

HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU LIÊN QUAN VỚI BỆNH ÁC TÍNH Ở TRẺ EM

Đặng Thị Tâm¹, Nguyễn Văn Tuy^{1,2}, Châu Văn Hà¹, Nguyễn Thị Kim Hoa¹, Nguyễn Thị Mỹ Linh¹

¹Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

²Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng thực bào máu (HLH) là tình trạng đe dọa tính mạng do hoạt hóa quá mức hệ thống miễn dịch. HLH có thể là tiên phát hoặc thứ phát. HLH thứ phát thường được khởi phát bởi nhiễm virus, bệnh ác tính hoặc bệnh dạng thấp. HLH thứ phát liên quan với bệnh ác tính là tình trạng thường gặp ở người lớn, nhưng rất hiếm gặp ở trẻ em. Cho đến nay mới chỉ có một số ít trường hợp HLH liên quan bệnh ác tính ở trẻ em được báo cáo.

Báo cáo trường hợp: Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ nam 4 tuổi, được chẩn đoán và điều trị bạch cầu cấp dòng lympho B đã đạt lui bệnh hoàn toàn, đang hóa trị giai đoạn duy trì. Trẻ biểu hiện sốt cao liên tục mặc dù đã dùng kháng sinh, các xét nghiệm đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HLH và có điểm H score ở mức cao nghi ngờ HLH. Trẻ được điều trị với Dexamethasone đơn thuần theo phác đồ 8 tuần, trẻ đáp ứng tốt. Hiện đang được điều trị hóa chất giai đoạn duy trì trở lại.

Kết luận: HLH trong bối cảnh bệnh lý ác tính ở trẻ em vẫn là một thách thức vì tỷ lệ tử vong cao. Quyết định điều trị nên được đưa ra tùy từng trường hợp cụ thể. Cần có các nghiên cứu quy mô để cải thiện nhận thức và tiên lượng bệnh.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu, Hội chứng thực bào máu liên quan bệnh lý ác tính, trẻ em, ung thư.

ABSTRACT

MALIGNANCY- ASSOCIATED HAEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN CHILDREN

Dang Thi Tam¹, Nguyen Van Tuy^{1,2}, Chau Van Ha¹, Nguyen Thi Kim Hoa¹, Nguyen Thi My Linh¹

Ngày nhận bài:

31/12/2022

Ngày chỉnh sửa:

15/3/2023

Chấp thuận đăng:

23/3/2023

Tác giả liên hệ:

Đặng Thị Tâm

Email:

dangttam88@gmail.com

SĐT: 0974080894

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life - threatening condition caused by excessive immune system activation. HLH can be primary or secondary. Secondary HLH is often triggered by viral infection, malignancy or rheumatoid disease. Secondary HLH associated with malignancy is common in adults, but very rare in children. To date, only a few cases of malignancy - associated HLH in children have been reported.

Case report: We report a 4 - year - old boy, diagnosed and treated for B-cell acute lymphoblastic leukemia, who achieved complete remission, undergoing maintenance chemotherapy. The child presented with persistently high fever despite antibiotic therapy, laboratory tests met criteria for HLH and high H-score suggest HLH. The child was treated

Hội chứng thực bào máu liên quan với bệnh ác tính ở trẻ em

with Dexamethasone alone according to the 8-week regimen, the children responded well. He have been currently receiving chemotherapy in the maintenance phase.

Conclusion: HLH in malignant disease in pediatrics remains a challenge that has substantial mortality. Treatment decisions must be taken case - by - case. Larger studies are needed to improve disease awareness and prognosis.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, malignancy - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, child, cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HLH: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) là một bệnh lý xuất hiện do các đại thực bào hoạt động quá mức dẫn đến hậu quả là các tế bào hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các tế bào tiền thân huyết học bị thực bào cho nên bệnh có tên gọi là thực bào máu. Đây là một bệnh lý kịch phát và có khả năng đe dọa tính mạng [1].

