

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN QUALITY MANAGEMENT AND OPTIMIZATION OF MODERN MEDICAL TESTING PROCESS

Pham Thi Viet Huong^{1*}, Nguyen Thi Thuy Duong¹,
Tong Van Giap¹, Nguyen Thanh Mai², Tran Thi Dung², Hoang Huong Huyen³

Vinmec Times City International General Hospital - 458 Minh Khai, Vinh Tuy Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 13/10/2025

Revised: 27/10/2025; Accepted: 22/11/2025

ABSTRACT

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) also known as veno-occlusive disease (VOD), (SOS/VOD), is a serious complication that usually occurs early after hematopoietic stem cell transplantation. We report a case of late-onset SOS/VOD on day 42 after autologous transplantation in a patient with Hodgkin lymphoma, with a history of Busulfan-containing chemotherapy prior to transplantation. Data were collected from the start date of the autologous hematopoietic stem cell mobilization plan (December 2024) until the recovery from SOS/VOD (mid-2025), including clinical characteristics and treatment outcomes. The patient was successfully treated with intravenous Defibrotide and achieved complete recovery. This case highlights the likely role of Busulfan-based chemotherapy in the risk of SOS/VOD, including late-onset cases. The clinical case suggests the efficacy of Defibrotide in treatment.

Keywords: Veno-occlusive disease, Sinusoidal obstruction syndrome, Autologous hematopoietic stem cell transplantation, Busulfan, Defibrotide, Late-onset, Hodgkin's lymphoma.

*Corresponding author

Email: phamthiviethuongbvk@gmail.com **Phone:** (+84) 839857222 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD22.3882**



VIÊM TẮC TĨNH MẠCH XOANG GAN KHỞI PHÁT MUỘN SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRÊN BỆNH NHÂN U LYMPHO

Phạm Thị Việt Hương^{1*}, Nguyễn Thị Thùy Dương¹,
Tống Văn Giáp¹, Nguyễn Thanh Mai², Trần Thị Dung², Hoàng Hương Huyền³

¹Khoa huyết học và trị liệu tế bào, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Smart City

²Điều dưỡng Khoa huyết học và trị liệu tế bào, Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Smart City

³Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Smart City

Ngày nhận: 13/10/2025

Ngày sửa: 27/10/2025; Ngày đăng: 22/11/2025

TÓM TẮT

Hội chứng tắc nghẽn xoang (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) còn gọi bệnh tắc tĩnh mạch gan (veno-occlusive disease, VOD) là biến chứng nghiêm trọng, thường xuất hiện sớm sau ghép tế bào gốc tạo máu. Chúng tôi báo cáo trường hợp SOS/VOD khởi phát muộn vào ngày thứ 42 sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ở bệnh nhân u lympho Hodgkin, với tiền sử hóa trị chứa Busulfan trước ghép. Dữ liệu được thu thập từ ngày bắt đầu kế hoạch huy động tế bào gốc tạo máu tự thân (tháng 12 năm 2024) đến khi hồi phục SOS/VOD (giữa năm 2025), bao gồm phân tích đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh nhân. Bệnh nhân được điều trị thành công bằng Defibrotide đường tĩnh mạch và hồi phục hoàn toàn. Trường hợp này nhấn mạnh vai trò của phác đồ hóa trị chứa Busulfan có thể liên quan đến nguy cơ SOS/VOD, kể cả khởi phát muộn. Việc không xét nghiệm được nồng độ Busulfan huyết thanh sau truyền nên đây là hạn chế trong theo dõi điều trị và đánh giá nguy cơ tai biến. Ca bệnh cũng cho thấy hiệu quả của Defibrotide trong điều trị.

Từ khóa: Bệnh tắc tĩnh mạch gan, hội chứng tắc nghẽn xoang, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, Busulfan, Defibrotide, khởi phát muộn, U lympho Hodgkin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ SOS/VOD sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ở người lớn < 5% [1]. Bệnh sinh liên quan đến tổn thương tế bào gan và tế bào nội mô xoang, làm mất tính toàn vẹn thành mạch, dẫn đến lắng đọng tiểu cầu và yếu tố đông máu, gây tắc nghẽn tiểu tĩnh mạch và xoang [1]. SOS/VOD khởi phát muộn (sau ghép > 21 ngày) thường ít được nhận biết. Biểu hiện lâm sàng gồm tăng cân, cổ trướng, gan to, tăng bilirubin máu; một số trường hợp các triệu chứng có thể nhẹ và dễ nhầm với bệnh gan khác như bệnh mảnh ghép chống chủ hoặc viêm gan do virus [1], [2], [3].

