

CẬP NHẬT SỐT KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN (FUO) Ở TRẺ EM: TẬP TRUNG VÀO NGUYÊN NHÂN VÀ TIẾP CẬN LÂM SÀNG

Lượt dịch: NT HN

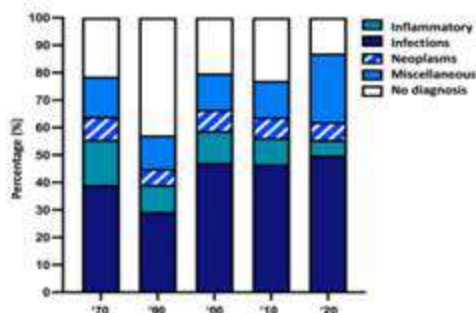
Tổng quan: Sốt không rõ nguyên nhân (FUO) có thể do 4 nhóm chính. Nguyên nhân thường gặp nhất gây FUO ở trẻ em là nhiễm trùng, sau đó là bệnh lý viêm và bệnh lý ác tính; và phần còn lại là chưa rõ chẩn đoán. Mặc dù sự thật là có nhiều phương pháp chẩn đoán và tiếp cận, nhưng chưa thật sự có giá trị trong quần thể trẻ em.

Sốt chưa rõ nguyên nhân (FUO) là tình trạng thường gặp ở cả người lớn và trẻ em khắp mọi nơi trên thế giới. Tuy nhiên, nó vẫn còn là một thách thức kể cả với các bác sĩ nhi khoa có nhiều kinh nghiệm nhất vì nó cần kĩ năng khai thác bệnh sử và thăm khám, cũng như lựa chọn cách tiếp cận phù hợp nhất. Ngoài ra, FUO ảnh hưởng đến hệ thống y tế và chi trả trách nhiệm 3% tỉ lệ nhập viện.

Bình thường, các bệnh lý gây sốt tự khỏi trước khi tìm ra nguyên nhân, nhưng đôi khi có thể gặp sốt kéo dài mà không rõ chẩn đoán. Như đã biết, sốt có nhiều dạng: sốt liên tục, nếu nhiệt độ duy trì ở mức cao cả ngày với dao động dưới 1 độ; remittent fever, nếu nhiệt độ biến động 2-3 độ, không giảm <37 °C; sốt từng cơn, nếu sốt xen kẽ với những khoảng thời gian không sốt trong cùng một ngày; sốt chu kỳ, nếu các cơn sốt kéo dài vài ngày, bị gián đoạn với vài ngày hoặc vài tuần không sốt. Khi tiếp cận trẻ FUO, bước đầu tiên là nhân viên y tế kiểm chứng tình trạng sốt.

NGUYÊN NHÂN

Bốn nhóm nguyên nhân chính nên được xem xét trong FUO: nhiễm trùng – nguyên nhân thường gặp nhất; bệnh lý viêm; bệnh lý ác tính; và miscellaneous. Các nghiên cứu đầu tiên về FUO ở trẻ em tại Hoa Kỳ cho thấy, trong 90% các trường hợp tìm được nguyên nhân: nhiễm trùng chiếm 50%, bệnh lý viêm chiếm 10-20%, và ung thư chiếm 10%. Các nghiên cứu sau đó cho kết quả khác: từ 20% đến 44% nhóm căn nguyên nhiễm trùng, 0% đến 7% nhóm bệnh lý viêm, từ 2% đến 3% nhóm bệnh lý ung thư, và lên đến 67% nhóm không rõ chẩn đoán.



Các tài liệu gần đây cho thấy ở các nước đang phát triển, nguyên nhân gây FUO vẫn chủ yếu là nhiễm trùng do một số yếu tố: sự gia tăng tỉ lệ mắc một số bệnh nhiễm trùng nhất định gây FUO, như HIV, lao, và sốt rét; giảm các chương trình y học dự phòng trong cộng đồng, giảm khả năng tiếp cận cơ sở chăm sóc sức khỏe và giảm khả năng làm xét nghiệm chẩn đoán. Ngoài ra, thiếu kiên thức và khả năng chẩn đoán về một số nguyên nhân mới phát hiện gần đây, chẳng hạn như HLH.

