

HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU LIÊN QUAN ĐẾN SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẨM SINH Ở TRẺ EM: BÁO CÁO CA BỆNH

Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê✉, Nguyễn Thị Mai Hương
Nguyễn Thị Vân Anh, Hà Phương Anh, Nguyễn Thị Hà
Nguyễn Hoàng Nam, Lê Quỳnh Chi
Bệnh viện Nhi Trung ương

Hội chứng thực bào máu (Lymphohistiocytosis hemophagocytic - HLH) là một bệnh lý nguy hiểm, bao gồm các triệu chứng sốt, giảm các dòng tế bào máu, rối loạn đông máu, suy đa tạng và có thể tử vong. Tần suất HLH tăng ở nhóm bệnh nhân suy giảm miễn dịch bẩm sinh. Chúng tôi mô tả một trẻ gái 34 tháng tuổi nhập viện với triệu chứng sốt kéo dài, gan lách to, giảm bạch cầu, tăng ferritin, tủy đồ có hiện tượng thực bào máu, tải lượng virus Epstein-Barr 2×10^5 copies/ml. Phân tích gen tìm thấy đột biến dị hợp tử kép c.6019dup (p.Tyr2007LeufsTer12) và c.5224-2A>G trên gen điều hòa quá trình phân bào 8 (dedicator of cytokinesis-DOCK8) liên quan đến suy giảm miễn dịch bẩm sinh thể tăng immunoglobulin E. Trẻ được chẩn đoán HLH - hội chứng tăng immunoglobulin E theo tiêu chuẩn HLH-2004, đáp ứng tốt với điều trị hóa chất và liệu pháp thay thế immunoglobulin. Chúng tôi khuyến cáo sàng lọc rối loạn miễn dịch bẩm sinh ở các bệnh nhân HLH thứ phát.

Từ khóa: DOCK8, Epstein-Barr virus, hội chứng thực bào máu, suy giảm miễn dịch bẩm sinh, tăng immunoglobulin E.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (Lymphohistiocytosis hemophagocytic - HLH) là tình trạng bệnh lý nguy kịch, đe dọa tính mạng do rối loạn điều hòa hoạt động của các lympho bào và đại thực bào, tạo ra cơn bão cytokin, dẫn đến phá hủy các tế bào máu trong tủy xương, hạch lympho, lách và gan.^{1,2} HLH gia đình thường hiếm gặp (1:50.000 trẻ), xuất hiện sớm trong những năm đầu đời, do các đột biến lặn đồng hợp tử gây giảm hoặc mất chức năng tiêu diệt tế bào qua perforin của tế bào lympho T CD8 gây độc và tế bào diệt tự nhiên (natural killer- NK).^{2,3} Trong khi đó HLH thứ phát có tần suất mới mắc cao hơn (1:3.000 trẻ), có thể xuất hiện ở mọi lứa

tuổi, khởi phát khi có tác nhân hoạt hóa như nhiễm virus, bệnh máu ác tính, bệnh tự miễn, tự viêm hoặc suy giảm miễn dịch bẩm sinh.^{3,4}

Các báo cáo trên thế giới cho thấy 20 - 40% bệnh nhân HLH thứ phát tìm thấy đột biến dị hợp tử trên các gen HLH đã biết, dẫn đến giảm chức năng tiêu diệt tế bào.³ Một số đột biến gen liên quan đến suy giảm miễn dịch bẩm sinh đã được chứng minh có liên quan đến HLH thứ phát ở trẻ em.^{4,5} Đột biến gen điều hòa quá trình phân bào 8 (dedicator of cytokinesis - DOCK8) là nguyên nhân gây ra hội chứng tăng immunoglobulin E (IgE) di truyền lặn, đồng thời, đột biến DOCK8 tham gia vào cơ chế bệnh sinh HLH thông qua rối loạn chức năng tế bào NK.⁵⁻⁸

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu mô tả ca bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh có biểu hiện HLH thứ phát đã điều trị thành công, đồng thời phân tích y văn về vai trò của đột biến gen DOCK8 trong cơ chế bệnh sinh của HLH

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dr.quynhle@gmail.com

Ngày nhận: 26/12/2024

Ngày được chấp nhận: 20/01/2025

thứ phát. Ca lâm sàng có ý nghĩa đối với các bác sĩ Nhi khoa trong theo dõi và điều trị người bệnh.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

