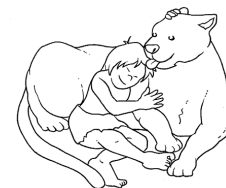


Thực hiện xét nghiệm Interferon Gamma Release Assay Quantiferon TB Gold In- Tube trong việc chẩn đoán Lao ở trẻ nhiễm HIV

Nguyễn Ngọc Lan¹, Trần Ngọc Đường¹, Anca Vasiliu², Pean Polidy², Malin Inghammar², Antoinette Kabore³, Sara Eyangoh⁴, Olivier Marcy², Guislaine Carcelain⁵, and Laurence Borand², nhóm Nghiên cứu ANRS 12229 PAANTHER 01

¹BV Phạm Ngọc Thạch, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam; ²Viện Pasteur Cambodia, Phnom Penh, Cambodia; ; ³Centre Muraz, Bobo Dioulasso, Burkina Faso ; ⁴Viện Pasteur Cameroon, Yaounde, Cameroon; ⁵Centre Hospitalier Robert Debré, APHP, Paris, Pháp.

**Mạng lưới Nghiên cứu
về Bệnh lao và HIV
ở Châu Phi dành cho
trẻ em**



Giới thiệu – Bệnh Lao (TB)

- Tỷ lệ rất cao = 10,4 triệu người trên thế giới
 - Trẻ em chiếm 10%
- Tỷ lệ tử vong rất cao = 1,8 triệu người
 - 400,000 đồng nhiễm Lao và HIV
 - 55,000 trẻ em đồng nhiễm Lao và HIV

Giới thiệu – Bệnh Lao ở trẻ nhiễm HIV

- Tiêu chuẩn vàng của việc chẩn đoán là nuôi cấy vi khuẩn Lao *Mycobacterium tuberculosis*
- Việc chẩn đoán rất khó ở trẻ nhiễm HIV vì
 - Trẻ em không thể luôn khạc đàm để tiến hành nuôi cấy vi khuẩn
 - Có nhiều triệu chứng thông thường trong các bệnh nhiễm trùng phổi có thể tương tự với Lao
 - Trẻ em có thể đồng nhiễm Lao với các nhiễm trùng phổi khác
 - Trẻ em có nguy cơ tiến triển cao thành bệnh Lao hoạt động
 - Trẻ em thường mắc các dạng bệnh Lao nặng hơn

Giới thiệu – Bệnh Lao ở trẻ nhiễm HIV

- Các công cụ chẩn đoán lao sẵn có không đầy đủ
- Các xét nghiệm miễn dịch mới dựa trên interferon gamma được kiểm định hiệu lực tại các nước có thu nhập cao, nhưng chúng cần được đánh giá trên trẻ em bị suy giảm miễn dịch tại các nước đang phát triển
- Mục tiêu: Đánh giá độ nhạy, tính đặc trưng, các giá trị dự đoán dương tính và âm tính của phương pháp in-vitro Interferon Gamma Release (IGRAs): QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube, trong việc chẩn đoán Lao ở trẻ nhiễm HIV

Phương Pháp

- Thiết kế nghiên cứu ANRS 12229 PAANTHER 01
- Nghiên cứu chẩn đoán
 - Nghiên cứu đoàn hệ
 - Từ năm 2011 đến 2014
 - Quốc tế, đa trung tâm
 - 8 bệnh viện tại 04 quốc gia
 - Burkina Faso
 - Cambodia
 - Cameroon
 - Việt Nam

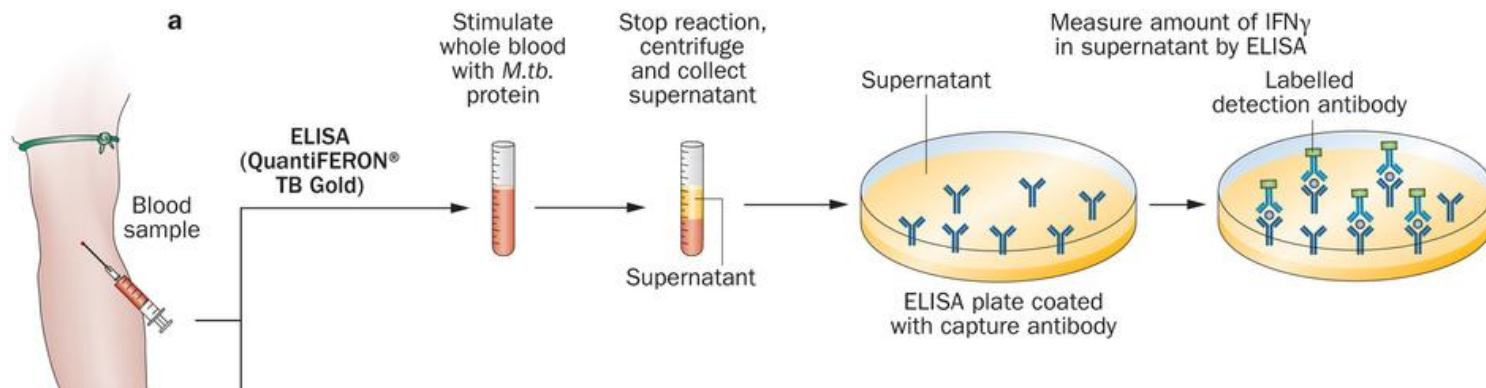
Phương pháp

Tiêu chuẩn tuyển chọn:

