

GHÉP TẾ BÀO GỐC NỬA THUẬN HỢP Ở TRẺ SUY GIẢM MIỄN DỊCH TIỀN PHÁT THỂ TRẦM TRỌNG PHỐI HỢP

Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê^{1,✉}, Nguyễn Thanh Bình^{1,2}, Nguyễn Thị Phương Mai¹,
Bùi Ngọc Lan¹, Lê Thị Minh Hương¹, Lương Thị Liên¹,
Mai Thành Công², Nguyễn Thị Diệu Thúy²

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Suy giảm miễn dịch tiên phát thể phối hợp trầm trọng (SCID) là bệnh lý di truyền trong đó chức năng của tế bào lympho T, lympho B giảm hoặc mất hoàn toàn, do đó hệ miễn dịch bị suy giảm và trẻ dễ mắc các bệnh lý nhiễm trùng. Nếu không điều trị, trẻ sẽ tử vong ngay trong năm đầu đời. Phương pháp điều trị hiện nay là ghép tế bào gốc tạo máu từ người cho phù hợp HLA, phải được tiến hành sớm nhất có thể. Tuy nhiên việc tìm được người cho phù hợp rất khó khăn và cần thời gian. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi SCID T - B - NK+ ghép tế bào gốc nửa thuận hợp HLA với bộ kit CD3/CD45RA depletion. Thời gian mọc mảnh ghép là 14 ngày. Các biến chứng gặp sau ghép là nhiễm khuẩn, hội chứng ghép, CMV tái hoạt động, mảnh ghép chống vật chủ. Xét nghiệm chimerism cho thấy mảnh ghép mọc hoàn toàn (100%). Hiện tại, sau ghép 2 năm sức khỏe bệnh nhân ổn định, không cần truyền immunoglobulin tĩnh mạch và không có biến chứng mảnh ghép chống vật chủ mạn. **Từ khóa:** Suy giảm miễn dịch tiên phát, ghép tế bào gốc, nửa thuận hợp HLA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh suy giảm miễn dịch thể phối hợp trầm trọng (SCID - Severe Combine Immunodeficiency) là một nhóm các đột biến di truyền gây ra những biến đổi khác nhau trong sự phát triển, trưởng thành và biệt hóa của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch. Khác với bệnh không có gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X (XLA - X - linked agammaglobulin), trong SCID cả tế bào lympho B (tham gia đáp ứng miễn dịch dịch thể), lympho T (vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch tế bào và là nhạc trưởng cho dàn hòa âm miễn dịch) và cả tế bào diệt tự nhiên (tham gia đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu) đều bị ảnh hưởng. Vì vậy, toàn bộ hệ miễn dịch của trẻ suy yếu. Trẻ không những dễ mắc bệnh do các vi khuẩn mà còn nhạy cảm

với các virus, nấm, kí sinh trùng và cả các vi khuẩn cơ hội - là những vi khuẩn rất ít gây bệnh trên người bình thường như *Pneumocystis Jiroveci*. Những bệnh nhân này nếu không có sự chăm sóc y tế đặc biệt sẽ nhanh chóng bị nhiễm khuẩn ngay trong một vài tháng đầu đời và tử vong trong năm đầu tiên.¹

Tỷ lệ mắc của SCID khoảng 1:50 000 trẻ đẻ sống, và gặp nhiều hơn ở trẻ trai.² Trong đó, suy giảm miễn dịch (SGMD) phối hợp trầm trọng liên kết nhiễm sắc thể giới tính X (X - linked SCID) là thể thường gặp nhất, chiếm khoảng 50% số bệnh nhân mắc SCID. Đặc điểm lâm sàng nổi bật của trẻ SCID là trẻ mắc các bệnh nhiễm trùng nặng, tái diễn và thường do các vi sinh vật hiếm gặp. Những đợt nhiễm trùng đầu tiên của trẻ có thể đã rất nặng nề. Một số trẻ tử vong ngay trong đợt nhiễm trùng đầu tiên do đồng nhiễm nhiều loại vi sinh vật khác nhau và gần như không đáp ứng với điều trị thông thường. Nhiều gia đình liên tiếp mất 2, 3 con

