 5). Hơn nữa, cả 4 bệnh nhân đột biến gen *ELANE* đều là dạng đột biến điểm kiểu thay thế một cặp nucleotid này bằng một cặp nucleotid khác (Bảng 3.43). Như vậy, số bệnh nhân đột biến gen *ELANE* chiếm tỷ lệ chủ yếu, sau đó đến gen *HAXI*. Các nghiên cứu trước đó đã chỉ ra rằng gen *ELANE* đột biến gây giảm BCHTT chiếm tỷ lệ 50 - 60%, sau đó đến các gen *HAXI* và các gen khác nữa [15], [86].

Cho đến hiện nay, trên thế giới đã phát hiện ra khoảng gần 20 gen khác nhau gây giảm bạch cầu hạt trung tính [15]. Tuy nhiên, đây là bệnh còn khá mới mẻ với các bác sĩ Nhi khoa Việt Nam. Hơn nữa, ở Việt Nam, điều kiện kinh tế, cơ sở vật chất, kỹ thuật phân tích gen còn nhiều hạn chế nên chúng tôi mới phát hiện được hai gen đột biến kể trên.

Do gen *ELANE* chiếm 50-60% số trường hợp nên khi nghi ngờ bệnh nhân giảm BCHTT do đột biến gen cần phân tích gen *ELANE* trước tiên. Mặt khác, ở các trường hợp đột biến gen *ELANE*, mỗi bệnh nhân lại có vị trí đột biến, kiểu đột biến khác nhau. Sự khác nhau về gen đột biến, vị trí đột biến, kiểu đột biến dẫn đến biểu hiện lâm sàng có sự khác nhau. Điều này thể hiện rõ về cơ quan bị nhiễm trùng, tần suất nhiễm trùng cũng như tiên lượng bệnh

nhân. Ngoài ra, biểu hiện của bệnh không chỉ đơn thuần do đột biến gen mà còn các yếu tố khác nữa chẳng hạn như tương tác gen, dịch tễ, môi trường ở từng thời điểm cụ thể. Do đó, bệnh cảnh lâm sàng của các bệnh nhân thường khác nhau.

Đối với bệnh nhân số 1: Đây là trường hợp giảm nặng BCHTT di truyền đầu tiên không chỉ trong nghiên cứu của chúng tôi mà cả ở Việt Nam được chẩn đoán xác định bằng phân tích gen. Bệnh nhân này chỉ được chẩn đoán khi đã 6 tuổi. Trước đó, bệnh nhân đã vào viện rất nhiều lần nhưng chỉ được chẩn đoán mắc các bệnh liên quan đến nhiễm trùng. Khi phát hiện giảm BCHTT, trẻ được chẩn đoán giảm BCHTT tự miễn nhưng điều trị không hiệu quả. Việc chẩn đoán phân biệt giữa giảm nặng BCHTT di truyền và tự miễn dịch (AIN) là rất quan trọng, đòi hỏi phải có thời gian cũng như cần theo dõi kỹ các dấu hiệu lâm sàng [153]. Thời điểm đó, để chẩn đoán xác định, chúng tôi quyết định phân tích gen *ELANE* trước vì tần suất đột biến gen này chiếm tới trên 50% - 60% các trường hợp giảm nặng BCHTT di truyền [15].

Trên toàn thế giới có khoảng 100 bài báo về đột biến gen *ELANE*. Gen *ELANE* mã hoá protein neutrophil elastase - một protein có trong các hạt đầu tiên của quá trình bạch cầu hạt trung tính trưởng thành. Neutrophil elastase có liên quan chặt chẽ với azurocidin và proteinase 3 - các protein được mã hoá bởi các gen liền kề với gen mã hoá neutrophil elastase trên nhiễm sắc thể số 19. Cả ba enzymes này có liên quan chặt chẽ với cathepsin G nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể số 14. Các hạt của bạch cầu hạt trung tính được hình thành trong quá trình chuyển từ tiền tuỷ bào thành tuỷ bào có chứa các protein quan trọng như (myeloperoxidase, cathepsin G, elastase, protein 3) cần thiết cho hoạt động chống lại vi khuẩn. Do đó, đột biến trên gen *ELANE* làm thay đổi cấu trúc neutrophil elastase có thể làm kích hoạt quá trình chết theo chu trình của các bạch cầu hạt trung tính đang phát triển. Từ đó làm giảm số lượng bạch cầu hạt trung tính trong máu ngoại vi.

Khi phân tích gen này, tại exon 3, chúng tôi phát hiện một đột biến điểm tại vị trí R81P. Tại vị trí này G được thay bằng C. Do đó, acid amin Arginine được thay thế bằng Proline. Đây là một dạng đột biến đã từng được chứng minh gây ra giảm nặng bạch cầu hạt trung tính [103].

Đối với bệnh nhân số 2: Chúng tôi phát hiện đột biến dị hợp tử trên gen *ELANE*. Ở vị trí exon 3, tại vị trí nucleotid 301, G được thay thế bằng A. Do đó, tại vị trí 101, acid amin Valine được thay thế bằng Methionine. Điều này gây giảm nặng bạch cầu hạt trung tính. Gen *ELANE* có 5 exon, đột biến ở các vị trí khác nhau trên các exon khác nhau có thể gây nên giảm nặng BCHTT theo chu kỳ, mỗi chu kỳ kéo dài 3 tuần và giảm nặng BCHTT di truyền. Bệnh nhân này cũng phát hiện đột biến điểm trên exon 3 giống bệnh nhân số 1 nhưng khác ở vị trí đột biến. Đây là bệnh nhân thứ 2 chúng tôi phát hiện giảm BCHTT di truyền do đột biến gen. Bệnh nhân này được phát hiện lúc 7 tháng tuổi. Sở dĩ bệnh nhân này được phát hiện sớm là vì bệnh nhân vào viện với biểu hiện nhiễm trùng nặng (viêm hoại tử cẳng chân dẫn đến nhiễm khuẩn huyết rồi sốc nhiễm khuẩn) cùng với tình trạng giảm rất nặng bạch cầu hạt trung tính. Đồng thời, từ kinh nghiệm của ca bệnh đầu tiên, chúng tôi tiến hành khai thác kỹ tiền sử của bệnh nhân phát hiện trẻ có giảm BCHTT từ lúc sơ sinh nhưng được chẩn đoán là rối loạn sinh tủy mà không được điều trị. Trẻ cũng bị nhiễm trùng từ rất sớm và có một trong các dấu hiệu cảnh báo của bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Do đó, chúng tôi đã tiến hành lấy máu và làm xét nghiệm cho bệnh nhân.