Yếu tố nguy cơ SOS/VOD bao gồm phác đồ điều kiện hóa trước ghép (đặc biệt liều cao busulfan), tuổi

cao, tình trạng gan nền, chức năng gan trước ghép, đặc điểm bệnh, mức độ tiến triển bệnh và các yếu tố liên quan đến quá trình ghép. Cường độ điều kiện hóa và loại hình ghép cũng là những yếu tố nguy cơ quan trọng [1], [2], [3], [4].

Chẩn đoán SOS/VOD thường dựa trên tam chứng gan to đau, tăng bilirubin và giữ nước không rõ nguyên nhân trong 21 ngày sau ghép. SOS/VOD khởi phát muộn có thể xuất hiện sau 20 ngày và cần xem xét trong các bệnh gan kéo dài >3 tuần. Biểu hiện ở trẻ em và người lớn đôi khi không phù hợp tiêu chí cổ điển [5], điều này đã được tích hợp vào tiêu chuẩn chẩn đoán cập nhật của Seattle và của EBMT (Bảng 1 và 2) [2], [3].

*Tác giả liên hệ

Email: phamthiviethuongbvk@gmail.com Điện thoại: (+84) 839857222 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD22.3882>

Bảng 1. Tiêu chí Seattle (chỉnh sửa) chẩn đoán SOS/VOD

Tiêu chí Seattle đã chỉnh sửa	SOS/VOD có khả năng	SOS/VOD lâm sàng	SOS/VOD xác định
Chẩn đoán được xác định khi có ≥ 2 trong các dấu hiệu sau trong vòng 20 ngày sau ghép: (1) Bilirubin ≥ 2 mg/dL (2) Gan to và/hoặc đau hạ sườn phải. (3) Tăng cân: $>2\%$	Chẩn đoán được xác định khi có ≥ 2 trong các dấu hiệu sau: (1) Bilirubin ≥ 2 mg/dL (2) Gan to kèm đau (3) Tăng cân: $>5\%$ (4) Cổ trướng (5) Siêu âm và/hoặc đo đàn hồi gan gợi ý SOS/VOD	Hiện diện bilirubin ≥ 2 mg/dL và 2 hoặc nhiều hơn các dấu hiệu sau: (1) Gan to kèm đau (2) Tăng cân: $>5\%$ (3) Cổ trướng	Sự hiện diện của ít nhất một trong các yếu tố sau được coi là bằng chứng xác định: (1) Có bằng chứng mô học (2) Có bằng chứng huyết động học với áp lực tĩnh mạch gan (Hepatic Venous Pressure Gradient) (HVPG ≥ 10 mmHg)

Bảng 2. Tiêu chuẩn EBMT cập nhật 2023 chẩn đoán SOS/VOD [2]

SOS/VOD xảy ra ≤ 21 ngày sau HSCT	SOS/VOD khởi phát muộn >21 ngày sau HSCT
Tiêu chuẩn Baltimore : Có bilirubin ≥ 2 mg/dL và ít nhất 2 trong số các triệu chứng sau: - Gan to đau - Tăng cân ($>5\%$) - Cổ trướng	Tiêu chuẩn Baltimore sau Ngày 21 HOẶC SOS/VOD được chứng minh bằng mô học HOẶC phải có 2 hoặc nhiều hơn các tiêu chuẩn sau: - Bilirubin ≥ 2 mg/dL (hoặc $34 \mu\text{mol/L}$) - Gan to đau đơn - Tăng cân ($>5\%$) - Cổ trướng VÀ bằng chứng huyết động hoặc/và siêu âm về SOS/VOD (gan to, cổ trướng và giảm tốc độ hoặc đảo ngược dòng chảy tĩnh mạch cửa)