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê,

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: quynhle_nguyen@yahoo.com

Ngày nhận: 11/03/2020

Ngày được chấp nhận: 10/07/2020

vì nhiễm trùng nặng trong vài tháng sau sinh.³

Ghép tế bào gốc tạo máu là biện pháp điều trị duy nhất cho bệnh SCID. Ca ghép tế bào gốc đầu tiên cho bệnh nhân SCID được thực hiện năm 1968. Sau nhiều thập kỷ, tỷ lệ thành công của các ca ghép tế bào gốc ngày càng tăng lên. Tuy nhiên, kết quả ghép còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như chẩn đoán bệnh sớm, chăm sóc trước và sau ghép tốt, người cho phù hợp kháng nguyên bạch cầu người (HLA - Human Leukocyte Antigen) và các phác đồ điều kiện hóa ít độc hại.^{4,5} Trong đó, việc tìm được người cho phù hợp HLA đóng vai trò rất quan trọng trong các cuộc ghép nói chung và cho bệnh nhân SCID nói riêng. Tại Việt Nam hiện nay chưa có sẵn ngân hàng tủy xương để tìm người cho tế bào gốc, mặt khác ngân hàng máu cuống rốn còn trong giai đoạn mới thành lập và chưa có nhiều mẫu tế bào, việc tìm được người cho phù hợp HLA với trẻ SCID từ các nguồn này rất khó khăn. Việc liên kết với các ngân hàng tủy và tế bào máu cuống rốn trên thế giới để tìm tế bào gốc phù hợp là không khả thi, do sự khác biệt về chủng tộc, gen và chi phí vận chuyển đắt đỏ. Hơn nữa, bệnh nhân SCID đòi hỏi phải ghép tế bào gốc cấp cứu và không thể chờ đợi thời gian dài tìm nguồn tế bào gốc phù hợp. Do đó, việc áp dụng ghép tế bào gốc tạo máu nửa thuận hợp có ý nghĩa lớn đối với cho bệnh nhân SCID và góp phần cứu sống bệnh nhân SCID.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi được chẩn đoán SCID và đã được ghép tế bào gốc nửa thuận hợp tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

1. Chẩn đoán suy giảm miễn dịch bẩm sinh thể trầm trọng phối hợp

Trẻ gái 5 tháng tuổi (ngày sinh 06/10/2017), vào viện ngày 09/03/2018 với lý do viêm phổi nặng. Khám lâm sàng thấy trẻ có tình trạng suy

dinh dưỡng nặng ($< - 3SD$), nắm miệng kèm một ổ loét sâu trong vòm miệng, ăn kém. Tại thời điểm vào viện trẻ có tình trạng khó thở vừa, nhịp thở 55 lần/phút, rút lõm lồng ngực, phổi nhiều ran ẩm 2 bên, SpO_2 93 - 95% không oxy. Gan to 2 cm dưới bờ sườn, lách không sờ thấy. Không có dấu hiệu thần kinh khu trú. Khai thác tiền sử trẻ có nhiều đợt viêm phổi, tiêu chảy kéo dài từ lúc 2 tháng tuổi, đã điều trị nhiều đợt kháng sinh. Trẻ đã tiêm phòng lao nhưng không có sẹo lao. Tiền sử gia đình: trẻ là con thứ 4, có 1 chị gái mất lúc 4 tháng tuổi với chẩn đoán suy hô hấp - viêm phổi nặng.

Xét nghiệm máu: bạch cầu lympho 710 tế bào/mm³, bạch cầu lympho T (CD3+: 0) giảm nặng, lympho B giảm (CD19+: 4 tế bào/mm³), tế bào NK bình thường (CD56+: 418 tế bào/mm³). Nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA trong huyết tương lần lượt là 0,31 g/L; 0 g/L; 0,03 g/L, thấp hơn nhiều so với giá trị bình thường. X - quang ngực: hình ảnh viêm phổi nặng, bóng tuyến ức nhỏ. Cây máu có tụ cầu trắng không tan huyết và PCR (polymerase chain reaction) dịch tỵ hầu có Bocavirus.

Dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán suy giảm miễn dịch bẩm sinh thể trầm trọng phối hợp của hội đồng SGMD châu Âu ESID (European Society for Immuno - deficiencies) và hội đồng SGMD Mỹ PAGID (Pan - American Group for Immunodeficiency) gồm những tiêu chuẩn sau: Bệnh nhân nam hoặc nữ dưới 2 tuổi có số lượng tế bào lympho T $\leq 20\%$ so với trẻ cùng lứa tuổi, số lượng tuyệt đối của tế bào lympho trong máu ngoại vi dưới 2,5G/L (tương đương 2500/mm³) và có thể tìm thấy một trong các đột biến sau: Đột biến tìm thấy trên cytokin common gamma chain (gama c); Đột biến trên JAK3, Đột biến trên RAG1 hoặc RAG2; Đột biến trên IL - 7R α ; Hoạt động của ADA dưới 2% của mẫu chứng hoặc đột biến trên cả hai gen của ADA.³

Bệnh nhân được chẩn đoán suy giảm miễn

dịch tiên phát thể trầm trọng phối hợp T - B - NK+. Xét nghiệm gen tìm thấy đột biến dị hợp tử kép trên gen RAG2. Đột biến thứ nhất là đột biến trên nucleotide 368, G chuyển thành C làm thay đổi axit amin ở vị trí 123, Arginine thành Proline. Đây là đột biến di truyền từ bố. Đột biến thứ hai là đột biến trên nucleotide 104, G thành T làm thay đổi axit amin ở vị trí Glycine thành Valine. Đột biến này được di truyền từ mẹ.

