

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở NGƯỜI BỆNH NHIỄM VIRUS EPSTEIN BARR TRONG TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2023 - 2024

Nguyễn Hải Quân¹, Đỗ Thị Vinh An², Đỗ Tiến Dũng¹, Lưu Thị Chính¹

Mục tiêu: Nghiên cứu mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người bệnh nhiễm virus Epstein-Barr trong tủy xương.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 71 người bệnh có kết quả xét nghiệm PCR-EBV dương tính trong dịch tủy xương tại Trung tâm huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2023 đến tháng 1/2024.

Kết quả: Kết quả thường gặp nhiều ở người bệnh trên 60 tuổi và gặp nhiều hơn ở người suy giảm miễn dịch với các triệu chứng lâm sàng HLH (60,6%), sốt (59,2%), lách to 38% và viêm phổi 38%. Về tổng phân tích tế bào máu ngoại vi có đến 83,1% người bệnh thiếu máu, trong tủy xương thì 100% người bệnh có hiện tượng tăng đại thực bào, 74,6% có dấu hiệu thực bào tế bào máu và 64,3% tăng lympho.

Kết luận: Người bệnh nhiễm EBV gặp ở rất nhiều chuyên khoa, đặc biệt trên những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch 19,7%, với triệu chứng lâm sàng thường gặp là sốt 59,2%, lách to (39,4%) và có thể các biến chứng nặng như viêm phổi (38%), (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-HLH) (60,6%).

Từ khóa: Epstein-Barr virus, đại thực bào, sinh thiết tủy xương..

ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus Epstein-Barr (EBV), còn được biết đến là Human Herpesvirus-4, là tác nhân gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng (Infectious Mononucleosis - IM), và ước tính có hơn 90% dân số toàn cầu đã từng mắc phải EBV trong suốt cuộc đời. Các triệu chứng lâm sàng của nhiễm EBV thường bao gồm mệt mỏi, sốt, viêm họng, đau cơ, sưng hạch cổ và nách, cùng với đau đầu và thường tự khỏi sau 2 - 4 tuần. Tuy nhiên, EBV có khả năng tồn tại dưới dạng tiềm ẩn trong tế bào lympho B (khoảng 5% người mắc), và có thể tái hoạt động bất kỳ lúc nào, dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy trong khoảng 5% những người nhiễm EBV tái

hoạt động trở lại thì có đến 40% người nhiễm EBV có thể gặp phải các biến chứng ác tính, bao gồm u lympho Burkitt, u lympho Hodgkin, u tủy vòm mũi họng (UTVMH), và HLH. Tùy vào cơ quan mà EBV lưu trú, khi tái hoạt động, virus có thể gây tổn thương gan, hệ thần kinh và tủy sinh máu. Trong đó, tủy xương là một trong những vị trí quan trọng mà EBV lưu trú. Khi tái hoạt động, virus này có thể gây ra các biến chứng nghiêm trọng, bao gồm HLH và suy đa tạng, với tỷ lệ tử vong cao¹. Do đó, việc phát hiện sớm tình trạng EBV tái hoạt động trong tủy xương có ý nghĩa quan trọng, giúp chẩn đoán kịp thời, đưa ra hướng điều trị phù hợp, cải thiện hiệu quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ tử vong.

Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra sự hiện diện của EBV trong mẫu tủy xương và xác nhận mối liên hệ của nhiễm EBV với các thể bệnh lâm sàng khác nhau. Triệu chứng lâm sàng của nhiễm EBV trong tủy xương thường không rõ ràng hoặc không điển hình, do đó dễ bị nhầm lẫn với các bệnh lý nhiễm trùng khác^{2,5}. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về nhiễm EBV trong tủy xương chủ yếu được thực hiện ở bệnh nhân mắc UTVMH hoặc trẻ em, trong

⁽¹⁾ Trường Đại học Y tế công cộng

⁽²⁾ Bệnh viện Bạch Mai

Ngày nhận bài: 21/02/2025

Ngày phản biện xong: 20/4/2025

Ngày duyệt đăng: 15/6/2025

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Hải Quân, Trường Đại học Y tế công cộng

Điện thoại: 0984159705. **Email:** nhq.huph@gmail.com



khi các nghiên cứu về người lớn nhiễm EBV trong tủy xương còn rất hạn chế. Với tình hình trên, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người bệnh nhiễm virus Epstein-Barr trong tủy xương tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2023 - 2024” nhằm mục tiêu: Nghiên cứu mô tả đặc điểm một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người bệnh nhiễm virus Epstein-Barr trong tủy xương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 71 người bệnh có kết quả xét nghiệm PCR -EBV dương tính trong dịch tủy xương tại Trung tâm huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2023 đến tháng 1/2024.