Điều trị SOS/VOD chủ yếu là chăm sóc hỗ trợ tích cực, trong khi thuốc tiêu huyết khối hoặc chống đông toàn thân không cải thiện tỷ lệ sống và tăng nguy cơ xuất huyết. Defibrotide gần đây được chứng minh hiệu quả trong phòng ngừa và điều trị SOS/VOD nhờ các đặc tính chống huyết khối, chống viêm và chống thiếu máu cục bộ, nhưng không gây tác dụng chống đông hệ thống đáng kể; thuốc có ái lực với thụ thể adenosine A1 và A2 và ức chế thrombin in vitro [6]. Trong thử nghiệm lâm sàng pha III đa trung tâm, Defibrotide (liều 25 mg/kg/ngày) được đánh giá trên 102 bệnh nhân SOS/VOD nặng (tuổi trung vị 21, 0–72 tuổi) so với nhóm chứng lịch sử 32 bệnh nhân. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng (24% vs 9%; $p=0,013$) và tỷ lệ sống đến ngày +100 cải thiện (38% vs 25%; $p=0,034$) mà không làm tăng biến cố bất lợi, bao gồm độc tính xuất huyết (65% vs 69%) [7].

Bài báo này chúng tôi trình bày trường hợp u lympho Hodgkin với SOS/VOD khởi phát muộn ngày 42 sau ghép tự thân, điều kiện hóa bằng phác đồ chứa Busulfan. Sau điều trị bằng Defibrotide đường tĩnh mạch, bệnh nhân hồi phục hoàn toàn, gợi ý mối liên quan giữa Busulfan và SOS/VOD.

2. TRÌNH BÀY CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 24 tuổi, phát hiện hạch vùng góc hàm

trái từ tháng 2/2024. Kết quả chụp CT tại cho thấy khối trung thất kích thước 73 × 62 mm. Sinh thiết khối u xác định mô bệnh học là u lympho Hodgkin thể kinh điển (không có giấy tờ ghi nhận dấu ấn miễn dịch mô học đặc hiệu). Mẫu bệnh phẩm được gửi sang Singapore để đọc lại, kết quả xác nhận chẩn đoán u lympho Hodgkin thể kinh điển giai đoạn IIA.

- Kết quả PET/CT trước điều trị tại Singapore cho thấy:

+ Khối u trung thất kích thước 77 mm, SUVmax 10,3.

+ Tăng hấp thu FDG tại các hạch trung thất, cạnh và sau khí quản, quanh động mạch phổi (SUVmax 12,2), cùng các hạch thượng đòn trái, vú trong hai bên, hạch cổ phải tầng IV và cổ trái tầng III–V (SUVmax 12,1).

+ Điều trị bước 1 ở Singapore: Từ tháng 3/2024, bệnh nhân được hóa trị phác đồ ABVD.

+ PET/CT sau 3 chu kỳ (16/05/2024) ghi nhận đáp ứng chuyển hóa hoàn toàn.

+ Bệnh nhân hoàn thành 6 chu kỳ ABVD và ra viện ngày 06/08/2024.

2.1. Tái phát

Tái khám sau 2 tháng (15/10/2024), PET/CT phát hiện hạch trung thất kích thước 1–1,5 cm tăng hấp

thu FDG (SUVmax 8,9), gợi ý tái phát. Sinh thiết xác nhận u lympho Hodgkin tái phát.

- Nhuộm hóa mô miễn dịch:

+ Tế bào Hodgkin dương tính với CD30, CD15 và PAX5.

+ Bao quanh là nhiều tế bào T dương tính với CD3 và CD5.

+ Một số cụm nhỏ tế bào B dương tính với CD20 và CD79^a.

