

SỬ DỤNG RUXOLITINIB TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Quách Tú Trinh¹, Nguyễn Đình Văn¹, Phan Thị Thu Trang¹

¹Khoa Ung bướu Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là một hội chứng hiếm gặp và đe dọa tính mạng do phản ứng quá mức của hệ miễn dịch. Phác đồ điều trị HLH-94 được ứng dụng rộng rãi nhưng tỷ lệ tử vong vẫn còn cao, kèm tác dụng phụ do hóa trị. Ruxolitinib, thuốc ức chế trúng đích JAK1/JAK2, là một liệu pháp hứa hẹn trong điều trị bệnh

Trường hợp bệnh: Ca 1 là bé trai 11 tuổi, EBV (+), gen PFR1, UNC13D, STX11, STXBP2 (-), tái hoạt sau 20 tuần điều trị và được sử dụng ruxolitinib. Em hết sốt sau 7 ngày, công thức máu hồi phục sau 28 ngày nhưng em tái hoạt sau ngưng thuốc 1 tuần và tử vong ở tuần 26. Ca 2: bé trai 26 tháng, EBV (+), âm tính với gen PFR1, UNC13D, đáp ứng với điều trị ban đầu sau 2 tuần nhưng em tái hoạt tại tuần 4 trong tình trạng nhiễm trùng huyết. Em chỉ sử dụng ruxolitinib trong 5 ngày và tử vong tại tuần 6 do suy hô hấp nặng. Ca lâm sàng 3: bé gái 19 tháng tuổi chưa xét nghiệm gen, EBV (+), sau 1 tuần tấn công em còn sốt, tiêu máu kéo dài nên được sử dụng ruxolitinib. Sau 3 ngày em hết sốt, sau 5 ngày em ngưng tiêu máu, công thức máu cải thiện sau 14 ngày, hiện đang ổn định tại tuần 15, không ghi nhận tái hoạt.

Kết luận: Bệnh nhân sử dụng ruxolitinib sớm ở tuần 2 đạt được đáp ứng điều trị tốt hơn so với 2 bệnh nhân tái phát. Tuy nhiên, do tình trạng bệnh khác nhau nên chưa phản ánh đầy đủ về tác động của ruxolitinib. Cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để hướng điều trị ruxolitinib, nhằm tăng tính hiệu quả, cải thiện tỷ lệ tử vong của bệnh.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu, tái phát hoặc kháng trị, ruxolitinib, điều trị đầu tay.

ABSTRACT

USING RUXOLITINIB IN CHILDREN WITH HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AT CHILDREN HOSPITAL NO 2: A CASE REPORT

Trinh Quach Tu¹, Van Nguyen Dinh¹, Trang Phan Thi Thu¹

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and life-threatening syndrome characterized by an overactive immune response. HLH - 94 protocol had been widely accepted, however, the mortality rate remains significant plus major affect due to chemotherapy. Ruxolitinib, an JAK1/JAK2 inhibitor, has shown promise as a targeted therapy for HLH.

Case report: The 1st case: 11 year old boy, EBV (+), genes PFR1, UNC13D, STX11, STXBP2 (-), relapsed at the 20th week of therapy, combining with ruxolitinib. He no longer had fever after 7 days, complete blood count recovered after 28 days; but he relapsed after discontinuous ruxolitinib 1 week and die at week 26th. The 2nd case: 26 months old boy, EBV (+), genes PFR1, UNC13D (-), he relapsed at at the 4th week with sepsis, and only receiving 5 days with ruxolitinib at mortality due to severe respiratory failure at week 6th. The 3rd case 3: 21 month old girl, she did not undergo genes test, EBV (+), she still had fever, bloody diarrhea after 1 weak of initial therapy, ruxolitinib were indicated. After 3 day, her fever stopped, at day 5 bloody diarrhea went away, complete blood count normal at day 14th, her clinical is stable up to now (week 15th), no without replased.

Ngày nhận bài: 10/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 04/8/2023. Chấp thuận đăng: 11/8/2023

Tác giả liên hệ: Quách Tú Trinh. Email: tutrinhquach@gmail.com. SĐT: 0784302766

Sử dụng Ruxolitinib trong điều trị hội chứng thực bào máu...