1. Triệu chứng khởi phát, xét nghiệm và chẩn đoán ban đầu

Trẻ gái 34 tháng tuổi được bệnh viện tuyến dưới chuyển đến do sốt liên tục 8 ngày mặc dù đã được điều trị kháng sinh tĩnh mạch phổ rộng. Trẻ không có triệu chứng toàn thân khác. Khám lâm sàng, trẻ sốt cơn 4 - 6h/lần, nhiệt độ cao nhất là 39,5°C, da xanh nhẹ, niêm mạc hơi nhợt, nhiều tổn thương đỏ da, da khô sần dạng viêm da cơ địa ở má, cẳng tay, cẳng chân, gan to 2cm dưới bờ sườn, lách 2cm dưới bờ sườn. Khai thác tiền sử trẻ là con đầu trong gia đình, tiền sử sản khoa không phát hiện gì đặc biệt. Từ 3 tháng tuổi, trẻ được bác sĩ da liễu chẩn đoán viêm da cơ địa, đáp ứng kém với điều trị thuốc tại chỗ và dưỡng ẩm. Trẻ thường xuyên bị viêm đường hô hấp trên, viêm tai giữa từ 8 tháng tuổi, vài lần viêm loét miệng. Gia đình không ai có biểu hiện giống trẻ.

Xét nghiệm công thức máu tại thời điểm nhập viện bằng hệ thống phân tích huyết học tự động XN-9000 (Sysmex, Nhật Bản) có bạch cầu bình

thường $3,67 \times 10^9/L$, nhưng bạch cầu trung tính giảm $0,75 \times 10^9/L$, nồng độ hemoglobin bình thường 99g/L, và tiểu cầu bình thường $305 \times 10^9/L$. Protein phản ứng C (CRP) là 7,61mg/L (Bảng 1 và Bảng 2). Do tình trạng sốt kéo dài và bạch cầu giảm, trẻ được làm thêm huyết đồ nhưng không tìm thấy tế bào bất thường trong máu ngoại vi. Tuy nhiên, xét nghiệm sinh hóa máu bằng hệ thống phân tích hóa sinh tự động AU5800 (Beckman Coulter) cho thấy nồng độ ferritin trong huyết thanh tăng 907 ng/ml, nồng độ triglycerid tăng 2,84 mmol/L, men gan tăng nhẹ (Bảng 1). Thời gian prothrombin (PT), nồng độ fibrinogen, thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APPT) và tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) đều bình thường. Cây máu và nước tiểu âm tính, cây phân cho kết quả dương tính với *Escherichia coli*. Trẻ được làm một số căn nguyên virus trong máu bằng kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase (PCR- Polymerase chain reaction) có Cytomegalovirus (CMV) âm tính, nhưng virus Epstein-Barr (EBV) dương tính với tải lượng cao $2 \times 10^5/ml$ (Bảng 2). Tủy đồ có hình ảnh thực bào máu, không có tế bào ác tính, không tìm thấy virus EBV và CMV trong tủy xương. Xét nghiệm CD25 hòa tan, hoạt động tế bào NK và CD163 không thực hiện được.

Bảng 1. Đối chiếu các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân với tiêu chuẩn chẩn đoán HLH-2004

Tiêu chuẩn HLH-2004	Triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân
Chẩn đoán xác định HLH khi có 1 trong 2 dấu hiệu:	
A. Chẩn đoán di truyền phân tử phù hợp HLH: có các đột biến bệnh lý <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>STXBP2</i> , <i>Rab27a</i> , <i>STX11</i> , <i>SH2D1A</i> , <i>XIAP</i>	
B. Chẩn đoán ban đầu: có đầy đủ 5 trong 8 tiêu chuẩn:	
1. Sốt $\geq 38,3^\circ C$.	Sốt kéo dài 8 ngày
2. Lách to.	Gan, lách to

