BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY CÓ NHIỄM SẮC THỂ PHILADELPHIA Ở CẢ MẸ VÀ CON RUỘT: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Phan Văn Hiếu[1]
Lương Thân Hồng Phúc[2]
Lê Thanh Chang[1]

[1] *Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2] *Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*

Tác giả chịu trách nhiệm
Phan Văn Hiếu
Bệnh viện Truyền máu Huyết học
Email: phanvanhieu06101996@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/08/2026
Ngày phản biện: 17/09/2026
Ngày đồng ý đăng: 28/10/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.155.0307

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu mạn dòng tủy có nhiễm sắc thể Philadelphia (CML Ph+) là bệnh lý huyết học ác tính đặc trưng bởi tổ hợp gen *BCR::ABL1*. Tuy sinh bệnh học bắt nguồn từ rối loạn thông tin di truyền, CML Ph+ đã được chứng minh thông qua nhiều nghiên cứu là một bệnh lý mắc phải và không di truyền giữa các thế hệ. Chính vì vậy, những trường hợp hiếm khi CML Ph+ xảy ra trong cùng một gia đình đặt ra câu hỏi: liệu cơ chế dẫn đến đột biến đặc trưng này là hoàn toàn ngẫu nhiên hay tồn tại những yếu tố nguy cơ nhất định mang tính gia đình?

Báo cáo ca bệnh: Chúng tôi báo cáo một trường hợp hai người thân trực hệ mẹ và con gái ruột cùng chẩn đoán CML Ph+ và cùng biểu hiện p210. Trong đó, người con được chẩn đoán lúc 48 tuổi, 2 năm sau người mẹ (68 tuổi lúc chẩn đoán). Đến thời điểm hiện tại, người mẹ đạt đáp ứng phân tử sâu sau hơn 1 năm điều trị, và người con đạt MR1,5 sau 3 tháng điều trị.

Kết luận: Ca lâm sàng này góp phần bổ sung vào các trường hợp hiếm gặp hai thành viên trong gia đình cùng mắc CML Ph+, cũng như tổng quan lại y văn về tính di truyền và các yếu tố nguy cơ mang tính gia đình dẫn đến CML Ph+.

Từ khóa: *Bạch cầu mạn dòng tủy; nhiễm sắc thể Philadelphia; di truyền; cùng huyết thống*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng tủy có nhiễm sắc thể Philadelphia (CML Ph+) là ung thư đầu tiên được định nghĩa bởi một bất thường di truyền đặc trưng, đồng nhất và gần như duy nhất, là nền tảng của sự ra đời của các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI), trong đó imatinib là thuốc nhắm trúng đích điều trị CML đầu tiên. Điều này đã cách mạng hóa điều trị căn bệnh này, nâng kỳ vọng sống của người bệnh lên ngang với người không mắc bệnh, thậm chí hướng đến triển vọng ngưng thuốc hoàn toàn [1].

Một mối quan tâm lớn của người bệnh và người nhà khi nhận được chẩn đoán là khả năng di truyền của bệnh. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng đây là một đột biến của dòng

sinh dưỡng (somatic mutation), không di truyền giữa các thế hệ như những đột biến dòng mầm (germline mutation) [2]. Tuy nhiên, điều này không loại trừ khả năng CML Ph+ có thể có tính gia đình thông qua những cơ chế gián tiếp, như tiền căn tiếp xúc hóa chất, hay biến thể dòng mầm làm tăng tính nhạy cảm của bộ gen.

Những y văn gần đây đã cho thấy, nguy cơ mắc hội chứng tân sinh tăng sinh tủy (MPN) ở người thân cấp một của người bệnh MPN tăng 5-7 lần so với dân số chung, trong khi CML Ph+ không ghi nhận sự tập trung gia đình rõ rệt [2]; tỉ lệ mang *BCR::ABL1* ở người thân cấp một của người bệnh mắc CML Ph+ cao hơn so với dân số bình thường (4% so với 0,5%) dù phần lớn không biểu hiện ra lâm sàng [3]. Điều này gợi ý rằng có tồn tại "tính nhạy cảm di truyền gia đình", nhưng bị che lấp bởi các yếu tố bảo vệ khác và hiện tượng "pha loãng di truyền".

Cho đến nay, các báo cáo về CML Ph+ xảy ra trong gia đình vẫn được xem là hiếm, với mỗi ca là một cơ hội để nhìn lại và phân tích thêm những yếu tố di truyền và yếu tố môi trường góp phần thúc đẩy sự đứt gãy đồng nhất tạo thành nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph). Chúng tôi trình bày báo cáo ca bệnh kết hợp tổng quan y văn, mô tả trường hợp mẹ và con gái, cùng được chẩn đoán CML Ph+ cách nhau 2 năm, cùng biểu hiện tổ hợp p210, và đều đáp ứng với imatinib liều chuẩn. Trường hợp này nhằm bổ sung vào y văn về tính gia đình của CML Ph+ và gợi mở thảo luận về các yếu tố nguy cơ mang tính di truyền và môi trường.