- Trẻ em từ 0 đến 13 tuổi
- Nhiễm HIV-1
- Đang điều trị ARV hoặc không
- Nghi ngờ nhiễm Lao dựa trên có một hay nhiều các dấu hiệu sau:
 - Ho kéo dài hơn 2 tuần
 - Sốt kéo dài hơn 2 tuần
 - Tăng trưởng hiện tại kém (ghi nhận sự sai lệch rõ ràng từ quỹ đạo tăng trưởng trước đó trong 3 tháng qua hoặc điểm z cân nặng theo độ tuổi <2)
 - Thất bại trong điều trị kháng sinh phổ rộng cho bệnh nhiễm trùng phổi
 - Xquang ngực bất thường
- Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu được bố mẹ hoặc người giám hộ ký trước khi bắt đầu quy trình thử nghiệm

Phương pháp – kiểm tra chỉ số

- IGRA (xét nghiệm Interferon Gamma Release Assay)
- QuantiFERON Gold In-Tube (QFT)
- Các kết quả có thể có:
 - Dương tính
 - Âm tính
 - Không xác định



Phương pháp – kiểm tra tham chiếu

- Phân loại Graham (2015)

Tiêu chuẩn

Lao chắc chắn Xác nhận vi khuẩn bằng kết quả cấy hoặc xét nghiệm Xpert MTB/RIF từ ≥ 1 mẫu đường hô hấp

Lao chưa chắc chắn KHÔNG có xác nhận vi khuẩn
Và tối thiểu có 2 điều sau:

- Có các triệu chứng/ dấu hiệu nghi ngờ đến bệnh Lao
- Kết quả Xquang ngực phù hợp với bệnh Lao*
- Phơi nhiễm cận Lao hoặc bằng chứng miễn dịch nhiễm M. tuberculosis
- Phản ứng tích cực với điều trị Lao (Ghi nhận phản ứng lâm sàng dương tính đối với điều trị lao - không xác định khoảng thời gian) VÀ Không có sự cải thiện tự phát của các triệu chứng khi không có điều trị lao

Không nghi Lao KHÔNG thu được xác nhận vi khuẩn VÀ KHÔNG đáp ứng được tiêu chuẩn về “Lao chưa chắc chắn”
(Bao gồm sự cải thiện tự phát các triệu chứng khi không có điều trị lao)

Phương pháp – phân tích thống kê

- Các xét nghiệm chẩn đoán:
 - Phân tích theo ý định phân tích điều trị (ITT)
 - Theo phân tích đề cương (PP)
 - Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm
- Các yếu tố liên quan với kết quả IGRA không xác định
 - Phân tích đơn biến và đa biến
 - 2 mô hình :
 - Kết quả không xác định với kết quả dương tính
 - Kết quả không xác định với kết quả xác định (âm tính và dương tính)

Kết quả

	Lao chắc chắn	Lao không chắc chắn	Không nghĩ Lao
	N (%) / mean (sd)	N (%) / mean (sd)	N (%) / mean (sd)
Giới tính			
Nam	29 (50,88%)	99 (55,93%)	92 (45,1%)
Nữ	28 (49,12%)	78 (44,07%)	112 (54,9%)
Nhóm tuổi			
0 to <4 tuổi	12 (21,05%)	46 (25,99%)	73 (35,78%)
4 to <10 tuổi	32 (56,14%)	97 (54,8%)	80 (39,22%)
≥ 10 tuổi	13 (22,81%)	34 (19,21%)	51 (25%)
Tuổi (định lượng)	6,92 (3,47)	6,81 (3,71)	6,46 (4,06)
Quốc gia			
Cambodia	4 (7,02%)	93 (52,54%)	42 (20,59%)
Cameroon	23 (40,35%)	35 (19,77%)	67 (32,84%)
Việt Nam	18 (31,58%)	36 (20,34%)	57 (27,94%)
Burkina Faso	12 (21,05%)	13 (7,34%)	38 (18,63%)
CD4 (giá trị tuyệt đối)	428,4 (526,1)	632,8 (616)	635,8 (610)
CD4 (%)	14,09 (12,62)	15,41 (12,01)	16,1 (14,16)
Cân nặng theo tuổi < -2SD	36 (63,16%)	138 (77,97%)	132 (64,71%)

