

HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU

- Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là một nhóm các rối loạn có biểu hiện chung là sự tăng sinh bất thường và gia tăng hoạt tính tiêu hủy các tế bào máu của các đại thực bào Histiocytes. Lâm sàng biểu hiện với sốt kéo dài, lách to và/hoặc gan to và giảm các dòng máu ngoại vi.
- HCTBM có hai thể:
- HCTBM tiên phát (gia đình): HCBTBM + tiền căn gia đình và cha mẹ gợi ý tuổi nhỏ thường nữ nhi, đáp ứng với ghép tủy.
- HCTBM thứ phát (liên quan đến nhiễm trùng, ung thư, bệnh tự miễn ...)

I. LÂM SÀNG

- Hỏi tiền sử gia đình và bản thân đã có những đợt bệnh tương tự.
- Sốt kéo dài
- Lách to, gan to, vàng da, phù, rash (mẩn đỏ).
- Hội chứng xuất huyết lan tỏa: da, niêm, mũi, họng, tiêu hóa.
- Hội chứng thiếu máu: xanh xao, mệt mỏi, kém ăn.
- Rối loạn tri giác, dấu hiệu màng não, dấu hiệu thần kinh định vị.
- Các dấu hiệu khác: tràn dịch màng phổi, tràn dịch ổ bụng.

II. CẬN LÂM SÀNG

- Huyết đồ: giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu.
- Xét nghiệm giúp chẩn đoán:
 - + Tăng triglyceride.
 - + Đông máu toàn bộ: giảm fibrinogen.
 - + Tăng ferritin máu >5000 ui/l.
 - + Tủy đồ.
 - + Sinh thiết cơ quan khác.
- Xét nghiệm đánh giá tổn thương:
 - + Ion đồ Máu (giảm natri), chức năng gan thận.
 - + Tổng phân tích nước tiểu.
 - + X quang phổi, echo bụng và ngực.
 - + Bilan nhiễm trùng: CMV, EBV, HIV, Rubella, Varicellae, Mycoplasma, Tuberculosis ...

III. CHẨN ĐOÁN

1. Nguyên tắc chẩn đoán:

- Chẩn đoán chủ yếu dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng, cận lâm sàng và mô học.
- Loại trừ Các bệnh lý hệ thống khác (bệnh ác tính...)
- Xác định các tác nhân nhiễm trùng mà cần điều trị đặc hiệu.
- Đánh giá mức độ tổn thương của hội chứng thực bào máu ,đặc biệt là tổn thương thần kinh trung ương.

2. Tiêu chuẩn chẩn đoán: (theo HLH 2004)

- Chẩn đoán hội chứng thực bào máu (HCTBM) khi có 1 trong 2 điều kiện sau:
 - + Chẩn đoán sinh học phân tử HLH.
 - + Tiêu chuẩn chẩn đoán HLH: có 5/8 tiêu chuẩn sau đây

3. Tiêu chuẩn lâm sàng

- Sốt ≥ 7 ngày với nhiệt độ tối đa $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- Lách to ≥ 3 cm dưới bờ sườn

4. Tiêu chuẩn cận lâm sàng

- Giảm ≥ 2 trong 3 dòng tế bào máu ngoại biên:
 - + Hb $< 9\text{g/dl}$
 - + Tiểu cầu $< 100\,000/\text{mm}^3$
 - + Bạch cầu đa nhân trung tính $< 1000/\text{mm}^3$
- Tăng triglyceride và/hoặc giảm fibrinogen máu
 - + Triglyceride máu lúc đói $\geq 3\text{mmol/l}$ ($\geq 2,65\text{mg/dl}$)
 - + Fibrinogen $\leq 1.5\text{g/l}$

5. Tiêu chuẩn mô học

- Có hiện tượng thực bào máu trong tủy xương hoặc lách, hạch và không có bằng chứng của bệnh lý ác tính

6. Tiêu chuẩn mới

- Hoạt tính NK- cell thấp hoặc không có
- Ferritin $\geq 500\ \mu\text{g/l}$
- Soluble CD25 (soluble IL-2 receptor) $\geq 2400\ \text{U/ml}$

7. Chú ý:

- Nếu không có hiện tượng thực bào máu vào thời điểm nghi ngờ, ngoài tủy đồ có thể làm thêm sinh thiết hạch hoặc lách hoặc lặp lại tủy đồ/sinh thiết tủy.
- Những biểu hiện sau gợi ý rất nhiều cho chẩn đoán:
 - + Tăng tế bào đơn nhân trong dịch não tủy.
 - + Hình ảnh giống viêm gan mạn tồn tại trên sinh thiết gan.
 - + Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng khác phù hợp với chẩn đoán là: gan to, dấu hiệu não-màng não, hạch to, vàng da, phù, phát ban, tăng men gan, tăng ferritin máu, giảm protein máu, giảm natri máu, protein dịch não tủy tăng, VLDL \uparrow , HDL \downarrow .