Tiêu chuẩn HLH-2004

Triệu chứng lâm sàng,
xét nghiệm của bệnh nhân

B. Chẩn đoán ban đầu: có đầy đủ 5 trong 8 tiêu chuẩn:

3. Giảm ít nhất 2 trong 3 dòng tế bào máu ngoại vi (Hb < 90 g/L, tiểu cầu < $100 \times 10^9/L$, bạch cầu trung tính < $1 \times 10^9/L$).	
4. Tăng triglycerid và/hoặc giảm fibrinogen máu.	Triglycerid tăng 2,84 mmol/L
5. Tủy đồ, lách đồ hoặc hạch đồ có thực bào tế bào máu.	Tủy đồ có hình ảnh thực bào máu
6. Giảm hoặc mất hoạt động tế bào NK.	
7. Tăng ferritin > 500 ng/ml.	Ferritin 907 ng/ml
8. Tăng CD 25 hòa tan ≥ 2400 U/ml.	

Chẩn đoán hội chứng thực bào máu được đề xuất do trẻ có đủ 5/8 tiêu chuẩn theo Hiệp hội bệnh lý thực bào máu thế giới năm 2004 (HLH-2004). Tuy nhiên trẻ có một số triệu chứng không phù hợp với HLH như tình trạng viêm da cơ địa kéo dài, nhiễm khuẩn đường hô hấp tái phát và tình trạng nhiễm trùng đường tiêu hóa do *Escherichia coli*.

2. Chẩn đoán xác định và diễn biến điều trị

Bệnh nhân được điều trị bằng dexamethasone 10 mg/m²/ngày và etoposid 150 mg/m²/ngày theo phác đồ HLH trong 2 tuần, kết hợp acyclovir tĩnh mạch để điều trị EBV (250 mg/m² da/lần, 3 lần/ngày). Tình trạng lâm sàng và xét nghiệm máu có cải thiện, trẻ đỡ sốt, bạch cầu hạt tăng dần, ferritin giảm và nồng độ EBV giảm xuống 2350/ml sau 2 tuần và trở về âm tính sau 1 tháng (Bảng 2).

Bảng 2. Các chỉ số huyết học và sinh hóa theo thời gian điều trị của bệnh nhân

Chỉ số (giá trị bình thường)	Ngày					
	Nhập viện	Sau 15 ngày	Sau 30 ngày	Sau 90 ngày	Sau 180 ngày	Sau 360 ngày
Bạch cầu (4,3 - $11,3 \times 10^9/L$)	3,67	8,57	1,88	6,15	5,3	6,57
Bạch cầu trung tính (2,3 - $6,4 \times 10^9/L$)	0,75	4,52	0,74	1,24	3,23	2,41
Bạch cầu lympho (1,5 - $3,8 \times 10^9/L$)	2,04	2,87	0,88	2,84	1,21	2,85
Bạch cầu ái toan (0 - $0,2 \times 10^9/L$)	0,04	0,07	0,19	1,37	0,43	0,7
Hemoglobin (111 - 129 g/L)	99	97	89	100	106	116

Chỉ số (giá trị bình thường)	Ngày					
	Nhập viện	Sau 15 ngày	Sau 30 ngày	Sau 90 ngày	Sau 180 ngày	Sau 360 ngày
PT (12,1 - 14,5 giây)	13	12,2		11,2	13,8	
INR (0,92 - 1,14)	0,95	0,89		1,03	1,05	
Fibrinogen (1,88 - 4,13 g/l)	2,7	2,42		2,59	3,71	
GOT/GPT (20 - 40 U/L)	58,4/51,8	65,6/72,2	48,8/88	36,6/23,9	36,7/15,8	41/15
Ferritin (7 - 140 ng/ml)	907	177	320	54,4	63,5	
Triglycerid (0,51 - 2,38 mmol/L)	2,84	1,01	1,27	1,79	1,29	
CRP (< 6 mg/L)	7,61	26,13	10,99		35,5	0,79
EBV	200.000	2350	(-)ve		3120	< 300

Sau 4 tuần điều trị, trẻ xuất hiện sốt cao trở lại, loét môi, ho đờm, khó thở, nghe phổi có ran ẩm nhỏ hạt hai bên phổi. Công thức máu có giảm hai dòng bạch cầu và hồng cầu (Bảng 2). Chụp X-quang phổi thấy hình ảnh viêm phổi, cấy dịch tỵ hầu tìm thấy *Streptococcus pneumoniae*, xét nghiệm dịch từ nốt loét môi

bằng kỹ thuật PCR có virus herpes simplex (HSV). Trẻ được làm thêm xét nghiệm miễn dịch cho thấy số lượng tế bào lympho T và tế bào NK giảm nặng so với giá trị bình thường, nồng độ kháng thể immunoglobulin (Ig) G, IgA, IgM bình thường nhưng nồng độ kháng thể IgE tăng cao 1712 IU/ml (Bảng 3).

