



ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU LIÊN QUAN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE Ở TRẺ EM

Nguyễn Minh Tuấn¹, Cao Hồng Chiến², Mai Ngân Khánh², Nguyễn Thị Hoài Phương²,
Loven Fie Luu Bacarro², Lee Ha Yeong², Cao Trần Thu Cúc¹, Nguyễn Hoàng Phùng Hà¹,
Trần Ngọc Kim Anh¹, Lương Thị Xuân Khánh¹, Phan Nguyễn Liên Anh¹, Nguyễn Thanh Hùng¹

TÓM TẮT

Mở đầu: Hội chứng thực bào máu là một biến chứng hiếm gặp của sốt xuất huyết dengue.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị hội chứng thực bào máu - dengue (HCTBM-D) tại Bệnh viện Nhi Đồng 1.

Kết quả: HCTBM-D chỉ chiếm 0,3% số bệnh nhi nhập viện với chẩn đoán sốt xuất huyết - dengue (SXH-D) tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 01/2015 - 3/2021. Độ tuổi nhập viện có trung vị là 4 tuổi (IQR: 2 - 7). Bệnh gặp ở bé trai nhiều hơn bé gái, và 31,8% số bệnh nhi có tiền căn đã từng nhiễm siêu vi EBV, CMV. Sốt cao liên tục kéo dài, gan to và lách to là các đặc điểm lâm sàng thường gặp, giúp gợi ý chẩn đoán. Nhóm SXH-D nặng chiếm 56,1%, trong đó, sốc SXH-D và suy tạng nặng chiếm lần lượt 28,8% và 27,3%. Giảm ít nhất 2/3 dòng tế bào máu (86,4%), tăng ferritin máu > 500 ng/ml (98,5%), tăng triglyceride (74,2%), hình ảnh thực bào máu trên tủy đồ là các đặc điểm thường gặp. Ngoài ra, tăng LDH > 300 U/L, tăng men gan, tăng bilirubin toàn phần, giảm fibrinogen cũng là những biểu hiện thường gặp của HCTBM-D. Bệnh thường diễn tiến đến hồi phục hoàn toàn, không để lại di chứng. Điều trị chủ yếu là hỗ trợ, có hoặc không phối hợp với corticosteroid và IVIG.

Kết luận: Cần theo dõi sát các trường hợp sốt xuất huyết dengue có sốt cao kéo dài, giảm 2/3 dòng tế bào máu hoặc có tổn thương đa cơ quan để sớm phát hiện hội chứng thực bào máu. Bệnh có khả năng hồi phục hoàn toàn, điều trị chủ yếu là hỗ trợ.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu, sốt xuất huyết dengue.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là một tình trạng bệnh lý hiếm gặp, trầm trọng, đe dọa tính mạng do đáp ứng miễn dịch quá mức dẫn đến kích thích kéo dài của các lympho bào và đại thực bào gây phá hủy tất cả các loại tế bào máu trong tủy xương, hạch lympho, lách và gan [1]. Thêm vào đó, nhiều loại

cytokin được giải phóng cùng với sự hoạt động kéo dài của lympho bào và đại thực bào dẫn đến suy đa tạng tiến triển nhanh chóng và tử vong.

HCTBM là biến chứng hiếm gặp của sốt xuất huyết dengue, có biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng đa dạng, cũng như cách điều trị rất khác nhau tùy độ nặng từng ca bệnh. Hiện nay, ở Việt Nam có một số nghiên cứu về HCTBM do nhiều nguyên nhân nhưng chưa có nghiên cứu đặc hiệu nào mô tả đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị HCTBM đối với đối tượng trẻ em bị HCTBM thứ phát sau SXH-D. Hơn nữa, Việt Nam lại là vùng lưu hành dịch SXH-D. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mô tả những đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị HCTBM-D để giúp đóng góp kinh nghiệm trong chẩn đoán sớm và điều trị trẻ em bị HCTBM-D.

