

4. **Tài ND.** Chuyển dạ đẻ non, Bài giảng sản khoa. Nhà xuất bản y học. 2014;
5. **Đào Thị Huyền Trang, NMT.** Tình hình đẻ non và các phương pháp xử trí tại Khoa Đẻ Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương. Tạp chí Phụ sản. 2018;
6. **Kayiga H, Achanda Genevive, D., Amuge, P.M., Byamugisha, J., Nakimuli, A., Jones.** Incidence, associated risk factors, and the ideal mode of delivery following preterm labour between 24 to 28 weeks of gestation in a low resource setting. 2021;
7. **World Health Organization (WHO)** 2018). Preterm birth.

## MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN TUYỆT LẠP BẠCH CẦU HẠT DO THUỐC KHÁNG GIÁP TỔNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Phạm Võ Anh Tuấn<sup>1</sup>, Đỗ Đức Minh<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân tuyệt lập bạch cầu hạt do thuốc kháng giáp tổng hợp tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng:** 40 bệnh nhân tuyệt lập bạch cầu hạt do thuốc kháng giáp tổng hợp. Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu. **Kết quả:** Tuổi trung vị của dân số nghiên cứu là 40,5 với đại đa số là bệnh nhân nữ và được điều trị chủ yếu với Methimazole. Triệu chứng lâm sàng chính là sốt và đau họng. Số lượng bạch cầu hạt trung vị khi nhập viện là 65/ $\mu$ L và các bệnh nhân vẫn đang trong giai đoạn cường giáp chưa ổn định. Thời gian hồi phục số lượng bạch cầu hạt trung vị là 6 ngày. **Kết luận:** Biến chứng tuyệt lập bạch cầu hạt do thuốc kháng giáp tổng hợp là một biến cố tuy hiếm gặp nhưng nguy hiểm, cần có các dấu ấn sinh học dự đoán các phản ứng bất lợi này để giảm thiểu nguy cơ cho người bệnh. **Từ khóa:** lâm sàng, cận lâm sàng, tuyệt lập bạch cầu hạt, thuốc kháng giáp tổng hợp.

### SUMMARY

#### CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ANTITHYROID-INDUCED

#### AGRANULOCYTOSIS IN CHO RAY HOSPITAL

**Objective:** To investigate clinical and laboratory characteristics of patients diagnosed with antithyroid-induced agranulocytosis in Cho Ray hospital. **Subjects:** Data of 40 patients with antithyroid-induced agranulocytosis were collected. **Method:** Retrospective study. **Results:** Median age of studied population was 40,5 with the majority were females treated with Methimazole. Major symptoms were fever and sore throat. Median granulocytes at admission were 65/ $\mu$ L and hyperthyroidism was not well controlled in most of the patients. Median time for granulocyte recovery was 6 days. **Conclusions:**

Antithyroid-induced agranulocytosis is a rare but lethal complication, therefore, predictive biomarker for this adverse reaction need to be studied and identified.

**Keywords:** clinical, laboratory, agranulocytosis, antithyroid drug

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các thuốc kháng giáp tổng hợp (TKGTH) bao gồm methimazol, carbimazol hoặc propyl-thiouracil được sử dụng phổ biến trong điều trị các bệnh lý có hội chứng cường giáp như bệnh Graves, bướu giáp đa nhân hóa độc, nhân độc giáp... Mặc dù có hiệu quả cao trong điều trị nhưng các thuốc này có thể gây khá nhiều phản ứng phụ ở các mức độ khác nhau như nổi ban đỏ, mày đay, đau khớp, rối loạn tiêu hóa, giảm bạch cầu hạt, nhiễm độc gan, viêm mạch...[1]

Tuyệt lập bạch cầu hạt, được định nghĩa khi số lượng bạch cầu hạt dưới 500/ $\mu$ L là một trong những tai biến hiếm gặp nhưng hết sức nguy hiểm, xảy ra ở khoảng 4/1.000 người sử dụng TKGTH với tỷ lệ tử vong lên đến 6–20% số ca. Giảm số lượng bạch cầu hạt làm cho người bệnh có nguy cơ cao bị mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội, đây cũng là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tử vong[2].