2. Quy trình điều trị ghép tế bào gốc tạo máu

Phương pháp điều trị duy nhất đối với bệnh nhân này là ghép tế bào gốc từ người cho phù hợp. Tuy nhiên kết quả xét nghiệm HLA giữa bệnh nhân và các thành viên trong gia đình không tìm được người cho phù hợp HLA hoàn toàn 8/8 (bảng 1). Do đó bệnh nhân chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu theo phương pháp

nửa thuận hợp, nghĩa là người cho và bệnh nhân chỉ phù hợp một nửa về HLA (4/8 hoặc 5/10). Trong trường hợp này, bố bệnh nhân phù hợp HLA 4/8 và được chọn làm người cho tế bào gốc. Bệnh nhân được thông qua hội đồng khoa học về ghép tế bào gốc và hội đồng y đức của bệnh viện Nhi Trung ương. Gia đình bệnh nhân được giải thích cụ thể về tình trạng bệnh, phương pháp điều trị của bệnh nhân và đồng ý ký giấy cam kết điều trị. Bệnh nhân được cách ly tại phòng có màng lọc HEPA filter. Trước ghép tế bào gốc tạo máu, bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh phổ rộng, điều trị dự phòng thuốc chống nấm, thuốc điều trị virus CMV, cotrimoxazol/trimethoprim dự phòng nhiễm Pneumocystic jiroveci, thuốc chống lao và truyền globulin miễn dịch (IVIG). Phác đồ điều kiện hóa Busulfan/ATG/Fludarabin.

Bảng 1. Hòa hợp HLA giữa bệnh nhân thứ 2 và người cho

	Giới Tuổi	HLA Class 1				HLA Class 2			
		HLA A		HLA B		HLA C		HLA DR	
		Allele 1	Allele 2	Allele 1	Allele 2	Allele 1	Allele 2	Allele 1	Allele 2
Bệnh nhân	Nữ (2017)	02	33	44	46	01	07	01	09
Người cho (bố đẻ)	Nam (1985)	02	33	44	38	07	07	01	08

Trong 4 ngày trước ghép tế bào gốc, người cho được dùng thuốc kích bạch cầu với liều 10mcg/kg/ngày. Sau 4 ngày, số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi người cho đạt $45,86 \times 10^9/L$, trong đó tổng tế bào đơn nhân MNC là $16,1 \times 10^9/L$. Số lượng tế bào gốc tạo máu C34+ là $98,58 \times 10^3/L$.

Ghép tế bào gốc tạo máu được tiến hành khi trẻ 6,5 tháng tuổi. Quá trình thu hoạch tế bào gốc trong 1 ngày và được tiến hành cùng ngày với ngày ghép tế bào gốc tạo máu. Tế bào gốc từ máu ngoại vi của người cho được thu thập bằng máy COM.TEC Fresenius Kabi, bộ KIT P1YA, 25 chu kỳ. Khối tế bào gốc máu ngoại vi gạn tách được đạt 260 ml, số lượng bạch cầu $209,44 \times 10^9/L$, số lượng tế bào đơn nhân $55,2 \times 10^9/L$, số lượng tế bào gốc CD34+ $1058,26 \times 10^3/L$.

Để xử lý tế bào gốc từ người cho, chúng tôi lựa chọn phương pháp loại bỏ tế bào lympho T (T cell Depletion) bao gồm 2 bộ KIT CD3 depletion và CD45RA depletion. Đây là phương pháp chỉ nhằm

loại bỏ tế bào lympho T chưa hoạt hoá (và giữ lại các tế bào gốc tạo máu, tế bào lympho T nhớ). Sản phẩm tế bào gốc máu ngoại vi sau thu thập được chia làm 2 phần. Phần 1 (9/10 thể tích khối tế bào gốc) dùng cho xử lý với bộ KIT CD3 depletion, 1/10 thể tích còn lại dùng cho xử lý với bộ KIT CD45RA depletion.

Sau khi loại bỏ tế bào lympho T bằng bộ KIT CD3 depletion, sản phẩm tế bào gốc thu được có thể tích 50 ml, số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ $182,6 \times 10^6$ tế bào, số lượng tế bào lympho T còn lại $17,1 \times 10^4$ tế bào, không bị nhiễm khuẩn.

Sau khi loại bỏ tế bào lympho T chưa hoạt hoá bằng bộ KIT CD45RA depletion, sản phẩm tế bào gốc thu được có thể tích 30 ml, số lượng tế bào lympho T nhớ CD45RO đạt $221,4 \times 10^2$ tế bào, không bị nhiễm khuẩn.