Conclusion: The patient used ruxolitinib at week 2nd achieved reponse better than the others. Because of different clinical presentation, the effect of ruxolitinib may not accurate. Further research, larger clinical trials are necessary to optimize the use of ruxolitinib and improve outcomes for patients with HLH.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, relapsed or refractory, ruxolitinib, front - line therapy.

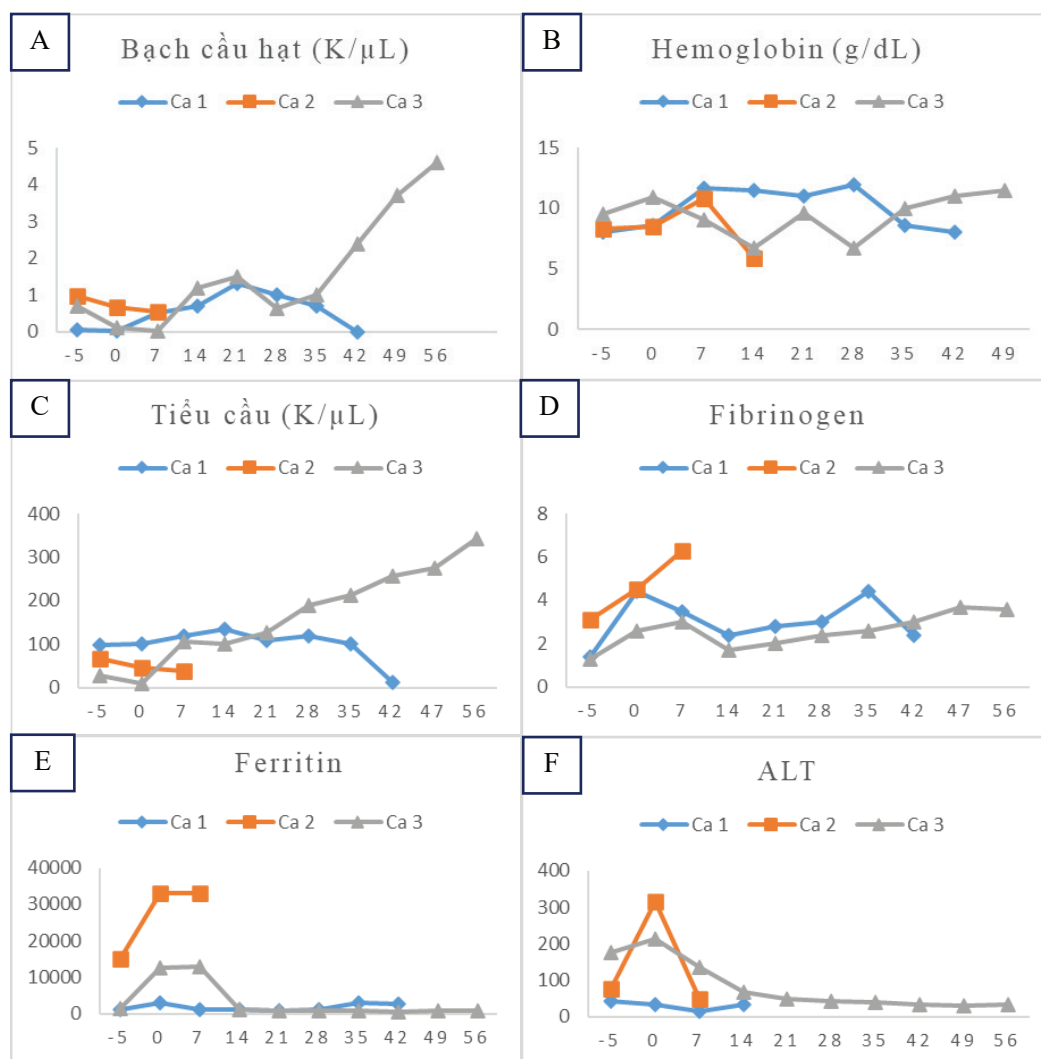
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HCTBM) lần đầu tiên được miêu tả vào năm 1939 và ngày càng được miêu tả nhiều hơn trong y văn, chiếm tỷ lệ khoảng 1/100.000 trẻ và khoảng 1/3000 trẻ nhập viện [1]. Đây là bệnh lý hiếm gặp kèm diễn tiến bệnh không đặc trưng, dễ bỏ sót chẩn đoán và có tỷ lệ tử vong cao 8 - 22% ở trẻ em và 40% ở người lớn [1]. Phác đồ điều trị HCTBM kinh điển là HLH - 94 và HLH - 2004 đã được chấp thuận và áp dụng rộng rãi. Tuy nhiên, tỷ lệ sống 5 năm chỉ vào khoảng 54% kèm theo nhiều tác dụng phụ do hóa chất đem lại (dexamethasone, etoposide, cyclosporin) [2]. Trong những năm gần đây, nghiên cứu về liệu pháp trúng đích với mong muốn cải thiện kết quả điều trị kèm giảm tác dụng phụ đã được đẩy mạnh. Mô hình nghiên cứu trên chuột cho thấy ruxolitinib ức chế sản xuất interferin - gamma, IL - 2, IL - 6, IL - 10, IL - 12 thông qua ức chế thụ thể janus kinases (JAK), cụ thể là JAK1 và JAK2; sau khi mẫu chuột được dùng thuốc đã làm giảm tổn thương mô, giảm nồng độ cytokin [3]. Từ đó, ruxolitinib được nghiên cứu và ứng dụng trên người ngày càng nhiều. Theo nghiên cứu của Quing Zang và cộng sự, đơn trị liệu ruxolitinib ở 52 trẻ em cho tỷ lệ đáp ứng lên đến 69.2% sau 28 ngày điều trị [4], hứa hẹn tạo bước đột phá trong khởi đầu điều trị HCTBM. Ngoài ra, cũng có nhiều nghiên cứu về ruxolitinib trong điều trị HCTBM kháng trị, hoặc tái phát cho kết quả khả quang [5, 6]. Tuy nhiên, ở nhóm đối tượng tái phát hoặc kháng trị, bệnh nhân được sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau. Nên câu hỏi hiệu quả của ruxolitinib do đơn trị liệu hay do phối hợp thuốc, thời điểm chỉ định và liều lượng sử dụng còn gây nhiều tranh cãi và vẫn chưa có khuyến cáo cụ thể. Vì thế, chúng tôi báo cáo 3 ca trường hợp lâm sàng có sử dụng ruxolitinib nhằm cung cấp thêm thông tin, định hướng điều trị bệnh về sau.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Ca lâm sàng 1: bé trai 11 tuổi, nhập viện lần đầu vì viêm phúc mạc ruột thừa. Em được phẫu thuật