1. Bệnh viện Nhi Đồng 1

2. Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: 10/8/2022

Ngày phản biện xong: 18/8/2022

Ngày duyệt đăng: 15/9/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Minh Tuấn, Bệnh viện Nhi Đồng 1

Điện thoại: 0938007313. E-mail: tuanm@nhidong.org.vn

ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu và tiến cứu theo chiều dọc từ tháng 01/2015 - 3/2021, trong đó giai đoạn hồi cứu từ tháng 01/2015 - 3/2020 và giai đoạn tiến cứu từ tháng 4/2020 - 3/2021.

Cỡ mẫu: Lấy trọn tất cả bệnh nhi được chẩn đoán HCTBM-D tại Khoa Sốt xuất huyết Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 01/2015 đến tháng 3/2021.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn vào: Tất cả trẻ em ≤ 16 tuổi nhập Khoa Sốt xuất huyết Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 01/2015 đến tháng 3/2021 thỏa mãn các điều kiện sau:

- Thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán SXH-D: Bệnh cảnh lâm sàng phù hợp SXH-D theo tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO 2009 và (1) NS1 dương tính, hoặc (2) huyết thanh học dương tính (IgM dengue).

- Thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM theo Hội Mô bào Thế giới năm 2004, có điều chỉnh theo điều kiện xét nghiệm lúc tiến hành nghiên cứu, nghĩa là bệnh nhân có ít nhất 5 trong 6 tiêu chí sau:

1) Sốt $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$.

2) Lách to.

3) Giảm tế bào máu ngoại vi (ít nhất 2/3 dòng tế bào máu ngoại vi) với hemoglobin < 9 g/dL (đối với trẻ sơ sinh < 4 tuần tuổi: hemoglobin < 10 g/dL), tiểu cầu < 100 K/ μL , neutrophil < 1 K/ μL .

4) Tăng triglyceride máu (triglyceride đối: > 265 mg/dL (> 3 mmol/l)) và/hoặc giảm fibrinogen ($< 1,5$ g/l).

5) Thực bào máu trong tủy, lách, hạch lympho, hoặc gan.

6) Ferritin > 500 ng/ml.

Tiêu chuẩn loại trừ

- HCTBM liên quan đến những tác nhân nhiễm siêu vi khác không phải sốt xuất huyết dengue như EBV, CMV.

- HCTBM liên quan đến bệnh tự miễn: Dựa vào lâm sàng gợi ý bệnh lý tự miễn như hồng ban ở mặt, đau khớp, rụng tóc, kết quả xét nghiệm chẩn đoán bệnh tự miễn như ANA.

- Bệnh nhi khiếm khuyết miễn dịch, bao gồm người được ghép mô hay bệnh nhân dương tính với HIV.

- Bệnh nhân HCTBM bỏ viện khi chưa hoàn tất quá trình theo dõi và làm các xét nghiệm để chẩn đoán tác nhân nhiễm trùng.

Biên số thu thập gồm phân nhóm SXH-D theo mức độ nặng, tiền căn nhiễm EBV/CMV, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng, điều trị và kết quả của sự thay đổi các chỉ số huyết học, ferritin, triglyceride, fibrinogen sau kết thúc điều trị.

Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel. Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Y đức Bệnh viện Nhi Đồng 1 theo Quyết định số 235/GCN-BVNĐ1 với mã số nghiên cứu CS/N1/20/50.

KẾT QUẢ

Tổng số bệnh nhân SXH-D điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 trong thời gian nghiên cứu là 19.291 trường hợp. Trong đó, số bệnh nhân HCTBM-D là 66 trường hợp. Tỷ lệ mắc HCTBM-D trong tổng số bệnh nhân SXH-D điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 là 0,3%. Độ tuổi nhập viện có trung vị là 4 tuổi (IQR: 2 - 7). Trẻ nam 42 trường hợp (63,6%), trẻ nữ 24 trường hợp (36,4%). Tỷ lệ nam : nữ là 1,7 : 1. Tỷ lệ trẻ thừa cân 34,1% (23/66 trường hợp), béo phì 18,1% (12/66 trường hợp), suy dinh dưỡng 9,1% (6/66 trường hợp) và dinh dưỡng bình thường 37,9% (25/66 trường hợp).

