

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN BỊ HỘI CHỨNG BẠCH TẠNG KHU TRÚ MẮT DA VÀ SUY GIẢM MIỄN DỊCH PHỐI HỢP VỚI HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1 TP. HCM

Lâm Thị Mỹ *, Nguyễn Thị Mộng Hồng*, Lê Bích Liên **, Nguyễn Thanh Hùng**, Nguyễn Minh Tuấn**, Nguyễn Thị Minh Tâm**, Nguyễn Hoàng Mai Anh**, Trần Kim Anh**, Nguyễn Liên Anh**, Phạm Thị Thùy Trang**, Mã Phương Hạnh **, Ngô Hồng Đào**, Dương Thị Mỹ Lệ**, Trần Thanh Tùng**, Bùi Đoàn Xuân Linh**, Hoàng Anh Vũ*, Lương Thúy Vân**, Cao Trần Thu Cúc**

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả đặc điểm chẩn đoán hội chứng bạch tạng khu trú và suy giảm miễn dịch phối hợp hội chứng thực bào máu tại bệnh viện Nhi Đồng 1 HCM từ 05/2013 đến 05/2016.

Phương pháp: Mô tả ca lâm sàng.

Kết quả: Có hai bệnh nhân bị OCA-ID phối hợp hội chứng thực bào máu và nhiễm Epstein –Barr virus (EBV) gồm một bệnh nhân bị hội chứng Chediak- Higashi (CHS) và một bị Griscelli syndrome type 2 (GS2). Cả hai bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu phối hợp nhiễm Epstein-Barr-virus. Cả hai bệnh nhân có đặc điểm bạch tạng khu trú ở mắt và tóc ánh bạc xuất hiện từ sau sinh và các hạt sắc tố bất thường trong tóc qua soi kính hiển vi. Cả hai có tiền sử nhập viện nhiều lần vì nhiễm trùng tái phát. Chẩn đoán CHS dựa vào sự hiện diện các hạt tiêu bào trong bạch cầu đa nhân ở phết máu ngoại biên và phết tủy. Chẩn đoán GS2 dựa vào xét nghiệm di truyền xác định có hai đột biến trên gen RAB27A là c224 C>A (p.T75K) trên exon 4 và c377delC (p.P126fsx3) trong trên exon 6. Bệnh nhân bị CHS có thời gian theo dõi là 160 tuần, bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn với phác đồ điều trị HLH-2004. Bệnh nhân GS2 thời gian theo dõi là 15 tuần, bệnh nhân có đáp ứng tạm thời với kháng sinh phổ rộng phối hợp và yếu tố tăng trưởng bạch cầu (granulocyte- colony stimulating factor: G-CSF).

Kết luận: Chẩn đoán lâm sàng hội chứng OCA-ID nên đặt ra ở các trẻ nhỏ có dấu hiệu bạch tạng khu trú da và tóc kèm theo nhiễm trùng tái phát. Đối với các bác sĩ nhi khoa ở tuyến cơ sở, thì soi tóc dưới kính hiển vi và khảo sát phết máu ngoại biên là các cách đơn giản và nhanh chóng để sàng lọc hội chứng OCA-ID. Chẩn đoán sớm OCA-ID sẽ giúp kiểm soát nhiễm trùng tái phát và hội chứng thực bào ở bệnh nhân.

Từ khóa: hội chứng bạch tạng khu trú mắt da và suy giảm miễn dịch tiên phát, hội chứng Chediak-Higashi, hội chứng Griscelli type 2, hội chứng thực bào máu.

ABSTRACT

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PARTIAL OCULO-CUTANEOUS ALBINISM AND IMMUNODEFICIENCY ASSOCIATED WITH HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AT THE CHILDREN HOSPITAL1 HO CHI MINH CITY

Lam Thi My, Nguyen Thi Mong Hong, Le Bich Lien, Nguyen Thanh Hung, Nguyen Minh Tuan, Nguyen Thi Minh Tam, Nguyen Hoang Mai Anh, Tran Kim Anh, Nguyen Lien Anh, Nguyen Thi Phuong Trang, Ma Phuong Hanh, Ngo Thi Hong Dao, Duong Thi My Le, Tran Thanh Tung, Bui Doan Xuan Linh, Hoang Anh Vu, Luong Thuy Van, Cao Tran Thu Cuc

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Supplement of Vol. 20 - No 4 - 2016: 33 - 41

* Bộ Môn Nhi ,Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh ** Bệnh viện Nhi Đồng 1

Tác giả liên lạc: PGS TS BS Lâm Thị Mỹ

ĐT: 0928111668

Email: drlamthimy@yahoo.com

Objectives: Describe characteristics of patients with OCA-ID associated hemophagocytic lymphohistiocytosis who were admitted at the Children 's Hospital N1 HCMC from May,2013 to May,2016.