cắt bỏ ruột thừa tại bệnh viện tỉnh sau đó sốt 1 tuần, tiêu lỏng kéo dài sau phẫu thuật nên được chuyển sang bệnh viện Nhi Đồng 2. Tại đây em chẩn đoán nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng tiêu hóa, sử dụng kháng sinh phổ rộng. Sau 3 tuần điều trị, em vẫn còn sốt liên tục, gan to, giảm 3 dòng tế bào máu (Neu 0.01 K/ μ L, Hb 8.6 g/dl, PLT 74 K/ μ L), tủy đồ có hình ảnh thực bào, tăng ferritin (14667 ng/ml), fibrinogen 2 g/L, EBV 1600 copies, các xét nghiệm miễn dịch (C3, C4, ANA, antidsDNA, bộ 8 kháng thể) bình thường, xét nghiệm lao, HIV âm tính. Em được chẩn đoán HCTBM thứ phát sau nhiễm trùng và điều trị theo phác đồ HLH - 94. Trong quá trình điều trị, xét nghiệm gen PFR1, UNC13D, STX11, STXBP2 âm tính, tại tuần 4 em suy hô hấp tăng, CT scan ghi nhận tổn thương tạo hang thùy dưới phổi (P) nghi nấm phổi. Sau 8 tuần điều trị, em vẫn còn sốt tái phát, gan lách to, Neu 3.4 K/ μ L, Hb 9.5 g/dl, PLT 159 K/ μ L, nên được tiếp tục điều trị duy trì. Tại tuần 20, em sốt kéo dài, tiêu máu kéo dài, loét da. Em được chọc lại tủy đồ, nhuộm dấu ấn miễn dịch, nội soi sinh thiết đại tràng nhưng không thấy tế bào ác tính khác. Do tình trạng nhiễm trùng kéo dài, bạch cầu hạt giảm sâu (Neu 0.05K/uL), mất đáp ứng với điều trị dexamethasone, etoposide; em được sử dụng ruxolitinib liều 10mg, 2 lần/ngày kèm với dexamethasone liều 10mg/m², etoposide 150mg/m²/tuần. Em hết sốt sau 7 ngày điều trị, bạch cầu hạt tăng dần (Neu 0.5 K/ μ L), và sau 14 ngày điều trị, em cắt sốt, ngưng tiêu máu, loét da cải thiện, bạch cầu hạt tăng 0.7 K/ μ L (như hình 1.1), em được giảm liều dexamethasone theo phác đồ. Sau 28 ngày điều trị, huyết đồ hồi phục, em được ngưng ruxolitinib, điều trị tiếp tục với dexamethasone giảm liều và etoposide mỗi tuần nhưng em sốt trở lại sau 1 tuần, tiêu nhầy máu, giảm 3 dòng tế bào máu, tăng ferritin (3113 μ g/L), cấy máu: ptoteus mirabilis. Dù được điều trị kháng sinh phổ rộng, sử dụng lại ruxolitinib kèm dexamethasone liều 10mg/m², em vẫn còn sốt, Neu 0 K/uL và tử vong vào tuần 26 của bệnh trong tình trạng suy hô hấp nặng.