Chúng tôi đã dùng 25 ml khối sản phẩm CD3 depletion và 0,6 ml khối sản phẩm CD45RA depletion. Liều ghép cho bệnh nhân như sau:

- 25 ml khối sản phẩm CD3 depletion
 $CD34 = 20,28 \times 10^6$ cell/kg
 $CD3 = 1,9 \times 10^4$ cell/kg
- 0,6 ml khối sản phẩm CD45RA depletion
 $CD45RO = 1 \times 10^2$ cell/kg

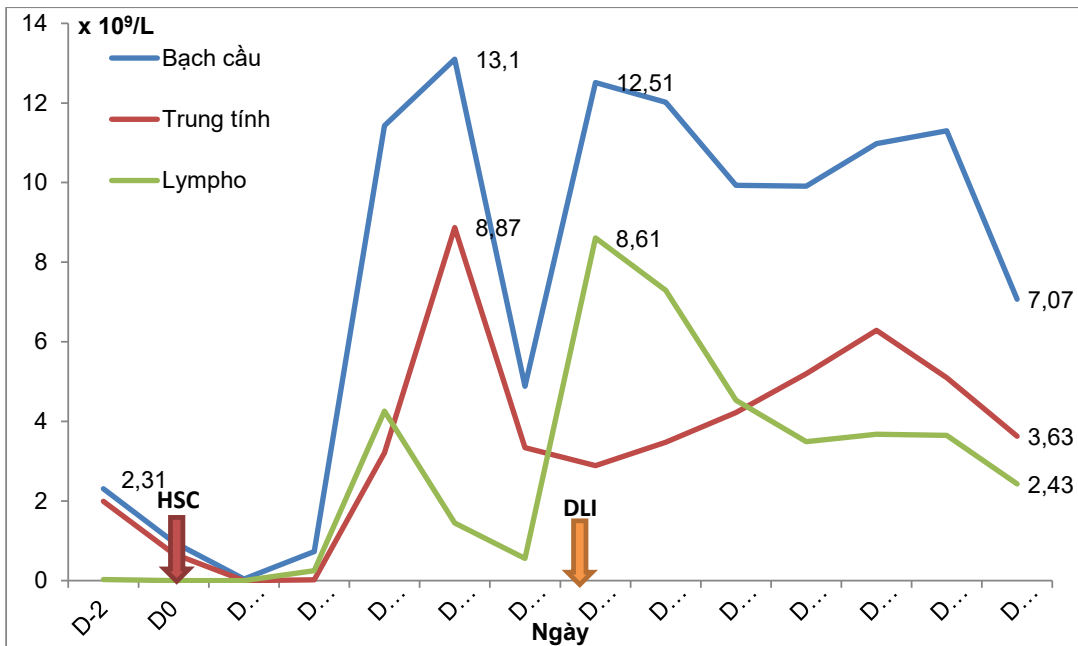
Quá trình truyền tế bào gốc tạo máu không có tai biến gì.

Phác đồ dự phòng mảnh ghép chống vật chủ (GVHD - Graft versus Host disease) sử dụng thuốc cyclosporin liều 2,4 mg/kg/ngày đường tĩnh mạch, duy trì nồng độ cyclosporin trong huyết thanh từ 100 - 150 ng/mL. Bệnh nhân tiếp tục được dùng thuốc kháng sinh,

