

HỘI NGHỊ KHOA HỌC NHI KHOA 14-15/9/2018

**ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU
KHÔNG DO NHIỄM EPSTEIN-BARR
VIRUS TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG I**

Người thực hiện: Bs Nguyễn Hoàng Phùng Hà

NỘI DUNG



Đặt vấn đề



Mục tiêu nghiên cứu



Phương pháp nghiên cứu



Kết quả và bàn luận



Kết luận và kiến nghị

ĐẶT VẤN ĐỀ

- Hội chứng thực bào máu: **lâm sàng phức tạp. Tử vong cao**
- Hội Mô Bào Thể Giới: giới thiệu phác đồ CĐ và ĐT
 - HLH 1994: chẩn đoán 5 TC, điều trị: etoposide + steroids $\pm$ CSA $\rightarrow$ ghép
 - HLH 2004: CĐ di truyền hay 5/8 TC, điều trị: etoposide + steroids + CSA $\rightarrow$ ghép
 - Từ 2013: CĐ di truyền hay 5/8 TC, điều trị: etoposide + steroids $\pm$ CSA $\rightarrow$ ghép
 - CHẨN ĐOÁN: HCTBM Nguyên phát(di truyền) và HCTBM thứ phát (nhiễm trùng, miễn dịch, ác tính...)
 - ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ TBM KHI: HCTBM NP hay biểu hiện nguy kịch.

ĐẶT VẤN ĐỀ

- HCTBM nhiễm EBV: tỉ lệ cao trên thế giới và Việt Nam
- HCTBM không nhiễm EBV: HCTBM do tác nhân nhiễm trùng không phải EBV, miễn dịch và ác tính được báo cáo trên thế giới. Tại BVNĐ 1 CHƯA CÓ TỔNG KẾT.
- Câu hỏi nghiên cứu của chúng tôi là “**Đặc điểm Hội chứng thực bào máu không do nhiễm EBV tại bệnh viện Nhi Đồng 1 là như thế nào?**”

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

MỤC TIÊU TỔNG QUÁT

Mô tả đặc điểm của hội chứng thực bào máu không kèm nhiễm EBV tại bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 01/2012 đến tháng 04/2017

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

MỤC TIÊU CHUYÊN BIỆT

1

Xác định tỉ lệ bệnh nhân HCTBM không nhiễm EBV và xác định tỉ lệ của các nguyên nhân HCTBM không nhiễm EBV tại bệnh viện Nhi Đồng 1

2

Mô tả đặc điểm dịch tễ, cơ địa, lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân HCTBM không nhiễm EBV tại bệnh viện Nhi Đồng 1

3

Xác định tỉ lệ điều trị HCTBM không nhiễm EBV theo phác đồ HLH 2004 có chỉnh sửa và xác định tỉ lệ HCTBM không nhiễm EBV không điều trị theo phác đồ HLH 2004

4

Xác định tỉ lệ kết quả điều trị HCTBM ở những bệnh nhân HCTBM không nhiễm EBV điều trị theo phác đồ HLH 2004 có chỉnh sửa trong 8 tuần đầu

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU: Mô tả hàng loạt ca
- ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU
 - Dân số mục tiêu: Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng thực bào máu tại BVNĐ1 TP.HCM.
 - Dân số nghiên cứu:

Tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu không kèm nhiễm EBV được chẩn đoán, điều trị và theo dõi tại BVNĐ1 từ 01/2012 - 04/2017.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

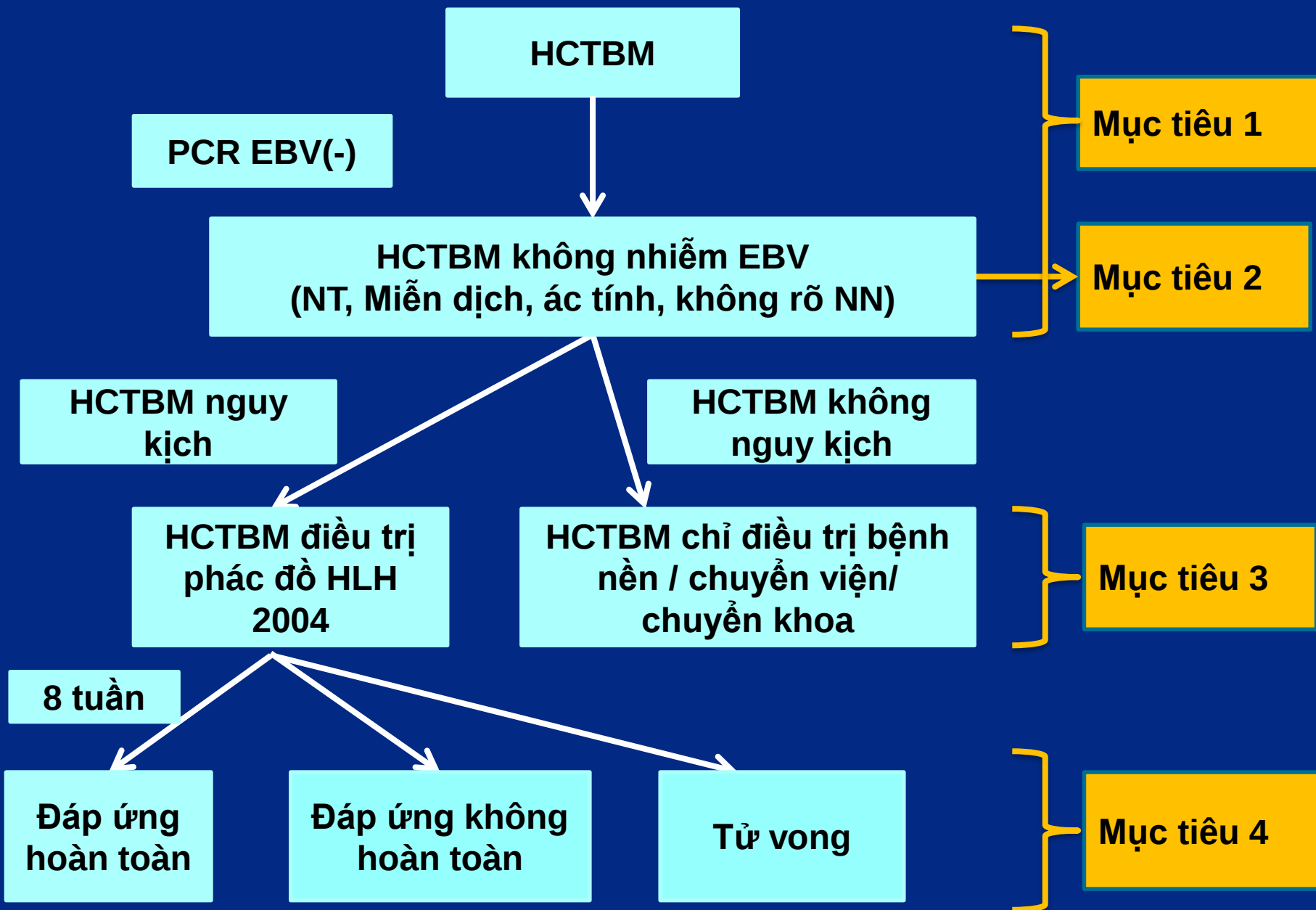
- Tiêu chí chọn mẫu: 5 trong 6 tiêu chuẩn HLH – 2004:
 - Sốt
 - Lách to
 - Giảm 2/3 dòng ngoại biên: Hb $< 9\text{g/dL}$, bạch cầu $< 5.0 \times 10^9/\text{L}$, bạch cầu hạt $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$, tiểu cầu $< 100 \times 10^9/\text{L}$
 - Triglyceride $> 3 \text{ mmol/L}$ hoặc Fibrinogen $< 1.5\text{g/L}$
 - Ferritin $> 500 \mu\text{g/L}$
 - Tủy đồ có hiện tượng thực bào.

