

SỐT GIẢM BẠCH CẦU HẠT TRẺ EM

Phan Huy Thuấn

TÓM TẮT

Ở trẻ ung thư có giảm bạch cầu (BC) hạt, sốt được định nghĩa khi nhiệt độ cơ thể $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ hoặc, 38°C kéo dài ít nhất một giờ hoặc, có hai lần nhiệt độ $> 38^{\circ}\text{C}$ trong vòng 12 giờ. Những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt có sốt cần phải được thăm khám lâm sàng tỉ mỉ và cho kháng sinh ngay lập tức. Cần cân nhắc đến tất cả các vi khuẩn có tiềm năng gây bệnh và chọn lựa kháng sinh cần dựa vào tần suất lưu hành của vi khuẩn và sự nhạy cảm kháng sinh tại địa phương, cũng như các dấu chứng và triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân. Kháng sinh nhóm beta-lactam phổ rộng chống trực khuẩn mủ xanh được khuyến nghị sử dụng như là liệu pháp kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm đối với các trường hợp sốt giảm BC hạt không biến chứng. Điều chỉnh liệu pháp kháng sinh ban đầu nếu bệnh nhân vẫn còn sốt sau 2-4 ngày dùng kháng sinh. Cần chỉ định liệu pháp kháng nấm theo kinh nghiệm ở bệnh nhân nguy cơ cao vẫn còn sốt sau 4-7 ngày dùng kháng sinh phổ rộng và chưa xác định được nguyên nhân gây sốt.

ABSTRACT

THE NEUTROPENIC FEVER IN CHILDREN

Phan Huy Thuan¹

In the neutropenic child with cancer, fever generally is defined as temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or a temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ for longer than one hour or two elevations $> 38^{\circ}\text{C}$ during a 12-hour period. A careful physical examination and antibiotic therapy given promptly are important in patients with neutropenia fever. Consider all organisms potentially pathogenic and choose antibiotics by the microbial prevalence and institutional antibiotic sensitivity patterns with consideration of the symptoms and signs demonstrated by the patients. A broad-spectrum antipseudomonal beta-lactam is recommended as initial empiric antibiotic therapy for uncomplicated episodes of fever in neutropenic patients. Modify antibiotic therapy if fever persists after 2-4 days of initial antibiotic therapy. Empiric antifungal therapy may be warranted for high-risk patients who have persistent fever after four to seven days of broad-spectrum antibiotics and no identified source of fever.

I. CÁC ĐỊNH NGHĨA

1.1. Định nghĩa giảm BC hạt

Bệnh nhân được gọi là giảm BC hạt khi số lượng tuyệt đối của BC (SLBC) hạt $< 1500 \text{ BC/mm}^3$. SLBC hạt được tính bằng cách dùng công thức sau:

SLBC hạt = số lượng BC tổng cộng x tỷ lệ phần trăm của [BC đa nhân trung tính và BC dĩa

(bands)] [4], [6].

Trong thực hành lâm sàng điều trị sốt giảm BC hạt ở bệnh nhi ung thư, ngưỡng xác định giảm BC hạt cũng thay đổi, gọi là giảm BC hạt khi SLBC hạt $< 500 \text{ BC/mm}^3$ hoặc SLBC hạt được tiên đoán là sẽ giảm đến mức $< 500 \text{ BC/mm}^3$ trong vòng 48 giờ tới [1].

¹. Trung tâm Nhi khoa,
BVTW Huế

- Ngày nhận bài (received): 25/7/2013; Ngày phản biện (revised): 09/8/2013
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: TS. Phạm Hoàng Hưng; TS. Trần Kiên Hào
- Người phản hồi (corresponding author): Phan Huy Thuấn.
- Email:

1.2. Định nghĩa sốt

Ở bệnh nhân giảm BC hạt, được xác định là sốt khi nhiệt độ $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$. Ngoài ra những tình huống dưới đây cũng được xem là sốt khi nhiệt độ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ kéo dài hơn một giờ hoặc có hai lần nhiệt độ $> 38^{\circ}\text{C}$ trong một giai đoạn 12 giờ [1], [2], [6].