- Điều trị bước hai:

+ Bệnh nhân hoàn tất 2 chu kỳ Brentuximab Vedotin + Bendamustine vào ngày 27/11/2024 mà chưa đánh giá đáp ứng. Ngày 02/12/2024, PET/CT tại Vinmec cho thấy đáp ứng chuyển hóa hoàn toàn. Hội chẩn ngày 17/12/2024 quyết định chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

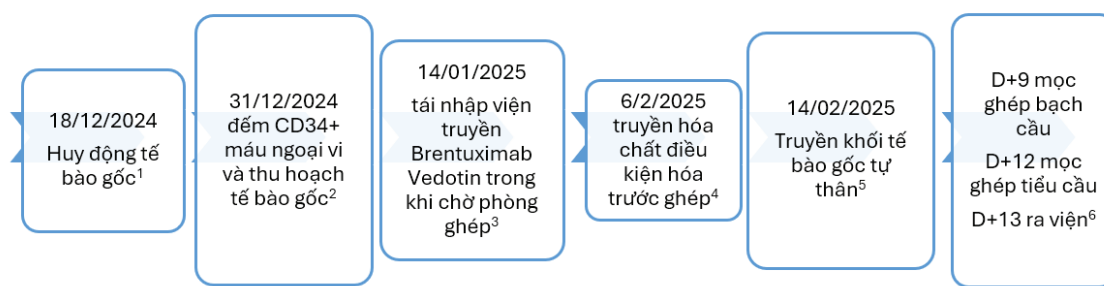
+ Trước ghép đánh giá đầy đủ lâm sàng đảm bảo đủ tiêu chuẩn ghép, siêu âm gan bình thường, điện tim và siêu âm tim bình thường.

+ Khai thác tiền sử không uống rượu, không có tiền sử viêm gan và bất cứ đợt bệnh tật nào liên quan chức năng gan.

+ Lộ trình bắt đầu từ huy động tế bào gốc, thu hoạch tế bào gốc, truyền hóa chất điều kiện hóa, truyền khối tế bào gốc, chăm sóc sau ghép như hình 1.

+ Điều trị dự phòng bằng Acyclovir, Fluconazole, và Ursodeoxycholic acid từ ngày -7 trước ghép đến khi xuất viện.

+ 28/02/2025 (ngày +13 sau ghép): Bệnh nhân xuất viện.



Hình 1. Tiến trình thời gian bắt đầu kế hoạch ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

1. Cyclophosphamide liều cao 4000 mg/m², sau đó tiêm G-CSF 10 mcg/kg/ngày, chia 2 lần, trong 6 ngày.
2. Đếm số lượng tế bào CD34⁺ trong máu ngoại vi đạt 36 tế bào/ μ L (sáng) và 35 tế bào/ μ L (chiều). Thu hoạch tế bào gốc ngoại vi, được $4,9 \times 10^6$ tế bào CD34⁺/kg.
3. Brentuximab Vedotin liều 1,8 mg/kg.
4. Thuốc điều kiện hóa: Gemcitabin, Busulfan, Melphalan. Ký hiệu ngày trước ghép là tính ngược từ ngày truyền tế bào gốc trở về trước, ví dụ ngày -8 nghĩa là trước truyền tế bào gốc 8 ngày: - Gemcitabine: liều 2.475 mg/m² /ngày truyền tĩnh mạch ngày -8 và -3 – Busulfan 105mg/m²/ngày truyền tĩnh mạch ngày -8 đến -5 – Melphalan 60 mg/m²/ngày truyền tĩnh mạch ngày -3, -2.
5. Liều truyền tế bào gốc tạo máu tự thân: 4,9 triệu CD34⁺/kg, thể tích 100 ml.
6. Mọc ghép bạch cầu được xác định là ngày đầu tiên trong 3 ngày liên tiếp số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $\geq 0,5 \times 10^9$ /L, không dùng GCSF. Mọc ghép tiểu cầu: ngày đầu tiên trong 3 ngày liên tiếp tiểu cầu $\geq 20 \times 10^9$ /L, không truyền tiểu cầu trong 7 ngày trước đó.

Biến chứng sau ghép

- 28/03/2025 (ngày +42 sau ghép):

+ Bệnh nhân tái nhập viện với các triệu chứng đầy bụng, khó tiêu, mệt mỏi, ăn kém. Khám lâm sàng: bụng chướng, đau vai phải, đau nhẹ hạ sườn phải, gan đau khi ấn, cổ trướng, tăng cân >5%, kèm xuất huyết rải rác dạng chấm và nốt ở cẳng chân, bụng và lưng.

