

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP CÓ KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG Ở BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ DARATUMUMAB

Phạm Quang Thịnh¹, Hoàng Thị Thanh Nga², Nguyễn Quang Tùng¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Daratumumab là kháng thể đơn dòng kháng CD38 được chỉ định trong điều trị đa u tủy xương. Ngoài phá hủy tương bào, Daratumumab còn liên kết với CD38 trên màng hồng cầu làm kết quả xét nghiệm Coombs dương tính. Do đó, sự có mặt của kháng thể chống CD38 có thể che lấp sự tồn tại của kháng thể đồng loài khác trong huyết thanh bệnh nhân. **Mục tiêu:** Xác định kháng thể bất thường và lựa chọn chế phẩm hồng cầu phù hợp để truyền cho bệnh nhân đa u tủy xương sử dụng Daratumumab. **Đối tượng nghiên cứu:** Một trường hợp đa u tủy xương sử dụng Daratumumab có kháng thể bất thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả ca bệnh. **Kết quả:** Ở điều kiện 37°C có kháng globulin, huyết thanh bệnh nhân phản ứng với tất cả hồng cầu được sử dụng để định danh kháng thể bất thường; sau khi xử lý CD38 trên màng hồng cầu bằng DTT 0,2M, huyết thanh bệnh nhân chỉ phản ứng với những hồng cầu có kháng nguyên E. Truyền khối hồng cầu không có kháng nguyên E cho bệnh nhân không thấy xuất hiện phản ứng truyền máu. Sau truyền máu, nồng độ huyết sắc tố của

bệnh nhân tăng 12 g/l và giá trị của các dấu ấn tan máu không thay đổi. **Kết luận:** Sử dụng hồng cầu định danh kháng thể bất thường đã loại bỏ CD38 bằng DTT 0,2M xác định được huyết thanh bệnh nhân có kháng thể chống E. Lựa chọn khối hồng cầu không có kháng nguyên E truyền cho bệnh nhân đảm bảo an toàn và hiệu quả truyền máu.

Từ khóa: Đa u tủy xương, CD38, Daratumumab, kháng thể bất thường.

SUMMARY

A CASE REPORT: THE PATIENT USING DARATUMUMAB HAD IRREGULAR ANTIBODIES

Background: Daratumumab is a CD38 inhibitor monoclonal antibody and indicated in the treatment of multiple myeloma. Beside of destroying plasmocyte, Daratumumab also binds to CD38 on red blood cell membranes leading to a positive Coombs test result. Therefore, the presence of anti-CD38 antibodies may mask the subsistence of other allogeneic antibodies in the patient's serum. **Objectives:** Identify irregular antibodies and select appropriate RBCs to transfuse blood for patient with multiple myeloma using Daratumumab. **Subjects:** A case of multiple myeloma using daratumumab with irregular antibodies at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 2023. **Research method:** Case description. **Results:** The patient's serum reacted to all red blood cells which used for identifying the irregular antibodies at 37°C with antiglobulin; after treating CD38 on the red blood cell membranes with 0.2M DTT, the patient's serum only reacted to red blood cells with E antigen. Transfusion of

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quang Thịnh
SĐT: 0349834204

Email: phamquangthinh.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

RBCs without E antigen to the patient has no responses; the hemoglobin increased 12 g/L and the values of hemolysis markers have unchanged after blood transfusion. **Conclusion:** Anti-E was determined in the serum of patient by using erythrocytes to identify irregular antibodies that have removed CD38 with 0.2M DTT. We selected of RBCs without E antigen for patient in order to ensure the safety and efficiency in blood transfusion.