Đối với bệnh nhân số 3: Giống như hai bệnh nhân trên, bệnh nhân số 3 cũng giảm nặng BCHTT do đột biến gen *ELANE*. Tuy nhiên, ở bệnh nhân này, đây là đột biến dị hợp tử xuất hiện ở exon 4 của gen *ELANE*. Tại vị trí nucleotide số 401, A được thay thế bằng C. Do đó, acid amin Glutamine được thay thế bằng Proline. Sự thay thế 1 cặp acid amin này bằng một cặp acid amin khác gây nên sự thay đổi cấu trúc gen *ELANE*, ảnh hưởng đến quá trình

trưởng thành, biệt hoá của bạch cầu hạt trung tính. Từ đó, dẫn đến tình trạng nhiễm trùng từ sớm. Bệnh nhân này cũng mắc nhiễm trùng từ rất sớm (2 tháng) và được phát hiện bệnh lúc 16 tháng (Bảng 3.26). Tuy nhiên, khác với bệnh nhân số 2, bệnh nhân này không có biểu hiện nhiễm trùng nặng mà thường xuyên gặp phải vấn đề về răng miệng. Sở dĩ có sự khác biệt như vậy có thể là do bệnh nhân này đột biến gen trội trên nhiễm sắc thể thường và vị trí điểm đột biến khác nhau. Nghiên cứu của tác giả Ying Ye và CS cũng đã chỉ ra mối liên quan giữa các đột biến của gen *ELANE* với các bệnh nha chu ở các bệnh nhân giảm nặng BCHTT bẩm sinh [172]. Theo đó có rất nhiều trẻ ở các độ tuổi khác nhau, do đột biến gen *ELANE* gây nên giảm BCHTT kèm theo các bệnh lý răng miệng.

Đối với bệnh nhân số 4: Cho đến nay đã phát hiện được khoảng 200 đột biến gen *ELANE* khác nhau gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Đột biến có thể gặp ở tất cả các exon tuy nhiên hay gặp nhất là các đột biến gen ở exon 3 và 4 [85]. Tương tự kết quả trên, trong nghiên cứu của chúng tôi, đây là bệnh nhân thứ 3 phát hiện đột biến dị hợp tử trên gen *ELANE* ở exon 3 giống như bệnh nhân số 1 và số 2. Ở bệnh nhân này, trên exon 3, tại vị trí 308, G được thay thế bằng T. Do đó, ở vị trí 103, acid amin Arginine được thay thế bằng Leucine. Bệnh nhân này biểu hiện nhiễm trùng sớm nhất so với tất cả các bệnh nhân đột biến gen mà chúng tôi phát hiện. Trẻ mắc nhiễm trùng vùng cùng cụt từ lúc 1 ngày tuổi dẫn đến nhiễm trùng huyết phải điều trị trong 4 tuần (Bảng 3.24). Tuy nhiên, tại thời điểm đó, trẻ cũng không được quan tâm một cách kĩ càng về vấn đề giảm bạch cầu hạt trung tính. Có thể trẻ đã có biểu hiện của tình trạng giảm bạch cầu hạt trung tính nhưng lại được cho rằng đó là hậu quả của bệnh lý nhiễm trùng. Do đó, đến khi mắc nhiễm trùng lúc 16 tháng tuổi, gia đình trẻ mới biết con mình bị giảm bạch cầu hạt trung tính.

Như vậy, đặc trưng của giảm BCHTT do đột biến gen *ELANE* là nhiễm trùng sớm, nhiễm trùng nặng, tái diễn nhiều lần. Tuy nhiên, tùy theo từng đột

biến mà thời gian biểu hiện bệnh, cơ quan bị nhiễm trùng là khác nhau. Do đó, trước bệnh nhân có biểu hiện nhiễm trùng sớm, nhiễm trùng nặng, tái diễn kèm theo giảm nặng BCHTT cần nghĩ tới nguyên nhân do đột biến gen *ELANE* để có thái độ chẩn đoán đúng và điều trị kịp thời.

Đối với bệnh nhân số 5: Gen *HAXI* là gen có vai trò quan trọng trong quá trình sản xuất protein HS - 1 - một protein có liên quan với protein X1 (*HAX -1*). *HAX-1* protein được tìm thấy chủ yếu trong ty thể - trung tâm của quá trình sản sinh năng lượng trong các tế bào. Protein này giúp điều hoà quá trình chết theo chu trình của các tế bào bạch cầu hạt trung tính. Khi gen *HAXI* đột biến sẽ tạo ra các protein *HAXI* không có chức năng vì vậy các tế bào BCHTT sẽ chết sớm hơn dẫn đến giảm số lượng BCHTT trong máu ngoại vi. Số lượng BCHTT giảm nặng làm bệnh nhân thường xuyên bị nhiều đợt nhiễm trùng nặng, tái diễn ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất cũng như chất lượng cuộc sống.

Ở bệnh nhân này, chậm phát triển tinh thần, vận động là một triệu chứng quan trọng giúp chúng tôi quyết định phân tích gen *HAXI* sau khi không tìm thấy đột biến trên gen *ELANE*. Một đột biến đồng hợp tử mới (đột biến điểm loại thêm một nucleotid dẫn đến dịch khung mã di truyền) đã được tìm thấy ở exon thứ 3 của gen *HAXI* (c.423_424insG, p.Gly143fs). Đây là một đột biến rất nặng vì gây biến đổi hoàn toàn cấu trúc của phân tử protein. Cho đến hiện nay, chỉ có một vài báo cáo về đột biến gen *HAXI* gây giảm nặng BCHTT bẩm sinh và hầu hết các báo cáo này đến từ vùng Trung Đông [39].

Về cấu trúc, *HAXI* có hai dạng đồng phân: đồng phân liên quan đến bạch cầu hạt trung tính và đồng phân liên quan đến hệ thần kinh [39], [85]. Do đó, các đột biến của *HAXI* không chỉ gây giảm nặng bạch cầu hạt trung tính mà còn liên quan tới các dị tật về thần kinh. Vì vậy, ở các bệnh nhân đột biến gen *HAXI* ngoài biểu hiện giảm BCHTT còn có thể gặp các bất thường về thần kinh như: chậm phát triển tinh thần, vận động hay động kinh. Đột biến

gen *HAXI* ở exon 3 được tìm thấy trên bệnh nhân của chúng tôi ảnh hưởng tới cả hai đồng phân này nên trẻ vừa có giảm nặng BCHTT vừa có biểu hiện chậm phát triển tinh thần, vận động: hai tuổi chưa biết nói, chưa biết đi, bảy tuổi chỉ nói được câu ngắn và biết chỉ những vật mình thích. Những nghiên cứu trước đó đã phát hiện ra các đột biến gen *HAXI* khác nhau gây giảm bạch cầu hạt trung tính [35], [104], [105], [114], [176]. Tuy nhiên, đột biến phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi là một đột biến mới lần đầu tiên phát hiện ở Việt Nam cũng như lần đầu tiên được công bố trên thế giới.

Như vậy, qua nghiên cứu 05 trường hợp giảm BCHTT kể trên cho thấy: Các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen thường có biểu hiện giảm nặng BCHTT mạn tính kèm nhiễm trùng nặng, tái diễn ở các cơ quan khác nhau. Trong đó, các gen *ELANE* vẫn chiếm tỷ lệ chủ yếu. Điều này đã được đề cập trong các tài liệu trên thế giới [15], [86]. Tuy nhiên, tùy theo gen đột biến có thể kèm theo một số đặc điểm lâm sàng đặc trưng riêng biệt. Từ đó, giúp các bác sĩ lâm sàng có thể định hướng chẩn đoán bệnh, phân tích các gen nghi ngờ giúp tiết kiệm thời gian và tiền bạc. Gen *ELANE* thường không có triệu chứng đặc trưng. Tuy nhiên, một số ít các trường hợp có biểu hiện loãng xương. Trẻ mang đột biến gen *HAXI* có biểu hiện về thần kinh. Những trẻ mang gen đột biến *SBDS* trong hội chứng Shwachman - Diamond có biểu hiện thiếu hụt enzyme tụy ngoại tiết, bệnh cơ tim phì đại, rối loạn tâm thần và mắc các bệnh về gan. Trong khi đó, những trẻ giảm BCHTT di truyền do đột biến gen *G6PC3* thường kèm theo các dị tật ở tim, dị dạng hệ thận tiết niệu, bất thường ở da [85]. Hiện nay, đã phát hiện được gần 20 gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ phát hiện được các bệnh nhân đột biến gen *ELANE* và *HAXI*. Điều này do đây là bệnh hiếm và mới được triển khai ở Việt Nam nên kiến thức về bệnh còn hạn chế. Mặt khác, kỹ thuật phân tích gen chưa được triển khai rộng rãi, nhiều mẫu bệnh phẩm phải gửi ra nước ngoài với giá thành của xét nghiệm

cao. Đây cũng là mặt hạn chế của đề tài. Ngoài ra, nghiên cứu của Manuela Germeshausen và CS còn đề cập tới một khía cạnh mới về hai gen đột biến gây giảm BCHTT [103].