Bảng 3. Các chỉ số miễn dịch theo thời gian điều trị của bệnh nhân

Chỉ số (giá trị bình thường)	Ngày (sau nhập viện)			
	Ngày 30	Ngày 90	Ngày 180	Ngày 360
CD3 (1400 - 3700/ μ L)	179,68	1606,36	1117,12	-
CD4 (700 - 2200/ μ L)	55,52	362,01	230,84	-
CD8 (490 - 1300/ μ L)	114,42	1170,63	809,72	-
CD19 (390 - 1400/ μ L)	729,7	71,01	85,98	-
CD56 (130 - 720/ μ L)	9,54	64,41	173,1	-
IgG (3,45 - 12,36 g/L)	5,27	-	14,52	13,53
IgA (0,14 - 1,59 g/L)	1,02	-	1,06	-
IgM (0,43 - 2,07 g/L)	0,23	-	0,33	-
IgE (0 - 170 IU/ml)	1712	-	4451	4587

Do tình trạng nhiễm trùng cơ hội và xét nghiệm miễn dịch bất thường, trẻ được chẩn đoán theo dõi suy giảm miễn dịch bẩm sinh. Gia đình trẻ được giải thích làm xét nghiệm di truyền tìm đột biến gen gây bệnh. DNA của bệnh nhân được chiết tách theo quy trình chuẩn từ bạch cầu máu ngoại vi, sau đó được giải trình tự toàn bộ vùng gen mã hóa (Whole exom sequencing- WES). Các dữ liệu đột biến được truy xuất từ hệ thống Dữ liệu hệ gen lâm sàng thế giới (CLINVAR). Với các đột biến chưa được báo cáo trên Dữ liệu hệ gen thế giới, phân tích dự đoán khả năng gây bệnh dựa trên phần mềm tin sinh học (Mutation Taster và Varsome). Kết quả phân tích gen phát hiện đột biến dị hợp tử kép c.6019dup (p.Tyr2007LeufsTer12) và c.5224-2A>G trên gen DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8) ở nhiễm sắc thể 9. Đột biến dị hợp tử c.6019dup (p.Tyr2007LeufsTer12) tìm thấy ở bố và đột biến dị hợp tử c.5224-2A>G tìm thấy ở mẹ bệnh nhân bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger. Trẻ được chẩn đoán xác định hội chứng thực bào máu thứ phát/ hội chứng tăng IgE di truyền lặn (AR-HIES-autosomal recessive hyper immunoglobulin E syndrome).

Sau khi có chẩn đoán xác định, trẻ lập tức được điều trị theo phác đồ mới bao gồm liệu pháp thay thế immunoglobulin tĩnh mạch, acyclovir tĩnh mạch, kháng sinh tĩnh mạch, thuốc chống nấm, cotrimoxazol- trimethoprim đường uống dự phòng kết hợp hóa chất etoposid, dexamethasone. Trẻ hết sốt, viêm phổi cải thiện, các xét nghiệm máu ổn định và xuất viện sau 2 tháng. Trẻ tiếp tục điều trị theo phác đồ HLH trong 6 tháng, kết hợp acyclovir, các thuốc kháng sinh, chống nấm dự phòng và immunoglobulin tĩnh mạch. Tuy nhiên, trong thời gian theo dõi trẻ còn 3 đợt viêm tai giữa, viêm phổi do *Streptococcus pneumoniae*, Adenovirus, 2 lần loét miệng do HSV và nhiễm

EBV mạn tính. Trẻ được chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu nhưng chưa tìm được người hiến tủy phù hợp.