+ Xét nghiệm: giảm tiểu cầu nặng độ 4 (11 G/L), tăng men gan (SGOT 168,5 U/L, SGPT 143,8 U/L, bilirubin toàn phần 20,5 μ mol/L) và D-Dimer 9139 ng/mL, INR 1,23. Xét nghiệm virus CMV, EBV, HBV, HAV, HCV âm tính; chức năng thận bình thường. Điện tim

và siêu âm tim thời điểm này bình thường.

+ Siêu âm: gan to nhẹ, không ghi nhận xơ gan, có dày thành quanh rốn gan, phù mô quanh rốn gan nhẹ. Dày thành túi mật. Có dịch ổ bụng tự do, chủ yếu ở hố chậu hai bên và vùng tiểu khung (chỗ dày nhất ~ 23 mm), dịch đồng nhất, echo trống. Thiếu Doppler tĩnh mạch cửa/gan (nên không biết vận tốc, đảo chiều dòng, chỉ số RI), đàn hồi gan hoặc bằng chứng huyết động (HVPG).

→ Gợi ý tình trạng viêm gan cấp / nghi ngờ SOS/VOD.

- 30/03/2025 (ngày +44 sau ghép):

+ Tăng đau vùng hạ sườn phải, cổ trướng nhiều

hơn, tăng cân >10%.

+ Bilirubin toàn phần tăng từ 20,5 lên 28,0 $\mu\text{mol/L}$.

+ Tiểu cầu tiếp tục giảm, không đáp ứng với truyền

tiểu cầu gan tách.

Bệnh nhân của chúng tôi đánh giá bị SOS/VOD nặng theo tiêu chí EBMT (bảng 3).

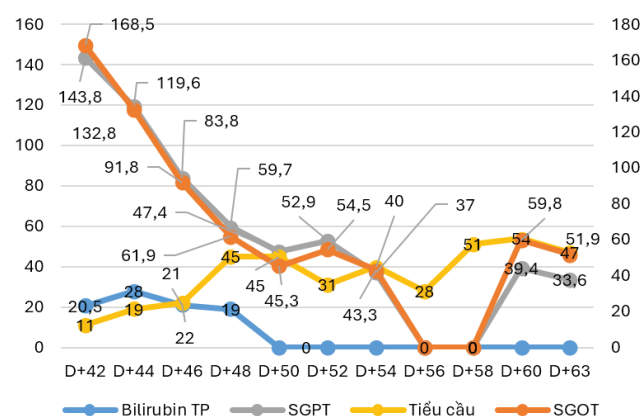
Bảng 3. Tiêu chuẩn EBMT để phân loại mức độ nghiêm trọng của SOS/VOD ở người lớn

	Nhẹ ^a	Vừa phải ^a	Nặng	Rất nặng - MOD/MOF ^b
Thời gian kể từ khi có triệu chứng lâm sàng đầu tiên của SOS/VOD	> 7 ngày	5 - 7 ngày	≤ 4 ngày	Bất cứ lúc nào
Bilirubin (mg/dL)	≥ 2 và < 3	≥ 3 và < 5	≥ 5 và < 8	≥ 8
Bilirubin (micromol/L)	≥ 34 và < 51	≥ 51 và < 85	≥ 85 và < 136	≥ 136
Động học của bilirubin			Tăng gấp đôi trong vòng 48 giờ	
Transaminase	≤ 2 x bình thường	> 2 và ≤ 5 x bình thường	> 5 và ≤ 8 x bình thường	> 8 x bình thường
Tăng cân			≥ 5%	≥ 10%
Chức năng thận	Đường cơ sở khi cấy ghép	< 1,5 lần giá trị ban đầu khi ghép	≥ 1,5 và < 2 x giá trị ban đầu khi ghép	≥ 2 x giá trị ban đầu khi ghép hoặc các dấu hiệu khác của MOD

MOD=rối loạn chức năng đa cơ quan. Bệnh nhân thuộc nhóm đáp ứng hai hoặc nhiều tiêu chí. Bệnh nhân đáp ứng hai hoặc nhiều tiêu chí trong hai nhóm khác nhau phải được phân loại vào nhóm nặng nhất.