Khi nhận được kết quả phân tích gen, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu phả hệ gia đình của các bệnh nhân trên (Sơ đồ 3.1). Ở 3 bệnh nhân (số 1, số 3, số 4) có các thành viên trong gia đình hoàn toàn khoẻ mạnh. Ở bệnh nhân số 5 có hai người anh chị bị chết vì viêm phổi và viêm não. Đây cũng là một trong các dấu hiệu cảnh báo ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, chưa tìm được đột biến gen trên bố mẹ trẻ. Ở bệnh nhân số 2, trước khi sinh ra trẻ, mẹ trẻ đã từng bị sảy thai và thai chết lưu. Chúng tôi đã nghi ngờ đột biến gen có tính di truyền ở gia đình này. Tuy nhiên, khi xét nghiệm gen của hai bố mẹ trẻ đều bình thường, không phát hiện gen đột biến. Trong lần mang thai kế tiếp, chúng tôi đã tiến hành chọc ối, làm sàng lọc trước sinh để tư vấn di truyền cho gia đình bệnh nhân. Thật may mắn, em trai của bệnh nhân này hoàn toàn khoẻ mạnh. Như vậy, trong năm bệnh nhân đột biến gen của chúng tôi đều là đột biến mới, chưa phát hiện có tính di truyền từ gia đình. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, giảm BCHTT do đột biến gen có tính chất di truyền [15], [35], [68]. Do đó, đối với các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền, việc nghiên cứu phả hệ là việc rất cần thiết.

Như vậy, việc phát hiện ra 05 bệnh nhân đột biến gen *ELANE* và *HAX1* của đề tài đầu tiên về giảm BCHTT di truyền đầu tiên ở Việt Nam này mới chỉ là khởi đầu. Từ đề tài nghiên cứu của mình, chúng tôi hy vọng sẽ mở ra các nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này trong tương lai. Trong đó, chúng tôi hy vọng sẽ triển khai sơ đồ, chẩn đoán, sàng lọc, quản lý bệnh nhân tới các bệnh viện vệ tinh khác. Đồng thời phối hợp với trung tâm phân tích gen trong nước để tất cả các bệnh nhân nghi ngờ đều được chẩn đoán sớm, tránh bỏ sót, giúp các trẻ được điều trị tốt hơn góp phần vào việc nâng cao chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân này.

KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhi ngoài giai đoạn sơ sinh được điều trị nội trú tại Bệnh viện trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi trung ương

Qua nghiên cứu 1846 bệnh nhi đủ tiêu chuẩn giảm BCHTT tại 2 bệnh viện Nhi lớn cho thấy: Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt trung tính nói chung là 2,25%. Tuy nhiên, tỷ lệ này tại bệnh viện Nhi Trung Ương (4,15%) cao hơn Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng (0,9%). Độ tuổi giảm BCHTT chủ yếu ở trẻ trên 1 tuổi (61,8%). Về giới thì trẻ nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1.

Phân loại theo mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính trong nghiên cứu này cho thấy bệnh nhi giảm BCHTT chủ yếu ở mức độ vừa (49,1%) và nhẹ (33,7%); tỷ lệ mức độ nặng và rất nặng chiếm tương ứng 11,8% và 5,4%. Theo thời gian thì 92,7% trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính cấp tính và nguyên nhân do mắc phải chiếm 92,4%, đặc biệt chủ yếu sau các bệnh lý nhiễm trùng (85,6%), vi khuẩn Gram âm và virus cúm là tác nhân phân lập được nhiều nhất ở bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính.

Nghiên cứu đã phát hiện được 5 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền do đột biến gen.

2. Đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm thông thường và đột biến gen của các trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Đặc điểm lâm sàng nổi bật cả các bệnh nhi mắc giảm BCHTT di truyền do đột biến gen là xuất hiện tình trạng nhiễm trùng sớm từ giai đoạn sơ sinh, diễn biến thường nặng và tái diễn nhiều đợt. Các triệu chứng lâm sàng chủ yếu khi vào khi viện là sốt (100%), cơ quan tổn thương hay gặp là viêm phổi, viêm tai, viêm loét miệng lợi, viêm da, apxe da, mô mềm. 100% số trường hợp đều có dấu hiệu cảnh báo của bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Các xét nghiệm thông thường: phân tích kết quả công thức máu của 5/5 ca bệnh giảm BCHTT di truyền đều thấy số lượng bạch cầu hạt trung tính giảm

mạn tính với mức độ nặng ($\leq 0,5\text{G/l}$) thậm chí rất nặng ($\leq 0,2\text{G/l}$), trong khi đó số lượng các dòng bạch cầu khác ít thay đổi.

Kết quả phân tích gen của 5 bệnh nhi giảm BCHTT nặng cho thấy 4/5 bệnh nhân có đột biến điểm trên gen *ELANE*, chỉ có một bệnh nhân đột biến gen *HAX1* kiểu dịch khung. Đây cũng là đột biến mới, lần đầu tiên được công bố trên thế giới.

KIẾN NGHỊ

Các bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng sớm sau sinh, nhiễm trùng tái diễn, mức độ nhiễm trùng nặng kèm theo giảm nặng số lượng bạch cầu hạt trung tính dai dẳng cần được chuyển đến khám chuyên khoa huyết học, miễn dịch để được xét nghiệm sàng lọc cần thiết giúp chẩn đoán sớm và kịp thời các bệnh lý giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

STT

TÊN BÀI BÁO

- 1 Trần Thị Thắm, Vũ Văn Quang, Lê Thị Minh Hương, Phan Hữu Phúc, Nguyễn Thanh Bình, Taizo Wada (2017), "Nhân một trường hợp giảm nặng bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen *ELANE 2* tại Bệnh viện Nhi Trung Ương", *Tạp chí Nhi khoa*, 10(2), tr.64 - 68.
- 2 Tham Thi Tran, Quang Van Vu, Taizo Wada, Akihiro Yachie, Huong Le Thi Minh and Sang Ngoc Nguyen (2018), "Novel HAX1 gene mutation in a Vietnamese boy with severe congenital neutropenia", *Hindawi, Case reports in Pediatrics*, Volume 2018.
- 3 Trần Thị Thắm, Vũ Văn Quang Lê Thị Minh Hương (2019), "Thực trạng giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Nhi Trung Ương từ tháng 1 đến tháng 6 năm 2018", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 482, tr.337 - 342.
- 4 Trần Thị Thắm, Vũ Văn Quang, Lê Thị Minh Hương (2019), "Thực trạng giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2017", *Tạp chí y học Việt Nam*, 484, tr 683 - 688