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân HCTBM-D

	n	Tần số	Tỷ lệ (%)
Tiền căn nhiễm EBV, CMV			
Không	66	47	71,2
EBV	66	6	9,1
CMV	66	4	6,1
EBV + CMV	66	9	13,6
Phân nhóm bệnh nhân HCTBM-D theo phân loại WHO 2009			
SXH-D	66	6	9,1
SXH-D có dấu hiệu cảnh báo	66	23	34,8
SXH-D nặng:	66	37	56,1
- Sốc SXH-D		19	28,8
- Suy tạng nặng		18	27,3



Đa số bệnh nhi chưa có tiền căn nhiễm vi rút EBV, CMV (71,2%). SXH-D nặng (56,1%) chiếm tỷ lệ đa số. Trong đó, sốc SXH-D có 19 trường hợp (28,8%), suy tạng 18 trường hợp (27,3%). Trong các ca sốc, có 6/19 ca diễn tiến sốc kéo dài.

Tỷ lệ sốt > 7 ngày là 100%, trong đó nhiệt độ cao nhất có trung vị là 40°C (IQR: 39 - 40), số ngày sốt có trung vị là 10 ngày (IQR: 8 - 11), thời gian từ lúc khởi phát sốt đến lúc chẩn đoán có trung vị là 9 ngày (IQR: 7 - 11).

Bảng 2. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân HCTBM-D

	n	Tần số/ Trung vị	Tỷ lệ %/IQR
Lâm sàng			
Phát ban	66	44	66,7
Phù	66	7	10,6
Suy hô hấp	66	15	22,7
Gan to	66	54	81,8
Lách to	66	39	59,1
Hạch to	66	4	6,1
Vàng da	66	1	1,5
Xuất huyết niêm mạc	66	10	15,2
Xuất huyết tiêu hóa	66	9	13,6
Cận lâm sàng			
Bạch cầu (K/ μ L)	66	3,7	(3 - 5)
Hemoglobin < 9 g/dL	66	19	28,8
Hemoglobin thấp nhất (g/dL)	66	10,4	(9 - 11)
Tiểu cầu < 100 K/ μ L	66	57	86,4
Tiểu cầu thấp nhất (K/ μ L)	66	53	(30 - 75)
Neutrophil < 1 K/ μ L	66	30	45,5
Neutrophil thấp nhất (K/ μ L)	66	1,2	(1 - 2)
Fibrinogen < 1,5 g/l	66	24	36,4
Fibrinogen thấp nhất (g/L)	66	1,7	(1 - 2)
Triglyceride > 3 mmol/l	66	49	74,2
Triglyceride cao nhất (mmol/L)	66	4,3	(3 - 6)
Ferritin > 500 ng/ml	66	65	98,5
Ferritin huyết thanh cao nhất (ng/ml)	66	9.604,3	(3.135 - 12.348)
CRP cao nhất (mg/l)	61	17,5	(5 - 52)

Bilirubin toàn phần cao nhất (μ mol/l)	64	11,1	(7 - 21)
Bilirubin trực tiếp cao nhất (μ mol/l)	64	3,4	(2 - 10)
Xét nghiệm tủy đồ	66	30	45,5
Giai đoạn 2015 - 2017	35	21	60
Giai đoạn 2018 - 2021	31	9	29
Hình ảnh thực bào trên tủy xương	30	30	100
AST > 1.000 (U/L)	66	18	27,3
ALT > 1.000 (U/L)	66	6	9,1
AST cao nhất (U/L)	66	462,3	(243 - 1.037)
ALT cao nhất (U/L)	66	229,0	(139 - 365)
aPTT dài nhất (s)	66	45,5	(36 - 52)
Prothrombin Time dài nhất (s)	66	14,5	(14 - 17)
LDH > 300 (U/L)	63	63	100
LDH cao nhất (U/L)	63	1.453,5	(917 - 2.461)
Hạ natri máu	64	9	14,1
Tràn dịch màng bụng	33	10	30,3
Tràn dịch màng phổi	50	24	48

