

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN CÓ HÌNH ẢNH THỰC BÀO MÁU TRÊN TIÊU BẢN TỦY XƯƠNG

Phan Hoàng Duy¹, Nguyễn Duy Thăng¹, Phan Thị Thùy Hoa¹,
Ngô Tứ Cường¹, Trần Ngọc Vũ¹,
Hoàng Thị Thanh Trang¹, Lê Thanh Hải¹ và CS.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan hiện tượng đại thực bào thực bào máu ở tủy xương.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả 32 trường hợp có hình ảnh thực bào máu trên tiêu bản tủy xương tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2013 đến tháng 12/2013.

Kết quả: Tuổi trung bình là $45,03 \pm 24,01$ (nhỏ nhất 1 tuổi và lớn nhất 96 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 1,13. Đa số bệnh nhân vào viện với lý do sốt (90,62%). Triệu chứng khi làm xét nghiệm huyết đồ-tủy đồ: Sốt (90,63%), xuất huyết dưới da (28,12%), xuất huyết niêm mạc (18,75%), vàng da (9,38%), đau sưng khớp (6,25%), gan to (33,38%), lách to (40,63%), hạch to (18,75%), triệu chứng về da (6,25%), triệu chứng hô hấp (18,75%), triệu chứng thần kinh (15,63%). Giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi: Hb < 120 g/L (96,87%); Số lượng bạch cầu trung tính (SLBCTT) < 1,5 G/L (37,50%), SLTC < 100 G/L (84,37%). Fibrinogen < 1,5 g/L (28,12%), Ferritin > 300 ng/L (93,75%), triglyceride > 2,3 mmol/L (96,87%), SGOT > 38 U/L (78,12%), SGPT > 41 U/L (71,87%), LDH > 480 U/L (46,87%), suy thận (9,37%).

Trong 32 trường hợp có hình ảnh thực bào máu trên tiêu bản tủy xương có 50% đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm đủ tiêu chuẩn và không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu về tuổi, giới và triệu chứng lâm sàng với $p > 0,05$. Hb < 90 g/L, ferritin > 500 ng/L, LDH > 500 U/L và SGPT > 41 U/L có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p < 0,05$. Các yếu tố liên quan thực bào máu bao gồm: nhiễm trùng (28,12%), bệnh lý ác tính (18,75%), bệnh lý tự miễn (3,13%) và 46,88% chưa tìm ra nguyên nhân. So sánh yếu tố liên quan thực bào máu giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Dựa vào biểu hiện lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng, đặc biệt huyết tủy đồ có thể gợi ý chẩn đoán sớm hội chứng thực bào máu. Đa số các trường hợp vẫn chưa xác định được nguyên nhân gây ra hiện tượng thực bào này.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu, hemophagocytosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

1. Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (received): 07/11/2014; Ngày phản biện (revised): 15/11/2014;
- Ngày đăng bài (accepted): 29/11/2014
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp; ThS.BS Trần Thị Phương Túy
- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Hoàng Duy
- Email: bshoangduy@yahoo.com

ABSTRACT

STUDY ON SOME CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH HEMOPHAGOCYTOSIS ON MARROW SPECIMEN

Phan Hoang Duy¹, Nguyen Duy Thang¹, Phan Thi Thuy Hoa¹,
Ngo Tu Cuong¹, Tran Ngoc Vu¹,
Hoang Thi Thanh Trang¹, Le Thanh Hai¹ et al

Objective: To describe clinical, paraclinical characteristics and related factors in patients with hemophagocytosis on marrow specimen.

Material and Method: A cross-sectional study on 32 patients with hemophagocytosis on myelogram at Hue Central Hospital from January 2013 to December 2013.

Results: The average age was 45.03 ± 24.01 (range: 1- 96), with a man:female ratio of 1.13. Hospital administration cause was fever in most of patients (90.62%). Clinical signs were fever (90.63%), cutaneous bleeding (28.12%), mucous bleeding (18.75%), jaundice (9.38%), arthralgia (6.25%), hepatomegaly (33.38%), splenomegaly (40.63%), lymphadenopathy (18.75%), rash (6.25%), respiration signs (18.75%), neurological signs (15.63%). Pancytopenia: Hb<120g/L (96.87%); neutrophils<1.5G/L (37.50%), platelets <100G/L (84.37%), fibrinogen <1.5g/L (28.12%), ferritin>300ng/L (93.75%), triglyceride>2.3mmol/L (96.87%), SGOT>38U/L (78.12%), SGPT > 41U/L (71.87%), LDH > 480U/L (46.87%), renal failure (9.37%).