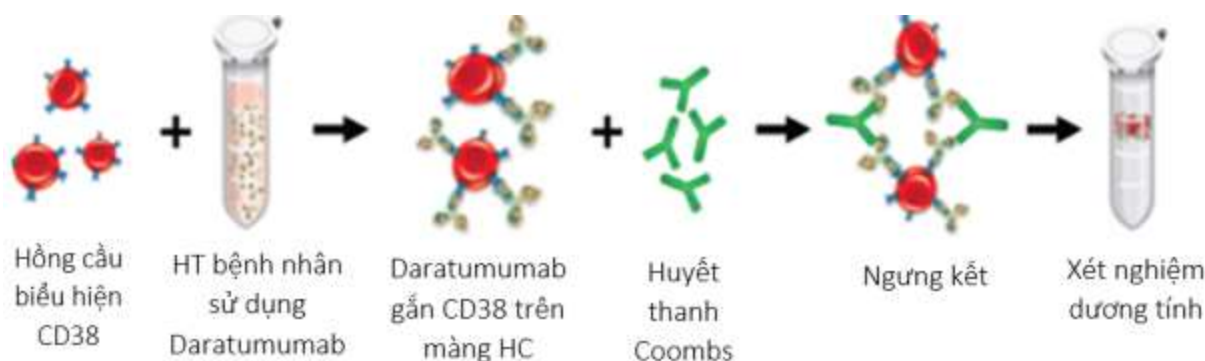
Keywords: Multiple myeloma, CD38, Daratumumab, irregular antibodies

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý đặc trưng bởi sự tăng sinh ác tính của dòng tương

bào dẫn đến tổn thương tủy xương và nhiều cơ quan khác. Chiến lược điều trị ĐUTX những năm gần đây đã nhiều tiến bộ giúp kéo dài thời gian sống của bệnh nhân, đặc biệt khi có sự ra đời của Daratumumab (1).

Daratumumab là một kháng thể (KT) đơn dòng chống CD38 có khả năng tiêu diệt tương bào thông qua các cơ chế như miễn dịch phụ thuộc Fc, chết theo chương trình (apoptosis) hay biến đổi hoạt tính enzym của CD38. Ngoài ra, KT chống CD38 trong huyết thanh (HT) của bệnh nhân có khả năng liên kết với CD38 trên màng hồng cầu làm kết quả xét nghiệm Coombs dương tính (1), (2).



Hình 1. Cơ chế ảnh hưởng của Daratumumab tới kết quả xét nghiệm Coombs (1)

(nguồn: *Frontiers in immunology*, 2018, 9:2616)

Khi sử dụng Daratumumab, thời gian KT chống CD38 tồn tại trong HT rất dài (khoảng 2-6 tháng sau khi dừng thuốc) và có tác động đáng kể tới đặc điểm huyết thanh học của bệnh nhân (1). KT chống CD38 che lấp sự tồn tại của các KT đồng loài khác nên việc xác định kháng thể bất thường (KTBT) trong HT gặp nhiều khó khăn. Thiếu máu là tình trạng rất phổ biến ở bệnh nhân ĐUTX nhưng nhiều trường hợp phải trì hoãn truyền máu hoặc kéo dài thời gian lựa chọn chế phẩm máu do liên kết giữa Daratumumab với CD38 trên màng hồng cầu người hiến máu (2). Vì vậy, các giải pháp hạn chế ảnh hưởng

của KT chống CD38 trong HT rất cần thiết, đặc biệt khi số lượng bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab ngày càng nhiều.

Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới đề cập đến việc xác định KTBT cũng như đưa ra khuyến cáo truyền máu cho những bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab nhưng chưa có báo cáo tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi báo cáo ca bệnh này nhằm giải quyết mục tiêu: “Xác định kháng thể bất thường và lựa chọn chế phẩm hồng cầu phù hợp để truyền cho bệnh nhân đa u tủy xương sử dụng Daratumumab”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Một trường hợp ĐUTX sử dụng Daratumumab có kháng thể bất thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (Viện HHTMTW) năm 2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả ca bệnh

2.2.2. Vật liệu, kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

- Vật liệu: Panel hồng cầu sàng lọc và định danh KTBT của Viện HHTMTW; Gelcard nước muối và Gelcard Coombs IgG của hãng Tulip, Ấn Độ; Dithiothreitol (DTT) của hãng Thermo Fisher Scientific, Mỹ; Phosphate buffered saline (PBS) của hãng Sigma Aldrich, Mỹ.