Mục tiêu nghiên cứu: (1) mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị imatinib của hai người bệnh là mẹ và con gái ruột cùng mắc CML Ph+, đồng thời ghi nhận việc sử dụng imatinib ở người bệnh có bệnh nền ngoại tâm thu thất; (2) tổng quan y văn về các yếu tố nguy cơ di truyền và môi trường liên quan đến CML Ph+ có tính gia đình.

2. BÁO CÁO CA BỆNH

2.1. Người bệnh 1 (con gái)

2.1.1. Lâm sàng và tiền sử

Người bệnh nữ, 48 tuổi, nhập viện tháng 02/2026 vì rong kinh. Lâm sàng ghi nhận tổng trạng tốt (ECOG 0), không hội chứng B, không xuất huyết vị trí khác, gan lách không sờ chạm. Tiền sử mắc ngoại tâm thu thất (thường xuyên hồi hộp), tăng huyết áp, bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn (đang điều trị amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide, aspirin, trimetazidine); sử dụng thuốc ngừa thai phối hợp trên 20 năm. Trước 25 tuổi, người bệnh tham gia làm ruộng nhưng không ghi nhận tiếp xúc với tác nhân cụ thể, đã nghỉ trên 20 năm, hiện buôn bán tại địa phương và không ghi nhận tiếp xúc các tác nhân hóa học, phóng xạ khác. Tiền sử gia đình có mẹ ruột mắc CML Ph+.

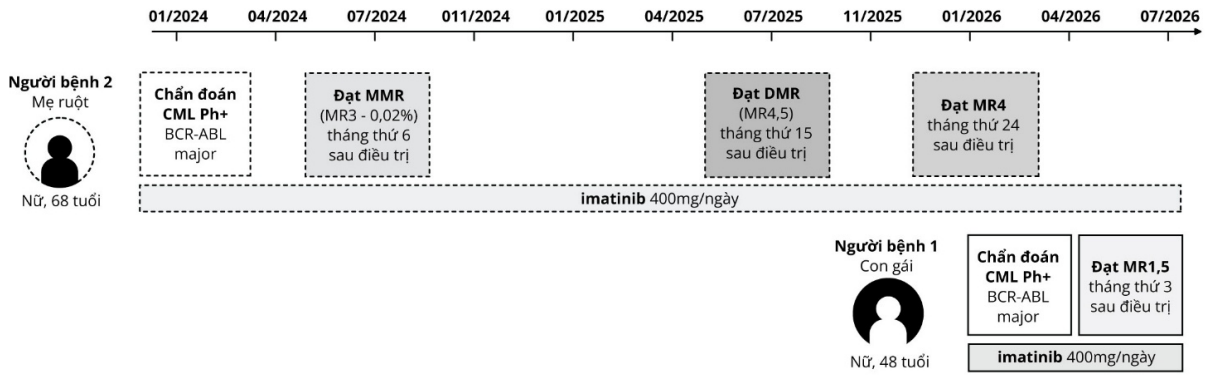
2.1.2. Cận lâm sàng

Huyết đồ ghi nhận thiếu máu nhẹ, tăng mạnh bạch cầu và tiểu cầu (Hgb 10,3 g/dL; PLT 774 K/µL; WBC/Neu 164/137 K/µL). Siêu âm ghi nhận gan lớn nhẹ (gan 153 mm). ECG ghi nhận ngoại tâm thu thất kèm dấu hiệu R trên T. Tủy đồ hướng CML giai đoạn mạn (blast trong tủy 4%). NST và FISH xác định dương tính với t(9;22) (q34.1;q11.2) và NST Ph chuẩn (91,75%); RT-PCR phát hiện tổ hợp gen *BCR::ABL1* p210. Chẩn đoán xác định CML Ph+ giai đoạn mạn (Sokal 0,9 - nguy cơ trung bình; ELTS 0,9 - nguy cơ thấp), ngoại tâm thu thất, tăng huyết áp, bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn, nhân xơ tử cung L3.

2.1.3. Xử trí và diễn tiến

Người bệnh được xử trí ngưng thuốc ngừa thai và điều trị nhắm trúng đích bằng imatinib trong tuần đầu nhập viện. Sau 1 tháng, đạt

đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) với huyết đồ (Hgb 10,8 g/dL; PLT 259 K/µL; WBC/Neu 4,53/1,87 K/µL). Tại tháng thứ 3, đạt đáp ứng phân tử mức MR1,5 (*BCR::ABL1* 3,03%^{IS}; đạt mốc tối ưu ≤10% theo European LeukemiaNet (ELN) 2020). Về lâm sàng, tình trạng rong kinh ngưng từ lúc nhập viện lần đầu và không ghi nhận tái diễn; triệu chứng hồi hộp đánh trống ngực cải thiện dần và không còn ghi nhận tại tháng thứ ba sau điều trị.