Các triệu chứng phổ biến của bệnh là sốt, giảm đa dòng tế bào máu, các triệu chứng thần kinh như co giật, thay đổi tri giác, thất điều và hạch lớn. Xét nghiệm cho thấy giảm đa dòng tế bào máu, tăng Ferritin máu, giảm Fibrinogen máu, tăng Triglyceride máu và tăng men gan. Bệnh được phân thành tiên phát và thứ phát. HLH tiên phát là thể bệnh bẩm sinh di truyền, trong khi đó HLH thứ phát được khởi phát bởi nhiễm virus, bệnh ác tính hoặc bệnh dạng thấp. Một thuật ngữ hay được sử dụng trên lâm sàng và nhiều khi gây nhầm lẫn là hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS: Macrophage Activation Syndrome), hội chứng hoạt hóa đại thực bào được xác định là hội chứng thực bào máu trong bối cảnh các bệnh lý dạng thấp (ví dụ, viêm khớp thiếu niên thể hệ thống, lupus ban đỏ hệ thống...) [10].

HLH trong bối cảnh bệnh ác tính (M-HLH) có thể xảy ra trong hai trường hợp: thứ nhất, biểu hiện cùng lúc hoặc trước khi khởi phát bệnh ác tính, gợi ý tình trạng tăng viêm được khởi phát bởi ung thư; thứ hai, biểu hiện trong giai đoạn hóa trị - thường xảy ra ở bệnh nhân đã đạt lui bệnh - tiến trình này thường do suy giảm miễn dịch do hóa trị. Trong bối cảnh thứ hai, nhiễm trùng có thể là yếu tố làm khởi phát bệnh [8].

Trong khi nhận thức về M-HLH ở người lớn là phổ biến, gần 48% trường hợp HLH ở người lớn được báo cáo là trong bối cảnh bệnh lý ung thư. Trái lại, các bác sĩ nhi khoa có khuynh hướng nghĩ

nhiều HLH bẩm sinh hoặc sau bệnh lý tự miễn hơn là M-HLH [8].

Trong bài này chúng tôi báo cáo 1 trường hợp HLH thứ phát ở bệnh nhi mắc bạch cầu cấp dòng lympho B đang điều trị giai đoạn duy trì.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Trẻ nam, 4 tuổi, cách vào viện 15 tháng, trẻ biểu hiện thiếu máu, được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho B và điều trị theo nhóm nguy cơ trung bình (COG 1991 protocol). Đạt lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công (MRD = 0,0007%). Đánh giá sau giai đoạn hóa trị tăng cường muộn trước khi bắt đầu điều trị giai đoạn duy trì đạt lui bệnh hoàn toàn (MRD = 0,0005%). Hiện đang điều trị hóa chất giai đoạn duy trì (Vincristin, 6-Mercaptoprine, Methotrexate, Dexamethasone).

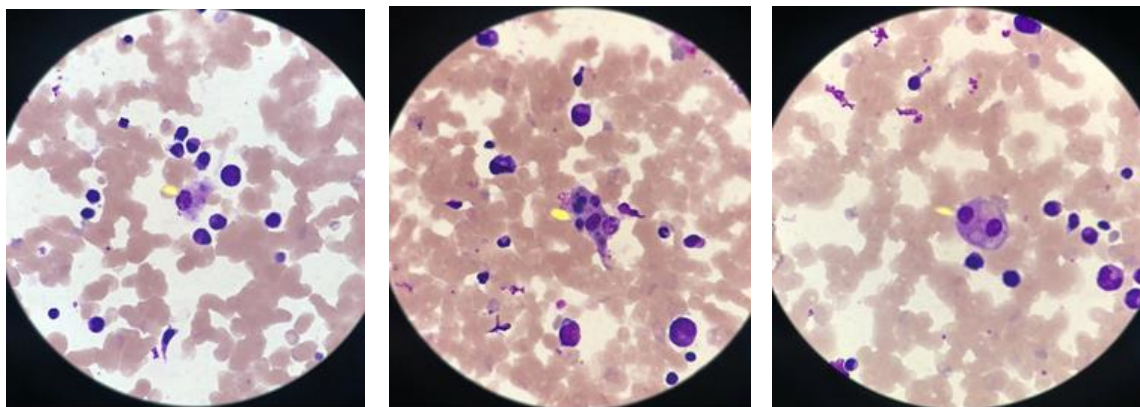
Lần này trẻ vào viện vì sốt. Khám lâm sàng ban đầu đánh giá trẻ sốt cao, vẻ mệt, nắm miệng hờn, không phát hiện nhiễm trùng hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, thần kinh hay ngoài da. Xét nghiệm ban đầu cho thấy giảm bạch cầu trung tính ($0,8 \times 10^9/L$), thiếu máu mức độ trung bình ($Hb = 8,4 \text{ g/dL}$), Procalcitonin tăng $1,59 \text{ ng/mL}$. Trẻ đã được điều trị kháng sinh (Meropenem, Vancomycin), kháng nấm (Amphotret).