Hình 1.1. Đường biểu diễn chỉ số xét nghiệm của 3 bệnh nhân từ trước khi điều trị ruxolitinib 5 ngày cho đến sau khi điều trị. (A) chỉ số bạch cầu hạt, (B) chỉ số hemoglobin, (C) chỉ số tiểu cầu, (E) chỉ số fibrinogen, (F) chỉ số ferritin, (G) chỉ số ALT.

Ca lâm sàng 2: bé trai 26 tháng, nhập viện lần đầu vì sốt 5 ngày. Sau 5 ngày điều trị, em vẫn còn sốt, giảm 3 dòng tế bào máu (Neu 0.03 K/μL, Hb 8 g/dL, PLT 48 K/uL), ferritin 3300 μg/L, triglyceride 3.5 md/dl, đủ 5/8 tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM. Xét nghiệm EBV 120.000 copies, xét nghiệm lao, HIV, thương hàn đều âm tính, xét nghiệm gen PFR1 và UNC13D âm tính, 2 gen STX11 và SXTBP2 chưa được thực hiện do gia đình chưa đủ điều kiện xét nghiệm. Sau 2 tuần hóa trị, em hết sốt, công thức máu phục hồi (Neu 0.5 K/μL, Hb 9.6 g/dl, PLT 165 K/μL), ferritin giảm còn 603 μg/L. Tại tuần 4 em sốt lại, gan lách to, viêm phổi, ghi nhận tái hoạt kèm nhiễm trùng huyết, cấy máu: *Escherichia coli*

ESBL (+), CRP 76 mg/l, được sử dụng meropenem, colirex. Sau 1 tuần em vẫn còn sốt cao, Neu 0.09 K/μL, bilan viêm tăng cao CRP 315 mg/l, ferritin > 33000 μg/L. Do tình trạng nhiễm trùng kèm, tái hoạt lại thực bào nên vấn đề điều trị etoposide vốn là thuốc tiêu diệt tế bào lympho T có thể làm trầm trọng hơn tình trạng bệnh. Vì vậy, em được hội chẩn sử dụng ruxolitinib vào tuần 5, với liều 5 mg, 2 lần/ngày. Sau 5 ngày sử dụng ruxolitinib phối hợp dexamethasone liều 10mg/m², ghi nhận tăng nhẹ bạch cầu hạt (neu 0.14 K/μL), CRP giảm còn 49 mg/l, men gan giảm đáng kể (315 U/L còn 49 U/L) ferritin vẫn tăng cao như hình 1.1. Tuy nhiên, em vẫn sốt cao khó hạ, diễn tiến suy hô hấp tăng dần,