Sơ đồ 1. Diễn tiến bệnh của hai người bệnh

2.2. Người bệnh 2 (mẹ)

2.2.1. Lâm sàng và tiền sử

Người bệnh nữ, 68 tuổi, nhập viện tháng 01/2024 vì mệt mỏi và tiêu phân đen sệt. Tiền sử tăng huyết áp điều trị ổn định, người bệnh từng làm nông (không rõ tiếp xúc độc chất), gia đình có em gái ruột mắc ung thư vú (chẩn đoán lúc 60 tuổi, đã điều trị ổn định).

2.2.2. Cận lâm sàng

Huyết đồ ban đầu ghi nhận thiếu máu mức độ trung bình, tăng bạch cầu (Hgb 8,6 g/dL; PLT 390 K/µL; WBC/Neu 122/111 K/µL). Kết quả tủy đồ và sinh học phân tử (RT-PCR phát hiện tổ hợp gen *BCR::ABL1* p210) xác định CML Ph+ giai đoạn mạn.

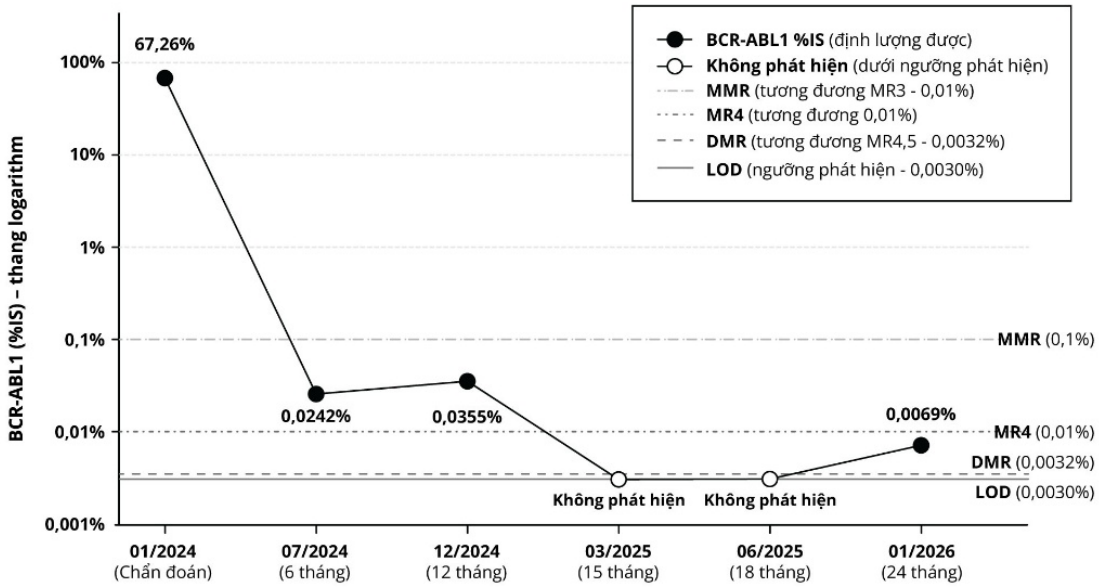
2.2.3. Xử trí và diễn tiến

Người bệnh được điều trị imatinib ngay trong đợt nhập viện. Sau điều trị, lâm sàng ổn định, không triệu chứng; người bệnh đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) sau 1 tháng điều trị. Về đáp ứng phân tử, người bệnh đạt đáp ứng phân tử chính (MMR) sau 6 tháng, đạt đáp ứng phân tử sâu (DMR; mức MR4,5 theo ELN) sau hơn 1 năm và duy trì trong 3 tháng. Tại kỳ tái khám gần nhất (tháng 01/2026), định lượng *BCR::ABL1* ghi nhận ở mức MR4. Mức này vẫn thuộc DMR theo ELN và National Comprehensive Cancer Network (NCCN); người bệnh tiếp tục được theo dõi định lượng định kỳ để đánh giá xu hướng đáp ứng.

3. BÀN LUẬN

3.1. So sánh với các trường hợp CML Ph+ có tính gia đình trong y văn

Các trường hợp CML xảy ra ở nhiều người trong cùng một gia đình được ghi nhận lần đầu từ những năm 1960 và đến nay vẫn còn rất hiếm. Bảng 1 tổng hợp những ca đã được công bố.