Sau 12 ngày điều trị với kháng sinh, kháng nấm, trẻ vẫn còn sốt cao liên tục. Khám lâm sàng không ghi nhận tiêu điểm nhiễm trùng nào. Đánh giá xét nghiệm cho thấy giảm 2 dòng tế bào máu ngoại vi (bạch cầu, hồng cầu), Fibrinogen bình thường ($2,24 \text{ g/L}$), Ferritin $> 2000 \text{ ng/mL}$, Triglycerid bình thường ($1,59 \text{ mmol/L}$), AST 42 U/L , ALT 16 U/L , IgG $7,26 \text{ g/L}$. Kiểm tra dịch não tủy cho kết quả bình thường. EBV IgM và IgG dương tính.

Trẻ đã được chụp CTscan toàn thân không ghi nhận tiêu điểm nhiễm trùng nào, phát hiện gan lách lớn.

Chọc tủy xương làm tủy đồ cho thấy có hình ảnh thực bào máu trong tủy xương.

Hội chứng thực bào máu liên quan với bệnh ác tính ở trẻ em



Hình 1. Hình ảnh thực bào máu trong tủy xương của bệnh nhân ở thời điểm sau 12 ngày sốt

Trẻ đã đủ 5/8 tiêu chuẩn chẩn đoán HLH đó là sốt kéo dài, lách lớn, giảm 2 dòng tế bào máu, Ferritin tăng và hình ảnh thực bào máu trong tủy xương. Xét chỉ số Hscore trẻ đạt 255 điểm, cho tiên đoán khả năng HLH là > 99%, các thông số đánh giá bao gồm: không mắc bệnh lý suy giảm miễn dịch (0 điểm), nhiệt độ > 39,4°C (+ 49 điểm), gan lách lớn (+ 38 điểm), giảm 2 dòng tế bào máu (+ 24 điểm), Ferritin > 2000 (do chỉ số này tại bệnh viện chúng tôi không định lượng được các ngưỡng cao hơn nên chúng tôi lấy khoảng 2000 - 6000ng/ml) (+ 35 điểm), Triglyceride từ 1,5 đến 4mmol/L (+ 44 điểm), Fibrinogen < 2,5g/L (+ 30 điểm), AST < 30U/L (0 điểm), có hình ảnh thực bào máu trong tủy xương (+ 35 điểm).

Chẩn đoán khả năng HLH thứ phát trong bối cảnh bệnh lý ác tính do hóa trị và nhiễm EBV. Trẻ được tiếp tục điều trị kháng sinh kháng nấm phối hợp. Khởi động điều trị với Dexamethasone 10mg/m². Trẻ hết sốt sau 1 ngày điều trị.

Trẻ được tiếp tục điều trị đơn thuần bằng Dexamethason và giảm liều dần theo phác đồ trong vòng 8 tuần. Đến nay, trẻ ổn định, không sốt lại. Trẻ được tiếp tục điều trị hóa chất giai đoạn duy trì theo phác đồ bạch cầu cấp dòng lympho.

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm của bệnh nhi trong quá trình theo dõi

	Vào viện	Ngày 12	Sau chẩn đoán 2 tuần	Sau chẩn đoán 4 tuần	Sau chẩn đoán 8 tuần	Đơn vị
WBC	3,48	1,15	15,83	6,49	17,1	K/uL
NEU	0,8	0,37	14,55	3,79	9,2	K/uL
LYM	2,06	0,4	0,31	1,65	4,0	K/uL
Hemoglobin	8,8	8,3	10,6	15,2	15,0	g/dL
Tiểu cầu	367	188	299	205	129	K/uL
Fibrinogen		2,24	3,88	3,0	3,23	g/L
Triglyceride		1,59	3,32	1,17	1,17	mmol/L
Ferritin		> 2000	> 2000	1433,75	987	ng/mL
CRP	58,8			5,2	21,05	mg/L
Procalcitonin		1,59	0,282			
AST	63,92	42	30	50	27	U/L
ALT	58,8	16	66	62	47	U/L