Các đặc điểm lâm sàng chiếm tỷ lệ cao gồm gan to (81,8%), phát ban (66,7%), lách to (59,1%). Các đặc điểm lâm sàng khác ít gặp hơn.

Chỉ có 30/66 tổng số các trường hợp HCTBM-D (45,5%) được xét nghiệm tủy đồ. Trong 30 trường hợp được xét nghiệm tủy đồ nêu trên, 100% ghi nhận hình ảnh của hiện tượng thực bào máu trên tủy xương. Tỷ lệ xét nghiệm tủy đồ trong giai đoạn 2015 - 2017 tương đối cao và giảm trong giai đoạn 2018 - 2021.

Hầu như tất cả các trường hợp đều có ferritin tăng cao (98,5%) và giảm tiểu cầu < 100 K/ μ L (86,4%). Nồng độ ferritin máu là 9.604,3 ng/ml (IQR: 3.135 - 12.348). Men gan tăng cao, trung vị của AST cao nhất là 462,3 U/L (IQR: 243 - 1.037), của ALT cao nhất là 229,0 U/L (IQR: 139 - 365). Trong đó có 18 trường hợp (27,3%) có AST > 1.000 U/L, 6 trường hợp (9,1%) có ALT > 1.000 U/L. Các bệnh nhi được xét nghiệm LDH (63 trường hợp) đều cho thấy LDH > 300 U/L (100%), với trung vị là 1.453,5 U/L (IQR: 917 - 2.461). Thời gian điều trị nội trú là 11 ngày (IQR: 6 - 14).

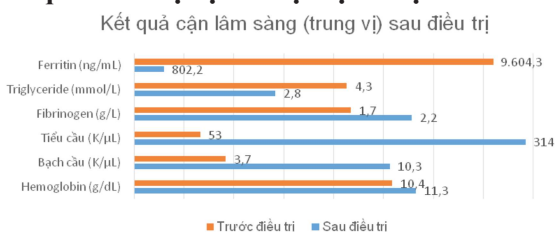
Bảng 3. Đặc điểm điều trị HCTBM-D

Đặc điểm điều trị HCTBM trong các trường hợp HCTBM-D	n	Tần số/Trung vị	Tỷ lệ %/ IQR
Dexamethason	66	18	27,3
IVIG	66	9	13,6
Kháng sinh	66	59	89,4
Kháng nấm	66	1	1,5
Đặc điểm điều trị về SXH-D trong các trường hợp HCTBM-D			
Thờ máy	66	3	4,6
Vận mạch	66	4	6,1
Truyền dịch đẳng trương	66	42	63,6
Thể tích dịch đẳng trương (ml/kg)	42	72,3	(32 - 126)
Truyền dịch cao phân tử	66	16	24,2
Thể tích dịch cao phân tử (ml/kg)	16	85,8	(68 - 98)
Truyền huyết tương tươi	66	12	18,2
Thể tích truyền huyết tương tươi (ml/kg)	12	10	(5 - 18)
Truyền hồng cầu lắng	66	12	18,2
Thể tích hồng cầu lắng (ml/kg)	12	5	(4 - 14)
Truyền tiểu cầu	66	5	7,6
Số lượng tiểu cầu (đơn vị)	5	1,5	(1 - 2)

Về điều trị HCTBM, đa số các bệnh nhi, 43 trường hợp, chiếm 65,2%, chỉ cần điều trị hỗ trợ, không cần điều trị thuốc ức chế miễn dịch. Thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng là dexamethason (18 trường hợp, 27,3%), IVIG (9 trường hợp, 13,6%).