IV. ĐIỀU TRỊ**1. Điều trị ức chế miễn dịch****- Tấn công**

+ **Etoposide** (VP16: 100mg/5ml/lo)

- Truyền tĩnh mạch trong 1-3 giờ, pha loãng thành nồng độ $\leq 0,4\ \text{mg/ml}$ trong Glucose 5% hoặc NaCl 0,9%.
- Liều dùng:
 - $150\ \text{mg/m}^2 \times 2$ lần trong 1 tuần vào các ngày n1, n4, n8, n12 trong 2 tuần đầu.

- Nếu bạch cầu hạt < 500/mm³ và tủy xương nghèo tế bào: 2 liều đầu có thể bỏ qua.
 - Sau đó 150 mg/m² x 1 lần/tuần trong 6 tuần kể (tuần thứ 3 - 8).
- + **Dexamethasone (DMS) tĩnh mạch.**
- Tuần 1 và 2 : 10 mg/m² /ngày hoặc 0,3 mg/kg/ngày
 - Tuần 3 và 4 : 5 mg/m² /ngày 0,15 mg/kg/ngày
 - Tuần 5 và 6 : 2,5 mg/m² /ngày 0,075 mg/kg/ngày
 - Tuần 7 : 1,25 mg/m² /ngày 0,0375 mg/kg/ngày
 - Giảm liều và ngưng truyền trong tuần 8.
- + **Cyclosporin A:**
- Liều 6 mg/kg/ngày chia làm 2 lần, ngay từ tuần thứ nhất nếu chức năng thận bình thường.
 - Điều chỉnh liều để giữ nồng độ (To) Cyclosporin A trong máu là 200 µg/l
- + **Methotrexate (MTX) tiêm kênh tủy:** cần thận nguy cơ gây phù não.
- Cần đánh giá dấu hiệu thần kinh và khảo sát dịch não tủy vào lúc chẩn đoán HCTBM và sau 2 tuần MTX chỉ cho nếu dấu hiệu thần kinh tiến triển hoặc dịch não tủy vẫn không cải thiện (về Tế bào và protein). Tiêm kênh tủy mỗi tuần. Trong 4 tuần liên tiếp (bắt đầu liều đầu tiên sau khi chọc dò tủy sống lần 2) và phối hợp DMS 10 mg/m² /ngày tiếp tục 2 tuần nữa trong tuần 3 và 4. Khi đó việc giảm liều DMS sẽ chậm đi 2 tuần.
 - Liều mỗi lần tiêm kênh tủy MTX:
 - < 1 tuổi: 6 mg
 - 1-2 tuổi: 8 mg
 - 2-3 tuổi: 10 mg
 - > 3 tuổi: 12 mg
 - Điều trị tổn thương thần kinh trung ương tái phát: Nếu có tổn thương thần kinh trung ương, điều trị tương tự vào bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị khi thấy có thêm những dấu hiệu thần kinh mới: tiêm kênh tủy MTX 4 tuần như trên và DMS 10 mg/m² /ngày trong 2 tuần + 5mg/m² /ngày trong 2 tuần.
 - Điều trị tiếp sau đó tùy theo từng cá nhân.
- **Củng cố**
- + Nhằm giữ cho bệnh không tái hoạt động trong tuần 9-40. Thẻ HCTBM thứ phát thường chỉ điều trị củng cố nếu bệnh tái hoạt động sau giai đoạn điều trị tấn công.
- Etoposide: 150 mg/m² mỗi 2 tuần (tuần 9-40).
 - Dexamethasone (dms) tĩnh m?ch: 10 mg/m² /ngày trong 3 ngày mỗi 2 tuần.
 - Cyclosporine A: 6 mg/kg/ngày chia làm hai lần, giữ nồng độ thuốc trong máu khoảng 200 µg/l, theo dõi chức năng thận.
- **Duy trì**
- + Nhằm giữ cho bệnh ổn định ở bn thể HLH gia đình không thể ghép tủy.