	Vào viện	Ngày 12	Sau chẩn đoán 2 tuần	Sau chẩn đoán 4 tuần	Sau chẩn đoán 8 tuần	Đơn vị
Creatinin	39,73	46	44	34	51	umol/L
IgG	7,25	7,26	17,99	8,25	7,43	g/L
Albumin	35,6	32,2	33,4		42	g/L
EBV IgM			Dương tính		Dương tính	
EBV IgG			Dương tính		Dương tính	

III. BÀN LUẬN

HLH là một tình trạng đe dọa tính mạng và cực kỳ hiếm gặp liên quan với việc hoạt hóa quá mức hệ thống miễn dịch và dẫn đến rối loạn chức năng đa cơ quan [5]. Bệnh có hai thể: tiên phát và thứ phát. Thể tiên phát, còn được biết đến là thể di truyền, thường gặp ở trẻ em do bất thường gen dẫn đến tổn thương con đường độc tế bào của perforin. Trái lại, ở thể thứ phát, còn được biết đến là thể mắc phải, có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, được gây ra bởi nhiễm trùng, bệnh ác tính hoặc bệnh tự miễn [12]. Khoảng một phần ba đến một phần hai người lớn mắc HLH thứ phát được chẩn đoán M-HLH, mà phần lớn liên quan với u lympho tế bào T/NK. Trái lại, các nguyên nhân gây HLH thứ phát ở trẻ em có sự khác biệt lớn so với người lớn, M-HLH tương đối hiếm gặp và chỉ chiếm khoảng 8% trẻ mắc HLH, trong khi đó thể tiên phát, liên quan nhiễm trùng và liên quan với bệnh tự miễn là phổ biến hơn. Có một vài khác biệt về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa HLH ở trẻ em và người lớn. Theo tìm hiểu của chúng tôi, có ít nghiên cứu lớn về M-HLH ở trẻ em [7]. Theo một nghiên cứu tại Áo, qua khảo sát 1706 trẻ mắc bệnh lý huyết học ung thư từ năm 1995 đến 2014, chỉ xác định được 22 bệnh nhân mắc M-HLH (chiếm 1,29%) [15]. Ở đây chúng tôi báo cáo một trường hợp M-HLH đang điều trị hóa chất giai đoạn duy trì bệnh bạch cầu cấp dòng lympho B.

Cơ chế gây ra M-HLH có thể bao gồm tình trạng viêm nghiêm trọng, sự kích thích kháng nguyên dai dẳng của các tế bào ung thư và mất thăng bằng nội mô hệ thống miễn dịch do hóa trị, ghép tế bào gốc tạo máu hoặc nhiễm trùng [2].

Bệnh nhân được báo cáo khởi phát M-HLH từ 4 tuổi. Do sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh ác tính theo tuổi, nên tuổi khởi phát M-HLH ở trẻ em lớn hơn so

với các loại HLH khác, đặc biệt là HLH tiên phát. Khi tiếp cận một bệnh nhân HLH, sẽ nghĩ nhiều đến HLH do bệnh lý ác tính khi tuổi lớn hơn [13].

HLH liên quan với u lympho chiếm hơn một nửa người lớn mắc M-HLH, theo sau là HLH do bệnh bạch cầu, các ung thư huyết học không đặc hiệu khác và HLH do u đặc (rất hiếm gặp) [13]. Tuy nhiên, các dữ liệu về M-HLH ở trẻ em tương đối giới hạn và không chắc chắn. Một vài nghiên cứu cho thấy trẻ mắc bạch cầu cấp có nguy cơ mắc M-HLH cao hơn so với u lympho [15], các nghiên cứu khác lại chỉ ra u lympho là nguyên nhân phổ biến hơn [7], [8]. Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi đã được chẩn đoán và điều trị bạch cầu cấp dòng lympho B.