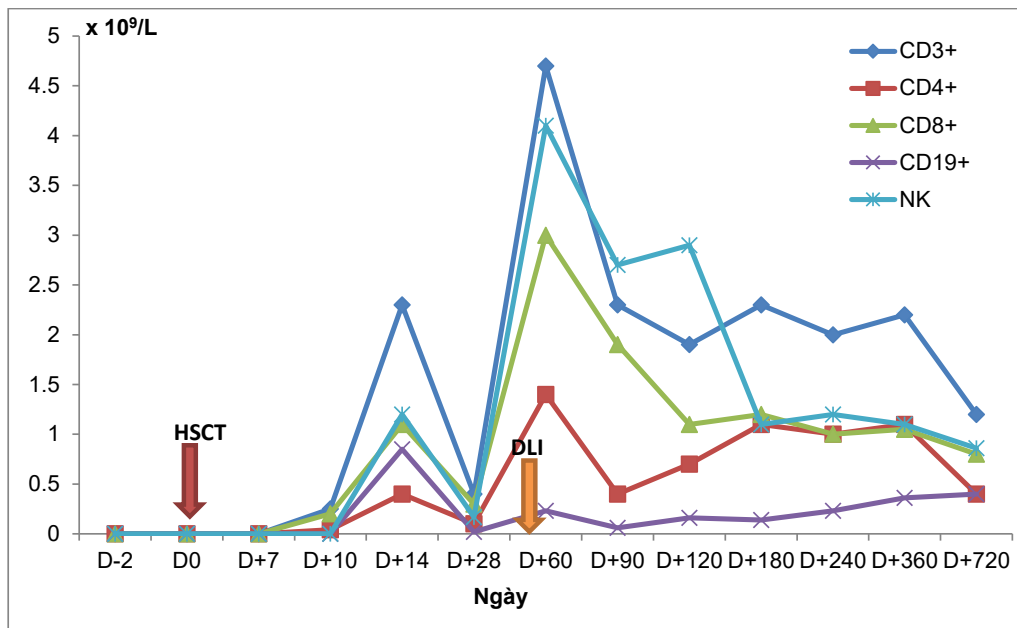
chống virus, chống nấm, thuốc dự phòng lao, dự phòng nhiễm *Pneumocystis jiroveci* và truyền IVIG sau ghép. Bạch cầu bắt đầu mọc từ ngày D+11 sau ghép không cần sử dụng thuốc kích bạch cầu G - CSF, bạch cầu hạt tăng dần từ ngày thứ D+10 và mọc ngày thứ D+13 sau ghép. Bạch cầu lympho cũng tăng nhanh từ ngày thứ 10 sau ghép, đạt trên 2G/l ngày thứ D+13 và duy trì ổn định ở mức 2 G/l trong các ngày sau (biểu đồ 1 và 2). Hồng cầu tăng dần và mọc mảnh ghép vào ngày D+25 (biểu đồ 3). Tiểu cầu mọc chậm nhất và đạt số lượng ổn định 40 ngày sau ghép tế bào gốc (biểu đồ 4).

Xét nghiệm chimerism đánh giá mọc mảnh ghép đạt 100% vào ngày D+18. Các xét nghiệm tiếp theo vào ngày D+30 và D+90 thấy chimerism đạt 100% thể hiện mảnh ghép mọc hoàn toàn và ổn định.

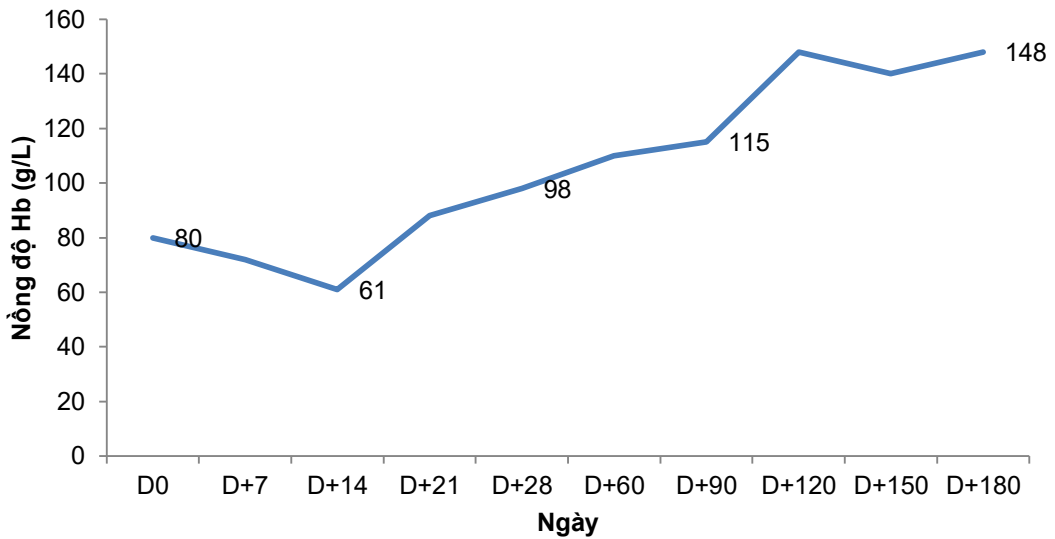
Sau ghép ngày thứ D+10, các chỉ số GOT, GPT, bilirubin tăng dần, chức năng đông máu giảm, lâm sàng bệnh nhân xuất hiện gan to, phù, vàng da nhẹ, tiểu ít. Các chỉ số về chức năng thận vẫn ổn định. Bệnh nhân đã được hội chẩn và thống nhất chẩn đoán: hội chứng ghép (Engraftment syndrome), chỉ định sử dụng corticosteroid đường toàn thân liều 1 mg/kg/ngày, tiếp tục sử dụng cyclosporin, duy trì nồng độ cyclosporin trong máu ở ngưỡng 150 ng/mL. Sau 3 ngày điều trị tình hình của bệnh nhân ổn định, men gan giảm dần, bilirubin giảm dần, gan đỡ to. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị corticosteroid giảm liều dần và dừng corticosteroid. 40 ngày sau ghép tế bào gốc, bệnh nhân được xuất viện.