Nhiễm trùng

Trong tất cả các case series, nhiễm trùng chiếm tỉ lệ cao nhất trong trường hợp được chẩn đoán, từ 19% đến 69%, bao gồm nhiễm khuẩn, virus, vi nấm, và ký sinh trùng. Nhiều ổ nhiễm trùng khu trú, bao gồm viêm xoang, viêm xương chũm, viêm phổi, áp xe, viêm đài bể thận, viêm xương tủy xương, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng (IE), và viêm màng ngoài tim biểu hiện ban đầu với sốt kéo dài nhưng ít/không có biểu hiện tại chỗ. Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng (IE) là một ví dụ: nó có nhiều bệnh cảnh tại phòng khám không cho phép chẩn đoán ngay lập tức; có thể không nhận ra âm thổi nhẹ ở tim và hiếm khi gặp các dấu hiệu gợi ý khác của tắc mạch do nhiễm trùng chẳng hạn như Osler, xuất huyết võng mạc, củng mạc, dưới móng tay hoặc lòng bàn tay. Nhiễm trùng xương khớp thường có các triệu chứng riêng biệt, đôi khi có thể chỉ có sốt, đặc biệt ở trẻ nhỏ bị viêm xương tủy xương.

Áp xe trong ổ bụng cũng có thể gây FUO giai đoạn đầu mà không có biểu hiện ở bụng, đặc biệt nếu bệnh nhân có tiền sử bệnh lý ở bụng hoặc phẫu thuật ổ bụng. Áp xe gan mừng mù thường gặp ở trẻ suy giảm miễn dịch nhưng cũng có thể gặp ở trẻ có miễn dịch bình thường; bệnh nhân thường có gan to và ấn đau ¼ bụng trên bên phải, nhưng thỉnh thoảng trẻ chỉ có sốt. Viêm gan u hạt (granulomatous hepatitis), do nhiều căn nguyên vi sinh khác nhau bao gồm Bartonella – nguyên nhân hiếm gặp gây FUO ở trẻ em. Nhiễm trùng hô hấp trên (viêm tai mạn tính/tái phát, viêm họng mạn tính/tái phát, viêm amidan, và áp xe quanh khẩu cái), viêm xương chũm và viêm xoang thường biểu hiện FUO ở trẻ em có ít hoặc bị bỏ qua các triệu chứng tại chỗ (ho và viêm mũi). Nhiễm trùng tiểu là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất gây FUO ở trẻ em. Hơn thế nữa, do số lượng trẻ mang các thiết bị xâm lấn, nên cũng đáng đề cập đến nhiễm trùng liên quan đến catheter nội mạch trong nhóm nguyên nhân gây ra FUO.

Salmonella sp. có thể lây truyền qua tiếp xúc với phân động vật – gây viêm dạ dày ruột (nhiễm khuẩn salmonella nhẹ) và sốt thương hàn (salmonella typhi và *S. paratyphi*). Bệnh lao (TB) là một nguyên nhân khác gây FUO ở trẻ em, thường gặp với các biểu hiện ngoài phổi (lao lan tỏa hoặc gan, phúc mạc, màng ngoài tim, và hệ niệu sinh dục). Vi khuẩn mycobacteria không phải lao cũng có thể gây nhiễm trùng lan tỏa, thường gặp nhất ở trẻ nhiễm HIV hoặc các bệnh suy giảm miễn dịch tế bào T.