- Kỹ thuật:

✓ Sàng lọc và định danh KTBT bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel;

✓ Phá hủy CD38 trên màng hồng cầu bằng DTT 0,2M (3):

+ Pha hồng cầu cần phá hủy CD38 5% bằng nước muối sinh lý

+ Cho vào ống nghiệm sạch 0,5ml hồng cầu 5%, rửa 4 lần bằng PBS pH 7,3

+ Bổ sung tiếp vào ống nghiệm 2ml DTT 0,2M, lắc đều

+ Ủ hỗn hợp trên ở 37°C/30 phút, cứ 10 phút lắc trộn 1 lần

+ Rửa hỗn hợp trên 4 lần bằng PBS pH 7,3

+ Giữ lại hồng cầu đậm đặc, pha thành huyền dịch phù hợp

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

- Họ và tên: N.T. N. , nữ, sinh năm: 1956

- Nghề nghiệp: Hưu trí

- Chẩn đoán: Đa u tủy xương IgA-kappa.

- Tiền sử bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị ĐUTX tại Viện HHTMTW từ năm 2022 với phác đồ Bortezomib và Dexamethasone. Tới tháng 3 năm 2023, bệnh nhân tiến triển xấu và phác đồ điều trị có thêm Daratumumab.

- Tiền sử truyền máu: Bệnh nhân đã truyền 6 khối hồng cầu trong quá trình điều trị, lần truyền máu gần nhất là ngày 28/2/2023. Lịch sử các lần truyền máu không có gì đặc biệt, kết quả sàng lọc KTBT trước truyền máu đều âm tính.

- Ngày 1/4/2023, bệnh nhân vào viện theo hẹn. Xét nghiệm tại thời điểm vào viện thấy thiếu máu (Hb: 80g/L), bệnh nhân được chỉ định truyền 1 khối hồng cầu 350ml.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm trước truyền máu của bệnh nhân

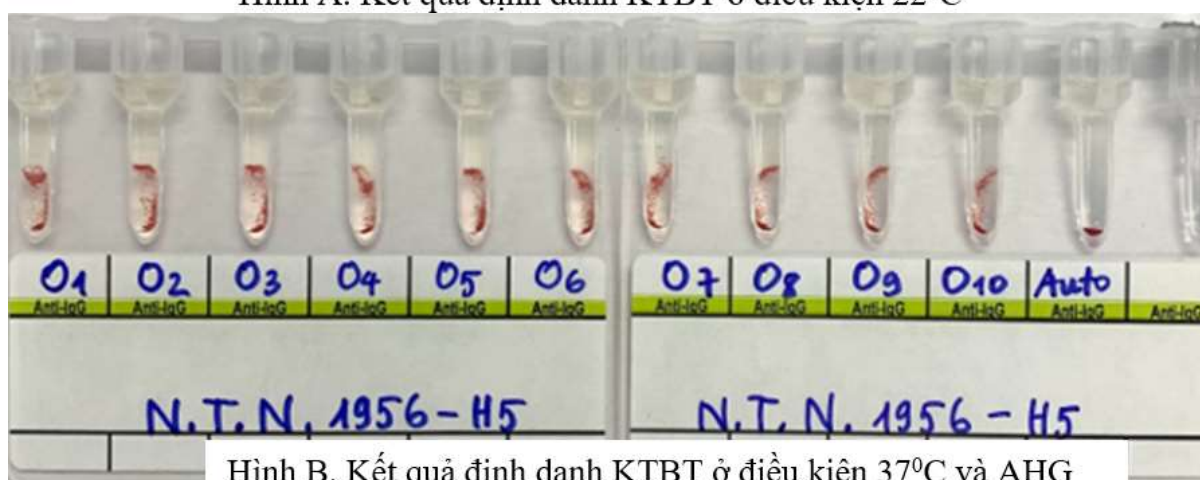
Nhóm máu hệ ABO, Rh(D)	Coombs trực tiếp	Coombs gián tiếp	Sàng lọc KTBT
O, Rh(D) dương	Âm tính	Dương tính (2+)	Dương tính