Về điều trị SXH-D, đa số bệnh nhi được truyền dịch đẳng trương (63,6%). Một số bệnh nhi được truyền dịch cao phân tử (16 trường hợp, 24,2%), truyền huyết tương tươi (12 trường hợp, 18,2%), truyền hồng cầu lắng (12 trường hợp, 18,2%), truyền tiểu cầu (5 trường hợp, 7,6%).

Kết quả điều trị nội trú tại bệnh viện



Hình 1. Kết quả cận lâm sàng (trung vị) cải thiện sau điều trị

Sau điều trị, các chỉ số xét nghiệm quan trọng đều cải thiện. Trong đó, cải thiện rõ nét nhất là ferritin giảm từ 9.604,3 ng/ml xuống 802,2 ng/ml, tiểu cầu tăng từ 53 K/μL lên 314 K/μL.

BÀN LUẬN

Sốt xuất huyết dengue là bệnh phổ biến, hiện diện hơn 100 quốc gia, với số mắc hàng năm theo Tổ chức Y tế Thế giới ước tính lên đến 100 - 400 triệu trường hợp nhiễm mới [2]. Tuy nhiên, hội chứng thực bào máu thứ phát liên quan đến bệnh SXH-D khá hiếm gặp. Tại Việt Nam, trong một nghiên cứu về hội chứng thực bào máu không do EBV ở trẻ em từ tháng 01/2012 đến tháng 4/2017, trong các nguyên nhân liên quan, bệnh SXH-D chỉ chiếm 9/70 trường hợp [3]. Nghiên cứu của chúng tôi HCTBM-D có tổng cộng 66 trường hợp HCTBM-D trên tổng số 19.291 bệnh nhân SXH-D điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, tỷ lệ mắc HCTBM-D trong tổng số bệnh nhân SXH-D điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi đồng 1 theo nghiên cứu của chúng tôi là 0,3%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung vị mắc HCTBM-D là 4 tuổi. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Ellis EM về HCTBM-D tại Puerto Rico có tuổi trung vị là 1 tuổi (0,2 - 17,9) [1].

Tỷ số nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,7 : 1. Tỷ số này cũng tương tự một số nghiên cứu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 và Bệnh viện Nhi Đồng 2 TP. Hồ Chí Minh như nghiên cứu HCTBM không do EBV của tác giả Nguyễn Hoàng Phùng Hà là 1,3/1, nghiên cứu của Bhattacharya D về HCTBM-D ở Ấn Độ là 2,5/1, nghiên cứu của Ellis EM về HCTBM-D tại Puerto Rico là 1/1 [3, 4, 1].

Bệnh nhân HCTBM-D trong nghiên cứu có thể có tiền căn nhiễm cùng lúc một hoặc nhiều tác nhân (28,8%). Trong đó, tiền căn nhiễm EBV hoặc EBV kèm CMV là thường gặp nhất (22,7%) dựa trên kết quả có sự hiện diện của kháng thể IgG đối với EBV và/hoặc CMV, còn IgM và PCR đều âm tính. Tất cả các bệnh nhân HCTBM-D được nhận vào nhóm nghiên cứu đều được làm xét nghiệm đối với EBV, CMV gồm huyết thanh chẩn đoán IgG, IgM và PCR. Các trường hợp nhiễm EBV hoặc CMV giai đoạn cấp hoặc tái hoạt với sự hiện diện của IgM (+) hoặc PCR DNA (+) đối với EBV, CMV đều được loại ra khỏi nhóm nghiên cứu để loại trừ khả năng nguyên nhân HCTBM do nhiễm EBV, CMV.