Hầu hết các trường hợp tuyệt lập bạch cầu hạt do TKGTH xảy ra trong vòng 90 ngày sau dùng thuốc nhưng một số ít trường hợp có thể xảy ra sau một năm hoặc hơn[1,3]. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng người cao tuổi có nguy cơ giảm bạch cầu hạt do thuốc kháng giáp cao hơn và tỷ lệ tử vong do tai biến này cũng lớn hơn so với người trẻ tuổi. Sốt cao và đau họng là những biểu hiện sớm nhất và thường gặp nhất của tuyệt lập bạch cầu hạt, các biểu hiện nhiễm khuẩn cơ hội thường gặp nhất trong tuyệt lập bạch cầu hạt là viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn ngoài da, tai mũi họng, hậu môn trực tràng, trong đó, trực khuẩn mủ xanh là mầm bệnh gặp nhiều nhất, nhiễm nấm và virus

<sup>1</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>2</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đức Minh

Email: ducminh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.10.2023

Ngày duyệt bài: 15.11.2023

thường gặp trong những trường hợp số lượng bạch cầu hạt bị giảm nặng và kéo dài[3,4]. Dù hiếm gặp nhưng với hậu quả nặng nề, việc phát hiện và điều trị kịp thời biến cố tuyệt lập bạch cầu hết sức quan trọng. Với mong muốn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu khảo sát các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân tuyệt lập bạch cầu hạt do TKGTH.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết Bệnh viện Chợ Rẫy với chẩn đoán tuyệt lập bạch cầu hạt do TKGTH với các tiêu chí sau: số lượng bạch cầu hạt < 500/ $\mu$ L sau khi dùng TKGTH và lượng bạch cầu hồi phục sau khi ngưng thuốc.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có các bệnh lý hệ thống (lupus, xơ gan...) hay các bệnh lý huyết học có giảm số lượng bạch cầu (loạn sản tủy, suy tủy), hoặc được điều trị với các loại thuốc khác có khả năng ảnh hưởng đến số lượng bạch cầu (điều trị ung thư).

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, dựa trên hồ sơ bệnh án

**2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:** tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán tuyệt lập bạch cầu hạt do TKGTH từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2023.

### 2.2.3. Các biến số chính:

+ Các đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu: tuổi, giới, loại TKGTH, liều TKGTH, thời gian dùng TKGTH cho đến khi xảy ra tuyệt lập bạch cầu hạt,

+ Lâm sàng:

. Triệu chứng cơ năng được ghi nhận bao gồm sốt, đau họng, đau nhức toàn thân

. Triệu chứng thực thể: vị trí nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết

+ Cận lâm sàng: số lượng và tỉ lệ bạch cầu hạt khi nhập viện và hồi phục, nồng độ FT3, FT4, TSH, AST, ALT, Creatinin huyết thanh.

+ Các biến số liên quan đến điều trị: dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (GM-CSF: granulo-macrophage colony stimulating factor), liều dùng GM-CSF, thời gian hồi phục bạch cầu hạt (được định nghĩa khi bạch cầu hạt  $\geq$  500/ $\mu$ L)

**2.3. Xử lý số liệu.** Các số liệu trong nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm thống kê Microsoft Excel 2016.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 6/2018 đến 6/2023, chúng tôi thu thập được dữ liệu của 40 bệnh nhân được chẩn đoán là tuyệt lập bạch cầu

hạt do TKGTH. Các đặc điểm chung của bệnh nhân được thể hiện trong Bảng 1. Có thể thấy tuổi trung vị của dân số nghiên cứu là 40,5 với đại đa số là bệnh nhân nữ và được điều trị chủ yếu với Methimazole. Thời gian dùng TKGTH trung vị là 2 tháng với 90% bệnh nhân có phản ứng tuyệt lập bạch cầu hạt xảy ra trong vòng 3 tháng dùng thuốc.