Sơ đồ 2. Diễn tiến định lượng BCR::ABL1 (%IS) của người bệnh 2

Bảng 1. Các trường hợp bạch cầu mạn dòng tủy trong gia đình đã được báo cáo [1,4]

Tác giả (năm)	Quan hệ	Tuổi chẩn đoán	NST Ph	Bản sao *BCR::ABL1*	Yếu tố phơi nhiễm
Spremolla và cộng sự (1987)	Em trai, anh	43, 56 tuổi	Ph+	Không báo cáo	Nông dân, nhưng không ghi nhận tác nhân cụ thể
Tokuhata và cộng sự (1968)	Anh, em sinh đôi, anh	64, 64, 68 tuổi	Ph+	Không báo cáo	Thuốc lá, thuốc trừ sâu
Aviles và cộng sự (1990)	Chị, em gái	34, 35 tuổi	Ph+	Không báo cáo	Không báo cáo
Lillicrap và Sterndale (1991)	Con gái, mẹ, ông ngoại	14, 54, 69 tuổi	Ph−, Ph+, Không rõ	Không báo cáo	Không báo cáo
Kapsali và cộng sự (1996)	Em gái, anh	47, 62 tuổi	Ph+	Không báo cáo	Không báo cáo
Lessen và cộng sự (2005)	Anh, em trai	45, 26 tuổi	Ph+, Không rõ	Không báo cáo	Không báo cáo
Caocci và cộng sự (2009)	Em gái, anh	45, 50 tuổi	Ph+	e14a2 (b3a2) (cả hai)	Không báo cáo
Verrou và cộng sự (2021)	Em trai, anh	56, 63 tuổi	Ph+	e13a2 và e1a2 (khác nhau)	Không báo cáo
Aitken và cộng sự (2021)	Cháu gái, chị ruột của bà ngoại	24, 73 tuổi	Ph+	e14a2 và e13a2 (cháu); e14a2 (chị ruột của bà ngoại)	DDT (Chị ruột của bà ngoại); Không (cháu)

Tác giả (năm)	Quan hệ	Tuổi chẩn đoán	NST Ph	Bản sao *BCR::ABL1*	Yếu tố phơi nhiễm
Tsumura và cộng sự (2021) [5]	Mẹ, con trai	-	Ph+	Không báo cáo	Tiền căn giảm tiểu cầu di truyền liên quan *ANKRD26*
Trường hợp hiện tại (2026)	Mẹ, con gái	68, 48 tuổi	Ph+	p210 (cả hai)	Từng làm nông, không ghi nhận tác nhân cụ thể

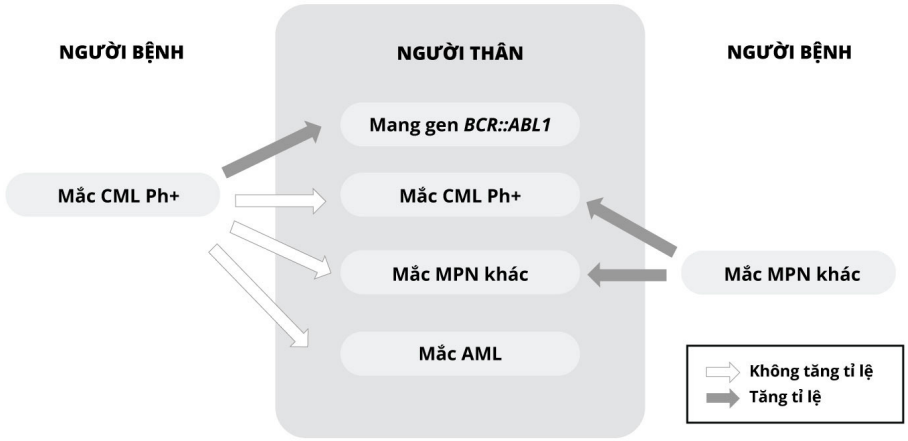
DDT: dichlorodiphenyltrichloroethane

Trường hợp của chúng tôi là một trong số ít trường hợp mẹ – con cùng mắc CML được ghi nhận (cùng với Lillicrap và Sterndale, Tsumura và cộng sự). Do mẹ và con chia sẻ một nửa vật liệu di truyền và thường có chung môi trường sống, những trường hợp này có giá trị khi xem xét cả yếu tố di truyền lẫn môi trường. Tuy chỉ là số ít, những trường hợp này đặt ra câu hỏi: liệu CML Ph+ có tính gia đình hay không? Nói cách khác, có tồn tại những yếu tố gia đình làm tăng tính nhạy cảm của một người với sự hình thành đột biến t(9;22) không? Nếu có, những yếu tố cụ thể nào góp phần cho tính gia đình này?

3.2. CML Ph+ có yếu tố gia đình hay không?

Người thân trực hệ cấp một của người bệnh mắc MPN có nguy cơ mắc MPN tăng gấp 5-7 lần so với dân số chung. Ngược lại, bạch cầu cấp dòng tủy (AML) không ghi nhận sự tập trung gia đình đáng kể, ngoại trừ ở người bệnh khởi phát sớm; trong khi đó, dữ liệu về tính gia đình của CML Ph+ ở cấp độ dân số trước đây gần như chưa có. Một nghiên cứu bản lề khi xét đến tính gia đình của CML Ph+ là nghiên cứu của Björkholm và cộng sự tại Viện Karolinska ở Stockholm, Thụy Điển bao gồm 4.619 người bệnh mắc CML Ph+ và 9.491 người thân trực hệ cấp một của họ. 9.491 người thân này được bắt cặp với 42.474 người thân chứng và so sánh tỉ lệ mắc lần lượt 3 bệnh: CML Ph+, AML và các bệnh khác thuộc nhóm MPN. Kết quả cho thấy không có sự gia tăng tỉ lệ mắc bất kỳ bệnh nào ở người thân của người bệnh CML Ph+. Đây là một trong nhiều nghiên cứu củng cố niềm tin rằng cơ chế gây đứt gãy và hình thành NST Ph là ngẫu nhiên, và CML Ph+ là một bệnh lý mắc phải, không di truyền qua các thế hệ [2].