- Xét nghiệm định danh KTBT và lựa chọn đơn vị máu phù hợp cho bệnh nhân được chỉ định thực hiện.

3.2. Xác định kháng thể bất thường ở bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab



Hình A. Kết quả định danh KTBT ở điều kiện 22°C



Hình B. Kết quả định danh KTBT ở điều kiện 37°C và AHG

Hình 2. Kết quả xét nghiệm định danh kháng thể bất thường của bệnh nhân

Nhận xét: Kết quả xét nghiệm định danh KTBT của bệnh nhân cho thấy:

- Chứng tự thân (auto) ở cả 2 điều kiện xét nghiệm đều âm tính
- HT bệnh nhân không phản ứng với hồng cầu định danh KTBT ở điều kiện 22°C nhưng phản ứng ngưng kết mức độ (2+) với tất cả hồng cầu trên ở điều kiện 37°C và AHG.

Kết hợp với tình trạng bệnh nhân đang sử dụng Daratumumab nên trong HT của bệnh nhân có KT chống CD38 nhưng chưa loại trừ sự tồn tại của KT đồng loài khác. Do đó, chúng tôi tiếp tục thực hiện các thử nghiệm: (a) Cho HT của bệnh nhân phản ứng với hồng cầu không có thụ thể CD38 trên bề mặt (hồng cầu dây rốn) và (b) Phá hủy CD38 trên bề mặt hồng cầu panel bằng DTT 0,2M sau đó tiến hành định danh KTBT.

Bảng 2. Kết quả phản ứng giữa huyết thanh bệnh nhân và hồng cầu dây rốn

Hồng cầu dây rốn	Nhóm máu	22°C	37°C và AHG
Hồng cầu 1	O ⁺	Âm tính	Âm tính
Hồng cầu 2	O ⁺	Âm tính	Dương tính (1+)
Hồng cầu 3	O ⁺	Âm tính	Âm tính

Nhận xét: HT bệnh nhân không phản ứng với hồng cầu dây rốn ở điều kiện 22°C nhưng phản ứng phản ứng dương tính (1+) với 1/3 hồng cầu ở điều kiện 37°C và AHG.

Ngoài khả năng loại bỏ CD38 trên màng hồng cầu, DTT còn phá hủy kháng nguyên

của hệ Kell (K, k). Do đó, chúng tôi sử dụng hồng cầu chứng đã biết trước một số kháng nguyên để kiểm tra chất lượng của hồng cầu sau khi được xử lý CD38 bằng DTT 0,2M.

Bảng 3. Thay đổi một số kháng nguyên sau khi xử lý hồng cầu bằng DTT 0,2M

Hồng cầu chứng	Trước khi xử lý hồng cầu bằng DTT 0,2M	Sau khi xử lý hồng cầu bằng DTT 0,2 M
Hồng cầu có kháng nguyên E	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên Le ^a	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên Mi ^a	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên Jk ^a	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên Fy ^b	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên P ₁	+	+
Hồng cầu có kháng nguyên k	+	0

Ghi chú: +: có kháng nguyên; 0: không có kháng nguyên

Nhận xét: Sau khi xử lý hồng cầu bằng DTT 0,2M, kháng nguyên k không còn tồn tại trên màng hồng cầu, các kháng nguyên khác (E, Le^a, Mi^a, Jk^a, Fy^b, P₁) không thay đổi.