Trong nghiên cứu chúng tôi thời gian từ lúc nhập viện đến khi chẩn đoán HCTBM-D trung vị 9 ngày (IQR: 7 - 11). Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Kankanarachchi I, thời gian chẩn đoán HCTBM từ khi khởi phát sốt là 8 ngày [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân có các triệu chứng sốt kéo dài > 7 ngày (100%), gan to (81,8%), phát ban (66,7%) tương tự với nghiên cứu nước ngoài, trong khi tỷ lệ lách to có phần thấp hơn, nhưng vẫn tương đối cao (59,1%) [1, 5]. Gan to tuy không phải là một tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM nhưng gặp hầu hết bệnh nhân. Sốt cao gặp trong đa số bệnh nhân, trung vị 40°C, số ngày sốt trung vị 10 ngày. Các triệu chứng khác như dấu hiệu xuất huyết (28,8%), phù (10,6%), hạch to (6,1%), vàng da (1,5%), chúng tôi ít gặp hơn các tác giả Ấn Độ, Puerto Rico.

So sánh đặc điểm lâm sàng giữa các nghiên cứu HCTBM-D

Phân độ sốt xuất huyết dengue theo WHO 2009, chúng tôi ghi nhận hầu hết các trường hợp thuộc phân độ SXH-D có dấu hiệu cảnh báo (34,8%) và SXH-D nặng (56,1%). Tương tự với nghiên cứu của Ellis EM ghi nhận SXH-D nặng chiếm tỷ lệ lớn nhất với 18/22 trường hợp (81,8%)^[1].

Trong 37 trường hợp thuộc SXH-D nặng, số SXH-D có 19 trường hợp, suy tạng nặng có 18 trường hợp. Dấu hiệu suy tạng nặng ở 18 trường hợp đều là AST hoặc ALT > 1.000 U/L. Nghiên cứu của Bhattacharya D tại Ấn Độ cũng cho thấy tình trạng tăng mạnh ALT > 1.000 U/L là dấu chỉ điểm tiềm năng giúp phát hiện sớm diễn tiến thành HCTBM-D trên các ca SXH-D nặng [4].

Về cận lâm sàng, các thay đổi thường gặp như giảm các dòng tế bào máu ngoại vi, tăng ferritin, tăng triglyceride, giảm fibrinogen, hình ảnh thực bào máu trong tủy xương là những dấu hiệu được dùng làm tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM cũng phổ biến trong nghiên cứu chúng tôi.

So sánh đặc điểm xét nghiệm trong tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM-D

* Các trường hợp có thực hiện xét nghiệm tủy đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 86,4% bệnh nhân giảm ít nhất 2/3 dòng tế bào máu ngoại biên,

trong đó thường gặp nhất là giảm tiểu cầu (86,4%), kế đến là giảm bạch cầu hạt (45,5%) và thiếu máu (28,8%), tương tự như nghiên cứu HCTBM không do EBV của tác giả Nguyễn Hoàng Phùng Hà, HCTBM-D của Pal P và Bhattacharya D ở Ấn Độ, HCTBM-D của Ellis EM tại Puerto Rico [6, 4, 1].

Giá trị trung vị ferritin trong nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu HCTBM không do EBV của tác giả Nguyễn Hoàng Phùng Hà là 6.251,7 ng/ml, nghiên cứu HCTBM-D của Ellis EM và cộng sự tại Puerto Rico là 17.794 ng/ml [1, 3]. Tỷ lệ tăng triglyceride trong nghiên cứu chúng tôi 74,2% với giá trị trung vị là 4,3 mmol/L cũng phù hợp với nghiên cứu HCTBM không do EBV của tác giả Nguyễn Hoàng Phùng Hà, nghiên cứu HCTBM-D của Pal P và Bhattacharya D ở Ấn Độ, Ellis EM ở Puerto Rico [1, 6, 4, 3].

Tất cả 30/30 (100%) bệnh nhi được xét nghiệm tủy đồ được ghi nhận có hình ảnh thực bào máu ở tủy xương ngay từ lần xét nghiệm đầu tiên, tương đồng so với nghiên cứu HCTBM không do EBV của tác giả Nguyễn Hoàng Phùng Hà, nghiên cứu của Bhattacharya D, và cao hơn so với tỷ lệ 75% trong nghiên cứu loạt ca HCTBM-D của Pal P [4, 1, 3, 6].