a: Trong trường hợp có hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ SOS/VOD, bệnh nhân nên được xếp vào nhóm nguy cơ cao; b: Bệnh nhân suy đa cơ quan phải được phân loại là rất nặng. MOD được định nghĩa là ≥ 2 cơ quan so với điểm SOFA với điểm ≥ 2 hoặc tăng ≥ 2 hoặc suy đa cơ quan đối với bệnh nhân có tổn thương cơ quan tiềm ẩn

Bệnh nhân được điều trị bằng hạn chế dịch, lợi tiểu, Acid Ursodeoxycholic và truyền tĩnh mạch Defibrotide (25 mg/kg/ngày, chia 4 lần, mỗi lần truyền trong 2 giờ), bắt đầu ngay sau xác định SOS/VOD ngày +42 sau ghép, đủ 21 ngày đến ngày +63. Ngay sau truyền Defibrotide, bệnh nhân được theo dõi lâm sàng giảm đau gan, giảm tăng cân, xét nghiệm chức năng gan, tiểu cầu như biểu đồ 1 thấy đáp ứng rất tốt. Bệnh nhân hồi phục hoàn toàn SOS/VOD vào ngày +63 và xuất viện. Diễn biến chức năng gan và tiểu cầu được trình bày trong Hình 2



Hình 2. Chỉ số chức năng gan và tiểu cầu trong thời gian điều trị SOS/VOD

4. BÀN LUẬN

SOS/VOD thường được chẩn đoán trong 30 ngày đầu sau ghép theo tiêu chuẩn Baltimore và Seattle [1], [2], [3]. Tiêu chuẩn Seattle yêu cầu ≥2 trong 3 dấu hiệu trong vòng 20 ngày: bilirubin > 2 mg/dL, gan to hoặc đau vùng hạ sườn phải, và tăng cân > 2%. Tiêu chuẩn Baltimore đòi hỏi tăng bilirubin trong 21 ngày sau ghép kèm ≥2 trong 3 dấu hiệu: gan to đau, cổ trướng, và tăng cân > 5%. Tuy nhiên, các tiêu chí này có thể không phù hợp với trường hợp khởi phát muộn hơn 20 ngày [3]. Bệnh nhân của chúng tôi xuất hiện bất thường men gan từ ngày +42, kèm đau vùng gan, cổ trướng, tăng cân >5%, tiêu thụ tiểu cầu tăng và transaminase huyết thanh cao. Đến ngày +44, cổ trướng tiến triển, tăng cân >10%, bilirubin tăng từ 20,5 lên 28,0 $\mu\text{mol/L}$ (1,2 → 1,64 mg/dL). Như vậy bệnh nhân của chúng tôi có tiêu chuẩn nghĩ đến SOS/VOD muộn vì áp dụng tiêu chí chẩn đoán SOS/VOD khởi phát muộn không bắt buộc tăng bilirubin máu của EBMT gồm: Tăng cân 5-10%, gan to đau trên lâm sàng, tăng tiêu thụ tiểu cầu, cổ trướng, siêu âm gan gợi ý. Khởi phát muộn chiếm khoảng 20% các trường hợp SOS/VOD, gặp ở cả người lớn (39,3%) và trẻ em (16,7%), với trung vị ngày khởi phát 29 (22–335 ngày) [8], [9], [10], [11].

Trường hợp SOS/VOD khởi phát sau ngày 21 ở bệnh nhân của chúng tôi, tương tự các báo cáo trước [8],

[9], [10], [11], nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tiếp tục theo dõi sát để phát hiện SOS/VOD muộn. Đáng chú ý, SOS/VOD khởi phát muộn được ghi nhận phổ biến hơn ở người lớn, trái với nhận định trước đây rằng trẻ em có nguy cơ cao hơn [10].

Sau ngày 21, tiêu chuẩn Baltimore vẫn có thể áp dụng để chẩn đoán SOS/VOD, nhưng hạn chế ở các trường hợp khởi phát muộn không kèm tăng bilirubin máu, chỉ có tăng cân và cổ trướng như bệnh nhân trong nghiên cứu này. Do đó, tăng bilirubin máu không còn là tiêu chí bắt buộc trong SOS/VOD khởi phát muộn. Chẩn đoán có thể được đặt ra khi bệnh nhân đáp ứng ≥ 2 trong các tiêu chí: bilirubin ≥ 2 mg/dL, gan to đau, tăng cân $> 5\%$ hoặc cổ trướng, kèm bằng chứng huyết động hoặc siêu âm gợi ý SOS/VOD (gan to, cổ trướng, giảm vận tốc hoặc đảo chiều dòng chảy tĩnh mạch cửa) [8]. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nhận diện SOS/VOD ngay cả khi không có tăng bilirubin máu. Myers và cộng sự báo cáo 29% bệnh nhân SOS/VOD không tăng bilirubin tại thời điểm chẩn đoán [5].

