

IVIG TRONG BỆNH TAY CHÂN MIỆNG

TỔNG QUAN

Bệnh tay chân miệng (HFMD) thường lành tính, tự giới hạn ở trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ đặc trưng với sốt; loét miệng; và các sang thương, thường là mụn nước ở lòng bàn tay, bàn chân và ở miệng. Các đợt bùng phát xảy ra trên khắp thế giới và thường ở nhà trẻ, trường mẫu giáo, trường tiểu học. HFMD do enterovirus A (serotypes coxsackievirus A 2-8, 10, 12, 14, và 16 và enterovirus [EV] 71, 76, và 89-92) và, hiếm hơn là Enterovirus B (3). Trẻ nhỏ (trung bình dưới 2 tuổi) chịu ảnh hưởng, và một số bị bệnh nặng có thể dẫn đến biến chứng thần kinh, biến chứng tim phổi và tử vong.

ENTEROVIRUS

Con người là vật chủ duy nhất được biết đến của enterovirus, đây là loại virus không có vỏ bọc và do đó có khả năng chống chịu tốt với môi trường và các chất sát khuẩn như cồn 70% và nước rửa tay chứa cồn. Lây nhiễm enterovirus qua đường phân-miệng, nhưng HFMD cũng lây qua giọt bắn hô hấp; enterovirus nhân lên ở amygdal và có thể phát hiện qua dịch tiết hô hấp. Enterovirus có tính kháng acid và có thể qua dạ dày, sau đó nhân lên ở ruột và lan rộng vào hệ lưới võng nội mô.

EV71

EV71 được cho là tiến hóa từ coxsackievirus A16 vào khoảng năm 1940 (6) và phân chia thành 3 dòng: A, B và C. Dòng B và C được phân chia thành các dòng phụ B1-5 và C1-5. Mặc dù khác nhau về mặt di truyền, nhưng tất cả các dòng đại diện cho một kiểu huyết thanh EV71.

EV71 được bắt đầu phát hiện ở một đứa trẻ viêm não từ năm 1969 tại California và sau đó được phát hiện hồi cứu từ một trường hợp khác từ năm 1963 ở Hà Lan. Bùng dịch lớn với tỉ lệ tử vong cao liên quan đến viêm não do EV71 được báo cáo ở Bulgaria (1975), Hungary (1978), Sweden (1973), và Australia (1972). Một số ít bệnh nhân trong đợt bùng dịch tại Bulgaria cho thấy biểu hiện lâm sàng của HFMD, nhưng không rõ mối liên quan giữa HFMD và EV71 trong đợt bùng dịch ở Nhật Bản năm 1973 và 1978. C5, C4 và B5 là các phân dòng EV71 chiếm ưu thế trong các đợt bùng dịch những năm gần đây tại khu vực Đông Nam Á.

Bệnh lý xâm lấn thần kinh và nặng

HFMD liên quan đến EV71 khác với HFMD không do EV71, biểu hiện lâm sàng nặng nề hơn ở một số ít bệnh nhân. Dữ liệu từ các nghiên cứu trên chuột cho thấy sau khi nhân lên ở ruột và hệ võng nội mô, EV71 có thể xâm lấn vào hệ thần kinh trung ương thông qua sự lan truyền ngược chiều theo các sợi trục dây thần kinh sọ hoặc thần kinh ngoại biên.

EV71 có thể gây viêm màng não vô trùng, liệt mềm cấp tính, viêm não và các biểu hiện hiếm gặp khác. Rung giật cơ thường xuyên được tìm thấy trong các trường hợp nhiễm EV71 so với các enterovirus khác và có thể là chỉ điểm sớm của tổn thương thần kinh, đặc biệt ở thân não.

Viêm thân não gây rối loạn thần kinh thực vật và phù phổi do thần kinh là dấu hiệu đặc trưng cho giai đoạn nặng nề của phổ nhiễm EV71 ở CNS từ cuối những năm 1990. Sau 3-5 ngày tiền triệu HFMD và sốt cao, diễn tiến suy tim phổi cấp tính và nhanh chóng ở trẻ, bắt đầu với triệu chứng của shock và phù phổi hoặc xuất huyết. Các nghiên cứu tử thi ở bệnh nhân nhiễm EV71 cho thấy virus hạn chế ở các tế bào thần kinh phần trung tâm và viêm ở tủy sống, hành não, cầu não, đồi thị, dưới đồi và nhân răng. Cơ chế chính xác gây rối loạn thần kinh thực vật và phù phổi trong viêm não EV71 chưa rõ ràng, nhưng cơ chế thần kinh thứ phát do tổn thương thân não, đặc biệt là nhân phế vị, dường như rất quan trọng.