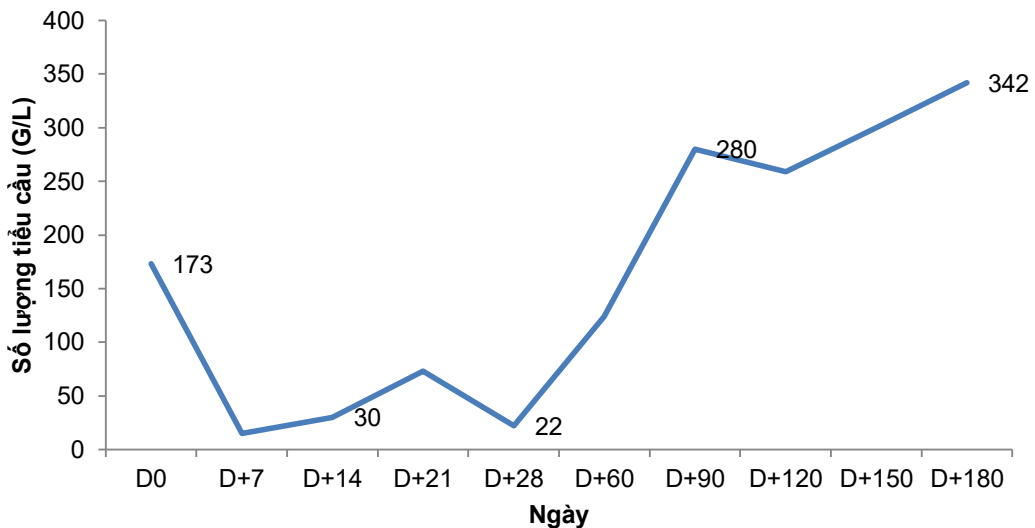
Biểu đồ 1. Quá trình mọc bạch cầu sau ghép tế bào gốc tạo máu



Biểu đồ 2. Quá trình mọc các thành phần bạch cầu sau ghép tế bào gốc tạo máu



Biểu đồ 3. Quá trình mọc hồng cầu sau ghép tế bào gốc tạo máu



Biểu đồ 4. Quá trình mọc tiểu cầu sau ghép tế bào gốc tạo máu

3. Chẩn đoán và điều trị biến chứng sau ghép

50 ngày sau ghép tế bào gốc, bệnh nhân xuất hiện ban ngoài da dạng dát, sẩn từ mặt lan xuống toàn thân, kèm theo ngứa nhiều, tiêu chảy phân lỏng ở mức độ trung bình. Các xét nghiệm cho thấy chức năng gan, thận bình thường, sinh thiết da có hình ảnh GVHD độ 2. Nhóm nghiên cứu quyết định sử dụng corticosteroid đường toàn thân liều 1mg/kg/ngày, corticosteroid tại chỗ và chăm sóc dưỡng ẩm da cho bệnh nhân. Sau 5 ngày ban ngoài da biến mất và bệnh nhân ổn định. Cùng với biến chứng GVHD, bệnh nhân có đợt tái hoạt động lại virus CMV và EBV. Nồng độ EBV tăng dần từ ngày D+20 và đạt nồng độ cao nhất 23600 cp/mL vào ngày D+46 sau đó giảm dần và trở lại âm tính. Nồng độ virus CMV tăng dần từ ngày D+41, đạt nồng độ cao nhất 387000 cp/mL vào ngày D+56.

Nhóm nghiên cứu điều trị thuốc ganciclovir liều 10 mg/kg/ngày và truyền tế bào lympho của người cho với liều $0,5 \times 10^6$ /kg người nhận (DLI - donor lymphocyte infusion) để diệt virus CMV. Sau 3 tuần điều trị, nồng độ CMV âm tính.

Sau 6 tháng sau ghép, tình trạng bệnh nhân ổn định, lên cân tốt, không có biểu hiện nhiễm trùng, không có các biểu hiện biến chứng sớm của ghép tế bào gốc. Số lượng tế bào lympho ổn định và bắt đầu có khả năng sản xuất kháng thể. Chức năng gan, thận và các chỉ số xét nghiệm ổn định. Nồng độ virus CMV, EBV âm tính. Xét nghiệm mọc mảnh ghép chimerism duy trì ổn định 100% sau 1, 2, 3, 6 tháng ghép tế bào gốc tạo máu. Bệnh nhân tiếp tục được theo dõi và tái khám định kỳ mỗi 6 tháng cho thấy sức khỏe ổn định, không có biến chứng. Trẻ đã dùng các thuốc dự phòng GVHD và các thuốc dự phòng virus 1 năm sau ghép. Thời điểm hiện tại 2 năm sau ghép, bệnh nhân khỏe mạnh, thể trạng và tinh thần phát triển bình thường so với trẻ cùng lứa tuổi, không cần dùng thuốc dự phòng GVHD, không có biến chứng GVHD mạn sau ghép.