Thay vì tập trung vào sự biểu hiện bệnh trên lâm sàng như những nghiên cứu trước đây, nhóm tác giả Kuan và cộng sự đã đi tìm tỉ lệ mang gen *BCR::ABL1* thông qua hai nghiên cứu thực hiện trên dân số ở Malaysia. Nghiên cứu đầu tiên ghi nhận tỉ lệ mang gen *BCR::ABL1* ở dân số trưởng thành bình thường (nghiên cứu N). Nghiên cứu thứ hai ghi nhận tỉ lệ này ở 96 người thân trực hệ cấp một không mắc bệnh của 41 người bệnh CML Ph+ (nghiên cứu R). Kết quả ghi nhận tỉ lệ mang *BCR::ABL1* ở người thân cấp một của người bệnh CML Ph+ trong nghiên cứu R là 4% (4/96) cao hơn so với dân số trong nghiên cứu N (0,5%, 1/190), với mức độ biểu hiện *BCR::ABL1*-qPCR^{IS} tương đương nhau (0,0017%^{IS} - 0,0071%^{IS} so với 0,0023%^{IS} - 0,0032%^{IS}). Đây là bằng chứng thực nghiệm ban đầu (với cỡ mẫu nhỏ: 4/96 so với 1/190) gợi ý yếu tố gia đình có thể đóng vai trò trong việc tạo ra một "nền" di truyền dễ xảy ra đột biến, dù hầu hết không biểu hiện bệnh trên lâm sàng. Sự tăng tỉ lệ mang đột biến nhưng không tăng biểu hiện gợi ý khả năng tồn tại các yếu tố bảo vệ, cùng với hiện tượng "pha loãng di truyền" qua các thế hệ mà nhóm tác giả đề xuất [3].



Hình 1. Tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ mang gen bệnh ở người thân của người bệnh MPN và CML Ph+

Như vậy, nếu tồn tại, tính gia đình của CML Ph+ nhiều khả năng là yếu và chưa đủ để làm tăng rõ rệt nguy cơ mắc bệnh. Liệu những yếu tố gia đình này bao gồm yếu tố di truyền hay yếu tố môi trường sẽ được thảo luận trong những phần sau.

3.3. Những yếu tố nguy cơ di truyền dòng mầm nào liên quan đến CML Ph+?

Bản thân tổ hợp gen *BCR::ABL1* đã được xác định là mắc phải, nhưng liệu có những đột biến dòng mầm nào làm tăng nguy cơ hình thành đột biến sinh dưỡng này hay không vẫn là một câu hỏi mở. Do tính đồng nhất đặc trưng của CML Ph+, việc khảo sát thêm các đột biến khác trong thực hành lâm sàng là không thường quy. Trong bối cảnh nghiên cứu, những khảo sát này chủ yếu tập trung ở các đột biến dòng sinh dưỡng đi kèm như *ASXL1*, *RUNX1*, *IKZF1*, *TP53* hơn là khảo sát đột biến dòng mầm [6] vốn yêu cầu một quá trình phức tạp hơn: giải trình tự gen trên cả mẫu máu hoặc tủy lẫn mẫu nước bọt, da hay móng tay; của người bệnh và thậm chí của cha mẹ, anh chị em.

Do đó, dữ liệu về đột biến dòng mầm trong dân số CML Ph+ thường chỉ được nghiên cứu ở đối tượng CML Ph+ khởi phát sớm. Cụ thể, nghiên cứu của Krumbholz và cộng sự (2024) đã tiến hành giải trình tự gen trên mẫu máu, nước bọt hoặc móng tay của 62 bệnh nhi mắc CML Ph+ (cùng với người thân của 15 trẻ) và 61 người bệnh CML Ph+ trưởng thành (1 mẫu trong 62 mẫu thu thập bị loại do không đạt chất lượng). Ở nhóm bệnh nhi, kết quả cho thấy khoảng 60% mang các biến thể dòng mầm ở những gen liên quan đến tạo máu (chủ yếu là *ASXL1*, *NOTCH1*, *KDM6B* và *TET2*), nhưng tỉ lệ này chỉ còn khoảng 10% nếu xét riêng các biến thể đã được xác nhận là gây bệnh. Đối với nhóm người trưởng thành, khi phân tích trên toàn bộ 61 người bệnh, có 57% (35/61 người) mang biến thể gen bao gồm cả dòng sinh dưỡng và dòng mầm. Tuy nhiên, khi nhóm nghiên cứu tiến hành phân tích sâu bằng phương pháp giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa (WES) trên một nhóm nhỏ gồm 11 người trưởng thành, kết quả ghi nhận 100% người bệnh trong nhóm nhỏ này có mang đột biến dòng sinh dưỡng và 45% (5/11 người) mang biến thể dòng mầm [7]. Gần đây, Ghete và cộng sự đã khảo sát biến thể dòng mầm thuộc con đường RAS trong một nghiên cứu trên 145