IVIG

IVIG bình thường hoặc đa dòng được sử dụng với 3 mục đích trong ngăn ngừa và điều trị bệnh lý nhiễm trùng:

- Điều trị bổ sung ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch thể không có gamaglobulin máu, suy giảm miễn dịch kết hợp nghiêm trọng.
- Miễn dịch thụ động sau tiếp xúc với sởi hoặc viêm gan A hoặc B
- Loại thuốc chữa bách bệnh trong điều trị nhiễm trùng tác nhân không có thuốc hoặc không đáp ứng thuốc. Ngoại trừ bệnh Kawasaki, được cho là một bệnh nhiễm trùng; hội chứng GBS, là biến chứng sau nhiễm trùng; và một số hội chứng nhiễm trùng liên quan đến toxin, ít bằng chứng cho thấy lợi ích điều trị IVIG trong các bệnh lý nhiễm trùng. Điều trị này chủ yếu được dùng khi không có các điều trị thay thế.

Việc dùng IVIG trong HFMD bắt đầu từ các đợt bùng dịch lớn khi trẻ nhỏ chết dần và không có thuốc điều trị. Bằng chứng lịch sử về lợi ích của IVIG trong bệnh lý do enterovirus đến từ việc sử dụng nó cho trẻ không có gamaglobulin máu và trẻ có viêm màng não mạn tính do enterovirus. Trong những trường hợp này, thuốc được dùng như liệu pháp điều trị bổ sung và đàn áp sự nhân lên của virus bằng cách trung hòa kháng thể enterovirus.

Dữ liệu phòng thí nghiệm cho thấy bệnh nhân HFMD giảm chemokine và cytokine, nhưng tác động điều hòa miễn dịch của IVIG còn hạn chế. IVIG có thể có tác động kháng virus trực tiếp thông qua tác động trung hòa kháng thể enterovirus. Tuy nhiên nhiều bệnh nhân đã sản xuất kháng thể IgM từ giai đoạn đầu của bệnh, và việc trung hòa kháng thể không được kỳ vọng giúp giảm tiến triển bệnh nặng.

Lời khuyên tổng liều IVIG trong hầu hết chỉ định là 2g/kg. Đối với HFMD, IVIG thường dùng 2 liều 1g/kg (tổng liều 2g/kg). Liều đầu tiên được cho trong 8-12 giờ; liều thứ hai được cho 24 giờ sau liều đầu. Một số bác sĩ cho liều cao hơn, như 3 hoặc 4 liều 1g/kg; một số báo cáo sử dụng liều thấp hơn, như 0.5 hoặc 1 g/kg không cho thấy hiệu quả.

Cơ chế:

Bệnh tay chân miệng là bệnh lý nhiễm trùng cấp tính do enterovirus. Gần đây, dịch tay chân miệng bùng phát do EV71 được báo cáo ở Trung Quốc, mang lại mối đe dọa lớn cho sức khỏe trẻ em. Không có điều trị kháng virus đặc hiệu trong tay chân miệng nặng, và quản lý bệnh nhân chủ yếu là điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Intravenous immunoglobulin (IVIG)

chứa kháng thể trung hòa chống lại enterovirus, bao gồm EV71. Điều trị IVIG nên được chỉ định thận trọng đối với tay chân miệng nặng vì vai trò miễn dịch thụ động chống lại EV71 và điều hòa miễn dịch.

WORKSHOP VỀ SỬ DỤNG IVIG TRONG TAY-CHÂN-MIỆNG Ở ĐÔNG NAM Á

Theo WHO: Lưu đồ điều trị theo WHO 2011 mô tả 4 mức độ: HFMD không biến chứng, HFMD có biến chứng thần kinh trung ương, HFMD có rối loạn thần kinh thực vật và HFMD có suy tim phổi. Dựa vào kinh nghiệm truyền IVIG có thể ngăn chặn tiến triển nếu truyền sớm đối với rối loạn thần kinh thực vật và phù phổi. IVIG được khuyến cáo trên những bệnh nhân viêm não và liệt cứng, có thể xem xét trong viêm thân não. IVIG cũng được khuyến cáo khi có rối loạn thần kinh thực vật và có thể xem xét khi có suy tim phổi và khi chưa dùng IVIG. IVIG không được chỉ định ở những bệnh nhân viêm màng não vô trùng vì bệnh này thường có kết cục tốt.

Thái lan: Theo guidelines của WHO.

Cambodia: Hướng dẫn không chính thức ở Cambodia dựa theo hệ thống thang điểm của Đài Loan. IVIG được khuyến cáo từ giai đoạn II (viêm màng não vô trùng/viêm não/viêm não tủy/hội chứng giống bại liệt). Tuy nhiên, IVIG hiện tại không có sẵn để dùng tại Cambodia.