Dựa trên sự liên quan giữa HLH và bệnh lý ác tính hoặc hóa trị, M-HLH có thể được phân loại thành HLH được khởi phát bởi bệnh lý ác tính (HLH chẩn đoán tại thời điểm khởi phát bệnh ác tính) và HLH xảy ra trong quá trình hóa trị (Ch-HLH). HLH được khởi phát bởi bệnh lý ác tính là thể phổ biến nhất ở người lớn và thường xảy ra tại thời điểm khởi phát hoặc tái phát một bệnh lý ung thư, thậm chí là trước khi bệnh nhân được chẩn đoán ung thư [8]. Một vài nghiên cứu về M-HLH ở trẻ em cho thấy phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán HLH được khởi phát bởi bệnh lý ác tính [7], [8]. Trái lại, vài nghiên cứu khác lại chỉ ra Ch-HLH là thể phổ biến trong giai đoạn hóa trị duy trì trẻ mắc bệnh bạch cầu cấp [15]. Những kết quả trái ngược này là do các nghiên cứu về M-HLH ở trẻ em có cỡ mẫu quá thấp (thường dưới 30 trường hợp) và có sự khác biệt về đối tượng bệnh lý ung thư nghiên cứu, đôi khi là khác biệt về chẩn đoán ở các trung tâm, các nước khác nhau. Do đó cần có một nghiên cứu đa trung tâm về M-HLH ở trẻ em trong tương lai để giúp hiểu rõ hơn về mối liên quan giữa M-HLH và sự tiến triển của bệnh

Hội chứng thực bào máu liên quan với bệnh ác tính ở trẻ em

lý ung thư. Bệnh nhân của chúng tôi phù hợp với Ch-HLH vì đã đạt được lui bệnh hoàn toàn và đang trong giai đoạn điều trị hóa trị duy trì. Theo kết quả một nghiên cứu tại Đức, trong 8 trẻ được chẩn đoán Ch-HLH: hầu hết xảy ra trong bối cảnh điều trị bệnh bạch cầu cấp, trong đó 5 trường hợp dòng lympho và 2 trường hợp dòng tủy; bao gồm 2 trường hợp trong giai đoạn tấn công, 2 trong giai đoạn củng cố và 3 trong giai đoạn duy trì [8].

Các nghiên cứu chỉ ra không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới, biểu hiện lách lớn, bạch cầu hạt, tiểu cầu, tỷ lệ nhiễm EBV, nồng độ Albumin, triệu chứng vàng da giữa M-HLH và các thể HLH khác. Các xét nghiệm Triglycerid, Ferritin, Fibrinogen, LDH và các chỉ điểm của DIC cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, bệnh

nhân HLH không do ác tính có nồng độ Hb ($p = 0,004$), ALT ($p = 0,002$) và AST ($p = 0,001$) cao hơn so với M-HLH [9].

Biểu hiện lâm sàng và biến đổi xét nghiệm ở M-HLH không đặc hiệu và giống như các bối cảnh HLH khác và chính bệnh lý ung thư. Chẩn đoán M-HLH thường bị trì hoãn do bác sĩ ít chú ý đến tình trạng này. Tiêu chuẩn HLH 2004 vẫn được áp dụng để chẩn đoán, tuy nhiên, vì có sự trùng lặp các triệu chứng HLH với các triệu chứng do bệnh ác tính, việc chẩn đoán đòi hỏi bao gồm nhiều tiêu chuẩn hơn [11]. Một vài học giả cân nhắc thêm các tiêu chuẩn khác, như là LDH tăng, D-Dimer tăng, tăng cao Ferritin máu ($> 1000 \text{ ng/mL}$) và tỷ lệ sCD25/Ferritin > 2 để nâng cao độ nhạy trong chẩn đoán M-HLH [14], [16], [17].