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

- [1] Nghiêm Thị Minh Châu, Nguyễn Hoàng Thanh (2015), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt", *Tạp chí y - dược học quân sự* số 8, tr. 104 - 110.
- [2] Trần Bảo Châu (2012), "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của một số bệnh máu có giảm bạch cầu trung tính tại khoa Huyết học truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2011 - 03/2012", *Khoá luận tốt nghiệp bác sĩ đa khoa*.
- [3] Ngô Ngọc Đức (2015), "Khảo sát tình trạng giảm số lượng bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng", *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú*.
- [4] Phạm Thị Minh Đức (2011), *Sinh lý học*, NXB Y học, tr. 116 - 123.
- [5] Trần Việt Hà (2001), "Nghiên cứu tình trạng nhiễm trùng do vi khuẩn ở những bệnh nhân mắc bệnh về cơ quan tạo máu có giảm bạch cầu trung tính tại viện Huyết học truyền máu", *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện*.
- [6] Nguyễn Công Khanh (2008), *Huyết học lâm sàng nhi khoa*, Giảm bạch cầu trung tính, NXB Y học, tr. 215-226.
- [7] Nguyễn Công Khanh, Nguyễn Hoàng Nam (2013), *Tiếp cận chẩn đoán và điều trị Nhi khoa*, Giảm bạch cầu hạt trung tính, NXB Y học Hà Nội, tr. 313-318.
- [8] Nguyễn Công Khanh, Nguyễn Hoàng Nam (2016), *Sách giáo khoa Nhi khoa*, Giảm bạch cầu, NXB Y học, tr. 1024 - 1031.
- [9] Bùi Văn Viên, Lê Thị Phụng (2006), "Đặc điểm giảm bạch cầu đa nhân trung tính và nhiễm trùng trong hoá trị liệu tấn công bệnh Loxemi cấp dòng lympho", *Tạp chí nghiên cứu khoa học*, 42(3), tr. 1-5.

TIẾNG ANH

- [10] Abul K. Abbas et al (2015), "Cellular and molecular immunology", *Saunders Elsevier*, 57 - 60.
- [11] Akhil Maheshwari (2014), "Neutropenia in the newborn", *Curr Opin Hematol*, 21(1), 43 - 49.
- [12] Alexandropoulos O, Kossiva L, Haliotis F et al (2013), "Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow - up", *Eur J Pediatr*, 172(6), 811 - 819.
- [13] Alexandropoulos O, Kossiva L et al (2015), "The epidemiology, clinical course and outcome of febrile cytopenia in children", *Acta Pediatr*, 104(3), 112 - 118.
- [14] Alister C. Ward, David C. Dale (2009), "Genetic and molecular diagnosis of severe congenital neutropenia", *Curr Opin Hematol*, 16(1), 9 - 13.
- [15] Amos Etzioni, Hans D.Ochs (2014), "Primary immunodeficiency disorders: A historic and scientific perspective", *Academic Press*, 111-127.
- [16] Amy F. Gill, Muhammad H. Ahsan et al (2012), "Hematologic abnormalities associated with Simian Immunodeficiency virus (SIV) infection mimic those in HIV infection", *J Med Primatol*, 41(3), 214 - 224.
- [17] Andersen CL , D. Tesfa et al (2016), "Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study", *Journal of Internal Medicine*, 566 - 575.
- [18] Angelino G et al (2014), "Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: Analysis of 104 cases", *Pediatric Allergy and Immunology* 25, 283 - 289.
- [19] Anirban Das, Amita Trehan, Deepak Bansal (2018), "Risk factors for microbiologically - documented infections, mortality and prolonged

hospital stay in children with febrile neutropenia", *Indian Pediatrics*, 55, 859 - 864.

- [20] Arnello L M, Quintana B JA, Barraza C P (2007), "Febrile neutropenia in children with cancer in a medical center of Santiago, Chile", *Rev Chilena Infectol*, 24(1), 27 - 32.
- [21] Ateta Manda, Michal P. Pruchniak et al (2014), "Neutrophil extracellular traps in physiology and pathology", *Central European Journal of Immunology*, 39(1), 116 - 121.
- [22] Attila Mócsai (2013), "Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond", *J Exp Med*, 210(7), 1283 - 1299.
- [23] Bar - Joseph G, Halberthal M, Sweed Y et al (1997), "Clostridium septicum infection in children with cyclic neutropenia", *J Pediatr*, 131(2), 317 - 319.
- [24] Bárbara Nery Porto, Renato Tetelbom Stein (2016), "Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Two much of a good things", *Frontiers in Immunology*, 7(311), 1 - 13.
- [25] Bernd Salzberger, Raleigh A. Bowden et al (1997), "Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome", *Blood*, 90(6), 2502 - 2508.
- [26] Bhowmik A, Banerjee P (2015), "Hematological manifestation in HIV infected children", *J Coll Physicians Surg Pak*, 25(2), 119 - 123.
- [27] Bilge Aldemir Kocabas, Adem Karbuz et al (2017), "Effects of respiratory viruses on febrile neutropenia attacks in children", *The Turkish Journal of Pediatric*, 59, 511 - 519.
- [28] Bradley N. Smith, Catherine Evans et al (2012), "Phenotypic heterogeneity and evidence of a founder effect associated with G6PC3

- mutations in patients with severe congenital neutropenia", *Br J Haematol*, 158(1), 146 - 149.
- [29] Brian R. Curtis (2017), "Non - chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges", *Hematology*, 187 - 193.
- [30] Brian R. Curtis (2014), "Drug - induced immune neutropenia/agranulocytosis", *Immunohematology*, 30(2), 95 - 101.
- [31] Carlos Rosales, Nicolas Demaurex et al (2016), "Neutrophils: Their role in innate and adaptive immunity", *Journal of immunology research*, 1 - 3.
- [32] Charline Lerol, Eric Balestre et al (2017), "Incidence of severe neutropenia in HIV - infected people starting antiretroviral therapy in West Africa", *Plos one*, 1 - 15.
- [33] Cho-Hao Lee, Jung-Chung Lin et al (2017), "Efficacy and safety of micafungin versus extensive azoles in the prevention and treatment of invasive fungal infections for neutropenia patients with hematological malignancies: A meta - analysis of randomized controlled trials", *Plos one*, 1 - 20.
- [34] Christine Bellanne - Chantelot, Severine Clauin et al (2004), "Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register", *Blood*, 103 (11), 4119 - 4125.
- [35] Christoph Klein (2009), "Molecular basis of congenital neutropenia", *Haematologica*, 94(10), 1333 - 1336.
- [36] Christoph Klein, Karl Welte (2010), "Genetic insights into congenital neutropenia", *Clinic Rev Allerg Immunol*, 38, 68 - 74.