Tiêu chuẩn chẩn đoán: Được chẩn đoán xác định xơ tủy nguyên phát theo tiêu chuẩn WHO 20162 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Người bệnh trên 18 tuổi và được chẩn đoán nhiễm EBV trong mẫu dịch tủy xương bằng phương pháp xét nghiệm PCR virus Epstein Barr dương tính trong mẫu dịch tủy xương.

- Có đầy đủ các thông tin lâm sàng của người bệnh: Sốt, viêm phổi, lách to, nhiễm trùng và có các kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu.

- Người bệnh có đầy đủ kết quả sinh thiết tủy xương bao gồm cả đặc điểm tủy xương, mật độ tế bào tủy xương, đặc điểm sinh các dòng tế bào.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh dưới 18 tuổi và phụ nữ có thai.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 4/2024 đến tháng 10/2024.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm huyết học và truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai

Nội dung nghiên cứu

- Thu thập thông tin mẫu nghiên cứu bao gồm:

+ Thông tin chung: Tuổi, giới tính.

+ Thông tin lâm sàng: Sốt, lách to, viêm phổi, HLH, nhiễm khuẩn huyết.

+ Các xét nghiệm cận lâm sàng: Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (hemoglobin, số lượng bạch cầu, tiểu cầu,...), xét nghiệm sinh thiết tủy xương (mật độ tế bào, mức độ đại thực bào, dòng hồng cầu, bạch cầu, mẫu tiểu cầu).

KẾT QUẢ

Bảng 1. Phân bố người bệnh theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	N (số lượng người bệnh)	Tỷ lệ (%)
18 - 39 tuổi	5	7
40 - 59 tuổi	21	29,6
≥ 60 tuổi	45	63,4
Trung vị (IQR)	63 (52 - 68)	
Tuổi nhỏ nhất - tuổi lớn nhất	23 - 88	

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 63 tuổi, trong đó gặp nhiều ở người bệnh trên 60 tuổi chiếm 63,4% và người bệnh từ 18 - 39 tuổi gặp ít nhất. Người bệnh có độ tuổi thấp nhất là 23 tuổi, người bệnh có độ tuổi cao nhất là 88 tuổi.

Bảng 2. Bảng phân bố người bệnh nhiễm EBV theo giới tính

Giới tính	N (số lượng người bệnh)	Tỷ lệ (%)
Nam	33	46,5
Nữ	38	53,5
Tổng số	71	100

Nhận xét: Trong nghiên cứu, có 71 người bệnh nhiễm EBV trong tủy xương gặp ở cả hai giới. Trong đó, giới nam chiếm 46,48% và giới nữ chiếm 53,52%.

Bảng 3. Phân bố người bệnh thuộc các khoa điều trị

Khoa	Số lượng bệnh nhân	
	n	Tỷ lệ (%)
Trung tâm Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng	14	19,7
Hồi sức tích cực	11	15,5
Hô hấp	9	12,7
Trung tâm Huyết học và Truyền máu	8	11,3
Trung tâm Bệnh nhiệt đới	6	8,5
Tiêu hóa	6	8,5
Viện tim mạch	4	5,6
Thần kinh	3	4,2
Khớp	1	1,4
Chống độc	1	1,4
Nội tiết	1	1,4
Tổng số	71	100

Nhận xét: Người bệnh trong nghiên cứu được thu thập ở nhiều khoa phòng khác nhau. Trong đó, đặc biệt gặp nhiều nhất ở Trung tâm Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng (MDLS) chiếm 19,7% và sau đó là khoa Hồi sức tích cực chiếm 15,5%.

Bảng 4. Bảng phân bố người bệnh theo đặc điểm lâm sàng (n = 71)

Triệu chứng lâm sàng	N (số lượng người bệnh)	Tỷ lệ (%)
Sốt	42	59,2
Lách to	28	39,4
Viêm phổi	27	38
HLH	43	60,6
Nhiễm trùng huyết	19	26,8

Nhận xét: Trong nghiên cứu người bệnh có tỷ lệ HLH cao với 43 ca bệnh chiếm 60,6% và có tỷ lệ tình trạng sốt chiếm 59,2%.

**Bảng 5.** Bảng phân loại số lượng các dòng tế bào trong máu ngoại vi (n = 71)

Đặc điểm	Mức độ thiếu máu	N (số lượng người bệnh)	Tỷ lệ (%)
Hemoglobin (g/L)	Bình thường	9	12,7
	Nhẹ	23	32,4
	Trung bình	39	54,9

Nhận xét: Người bệnh thiếu máu mức độ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất 54,9% tiếp sau đó là người bệnh thiếu máu nhẹ 32,4% và người bệnh không thiếu máu chỉ chiếm 12,7%.