Và có xét nghiệm EBV: DNA EBV âm tính thời điểm chẩn đoán.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

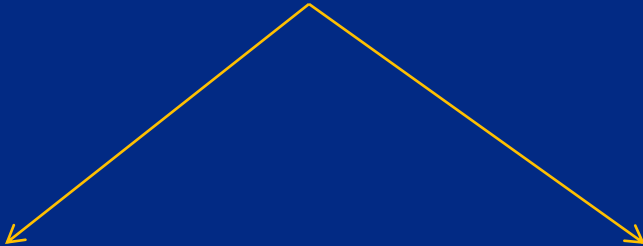
- Tiêu chí loại ra:
 - Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu
 - Bệnh nhân không tái khám theo hẹn
- CỖ MẪU: Lấy trọn tất cả các trường hợp thỏa tiêu chí đưa vào.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Từ 01/2012 -04/2017 có 291 bệnh nhân bị HCTBM
78 bệnh nhân có xét nghiệm PCR EBV âm tính.



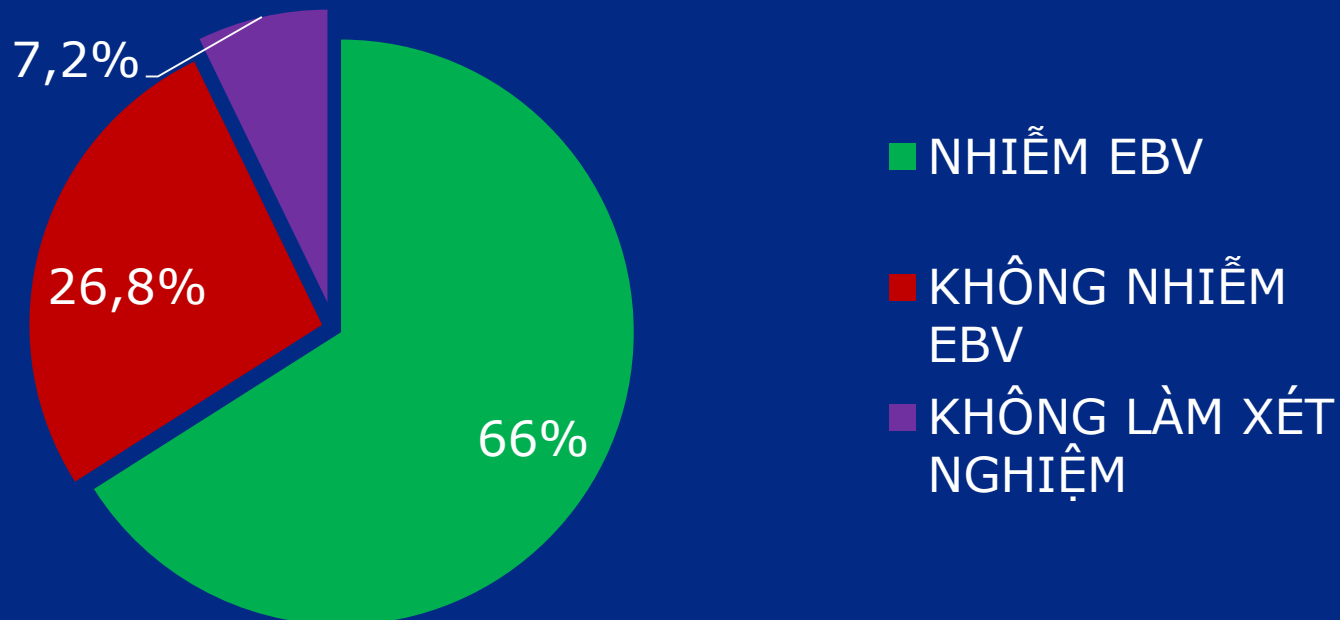
8 bệnh nhân bỏ
tái khám

70 bệnh nhân

MỤC TIÊU 1

TỈ LỆ BỆNH NHÂN BỊ HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV
TỈ LỆ TỪNG NHÓM NGUYÊN NHÂN HCTBM
KHÔNG NHIỄM EBV