Thực tế tại Bệnh viện Nhi đồng 1, giai đoạn 2015 - 2017, đa số các trường hợp nghi ngờ HCTBM-D (21/35 trường hợp) được xét nghiệm tủy đồ và đều cho thấy hiện tượng thực bào máu trên tủy xương. Vì dự đoán được kết quả tương tự trên các trường hợp HCTBM-D, nên trong giai đoạn sau đó, 2018 - 2021, đối với bệnh nhi có các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng điển hình gợi ý nhiều đến HCTBM (sốt > 7 ngày, giảm 2/3 dòng tế bào máu, tăng ferritin, tăng triglyceride, giảm fibrinogen) và đã được chẩn đoán xác định nhiễm virus Dengue (NS1 hoặc IgM dương tính), ít nghĩ đến các nguyên nhân khác, các bác sĩ lâm sàng ít chỉ định xét nghiệm tủy đồ hơn (9/31 trường hợp), vì đây là xét nghiệm xâm lấn, gây đau và nguy cơ chảy máu cao trên bệnh cảnh SXH-D.

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân tăng bilirubin toàn phần (11,1 µmol/l) và trực tiếp (3,4 µmol/l), tăng cao enzym gan AST, ALT (462,3 và 229,0 U/L), tăng LDH máu (1453,5 U/L), Tương tự, nghiên cứu HCTBM không do EBV của tác giả Nguyễn Hoàng Phùng Hà [3], nghiên cứu HCTBM-D

của Bhattacharya D [4], cũng ghi nhận bệnh nhân có tình trạng tổn thương gan thường gặp với giá trị AST, ALT, bilirubin, LDH thay đổi một cách đáng kể.

Đa số trẻ HCTBM-D chỉ nhận điều trị hỗ trợ (43/66 trường hợp, tỷ lệ 65,2%) có kèm chế phẩm máu và dịch truyền hỗ trợ trong điều trị sốt xuất huyết có dấu hiệu nặng cùng với dùng kháng sinh phổ rộng, kháng nấm, trong đó có 2 trường hợp (3,0%) thở máy do suy hô hấp nặng và 4 trường hợp (6,1%) dùng vận mạch trong trường hợp sốc không đáp ứng với dịch truyền. Điều trị đặc hiệu ức chế miễn dịch dùng dexamethason 18 trường hợp (27,3%). Điều trị của chúng tôi tương đồng với điều trị HCTBM-D với tác giả Ấn Độ và tại Puerto Rico như bảng 4.

Bảng 4. So sánh đặc điểm điều trị HCTBM-D

Điều trị (tỷ lệ %)	Chúng tôi	Bhattacharya D [4]	Umar MM [7]	Ellis EM [1]
Chỉ điều trị hỗ trợ	65,2 (43/66)	0,0 (0/23)	74,2 (23/31)	51,5 (17/33)
Dexamethason	27,3 (18/66)	100 (23/23)	22,6 (7/31)	48,5 (16/33)
IVIg	13,6 (9/66)	39,1 (9/23)	9,7 (3/31)	39,4 (13/33)

Như vậy có thể thấy HCTBM-D có thể là hiện tượng thoáng qua, không cần điều trị đầy đủ giai đoạn tấn công 8 tuần, đa số các trường hợp đều hồi phục tốt, tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Bhattachary D, Umar MM, Ellis EM và Lê Bửu Châu trong nghiên cứu HCTBM-D trên người lớn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới TP. Hồ Chí Minh, điều trị chủ yếu là hỗ trợ, bệnh thường tự giới hạn và hồi phục tốt trong giai đoạn điều trị nội trú tại bệnh viện mà chưa cần dùng đến phác đồ tấn công 8 tuần của HCTBM [4, 7, 1, 8].