II. PHÂN NHÓM NGUY CƠ SỐT GIẢM BẠCH CẦU HẠT

Bệnh nhân sốt giảm BC hạt có thể được chia thành hai nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ cao dựa vào sự hiện diện của các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng, công thức máu (CTM), bệnh ung thư nền, loại liệu pháp hóa trị liệu đã dùng và thời gian dự đoán kéo dài của giảm BC hạt, và tình trạng các bệnh lý khác kèm theo [1], [4]. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có cách phân loại nguy cơ thống nhất nào được dùng riêng cho trẻ em.

2.1. Nguy cơ cao

Bệnh nhân nhóm nguy cơ cao sẽ tăng nguy cơ mắc nhiễm trùng nặng. Hướng dẫn 2010 của Hiệp hội các bệnh Nhiễm trùng Hoa Kỳ (IDSA) xác định các bệnh nhân có bất kỳ một trong các dấu hiệu dưới đây là được xếp vào nhóm nguy cơ cao [1], [2]:

- Giảm BC hạt nặng (SLBC hạt $\leq 100 \text{ BC/mm}^3$) được dự đoán là sẽ kéo dài > 7 ngày.
- Có bằng chứng của suy chức năng gan (nồng độ minotransferase > 5 lần ngưỡng giới hạn trên của mức bình thường) hoặc suy thận (độ thanh thải creatinine $< 30 \text{ mL/phút}$).
- Tình trạng bệnh kèm, rất nhiều và không chỉ giới hạn cho một số tình trạng tiêu biểu được nêu ra dưới đây:
 - + Huyết động không ổn định
 - + Tổn thương niêm mạc miệng hoặc đường tiêu hóa gây ỉa chảy hoặc có ảnh hưởng đến việc nuốt
 - + Các triệu chứng của dạ dày ruột, bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn mửa, hoặc ỉa chảy
 - + Có bất kỳ sự thay đổi nào mới xuất hiện về tình trạng tâm thần hoặc thần kinh
 - + Nhiễm trùng catheter mạch máu (đặc biệt nhiễm trùng ống thông có đường hầm)
 - + Thâm nhiễm mới ở phổi hoặc giảm oxy máu

hoặc có bệnh phổi mãn tính trước đó.

Bệnh nhân được phân nhóm nguy cơ cao phải nhập viện để điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm.

2.2. Nguy cơ thấp

Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp gồm các bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn dưới đây [1],[2]:

- Giảm BC hạt có tiên đoán là sẽ phục hồi trong vòng 7 ngày
 - Chức năng gan và thận bình thường
 - Không có tình trạng bệnh kèm đang hoạt động
- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp có thể điều trị ngoại trú hoặc dùng KS theo kinh nghiệm bằng đường uống.

III. BỆNH NGUYÊN GÂY SỐT Ở BỆNH NHÂN GIẢM BẠCH CẦU HẠT

Tần suất nhiễm trùng ghi nhận ở trẻ sốt giảm BC hạt sau hóa trị liệu dao động từ 10-40%. Ở nhóm bệnh nhân còn lại thì không có bất kỳ bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng nào của nhiễm trùng. Nhiễm khuẩn huyết (bacteremia) là một dạng nhiễm trùng hay gặp nhất. Các vị trí nhiễm trùng khác bao gồm hệ tiêu hóa, với viêm niêm mạc miệng hoặc niêm mạc dạ dày ruột, ỉa chảy do các loại vi khuẩn như là Clostridium Difficile và Salmonella; nhiễm khuẩn hô hấp trên và dưới, nhiễm khuẩn hệ tiết niệu, và nhiễm trùng da và mô mềm [5].

Tần suất nhiễm khuẩn huyết rất thay đổi, từ 20-50%, phụ thuộc vào thể trạng bệnh nhân và bệnh ung thư nền [4].