TỈ LỆ BỆNH NHÂN HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV

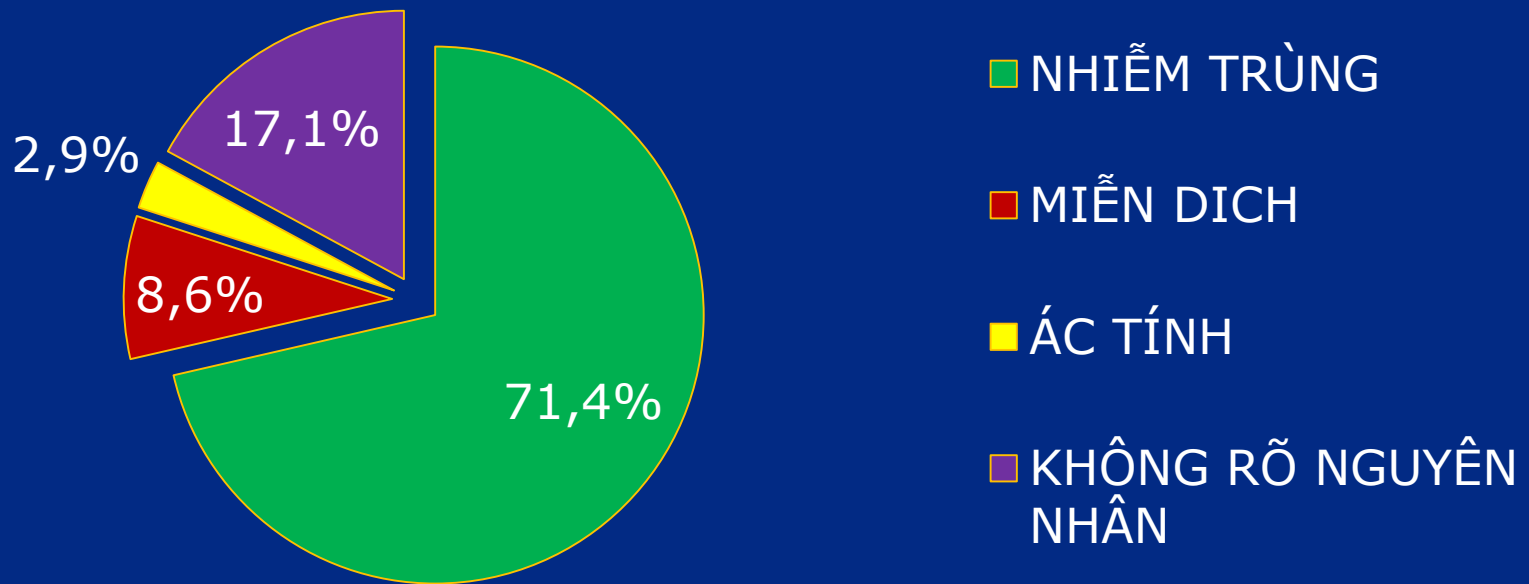


BVNĐ1	năm 2013:	23,7%
Trung Quốc	:	22,8%
Đức	:	85,2%
Thổ Nhĩ Kỳ	:	94,5%

HCTBM không nhiễm EBV

xuất hiện nhiều quốc gia trên thế giới cả Châu Á và Châu Âu

TỈ LỆ TỪNG NHÓM NGUYÊN NHÂN HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV

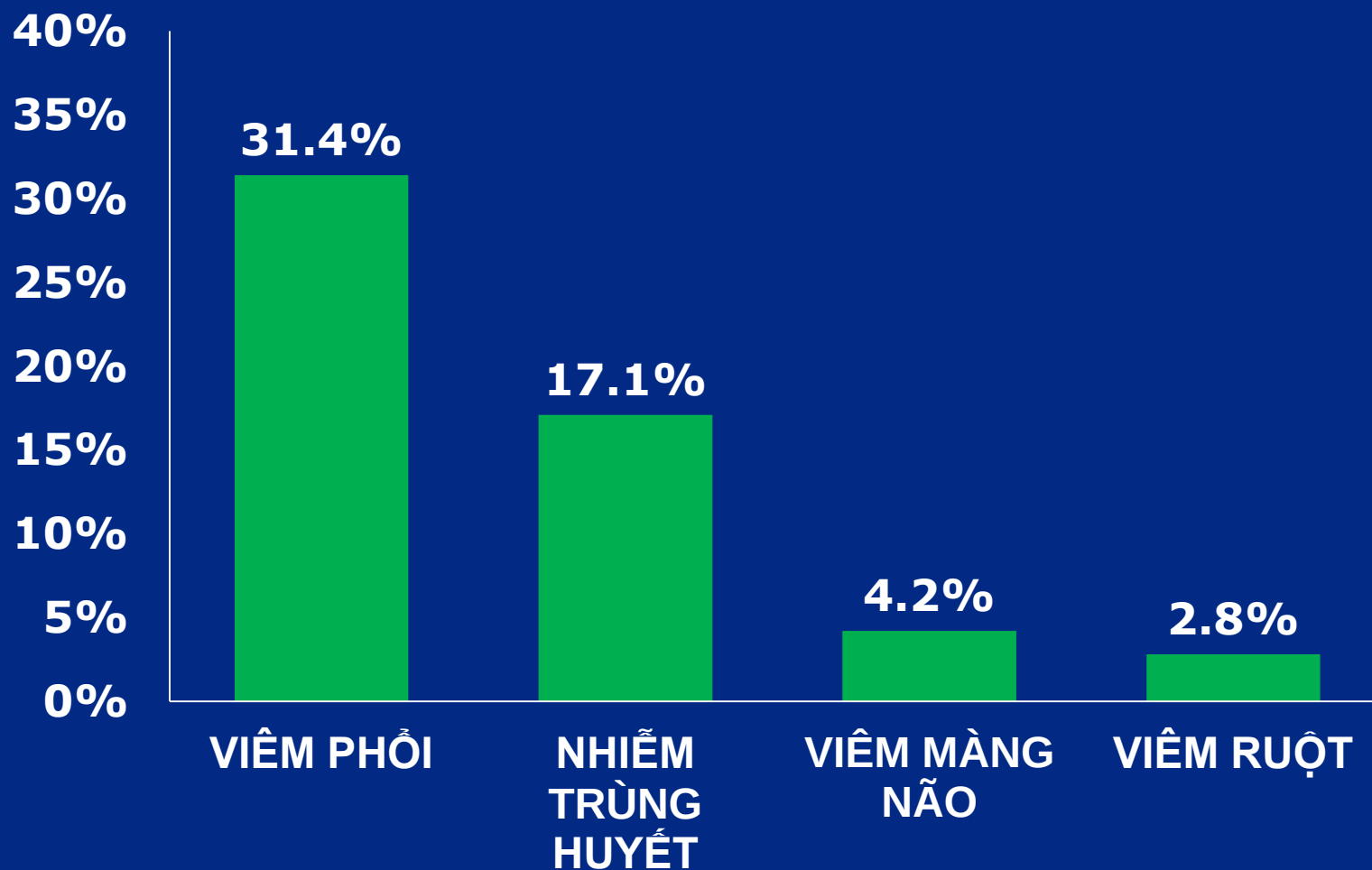


TRUNG QUỐC: NHIỄM TRÙNG 74%, BỆNH KHỚP 2% ÁC TÍNH 2%, SAU HÓA TRỊ 1%, VÀ KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN 21%

ĐÀI LOAN: NHIỄM TRÙNG 53%, BỆNH MIỄN DỊCH 29%, KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN 18 %

NHIỄM TRÙNG LÀ TÁC NHÂN CHIẾM ƯU THẾ Ở BN BỊ HCTBM

TỈ LỆ NHIỄM TRÙNG CƠ QUAN TRONG HCTBM



TỈ LỆ CÁC TÁC NHÂN TRONG NHÓM NHIỄM TRÙNG KHÔNG EBV/HCTBM

Tác nhân	Số BN/Tổng số BN (tỉ lệ%)
Vi rút	21/70 (30)
CMV	12/70 (17,1)
Sốt xuất huyết	9/70 (12,8)
Vi trùng	15/70 (21,4)
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	5/70 (7,1)
Thương hàn	2/70 (2,8)
Lao	2/70 (2,8)
<i>Acinetobacter ESBL (-)</i>	2/70 (2,8)
<i>Klebsiella spp ESBL (-)</i>	2/70 (2,8)
<i>Enterobacter spp</i>	1/70 (1,4)
<i>Burkholderia, Enterococcus faecium</i>	1/70 (1,4)
Nấm	1/70 (1,4)
<i>Candida tropicalis, Pneumocystis jiroveci</i>	1/70 (1,4)

TỈ LỆ CÁC NGUYÊN NHÂN TRONG NHÓM BỆNH TỰ MIỄN /HCTBM VÀ BỆNH ÁC TÍNH /HCTBM

TỈ LỆ CÁC NGUYÊN NHÂN TRONG NHÓM TỰ MIỄN

Nguyên nhân	Số BN/Tổng số BN (Tỉ lệ%)
JRA	4/70 (5,7)
Lupus	1/70 (1,4)
Sjogren	1/70 (1,4)

TỈ LỆ CÁC NGUYÊN NHÂN TRONG NHÓM BỆNH ÁC TÍNH

Nguyên nhân	Số BN/Tổng số BN (Tỉ lệ%)
Langerhans Cell Histiocytosis	1/70 (1,4)
Bệnh máu ác tính	1/70 (1,4)

MỤC TIÊU 2

**MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
CỦA BỆNH NHÂN HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV
THỜI ĐIỂM CHẨN ĐOÁN**

ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ CỦA BỆNH NHÂN HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV

Đặc điểm	Nhiễm trùng	Miễn dịch	Ác tính	Không rõ NN	Tổng số
Tuổi ≤5tuổi/>5 tuổi	33/17 (1,94)	2/6 (0,33)	1/1 (1)	5/12 (0,42)	41/36 (1,14)
Giới tính Nam/nữ	28/22 (1,3)	4/2 (2)	0/2	7/5 (1,4)	39/31 (1,26)
Địa chỉ TPHCM / nơi khác	7/43 (0,16)	0/6	0/2	5/7 (0,71)	12/58 (0,2)

**PHÙ HỢP NHIỀU NGHIÊN
CỨU**

ĐẶC ĐIỂM TIỀN CĂN BỆNH NHÂN HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV

Đặc điểm	Nhiễm trùng	Miễn dịch	Ác tính	Không rõ NN	Tổng số BN
Tiền căn bệnh lý	2/50(4 %)	2/6(33,3%)	0/2(0%)	1/12(8,3%)	5/70(7,1%)
Tiền căn gia đình	0/50(0%)	0/6(0%)	0/2(0%)	1/12(8,3%)	1/70(1,4%)

Tiền căn gia đình:

- Chúng tôi: TC cá nhân 7%, TC gia đình 1,4%
- Nghiên cứu trước đó của bệnh viện Nhi Đồng 1: 3%
- Nghiên cứu tại Hàn Quốc :10%