Among 32 patients, 50% patients were diagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis. Age, sexual and clinical symptom of two group weren't statistically significant with $p>0.05$. Hb<90g/L, ferritin>500ng/L, LDH>500U/L and SGPT>41U/L of two group were statistically significant with $p<0.05$. The triggers associated hemophagocytosis were as follows: infection (28.12%), neoplasms (18.75%), autoimmune diseases (3.13%) và 46.88% idiopathic or unknown. Compare the two groups about triggers weren't statistically significant.

Conclusion: The clinical and laboratory characteristic, specially myelogram were the critical factors for early diagnosis HLH. The high percentage of associated causes with hemophagocytosis is unknown.

Keywords: Hemophagocytosis syndrom, hemophagocytosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu là một tình trạng bệnh lý hiếm gặp nhưng tỷ lệ tử vong rất cao. Hiện tượng đại thực bào thực bào tế bào máu ở tủy xương là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng để chẩn đoán bệnh nhân bị hội chứng thực bào máu có liên quan mật thiết đến bệnh thực bào máu mô bào lympho (HLH) [1], [2], [9].

Dù có nhiều nguyên nhân khác nhau, những biểu hiện lâm sàng nặng nề của hiện tượng viêm đa hệ thống và diễn tiến tử vong nhanh chóng đối với hội chứng thực bào không điều trị đã thu hút sự quan tâm của những chuyên gia về huyết học, miễn dịch, bệnh truyền nhiễm và di truyền học. Tuy nhiên cho đến nay, hội chứng thực bào máu vẫn còn được xem là một vấn đề nan giải đối với

các nhà khoa học trong việc lý giải sự hình thành cũng như các bất thường của quá trình điều hòa phản ứng miễn dịch trong cơ thể người bệnh. Việc phát hiện sớm hội chứng này, trước khi có các biểu hiện suy đa cơ quan là yếu tố quan trọng góp phần cứu sống người bệnh [6], [8].

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố liên quan hiện tượng đại thực bào tế bào máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 32 bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế, có chỉ định chọc hút tủy xương và kết quả huyết tủy đồ có hình ảnh

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân có hình ảnh ...

các đại thực bào thực bào tế bào máu trên tiêu bản tủy xương, thời gian từ tháng 1/2013 đến tháng 12/2013.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

2.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán theo Hội mô bào 2004 có thể chẩn đoán xác định khi có 5/6 tiêu chuẩn sau:

1. Sốt $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, kéo dài ≥ 7 ngày

2. Lách to

3. Giảm 2 hoặc 3 dòng tế bào máu ($\text{Hb} < 90\text{g/L}$; $\text{SLBCTT} < 1,0\text{G/L}$; $\text{SLTC} < 100\text{G/L}$)

4. Tăng triglyceride $\geq 3,0\text{mmol/L}$ và/hoặc giảm fibrinogen $\leq 1,5\text{g/L}$.

5. Có hiện tượng thực bào máu trong tủy xương

hoặc lách, hạch và không có bằng chứng của bệnh lý ác tính.

6. Ferritin $> 500\text{ng/L}$.

- Từ năm 2004, Hội mô bào thêm 2 tiêu chuẩn mới nhưng trong điều kiện của chúng tôi hiện nay chưa thể áp dụng được tiêu chuẩn 7 và 8.

7. Giảm hoặc mất hoạt lực của tế bào NK.

8. CD25 hòa tan $> 2400\text{U/mL}$ [5], [7].

1.1.3. Các biến số nghiên cứu

+ Lâm sàng: Sốt, triệu chứng xuất huyết, gan lách hạch xương khớp...

+ Cận lâm sàng: Lượng Hb, số lượng bạch cầu và tiểu cầu, ferritin huyết thanh, tăng LDH, tăng triglyceride, fibrinogen máu.

2.2.4. Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

- **Tuổi:** Tuổi nhỏ nhất là 1 tuổi, cao nhất là 96 tuổi. Tuổi trung bình là $45,03 \pm 24,01$ tuổi, tập trung chủ yếu là 16 đến 60 tuổi.

- **Giới:** Nam: 17 bệnh nhân (53,13%). Nữ: 15 bệnh nhân (46,87%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,13.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	n	%
Sốt	29	90,63
Xanh xao	32	100
Mệt mỏi	32	100
Xuất huyết da	9	28,12
Xuất huyết niêm mạc	6	18,75
Vàng da	3	9,38
Đau sưng khớp	2	6,25
Gan to	11	33,38
Lách to	13	40,63
Hạch to	6	18,75
Triệu chứng về da	2	6,25
Triệu chứng hô hấp	6	18,75
Triệu chứng thần kinh	5	15,63

Bảng 2: Đặc điểm giảm 3 dòng tế bào máu

Đặc điểm	Hemoglobin		Bạch cầu trung tính		Tiểu cầu	
	n	%	n	%	n	%
Giảm	31	96,87	12	37,50	27	84,37
Bình thường	1	3,13	20	62,50	5	15,63
Tổng	32	100	32	100	32	100