**Bảng 1. Các đặc điểm chung của bệnh nhân tuyệt lập bạch cầu hạt do TKGTH**

Chỉ số	Bệnh nhân (n=40)
Tuổi (Trung vị [Q1,Q3])	40,5 [31,0-50,3]
Giới (n,%): Nam	1 (2,5)
Nữ	39 (97,5)
Loại TKGTH sử dụng (n,%)	
Methimazole	38 (95,0)
PTU	2 (5,0)
Liều TKGTH (mg) (Trung vị [Q1,Q3])	
Methimazol	20,0 [16,3-20,0]
PTU	250,0 [225,0-275,0]
Thời gian dùng TKGTH (tháng) (Trung vị [Q1,Q3])	2,0 [1,0-3,0]
Thời gian dùng TKGTH $\leq$ 3 tháng (n,%)	36 (90,0)

Triệu chứng lâm sàng chính của các bệnh nhân tuyệt lập bạch cầu hạt do thuốc là sốt và đau họng, với vị trí nhiễm trùng thường gặp nhất là viêm họng. Số lượng bạch cầu hạt khi nhập viện là rất thấp, trung vị chỉ là 65/ $\mu$ L. Đa phần các bệnh nhân vẫn đang trong giai đoạn cường giáp chưa ổn định, với FT3, FT4 còn tăng cao và TSH vẫn bị ức chế (Bảng 2).

**Bảng 2. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân tuyệt lập bạch cầu hạt do TKGTH**

Đặc điểm	Bệnh nhân (n=40)
Sốt (n,%)	40 (100)
Đau họng (n,%)	32 (80,0)
Đau nhức toàn thân (n,%)	6 (15,0)
Vị trí nhiễm trùng (n,%)	
Viêm phổi	2 (5,0)
Nhiễm trùng tiêu hóa	3 (7,5)
Viêm họng	34 (85,0)
Nhiễm trùng da	1 (2,5)
Nhiễm trùng huyết (n,%)	7 (17,5)
Số lượng bạch cầu lúc vào viện (Trung vị [Q1,Q3])	900 [530-1512]
Số lượng bạch cầu hạt lúc vào viện (Trung vị [Q1,Q3])	65 [20-210]
Tỉ lệ bạch cầu hạt lúc vào viện (%) (Trung vị [Q1,Q3])	7,6 [1,9-18,2]

FT3 (pg/mL) (Trung vị [Q1,Q3])	6,5 [2,7-14,3]
FT4 (pg/mL) (Trung vị [Q1,Q3])	30,5 [13,7-48,8]
TSH (mIU/L) (Trung vị [Q1,Q3])	0,01 [0,004-0,01]
Creatinin (mg/dL) (Trung vị [Q1,Q3])	0,7 [0,5-0,8]
AST (U/L) (Trung vị [Q1,Q3])	24 [19-32]
ALT (U/L) (Trung vị [Q1,Q3])	30 [17-40]

Trong số 40 bệnh nhân, có 2 bệnh nhân tử vong, chiếm tỷ lệ 5%. Có thể thấy đây là một biến chứng nguy hiểm do thuốc. Các bệnh nhân sẽ cần khoảng 6 ngày để hồi phục số lượng bạch cầu hạt, và số lượng bạch cầu hạt trung vị sau hồi phục là 3500/ $\mu$ L. Các đặc điểm liên quan đến kết cục của bệnh nhân được thể hiện trong Bảng 3.

**Bảng 3. Các đặc điểm kết cục của bệnh nhân tuyệt lập bạch cầu hạt do TKGTH**

Chỉ số	Bệnh nhân (n=40)
Tử vong (n,%)	2 (5,0)
Số lượng bạch cầu khi hồi phục (Trung vị [Q1,Q3])	7350 [5050-10660]
Số lượng bạch cầu hạt khi hồi phục (Trung vị [Q1,Q3])	3500 [1900-6678]
Tỉ lệ bạch cầu hạt khi hồi phục (%) (Trung vị [Q1,Q3])	51,7 [39,4-66,6]
Số ngày hồi phục (ngày) (Trung vị [Q1,Q3])	6,0 [3,8-7,3]
Dùng thuốc GM-CSF (n,%)	34 [85,0]
Liều GM-CSF ( $\mu$ g) (Trung vị [Q1,Q3])	30 [30-30]