trẻ mắc CML Ph+ ở Đức (2026). Kết quả gợi ý biến thể dòng mầm thuộc con đường RAS có thể góp phần vào tính nhạy cảm với CML Ph+ ở trẻ em [8]; tuy nhiên, trong 10 biến thể ghi nhận ở nhóm nghiên cứu, 7 biến thể được phân loại là có ý nghĩa chưa xác định (VUS) theo ACMG và chỉ 1 biến thể gây bệnh, do đó vai trò này cần được xác nhận thêm.

Ở người trưởng thành, giảm tiểu cầu di truyền liên quan *ANKRD26* là một trong số ít bệnh lý mang biến thể dòng mầm, trực tiếp di truyền qua các thế hệ, làm tăng nguy cơ mắc bệnh lý ác tính dòng tủy như AML và loạn sinh tủy (MDS). Dữ liệu cho thấy 1,3% người mắc bệnh này tiến triển thành CML Ph+, và Tsumura và cộng sự (2021) đã ghi nhận một trường hợp tiến triển trên 2 thành viên trong cùng một gia đình tại hai thời điểm khác nhau [5]. Xét về bối cảnh di truyền dòng mầm rộng hơn *ANKRD26,* một nghiên cứu bệnh chứng tại Pháp (437 người bệnh CML, 1.144 người khỏe mạnh) đã ghi nhận năm đa hình đơn nucleotide (SNP) thuộc các gen *CYP26B1, PPARD, PSMB2, PSMB10* và *TNFRSF10D* làm tăng khuynh hướng mắc CML [9].

Đối với những trường hợp này, cần lưu ý rằng đột biến dòng mầm có thể là de novo chứ không nhất thiết di truyền từ thế hệ trước. Vì vậy, việc thực hiện xét nghiệm tìm đột biến dòng mầm ở những trường hợp CML Ph+ gia đình đặc biệt có giá trị trong bối cảnh này. Báo cáo của Aitken và cộng sự (2021) thực hiện giải trình tự gen trên hai đối tượng là cháu gái (người bệnh A) và chị ruột của bà ngoại (người bệnh B). Cụ thể, kỹ thuật được sử dụng là giải trình tự gen thế hệ mới sử dụng panel 81 gen trên mẫu tủy (không ghi nhận rõ có mẫu da hay móng tay). Nhóm báo cáo không phát hiện đột biến dòng sinh dưỡng ở người bệnh A (đang lui bệnh phân tử sâu tại thời điểm giải trình tự), nhưng ghi nhận các biến thể nhiều khả năng có nguồn gốc dòng mầm *KDM6A, TET2* trên người bệnh A, và *NOTCH1, NF1, CBLC* và *STAG1* trên người bệnh B. Tuy những đột biến được ghi nhận không giống nhau giữa hai người bệnh gợi ý rằng những đột biến dòng mầm này là de novo thay vì di truyền trực tiếp, kết quả này phù hợp với giả thuyết rằng sự bất ổn định bộ gen có thể là cơ chế trung gian. Điều này cũng phù hợp với tiền căn gia đình có nhiều người mắc ung thư của người bệnh B: chị mắc ung thư gan ở tuổi 50 và cả ba người con của chị này mắc ung thư vú ở tuổi 30-40, anh mắc ung thư phổi ở tuổi 70 (tiền căn hút thuốc lá nhiều), và em gái (bà ngoại của người bệnh A) mắc ung thư dạ dày [1].

Trong trường hợp của chúng tôi, cả hai người bệnh đều được chẩn đoán ở độ tuổi trưởng thành, và xét nghiệm di truyền dòng mầm chưa được thực hiện. Đây là một giới hạn và cũng là định hướng nghiên cứu trong tương lai. Tiền căn em ruột của người mẹ mắc ung thư vú có thể là yếu tố gợi ý sự nhạy cảm với sự hình thành đột biến sinh ung, nhưng cũng có thể chỉ là ngẫu nhiên, do ung thư vú khởi phát ở tuổi 60 phù hợp với đặc điểm dịch tễ chung.