BÀN LUẬN

Trong 71 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, độ tuổi hay gặp nhất của nhóm nghiên cứu là lứa tuổi trên 60 tuổi (chiếm 63,4%), nhóm ít gặp nhất là 18 - 39 tuổi (chiếm 7%). Trung vị độ tuổi của nhóm người bệnh tham gia nghiên cứu là 63 tuổi, người cao tuổi nhất trong nhóm nghiên cứu là 88 tuổi và người thấp tuổi nhất là 23 tuổi. Kết quả này cao hơn với nghiên cứu của Chung H.J (2010) với độ tuổi trung bình của người bệnh là 42,4 tuổi⁴, tuy nhiên lại tương đồng so với nghiên cứu của Herlander Marques (5) với độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 59,3 tuổi và độ tuổi trên 60 chiếm 53,6%. Đồng thời, khi so sánh với nghiên cứu trên bệnh UTMH của tác giả Phạm Huy Tàn (2017) với độ tuổi trung bình của người bệnh là 47,7 tuổi³ và Wang (2013) tại Đài Loan với độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 45,6 tuổi⁶ cho thấy độ tuổi bệnh nhân nhiễm EBV trong UTMH có phần thấp hơn so với các bệnh nhân nhiễm EBV trong tủy xương trong nghiên cứu này. EBV được lây truyền từ người sang người qua đường nước bọt, dịch tiết, qua truyền máu hoặc ghép tạng,... nên lứa tuổi trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu này có thể lý giải được vì nhóm đối tượng này thường sức đề kháng của cơ thể giảm sút dẫn tới các biểu hiện bệnh rõ ràng hơn.

Trong 71 bệnh nhân được nghiên cứu đều gặp ở cả hai giới trong đó có 33 bệnh nhân là nam chiếm 46,5% và 38 bệnh nhân là nữ chiếm 53,5%. Có thể thấy tỷ lệ nhiễm EBV trong tủy xương ở nữ cao hơn ở nam. Kết quả này có sự trái ngược với với tỷ lệ phân bố giới tính ở các bệnh nhân nhiễm EBV trong tủy xương khi so sánh với nghiên cứu của Herlander Marques (2012) với 53,6% bệnh

nhân nam và 46,4% bệnh nhân nữ⁵. Tuy nhiên theo nghiên cứu của Chung H.J (2010) thì tỷ lệ mắc bệnh ở nam (94%) cao hơn hẳn ở nữ (6%)⁴. Các đặc điểm hay gặp nhất trên lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi là sốt 42/71 (chiếm 59,2%), gan lách to 28/71 (39,4%) và tình trạng viêm phổi 27/71 (38%). So sánh với nghiên cứu của Vijay Kumar và cộng sự, triệu chứng thường gặp nhất là sốt (chiếm 80%), triệu chứng tiêu hóa (đau bụng) xếp thứ hai, chiếm 22% và các triệu chứng ho/ khó thở gặp khoảng 16%⁷. Các triệu chứng trên có thể gặp ở rất nhiều bệnh lý khác nhau như nhiễm khuẩn, bệnh lý ác tính chính vì vậy phải tiến hành phương pháp giải trình tự thế hệ mới (NGS) trên mẫu hút tủy xương, cho thấy nghi ngờ việc các biến đổi về mặt phân tử đã thúc đẩy quá trình tái hoạt động của EBV⁸.

Người bệnh trong nghiên cứu được thu thập từ nhiều khoa khác nhau, phản ánh tính đa dạng trong biểu hiện lâm sàng của nhiễm EBV trong tủy xương. Tỷ lệ bệnh nhân cao nhất tại Trung tâm Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng (19,7%) và Khoa Hồi sức tích cực (15,5%) cho thấy nhiều trường hợp có biểu hiện rối loạn miễn dịch hoặc diễn tiến nặng, cần điều trị tích cực. Ngoài ra, bệnh nhân cũng phân bố tại các Khoa Hô hấp (12,7%), Huyết học - Truyền máu (11,3%) và Bệnh nhiệt đới (8,5%), cho thấy nhiễm EBV có thể liên quan đến nhiều bệnh cảnh khác nhau, từ tổn thương hô hấp, rối loạn huyết học đến các bệnh truyền nhiễm phức tạp.

Để trở thành hồng cầu có chức năng hoàn chỉnh thì các tiền nguyên hồng cầu trong tủy xương phải trải qua các giai đoạn biệt hóa. Lượng huyết sắc tố (số lượng hồng cầu trong máu) cho thấy bệnh nhân có tình trạng thiếu máu hay không. Kết quả về lượng

huyết sắc tố ở các bệnh nhân nhiễm EBV trong tủy xương được thể hiện trong bảng 5 Trong nghiên cứu của chúng tôi có 58 người bệnh có biểu hiện thiếu máu chiếm 81,7% (32,4 % thiếu máu nhẹ và 54,9% thiếu máu vừa), nồng độ huyết sắc tố trung bình của nhóm bệnh nhân này là $101 \pm 18,3$ g/L. Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu trong nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của Chung H.J (2010) với 94% bệnh nhân thiếu máu⁴. Ngoài ra với người bệnh nhiễm EBV chúng tôi gặp người bệnh giảm số lượng hồng cầu chiếm tỷ lệ 76,1% là nhiều nhất, tiếp đến là số lượng bạch cầu bình thường chiếm 22,5%. Điều này cho thấy, sự nhân lên của EBV trong tủy xương gây tổn thương môi trường biệt hóa tế bào máu và HLH có thể đã tác động đến quá trình trưởng thành của tế bào hồng cầu dẫn đến giảm sinh hồng cầu gây nên tình trạng thiếu máu cho tất cả các bệnh nhân từ thể nhẹ đến thể nặng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 71 bệnh nhân nhiễm EBV được ghi nhận ở cả nam và nữ với tỷ lệ 1 : 1,15. Chủ yếu gặp ở nhóm trên 60 tuổi (63,4%). Bệnh xuất hiện ở nhiều chuyên khoa. Đặc biệt, ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch (19,7%). Các triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm sốt (59,2%), lách to (39,4%) và có thể tiến triển thành các biến chứng nghiêm trọng như viêm phổi (38%) và hội chứng thực bào máu HLH (60,6%). Đáng chú ý, thiếu máu là biểu hiện phổ biến, gặp ở 83,1% bệnh nhân (59/71 trường hợp). Trong đó, có 54,9% là thiếu máu vừa và 32,4% thiếu máu nhẹ. Dòng hồng cầu chủ yếu giảm sinh chiếm 69,8% có kèm theo rối loạn hình thái (81,4%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arai A, Imadome KI, Watanabe Y, Yoshimori M, Koyama T, Kawaguchi T, et al. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol*. 2011 May 1;93(5):602-9.
2. Trần Bảo Ngọc, Trần Thị Kim Phượng, and Nguyễn Thị Hoa (2022). "Epstein - Barr virus và ung thư vòm mũi họng." *TNU Journal of Science and Technology* 227.10: 282-291.
3. Phạm Huy Tàn (2018). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trong ung thư vòm mũi họng. Diss.
4. Chung, Hee-Jung, et al. "Epstein-Barr virus infection associated with bone marrow fibrin-ring granuloma." *American journal of clinical pathology* 133.2 (2010): 300-304.
5. Marques, Herlander, et al. "Detection of the Epstein-Barr virus in blood and bone marrow mononuclear cells of patients with aggressive B-cell non Hodgkin's lymphoma is not associated with prognosis." *Oncology Letters* 4.6 (2012): 1285-1289.
6. Wang, W. Y., et al. (2013). "Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels", *Cancer* 119(5): p. 963-970.
7. Vijay Kumar et al, "Role of bone marrow examination in the evaluation of infections: clinico-hematological analysis in a tertiary care centre". *TJPATH. Published online* 2019. doi:10.5146/tjpath.2019.01466.
8. Riley, R. S., et al. (2004). "A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination", *Journal of clinical laboratory analysis* 18(2): p. 70-90.

A SOME OF CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS INFECTED WITH EPSTEIN BARR VIRUS IN THE BONE MARROW AT BACH MAI HOSPITAL IN 2023 - 2024

Objectives: To characterize some clinical and subclinical features in patients with Epstein-Barr virus infection in the bone marrow.

Subjects and methods: Cross-sectional descriptive study on 71 patients with positive PCR - EBV test results in bone marrow fluid at the Center for Hematology and Blood Transfusion, Bach Mai Hospital from January 2023 to January 2024.

Results: The results were more common in patients over 60 years of age and more common in immunocompromised patients with clinical symptoms of HLH (60.6%), fever (59.2%), splenomegaly (38%) and pneumonia 38%. In terms of total peripheral blood cell analysis, up to 83.1% of patients with anemia, in the bone marrow, 100% of patients had hyperphagocytosis, 74.6% showed signs of phagocytosis and 64.3% had hyperlymphocyte.

Conclusions: Patients with EBV are found in many specialties, especially in patients with immunodeficiency of 19.7%, with common clinical symptoms of fever (59.2%), splenomegaly (39.4%) and possible severe complications such as pneumonia (38%), HLH (60.6%).

Key words: Epstein-Barr splint, macrophages, bone marrow biopsy.