II. BÀN LUẬN

Bệnh nhân trên được chẩn đoán SCID T - B - NK+ do đột biến gen RAG2. Đột biến gen này gây bất thường quá trình tái tổ hợp phức hợp VDJ. Khiếm khuyết quá trình tái tổ hợp VDJ gây bất thường quá trình sắp xếp T cell antigen Receptor (TCR) và B cell receptor (BCR), do đó tế bào T và B không được biệt hóa và trưởng thành trong khi NK phát triển bình thường. Mặt khác tuyến ức của những bệnh nhân này chứa rất nhiều tiền lympho bào T chưa trưởng thành và không có chức năng. Do đó, theo phác đồ ghép tế bào gốc của Hiệp hội Suy giảm miễn dịch tiên phát Châu Âu (ESID/EBMT) năm 2017, bệnh nhân sẽ cần "điều kiện hóa tủy trước ghép."⁴ Điều kiện hóa tủy nhằm mục đích

diệt các tế bào tiền lympho T, B và các tế bào NK trong tủy và tuyến ức nhằm mục đích cho mảnh ghép phát triển.

Từ trước đến nay, ghép nửa thuận hợp thường được thực hiện theo phương pháp chọn lọc tế bào gốc CD34+ (CD34+ selection), nhiều nghiên cứu cho thấy phương pháp này có hiệu quả mọc mảnh ghép cao và ít biến chứng mảnh ghép chống vật chủ. Tuy nhiên, phương pháp này có hạn chế là thời gian mọc mảnh ghép và phục hồi miễn dịch chậm, làm tăng nguy cơ tử vong liên quan đến ghép (transplantation - related mortality). Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra nếu giảm số lượng tế bào lympho T ở mảnh ghép sẽ ngăn ngừa biến chứng GVHD cấp và mạn, ngay cả khi người cho/người nhận khác nhau toàn bộ HLA.^{5,6} Bên cạnh đó, quần thể tế bào T nguyên thủy CD4 và CD8, quần thể lympho B, NK và tế bào mono mang dấu ấn màng tế bào CD45RA là những tế bào gây biến chứng GVHD. Sử dụng bộ kit CD3/CD45RA depletion sẽ loại bỏ toàn bộ tế bào lympho T (mang dấu ấn màng tế bào CD3) và tế bào T chưa hoạt hóa (CD45RA) làm giảm nguy cơ GVHD.^{7,8}

Trong phương pháp CD3/CD45RA depletion, khối tế bào gốc thu được từ người cho được chia làm 2 phần. Một phần lớn (chiếm 9/10 khối tế bào gốc thu được ban đầu) được ủ với sinh phẩm có kháng thể anti - CD3, 1/10 còn lại được ủ với anti - CD45RA. Các kháng thể này được gắn các hạt từ và gắn lên tế bào. Sản phẩm tế bào gốc sau khi ủ kháng thể được cho chạy qua cột từ, các tế bào lympho T hoặc lympho T chưa hoạt hóa bị giữ lại, các tế bào gốc CD34+ và một số tế bào khác có trong sản phẩm được thu hoạch. Khối sản phẩm thu được sau loại bỏ lympho T (CD3 depletion) đạt liều ghép tế bào gốc CD34+ $20,28 \times 10^6$ cell/kg. Chúng tôi đã lấy một phần khối sản phẩm tế bào sau loại bỏ các tế bào lympho T chưa

hoạt hóa để đảm bảo số lượng tế bào lympho T truyền cho bệnh nhân đạt mức cho phép $2,5 \times 10^4$ cell/kg trong khi đó liều lympho T nhớ đạt 1×10^6 cell/kg. Trong nghiên cứu của Pai, 137/240 ca ghép tế bào gốc cho bệnh nhân SCID sử dụng phương pháp loại bỏ tế bào T (T - cell depletion), chiếm 57%. Trong đó, 132 trường hợp ghép tế bào gốc từ người cho cùng huyết thống không phù hợp HLA, 3 trường hợp ghép từ anh chị ruột cùng huyết thống và 2 trường hợp còn lại ghép từ người cho không cùng huyết thống. Tỷ lệ sống của nhóm ghép tế bào gốc theo phương pháp loại bỏ tế bào T là 66%.⁹ Như vậy, ghép tế bào gốc nửa thuận hợp sử dụng bộ kit CD3/CD45RA depletion qua hệ thống CliniMacs có những ưu điểm như sau:¹⁰

Giảm nguy cơ GVHD do loại bỏ hầu hết các tế bào lympho T và lympho T chưa hoạt hóa; Không cần sử dụng các thuốc chống dự phòng GVHD mạnh vì tế bào lympho T gây biến chứng GVHD đã bị loại bỏ ra khỏi khối tế bào gốc; Sử dụng phác đồ điều kiện hóa tủy trước ghép đơn giản; Mảnh ghép mọc nhanh; Các tế bào lympho T nhớ CD45RO còn lại trong khối tế bào gốc có thể kích thích hệ miễn dịch của người nhận chống lại các căn nguyên nhiễm trùng ngay sau ghép.