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 40 bệnh nhân có chẩn đoán là tuyệt lập bạch cầu hạt do thuốc kháng giáp tổng hợp. Tuổi trung vị của các bệnh nhân là 40,5 với 97,5% là nữ. Đặc điểm tuổi và giới của các bệnh nhân trong nghiên cứu phù hợp với các đặc điểm của bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Graves-là nguyên nhân phổ biến nhất của cường giáp[5].

Các triệu chứng nhập viện thường gặp nhất là sốt và đau họng. 95% số ca bị biến chứng giảm bạch cầu hạt xảy ra trong vòng 3 tháng sau dùng thuốc, phù hợp với các dữ liệu trong và ngoài nước[3,6,7]. Do thời gian được điều trị TKGTH cho đến khi xuất hiện biến chứng trung vị chỉ là 2 tháng nên hầu hết các bệnh nhân nhập với với tình trạng cường giáp chưa ổn định với TSH vẫn còn bị ức chế, FT3 và FT4 tăng cao. Ngoài ra, 85% số các ca bị giảm bạch cầu hạt phải sử dụng thuốc kích tạo bạch cầu hỗ trợ để hồi phục nhanh số lượng bạch cầu hạt vì số

lượng bạch cầu hạt trung vị khi nhập viện rất thấp chỉ là 65/ $\mu$ L, điều này có thể dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng cơ hội rất cao. Sáu bệnh nhân không cần dùng thuốc kích tạo bạch cầu hạt là các bệnh nhân có số lượng bạch cầu hạt khi nhập viện >300/ $\mu$ L và có thời gian hồi phục lượng bạch cầu nhanh (thường trong vòng 3 ngày).

Trong số 40 bệnh nhân được khảo sát, có 2 bệnh nhân có kết cục tử vong do nhiễm trùng huyết, suy hô hấp, viêm phổi nặng, cho thấy biến chứng giảm bạch cầu hạt dù hiếm gặp nhưng thực sự rất nguy hiểm cho bệnh nhân. Do đó, nếu chúng ta có thể phát triển được các chỉ dấu sinh học có khả năng dự đoán phần nào nguy cơ xảy ra biến chứng này sẽ mang lại rất nhiều lợi ích cho bệnh nhân có chỉ định dùng TKGTH.

#### V. KẾT LUẬN

Sốt và đau họng vẫn là các triệu chứng trung thành của tình trạng tuyệt lập bạch cầu hạt do TKGTH. Tình trạng tuyệt lập bạch cầu hạt hầu hết xảy ra trong vòng 3 tháng đầu điều trị thuốc với tỷ lệ tử vong cao (5%), do đó, bệnh nhân cần được tư vấn và theo dõi sát trong vòng 3 tháng đầu tiên khi điều trị với TKGTH.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005;352(9):905-917. doi:10.1056/NEJMra042972
2. Sheng WH, Hung CC, Chen YC, et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. QJM. 1999;92(8):455-461.
3. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(12):4776-4783. doi:10.1210/jc.2013-2569
4. Andrés E, Federici L, Weitten T, Vogel T, Alt M. Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis. Expert Opinion on Drug Safety. 2008;7(4):481-489. doi:10.1517/14740338.7.4.481
5. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med. 2008; 358(24): 2594-2605. doi: 10.1056/NEJMc0801880
6. Thao MP, Tuan PVA, Linh LGH, et al. Association of HLA-B\*38:02 with Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis in Kinh Vietnamese Patients. Int J Endocrinol. 2018;2018:7965346. doi:10.1155/2018/7965346
7. Kim HK, Yoon JH, Jeon MJ, et al. Characteristics of Korean Patients with Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: A Multicenter Study in Korea. Endocrinol Metab (Seoul). 2015;30(4): 475-480. doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.475