KẾT LUẬN

HCTBM-D là bệnh cảnh hiếm gặp trong SXH-D, thường thấy ở bệnh cảnh SXH-D có dấu hiệu cảnh báo đến SXH-D nặng, lâm sàng có các đặc điểm như sốt kéo dài liên tục trên 7 ngày, nhiệt độ sốt thường cao trên 38,5°C, gan to, lách to, xuất huyết. Nếu có những đặc điểm trên, cần theo dõi sát công thức máu. Khi các bệnh nhân này có biểu hiện giảm hai trong ba dòng tế bào máu nên kiểm tra sớm ferritin, men gan, triglyceride, fibrinogen, LDH cũng như cần nhắc chỉ định xét nghiệm tủy đồ để phát hiện sớm HCTBM-D. Điều trị chủ yếu là hỗ trợ, bệnh có khả năng hồi phục hoàn toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ellis EM, Sharp TM, Perez-Padilla J, et al (2016). Incidence and Risk Factors for Developing Dengue-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Puerto Rico, 2008 - 2013. *PLoS Negl Trop Dis.*, 10(8):e0004939.
2. Cogan JE (2019). Dengue and severe Dengue, World Health Organization, Geneva.
3. Nguyễn Hoàng Phùng Hà, Lâm Thị Mỹ, Lê Bích Liên và cộng sự (2018). Đặc điểm hội chứng thực bào máu không do nhiễm Epstein-Barr vi rút tại Bệnh viện Nhi Đồng 1. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh* 22:105-112.
4. Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, et al (2019). Severe Dengue and Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in PICU. *Indian J Pediatr*, 86(12): 1094-1098.
5. Imalke K, Pratheep N, Sanjeeva G, et al (2018). Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) Secondary to Dengue Haemorrhagic Fever (DHF); A Paediatric Case Series. *Pediatric Critical Care Medicine*, 19(6S):114-115.
6. Pal P, Giri PP, Ramanan AV (2014). Dengue associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series. *Indian Pediatr*, 51(6):496-497.
7. Umar MM, Padmasani VR, Vidya K et al. (2019). G164(P) Dengue associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Archives of Disease in Childhood*, 104(Suppl 2):A66-A67.
8. Lê Bửu Châu (2018). Hội chứng thực bào máu liên quan đến nhiễm trùng ở bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. Luận án Tiến sĩ Y khoa. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.



CHARACTERISTICS OF DENGUE-ASSOCIATED HEMOPHAGOCYtic LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN CHILDREN

Summary

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a rare complication of dengue.

Objectives: To describe the epidemiological, clinical characteristics and treatment of dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis at Children's Hospital 1. **Results:** Dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis accounted for only 0.3% of pediatric patients hospitalized with a diagnosis of dengue at Children's Hospital 1 from Jan 2015 - Mar 2021. The median age of admission was 4 years (IQR: 2 - 7). The disease was more common in boys than girls and 31.8% of patients had a history of EBV or CMV infection. Persistent high fever, hepatomegaly and splenomegaly were common clinical features. Severe dengue accounted for 56.1%, of which dengue shock and severe organ failure accounted for 28.8% and 27.3%, respectively. Cytopenia affecting ≥ 2 of three lineages in the peripheral blood (86.4%), hyperferritinemia > 500 ng/ml (98.5%), hypertriglyceridemia (74.2%), hemophagocytosis on bone marrow aspiration were common features. In addition, increased LDH > 300 U/L, increased transaminases, hyperbilirubinemia, hypofibrinogenemia were also common manifestations of D-HLH. The disease progressed to complete recovery, leaving no sequelae. Treatment was mainly supportive, with or without corticosteroids and IVIG.

Conclusions: It is necessary to closely monitor dengue cases with persistent high fever, cytopenia affecting ≥ 2 of three lineages in the peripheral blood or with multi-organ failure to early diagnose HLH. The disease can progress to completely recovery and treatment is mainly supportive.

Keywords: *Hemophagocytic lymphohistiocytosis, dengue.*