Sử dụng Ruxolitinib trong điều trị hội chứng thực bào máu...

cấy máu lần 2 E. coli ESBL (+), em tử vong tại tuần 6 của bệnh.

Ca lâm sàng 3: Bé gái 19 tháng tuổi, nhập viện trong tình trạng sốt và tiêu máu 1 tuần tại nhà. Tiền căn trong 3 tháng nay em thường sốt tái đi tái lại, tiêu lỏng từng đợt, chậm lên cân. Tại bệnh viện, em sốt cao liên tục, xuất huyết tiêu hóa kém đáp ứng điều trị, suy hô hấp, nám miệng, tế bào lympho < 200 K/ μ L. Em cần truyền chế phẩm máu liên tục mỗi ngày. Xét nghiệm EBV 596.700 copies, CMV 2.483.700 copies, em chưa được xét nghiệm gen do không đủ điều kiện, CT scan bụng ghi nhận hình ảnh viêm ruột, gan lách to, tủy đồ: hình ảnh thực bào máu, test nhanh HIV âm tính, lao âm tính. Sau hội chẩn em được điều trị 1 tuần với dexamethasone liều 10 mg/m² da, 2 lần etoposide 150 mg/m². Tuy nhiên lâm sàng em vẫn còn sốt, tiêu máu nhiều, cần truyền chế phẩm máu mỗi ngày, suy hô hấp với oxy. Do diễn tiến nặng, giảm bạch cầu hạt lần tế bào lympho, em được sử dụng ruxolitinib liều 5mg, 2 lần/ngày kèm dexamethasone, ngưng etoposide. Sau 3 ngày em hết sốt, sau 5 ngày em ngưng tiêu máu, tế bào bạch cầu và lympho hồi phục vào ngày 7, công thức máu cải thiện sau 14 ngày (Neu 1.69 K/ μ L, Hb 9.1 g/dl, PLT 105 K/ μ L), em không còn cần truyền chế phẩm máu, không cần hỗ trợ oxy. Tuy nhiên, tại tuần 4 em sốt lại, Neu giảm 0.62 K/ μ L, Hb 6.7 g/dl nên em được sử dụng thêm etoposide theo phác đồ HLH - 94. Tổng thời gian điều trị ruxolitinib là 4 tuần, em ngưng thuốc ở tuần 6 của bệnh do lâm sàng cải thiện, công thức máu hồi phục, ferritin và men gan giảm (hình 1.1). Tại tuần 8, em hết sốt, gan lách bình thường, ferritin 847 μ g/L chưa được xét nghiệm gen, nên em được tiếp tục điều trị duy trì 40 tuần, cho đến hiện tại em vẫn đáp ứng tốt với thuốc, không ghi nhận tái hoạt (tuần 15).

III. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ruxolitinib được sử dụng ở các khoảng thời gian khác nhau (tuần 20, 5 và 2), với kết quả 2 ca tử vong và 1 ca đáp ứng điều trị. Cả 3 trường hợp đều được khởi động ruxolitinib cùng với dexamethasone, etoposide được thêm vào khi có dấu hiệu tái hoạt. Hai trường hợp 1 và 2 được xếp vào nhóm tái phát, tại thời điểm tử vong đều ghi nhận nhiễm trùng huyết kèm tái hoạt của bệnh nền, gây khó khăn cho đánh giá hiệu quả của thuốc. Trường hợp 3 dù có điều trị dexamethason

và etoposide nhưng ruxolitinib được thêm vào ngay từ tuần 2 của bệnh, nên được xếp vào nhóm điều trị khởi đầu với thuốc.