III. BÀN LUẬN

Hội chứng rối loạn miễn dịch bẩm sinh, trước đây được gọi là suy giảm miễn dịch bẩm sinh, là một nhóm các rối loạn do hơn 450 đột biến di truyền ảnh hưởng đến số lượng và/hoặc chức năng của một hay nhiều thành phần trong hệ miễn dịch, do đó trẻ dễ mắc bệnh nhiễm trùng, tự miễn, dị ứng và ung thư.⁷ Hiện nay, Hiệp hội Miễn dịch quốc tế đã xếp loại HLH vào nhóm thứ 4- "Các rối loạn điều hòa miễn dịch" trong 10 nhóm rối loạn miễn dịch bẩm sinh.⁷

HLH thứ phát có thể xuất hiện trong nhiều thể rối loạn miễn dịch bẩm sinh, đặc biệt những thể có rối loạn chức năng tế bào lympho T như suy giảm miễn dịch bẩm sinh thể kết hợp trầm trọng (SCID), hội chứng DiGeorge, hội chứng Wiskott-Aldrich, hội chứng tăng IgE... hoặc bệnh u hạt mạn tính.^{4,9} Một số bệnh nhân suy giảm miễn dịch có thể có biểu hiện lâm sàng của HLH trước khi được chẩn đoán suy giảm miễn dịch bẩm sinh. EBV và CMV là những tác nhân thường gặp nhất dẫn đến HLH thứ phát ở bệnh nhân rối loạn miễn dịch bẩm sinh.^{1,3,10} Sự chồng lấp về các triệu chứng lâm sàng giữa HLH với nhiễm trùng gây khó khăn trong việc chẩn đoán HLH ở những bệnh nhân rối loạn miễn dịch, làm tăng nguy cơ biến chứng nguy hiểm và tử vong.⁹

Hội chứng tăng IgE lặn (AR-HIES) do đột biến gen DOCK8 là một rối loạn miễn dịch bẩm sinh đặc trưng bởi viêm da cơ địa, tăng tần suất mắc bệnh dị ứng, nhiễm khuẩn ngoài da tái phát có thể dẫn tới các ổ áp xe da, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm phổi tái diễn, nang phổi xuất hiện sớm trong một năm đầu đời.^{6,7} Về xét nghiệm, các bệnh nhân này thường có số lượng bạch cầu ái toan và nồng độ kháng thể IgE huyết thanh tăng cao.⁶ Nồng độ kháng

thể IgG bình thường hoặc tăng, IgM giảm và IgA có thể tăng, giảm hoặc bình thường; kèm số lượng tế bào lympho T và B thấp.⁶ Bệnh nhân của chúng tôi có nồng độ IgE huyết thanh tăng 1712 IU/ml, số lượng bạch cầu ái toan tăng, số lượng lympho T thấp và lympho B bình thường tại thời điểm xét nghiệm đầu tiên. Ngoài tình trạng nhiễm trùng, bệnh nhân AR-HIES do đột biến gen DOCK8 còn tăng nguy cơ mắc các bệnh ác tính, tự viêm liên quan đến nhiễm virus do các rối loạn miễn dịch tế bào và dịch thể.⁴ Số lượng tế bào T của bệnh nhân DOCK8 giảm thấp, gây thiếu hụt miễn dịch tế bào và dễ nhiễm virus.^{4,6,7} Mặt khác, bệnh nhân DOCK8 có số lượng lympho B nhớ giảm làm tăng nguy cơ nhiễm virus, đồng thời tăng sinh tế bào lympho quá mức và tăng sinh tương bào có chức năng sản xuất kháng thể IgE.^{4,6,7} Các virus thường gặp ở trẻ AR-HIES bao gồm EBV, HSV, virus u nhú ở người, virus u mềm lây, Varicella zoster.⁴ Chẩn đoán xác định hội chứng tăng IgE dựa vào các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm và tìm thấy đột biến gen gây bệnh.⁶⁻⁸ Bệnh nhân của chúng tôi được xác định có đột biến dị hợp tử kép ở gen DOCK8, mỗi bố mẹ bệnh nhân mang một đột biến dị hợp tử, phù hợp với di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