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều kiện hóa bằng phác đồ chứa Busulfan và Melphalan. Carreras và cộng sự [8] ghi nhận SOS/VOD khởi phát muộn ở người lớn thường được chẩn đoán 8–43 ngày sau xuất viện, với tần suất cao hơn ở nhóm điều kiện hóa Bu/Mel (52%) so với các phác đồ khác. Trong nhóm này, 10/11 bệnh nhân phát triển SOS/VOD sau xuất viện và phải nhập viện lại. Phân tích trên 739 bệnh nhân đa u tủy xương ghép tế bào gốc tạo máu tự thân của Carreras cho thấy 8% trường hợp được điều trị bằng Bu/Mel biến chứng SOS/VOD, với thời gian trung vị từ ghép đến chẩn đoán 29 ngày (3–57 ngày) [8]. Kết quả này củng cố mối liên quan giữa phác đồ Busulfan–Melphalan và nguy cơ SOS/VOD khởi phát muộn, tương tự diễn tiến ở bệnh nhân của chúng tôi.

Rish K. Pai và cộng sự mô tả 8 bệnh nhân mắc bệnh ác tính huyết học phát triển SOS/VOD muộn (>30 ngày) sau điều trị Busulfan/Fludarabine/Alemtuzumab liều cao kết hợp ghép tế bào gốc. Thời gian trung vị đến chẩn đoán là 52 ngày (33–77 ngày). Bảy bệnh nhân được xác nhận bằng sinh thiết gan, ghi nhận các đặc điểm mô bệnh học điển hình của SOS/VOD, bao gồm lắng đọng reticulin, tắc tĩnh mạch trung tâm, teo và hoại tử tế bào gan, xuất huyết xoang và tĩnh mạch quanh xoang, trong khi đường mật cửa vẫn bình thường. Nguy cơ SOS/VOD tăng rõ rệt khi nồng độ busulfan huyết tương cao, cho thấy mối quan hệ liều–độc tính trực tiếp giữa phơi nhiễm busulfan và tổn thương nội mô gan [12]. Shah Mithun S. và cộng sự báo cáo một bệnh nhân Ewing sarcoma phát triển SOS/VOD khởi phát muộn sau điều kiện hóa Busulfan/Melphalan và ghép tự thân, được chẩn đoán vào ngày +55, muộn hơn so với trường hợp của chúng tôi. Trường hợp này nhấn mạnh rằng SOS/VOD có thể xuất hiện muộn, đặc biệt ở bệnh nhân dùng phác đồ Busulfan–Melphalan, và

tầm quan trọng của theo dõi kéo dài sau xuất viện để phát hiện và xử trí kịp thời [4].

Siêu âm đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán SOS/VOD muộn. Ở bệnh nhân của chúng tôi, siêu âm cho thấy gan to nhẹ, dày thành quanh rốn gan và túi mật, phù mô quanh rốn gan, dịch ổ bụng tự do đồng nhất (dày nhất ~ 23 mm). Theo Mahgerefteh và cộng sự, các dấu hiệu siêu âm không đặc hiệu của SOS/VOD gồm gan to, lách to, dày thành túi mật, cổ trướng và bất thường dòng chảy tĩnh mạch cửa; trong đó, giảm vận tốc hoặc đảo ngược dòng chảy tĩnh mạch cửa là dấu hiệu đặc hiệu hơn, thường gặp ở giai đoạn muộn [13].

Về điều trị, hình 2 cho thấy bệnh nhân của chúng tôi cải thiện rõ rệt chỉ sau 2 ngày điều trị bằng hạn chế dịch, lợi tiểu và Defibrotide truyền tĩnh mạch liều 25 mg/kg/ngày.