Trường hợp điều trị ruxolitinib trong phác đồ kháng trị được miêu tả lần đầu tiên ở một bé trai 11 tuổi, đạt đáp ứng ngoạn mục sau 24 giờ, em hết sốt, cải thiện chức năng gan và hô hấp, giảm chỉ số viêm ferritin và sIL - 2 trong vòng 1 tháng [5]. Tương tự, nghiên cứu ở Trung Quốc về điều trị phối hợp ruxolitinib cùng phác đồ HLH - 94 trên 34 trẻ em và người lớn tái phát hoặc kháng trị cho thấy 88% bệnh nhân hết sốt sau 24 giờ điều trị, nồng độ ferritin và sCD25 cải thiện đáng kể sau 2 tuần ($p < 0.05$) [6]. Trong nghiên cứu này, ca 1 hết sốt sau 7 ngày, ca 2 vẫn còn sốt cao liên tục có thể do tình trạng nhiễm trùng nặng, nhiễm vi khuẩn đa kháng trên cơ địa suy giảm miễn dịch do hóa trị. Cả 2 bệnh nhân đều ghi nhận nhiễm EBV. Theo nghiên cứu của Jingshi Wang thì 6/10 bệnh nhân nhiễm EBV (60%) tái phát so với 2/8 (25%) bệnh nhân không nhiễm EBV tái phát trong 12 tuần sử dụng ruxolitinib, thời gian trung bình là 8 tuần [6]. Bệnh nhân 1 đã tái phát trong 5 tuần sau sử dụng ruxolitinib, ferritin có giảm nhưng vẫn ở ngưỡng cao > 500 μ g/L ở các tuần sau đó gợi ý bệnh lý nền vẫn chưa được kiểm soát tốt. Tỷ lệ tử vong trong nhóm tái phát là 44%, thời gian sống trung bình là 22 tuần [6]. Ở nhóm tái hoạt hoặc tái phát, có thể ruxolitinib đóng vai trò dập tắt tạm thời cơn bão cytokine hơn là điều trị triệt để bệnh lý, tạo điều kiện để ghép tế bào gốc [7]. Vì vậy trong nhóm bệnh nhân này, ghép tế bào gốc nên được chú trọng, thực hiện sớm trước khi bệnh tái hoạt (trung bình khoảng 8 tuần), đồng thời việc điều trị tích cực các yếu tố kích gợi, tình trạng nhiễm trùng sẽ cải thiện được tỷ lệ sống còn của bệnh nhân.

Trong những năm gần đây, việc đưa ruxolitinib vào điều trị ban đầu được chú ý và ưa thích nhiều hơn, dựa vào tính hiệu quả nhanh và giảm độc tính do hóa trị gây nên. Nghiên cứu của Qing Zhang năm 2021 trên 12 trẻ em mắc HCTBM thứ phát sau 28 ngày điều trị ruxolitinib cho tỷ lệ đáp ứng lên đến 83,3% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 66.7% [8]. Năm 2022, Qing Zhang cùng cộng sự cũng công bố nghiên cứu tiến cứu lớn nhất ở trẻ em cho đến nay trên 52 trẻ em mắc HCTBM sử dụng ruxolitinib là đơn trị liệu đầu tay cho tỷ lệ đáp ứng đến 69.2%, và 73.1% khi phối hợp với hóa trị, tỷ lệ sống 12