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Đặc điểm	Nhiễm trùng	Miễn dịch	Ác tính	Không rõ NN	Tổng số
TG sốt PB- NV (ngày)	7	4.5	12	10	7
Tvị (ranh giới)	(1-44)	(1-34)	(7-17)	(1-30)	(1-44)
TG sốt PB- CĐ (ngày)	18	17.5	17.5	13.5	17
Tvị(ranh giới)	(2-110)	(4-37)	(17-18)	(5-40)	(2-110)
TG từ NV – CĐ (ngày)	7	8	5.5	4	6
	(0-85)	(2-17)	(1-10)	(0-19)	(0-85)
TG nằm viện (ngày)	27.5	25.5	21	22	26
T.Vị (ranh giới)	(6-139)	(5-48)	(7-35)	(8-49)	(5-139)
TG từ CĐ - ĐT (ngày)	1	1		1.5	1
T vị (ranh giới)	(0-10)	(0-8)		(0-20)	(0-20)

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Đặc điểm	Nhiễm Trùng	Tự miễn	Ác tính	Không rõ NN	Tổng số
Gan to	45/50 (90%)	4/6 (66,7%)	2/2 (100%)	12/12 (100)	63/70 (90%)
Lách to	29/50 (58%)	3/6 (50%)	1/2 (50 %)	6/12(50%)	39/70 (55,7%)
Phát ban	18/50 (36%)	1/6 (16,7%)	0/2 (0%)	6/12 (50%)	25/70 (35,7%)
Hạch ngoại vi	10/50 (20%)	0/6 (0)	1/2 (50%)	1/12 (8,3%)	12/70 (17,1%)
XH tiêu hóa	10/50 (20%)	1/6 (16,7%)	0/2 (0%)	0/12 (0%)	11/70 (15,7%)
DH thần kinh	7/50 (14%)	1/6 (16,7%)	0/2 (0)	1/12 (8,3%)	9/70 (12,9%)
Vàng da	6/50 (12%)	2/6(33,3%)	0/2 (0)	1/12 (8,3%)	9/70 (12,9%)
Phù	2/50 (4%)	2/6 (33,3%)	0/2 (0)	3/12 (25%)	7/70 (10%)

ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG CHẨN ĐOÁN HCTBM

Xét nghiệm	Trung vị (giới hạn)/ số ca (tỉ lệ%)
Bạch cầu hạt(/ μ l)	1400 (0-12840)
Giảm bạch cầu hạt	27/70 (38,6%)
Hb(g/dl)	9,05 (4,2-13,4)
Giảm Hb máu	35/70(50%)
Tiểu cầu (/ μ l)	96.500 (20-624000)
Giảm tiểu cầu	38/70 (54,3%)
Giảm fibrinogen máu <1,5g/dl	21/70 (30%)
Ferritin (ug/l)	6151,76 (258,3-52888,1)
Tăng ferritin > 500 μ g/l	63/70 (90%)
Tăng cao ferritin >10.000 μ g/l	28/70 (40%)
Tăng triglyceride >3 mmol/l	39/70 (55,7%)
Thực bào máu tại tủy xương	70/70(100%)

ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG CHẨN ĐOÁN HCTBM

Xét nghiệm	Nhiễm trùng	Miễn dịch	Ác tính	Không rõ NN
Bạch cầu(/ μ l)	5080 (450-18860)	1465 (310-16570)	6430 (2320-10540)	4195 (1130-11450)
Bạch cầu hạt(/ μ l)	1400 (0-12840)	495 (20-3420)	1865 (1530-2200)	1600 (220-9640)
Hb (g/dl)	9,15 (4,2-13,4)	8,55 (6,9-12,5)	10,2 (9-11,4)	9,55 (5,9-12,3)
Tiểu cầu(/ μ l)	100.000 (6.000-570.000)	57.000 (23.000-624.000)	652.000 (20-130.000)	76.500 (20.000-187.000)
Fibrinogen(g/l)	2,09 (0,31-5,81)	1,05 (0,69-4,48)	1,33 (0,74-1,92)	2,645 (0,96-5,65)
Ferritin(ug/l)	6251,72 (258,3-52888,1)	10197 (2000-34263,3)	707,7 (383,6-1031,8)	5048,7 (26,82-30100)
Triglyceride (mmol/l)	3,34 (1,45-10,82)	4,27 (1,49-9,81)	1,56 (1,39-1,73)	3,58 (2,37-5,86)
Thực bào máu ở tủy xương	50/50 (100%)	6/6 (100%)	2/2 (100%)	12/12 (100%)

ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM HỖ TRỢ CHẨN ĐOÁN

Xét nghiệm	Trung vị giới hạn/ số ca(tỉ lệ)
APTT(giây)	36,9 (25,1-120)
APTT kéo dài > 8-15 giây so với chứng	14/70 (20%)
LDH(U/L)	1314,41 (18,7-13508)
Tăng LDH ≥ 300 U/L	54/70 (77,1%)
AST(U/L)	192,4(19,8-6330,33)
Tăng AST ≥ 120 U/L	42/70 (60%)
ALT(U/L)	87,25 (7,18-1240)
Tăng ALT ≥ 120 U/L	27/70 (38,6%)
Bibirubin TT	2,8 (0,26-107)
Bilirubin GT	8,35 (0,18-89)
Bất thường dịch não tủy	20/70 (28,6%)
Bất thường MRI	7/70 (10%)

ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM HỖ TRỢ CHẨN ĐOÁN

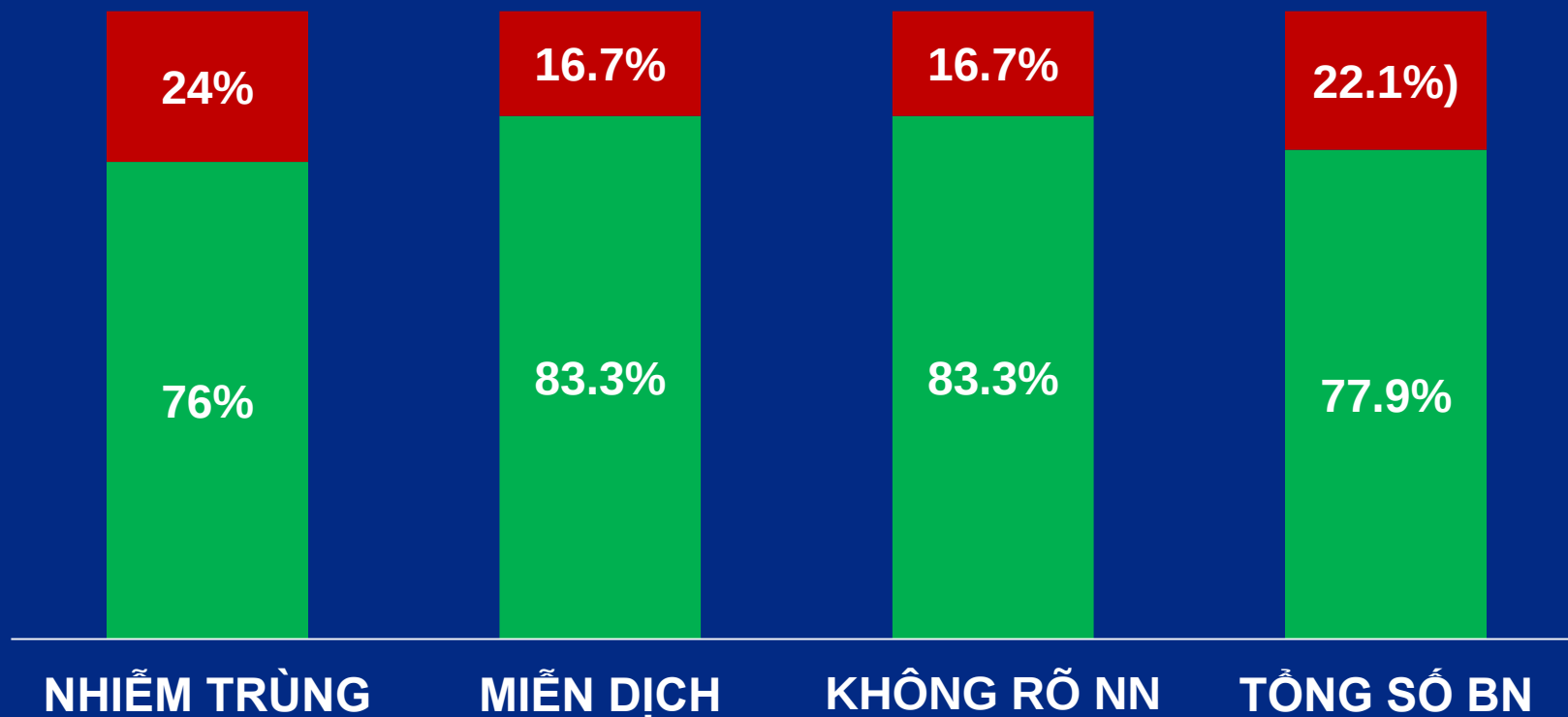
Xét nghiệm	Nhiễm trùng	Miễn dịch	Ác tính	Không rõ NN
APTT(giây)	36,9 (25,1-120)	40 (27-42,6)	40,45 (32,8-48,1)	33,35 (26,1-88,9)
LDH (U/L)	1397,9 (18,7-7171,1)	3549,3 (467,3-13508)	2690,95 (597,7-4784,2)	1075,1 (355,8-2789,6)
AST (U/L)	202,125 (19,8-6330,33)	271,35 (46-2283,7)	388,53 (92,29-684,78)	121,835 (40,05-1678,34)
ALT (U/L)	87,25 (7,18-1149,73)	152,905 (25-1240)	177,06 (44,42-309,71)	121,5 (18,45-782,5)
Bilirubin GT (μmol/l)	8,175 (0,18-89)	15,48 (6,25-32,04)	13,11 (7,72-18,51)	7,595 (3,57-14,96)
Bất thường DNT	15/50 (30)	1/6 (16,7)	0/2 (0)	4/12 (33,3)
Tổn thương não MRI	5/50 (10)	2/6 (33,3)	0/2 (0)	0/12 (0)