Bảng 2: Tiêu chuẩn chẩn đoán HLH theo HLH-2004 [6]

Tiêu chuẩn	Bệnh nhân của chúng tôi
A. Chẩn đoán phân tử thích hợp với HLH:	
Các đột biến bệnh lý PRF1, UNC13D, STXBP2, Rab27a, STX11, SH2D1A, hoặc XIAP	Chưa thực hiện
B. 5 trong 8 tiêu chuẩn sau	
1. Sốt $\geq 38,3^\circ\text{C}$	Có
2. Lách lớn	Có
3. Giảm tế bào máu (ảnh hưởng ít nhất 2 trong 3 dòng máu ngoại vi)	Giảm hồng cầu và bạch cầu
4. Tăng triglyceride và/hoặc giảm fibrinogen	Không
5. Thực bào máu trong tủy xương hoặc lách hoặc hạch hoặc gan	Hình ảnh thực bào máu trong tủy xương
6. Hoạt tính tế bào NK thấp hoặc không có	Chưa thực hiện
7. Ferritin $> 500 \text{ ng/mL}$	Có
8. Tăng CD25 hòa tan (IL-2 receptor alpha hòa tan)	Chưa thực hiện

Chỉ số H-score giúp tính toán xác suất mắc HLH. Chỉ số này lần đầu tiên được Fardet và cộng sự đề cập, nó bao gồm sốt, gan lách lớn, giảm các dòng tế bào máu, tăng Ferritin, tăng men gan, giảm Fibrinogen, tăng Triglycerid, bệnh nền suy giảm miễn dịch và hiện tượng thực bào máu trong tủy xương. H-score từ 169 điểm được cân nhắc là ngưỡng để chẩn đoán HLH [4]. Bệnh nhân của chúng tôi có chỉ số H-score là 255 điểm, ở mức này thì khả năng HLH lên tới $> 99\%$.

Bảng 3: Thang điểm chẩn đoán HLH theo hướng dẫn HLH-2004 và theo chỉ số H-score [3]

Thông số	Hướng dẫn HLH-2004	Chỉ số H-score
Sốt ($^\circ\text{C}$)	0 ($< 38,5$) hoặc 1 ($\geq 38,5$)	0 ($< 38,4$), 33 ($38,4 - 39,4$) hoặc 49 ($> 39,4$)
Lách lớn	0 (không) hoặc 1 (có)	

Hội chứng thực bào máu liên quan với bệnh ác tính ở trẻ em

Thông số	Hướng dẫn HLH-2004	Chỉ số H-score
Tạng lớn		0 (không), 23 (gan lớn hoặc lách lớn) hoặc 38 (gan lách lớn)
Giảm các dòng tế bào máu	0 (1 dòng) hoặc 1 (2 hoặc 3 dòng) ^a	0 (1 dòng), 24 (2 dòng) hoặc 34 (3 dòng) ^b
Ferritin (ng/mL)	0 (< 500) hoặc 1 (≥ 500)	0 (< 2000), 35 (2000 - 6000) hoặc 50 (> 6000)
Triglyceride (mmol/L)	0 (< 3) hoặc 1 (≥ 3)	0 (< 1,5), 44 (1,5 - 4) hoặc 64 (> 4)
Fibrinogen (g/L)	0 (> 1,5) hoặc 1 (≤ 1,5)	0 (> 2,5) hoặc 30 (≤ 2,5)
Hiện tượng thực bào máu tủy xương	0 (không) hoặc 1 (có)	0 (không) hoặc 35 (có)
AST (IU/L)		0 (< 30) hoặc 19 (≥ 30)
Suy giảm miễn dịch		0 (không) hoặc 18 (có)
^a Định nghĩa là Hb < 90g/L, tiểu cầu < 100 x 10 ⁹ /L và bạch cầu trung tính < 1 x 10 ⁹ /L		
^b Định nghĩa là Hb ≤ 92g/L, tiểu cầu ≤ 110 x 10 ⁹ /L và bạch cầu ≤ 5 x 10 ⁹ /L		

Epstein-Barr virus (EBV) là yếu tố khởi phát quan trọng trong EBV-HLH, cũng có thể là nguyên nhân khởi phát của HLH tiên phát và M-HLH. Khoảng 8% đến 27,8% trường hợp M-HLH ở trẻ em là biến chứng của nhiễm EBV, trong khi đó tỷ lệ nhiễm EBV ở trẻ mắc Ch-HLH có thể lên tới 88% [8]. Bệnh nhân của chúng tôi cho kết quả đánh giá EBV dương tính với cả IgM và IgG. Một nghiên cứu tại Trung Quốc cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng Triglycerid máu, giảm Fibrinogen máu, tăng Ferritin máu, tổn thương gan/thận, giảm hoạt tính tế bào NK và tăng sCD25 giữa nhóm có EBV dương tính và âm tính. Nhưng bối cảnh EBV dương tính có APTT kéo dài hơn và nhiều hình ảnh thực bào tế bào máu trong tủy xương hơn. Trẻ M-HLH có EBV dương tính dường như có tiên lượng xấu hơn [7].