Cả hai loại vi khuẩn gram (+) và gram (-) thường được phân lập từ mẫu cấy máu của bệnh nhân sốt giảm BC hạt. Tần suất gây bệnh của các loại vi khuẩn là khác nhau giữa các bệnh viện, và các trung tâm nghiên cứu. Vi khuẩn gram (+) phổ biến nhất là tụ cầu không có men coagulase, liên cầu viridans, và tụ cầu vàng (bao gồm chủng tụ cầu vàng đề kháng methicillin). Trục khuẩn gram (-) ái khí chiếm khoảng 1/3-1/2 các đợt nhiễm khuẩn huyết, trong đó Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, và Enterobacter là những loại vi khuẩn hay gặp hơn trong số các vi khuẩn được phân lập [1], [2], [4], [5].

Nhiễm trùng do nấm, điển hình là *Candida*, thường xảy ra sau một liệu trình dài sử dụng kháng sinh phổ rộng, nhưng đôi khi nấm cũng có thể là bệnh nguyên tiên phát. Các chủng nấm khác hay gặp như *Aspergillus*, *Phycomycetes*, và *Cryptococcus*.

Loại virus hay gặp nhất là herpes simplex và varicella-zoster. Virus hô hấp cũng thường được phát hiện ở dịch tiết mũi hầu.

4. ĐIỀU TRỊ

Điều quan trọng trong điều trị bệnh nhân sốt giảm BC hạt là chỉ định ngay lập tức KS phổ rộng theo kinh nghiệm [1].

4.1. Điều trị ban đầu

4.1.1. Khuyến nghị cho bệnh nhân nguy cơ cao

Kháng sinh nhóm beta-lactam phổ rộng chống trực khuẩn mũ xanh (như cefepime hoặc ceftazidime), carbapenem (như meropenem hoặc imipenem-cilastatin), hoặc piperacillin-tazobactam được khuyến nghị chọn lựa ban đầu đối với các trường hợp sốt giảm BC hạt không biến chứng [1], [4]. Nhiều thử nghiệm kiểm chứng ngẫu nhiên đã chứng minh liệu pháp một KS theo kinh nghiệm (các KS được nêu trên) có hiệu quả ngang bằng với liệu pháp kết hợp KS [2], [4].

- Cefepime 50 mg/kg tiêm TM mỗi 8 giờ, tối đa 2 g/liều; hoặc

- Ceftazidime 50 mg/kg TM mỗi 8 giờ, tối đa 2 g/liều; điều chỉnh liều khi suy thận; hoặc

- Meropenem: đối với trẻ ≥ 3 tháng 20 mg/kg TM mỗi 8 giờ, tối đa 1 g/liều đối với nhiễm trùng ngoài hệ TKTW và 40 mg/kg TM mỗi 8 giờ đến tối đa 2 g/liều đối với nhiễm trùng hệ TKTW; điều chỉnh liều khi suy thận; hoặc

- Imipenem-cilastatin 25 mg/kg TM mỗi 6 giờ, tối đa 1 g/liều đối với trẻ bú mẹ trên 1 tháng tuổi và trẻ em; điều chỉnh liều khi suy thận; hoặc

- Piperacillin/tazobactam: đối trẻ < 9 tháng 80 mg/kg piperacillin TM mỗi 8 giờ; trẻ > 9 tháng và trẻ em ≤ 40 kg 100 mg/kg piperacillin TM mỗi 8 giờ; trẻ > 40 kg 3 g piperacillin TM mỗi 6 giờ hoặc 4 g piperacillin TM mỗi 6-8 giờ; liều hằng ngày tối đa của piperacillin là 16 g/ngày; điều chỉnh liều khi

suy thận.

Có thể phối hợp thêm kháng sinh nhóm khác vào liệu pháp KS ban đầu dựa trên các biểu hiện lâm sàng, sự nghi ngờ vi khuẩn kháng KS, hoặc sự xuất hiện các biến chứng. Ví dụ, nếu nghi ngờ nhiễm trùng tụ cầu vàng kháng methicillin, thì chỉ định phối hợp thêm vancomycin [1], [2], [4], [6].