Nhiễm virus thường là nguyên nhân gây FUO. Nhiễm CMV thường không có triệu chứng, có thể gây sốt kéo dài ở một số trẻ có miễn dịch bình thường. Bệnh bạch cầu đơn nhân thường gây ra sốt và suy nhược ở trẻ khỏe mạnh; có thể không có đau thắt ngực, hạch to, gan to, phù mi mắt. Nhiễm adenovirus gây viêm họng có sốt, với sự gia tăng các chỉ

Sốt viêm giống như nhiễm khuẩn HIV cũng có thể là nguyên nhân gây sốt, đặc biệt là đôi với các bệnh nhiễm trùng cơ hội ở trẻ nhiễm bệnh. Gần đây, enterovirus cũng được mô tả là căn nguyên gây FUO ở trẻ em.

Bệnh lý viêm

Trong số các bệnh lý viêm, rheumatological diseases đóng vai trò quan trọng với tỉ lệ từ 2% đến 4.9% đến 37.2%. Chúng bao gồm viêm khớp tự phát thanh thiếu niên (JIA), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), viêm mạch như KD, panarteritis nodosa (PAN), hội chứng Behçet's, u hạt Wegener's, và hội chứng kháng phospholipid. Ở trẻ dưới 16 tuổi, sốt cao kéo dài có thể gợi ý systemic JIA, đặc biệt nếu liên quan đến các triệu chứng cơ xương, phát ban (fleeting salmon rash), hạch to, gan lách to, và viêm màng phổi – màng ngoài tim. Chẩn đoán systemic JIA chiếm tỉ lệ 15-20% trong tất cả các dạng JIA. Phân loại JIA mới đưa sJIA tương đương với bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành, và do đó, biểu hiện viêm khớp không còn là bắt buộc nữa. Ngoài sốt, sự hiện diện của phát ban cổ điển (classic rash) cùng với sự hiện diện của ít nhất 2 tiêu chuẩn secondary là đủ để chẩn đoán.

SLE có thể bắt đầu trước 16 tuổi với biểu hiện tổn thương cơ quan nặng, thay đổi tùy theo sắc tộc và giới tính, với tỉ lệ mắc cao hơn ở nhóm dân số ngoài Châu Âu và giới nữ: sốt, mặc dù không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán, được ghi nhận ở gần một nửa số bệnh nhi. Sốt cao (> 38.5oC) ít nhất 5 ngày, kèm theo ít nhất 4 trong 5 tiêu chuẩn lâm sàng (viêm kết mạc không xuất tiết, ban đa hình thái, viêm môi, bất thường chi, và hạch cổ to một bên) gợi ý KD, viêm mạch kích thích trung bình/nhỏ thường ảnh hưởng đến trẻ dưới 5 tuổi. Căn nhân mạnh rằng dạng KD không điển hình – trong đó sốt chỉ kèm theo một số dấu hiệu trên ở trẻ dưới 1 tuổi, nguy cơ cao hơn có bất thường mạch vành. PAN là một dạng viêm mạch khác ảnh hưởng đến động mạch kích thích trung bình, hiếm gặp ở trẻ em, được chẩn đoán bằng mô bệnh học hoặc hình ảnh động mạch điển hình với nhiều vị trí phình mạch, thường khởi đầu với sốt kéo dài.

Bệnh u hạt Wegener là một bệnh lý viêm mạch phức tạp hơn, thường có đặc điểm liên quan đến đường hô hấp trên, phổi, và thận, nhưng biểu hiện FUO ở 22% các trường hợp. Trong số các bệnh lý viêm, IBD đóng vai trò quan trọng; đặc biệt là bệnh Crohn nên được xem xét nếu trẻ có loét miệng hoặc vùng hầu họng, sụt cân và tiêu chảy.

Bệnh lý ác tính

Một nhóm bệnh lý quan trọng biểu hiện FUO là neoplasms; trong một số case series, chúng chiếm một tỉ lệ dao động từ 2.5% đến 4.5%. Trong số này, bệnh lý tăng sinh dòng lympho thường gặp nhất; tuy nhiên, một số khối u đặc như u nguyên bào thần kinh, u Wilm, và các sarcoma mô mềm cũng có thể biểu hiện sốt kéo dài trước khi có triệu chứng.