Richardson và cộng sự đã ngẫu nhiên phân nhóm 150 bệnh nhân SOS/VOD nặng điều trị với liều 25 mg/kg/ngày hoặc 40 mg/kg/ngày. Không thấy sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR), tuy nhiên ở bệnh nhân nhi, nhóm nhận 25 mg/kg/ngày có tỉ lệ CR cao hơn và tỉ lệ sống sót ngày +100 tốt hơn [7]. Tỉ lệ CR là 24% ở nhóm dùng Defibrotide, so với 9% ở nhóm đối chứng ($p = 0,013$). Tỉ lệ sống sót tổng thể (OS) vào ngày +100 là 38% so với 25% tương ứng ($p = 0,034$). Tần suất các tác dụng phụ, bao gồm độc tính xuất huyết (65% ở nhóm defibrotide so với 69% ở nhóm đối chứng), không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm [7]. Dựa trên dữ liệu hiện có, liều Defibrotide 25 mg/kg/ngày được FDA và EMA khuyến cáo, duy trì ít nhất 21 ngày hoặc đến khi các triệu chứng SOS/VOD hồi phục hoàn toàn. Thuốc thường dung nạp tốt, nhưng vẫn cần lưu ý nguy cơ sốc phản vệ nhỏ trong thực hành lâm sàng [1].

Golamreza Bahoush báo cáo một trẻ 24 tháng tuổi ghép tế bào gốc tự thân, biến chứng SOS/VOD nặng và được điều trị thành công bằng Defibrotide. Vào ngày +28 sau ghép, trẻ nhập viện với chướng bụng, đau, sốt, tăng cân, nôn, giảm nước tiểu, khám lâm sàng ghi nhận cổ trướng và gan to mềm. Xét nghiệm thấy tăng aminotransferase, bilirubin và giảm tiểu cầu; siêu âm ghi nhận gan to, báng bụng nhẹ–trung bình, các xét nghiệm viêm gan và CMV âm tính. Ngày +29, trẻ xuất hiện suy hô hấp, được chuyển ICU và điều trị hỗ trợ. Do SOS/VOD nặng, Defibrotide 25 mg/kg/ngày được bắt đầu vào ngày +31 trong 21 ngày, giúp trẻ đáp ứng tốt và xuất viện ổn định [6].

4. KẾT LUẬN

SOS/VOD khởi phát muộn nên được xem xét chẩn đoán ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, tăng transaminase, cổ trướng và/hoặc tăng cân xuất hiện ≥ 3 –4 tuần sau ghép. Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, nguyên nhân có thể liên quan phác đồ điều kiện hóa chứa busulfan. Ca lâm sàng này nhấn

mạnh vai trò của Defibrotide, đặc biệt khi can thiệp sớm, giúp cải thiện tiên lượng ở SOS/VOD nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Mohty M, Malard F, Abecasis M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(3):485–95.
- [2] Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(7):749–54.
- [3] Ichikawa H, Yakushijin K, Kurata K, Tsuji T, Takemoto N, Joyce M, et al. Utility of the refined EBMT diagnostic and severity criteria 2023 for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59(4):518–25.
- [4] Shah MS, Jeevangi NK, Joshi A, Khattry N. Late-onset hepatic veno-occlusive disease post autologous peripheral stem cell transplantation successfully treated with oral defibrotide. *J Cancer Res Ther*. 2009;5(4):312–4.
- [5] Myers KC, Dandoy C, El-Bietar J, Davies SM, Jodele S. Veno-occlusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):379–81.
- [6] Bahoush G, Vafapour M. A case report of severe veno-occlusive disease following autologous stem cell transplantation successfully treated with defibrotide. *Eur J Transl Myol*. 2020;30(3):9161.
- [7] Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 2016;127(13):1656–65.
- [8] Carreras E, Rosinol L, Terol MJ, et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(12):1448–54.
- [9] Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2017;178(1):112–8.
- [10] Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:138–45.
- [11] Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol*. 2018;181(6):816–27.
- [12] Pai RK, van Besien K, Hart J, Artz AS, O'Donnell PH. Clinicopathologic features of late-onset veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome after high-dose busulfan and hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1552–7.
- [13] Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI. Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiology*. 2011;258(3):660–71.