- [37] Chuan Wan, Hsin-Hui Vu et al (2012), "Clinical manifestations and outcomes of pediatric chronic neutropenia", *Journal of the Formosan Medical Association*, 111, 220 - 227.
- [38] Chung BHY, GCF Chan et al (2004), "Chronic benign neutropenia among Chinese children", *Hong Kong Med J*, 10(4), 231 - 236.
- [39] Cidgem Aydogmus, Funda Cipe et al (2016), "HAX -1 deficiency: Characteristics of five cases including an asymptomatic patient", *Asian Pac J Allergy Immunol*, 34, 73 - 76.
- [40] Claire Desplantes, Marie Louise Fremond et al (2014), "Clinical spectrum and long - term follow - up of 14 cases with G6PC3 mutations from the French severe congenital neutropenia registry", *Orphanet Journal of Rare Disease*, 9(183), 1 - 15.
- [41] Cortes JA, Cuervo S et al (2013), "Febrile neutropenia in the tropics: a description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia", *Biomedica*, 33(1), 70 - 77.
- [42] Cornelia Zeidler, Manuela Germeshausen et al (2008), "Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-Receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia", *British Journal of Haematology*, 144, 459 - 467.
- [43] Cornelia Zeidler, Ulrike A. H. Grote et al (2014), "Outcome and management of pregnancies in severe chronic neutropenia patients by the European Branch of the severe chronic neutropenia international registry", *Hematologica*, 99(8), 1395 - 1402.
- [44] Cynthia Firnhaber, Laura Smeaton et al (2010), "Comparisons of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia at initiation of HIV antiretroviral therapy in Africa, Asia, and the Americas", *Int J Infect Dis*, 14(12), 1 - 9.

- [45] Darragh Duffy, Helene Perrin et al (2012), "Neutrophils transport antigen from dermis to the bone marrow, initiating a source of memory CD8+ T cells", *Immunity*, 37, 917 - 929.
- [46] David C. Dale, Tammy E. Cottle et al (2003), "Severe Chronic Neutropenia: Treatment and Follow - up of Patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry", *American Journal of Hematology*, 72, 82 - 93.
- [47] David C. Dale, David C. Link (2009), "The many causes of severe congenital neutropenia", *N Engl J Med*, 360(1), 3 - 5.
- [48] David C. Dale (2016), "How I diagnose and treat neutropenia", *Curr Opin Hematol*, 23(1), 1 - 4.
- [49] David C. Dale (2017), "How I manage children with neutropenia", *British Journal of Haematology*, 178, 351 - 363.
- [50] David C. Dale, Audrey Anna Bolyard (2017), "An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia", *Curr Opin Hematol*, 24(1), 46 - 53.
- [51] David O, Fruchtman et al (2018), "The infectious and noninfectious etiology, clinical picture and outcome of neutropenia in immunocompetent hospitalized children", *Pediatr Infect Dis J*, 37(6), 570 - 575.
- [52] Demissie DE, Kaplan SL, Romero JR et al (2013), "Altered neutrophil counts at diagnosis of invasive meningococcal infection in children", *Pediatr Infect Dis J*, 32(10), 1070 - 1072.
- [53] Deniz Yilmaz Karapinar, Nihal Karadas et al (2015), "Rare severe mycotic infectious in children receiving empirical caspofungin treatment for febrile neutropenia", *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 19(5), 549 - 552.

- [54] Elizabeth K. Naglak, Sandra G. Morrison, Richard P. Morrison (2017), "Neutrophils are central to antibody mediated protection against genital Chlamydia", *Infection and Immunity*, 85(10), 409 - 417.
- [55] Elyse Moritz, Angela M.M.I Norcia et al (2009), "Human neutrophil alloantigens systems", *An Acad Bras Cienc*, 81(3), 559 - 569.
- [56] Emily L. Mueller, Kelly J. Walkowich et al (2015), "Hospital discharges for fever and neutropenia in pediatric cancer patients: United States, 2009", *BMC Cancer*, 15(388), 1 - 8.
- [57] Felix Keil, George L. Daikos, Athanasios Skoutelis et al (2015), "Daptomycin for Gram - positive infections in patients with neutropenia: Clinical experience from a European Outcomes Registry", *Adv Ther*, 32, 715 - 726.
- [58] Franco Capsoni, Piercarlo Sarzi - Puttini, Alberto Zanella (2005), "Primary and secondary autoimmune neutropenia", *Arthritis Research and Therapy*, 7, 208 - 214.
- [59] Francesca Fioredda, Michalela Calvillo et al (2011), "Congenital and acquired neutropenia consensus Guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)", *Pediatr Blood Cancer*, 57, 10 - 17.
- [60] Freyer G, Scotte F et al (2016), "Clinical burden caused by hospitalization for febrile neutropenia in France in 2010 - 2011: An analysis of the PMSI database", *Bull Cancer*, 103(6), 552 - 560.
- [61] Gaudichon J, Cornet E et al (2015), "Fortuitously discovered neutropenia in children: diagnosis and follow - up", *Arch Pediatr*, 22(8), 822 - 829.

- [62] George Hajishengallis, Niki M. Moutsopoulos et al (2016), "Immune and regulatory function of neutrophils in inflammatory bone loss", *Semin Immunol*, 28(2), 146 - 158.
- [63] Gretchen S. Selders, Allison E. Fetz et al (2017), "An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host - biomaterial integration", *Regenerative Biomaterials*, 55 - 68.
- [64] Haozhe Qi, Shuofei Yang, Lan Zhang (2017), "Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis", *Frontiers in Immunology*, 8(928), 1 - 9.
- [65] Henric Lindqvist, Goran Carlsson et al (2015), "Neutropenia in childhood: a 5 - year experience at a tertiary center", *Eur J Pediatr*, 174, 801 - 807.
- [66] Hidayatullah G. Munshi (2000), "Severe neutropenia: a diagnostic approach", *West J Med*, 172, 248 - 252.
- [67] Husain EH et al (2012), "Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children", *Pediatr Infect Dis J*, 31(6), 575 - 577.
- [68] Hye - Kyung Cho, In Sang Jeon (2014), "Different Clinical Phenotypes in Familial Severe congenital neutropenia case with same mutation of the ELANE gene", *J Korean Med Sci*, 29, 452 - 455.
- [69] Hyo Sup Kim, Bo Kyoung Park et al (2017), "Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study", *BMC Infectious Diseases*, 17(500), 1 - 10.
- [70] Ines Vendrell, Ardindo R. Ferreira et al (2018), "Chemoradiotherapy completion and neutropenia risk in HIV patients with cervical cancer", *Medicine*, 1 - 6.

- [71] Ira J. Dunkel, Weiji Shi et al (2014), "Risk factors for severe neutropenia following intra - arterial chemotherapy for intra - ocular retinoblastoma", *Plos one*, 9(10), 1 - 5.
- [72] Ivo P. Touw, Renee Beekman (2013), "Severe congenital neutropenia and chronic neutrophilic leukemia: an intriguing molecular connection unveiled by oncogenic mutations in CSF3R", *Hematologica*, 98(10), 1490 - 1492.
- [73] Jaffar A. Altawfiq, Kareem Hinedi et al (2018), "Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten - year longitudinal study", *Journal of infection and Public Health*, 1 - 3.
- [74] James RM , SE Kinsey (2006), "The investigation and management of chronic neutropenia in children", *Arch Dis Child*, 91, 852 - 858.
- [75] Jean Donadieu et al (1994), "Acquired and constitutional neutropenia in children", *Arch Pediatr*, 1(10), 925 - 935.
- [76] Jean Donadieu, Odile Fenneteau et al (2011), "Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management", *Orphanet Journal of Rare Disease*, 6(26), 1 - 28.
- [77] Jean Donadieu, Beaupain B et al (2013), "Epidemiology of congenital neutropenia", *Hematol Oncol Clin North Am*, 27(1), 1 - 17.
- [78] Jennifer W. Leiding (2017), "Neutrophil evolution and their diseases in humans", *Frontiers in immunology*, 8(1009), 1 - 8.
- [79] Jinping Liu, Zhiqiang Pang et al (2017), "Advanced role of neutrophils in common respiratory diseases", *Journal of Immunology Research*, 1 - 21.
- [80] Johannes Schulte - Pelkum, Antonella Radice et al (2014), "Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies", *Journal of Immunology Research*, 1 - 7.
- [81] Jose Bordon, Stefano Aliberti et al (2013), "Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective

versus deleterious inflammatory response in pneumonia", *International Journal of Infectious Disease*, 17, 76 - 83.