MỤC TIÊU 3

**TỈ LỆ ĐIỀU TRỊ HCTBM THEO PHÁC ĐỒ HLH 2004
VÀ CHỈ ĐIỀU TRỊ BỆNH NỀN THEO TỪNG NHÓM
NGUYÊN NHÂN**

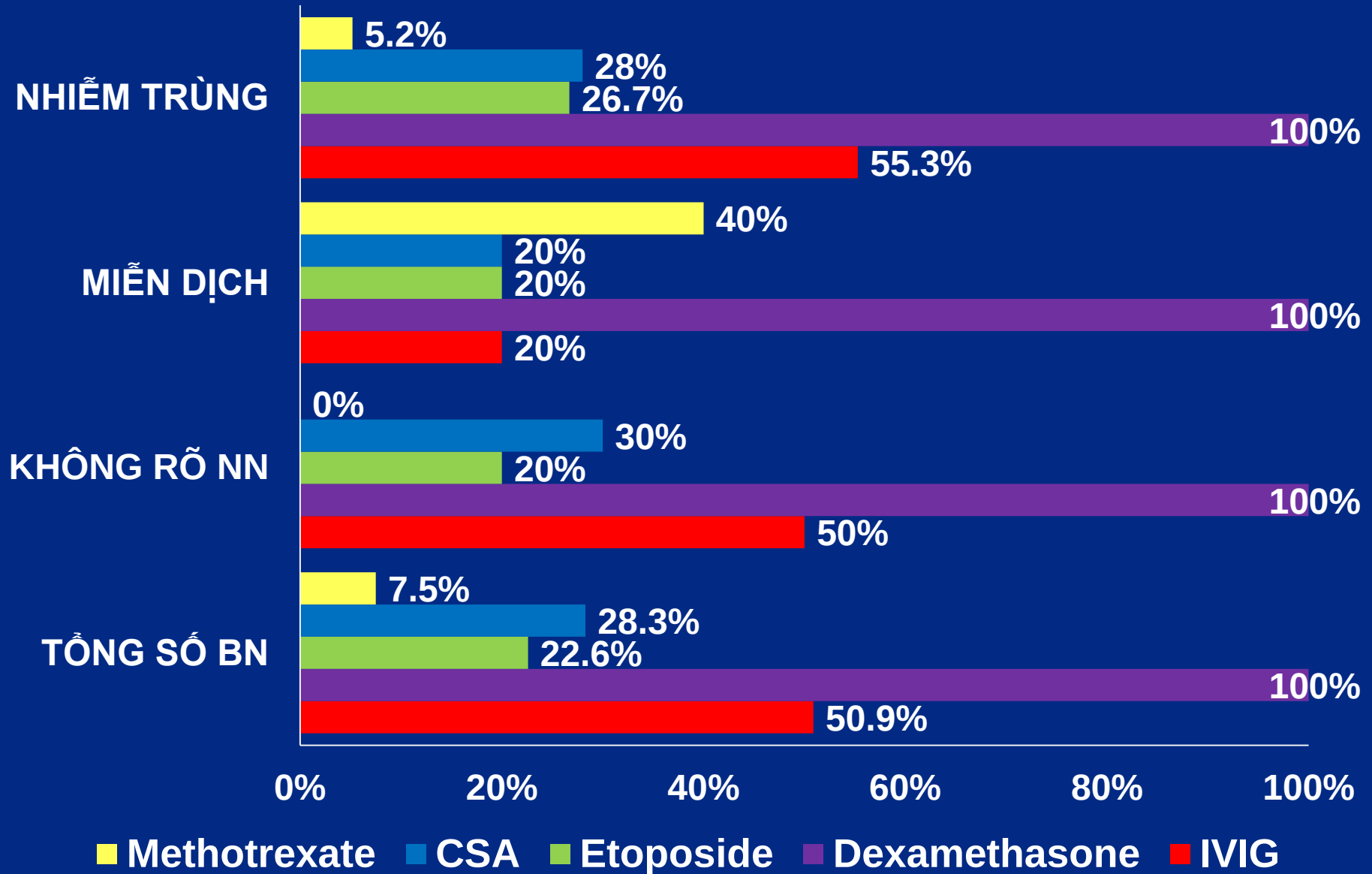
TỈ LỆ ĐIỀU TRỊ HCTBM THEO PHÁC ĐỒ HLH2004 VÀ CHỈ ĐIỀU TRỊ BỆNH NỀN THEO TỪNG NHÓM NGUYÊN NHÂN

■ ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ HLH 2004 ■ CHỈ ĐIỀU TRỊ BỆNH NỀN



Bệnh viện Nhi Đồng 1 (2010): 84,8%

ĐẶC ĐIỂM CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ



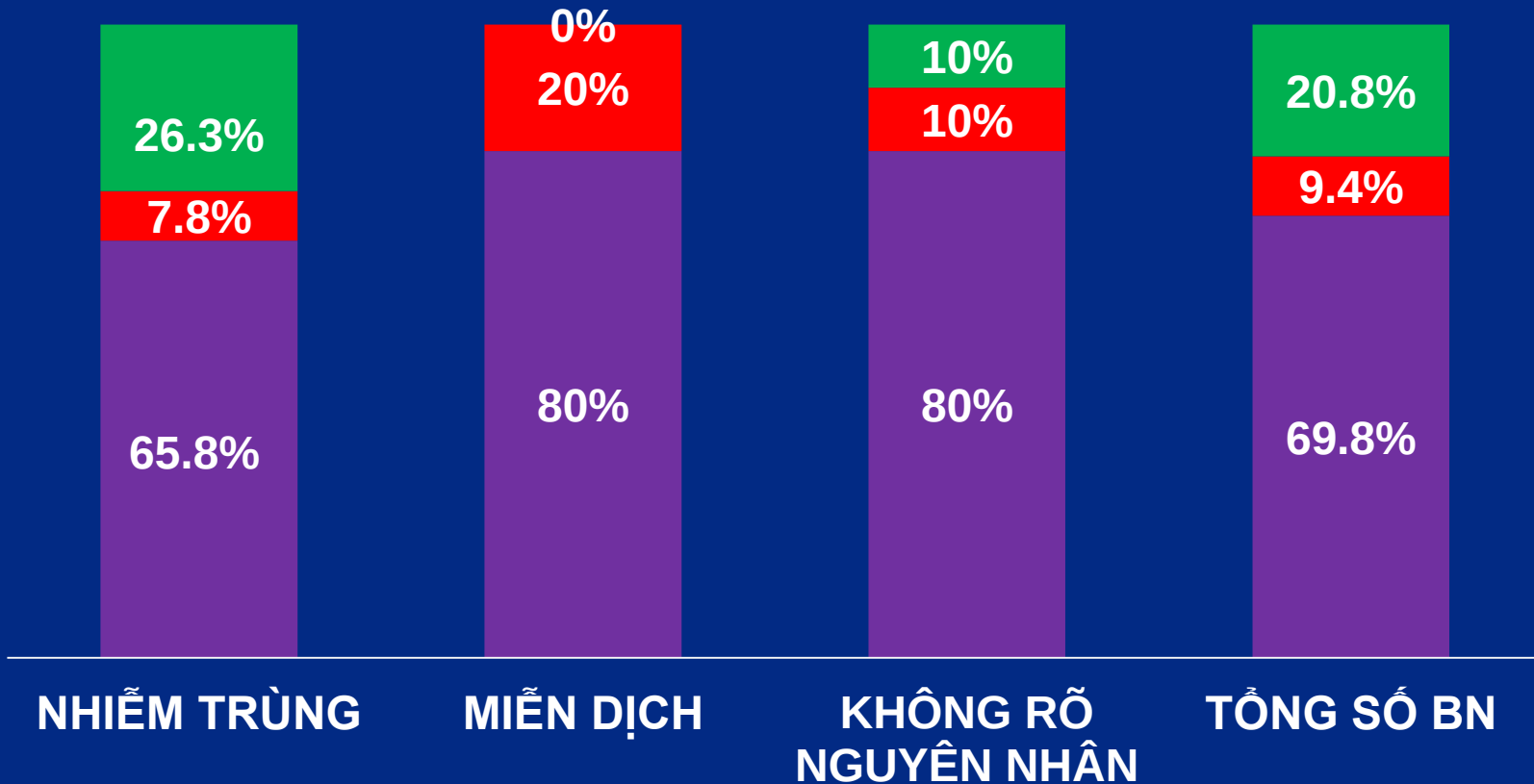
Từ năm 2013 đến nay không có bệnh nhân nào điều trị với CSA do áp dụng phác đồ HLH 2004 có chỉnh sửa