4.1.2. Liệu pháp KS ban đầu bằng đường uống đối với bệnh nhân nguy cơ thấp

Mặc dù không được nghiên cứu ở trẻ em, sự phối hợp ciprofloxacin và amoxicillin-clavulanate là một sự kết hợp KS được chọn lựa cho bệnh nhân nguy cơ thấp, đối tượng được chỉ định liệu pháp KS bằng đường uống theo kinh nghiệm [1], [4].

4.2. Điều chỉnh liệu pháp KS ban đầu

Sau khi bắt đầu liệu pháp KS ban đầu, bệnh nhân cần phải được theo dõi chặt chẽ. Điều chỉnh KS những ngày kế tiếp sẽ dựa vào diễn biến lâm sàng, bao gồm [1], [6]:

- Sự thay đổi tình trạng lâm sàng và các dấu hiệu sinh tồn

- Sự phân lập được vi khuẩn từ máu

- Xác định được tình trạng nhiễm trùng lâm sàng hoặc cận lâm sàng

- Xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của ổ nhiễm trùng khu trú

- Sốt kéo dài hơn bốn ngày

- Sốt tái diễn sau khi cắt sốt lần đầu

4.3. Liệu pháp kháng nấm

Nấm thường không được xem như là nguyên nhân vào thời điểm mới chẩn đoán sốt giảm BC hạt nhưng thường phải nghĩ đến nguyên nhân này khi sốt kéo dài hoặc tái diễn. Về lâm sàng, nhiễm trùng nấm phải được cân nhắc ở trẻ em sốt kéo dài (≥ 4 ngày) kèm giảm BC hạt cho dù đã dùng liệu pháp KS theo kinh nghiệm [1], [6]. Nhiều loại nấm khác nhau có thể gây bệnh ở bệnh nhân ung thư, và việc chẩn đoán sớm nhiễm trùng nấm có thể gặp khó khăn.

Hiện nay, nhiều nghiên cứu đã ủng hộ liệu pháp kháng nấm, chỉ định sớm kháng nấm theo kinh nghiệm bằng đường TM như amphotericin B trong giai đoạn sốt giảm BC hạt là có hiệu quả

kiểm soát nhiễm trùng nấm xâm nhập và dự phòng bội nhiễm nấm [4].

4.4. Liệu trình điều trị

Thời gian điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm phụ thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng của từng bệnh nhân. Điểm mốc thời gian để ngưng kháng sinh là thời điểm số lượng BC hạt bắt đầu phục hồi (ví dụ,

SLBC hạt $> 500 \text{ TB/mm}^3$).

Nếu bệnh nhân hết sốt ít nhất trong vòng 24 giờ, có tình trạng lâm sàng tốt, đã được điều trị KS bằng đường tĩnh mạch ít nhất 72 giờ, và không xác định được nguồn gốc của nhiễm trùng, có thể được xuất viện mà không cần dùng tiếp KS trước khi có bằng chứng về sự phục hồi tủy xương [4].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alison G. Freifeld et al, (2011), Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), Clinical Infectious Diseases 52.
2. Ana Verena Almeida Mendes et al, (2007), New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients, J Pediatr (Rio J). 83(2 Suppl): S54-63.
3. Arnold J. Altman (2004), Supportive care of children with cancer, third edition by The Johns Hopkins University Press, pp. 25-38.
4. Nabil M Ahmed et al, Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia, <http://www.uptodate.com>, last updated mars 14, 2011.
5. Philip A. Pizzo, David G. Poplack (2006), Principles and practices of pediatrics oncology, 5th edition by Lippincott Williams & Wilkins (Philadelphia), pp. 539-580, 1269-1319.
6. Simon Baley and Rod Skinner (2008), Handbook of pediatrics hematology and oncology, first edition by Oxford University Press, pp. 216-230.