HLH là một nhóm các rối loạn không đồng nhất với các triệu chứng lâm sàng là hậu quả của tăng phản ứng viêm hệ thống quá mức dẫn tới mất điều khiển cân bằng miễn dịch.^{1,2} Các biểu hiện của bệnh bao gồm: sốt kéo dài, gan lách to, giảm các dòng tế bào máu, tăng triglycerid, tăng ferritin và tìm thấy hình ảnh tế bào thực bào tế bào máu trong gan, lách, hạch, tủy xương.¹ Bệnh nhân AR-HIES dễ mắc HLH thứ phát. Điều này do gen DOCK8 mã hóa protein tham gia quá trình polymer hóa actin, quy định cấu trúc bộ khung tế bào, đảm bảo chức năng và khả năng di chuyển của một số tế bào miễn dịch, đặc biệt là tế bào lympho T

và tế bào NK.^{8,9} Đột biến đồng hợp tử của gen DOCK8 dẫn đến giảm khả năng sản xuất và lưu hành perforin và granzym B, dẫn đến sản xuất quá mức các đại thực bào hoạt hóa, biểu hiện trên lâm sàng thành hội chứng HLH gia đình hoặc HLH thứ phát.^{8,11} Mặt khác, ngay cả các đột biến dị hợp tử DOCK8 cũng tham gia vào cơ chế bệnh sinh HLH thông qua giảm khả năng tiêu diệt tế bào và tăng nồng độ cytokin viêm.^{4,6} Đột biến dị hợp tử DOCK8 có thể góp phần gây ra cơn bão cytokin thông qua làm giảm một phần chức năng của tế bào lympho gây độc CD8+ và chức năng của tế bào diệt tự nhiên.^{4,11,12} Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh các đột biến dị hợp tử gen DOCK8 liên quan đến cơ chế bệnh sinh của HLH thứ phát.¹² Bệnh nhân của chúng tôi có đột biến dị hợp tử kép trên gen DOCK8, kết hợp với nhiễm virus EBV dẫn đến xuất hiện hội chứng HLH thứ phát.

Phác đồ của Hiệp hội bệnh lý thực bào máu thế giới 2004 đề xuất điều trị ban đầu cho HLH thứ phát bao gồm dexamethason, etoposid và cyclosporin.¹⁻³ Đối với những bệnh nhân suy giảm miễn dịch bẩm sinh có HLH thứ phát, do nguy cơ ức chế miễn dịch, các bệnh nhân trên thường được chỉ định điều trị kết hợp liệu pháp thay thế immunoglobulin miễn dịch, cũng như sử dụng các thuốc chống nấm, cotrimoxazol-trimethoprim dự phòng.^{5,7} Kết hợp điều trị nhiễm trùng và ức chế miễn dịch điều hòa phản ứng viêm là biện pháp điều trị hiệu quả đối với HLH thứ phát ở những bệnh nhân có thiếu hụt miễn dịch.⁵ Bệnh nhân của chúng tôi được điều trị theo phác đồ kết hợp như trên và có hiệu quả tốt. Phương pháp điều trị duy nhất có thể chữa khỏi cho HLH cũng như hội chứng tăng IgE là ghép tế bào gốc tạo máu.^{3,13} Các bệnh nhân này cần kiểm soát tốt triệu chứng HLH và các bệnh lý nhiễm trùng trước khi tiến hành ghép tế bào gốc. Gần đây, các liệu pháp sinh học như

chất đối kháng thụ thể interleukin-1 (anakinra), kháng thể chống interleukin-6 (tocilizumab) và anti-CD52 (alemtuzumab) đã được sử dụng trong điều trị HLH, tuy nhiên kết quả chưa thống nhất giữa các nghiên cứu.¹⁴

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng thực bào máu là tình trạng bệnh lý hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng. Rối loạn miễn dịch bẩm sinh là một trong những căn nguyên có thể dẫn tới HLH thứ phát. Qua trường hợp HLH trên bệnh nhân mắc hội chứng tăng IgE do đột biến DOCK8, việc chẩn đoán sớm thể bệnh và điều trị kết hợp phác đồ HLH 2004 với liệu pháp thay thế immunoglobulin, dự phòng nhiễm trùng rất hiệu quả giúp bệnh nhân hồi phục nhanh chóng, tránh các biến chứng nguy hiểm.

