

# ĐIỀU TRỊ NHIỄM CYTOMEGALOVIRUS

## ĐIỀU TRỊ CMV BẨM SINH

Ganciclovir TM và dạng prodrug của nó – valganciclovir là first-line trong điều trị kháng virus trong nhiễm CMV. Các thuốc này được đánh giá qua các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đa trung tâm ở trẻ sơ sinh nhiễm CMV bẩm sinh có triệu chứng và cho thấy lợi ích khi điều trị trong vòng 1 tháng đầu đời. Các thuốc kháng virus foscarnet và cidofovir dành cho những trường hợp nhiễm CMV kháng trị, kháng ganciclovir, độc tính với ganciclovir và đồng nhiễm adenovirus.

**Ai cần điều trị** - Quyết định điều trị trẻ bị nhiễm với thuốc kháng virus dựa vào có triệu chứng hoặc không triệu chứng và tình trạng miễn dịch của trẻ:

- **Nhiễm trùng có triệu chứng** – Chúng tôi khuyến cáo điều trị thuốc kháng virus ở những trẻ nhiễm CMV bẩm sinh có triệu chứng (ie, trẻ có virologically xác nhận nhiễm CMV bẩm sinh và có biểu hiện triệu chứng ít nhất một cơ quan đích, bao gồm thể tổn thương thần kinh đơn độc [ie, neurophenotype]).
- **Suy giảm miễn dịch nguyên phát** – Điều trị kháng virus trên những trẻ suy giảm miễn dịch nguyên phát, bất kể mức độ triệu chứng.
- **Nhiễm trùng không triệu chứng kèm theo mất thính lực** – Đối với trẻ mất thính lực đơn độc, ý kiến các chuyên gia khác nhau về việc liệu là điều trị kháng virus có mang lại lợi ích nhiều hơn nguy cơ.

**Thời gian** – Điều trị kháng virus bắt đầu càng sớm càng tốt khi xác nhận nhiễm virus. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy hiệu quả điều trị thuốc kháng virus trong nhiễm CMV bẩm sinh khi bắt đầu điều trị trong vòng 30 ngày đầu.

**Đánh giá trước điều trị** - Trước khi bắt đầu điều trị thuốc kháng virus, đưa trẻ sơ sinh nhiễm virus nên được đánh giá các vấn đề sau:

- Thăm khám kĩ
- Công thức máu, bao gồm công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu để biết giá trị nền.
- Men gan, bilirubin toàn phần và trực tiếp để có giá trị nền.
- BUN và creatinine (chỉnh liều thuốc kháng virus)
- Hình ảnh học não bộ (siêu âm thóp, CT đầu hoặc MRI) để đánh giá mức độ tổn thương CNS. Siêu âm được lựa chọn ở hầu hết các trẻ.
- Test thính lực
- Khám mắt
- Tải lượng virus CMV (PCR) để có giá trị nền lượng virus trong máu.

**Phác đồ thuốc kháng virus** – Lựa chọn thuốc kháng virus ban đầu (ganciclovir TM so với valganciclovir đường uống) dựa vào mức độ nặng của bệnh.

**Bệnh lý đe dọa tính mạng** – Chúng tôi khuyến cáo điều trị ganciclovir TM trong điều trị CMV bẩm sinh ở trẻ sơ sinh có bất kỳ biểu hiện nào sau đây:

- Hội chứng nhiễm virus máu
- HLH do virus
- Viêm phổi
- Viêm cơ tim
- Viêm gan nặng
- Viêm ruột
- Giảm tiểu cầu dai dẳng và nặng
- Viêm võng mạc sight-threatening
- Bệnh lý thần kinh nặng
- Bệnh lý miễn dịch nguyên phát (eg, SCID) bất kể biểu hiện triệu chứng

Chúng tôi cũng dùng ganciclovir TM trên những bệnh nhân có vấn đề đường tiêu hóa, có thể gián đoạn hấp thu các thuốc ở đường ruột.

Liều ganciclovir là 6 mg/kg/liều TM mỗi 12 giờ. Liều phải được điều chỉnh ở trẻ sơ sinh suy thận. Liều nên tăng khi trẻ tăng cân để duy trì 6 mg/kg/liều. Đủ liều thuốc kháng virus để đảm bảo tránh đề kháng.

Ganciclovir nên được dùng qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm khi có thể. Nếu điều trị ganciclovir < 2 tuần, có thể dùng đường truyền ngoại vi và theo dõi cẩn thận khi truyền ganciclovir.