Đài Loan: Hướng dẫn CDC 2011 tại Đài Loan mô tả 5 giai đoạn bệnh (Pha 1: phát ban; Pha 2: ảnh hưởng đến hệ thần kinh, Pha 3: tiền suy tim phổi; Pha 4: suy tim phổi; Pha 5: phục hồi). IVIG không được khuyến cáo ở pha 2 thông thường, nhưng được dùng ở những trường hợp viêm não hoặc sốt cao và có biểu hiện của tiền sốc. Đối với pha 3, IVIG có thể được xem xét ở những bệnh nhân lơ mơ và rung giật cơ, hoặc liệt cấp tính, tần số thở > 30-40 lần/phút khi nghỉ, tần số tim > 140-150 và biểu hiện giảm tưới máu ngoại biên như vã mồ hôi, chi lạnh hoặc thay đổi màu sắc da.

Malaysia: Ở Malaysia chưa có guidelines. Bệnh viện Sibul ở Sarawak sử dụng phác đồ với các giai đoạn tương tự như ở Đài Loan, với viêm não tủy là pha 2 và rối loạn chức năng thần kinh thực vật và tim phổi là pha 3. IVIG được dùng trong pha 2 và pha 3 nhưng chỉ sau khi chọc dịch não tủy và hội chẩn với bác sĩ nhi khoa, và được cho là ít có hiệu quả trong giai đoạn 3. Sau 2011 guidelines của WHO được thông qua.

Trung Quốc: Tài liệu đồng thuận CDC 2011 mô tả các chỉ định dùng IVIG như sau: triệu chứng bệnh tay-chân-miệng hoặc herpangia, hoặc triệu chứng không điển hình nhưng có tiền sử tiếp xúc phù hợp, và một trong các dấu hiệu sau:

- Rung giật cơ VÀ tim nhanh (HR > 150)
- Liệt cấp tính
- Viêm não cấp có tổn thương thân não: thất điều, liệt đối bên, hoặc dấu thần kinh khu trú
- Rối loạn thần kinh thực vật
- Suy hô hấp, phù phổi cấp, xuất huyết phổi, ARDS
- Suy tim

- Hội chứng nhiễm trùng

IVIg không được khuyến cáo cho trẻ > 5 tuổi, trẻ suy đa cơ quan và trẻ chỉ có viêm màng não mà không có viêm não hay liệt, hoặc bệnh nhân viêm não không do enterovirus.

Việt Nam: Việt Nam sử dụng hệ thống phân độ biến chứng, dựa theo hệ thống phân độ của Đài Loan nhưng có thay đổi dựa sau giai đoạn bùng dịch 2011-2012. Độ 2 (tổn thương hệ thần kinh trung ương) được chia thành 2a ở những đứa trẻ có rung giật cơ (bác sĩ không nhìn thấy), sốt kéo dài hoặc sốt cao hoặc nôn ói. Độ 2b được chia thành 2 nhóm. Nhóm 1 bác sĩ nhìn thấy giật mình, tiền sử giật mình thường xuyên, lơ mơ hoặc tim nhanh > 130 (không sốt và nghỉ ngơi). Nhóm 2 có thất điều, nystagmus, yếu chi (< 4/5), liệt thần kinh sọ, sốt > 39°C (không đáp ứng với thuốc hạ sốt) hoặc tim nhanh > 150 (không sốt và khi nghỉ). Độ 3 liên quan đến rối loạn thần kinh thực vật và độ 4 là suy tim phổi. Bệnh nhân từ độ 2a được điều trị Phenobarbital để đàn áp rung cơ (myoclonus). IVIG được chỉ định từ độ 2b nhóm 2 và độ 3, đối với 2b nhóm 1 nếu triệu chứng không cải thiện sau 6-12 giờ dùng phenobarbital, và đối với độ 4 chỉ dùng sau khi thoát shock (khi huyết áp trung bình \geq 50).

NT HN

References

- [1] Chea S, Cheng YB, Chokephaibulkit K, Chotpitayasunondh T, Rogier van Doorn H, Hafy Z, Kawichai S, Liu CC, Nam NT, Ooi MH, Wolbers M, Zeng M. Workshop on use of intravenous immunoglobulin in hand, foot and mouth disease in Southeast Asia. *Emerg Infect Dis.* 2015 Jan;21(1):e140992. doi: 10.3201/eid2101.140992. PMID: 25531166; PMCID: PMC4285270.
- [2] Cao R, Han J, Qin E, Qin C. [Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy for severe hand-foot-mouth disease: a review]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2011 May;27(5):712-6. Chinese. PMID: 21845837.
- [3] Workshop on Use of Intravenous Immunoglobulin in Hand, Foot and Mouth Disease in Southeast Asia.

NT HN