Những bệnh nhân HLH thứ phát được điều trị đặc biệt tùy theo nguyên nhân gây ra, ví như kháng sinh cho HLH do nhiễm trùng hoặc ức chế miễn dịch cho HLH do bệnh tự miễn. Lúc này, có thể bỏ qua phác đồ HLH-2004 khi bệnh nhân đáp ứng tốt, trong khi đó, khi đáp ứng là không đầy đủ, cần áp dụng phác đồ HLH-2004 cho bệnh nhân [10].

M-HLH ở trẻ em vẫn là một thách thức vì tỷ lệ tử vong cao. Quyết định điều trị nên được đưa ra tùy từng trường hợp cụ thể. Các nỗ lực trong tương lai được đảm bảo để nâng cao nhận thức, điều chỉnh các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện tại, làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh và phát triển các phương pháp điều trị trúng đích dựa trên các cơ chế mới được tìm ra với mục đích cải thiện kết quả của trẻ mắc M-HLH trong tương lai. Trái lại, Ch-HLH có thể được kiểm soát bằng điều trị với steroid, IVIG và kháng sinh [7].

Theo báo cáo của tác giả Hua Pan, 59,1% bệnh nhân M-HLH được điều trị theo phác đồ HLH-2004 ngay từ đầu và 18,2% bệnh nhân được khởi động điều trị với hóa trị liệu. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 68,2%, trong đó 40,9% lui bệnh hoàn toàn và 27,3% lui bệnh một phần [9].

Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, ban đầu trẻ được điều trị với Dexamethasone, tạm ngưng hóa trị giai đoạn duy trì. Trẻ đáp ứng tốt và được tiếp tục điều trị đơn thuần bằng Dexamethasone, giảm liều dần trong vòng 8 tuần, trẻ cho thấy đáp ứng tốt với điều trị tại thời điểm tuần 2 và tuần 4. Hiện trẻ đã ngưng điều trị Dexamethasone, được tiếp tục điều trị hóa chất giai đoạn duy trì theo phác đồ bạch cầu cấp dòng lympho.

Theo một nghiên cứu tại Trung Quốc, thời gian sống trung bình của M-HLH là $26,9 \pm 3,82$ tháng, thấp hơn so với HLH không liên quan với ác tính ($35,03 \pm 2,19$ tháng) [9]. Trong nghiên cứu này, chỉ có 5 bệnh nhân (3 bệnh bạch cầu cấp và 2 bệnh u lympho) được ghép tế bào gốc đồng loại. 4 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn sau ghép, 1 bệnh nhân u lympho Hodgkin đạt lui bệnh một phần, nhưng sau đó chết do u lympho tái phát gây biến chứng nhiễm trùng [9].

Xét về Ch-HLH, trong nghiên cứu của Kai Lehmborg, trong 8 bệnh nhân Ch-HLH, có 2 bệnh nhân chết trong đợt cấp của HLH, 3 bệnh nhân chết sau đó do bạch cầu cấp tái phát hoặc các biến chứng. Ở tất cả các bệnh nhân, việc tiếp tục hóa trị bị trì hoãn tại thời điểm chẩn đoán HLH. Việc lựa chọn phác đồ điều trị cũng có sự khác biệt, 3 bệnh nhân chỉ điều trị với steroid, 4 bệnh nhân có phối hợp thêm Etoposide và một bệnh nhân được thêm kháng thể kháng CD25. Các thuốc kháng virus (Acyclovir, Cidofovir, Foscarnet, Ribavirin) hoặc kháng nấm (Voriconazole, Liposomal Amphotericin B) đã được sử dụng ở 5 bệnh nhân [8].

Tỷ lệ tử vong sau 1 năm của M-HLH là 56%. Theo nghiên cứu của Zhizhuo Huang, thời gian sống toàn bộ ở bệnh nhân có EBV dương tương đối thấp hơn so với bệnh nhân âm tính với EBV. Hơn nữa, bệnh nhân có APTT kéo dài có thời gian sống thấp hơn so với nhóm APTT bình thường ($p = 0,012$) [7].