Bảng 4. Kết quả định danh KTBT bằng panel hồng cầu đã xử lý bằng DTT 0,2M

Hồng cầu	Rh					Lewis		Kidd		MNS					Duffy		Kết quả	
	D	C	C	E	e	Le ^a	Le ^b	Jk ^a	Jk ^b	M	N	S	s	Mi ^a	Fy ^a	Fy ^b		
O ₁	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	0	2+
O ₂	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0
O ₃	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0	0	0
O ₄	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	1+
O ₅	+	+	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	0
O ₆	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0	1+
O ₇	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	2+
O ₈	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0	0	1+
O ₉	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	0
O ₁₀	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	1+

Chú thích: 0: Âm tính; +: Dương tính; RT: 22°C; IAT: 37°C và AHG

Nhận xét: Ở điều kiện 37°C và AHG, HT của bệnh nhân phản ứng với những hồng cầu có kháng nguyên E và không phản ứng với những hồng cầu không có kháng nguyên E.

Để kiểm chứng lại kết quả định danh KTBT, chúng tôi xác định kháng nguyên E của các hồng cầu dây rốn đã sử dụng ở thử nghiệm trên. Kết quả cho thấy chỉ hồng cầu phản ứng với HT bệnh nhân có kháng nguyên E và 2 hồng cầu còn lại không có

kháng nguyên E. Từ đó, chúng tôi kết luận HT của bệnh nhân có KT chống E.

3.3. Lựa chọn chế phẩm hồng cầu phù hợp cho bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab có KTBT

Dựa vào kết quả định danh KTBT, chúng tôi lựa chọn khối hồng cầu có nhóm máu O⁺, thể tích 350ml và không có kháng nguyên E truyền cho bệnh nhân.

Bảng 5. Kết quả phản ứng hòa hợp miễn dịch trước truyền máu

Phản ứng hòa hợp miễn dịch	Điều kiện phản ứng	
	22° C	37° C và AHG
HT bệnh nhân + mẫu HC trước xử lý	Âm tính	Dương tính (2+)
HT bệnh nhân + mẫu HC sau xử lý bằng DTT 0,2M	Âm tính	Âm tính

Nhận xét: Khi chưa xử lý hồng cầu người hiến máu, phản ứng hòa hợp miễn dịch dương tính ở điều kiện 37° C và AHG. Sau khi xử lý mẫu hồng cầu người hiến máu bằng DTT 0,2M, phản ứng hòa hợp miễn dịch âm tính.

Bảng 6. Thay đổi của bệnh nhân trước và sau 24 giờ truyền máu

	Trước truyền máu	Sau truyền máu
Phản ứng truyền máu	Không xuất hiện	
Hb (g/L)	80	92
Coombs trực tiếp	Âm tính	Âm tính
Bilirubin gián tiếp (μmol/L)	4,0	3,8
LDH (UI)	245	250

Nhận xét:

- Bệnh nhân không xuất hiện các biểu hiện phản ứng trong quá trình truyền máu
- Sau 24 giờ truyền 1 khối hồng cầu 350ml, nồng độ huyết sắc tố của bệnh nhân tăng 12g/L, kết quả của các xét nghiệm Coombs trực tiếp, bilirubin gián tiếp và LDH không thay đổi.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nữ, sinh năm 1956 được chẩn đoán và điều trị ĐUTX tại Viện HHTMTW từ năm 2022. Tới tháng 3 năm 2023, bệnh nhân tiến triển xấu và được chỉ định dùng Daratumumab. Sau 1 tháng dùng thuốc, bệnh nhân vào viện theo hẹn, xét nghiệm có Hb: 80g/L và được chỉ định truyền 1 khối hồng cầu 350ml. Kết quả một số xét nghiệm trước

truyền máu của bệnh nhân cho thấy xét nghiệm Coombs gián tiếp và sàng lọc KTBT dương tính trong khi xét nghiệm Coombs trực tiếp âm tính (bảng 1). Với những bệnh nhân sử dụng Daratumumab, KT chống CD38 trong HT có khả năng liên kết với CD38 trên màng hồng cầu làm thay đổi kết quả xét nghiệm Coombs (1). Nhiều nghiên cứu cho thấy 100% bệnh nhân sử dụng thuốc có xét nghiệm Coombs gián tiếp dương tính (1), (4). Dù vậy, xét nghiệm định danh KTBT cần thực hiện vì trong HT bệnh nhân có thể tồn tại các KT đồng loài khác.