MỤC TIÊU 4

**KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SAU 8 TUẦN THEO DÕI CỦA
NHÓM HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV ĐIỀU TRỊ THEO
PHÁC ĐỒ HLH 2004**

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HCTBM

■ ĐÁP ỨNG ■ ĐÁP ỨNG KHÔNG HOÀN TOÀN ■ TỬ VONG



Tử vong

Bệnh viện Nhi Đồng 1: 25-35,7 %

Mỹ : 33 %

Trung Quốc : 28,44 %

ĐẶC ĐIỂM HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV BỊ TỬ VONG

BN	Tác nhân	Giới	Tuổi (tháng)	Ferritin máu	TG PB-CD	TG CD-ĐT
1	Acinetobacter ESBL(-)	Nam	146	1603	9	2
2	Acinetobacter ESBL(-)	Nam	2	594.9	53	2
3	CMV	Nu	4	1109.2	16	1
4	Không rõ	Nam	12	30100	6	20
5	CMV, CoNS	Nam	1	12046.3	17	2
6	Nhóm bệnh nhân ≤ 12 tháng(72,7%) và bệnh nhân nhiễm CMV(64,6%)					
7						
8	CMV	Nu	34	12046.3	28	0
9	CMV	Nam	47	630.9	6	0
10	CoNs, klebsiella spp	Nam	4	13066	31	6
11	CMV	Nam	5	2243.9	2	0

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

- ❖ HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV LÀ 26,8%
- ❖ TỈ LỆ CÁC NHÓM NGUYÊN NHÂN HCTBM KHÔNG NHIỄM EBV
 - ❖ Nhiễm trùng 74%(nhiễm CMV)
 - ❖ Bệnh tự miễn 8,6%(JRA)
 - ❖ Bệnh ác tính 2,9%
 - ❖ Không xác định nguyên nhân 17%

KẾT LUẬN

❖ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

- ❖ Nam ưu thế hơn nữ: 1.29(39/36)
- ❖ Tuổi <5 Tuổi, nhóm tự miễn thường trên năm tuổi
- ❖ Dấu hiệu lâm sàng : gan, lách to, phát ban và hạch to
- ❖ Dấu hiệu huyết học: giảm TC, giảm Hb và giảm BC hạt
- ❖ Dấu hiệu sinh hóa: tăng ferritin, tăng triglyceride và giảm fibrinogen

KẾT LUẬN

❖ ĐẶC ĐIỂM ĐIỀU TRỊ

- ❖ Tỷ lệ không điều trị phác đồ HLH 2004: 22,1%, nhiễm trùng 24%, miễn dịch 16,7%, không rõ nguyên nhân 16,7%.
- ❖ Tỷ lệ điều trị phác đồ HLH 2004: 77,9%, nhiễm trùng 76%, miễn dịch 83,3%, không rõ NN 83,3%.
- ❖ Thuốc theo phác đồ điều trị gồm: Dexamethasone 100%, IVIG 50,9%, Etoposide 22,6%, CSA 28,3% và methotrexate 7,5%.

KẾT LUẬN

❖ KẾT QUẢ ĐIỀU TRI THEO PHÁC ĐỒ 2004

- ❖ Đáp ứng hoàn toàn 69,8%, đáp ứng không hoàn toàn 9,4%, tử vong 20,8%.
- ❖ Bn tử vong có nhiễm CMV, <12 tháng tuổi và có ferritin tăng rất cao

KIẾN NGHỊ

- Tăng Ferritin máu cao và giảm 3 dòng luôn là dấu hiệu hỗ trợ chẩn đoán chung HCTBM
- Nên lưu ý chẩn đoán tác nhân nhiễm trùng, đặc biệt là CMV và EBV ở trẻ nhũ nhi bị HCTBV
- Nên lưu ý tầm soát tác nhân miễn dịch hoặc bệnh ác tính các trẻ trên 5 tuổi bị sốt cao, gan lách hạch to.
- Nên tầm soát di truyền các bệnh nhân bị HCTBM không đáp ứng hoàn toàn hay tử vong.
- Nên xây dựng mô hình nghiên cứu tiến cứu tất cả các bệnh nhân bị HCTBM cùng với tăng cường chẩn đoán di truyền, miễn dịch để xác định được nguyên nhân và định hướng điều trị có hiệu quả.

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN

