

---

## KAWASAKI VÀ MIS-C Ở TRẺ EM

---

*Tóm tắt & Lược dịch: NT HN*

Kawasaki và MIS-C có biểu hiện lâm sàng và triệu chứng rất giống nhau. Hiểu về tiêu chuẩn chẩn đoán là điều quan trọng để đưa ra chẩn đoán chính xác. Điều trị Kawasaki đã có phác đồ, trong khi điều trị MIS-C vẫn đang được xây dựng và phát triển. Hỏi bệnh sử, tiền sử và phân tích xét nghiệm cẩn thận giúp định hướng cho bác sĩ lâm sàng đưa ra chẩn đoán chính xác.

### DỊCH TỄ HỌC

---

Kawasaki thường gặp ở trẻ từ 0-5 tuổi, nhưng có thể gặp ở trẻ lớn tuổi hơn. Năm 2016, CDC báo cáo có 5440 trường hợp nhập viện vì Kawasaki với khoảng 60% trẻ dưới 5 tuổi. Tỷ lệ mắc cao nhất ở trẻ em Nhật Bản và Châu Á so với các khu vực khác trên thế giới.

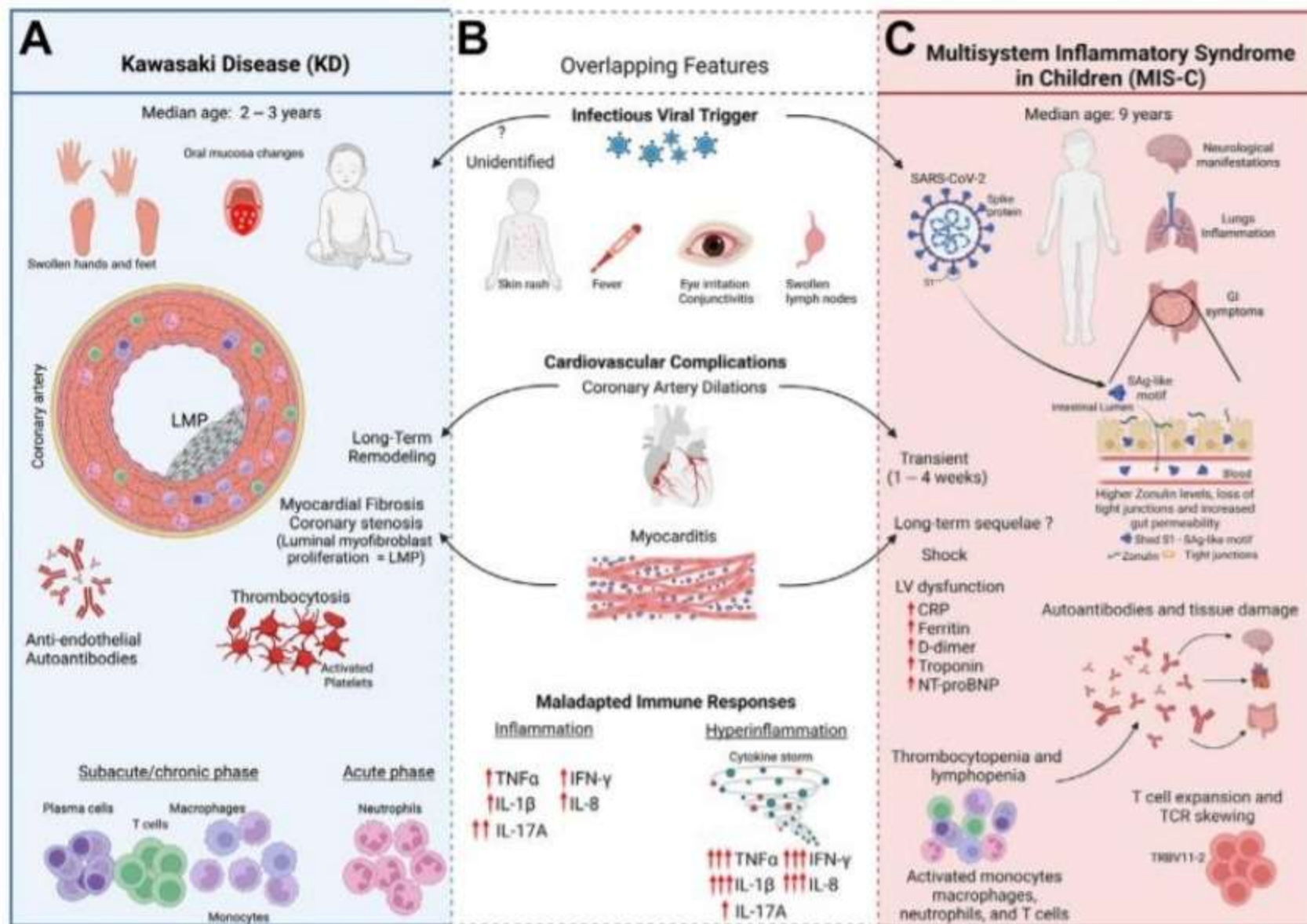
Tỷ lệ mắc chính xác của MIS-C hiện tại chưa rõ, một nghiên cứu báo cáo tỷ lệ ước tính là 5.1 trong 100 000 trẻ, với độ tuổi trung bình là 8 tuổi. Các báo cáo khác cho thấy nó có thể gặp với tỷ lệ < 1% các trường hợp xác định mắc COVID-19.

### ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH/SINH LÝ BỆNH

---

Trong khi nguyên nhân chính xác gây KD vẫn chưa được hiểu rõ, nó được cho là có thể do nhiễm virus trước đó gây viêm mạch cấp tính ảnh hưởng đến các mạch máu có kích thước trung bình bao gồm động mạch vành. Phức hợp miễn dịch được hình thành – là các tín hiệu tăng trưởng các tế bào monocytes và đại thực bào, gây tăng bạch cầu. Phản ứng viêm nặng do phức hợp miễn dịch kích hoạt giải phóng cytokine gây tổn thương các cơ quan. Các tín hiệu tương tự được tạo ra từ phức hợp miễn dịch cũng kích hoạt tổng hợp tiểu cầu, gây tăng tiểu cầu. Trong đáp ứng miễn dịch, các nhà nghiên cứu chỉ ra rằng IgA đóng vai trò quan trọng trong bệnh lý Kawasaki và tăng nồng độ IgA liên quan đến mức độ tổn thương của mạch vành.

Trong MIS-C, các hạt virus COVID-19 tồn tại sau khi virus giải phóng vào trong mô nhiễm trùng bao gồm tế bào cơ tim. Các hạt virus gây hình thành các molecular mimicry gây phản ứng tăng viêm trong đáp ứng miễn dịch. Hoạt hóa monocytes và đại thực bào gây tăng neutrophil, và phản ứng viêm cũng như giải phóng cytokines gây tổn thương tim. Trong MIS-C, phản ứng viêm xuất hiện do đáp ứng miễn dịch cố gắng đào thải các hạt virus từ cơ thể. Hoạt hóa IFN-g (interferon gamma) → tăng trình diện HLA ở các mô → tăng “nhạy cảm” trong đáp ứng miễn dịch. Hoạt hóa IL-1 và IFN-g gây kết tụ các tế bào TCD8 biệt hóa huy động ở tim và các cơ quan khác, gây phá hủy mô. Giải phóng các yếu tố trung gian viêm kích thích TCD8 cũng gây đàn áp virus ở tủy xương và hoạt hóa tiểu cầu.



Các nghiên cứu cho thấy cả KD và MIS-C đều làm tăng IL-1, IL-6, và IL-18 cũng như các phân tử tín hiệu TNF và IFN-g gây giải phóng các cytokines khác → tạo ra cơn bão cytokines.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Không có xét nghiệm đặc hiệu trong chẩn đoán KD, chẩn đoán dựa vào sự hiện diện của sốt  $\geq 5$  ngày kèm theo 4 trong 5 tiêu chuẩn lâm sàng như sau: thay đổi ở chi, ban da, viêm kết mạc không xuất tiết, lưỡi dâu tây (hoặc cracked lips), và hạch cổ, được đề cập cụ thể bên dưới. Chỉ khoảng 30% bệnh nhân MIS-C đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn của KD điển hình. Bệnh nhân MIS-C tăng cao CRP, ferritin, D-dimer, troponin, và NT-proBNP hơn so với bệnh nhân KD, chỉ điểm tăng viêm và khả năng gây tổn thương tim mạch. Tuy nhiên, so với bệnh nhân KD, đứa trẻ MIS-C có giảm bạch cầu lympho và số lượng tiểu cầu.