4.2. Xác định kháng thể bất thường cho bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab

Tiến hành định danh KTBT cho bệnh nhân ở các điều kiện 22° C, 37° C và AHG. Kết quả cho thấy KTBT không phải là KT tự

miễn do chứng tự thân (auto) âm tính và KTBT chỉ ngưng kết hồng cầu ở điều kiện 37°C và AHG. Điều đặc biệt là KT này có khả năng phản ứng cùng mức độ (ngưng kết 2+) với tất cả hồng cầu định danh KTBT. Đặc điểm phản ứng trên rất phù hợp với tình

trạng bệnh nhân đang sử dụng Daratumumab nhưng chưa thể loại trừ sự tồn tại của KT đồng loài khác. Để giải quyết vấn đề này, theo hướng dẫn của *Frontiers in immunology*, 2018 có thể có các phương pháp sau:

Bảng 7. Phương pháp hạn chế khả năng phản ứng của KT chống CD38 (1)

STT	Phương pháp	Đánh giá
1	Trung hòa KT chống CD38 - Sử dụng CD38 hòa tan - Sử dụng KT kháng idiotype	+ Đất, không có sẵn ở phòng xét nghiệm + Sử dụng lượng lớn CD38 hòa tan để trung hòa KT chống CD38 + Yêu cầu thuốc thử kháng idiotype đặc hiệu với mỗi loại KT chống CD38
2	Dùng hồng cầu không có CD38 để định danh KTBT - Sử dụng hồng cầu không có kháng nguyên Lu ^a , Lu ^b - Sử dụng hồng cầu dây rốn	Phương pháp dễ thực hiện nhưng có một số hạn chế: + Hồng cầu không có kháng nguyên Lu ^a , Lu ^b rất hiếm + Phải xác định phenotype hồng cầu dây rốn trước khi sử dụng
3	Phá hủy CD38 trên hồng cầu định danh KTBT - Phá hủy CD38 bằng DTT - Phá hủy CD38 bằng papain - Phá hủy CD38 bằng trypsin	Phương pháp có độ tin cậy cao, dễ áp dụng tại phòng xét nghiệm nhưng có một số hạn chế: + DTT phá hủy kháng nguyên của hệ Kell. + Papain phá hủy nhiều kháng nguyên quan trọng (hệ MNS, Duffy...) + Trypsin phá hủy nhiều kháng nguyên quan trọng (M, N, Lutheran,...)

(nguồn: *Frontiers in immunology*, 2018 (9):2616)

Qua phân tích ở bảng trên và kết hợp với điều kiện hiện có tại phòng xét nghiệm, chúng tôi sử dụng phương pháp 2 và 3 để định danh KTBT cho bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab. Đầu tiên, chúng tôi dùng 3 hồng cầu dây rốn có nhóm máu O⁺ cho phản ứng với HT bệnh nhân để kiểm tra sự có mặt của KT đồng loài (phương pháp 2). Kết quả từ bảng 2 cho thấy HT của bệnh nhân có khả năng phản ứng với 1/3 hồng cầu dây rốn ở điều kiện 37°C và AHG. Hồng cầu dây rốn không có CD38 nhưng có rất nhiều kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO (ví dụ kháng nguyên hệ Rh, MNS,...) nên HT

bệnh nhân phản ứng được với hồng cầu dây rốn chứng tỏ trong HT bệnh nhân có KT đồng loài. Lý tưởng nhất là có thể định danh KTBT cho bệnh nhân bằng bộ panel hồng cầu sản xuất từ dây rốn, nhưng điều đó không khả thi bởi số lượng hồng cầu dây rốn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi sử dụng DTT 0,2M để phá hủy CD38 trên hồng cầu panel trước khi định danh KTBT (phương pháp 3).