Đưa trẻ có thể chuyển sang valganciclovir đường uống khi lâm sàng ổn định và có thể uống thuốc, thường sau 2 đến 6 tuần. Chúng tôi không khuyến cáo thường quy việc dùng ganciclovir quá 6 tuần, do nguy cơ gây độc tính khi điều trị kéo dài. Sau khi chuyển sang đường uống, điều trị nên được tiếp tục cho đủ thời gian 6 tháng trong hầu hết các trường hợp.

Chúng tôi khuyến cáo theo dõi tải lượng virus CMV ở những trẻ có triệu chứng nặng và điều trị thuốc kháng virus kéo dài nếu nhiễm virus máu hoặc có tổn thương cơ quan đích không khỏi sau 6 tháng. Nếu nhiễm virus máu dai dẳng, và đặc biệt nếu tải lượng virus không giảm hoặc tăng đáng kể dù đã điều trị thuốc kháng virus đủ liều, nên nghi ngờ tình trạng kháng thuốc.

**Bệnh lý không đe dọa tính mạng** – Bệnh lý không đe dọa tính mạng khi thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau:

- Well appearing hoặc có triệu chứng nhẹ
- Tình trạng hô hấp ổn định (thở khí trời hoặc cung cấp oxy lưu lượng thấp)
- Bú được
- Tăng cân đều

Đứa trẻ với tình trạng không đe dọa tính mạng được điều trị với valganciclovir đường uống và theo dõi sát đáp ứng lâm sàng.

Liều khuyến cáo valganciclovir là 16 mg/kg/liều đường uống mỗi 12 giờ. Liều điều chỉnh theo tình trạng suy thận. Tăng liều khi đứa trẻ tăng cân để đảm bảo duy trì đủ liều 16 mg/kg/liều. Chúng tôi khuyến cáo điều trị valganciclovir 6 tháng trong hầu hết các trường hợp nhiễm virus không đe dọa tính mạng.

### Theo dõi

**Tác dụng phụ** - Chúng tôi làm xét nghiệm máu hàng tuần ở những trẻ điều trị thuốc kháng virus để theo dõi các dấu hiệu ngộ độc:

- Công thức máu (công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) – Theo dõi hàng tuần trong 6 tuần đầu, nếu ổn định chuyển sang theo dõi mỗi 2-4 tuần trong suốt thời gian điều trị.
- Chức năng gan (AST, ALT, bilirubin toàn phần và trực tiếp), giai đoạn đầu theo dõi hàng tuần, và nếu ổn định chuyển sang theo dõi hàng tháng.
- Chức năng thận (BUN và creatinine), theo dõi hàng tuần trong giai đoạn đầu và khi ổn định chuyển sang theo dõi mỗi 3 tháng.

Tác dụng phụ liên quan đến điều trị thuốc kháng virus bao gồm:

- Giảm bạch cầu hạt – Giảm bạch cầu hạt xuất hiện với tỉ lệ 25-60% trẻ được điều trị ganciclovir TM và 15-20% trẻ được điều trị với valganciclovir đường uống. Nó hiếm khi nặng và thường tự khỏi khi dừng thuốc 1-7 ngày. Ngưng điều trị có thể cần thiết nếu giảm bạch cầu hạt tái diễn.

Tiếp cận của chúng tôi trong những trường hợp giảm bạch cầu hạt như sau:

- Nếu ANC giảm dưới 500/microL chúng tôi xét nghiệm máu lại vào ngày hôm sau. Nếu ANC vẫn dưới 500/microL trong 2 ngày liên tiếp, chúng tôi ngưng thuốc kháng virus và tìm nguyên nhân khác gây giảm bạch cầu hạt (eg, nhiễm virus đồng mắc hoặc các thuốc khác).
- Sau khi ngừng điều trị thuốc, ANC theo dõi 2-3 lần/tuần, và khi nó phục hồi và > 1000/microL, điều trị kháng virus có thể reinstated liều trước đó.
- Nếu ANC không phục hồi nhanh chóng sau ngưng điều trị, điều trị thuốc kháng virus thay thế như foscarnet hoặc cidofovir có thể được dùng, đặc biệt nếu đứa trẻ có triệu chứng nhiễm CMV nặng, đe dọa tính mạng.