Bệnh nhân MIS-C thường biểu hiện tổn thương tim nổi bật với rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương thất trái, viêm cơ tim và giãn động mạch vành. Rối loạn chức năng thất trái nặng nề hơn ở bệnh nhân MIS-C so với bệnh nhân KD. Tuy nhiên, KD cũng có thể gây viêm cơ tim. Động mạch vành chịu ảnh hưởng nhiều trong KD và có thể gây giãn và phình mạch vành. Đứa trẻ MIS-C ít gặp bất thường mạch vành hơn so với KD,

và hầu hết là biểu hiện thoáng qua và tự khỏi nhanh chóng theo thời gian. Trong KD, giãn mạch vành nhỏ - trung bình có thể cần 2 năm để hồi phục về kích thước chuẩn. Biến chứng tim mạch khỏi nhanh hơn sau pha cấp của MIS-C do phản ứng tăng viêm liên quan đến rò mao mạch và giãn mạch hơn là thâm nhiễm phức hợp miễn dịch phá hủy cơ tim.

## TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

### **Bệnh KD**

Bệnh ở trẻ có sốt từ 5 ngày trở lên (hoặc sốt cho đến ngày truyền IVIG nếu được cho trước ngày sốt thứ 5), và sự hiện diện của ít nhất 4 trong 5 triệu chứng lâm sàng sau:

- Ban da
- Hạch cổ (ít nhất 1.5 cm đường kính)
- Viêm kết mạc không xuất tiết hai bên
- Thay đổi niêm mạc miệng

### **KD không điển hình**

Bệnh nhân không thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn của KD nhưng có sốt và bất thường mạch vành được xếp vào nhóm KD không điển hình. Tiêu chuẩn như sau:

Sốt từ 5 ngày trở lên, kèm theo 2-3 tiêu chuẩn chẩn đoán hoặc trẻ sơ sinh có sốt từ 7 ngày trở lên không rõ nguyên nhân:

- Nếu CRP < 3 mg/dL và ESR < 40 mm/h, khám lâm sàng và theo dõi xét nghiệm nếu sốt dai dẳng.
- Nếu CRP trên 3 mg/dL hoặc ESR trên 40 mm/h, kèm theo từ 3 tiêu chuẩn sau:
  1. Thiếu máu theo tuổi
  2. Tiểu cầu từ 450 000 trở lên sau ngày sốt thứ 7<sup>th</sup>
  3. Albumin  $\leq$  3 g/dL
  4. Tăng ALT
  5. Bạch cầu  $\geq$  15 000 mm<sup>3</sup>
  6. BC niệu  $\geq$  10/hpf
- Hoặc siêu âm tim bất thường

Chỉ định điều trị

### **MIS-C ở trẻ liên quan đến COVID-19**

Biến chứng tim mạch thường gặp nhất trong MIS-C là rối loạn chức năng tâm thất, nhưng giãn hoặc phình động mạch vành và tràn dịch màng ngoài tim cũng có thể gặp. Trong một nghiên cứu 503 bệnh nhân nhập viện vì MIS-C, 34,2% có giảm chức năng thất trái với giảm phân suất tổng máu thất trái. Đối với hầu hết bệnh nhân, rối loạn chức năng thất nhẹ và phục hồi nhanh chóng sau điều trị. Tăng BNP và tropoin cũng thường gặp trong MIS-C. MIS-C nặng gây tụt huyết áp và rối loạn huyết động, gây sốc tim và/hoặc sốc phân bố.

## **Hô hấp**

Triệu chứng hô hấp thường không có trong KD. Ho và ngạt mũi sau nhiễm virus cũng có thể gặp, nhưng tổn thương phổi trong pha cấp của KD là hiếm gặp.

Với MIS-C, triệu chứng hô hấp thường bao gồm suy hô hấp, tràn dịch màng phổi, và thâm nhiễm phổi đáp ứng với hỗ trợ oxy, mặc dù một số bệnh nhân có thể cần thở máy xâm nhập.

## **Tiêu hóa**

Triệu chứng ban đầu của cả KD và MIS-C đều có thể bao gồm nôn ói, đau bụng và tiêu chảy. Triệu chứng tiêu hóa có khuynh hướng thường gặp hơn trong MIS-C so với KD, khả năng do tăng tải lượng virus trong mô ở đường tiêu hóa.

## **Huyết học**

Tình trạng tăng đông gặp trong cả KD và MIS-C nhưng thường gặp hơn trong MIS-C. Nó có thể gây ra các biến chứng bao gồm huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi. Nhiều bệnh nhân MIS-C được điều trị kháng đông bao gồm aspirin và enoxaparin. Trong bệnh cảnh KD gây phình động mạch vành đáng kể, thuốc kháng tiểu cầu và thuốc kháng đông nên được khuyến cáo. Sử dụng liều cao aspirin kết hợp với warfarin hoặc enoxaparin là điều trị thường gặp trong bệnh cảnh phình động mạch vành lớn.

## **Da niêm hạc**

Chỉ điểm KD bao gồm ban da dát sần, creacked red lip, lưỡi dâu tây. Nề bàn tay bàn chân. Hạch cổ trên 1.5 cm là một tiêu chuẩn chẩn đoán. Viêm kết mạc không xuất tiết hai bên cũng là triệu chứng kinh điển trong KD.

Triệu chứng da niêm, với ban da sát sần và hạch cổ cũng được báo cáo trong MIS-C, cũng như viêm kết mạc không xuất tiết hai bên. Các nghiên cứu cho thấy phần lớn bệnh nhân MIS-C cũng có thể đáp ứng đủ tiêu chuẩn KD hoặc KD không điển hình. Điều này tạo ra thách thức trong chẩn đoán phân biệt giữa hai bệnh lý này.

## **Chỉ điểm xét nghiệm**

Trẻ < 21 tuổi biểu hiện sốt, bằng chứng viêm trên xét nghiệm, và bằng chứng lâm sàng của bệnh lý nặng cần nhập viện, với tổn thương  $\geq 2$  cơ quan (tim, thận, hô hấp, huyết học, tiêu hóa, da hoặc thần kinh); VÀ:

- Không có chẩn đoán khác hợp lý; VÀ
- Hiện dương tính với COVID hoặc mới mắc gần đây dựa vào kết quả RT-PCR, huyết thanh học, hoặc test kháng nguyên; hoặc tiếp xúc với các ca nghi ngờ hoặc xác nhận COVID-19 trong vòng 4 tuần trước khi khởi phát triệu chứng.

Một số bệnh nhân có thể thỏa mãn đầy đủ hoặc một phần tiêu chuẩn KD nên được báo cáo nếu trẻ thỏa mãn định nghĩa của MIS-C. Xem xét MIS-C ở bất kỳ trẻ nào tử vong có bằng chứng nhiễm COVID-19.

## SO SÁNH MIS-C & KAWASAKI

	MIS-C	Kawasaki
Độ tuổi, năm	9 (5.7 – 14)	2.7 (1.4 – 4.7)
Dân số nguy cơ cao		Châu Á
Triệu chứng tiêu hóa	+++	+
Shock	++	+
Giảm EF	↓↓	Bình thường hoặc ↓
Bất thường mạch vành	+	++
Điều trị tích cực	+	++
WBC	↑↑	↑
Neutrophil	↑↑	↑
Lymphocyte	↓↓	Bình thường
Platelet (PLT)	↓	↑↑
CRP	↑↑↑	↑
Ferritin	↑↑	Bình thường hoặc ↑
NT-proBNP	↑↑↑	Bình thường hoặc ↑
Troponin	↑	Bình thường hoặc ↑
D-dimer	↑↑↑	↑

## TÔN THƯƠNG CƠ QUAN VÀ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

### Tim mạch

KD là nguyên nhân gây bệnh tim mạch phải ở Hoa Kỳ. Biểu chứng chính của KD, đặc biệt là nếu không được điều trị - là phát triển phình động mạch vành. Mặc dù cơ chế chính xác không rõ ràng, nhưng khả năng là liên quan đến các phức hợp miễn dịch kích hoạt phản ứng viêm. Giả thiết bệnh học gây phình mạch vành trong KD bao gồm viêm động mạch hoại tử với đáp ứng tăng bạch cầu, viêm bán cấp hoặc mạn tính các động mạch với sự huy động các tế bào bạch cầu khác nhau tại thành động mạch và tăng sinh mô lòng động mạch kích hoạt do phản ứng viêm. IVIG sẽ ức chế phức hợp miễn dịch phát triển trong KD, giúp giảm phá hủy epicardium và nguy cơ phình động mạch vành.

Trong pha cấp của KD, tăng CRP, ESR, WBC được kỳ vọng. Tăng bạch cầu ưa acid và tiểu cầu do tăng phản ứng thrombocytosis. Giảm hemoglobin (thiếu máu hồng cầu đẳng sắc đẳng bào) là biểu hiện khác trong KD.

Trong pha cấp của MIS-C, tăng CRP và ESR cũng được kỳ vọng, nhưng leukopenia ngược với tăng WBC. Tăng troponin, D-dimer, và BNP đáng kể. Fibrinogen và ferritin tăng, cũng như IL-6. Giống với KD, tiểu cầu hoạt hóa, nhưng tủy xương bị ức chế gây giảm tiểu cầu.

## **ĐIỀU TRỊ**

---

Điều trị chính trong KD cấp là IVIG và aspirin liều cao. IVIG nên được cho trong vòng 10 ngày tính từ lúc khởi phát sốt để giảm nguy cơ tổn thương động mạch vành. Nếu bệnh nhân ngoài giai đoạn cửa sổ 10 ngày, nhưng vẫn còn sốt, tổn thương mạch vành hoặc CRP tăng dai dẳng, vẫn nên được điều trị IVIG. Dùng IVIG trong vòng 5 ngày từ lúc khởi phát sốt cho thấy giảm đáng kể nguy cơ phình mạch vành. Dùng steroid trong điều trị đầu tay hoặc trong KD kháng trị vẫn còn là điều tranh cãi. Kháng thể đơn dòng như Infliximab cũng như thuốc đối vận thụ thể IL-1 $\beta$  Anakinra cũng được dùng trong những trường hợp kháng IVIG. Điều trị aspirin liều cao nên được tiếp tục hco đến khi hết sốt.

MIS-C là một chẩn đoán tương đối mới nên chưa được chuẩn hóa hay nghiên cứu rõ ràng. Steroid và/hoặc IVIG được dùng trên những bệnh nhân nhiễm trùng nhẹ - trung bình có chỉ số viêm tăng cao và suy cơ quan. Các nghiên cứu gần đây cho thấy mối liên kết giữa việc dùng IVIG trong điều trị bệnh và giảm thời gian nằm ICU. Anakinra cũng được dùng ở bệnh nhân MIS-C kháng trị với steroid và IVIG hoặc bệnh nhân chống chỉ định dùng IVIG.

Điều trị kháng đông và kháng tiểu cầu cũng được chỉ định ở bệnh nhân có chỉ số viêm tăng cao và nguy cơ hình thành cục máu đông.

Có nhiều hướng dẫn được công bố trong quản lý MIS-C ở trẻ em, trong đó ACR công bố Task Force recommendation bệnh nhân MIS-C vào tháng 6 năm 2020 và được cập nhật vào tháng 12 năm 2020. Bệnh nhân MIS-C có triệu chứng nhẹ chiếm 22% các trường hợp, và theo khuyến cáo ACR đề xuất không cần điều trị thuốc miễn dịch và chỉ cần theo dõi sát.

Liệu pháp miễn dịch nên dựa vào mức độ nặng trên lâm sàng. Hiện tại, Task Force khuyến cáo IVIG theo cân nặng lý tưởng cho tất cả bệnh nhân MIS-C cần nhập viện. Glucocorticoid điều trị kết hợp với IVIG ở những bệnh nhân bệnh nặng, tăng BNP đáng kể, tim nhanh không giải thích được, shock, hoặc suy tạng đe dọa tính mạng (1-2 mg/kg/ngày). Đưa trẻ cần vận mạch và/hoặc thuốc trợ tim có thể cần liều cao hơn (10-30 mg/kg/ngày). Trong những trường hợp kháng trị, anakinra (thuốc đối vận thụ thể IL-

1 tái tổ hợp) liều trên 4 mg/kg/ngày có thể được xem xét. Liều IVIG thứ hai không được khuyến cáo vì nguy cơ biến chứng IVIG như thiếu máu tán huyết và quá tải dịch. Khi lâm sàng cải thiện, các thuốc ức chế miễn dịch nên được giảm dần và cắt trong 2-3 tuần (hoặc dài hơn).

Để giảm nguy cơ huyết khối ở những bệnh nhân MIS-C và KD, dùng aspirin liều thấp (3-5 mg/kg/ngày; tối đa 81 mg/ngày) và tiếp tục cho đến khi tiểu cầu bình thường hoặc động mạch vành bình thường ít nhất 4 tuần sau khi chẩn đoán. Nếu phình to (z score  $\geq$  10), điều trị kháng đông với enoxaparin hoặc warfarin để ngăn ngừa các biến cố thuyên tắc được khuyến cáo.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol.* 2022 Jun;65:101516. doi: 10.1016/j.ppedcard.2022.101516. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35313700; PMCID: PMC8925196.
2. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Common Inflammatory Pathways of Two Distinct Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023 Aug;49(3):647-659. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.002. Epub 2023 Mar 17. PMID: 37331738; PMCID: PMC10020039.
3. <https://www.ccjm.org/content/ccjom/early/2020/12/30/ccjm.87a.ccc039.full.pdf>