Với đặc tính cắt liên kết disulfua, DTT có khả năng phá hủy thụ thể CD38 có trên bề mặt hồng cầu. Bên cạnh đó, DTT cũng phá hủy một số protein và điển hình là kháng nguyên của hệ Kell (5). Dựa vào đặc điểm

này, chúng tôi sử dụng hồng cầu có kháng nguyên k để đánh giá hiệu quả xử lý CD38 của DTT 0,2M (6). Ngoài ra, chúng tôi cũng sử dụng hồng cầu có các kháng nguyên quan trọng để đánh giá sự ổn định của kháng nguyên sau khi hồng cầu tiếp xúc với DTT. Kết quả từ bảng 3 cho thấy, kháng nguyên của hệ Kell (k) bị phá hủy sau khi hồng cầu tiếp xúc với DTT 0,2M trong khi các kháng nguyên của hệ Rh (E), hệ Lewis (Le^a), hệ MNS (Mi^a), hệ Kidd (Jk^a), hệ Duffy (Fy^b), hệ P₁P^k (P₁) không bị ảnh hưởng. Với kết quả trên, panel hồng cầu đã xử lý bằng DTT 0,2M có thể sử dụng để định danh KTBT.

Sử dụng panel hồng cầu đã loại bỏ CD38 bằng DTT 0,2M để xác định KTBT (bảng 4) thấy HT bệnh nhân có khả năng phản ứng với các hồng cầu có kháng nguyên E và không phản ứng với các hồng cầu không có kháng nguyên E. Kết quả xác định kháng nguyên E trên bề mặt hồng cầu dây rốn đã sử dụng ở thử nghiệm trước cũng cho kết quả tương tự. Từ những kết quả trên, chúng tôi kết luận trong HT bệnh nhân có KT chống E.

Định danh KTBT bằng panel hồng cầu đã xử lý CD38 bằng DTT không phát hiện được sự tồn tại của KT chống K/k do các kháng nguyên của hệ Kell đã bị phá hủy (1), (5), (6). Tuy nhiên, điều này ít ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm của chúng tôi bởi các nghiên cứu trước đó tại Việt Nam cho thấy 100% người dân có kiểu hình nhóm máu hệ Kell là K-k⁺ và không gặp KTBT thuộc hệ nhóm máu này (7). Tuy nhiên, KT chống kháng nguyên hệ Kell lại rất phổ biến ở châu Âu, tỉ lệ xuất hiện KT chống K có lên tới 30% (8). Do vậy, xác định KTBT cho bệnh nhân sử dụng Daratumumab ở những khu vực này nên phối hợp các phương pháp khác để khắc phục hạn chế của DTT (2).