- [82] Joyce CM Lam, Jie Yang Chai et al (2015), "Causative pathogens of febrile neutropaenia in children treated for acute lymphoblastic leukaemia", *Annals Academy of Medicine*, 44, 530 - 534.
- [83] Juan Huang, Yang Xiao et al (2016), "Neutrophils in type 1 diabetes", *Journal of Diabetes Investigation Open access*, 7, 652 - 663.
- [84] Juergen Bux, Georg Behrens et al (1998), "Diagnosis and Clinical Course of Autoimmune Neutropenia in Infancy: Analysis of 240 cases", *Blood*, 181 - 186.
- [85] Jullia Skokova, David C. Dale et al (2017), "Severe congenital neutropenias", *Nature*, 3(17032), 1 - 18.
- [86] Jun Xia, Audrey Anna Bolyard et al (2009), "Prevalence of mutations in *ELANE*, *GFL1*, *HAX1*, *SBDS*, *WAS* and *G6PC3* in patients with severe congenital neutropenia", *Br J Hematol*, 147(4), 535 - 542.
- [87] Karavanaki K, Polychronopoulou S et al (2006), "Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections", *Acta Paediatr*, 95(5), 565 - 572.
- [88] Karapinar TH, Y Oymak et al (2016), "Chronic neutropenia in childhood: Experience from a single center", *J Pediatr Hematol Oncol*, 38(1), 35 - 38.
- [89] Karapinar TH, Deniz Yilmaz et al (2017), "*HAX1* mutation positive children presenting with haemophagocytic lymphohistiocytosis", *British Journal of Haematology*, 177, 597 - 600.
- [90] Katarzyna Olszewska, Maria Mielnik-Blaszczak (2016), "An assessment of the number of cariogenic bacteria in the Saliva of children with chemotherapy - induced neutropenia", *Adv Clin Exp Med*, 25(1), 11 - 19.

- [91] Katherine W. LaVie, Scott W. Anderson et al (2016), "Neutropenia associated with long - term Ceftriaxone use", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(1), 264 - 269.
- [92] Kebudi R, Kizilcak H (2018), "Febrile neutropenia in children with cancer: Approach to diagnosis and treatment", *Curr Pediatr Rev*, 14(3), 204 - 209.
- [93] Kely Campos Navegantes et al (2017), "Immune modulation of some autoimmune disease: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity", *Journal of Translational Medicine*, 15(36), 1 - 21.
- [94] Krisztina Futosi, Szabina Fodor, Attila Mócsai (2013), "Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways", *International Immunopharmacology*, 17, 638 - 650.
- [95] Kumar V, Sharma A (2010), "Neutrophils: Cinderella of innate immune system", *International Immunopharmacology*, 10, 1325 - 1334.
- [96] Lai HP, PR Hsueh et al (2003), "Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan", *J Microbiol Immunol Infect*, 36(3), 197 - 202.
- [97] Lakshman R, A Finn (2001), "Neutrophil disorders and their management", *J Clin Pathol*, 54, 7 - 19.
- [98] Laurence A. Boxer (2006), "Severe congenital neutropenia: genetics and pathogenesis", *Transactions of the American clinical and climatological association*, 117, 13 - 31.
- [99] Laurence A. Boxer (2012), "How to approach neutropenia", *Hematology*, 174 - 182.
- [100] Lekshminarayanan A, Bhatt P et al (2018), "National trends in hospitalization for fever and neutropenia in children with cancer, 2007 - 2014", *J Pediatr*, 202, 231 - 237.

- [101] Lise J Estcourt, Simon J Stanworth et al (2016), "Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction", *Cochrane Database Syst Rev*, 4, 1 - 81. Mahmud S, Ghafoor T et al (2004), "Bacterial infections in paediatric patients with chemotherapy induced neutropenia", *J Pak Med Assoc*, 54(5), 237 - 243.
- [102] Mahmud S, Ghafoor T et al (2004), "Bacterial infections in paediatric patients with chemotherapy induced neutropenia", *J Pak Med Assoc*, 54(5), 237 - 243.
- [103] Manuela Germeshausen, Cornelia Zeidler et al (2010), "Digenic mutaton in severe congenital neutropenia", *Haematological*, 95(7), 1207 - 1210.
- [104] Manuela Germeshausen, Magda Grudzien et al (2008), "Novel *HAXI* mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform - dependent genotype - phenotype associations", *Blood*, 111(10), 4954 - 4957.
- [105] Mamishi S, Esfahani SA et al (2009), "Severe congenital neutropenia in siblings of consanguineous parents. The role of *HAXI* deficiency", *J Investig Allergol Clin Immunol*, 19(6), 500 - 503.
- [106] Manuela Germeshausen, Sabine Deerberg et al (2013), "The spectrum of *ELANE* mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia", *Human Mutation*, 34(6), 905 - 914.
- [107] Maria Kurnikova, Michael Maschan et al (2011), "Four novel *ELANE* mutations in patients with congenital neutropenia", *Pediatr Blood Cancer*, 57, 332 - 335.
- [108] Marina Lanciotti, Stefania Indaco et al (2010), "Novel *HAXI* gene mutations associated to neurodevelopment abnormalities in two Italian patients with severe congenital neutropenia", *Haematologica*, 95(1), 168 - 169.

- [109] Mario Venditi, Marco Falcone et al (2003), "Staphylococcus aureus bacteremia in patients with hematologic malignancies: a retrospective case - control study", *Infectious Disorders*, 88(8), 923 - 930.
- [110] Marshall S. Horwitz, Seth J. Corey et al (2013), "*ELANE* mutations in cyclic and severe congenital neutropenia - genetic and pathophysiology", *Hematol Oncol Clin North Am*, 27(1), 19 - 41.
- [111] Martina Soderman, Samuel Rhedin et al (2016), "Frequent respiratory viral infections in children with febrile neutropenia - A prospective follow - up study", *Plos one*, 1 - 13.
- [112] Melvin M. Freedma, Mary Ann Bonilla et al (2000), "Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy", *Blood*, 96(2), 429 - 436.
- [113] Michal Przemyslaw Pruchiniak et el (2016), "Neutrophil extracellular traps (Nets) impact upon autoimmune disorders", *Central European Journal of Immunology*, 40(2), 217 - 224.
- [114] Muhammad Faiyaz-Ul-Haque, Abdullah Al-Jefri et al (2010), "A novel HAX1 gene mutation in severe congenital neutropenia (SCN) associated with neurological manifestations", *Eur J Pediatr*, 169, 661 - 666.
- [115] Muhammad Matloob Alam, Farah Naz Quamar (2014), "Risk factors for complicated varicella infection in pediatric oncology patients at a tertiary health care facility in Pakistan", *J Infect Dev Ctries*, 8(2), 215 - 220.
- [116] Nagham Khanafer, Nicolas Sicot et al (2013), "Severe leukopenia in Staphylococcus aureus - necrotizing, community - acquired pneumonia: risk factors and impact on survival", *BMC Infectious Diseases*, 13(359), 1 - 9.
- [117] Naim Bejjani, Blandine Beaupain el al (2017), "How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical

examination? Proposal of score: A pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry", *Pediatric Blood and Cancer*, 1 - 6.