3.4. Những yếu tố môi trường nào liên quan đến CML Ph+?

Trong bối cảnh CML, các yếu tố môi trường được ghi nhận có mối liên quan bao gồm tiếp xúc bức xạ ion hóa, benzene, thuốc trừ sâu, hút thuốc lá, béo phì và tăng cân [2]. Ngoài bức xạ ion hóa, mối liên hệ giữa CML Ph+ và các yếu tố môi trường khác nêu trên còn nhiều tranh cãi [10,11]. Trong các trường hợp ở Bảng 1, ngoài báo cáo của Tokuhata và cộng sự (thuốc lá, thuốc trừ sâu), chỉ có báo cáo của Aitken và cộng sự ghi nhận tiếp xúc hóa chất độc hại (DDT), và cũng chỉ ở một trong hai thành viên [1]. Trong trường hợp hiện tại, mẹ và con đều ghi nhận tiền sử làm nông nhưng không ghi nhận tác nhân cụ thể. Vì vậy, tuy bức xạ ion hóa liều cao là yếu tố nguy cơ

đã được xác lập trong dân số chung, vẫn chưa thấy rõ mối liên hệ này trong bối cảnh CML Ph+ lặp lại trong cùng một gia đình.

3.5. Việc sử dụng thuốc ức chế tyrosine kinase trên người bệnh ngoại tâm thu thất

Tuy không trực tiếp liên quan đến yếu tố nguy cơ, bệnh nền ngoại tâm thu thất của người bệnh 1 (con gái) là một yếu tố làm phức tạp vấn đề điều trị. Cụ thể, người bệnh 1 có ngoại tâm thu thất phát hiện 2 năm nay, kèm dấu hiệu R trên T, tần suất ngoại tâm thu từ trung bình đến dày (1:6 đến 1:3), tần số tim trung bình 60-80 lần/phút với điện giải trong giới hạn bình thường. Người bệnh được chuyển từ bisoprolol sang metoprolol và hạn chế sử dụng thuốc gây kéo dài QT.

Điều này gây khó khăn trong vấn đề điều trị của người bệnh, do nhiều TKI có thể gây kéo dài khoảng QTc. Đây cũng là một biến chứng có khả năng đe dọa tính mạng và là chỉ định ngưng thuốc trên không ít người bệnh. Nghiên cứu của Abu Rmilah và cộng sự (2020) tại Mayo Clinic ghi nhận QTc kéo dài ở 28,8% lượt điều trị TKI, trong đó nilotinib gây kéo dài QTc ở 38,7% lượt điều trị. Nilotinib cũng là TKI mang cảnh báo đóng khung ("hộp đen") của FDA về kéo dài QT và đột tử. Tuy nhiên, nghiên cứu này không ghi nhận nhịp nhanh thất hay xoắn đỉnh liên quan đến nilotinib [12]. Ngược lại, với imatinib, vốn thường được xem là an toàn, nghiên cứu vẫn ghi nhận QTc kéo dài ở 29,1% lượt điều trị và có trường hợp nhịp nhanh thất [12].

Cụ thể trong trường hợp này, người bệnh 1 được khởi trị imatinib ngay sau khi có kết quả dương tính với tổ hợp gen *BCR::ABL1*. Tại thời điểm khởi trị, người bệnh có tần số tim trung bình, tần số ngoại tâm thu còn dao động, không triệu chứng. Sau xuất viện, người bệnh tái khám chuyên khoa rối loạn nhịp, không có chỉ định bổ sung thuốc hay thủ thuật can thiệp. Đến hiện tại, người bệnh khỏe, không còn cảm giác hồi hộp đánh trống ngực, vẫn duy trì imatinib 400 mg/ngày kèm thuốc tim mạch gồm metoprolol, amlodipine, aspirin và trimetazidine. Tuy lâm sàng cải thiện và chưa ghi nhận biến chứng, người bệnh cần được đo điện tim và theo dõi định kỳ ở cả hai chuyên khoa và tư vấn kỹ về nguy cơ, dấu hiệu cảnh báo để xử trí kịp thời tình huống bệnh nền ngoại tâm thu thất tiến triển thành cơn rối loạn nhịp đe dọa tính mạng khi dùng kèm TKI.

3.6. Hạn chế của bài báo cáo

Tuy ghi nhận được một trường hợp CML Ph+ ở hai người thân cấp một, bài báo cáo còn giới hạn trong bằng chứng liên quan đến tính di truyền. Cụ thể, cả hai người bệnh chưa được giải trình tự gen hay xét nghiệm xác định biến thể dòng mầm. Cả hai người bệnh từng làm nông nhưng không ghi nhận tiếp xúc với tác nhân nào cụ thể; tiền sử phơi nhiễm được khai thác hồi cứu dựa trên lời kể, không xác định được loại và mức độ tiếp xúc. Tiền sử gia đình chưa được khai thác đầy đủ ở các thành viên khác (ngoài em gái người mẹ mắc ung thư vú), và chưa sàng lọc *BCR::ABL1* ở những người thân chưa mắc bệnh. Do đó, không thể loại trừ khả năng hai người bệnh mang chung một biến thể di truyền dòng mầm. Vì vậy, các mô tả chỉ mang tính tham khảo và không giúp khẳng định hay củng cố tính di truyền của CML Ph+.