tháng là 86.4% [4]. Trong cả 2 nghiên cứu, nhóm nhiễm EBV có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm không nhiễm (100% ở nghiên cứu đầu và 87.5% ở nghiên cứu sau) [4, 8], điều này trái ngược với nhóm tái phát và kháng trị [7]. Bệnh nhân của chúng tôi ghi nhận nhiễm EBV 596.700 copies và CMV 2.483.700 copies tại thời điểm chẩn đoán và đạt đáp ứng hoàn toàn sau 21 ngày điều trị, đây có thể là yếu tố tiên lượng bệnh. Theo Qing Zhang, thời điểm bắt đầu điều trị trung bình là 19 ngày và đạt đáp ứng hoàn toàn sau 21 ngày điều trị ruxolitinib. Tương tự, ca lâm sàng 3, chúng tôi bắt đầu điều trị vào ngày 8 và bé đạt đáp ứng hoàn toàn sau 21 ngày. Etoposide có cơ chế loại bỏ tế bào lympho T, nguy cơ gây nhiễm trùng nặng, đặc biệt trên cơ địa suy giảm miễn dịch, giảm tế bào lympho. Lo ngại về vấn đề này, Xiang Liu đã dùng ruxolitinib khởi đầu điều trị cho 2 bệnh nhân HCTBM nhiễm HIV có số lượng tế bào lympho T giảm nặng. Kết quả cho thấy cả 2 ca đều đáp ứng tốt, cải thiện triệu chứng sau 24 - 48 giờ, các xét nghiệm về bình thường sau 7 - 30 ngày, xuất viện và không ghi nhận tái phát [9]. Trường hợp của chúng tôi ghi nhận em nhập viện trong bệnh cảnh sốt tái phát nhiều lần, nấm miệng, tế bào lympho 0.01 K/ μ L (kéo dài trên 1 tuần), vì vậy chúng tôi cân nhắc ruxolitinib sớm hơn so với 2 trường hợp còn lại. Kết quả đáp ứng điều trị sớm đã ủng hộ biện pháp ức chế JAK làm giảm dòng thác cytokine có hiệu quả không thua kém phương pháp hóa trị thông thường. Mặc dù bệnh nhân của chúng tôi được sử dụng dexamethasone kèm theo trong thời gian điều trị ruxolitinib, đặt ra câu hỏi thuốc nào mới có hiệu quả điều trị. Thực tế cho thấy bệnh nhân đã điều trị 1 tuần liều cao dexamethasone nhưng không đạt được đáp ứng, đến khi ruxolitinib thêm vào phác đồ mới cải thiện triệu chứng bệnh. Vậy vấn đề điều trị ban đầu nên sử dụng ruxolitinib đơn độc hay phối hợp dexamethasone vẫn còn nhiều tranh cãi. Báo cáo về phối hợp dexamethasone và ruxolitinib trong điều trị đầu tay được xuất bản vào năm 2023, trên 2 ca lâm sàng (1 ca lymphoma và 1 ca fHLH với đột biến gen PFR1) cho kết quả đáp ứng điều trị nhanh chóng với ít tác dụng phụ [10]. Tuy nhiên đến hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu so sánh, khuyến cáo vấn đề đơn trị liệu hay phối hợp thuốc sẽ mang lại hiệu quả cao hơn, thông tin về ca lâm sàng này có thể cung cấp thêm thông tin cho các

nghiên cứu về sau. Nhìn chung, các nghiên cứu về sử dụng ruxolitinib trong giai đoạn ban đầu cho kết quả thành công cao hơn nhiều so với sử dụng trong giai đoạn tái phát hoặc kháng trị, gợi ý thời gian điều trị sớm có thể đem lại nhiều lợi ích hơn.