- [118] Nancy Berliner, Marshall Horwitz et al (2004), "Congenital and Acquired Neutropenia", *Hematology*, 63 - 79.
- [119] Pascual C, Trenchs V et al (2016), "Outcomes and infectious etiologies of febrile neutropenia in non - immunocompromised children who present in an emergency department", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 35(10), 1667 - 1672.
- [120] Paul M, Gaftor A - Gvili et al (2007), "The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988 - 2004", *Isr Med Assoc J*, 9(6), 424 - 429.
- [121] Peter E. Newburger, Talia N. Pindyck et al (2010), "Cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in patients with a shared *ELANE* mutation and paternal haplotype: Evidence for phenotype determination by modifying genes", *Pediatr Blood Cancer*, 55(2), 314 - 317.
- [122] Peter E. Newburger, David C. Dale (2014), "Evaluation and management of patients with isolated neutropenia", *Semin Hematol*, 50(3), 198 - 206.
- [123] Peter E. Newburger (2016), "Autoimmune and other acquired neutropenias", *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016(1), 38 - 42.
- [124] Peter C. Grayson, Christine Schauer et al (2016), "Neutrophils as invigorated target in Rheumatic diseases", *Arthritis Rheumatol*, 68(9), 2071 - 2082.
- [125] Piero Farruggia, Carlo Dufour (2015), "Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians", *Therapeutic Advances in Hematology*, 6(1), 15 - 24.
- [126] Piero Farrugia et al (2019), "Idiopathic neutropenia of infancy: Data

- from the Italian Neutropenia Registry", *Am J Hematol*, 94(2), 216 - 222.
- [127] Phillip R. Rosenberg, Blanche P. Alter et al (2008), "Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia", *British Journal Hematology*, 140(2), 210 - 213.
- [128] Phillipp Kruger, Mona Saffarzadeh et al (2015), "Neutrophil: Between host defence, immune modulation, and tissue injury", *Plos Pathogens*, 1 - 23.
- [129] Piqueras Arenas AL, Otero Reigada MC et al (2005), "Hospitalizations for varicella in the Hospital Infantil La Fe, Valencia, Spain, 2001 - 2004", *An Pediatr (Barc)*, 63(2), 120 - 124.
- [130] Prakas Kumar Mandal, Suman Kumar Maji et al (2015), "Micro - organisms associated with febrile neutropenia in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in Eastern India", *Indian J Hematol Blood Transfus*, 31(1), 46 - 50.
- [131] Quang Van Vu, Taizo Wada, Tham Thi Tran et al (2015), "Severe congenital neutropenia caused by the *ELANE* gene mutation in a Vietnamese boy with misdiagnosis of tuberculosis and autoimmune neutropenia: a case report", *BMC Hematology*, 15(2), 1 - 4.
- [132] Ramesh Y Bhat, Chaitanya P V Varma, Sonia Bhatt (2014), "An infant with chronic severe neutropenia", *BMJ Case Rep*, 1 - 3.
- [133] Ruo - Lan Gong, Jing Wu, Tong - Xin Chen (2018), "Clinical, laboratory, and molecular characteristics and remission status in children with severe congenital and non-congenital neutropenia", *Frontiers in Pediatrics*, 6(305), 1- 8.
- [134] Ricarda Cortes Vieyra, Carlos Rosales, Eileen Uribe Querol (2016), "Neutrophil functions in periodontal homeostasis", *Journal of Immunology Research*, 1 - 9.
- [135] Robert Sokolic (2013), "Neutropenia in primary immunodeficiency",

Curr Opin Hematol, 20(1), 55 - 65.

- [136] Robert S Phillips, Lillian Sung et al (2016), "Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis", *British Journal of Cancer*, 114, 623 - 630.
- [137] Roger D. Pechous (2017), "With friends like these: the complex role of neutrophils in the progression of severe pneumonia", *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(160), 1 - 11.
- [138] Rosangela Invernizzi (1994), "Acquired chronic neutropenia", *Hematologica*, 79, 4 - 6.
- [139] Rui Fang Lu, Huan Xin Meng (2012), "Severe periodontitis in a patient with cyclic neutropenia: a case report of long - term follow - up", *The Chinese Journal of Dental Research*, 15(2), 159 - 163.
- [140] Ruti Sella, Lena Flomenblit et al (2010), "Detection of anti - neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study", *Imaj*, 12, 91 - 96.
- [141] Sarthak Gupta, Mariana J. Kaplan (2016), "The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases", *Nat Rev Nephrol*, 12(7), 402 - 413.
- [142] Scott D. Kobayashi, Jovanka M. Voyich (2005), "Neutrophils in the innate immune response", *Arch Immunol Ther Exp*, 53, 505 - 507.
- [143] Seung Beom Han, E Young Bae et al (2013), "Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of viridans streptococcal bacteremia during febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies: a comparison between adults and children", *BMC Infectious Diseases*, 13 (273), 1 - 10.
- [144] Sheen JM, HC Kuo et al (2009), "Prolonged acquired neutropenia in children", *Pediatr Blood Cancer*, 53(7), 1284 - 1288.

- [145] Sheehan VA, A Weir, B Waters (2014), "Hepatitis C and neutropenia", *Curr Opin Hematol*, 21(1), 58 - 63.
- [146] Siddharth Banka, Elena Chervinsky, William G Newman et al (2011), "Further delineation of the phenotype of severe congenital neutropenia type 4 due to mutations in *G6PC3*", *European Journal of Human Genetics*, 19, 18 - 22.
- [147] Solomo Nittala, Girish C. Subbarao, Akhil Maheshwari (2012), "Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25(5), 100 - 103.
- [148] Sofia de Oliveira, Emily E. Rosowski, Anna Huttenlocher (2016), "Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse", *Nat Rev Immunol*, 16(6), 378 - 391.
- [149] Srdjan Denic, Saad Showqui et al (2009), "Prevalence, phenotype and inheritance of benign neutropenia in Arabs", *BMC Blood Disorders*, 9(3), 1 - 8.
- [150] Srdjan Denic, Hassib Narchi et al (2016), "Prevalence of neutropenia in children by nationality", *BMJ Hematology*, 16(15), 1 - 7.
- [151] Su Ru Lin, Chi-Jiunn Pan et al (2015), "Functional analysis of mutations in a severe congenital neutropenia syndrome caused by glucose - 6 - phosphatase β deficiency", *Mol Genet Metab*, 114(1), 41 - 45.
- [152] Tahmineh Salehi, Mohammad Reza Fazalollahi et al (2012), "Prevention and control of infections in patients with severe congenital neutropenia: A follow up study", *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 11(1), 51 - 56.
- [153] Taniuchi S, Masuda M et al (2002), "Differential diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: comparison with congenital neutropenia", *Acta Paediatric*, 91, 1179 - 1182.