4.2. Lựa chọn chế phẩm hồng cầu phù hợp cho bệnh nhân ĐUTX sử dụng Daratumumab có KTBT

Dựa vào kết quả định danh KTBT, chúng tôi lựa chọn khối hồng cầu có nhóm máu O⁺, thể tích 350ml và không có kháng nguyên E truyền cho bệnh nhân. Để tránh ảnh hưởng của Daratumumab, mẫu hồng cầu của người hiến máu được xử lý CD38 bằng DTT 0,2M trước khi thực hiện phản ứng hòa hợp miễn dịch với HT bệnh nhân (6). Kết quả từ bảng 5 cho thấy phản ứng hòa hợp miễn dịch chỉ âm tính ở điều kiện 37°C và AHG sau khi xử lý mẫu hồng cầu người hiến máu bằng DTT 0,2M. Theo dõi và nhận xét một số thay đổi của bệnh nhân trong quá trình truyền máu (bảng 6) thấy bệnh nhân không xuất hiện các biểu hiện của phản ứng truyền máu. Sau 24 giờ truyền 1 khối hồng cầu 350ml, nồng độ huyết sắc tố của bệnh nhân tăng 12g/L và kết quả xét nghiệm các dấu hiệu tan máu (Coombs trực tiếp, bilirubin gián tiếp và LDH) không có sự thay đổi. Mặc dù phản ứng hòa hợp miễn dịch trước truyền máu dương tính nếu không xử lý mẫu hồng cầu người hiến máu bằng DTT 0,2M nhưng ở trong cơ thể, KT chống CD38 không/ít liên kết với hồng cầu truyền vào. Sự khác biệt này được giải thích do ái tính của Daratumumab với các tương bào trong cơ thể bệnh nhân ĐUTX rất cao nên các tế bào hồng cầu không phải đích tấn công của KT chống CD38. Một lí do khác đưa ra có liên quan đến hiện tượng né tránh miễn dịch, CD38 biểu hiện thấp hơn trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân sử dụng Daratumumab (2), (9). Do đó, xét nghiệm Coombs trực tiếp của bệnh nhân trước và sau khi truyền máu đều âm tính, hồng cầu của người hiến máu truyền vào cơ thể không bị phá hủy.

Chiến lược truyền máu cho bệnh nhân sử dụng Daratumumab là vấn đề cần được đặt ra. Phương pháp tốt nhất là xác định kiểu hình nhóm máu cho bệnh nhân và lựa chọn chế phẩm máu phù hợp kiểu hình đã xác định. Tuy nhiên, điều này chỉ thực hiện được khi bệnh nhân không được truyền máu trong vòng 3 tháng (1). Với những trường hợp không xác định được kiểu hình nhóm máu cần lựa chọn chế phẩm truyền cho bệnh nhân theo kết quả định danh KTBT. Để giảm thiểu những hạn chế nêu trên, bác sĩ điều trị cần thông báo và phối hợp chặt chẽ với ngân hàng máu về kế hoạch điều trị Daratumumab cho bệnh nhân ĐUTX (8).

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả và bàn luận ở trên, chúng tôi đưa ra kết luận như sau:

- Sử dụng hồng cầu định danh kháng thể bất thường đã loại bỏ CD38 bằng DTT 0,2M xác định được huyết thanh bệnh nhân có kháng thể chống E.
- Lựa chọn khối hồng cầu không có kháng nguyên E truyền cho bệnh nhân đảm bảo an toàn và hiệu quả truyền máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lancman, Guido, et al.** Blood transfusion management for patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies. *Frontiers in immunology*, 2018 (9): 2616.
2. **Song, Jia, and Rong Fu.** Effects of anti-CD38 monoclonal antibodies on red blood cell transfusion and interventions. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2021 (35.12): 823-832.
3. **Grossman, B. J., et al.** Technical manual. American Association of Blood Banks (AABB), 2014. 216.
4. **Sullivan, Harold C., et al.** Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2017 (199.22): 3033-3037.
5. **Chapuy, Claudia I., et al.** International validation of a dithiothreitol (DTT) based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*, 2016 (56.12): 2964-2972.
6. **Bub, Carolina Bonet, et al.** Transfusion management for patients taking an anti-CD38 monoclonal antibody. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2018 (40): 25-29.
7. **Nguyễn Anh Trí, Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga, Hoàng Nhật Lệ, Trần Ngọc Quế.** Nghiên cứu kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO của người hiến máu để xây dựng Panel hồng cầu, ngân hàng người hiến máu có nhóm máu hiếm tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương. *Y học Việt Nam*, 2010 (373): 404-408.
8. **Franchini, Massimo, et al.** Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review. *Blood Transfusion*, 2019 (17.1): 4-15.
9. **Palumbo, Antonio, et al.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2016 (375.8): 754-766.