Ruxolitinib là thuốc điều trị trúng đích đã được FDA phê duyệt trong điều trị tăng sinh tủy và mảnh ghép chống kí chủ (GVHD Graft vs host disease) kháng corticoid. Thuốc đã được chứng minh có hiệu quả trong HCTBM trên mô hình chuột [3] tuy nhiên thời điểm sử dụng thuốc cùng liều lượng thuốc là khác nhau theo từng nghiên cứu và độ tuổi. Nghiên cứu khác trên nhóm kháng trị, sử dụng ruxolitinib ở người > 14 tuổi là 10mg/lần, 2 lần/ngày; trẻ < 14 tuổi và > 25kg là 5mg/lần, 2 lần/ngày còn trẻ < 14 tuổi, < 25kg sử dụng liều 2.5 mg/lần, 2 lần/ngày [6]. Nghiên cứu trên 52 trẻ em sử dụng liều dao động từ 2.5 mg, 5mg đến 10 mg theo cân nặng của trẻ (≤ 10 kg, ≤ 20 kg và > 20 kg) mỗi 12 giờ [4]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng sử dụng liều theo nghiên cứu này. Nhìn chung, thuốc có thể dung nạp tốt mà không ghi nhận tác dụng phụ cụ thể trong liều từ 2.5 mg (trẻ em) đến 10 mg (người lớn), dùng 2 lần/ngày [7]. Thời gian theo dõi sau sử dụng thuốc là 6 tuần ở ca 1, 5 ngày ở ca 2 và 14 tuần ở ca 3. Tác dụng phụ nghiêm trọng do ruxolitinib được báo cáo là “hội chứng ngưng ruxolitinib”, đặc trưng bởi sự tái phát nhanh của bệnh, gan lách to, giảm 3 dòng tế bào máu, tăng cytokine ghi nhận trên 6 bệnh nhân loạn sinh tủy [11]. Nghiên cứu này gợi ý việc thận trọng ngưng thuốc, xem xét giảm liều dần hơn là ngưng thuốc đột ngột. Ca lâm sàng 1, do em đạt được đáp ứng sau 28 ngày điều trị nên được ngưng thuốc hẳn và ghi nhận tái hoạt sau 1 tuần. Tuy nhiên, tại thời điểm tái hoạt, em có cấy máu dương tính với *ptoteus mirabilis*, nên khó khăn trong việc xác định nguyên nhân tái hoạt bệnh. Ngoài ra, tác dụng phụ của thuốc trên huyết học thường gặp nhất là thiếu máu và giảm bạch cầu hạt, ghi nhận từ tuần 8 đến 12 sau sử dụng [12]. Trên ca lâm sàng 3 ghi nhận 2 đợt giảm Hb sau điều trị 14 và 28 ngày, cần đến nhu cầu truyền máu, sau đó Hb ổn định đến tuần 15.

IV. KẾT LUẬN

Với cơ chế điều trị trúng đích, ruxolitinib được chứng minh có hiệu quả trong dập tắt cơn bão cytokine, điều hòa lại hệ miễn dịch kèm theo giảm tác dụng phụ do hóa trị, đây được xem như là một

bước đột phá trong điều trị HCTBM. Tuy kết quả trong nghiên cứu khác nhau, nhưng do thời điểm khởi đầu điều trị, tình trạng bệnh nền của bệnh nhân là khác nhau nên chưa phản ánh được hiệu quả chung của thuốc. Nhìn chung việc điều trị đầu tay với ruxolitinib có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với phác đồ điều trị tái phát hoặc kháng trị. Cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để hướng dẫn thời điểm điều trị, liều lượng của ruxolitinib, nhằm tăng tính hiệu quả, cải thiện tỷ lệ tử vong của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020; 34(4): 101515.
2. Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long - term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011; 118(17): 4577-84.
3. Das R, Guan P, Sprague L, Verbist K, Tedrick P, An QA, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2016; 127(13): 1666-75.
4. Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, Wang D, Cui L, Li WJ, et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2022; 139(24): 3493-3504.
5. Broglie L, Pommert L, Rao S, Thakar M, Phelan R, Margolis D, et al. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv*. 2017; 1(19): 1533-1536.
6. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2020; 105(5): e210-e212.
7. Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2021; 12: 614704.
8. Zhang Q, Wei A, Ma HH, Zhang L, Lian HY, Wang D, et al. A pilot study of ruxolitinib as a front-line therapy for 12 children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2021; 106(7): 1892-1901.
9. Liu X, Zhu X, Zhou X, Xie Y, Xiang D, Wan Z, et al. Case report: Ruxolitinib as first-line therapy for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients with AIDS. *Front Immunol*. 2022; 13: 1012643.
10. Zhao L, Yang H, Qu WY, Lu YJ, Feng Z. Case report: Ruxolitinib plus dexamethasone as first-line therapy in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Oncol*. 2023; 13: 1054175.
11. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(12): 1188-91.
12. Bryan JC, Verstovsek S. Overcoming treatment challenges in myelofibrosis and polycythemia vera: the role of ruxolitinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 77(6): 1125-42.