- [154] Tantawy AA, Sallam TH et al (2013), "Pathogenesis and prognosis of neutropenia in infants and children admitted in a university children hospital in Egypt", *Pediatr Hematol Oncol*, 30(1), 51 - 59.
- [155] Tanya N. Mayadas, Xavier Cullere, Clifford A. Lowell (2014), "The multifaced functions of neutrophils", *Annu Rev Pathol*, 9, 181 - 218.
- [156] Thomas D Coates (2019), "Overview of neutropenia in children and adolescents", *Wolters Kluwer*, 1 - 38.
- [157] Tie - Shan Teng, Ai - Ling Ji et al (2017), "Neutrophils and immunity: from bactericidal action to being conquered", *Journal of Immunology Research*, 1 - 14.
- [158] Tim Niehues, Klaus Schwars et al (1996), "Severe combined immunodeficiency (SCID) associated neutropenia: a lesson from monozygotic twins", *Archives of Diseases in Childhood*, 74, 340 - 342.
- [159] Ting Liu, Fa-Ping Wang et al (2017), "Role of neutrophil extracellular traps in asthma and chronic obstructive pulmonary disease", *Chinese Medical Journal*, 130(6), 730 - 736.
- [160] Tiraje Celkan, Begum Sirin Koc (2015), "Approach to the patient with neutropenia in childhood", *Turl Pediatri Ars*, 50, 136 - 144.
- [161] Torres JP, V De la Maza et al (2016), "Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia: clinical outcome of infections caused by different respiratory viruses", *Pediatr Infect Dis J*, 35(9), 949 - 954.
- [162] Tun - Linn Thein, David C. Lye et al (2014), "Short report: Severe neutropenia in Dengue patients: prevalence and significance", *Am J Trop Med Hyg*, 90(6), 984 - 987.
- [163] Ueno K, Nomura Y et al (2011), "Potential role of autoantibody in severe neutropenia of a patient with Kawasaki syndrome", *Scandinavian Journal of Immunology*, 75, 120 - 126.

- [164] Vahagn Makaryan, Cornelia Zeidler et al (2015), "The diversity of mutations and clinical outcomes for *ELANE* - associated neutropenia", *Curr Opin Hematol*, 22(1), 3 - 11.
- [165] Vidal Delgado - Rizo, Marco A. Martinez - Guzman et al (2017), "Neutrophil Extracellular Traps and its implications in inflammation: an overview", *Frontiers in Immunology*, 8(81), 1 - 20.
- [166] Vivien WM Chuang, TY Wong, et al (2008), "Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005", *Hong Kong Med J*, 14(3), 170 - 177.
- [167] Wenjun Deng, Mingyi Zhao et al (2018), "Fanconi anemia in twins with neutropenia: A case report", *Oncology letters*, 16, 5325 - 5330.
- [168] Wittmann O, Rimon A et al (2018), "Outcomes of immunocompetent children presenting with fever and neutropenia", *J Emerg Med*, 54(2), 315 - 319.
- [169] Xin Shi, Matthew D Sims, Michel M Hanna et al (2014), "Neutrophil during HIV infection: Adverse consequences and remedies", *Int Rev Immunol*, 33(6), 511 - 536.
- [170] Yan - Ling Ge, Xiao-Wen Zhai et al (2017), "Measles outbreak in Pediatric Hematology and Oncology patients in Shanghai, 2015", *Chinese Medical Journal*, 130(11), 1320 - 1326.
- [171] Ye Jee Shim, Hee - Jin Kim et al (2011), "Novel *ELANE* gene mutation in a Korean girl with severe congenital neutropenia", *J Korean Med Sci*, 26, 1646 - 1649.
- [172] Ying Ye, Goran Carlsson et al (2011), "Mutations in the *ELANE* gene are associated with development of periodontitis in patients with severe congenital neutropenia", *J Clin Immunol*, 31, 936 - 945.
- [173] Yoon Jung Boo, Myung Hyun Nam et al (2015), "Cyclic neutropenia with a novel gene mutation presenting with a necrotizing soft tissue infection and severe sepsis: case report", *BMC Pediatrics*, 1 - 4.

- [174] Yoshiro Kobayashi (2015), "Neutrophil biology: an update", *Excli Journal*, 14, 220 - 227.
- [175] Young-Ho Lee, Ha-Baik Lee et al (2009), "Antibiotic - induced severe neutropenia with multidrug - dependent antineutrophil antibodies developed in a child with *Streptococcus pneumoniae* infection", *J Korean Med Sci*, 24, 975 - 978.
- [176] Zahra Alizadeh, Mohammad Reza Fazlollahi et al (2013), "Diffirent pattern of gene mutations in Iranian patients with severe congenital neutropenia (including 2 new mutations)", *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 12(1), 86 - 92.
- [177] Zhenquan Wang, Fengfeng Weng et al (2018), "Neutrophil after intravenous immunoglobulin therapy is associated with coronary artery lesions in children with Kawasaki disease: a case control study", *BMC Pediatrics*, 18(76), 1 - 9.

Số BA.....

Mã số NC:.....

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH:

1. Họ và tên:

2. Tuổi:(tháng), (năm)

3. Giới: ☐ Nam ☐ Nữ

4. Địa chỉ:

5. Lí do vào viện:

6. Ngày vào viện.....

7. Ngày ra viện.....

II. TIỀN SỬ:

1. Gia đình:

1.1. Mắc bệnh giảm bạch cầu hạt: ☐ Có ☐ Không

1.2. Mắc các bệnh tự miễn khác: ☐ Có ☐ Không

1.3. Chết đột tử: ☐ Có ☐ Không

2. Bản thân:

III. KHÁM BỆNH:

1. Toàn thân M: Chiều cao:

t⁰: Cân nặng:

HA:

2. Thực thể:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

IV. CẬN LÂM SÀNG:

1. Công thức máu

Chỉ số	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5	Lần 6
WBC						
NEU						
LYM						
MONO						
RBC						
Hb						
Hct						
PLT						

Các lần khác nếu có:

* Phân loại giảm bạch cầu đa nhân trung tính

- ☐ Cấp tính ☐ Mạn tính
- ☐ Tiên phát ☐ Thứ phát
- ☐ Nhẹ (1,5 – 1,0) ☐ Vừa (1,0 – 0,5) ☐ Nặng (≤ 0,5) ☐ Rất nặng (≤ 0,2)

* Bệnh gây nên giảm bạch cầu trung tính

- ☐ Trong các bệnh về máu (ghi rõ bệnh)
☐ Do dùng thuốc (ghi rõ thuốc gì)
☐ Trong các bệnh nhiễm trùng (ghi rõ vị trí cơ quan bị nhiễm trùng, nhiễm vi rút hay vi khuẩn)
☐ Trong các bệnh miễn dịch (ghi rõ bệnh).

4.2. Huyết đồ - Tuỷ đồ

.....

.....

.....

.....

4.3. Sinh hóa

.....
.....
.....
4.4. Các XN liên quan đến chẩn đoán hình ảnh: XQ, SA, CT, MRI
.....
.....
.....
.....

.....
4.5. Các xét nghiệm liên quan để tìm nguyên nhân nhiễm trùng: Cây các dịch của cơ thể, PCR
.....
.....

4.6. Xác định kháng thể kháng BC hạt trung tính (ghi rõ loại KT đã xác định được):.....

4.7. Kết quả phân tích gen để tìm đột biến:.....

V. CHẨN ĐOÁN

5.1. CHẨN ĐOÁN VÀO VIỆN:.....
.....

5.2. CHẨN ĐOÁN RA VIỆN:.....
.....

VI. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

.....