Bảng 3: Đặc điểm giảm fibrinogen:

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Giảm fibrinogen	9	28,12
Lượng fibrinogen trung bình($\bar{X} \pm SD$)	2,78 $\pm$ 1,57	

Bảng 4: Đặc điểm giảm ferritin, LDH và suy thận

Đặc điểm	n=32	%	Trung bình $\pm$ SD
Ferritin >300 ng/mL	30	93,75	1300,91 $\pm$ 773,94
LDH (> 480 U/L)	15	46,87	526,37 $\pm$ 395,08
Suy thận	3	9,37	

Bảng 5. Đặc điểm chung nhóm đủ tiêu chuẩn và không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu

Đặc điểm	Hội chứng thực bào máu	Không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM	p
	n =16	n =16	
Nam/Nữ	1,66/1	0,78/1	>0,05
Tuổi trung bình	38,0 $\pm$ 21,41	52,06 $\pm$ 25,05	

3.2. Các yếu tố liên quan thực bào máu

Bảng 6: Một số yếu tố liên quan gây thực bào máu của nhóm đủ tiêu chuẩn và không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM

Yếu tố liên quan thực bào máu	Hội chứng thực bào máu		Không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM		Hiện tượng thực bào máu		p
	n=16	%	n=16	%	n=32	%	
Nhiễm trùng	4	25,0	6	37,50	10	28,12	>0,05
Bệnh lý ác tính	4	25,0	2	12,50	6	18,75	
Bệnh lý tự miễn	0	0	1	6,25	1	3,13	
Chưa rõ nguyên nhân	8	50,0	7	43,75	15	46,87	

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,13/1. Nhìn chung theo các báo cáo trước đây thì tỷ lệ nam nữ như nhau hoặc nam hơi nhiều hơn nữ. Theo nghiên cứu của Lâm Thị Mỹ tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 trên 33 ca hội chứng thực bào máu có tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1[3]. Theo nghiên cứu của Henter J.I trên 113 ca hội chứng thực bào máu có tỷ lệ nam/nữ là 1,17/1[7].

Đặc điểm lâm sàng: Nhìn chung đa số bệnh nhân đều có sốt trước lúc vào viện (90,62%). Triệu chứng sốt thường đi kèm với xanh xao, mệt mỏi do đa số bệnh nhân đều sốt kéo dài hoặc bệnh nhân đang có bệnh nền, trên 32 bệnh nhân nghiên cứu đều có biểu hiện này. Đây cũng là 1 tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu.

Chúng tôi nhận thấy có 28,12% trường hợp xuất huyết da, chủ yếu là dạng chấm và dạng mảng bầm tím nơi tiêm chích và 18,75% xuất huyết niêm mạc, chủ yếu là xuất huyết tiêu hóa và niêm mạc mũi khi làm xét nghiệm huyết tủy đồ.

Sự tăng sinh và thâm nhiễm lympho bào vào các cơ quan nội tạng trong hội chứng thực bào máu gây ra tình trạng gan, lách, hạch to. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ này lần lượt là 33,38%, 40,63% và 18,75% ở bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu ở tủy xương. Đây cũng là 1 tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu. Các triệu chứng khác ít gặp hơn như phát ban (6,25%), vàng da (9,38%), đau sưng khớp (6,25%), biểu hiện hô hấp (ho, khó thở) (18,75%), biểu hiện thần kinh (đau đầu, buồn nôn) (15,63%).

Đặc điểm cận lâm sàng: Có 13/32 trường hợp bị tổn thương ít nhất 2 dòng tế bào máu ngoại vi tại thời điểm làm huyết tủy đồ. Trong đó, dòng hồng cầu ảnh hưởng nhiều nhất (96,87%) kể đến là tiểu cầu (84,37%) và số lượng bạch cầu trung tính (40,62%). Có thể do bệnh nhân đã có tình trạng thiếu máu trước đó do bệnh nền nên khi có thực bào máu mà thường bị thực bào nhiều nhất nên hầu như bệnh nhân nào cũng bị thiếu máu từ mức độ nhẹ đến nặng mặc dù có thể bệnh nhân đã được truyền máu

trước đó. Đây cũng là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu. Nghiên cứu của Casals M.R và cộng sự, tỷ lệ thiếu máu chiếm tỷ lệ 67%, giảm tiểu cầu 78% và giảm bạch cầu hạt 42% [4].

Trong hội chứng thực bào máu, các quá trình đông cầm máu cũng bị ảnh hưởng ở cả 2 con đường nội sinh và ngoại sinh. Đây là hậu quả của việc giảm sản xuất, tăng tiêu thụ các yếu tố đông máu do tổn thương gan, đông máu nội mạch rải rác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 28,12% trường hợp giảm fibrinogen.