Bệnh nhân trong nghiên cứu sử dụng bộ kit CD3/CD45RA depletion nên mảnh ghép mọc rất nhanh trong vòng 2 tuần sau ghép. Các kết quả đánh giá mọc mảnh ghép bằng kỹ thuật chimerism cũng cho thấy mảnh ghép mọc 100% sau 18 ngày và ổn định. Do đó, chăm sóc cho bệnh nhân sau ghép đơn giản hơn, thời gian nằm viện sau ghép rút ngắn hơn. Bệnh nhân của chúng tôi có gặp biến chứng GVHD tuy nhiên ở mức độ nhẹ và đáp ứng tốt với các thuốc điều trị GVHD cơ bản là cyclosporin A và corticosteroid.

V. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu là biện pháp điều

trị duy nhất để cứu sống bệnh nhân SCID. Nếu không điều trị, bệnh nhân không thể sống được đến 1 tuổi. Tuy nhiên, việc tìm người cho phù hợp HLA cho trẻ SCID tại Việt Nam vẫn chưa khả thi trong thời điểm hiện tại, do ngân hàng tủy sống và ngân hàng máu cuống rốn còn chưa phát triển. Do đó ghép tế bào gốc tạo máu theo phương pháp nửa thuận hợp HLA rất khả thi, do người cho là bố/mẹ đẻ bệnh nhân luôn sẵn có và mang lại kết quả tốt. Ghép tế bào gốc tạo máu nửa thuận hợp cần đưa vào quy trình điều trị cho bệnh nhân SCID tại các tuyến trung ương đồng thời mở rộng chỉ định sang các nhóm bệnh lý khác có nhu cầu ghép tế bào gốc tạo máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *European journal of paediatrics*. 2011; 170(5): 561 - 571.
2. Brown L, Xu - Bayford J, Allwood Z et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood*. 2011; 117(11): 3242 - 6.
3. Bai X, Liu J, Zhang Z, et al. Clinical, immunologic, and genetic characteristics of RAG mutations in 15 Chinese patients with SCID and Omenn syndrome. *Immunol Res*. 2015; 64(2):497 - 507.
4. ESID/EBMT. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. 2017.
5. Zecca M, Strocchio L, Pagliara E et al. HLA - haploidentical T cell - depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(4): 571 - 576.
6. Bertaina A, Merli P, Rutella S. et al. HLA

- haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta^+$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood*. 2014; 124 (5): 822 - 826.

7. Triplett BM, Shook DR, Eldridge P et al. Rapid memory T - cell reconstitution recapitulating CD45RA- depleted haploidentical transplant graft content in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(7): 1012.

8. Touzot F, Neven B, Dal - Cortivo L et al. CD45RA depletion in HLA - mismatched allogeneic hematopoietic stem

cell transplantation for primary combined immunodeficiency: A preliminary study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(5): 1303 - 9 e1 - 3.

9. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000 - 2009. *N Engl J Med*. 2014; 371: 434 - 46.

10. Teschner D, Distler E, Wehler D et al. Depletion of naïve T - cells using clinical grade magnetic CD45RA beads: a new approach for GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(1): 138 - 44.

Summary

HLA-HAPLOIDENTICAL DONOR TRANSPLANTATION IN SEVERE COMBINE IMMUNODEFICIENCY: A CASE REPORT

Severe combine immunodeficiency disease (SCID) is a genetic disorder characterized by the disturbed development of functional T cells and B cells, consequently, adaptive immune system are impaired and patients are affected by severe bacterial, viral or fungal infections in early life. If untreated, these patients would be died within one year of age due to severe, recurrent infections. The curable treatment for SCID is HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation. However, seeking for HLA-matched donor is difficult and requiring time when SCID patients are always in severe conditions. We reported a case of T-B-NK+ SCID that was transplanted used CD3/CD45RA depletion kit. Stem cells infusion were uneventful. Engraftment was around day D+14. Complications post- transplant were: infections, engraftment syndrome, CMV reactivation, aGVHD. Currently, patient is 2 years of age after transplant, complete chimerism without IVG infusion, normal mental and physical development, and no sign of cGVHD.

Keywords: SCID, transplant, HLA-haplo