IV. KẾT LUẬN

Trong bài báo này chúng tôi đã mô tả một trường hợp trẻ được chẩn đoán hội chứng thực bào máu trong giai đoạn điều trị duy trì của bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Trẻ được phát hiện sớm từ dấu hiệu sốt dai dẳng, khi thỏa mãn đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trẻ được điều trị đơn thuần với Dexamethasone cho kết quả hồi phục hoàn toàn các bất thường miễn dịch. Trẻ đã được ngưng điều trị Dexamethasone và tiếp tục phác đồ bạch cầu cấp dòng lympho giai đoạn duy trì như cũ. Qua đây cho thấy các dấu hiệu giúp sớm nghi ngờ hội chứng thực bào máu ở trẻ ung thư là sốt, giảm đa dòng tế bào máu và rối loạn chức năng gan cần được chú ý xem trọng để tránh việc chẩn đoán muộn. Quyết định điều trị nên được đưa ra tùy từng trường hợp cụ thể và tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ y tế. Hội chứng thực bào máu. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em, Bộ y tế, Quyết định số 3312/QĐ-BYT ngày 07/8/2015; 2015: 564-571.
2. Naval Daver, Kenneth McClain, Carl E. Allen, Sameer A. Parikh, Zaher Otrock, Cristhian Rojas-Hernandez, Boris Blechacz, Sa Wang, Milen Minkov, Michael B. Jordan, Paul La Rosée, Hagop M. Kantarjian. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017; 123 (17), 3229-3240.
3. France Debaugnies, Bhavna Mahadeb, Alina Ferster, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol* 2016; 145, 862-870.
4. Laurence Fardet, Lionel Galicier, Olivier Lambotte, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66 (9), 2613-2620.
5. James W. Farquhar, Albert E. Claireaux. Familial Haemophagocytic Reticulosis. *Archives of Disease in Childhood* 1952; 27 (136), 519-525.
6. Jan-Inge Henter, AnnaCarin Horne, Maurizio Aricó, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2007; 48 (2), 124-131.
7. Zhizhuo Huang, Yueping Jia, Yingxi Zuo, Jun Wu, Aidong Lu, Leping Zhang. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a 10-year experience of a single pediatric hematology center. *Hematology* 2020; 25 (1), 389-399.
8. Kai Lehmborg, Björn Sprekels, Kim E. Nichols, et al. Malignancy - associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *British Journal of Haematology* 2015; 170 (4), 539-549.
9. Hua Pan, Yongmin Huo, Lirong Sun. Comparison between clinical features and prognosis of malignancy- and non-malignancy-associated pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *BMC Pediatrics* 2019; 19 (1), 468.
10. Nattapol Rungrojjananon, Samart Pakakasama, Angkana Winaichatsak, et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis in a tropical country: Results of a multicenter study in Thailand. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2022; n/a (n/a)
11. Amitabh Singh, Lesa Dawman, Rachna Seth. Malignancy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in

Hội chứng thực bào máu liên quan với bệnh ác tính ở trẻ em

- children. Journal of Cancer Research and Therapeutics 2018; 14 (3), 559-562.
12. Mourad Tiab, Françoise Mechinaud, Jean-Luc Harousseau. Haemophagocytic syndrome associated with infections. Best Practice & Research Clinical Haematology 2000; 13 (2), 163-178.
13. K. Lehmborg, K. E. Nichols, J. I. Henter, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica 2015; 100 (8), 997-1004.
14. C. Shimazaki, T. Inaba, M. Nakagawa. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. Leuk Lymphoma 2000; 38 (1-2), 121-30.
15. V. Strenger, G. Merth, H. Lackner, et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents-a single centre experience of 20 years. Ann Hematol 2018; 97 (6), 989-998.
16. T. Tsuji, T. Hirano, H. Yamasaki, M. Tsuji, H. Tsuda. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. Ann Hematol 2014; 93 (5), 821-6.
17. N. Takahashi, A. Nakahachi. [Clinicopathological characteristics of adult patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in Japan]. Rinsho Ketsueki 1999; 40 (2), 96-8.