4. KẾT LUẬN

Bài báo cáo ghi nhận một trường hợp hiếm gặp: mẹ (68 tuổi) và con gái ruột (48 tuổi) cùng mắc CML Ph+ giai đoạn mạn, được chẩn đoán cách nhau 2 năm, cùng biểu hiện tổ hợp gen *BCR::ABL1* p210 và đều đáp ứng tốt với imatinib liều chuẩn. Không ghi nhận yếu tố phơi nhiễm môi trường cụ thể ở hai người bệnh. Đây là

trường hợp đơn lẻ và chưa thực hiện xét nghiệm di truyền dòng mầm, nên chưa đủ bằng chứng để kết luận về tính di truyền hay tính gia đình của CML Ph+.

Ngoài ra, ca bệnh ghi nhận imatinib được sử dụng ở người bệnh có bệnh nền ngoại tâm thu thất mà chưa ghi nhận biến chứng trong thời gian theo dõi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aitken MJL, Benton CB, Issa GC, Sasaki K, Yilmaz M, Short NJ. Two cases of possible familial chronic myeloid leukemia in a family with extensive history of cancer. *Acta Haematol*. 2021;144(5):585-590. doi:10.1159/000513925
2. Björkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(3):460-461. doi:10.1182/blood-2013-05-501312
3. Kuan JW, Su AT, Sim SP, Tay SP. Higher prevalence of harbouring BCR::ABL1 in first-degree relatives of chronic myeloid leukaemia (CML) patients compared to normal population. *BMC Cancer*. 2024;24(1):734. doi:10.1186/s12885-024-12102-2
4. Verrou E, Tsirou K, Karampatzakis N, et al. Chronic myelogenous leukemia occurring in two brothers: the opposite sides of the same coin? *Leuk Res Rep*. 2021;16:100261. doi:10.1016/j.lrr.2021.100261
5. Tsumura AM, Druker BJ, Brewer D, Press R, Braun TP. BCR-ABL+ chronic myeloid leukemia arising in a family with inherited ANKRD26-related thrombocytopenia. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:415-417. doi:10.1200/PO.20.00318
6. Branford S, Shanmuganathan N. NGS in CML - new standard diagnostic procedure? *Hemasphere*. 2019;3(Suppl):48-50. doi:10.1097/HS9.0000000000000199
7. Krumbholz M, Dolnik A, Sträng E, et al. A high proportion of germline variants in pediatric chronic myeloid leukemia. *Mol Cancer*. 2024;23(1):206. doi:10.1186/s12943-024-02109-5
8. Ghete T, Gaschler L, Krumbholz M, et al. Prevalence and characterization of germline RAS pathway variants in children with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2026;40(7):1527-1531. doi:10.1038/s41375-026-02952-z
9. Bruzzoni-Giovanelli H, González JR, Sigaux F, et al. Genetic polymorphisms associated with increased risk of developing chronic myelogenous leukemia. *Oncotarget*. 2015;6(34):36269-36277. doi:10.18632/oncotarget.5915
10. Tsilingiris D, Vallianou NG, Spyrou N, et al. Obesity and leukemia: biological mechanisms, perspectives, and challenges. *Curr Obes Rep*. 2024;13(1):1-34. doi:10.1007/s13679-023-00542-z
11. Musselman JRB, Blair CK, Cerhan JR, Nguyen P, Hirsch B, Ross JA. Risk of adult acute and chronic myeloid leukemia with cigarette smoking and cessation. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(4):410-416. doi:10.1016/j.canep.2013.03.012
12. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, Friedman PA, Herrmann J. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3160-3167. doi:10.1002/ijc.33119

ABSTRACT

PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN BOTH MOTHER AND DAUGHTER: A CASE REPORT

Background: Chronic myeloid leukemia (CML) is a hematologic malignancy characterized by the *BCR::ABL1* fusion gene. Although its pathogenesis is genetic, large population-based studies have shown CML to be non-heritable, i.e., an acquired disease. Thus, familial occurrences of CML, though rare, raise questions about the cause of this characteristic translocation formation: whether it is pure coincidence or whether genetic predispositions and environmental cofactors are at play.

Case presentation: We present a case of two first-degree relatives – a mother and biological daughter – both diagnosed with Philadelphia chromosome-positive CML (CML Ph+), both expressing the p210 transcript. The daughter received a diagnosis at 48 years of age, approximately 2 years after her mother, who was 68 years old at the time of diagnosis. To date, the mother has achieved deep molecular response after more than 1 year of treatment, while the daughter has achieved MR1.5 at the 3-month follow-up.

Conclusion: This case contributes to the limited literature on familial CML and reviews the literature on hereditary and environmental factors that may contribute to the formation of the Philadelphia chromosome.

Keywords: *Chronic myeloid leukemia; Philadelphia chromosome; genetics; familial*