- Giảm tiểu cầu – Giảm tiểu cầu (TC < 50 000/micoL) được tìm thấy với tỉ lệ 6% trẻ đang điều trị ganciclovir. Tuy nhiên, trẻ nhiễm CMV bẩm sinh thường có tiểu cầu thấp lúc sinh và vai trò gây giảm tiểu cầu của ganciclovir là không rõ ràng.
- Độc tính lên gan – Độc tính lên gan được tìm thấy ở trẻ điều trị ganciclovir, đặc biệt với liều cao hơn 6 mg/kg. Tăng men gan nhẹ (< 100) là thường gặp, đặc biệt là ở trẻ được điều trị valganciclovir. Những trường hợp tăng men gan nhẹ nhìn chung không đáng lo ngại.  
Ganciclovir và valganciclovir nên được ngừng nếu men gan tăng trên 250 mà không tìm được nguyên nhân nào khác (eg, nhiễm virus đồng mắc hoặc các thuốc khác). Men gan nên được theo dõi hàng tuần và khi nó giảm, điều trị thuốc kháng virus có thể bắt đầu lại. Nếu men gan tăng lần nữa, ganciclovir nên ngừng và đưa trẻ nhiễm CMV nhẹ có thể được theo dõi sát mà không cần thuốc kháng virus. Ở đứa trẻ nhiễm CMV nặng cần điều trị thuốc kháng virus thay thế khác.
- Độc tính lên thận – Tăng creatinine huyết thanh được báo cáo < 1% trẻ điều trị thuốc kháng virus. Liều ganciclovir và valganciclovir nên được điều chỉnh trong suy thận.

**Đáp ứng điều trị** - Đáp ứng điều trị có thể được đánh giá dựa vào theo dõi triệu chứng lâm sàng và tải lượng virus.

Triệu chứng lâm sàng:

- Khám lâm sàng, bao gồm các thông số tăng trưởng và vòng đầu
- Khám thần kinh
- Đánh giá thính lực mỗi 3-6 tháng
- Khám mắt mỗi 3-6 tháng

Tải lượng virus: PCR DNA CMV trong máu toàn phần hoặc huyết tương:

- Tình trạng đe dọa tính mạng – Chúng tôi theo dõi tải lượng virus CMV hàng tuần ở những trẻ có bằng chứng tổn thương cơ quan đích đe dọa tính mạng và ở những trẻ suy giảm miễn dịch nguyên phát. Khi ổn định, tải lượng virus có thể được theo dõi mỗi 2-4 tuần.
- Tình trạng không đe dọa tính mạng – Chúng tôi theo dõi tải lượng virus khi bắt đầu điều trị, lúc 3 tháng tuổi, và 6 tháng tuổi ở những trẻ điều trị valganciclovir đường uống ngoại trú.

Tải lượng virus CMV thường giảm sau 2-4 tuần điều trị. Trong hầu hết các trường hợp, mục tiêu điều trị là đưa tải lượng về mức không xác định hoặc gần mức không xác định trước khi ngừng điều trị.

**Điều trị thất bại** – Bằng chứng điều trị thất bại bao gồm một trong các yếu tố sau:

- Tổn thương cơ quan đích diễn tiến mặc dù điều trị đủ
- Tăng tải lượng CMV sau 2 tuần điều trị
- Tăng tải lượng virus đáng kể sau giai đoạn giảm ban đầu

Ở trẻ nhũ nhi nguy cơ cao nhất trong điều trị thất bại là suy giảm miễn dịch nguyên phát (đặc biệt là rối loạn chức năng hoặc thiếu tế bào T và natural killer cells) và những trẻ điều trị thuốc ức chế miễn dịch như glucocorticoids và hóa trị. Trong một số trường hợp, CMV kháng trị có thể là chỉ điểm đầu tiên của tình trạng suy giảm miễn dịch và có thể cần xem xét kiểm tra bệnh lý suy giảm miễn dịch.

## **ĐIỀU TRỊ CMV Ở TRẺ EM**

---

**Trẻ không bị suy giảm miễn dịch** – Điều trị thuốc kháng virus thường không được chỉ định ở trẻ miễn dịch tốt. Ở những bệnh nhân này, bệnh nhìn chung tự giới hạn, và phục hồi hoàn toàn sau vài ngày đến vài tuần.

**Trẻ bị suy giảm miễn dịch** – Được chia thành pha tấn công và pha duy trì (dự phòng thứ phát):

- Pha tấn công – Pha tấn công dùng ganciclovir 5 mg/kg/liều TM mỗi 12 giờ trong 2-3 tuần, dựa vào đáp ứng điều trị trên lâm sàng và tải lượng virus.
  - Điều trị duy trì – Ganciclovir TM 5 mg/kg cách ngày hoặc 5 ngày/tuần (bỏ qua cuối tuần). Valganciclovir liều 15 mg/kg/liều mỗi 12 giờ có thể được dùng trong điều trị duy trì ở những bệnh nhân có thể uống thuốc và hấp thu được thuốc đường uống.
- Type equation here.