Các dạng giống neoplastic khác trong một số trường hợp được gọi là "miscellaneous", bao gồm histiocytosis X, HLH, hội chứng hoạt hóa đại thực bào (HLH) và bệnh Castleman. HLH là một hội chứng đáp ứng viêm không ác tính nhưng gây đe dọa tính mạng, trong đó sự tăng sinh không kiểm soát các tế bào lymphocytes và histiocytes gây

hức bào máu và rối loạn điều hòa miễn dịch cùng với sự tăng tiết các cytokine viêm. Nó có thể do di truyền hoặc thứ phát sau nhiễm trùng, bệnh lý miễn dịch, ác tính hoặc do thuốc. Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) là một tình trạng nặng cũng có rối loạn đáp ứng miễn dịch thứ phát do bệnh lý rheumatological có thể biểu hiện sốt kéo dài, lách to, và giảm ba dòng.

Miscellaneous

Trong nhóm này, các tình trạng khác nhau như sốt do thuốc, bệnh tự viêm, cường giáp, đái tháo nhạt, suy giảm miễn dịch, bệnh Kikuchi-Fujimoto... Sốt do thuốc – một tình trạng phổ biến thường không được chẩn đoán, là tình trạng sốt trùng với việc sử dụng thuốc và hết sốt khi ngưng thuốc. Người ta thường nghi ngờ nhóm này khi không xác định được nguyên nhân nào gây sốt khác, đôi khi sau điều trị kháng sinh. Ở những bệnh nhân nhạy cảm dùng thuốc lần đầu, thời điểm sốt có thể thay đổi và khác nhau giữa các nhóm thuốc, nhưng hầu hết thường xuất hiện sau 7-10 ngày kể từ khi bắt đầu dùng thuốc và hết khi ngừng thuốc. Phát hiện sớm có thể làm giảm các can thiệp chẩn đoán – điều trị có khả năng gây hại.

Nhiều loại thuốc, hầu hết đều được dùng ở trẻ em, có liên quan đến FUO với các cơ chế sinh lý bệnh khác nhau; cần đặc biệt chú ý đến vai trò của các thuốc kháng sinh và thuốc kháng virus. Bên cạnh đó, nên xem xét thêm một số nhóm thuốc có thể gây FUO như thuốc điều trị động kinh (barbiturat, carbamazepine và phenytoin), thuốc kháng viêm (ibuprofen, salicylat và sulfasalazine), thuốc chống đông (heparin), lợi tiểu (furosemide và hydrochlorothiazide), thuốc ức chế thần kinh cơ (rocuronium và mivacurium), thuốc ức chế miễn dịch (azathioprine, everolimus, mofetil mycophenolate và sirolimus), và các thuốc điều trị ung thư (6-mercaptopurine, bleomycin, cisplatin, daunorubicin, và vincristine).

Bệnh tự viêm – nhóm tương đối hiếm gặp ở trẻ em đã được biết đến trong khoảng 20 năm. Gần đây, chúng được định nghĩa là các rối loạn lâm sàng đặc trưng với sự gia tăng bất thường tình trạng viêm, trung gian qua các tế bào và phân tử của nhóm miễn dịch bẩm sinh. Nguyên bản là Sốt địa trung hải có tính chất gia đình (FMF), tuy nhiên ngày càng có nhiều tình trạng được gán cho nhóm này.

Trong số những bệnh lý được đề cập, bệnh Kikuchi-Fujimoto hiếm gặp – là tình trạng viêm hạch hoại tử lành tính, thường tác động lên hạch cổ sau ảnh hưởng chủ yếu đến thanh thiếu niên. Trong đại dịch, một bệnh lý được thêm vào danh sách: MIS-C – biến chứng của COVID 19 biểu hiện sốt dai dẳng kèm theo các triệu chứng tim mạch (nhịp nhanh và âm thổi), triệu chứng tiêu hóa và triệu chứng da niêm mạc.

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN FUO