V. KHUYẾN NGHỊ

Chúng tôi khuyến nghị sàng lọc các rối loạn miễn dịch bẩm sinh trong quá trình chẩn đoán HLH thứ phát, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn nhiều lần, nhiễm khuẩn cơ hội hoặc bệnh nhân không đáp ứng hoàn toàn với điều trị theo phác đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Mai Hương, Nguyễn Hoàng Nam, và cs. Kết quả điều trị hội chứng thực bào tế bào máu bằng phác đồ HLH 2004 tại bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;516(1). <https://doi.org/10.51298/vmj.v516i1.2936>.
2. Nguyễn Minh Tuấn, Cao Hồng Chiến, Mai Ngân Khánh, và cs. Đặc điểm hội chứng thực bào máu liên quan đến sốt xuất huyết Dengue ở trẻ em. *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*. 2022;3(39):2-8. <https://doi.org/10.59873/vjid.v3i39.3>.
3. Tan CJ, Ng ZQ, Bhattacharyya R, et al. Treatment and mortality of hemophagocytic

lymphohistiocytosis in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(3):e30122. doi:10.1002/pbc.30122.

4. Vagrecha A, Zhang M, Acharya S, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Gene Variants in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Biology (Basel)*. 2022;11(3):417. Published 2022 Mar 9. doi:10.3390/biology11030417.

5. Ricci S, Sarli WM, Lodi L, et al. HLH as an additional warning sign of inborn errors of immunity beyond familial-HLH in children: a systematic review. *Front Immunol*. 2024;15:1282804. doi:10.3389/fimmu.2024.1282804.

6. Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol*. 2017;181:75-82. doi:10.1016/j.clim.2017.06.003.

7. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-1507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3.

8. Su HC, Jing H, Angelus P, et al. Insights into immunity from clinical and basic science studies of DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Immunol Rev*. 2019;287(1):9-19. doi:10.1111/imr.12723.

9. Cetinkaya PG, Cagdas D, Gumruk F, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients with Primary Immunodeficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):e434-e439. doi:10.1097/MPH.0000000000001803.

10. El-Mallawany NK, Curry CV, Allen CE. Haemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus: a complex relationship with diverse origins, expression and outcomes. *Br*

J Haematol. 2022;196(1):31-44. doi:10.1111/bjh.17638.

11. Mizesko MC, Banerjee PP, Monaco-Shawver L, et al. Defective actin accumulation impairs human natural killer cell function in patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):840-848. doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1568.

12. Randy Q Cron, Mingce Zhang, Remy R Cron, et al. Characterization of *DOCK8* as a novel gene associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol.* 2020;204 (1_

Supplement):145-4. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.204.Supp.145.4>

13. Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment for Patients with *DOCK8* Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):848-855. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.035

14. Kim Han Nguyen, Quynh Anh Nguyen, Mai Hoang Tran, et al. Autosomal recessive hyper-IgE syndrome due to *DOCK8* deficiency: An adjunctive role for omalizumab. *J Cutane Immunol & Allergy.* 2022;5(6):222-226. <https://doi.org/10.1002/cia2.12273>.

Summary

HEMOPHAGOCYTTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS ASSOCIATED WITH INBORN ERROR OF IMMUNITY IN CHILDREN: A CASE REPORT

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) is a severe form of immune dysregulation often presenting as prolonged fever, cytopenia, hepatosplenomegaly, coagulopathy, and elevation of typical HLH biomarkers. If left untreated, HLH is universally fatal. Its incidence is notably higher in children with inborn error of immunity. We reported a case of a 34-months-old girl admitted due to persistent fever and hepatosplenomegaly. A complete blood count showed neutropenia, elevated serum ferritin levels, and bone marrow aspiration revealed hemophagocytosis. An Epstein-Barr virus load of 2×10^5 copies/ml was also detected. Whole exom sequencing identified a compound heterozygous c.6019dup (p.Tyr2007LeufsTer12) and c.5224-2A>G mutation in the *DOCK8* gene, which is associated with Hyper-IgE syndrome. Based on the HLH-2004 criteria, she was diagnosed with secondary HLH associated with Hyper-IgE. The child responded well to chemotherapy protocol and immunoglobulin replacement therapy. This case underscores the importance of screening for inborn error of immunity with secondary HLH to facilitate timely diagnosis and treatment.

Keywords: *DOCK8*, Epstein- Barr virus, hemophagocytic lymphohistiocytosis, inborn error of immunity, hyper IgE syndrome.