- + Dừng một trong 4 phác đồ sau:
 - Tiếp tục điều trị như giai đoạn củng cố.
 - Cyclosporine A, VP 16 và DMS như đang dùng trước đó nhưng tăng khoảng cách giữa các đợt vp 16 cũng như DMS lên 4 tuần. Khi đó bệnh nhân sẽ được dùng xen kẽ mỗi 2 tuần (thay vì xen kẽ mỗi tuần như trong giai đoạn củng cố) VP 16 hoặc DMS
 - Cyclosporine A và DMS như trong giai đoạn củng cố, ngưng VP16.
 - Cyclosporine A hoặc DMS như trong giai đoạn củng cố, ngưng VP 16.
- **Chú ý:** Nhiều bệnh nhân phải quay lại giai đoạn củng cố vì phác đồ giảm liều không đủ để giữ cho bệnh không hoạt động.
- **Điều trị bệnh tái hoạt động**
 - + Bệnh tái hoạt động có thể xảy ra sau một đáp ứng miễn dịch như: nhiễm trùng, chủng ngừa.
 - + Điều trị theo từng cá nhân với một số hướng dẫn sau:
 - Điều trị tấn công lại từ tuần 2, nhưng thời gian tấn công có thể ít hơn 8 tuần.
 - Điều trị thuốc vào kênh tủy nếu tổn thương thần kinh trung ương tái phát.
 - Cân nhắc Dexamethasone mỗi ngày cũng như từng đợt trong giai đoạn củng cố với sự chú ý các tác dụng phụ.
- **Ngưng điều trị**
 - + Chỉ khi lui bệnh hoàn toàn. Theo dõi sát để phát hiện bệnh tái hoạt động.

2. Điều trị kháng sinh

- Việc dùng kháng sinh tương tự như ở bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết trên cơ địa giảm bạch cầu hạt

3. Điều trị hỗ trợ

- Immunoglobulin (IVIG): TTM 0,5g/kg/liều cho mỗi 4 tuần (trong giai đoạn tấn công và củng cố)
- Cotrimoxazole: 5mg/kg (liều tính theo Trimethoprim) 2 – 3 lần/tuần, cho từ tuần thứ nhất.
- Kháng nấm uống từ tuần 1 – tuần 9.
- Bảo vệ dạ dày.
- Truyền máu, hồng cầu lắng.
- Truyền huyết tương đông lạnh khi có rối loạn đông máu.

V. THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ

- Theo dõi các xét nghiệm lặp lại theo thời gian tùy theo diễn tiến của bệnh:
 - + CTM, TC đếm, Ferritin, Triglyceride, Fibrinogen.
 - + Chức năng gan, thận, CRP, Natri máu.
 - + Tủy đồ kiểm tra vào N7-14 nếu trước đó tủy giảm sản.
 - + Dịch não tủy kiểm tra sau 2 tuần nếu có bất thường.
- Ngoài ra cần theo dõi:
 - + Tác dụng phụ của thuốc:

- Giảm tế bào máu là dấu hiệu của bệnh hoạt động và cũng là dấu hiệu độc trên tủy xương có thể gặp vào giai đoạn đầu sau khi sử dụng VP16. Nếu không có dấu hiệu hoạt động của bệnh có thể giảm liều. Ferritin không trở về bình thường gợi ý nhiều bệnh còn hơn là do tác dụng phụ trên tủy của thuốc. Có thể làm lại tủy đồ hoặc sinh thiết hạch để phân biệt
- Theo dõi dấu hiệu thần kinh (MTX tiêm kênh tủy), độc thận (Cyclosporine)
- Đánh giá tình trạng bệnh:
 - + **Đáp ứng lâm sàng:** sau điều trị 2 tuần – 4 tuần
 - Không sốt.
 - Lách nhỏ lại.
 - Tiểu cầu $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Fibrinogen bình thường.
 - Ferritin giảm (25%).
 - + **Bệnh không hoạt động:** sau điều trị 8 tuần
 - Không sốt
 - Không lách to (lách to vừa phải đơn độc có thể tồn tại ở vài bệnh nhân).
 - Không giảm tế bào máu (Hb $\geq 9\ \text{g/dl}$, Tiểu cầu $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, BC hạt $\geq 500/\text{mm}^3$).
 - Không tăng Triglycerid máu ($<265\ \text{mg/dl}$).
 - Không tăng Ferritin máu.
 - Dịch não tủy bình thường (có bất thường trước đó).
 - Giảm sCD25.
 - + **Bệnh hoạt động:** bệnh nhân không có các tiêu chuẩn bệnh không hoạt động như trên.
 - + **Bệnh tái hoạt động:** bệnh nhân đã đạt lui bệnh và phát triển lại $\geq 3/8$ dấu hiệu sau:
 - Sốt.
 - Lách to.
 - Tiểu cầu $< 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Tăng triglycerid máu ($>265\ \text{mg/dl}$).
 - Giảm fibrinogen máu $\leq 1.5\ \text{g/l}$.
 - Hiện tượng thực bào máu.
 - Tăng ferritin máu.
 - Soluble CD25 $\geq 2400\ \text{U/ml}$.Sự phát triển chỉ một dấu hiệu thần kinh mới để chẩn đoán bệnh tái hoạt động.