	Lao chắc chắn	Lao không chắc chắn	Không nghĩ Lao
	N (%) /mean (sd)	N (%) / mean (sd)	N (%) / mean (sd)
HỒng cầu			
Không thiếu máu	2 (3,51%)	60 (33,9%)	56 (27,45%)
Thiếu máu nhẹ	7 (12,28%)	15 (8,47%)	27 (13,24%)
Thiếu máu trung bình	29 (50,88%)	85 (48,02%)	96 (47,06%)
Thiếu máu nặng	19 (33,33%)	17 (9,6%)	25 (12,25%)
IDR			
<5 cm	43 (75,44%)	147 (83,05%)	167 (81,86%)
>=5 cm	14 (24,56%)	30 (16,95%)	37 (18,14%)
Tiêm chủng BCG	50 (89,29%)	125 (70,62%)	163 (79,9%)
Suy giảm miễn dịch			
Không đáng kể	16 (28,07%)	62 (35,03%)	79 (38,73%)
Nhẹ đến trung bình	7 (12,28%)	25 (14,12%)	22 (10,78%)
Nặng	7 (12,28%)	22 (12,43%)	31 (15,2%)
Rất nặng (<10% CD4)	27 (47,37%)	68 (38,42%)	72 (35,29%)
Điều trị ARV	15 (27,27%)	67 (37,85%)	90 (44,12%)
TỬ vong trước cuối dự án	17 (29,82%)	7 (3,95%)	38 (18,63%)

Kết quả Quantiferon Gold in Tube

Quantiferon Gold In-Tube	Lao chắc chắn	Lao không chắc chắn	Không nghi Lao	Tổng cộng
Dương tính	27 (50,0%)	13 (6,8%)	12 (6,9%)	52 (12,4%)
Chưa xác định	14 (26,0%)	50 (26,2%)	34 (19,4%)	98 (23,3%)
Âm tính	13 (24,1%)	128 (67,0%)	129 (73,7%)	270 (64,3%)
Tổng cộng	54 (100%)	191 (100%)	175 (100%)	420 (100%)

Độ chính xác chẩn đoán

- **ITD** (theo dự định chẩn đoán: tất cả kết quả đều được xem xét)

Tham chiếu = Lao khẳng định

Se – 50% (45,2-54,8)

PPV – 19,9% (16,0-23,7)

Sp – 70% (65,8-74,6)

NPV – 90,5% (87,7-93,3)

Tham chiếu = Lao chắc chắn và không chắc chắn

Se – 16,3% (12,8-19,9)

PPV – 46,5% (41,7-51,3)

Sp – 73,7% (69,5-77,9)

NPV – 38,6% (33,9-43,3)

- **PP** (theo đề cương: không bao gồm các kết quả chưa xác định)

Tham chiếu = Lao chắc chắn

Se – 66,5% (62,4-72,6)

PPV – 51,9% (46,5-57,4)

Sp – 91,1% (88,0-94,2)

NPV – 95,2% (92,8-97,5)

Tham chiếu = Lao chắc chắn và không chắc chắn

Se – 22,1% (17,6-26,6)

PPV – 76,9% (72,3-81,5)

Sp – 91,5% (88,4-94,5)

NPV – 47,8% (42,3-53,2)

Thảo luận

- Nghiên cứu đầu tiên đánh giá IGRAs ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch tại các quốc gia có dịch bệnh cao
- Tỷ lệ % cao các kết quả không xác định (23%)
 - Do khả năng miễn dịch của bệnh nhân ?
 - Do sự khác biệt trong sử dụng mẫu?

Thảo luận

- Điểm mạnh

- 4 quốc gia có dịch bệnh Lao cao
- Tuyển chọn trẻ em ở mọi lứa tuổi (kể cả dưới 1 tuổi)
- Mẫu lớn, các xét nghiệm mù
- Lợi ích cho các trẻ tham gia trong chẩn đoán và điều trị

- Điểm yếu

- Không có tiêu chuẩn vàng (khó khăn trong việc giải thích kết quả)
- Có nhiều kết quả không xác định
- Chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn tổng hợp

Cám ơn sự hỗ trợ

Các trẻ em, gia đình và người giám hộ đã tham gia vào nghiên cứu
Các cơ quan quốc gia, Các chương trình HIV và Lao (TB)
Các nhân viên y tế tại các bệnh viện và phòng xét nghiệm
Đại học Montpellier



Burkina Faso

Boubacar Nacro
Bintou Sanogo
Abdoul Salam
Ouedraogo
Dezemon Zingue
Antoinette Kabore

Campuchia

Ung Vibol
Olivier Marcy
Laurence Borand
Arnaud Tarantola
Dim Bunnet
Neou Leakhena
Pean Polidy
Sophie Goyet
Susan Ramsay
Suom Sophea
Keo Monorea
Than Sreymom

Cameroon

Mathurin Tejiokem
Philippe Msellati
Francis Ateba
Suzie Tetang Ndiang
Francine Nanda
Sara Eyangoh

Việt Nam

Nguyễn Huy Dũng
Trương Hữu Khanh
Đỗ Châu Việt
Trần Ngọc Dương
Nguyễn Thị Ngọc L.
Nguyễn Ngọc Lan
Nguyễn Đức Bằng
Đỗ Châu Giang
Tô Mỹ Hương
Didier Laureillard
Catherine Quillet
Lê Quốc Khánh
Lộc Trần



Pháp

Stéphane Blanche
Christophe Delacourt
Sylvain Godreuil

Guislain Carcelain
Laureline Berteloot
Isabelle Fournier