Tăng ferritin máu là 1 trong các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu. Sự tăng thành phần này trong máu chứng tỏ có phản ứng viêm hoạt động mạnh. Nghiên cứu của chúng tôi có 93,75% bệnh nhân tăng ferritin huyết tương (>300ng/L).

Trong nghiên cứu chúng tôi có 3 bệnh nhân có biểu hiện suy thận chiếm tỷ lệ 9,37%. Theo nghiên cứu của Lê Bửu Châu, tỷ lệ suy thận là 7,7% [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì có 16/32 trường hợp đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu 2004 chiếm tỷ lệ 50%. Hiện tượng thực bào máu là một điều kiện rất cần nhưng chưa đủ để chẩn đoán hội chứng thực bào máu vì có thể gặp hình ảnh này trong các bệnh nhân huyết tán, đa nhiễm trùng hoặc các bệnh nhân đang điều trị tại các phòng điều trị tích cực.

4.2. Các yếu tố liên quan thực bào máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguyên nhân đa số là không rõ nguyên nhân (46,87%). Hiện tượng thực bào máu liên quan đến bệnh lý nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao (28,12%), đặc biệt là sốt rét (9,37%), sốt xuất huyết (3,13%).

Hiện tượng thực bào máu liên quan đến bệnh lý ác tính chiếm tỷ lệ chiếm tỷ lệ 18,75%, các nguyên nhân như bạch cầu cấp (6,25%), u lympho non Hodgkin (3,13%), các ung thư khác (6,25%). Kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố bệnh lý tự miễn liên quan thực bào máu chiếm tỷ lệ 3,13%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các yếu tố liên quan gây thực bào máu ở nhóm đủ tiêu

chuẩn cũng gây thực bào máu ở nhóm không đủ tiêu chuẩn không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

V. KẾT LUẬN

- Hội chứng thực bào máu là một bệnh lý hiếm gặp nhưng tỷ lệ tử vong cao. Hiện tượng thực bào máu ở tủy xương là một tiêu chuẩn quan trọng để chẩn đoán.

- Biểu hiện lâm sàng thường là sốt kéo dài, tình

trạng suy kiệt, gan lách lớn. Các bất thường về cận lâm sàng là giảm 2 hoặc 3 dòng tế bào máu, tăng ferritin, tăng LDH, tăng triglyceride.

- 50% bệnh nhân có hình ảnh đại thực bào thực bào máu ở tủy xương đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu.

- Các yếu tố liên quan thực bào máu bao gồm nhiễm trùng (HBV, HIV, sốt rét, sốt xuất huyết...), bệnh lý ác tính (bạch cầu cấp, u lympho...), bệnh lý tự miễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Bửu Châu (2012), Hội chứng thực bào máu ở người lớn: nhân 30 trường hợp điều trị tại Bệnh viện Nhiệt đới TP HCM, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16, tr. 146- 150.
2. Nguyễn Ngọc Minh, Nguyễn Văn Tránh, Phan Thị Thùy Hoa, Tôn Thất Minh Trí, Trần Thị Phương Túy, Ngô Tứ Cường (2006), Nhận xét về hội chứng hoạt hóa đại thực bào qua một số trường hợp được phát hiện đầu tiên ở Bệnh viện TW Huế, *Tạp chí Y học thực hành*, 545, tr. 181-186.
3. Lâm Thị Mỹ, Lê Bích Liên, Nguyễn Thanh Hùng và cộng sự (2012), Đáp ứng của bệnh nhân bị hội chứng thực bào máu kèm nhiễm Epstein-Barr virus với phát đồ HLH-2004 trong giai đoạn ban đầu tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, TPHCM, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16, tr. 120- 127.
4. Casals M.R, Zeron P.B, Guillermo A.L, Khamashta M.A, Bosch X (2014), Adult hemophagocytic syndrome, *Seminars*, 383.
5. Filipovich A.H (2009), Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders, *American Society of Hematology*, pp. 127- 131.
6. George Melissa R (2014), Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management, *Journal of Blood Medicine*, 5, pp. 69-86.
7. Henter J.I, Horne A.C, Aricó M, Egeler R.M, et al (2006), HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, *Pediatr Blood Cancer*, 48(2), pp. 124- 131.
8. Janka G.E, Lehmborg Kai (2014), Hemophagocytic syndromes-An update, *Blood Review*, 3, pp. 2-10.
9. Tang Yong-Min, Xu Xiao-Jun (2011), Advances in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Pathogenesis, Early Diagnosis/ Differential Diagnosis, and Treatment, *The scientific World JOURNAL*, 11, pp. 697- 707.