Method: case report.

Results: There were two patients with OCA-ID associated HLH and EBV infection including one case with Chediak-Higashi syndrome (CHS) and another with Griscelli syndrome type2 (GS2). Both had fulfilled criteria of HLH associated EBV. Both had partial hypopigmentation on their faces and silvery hair since birth. Both had history with several time of hospitalization because of recurrent infections. Diagnosis of CHS was based on giant azurophilic granules inside neutrophils of blood smear, and bone marrow aspiration, and regular melanosomes under light microscopes. Diagnosis of GS2 was based on the genetic test of which identified two mutations in the RAB27A gene in the location c 224 C>A (p.T75K) on exon 4 and c377delC (p.P126fsx3). Duration of follow-up of patient with CHS was 160 weeks, patient has partial response to HLH-2004 treatment protocol. Duration of follow-up of patient with GS2 was 15weeks, this patient has temporary response to combination of broad-spectrum antibiotics and G-CSF.

Conclusion: Clinical diagnosis of OCA-ID should be made on infants with partial hypopigmentation of skin and hair associated with recurrent infections. For pediatricians in remote areas, light microscopic examination of hair and peripheral blood smear are simple and rapid ways for screening OCA-ID. Early diagnosis of OCA-ID will control recurrent infections and the hemophagocytic lymphohistiocytosis for patients.

Keywords: Partial Oculocutaneous Albinism and Immunodeficiency (OCA-ID) Chediak-Higashi syndrome (CHS), Griscelli syndrome (GS), Hemophagocytic lymphohistiocytosis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng bạch tạng khu trú mắt, da và suy giảm miễn dịch tiên phát (Partial oculocutaneous albinism and primary immunodeficiency: OCA-ID) là hội chứng bệnh di truyền kiểu lặn trên nhiễm sắc thể thường có gen mã hóa các protein có chức năng vận chuyển và phóng thích các hạt tiêu bào. Sự thiếu hụt các protein này đưa đến rối loạn hoạt động của các tế bào có chứa các hạt tiêu bào như tế bào sắc tố, tế bào gây độc T, tế bào diệt tự nhiên, bạch cầu đa nhân trung tính và tiểu cầu. Đặc điểm lâm sàng của OCA-ID là giảm sắc tố da, tóc, và mắt, nhiễm trùng tái phát, và “giai đoạn tiến triển nhanh” (accelerated phase) là một tình huống nguy kịch của hội chứng thực bào máu (HCTBM) thường xảy ra ở trẻ em. OCA-ID bao gồm nhiều hội chứng như hội chứng Chediak-Higashi (CHS), hội chứng Griscelli (GS), hội chứng Hermanski-Pudlak (HPS), hội chứng giảm protein có liên quan tới MAPBP (MAPBP-interacting protein deficiency syndrome: MAPBPIP-deficiency). Như vậy, trẻ em nhập viện trong tình huống nguy kịch có biểu hiện HCTBM có thể là một

giai đoạn nguy cấp của hội chứng suy giảm miễn dịch tiên phát (SGMDTP) tiềm ẩn đã bị bỏ sót trong những lần nhập viện trước. Bệnh viện Nhi Đồng 1 TPHCM, là bệnh viện nhi trung tâm chịu trách nhiệm nhận các bệnh nhân nặng được chuyển viện từ các bệnh viện địa phương của miền nam Việt Nam, từ thập niên 2010, HCTBM với sốt cao kéo dài, có tổn thương nhiều cơ quan đã được báo cáo^(1,2,3,4,5,6), đồng thời Hội chứng SGMDTP cũng đã được ghi nhận^(7,9), gần đây từ năm 2013 chúng tôi đã phát hiện được hai ca bị OCA_ID, chẩn đoán xác định là hội chứng Chediak-Higashi (CHS) và hội chứng Griscelli type 2 (GS2). CHS và GS2 là hai hội chứng di truyền rất hiếm gặp trên thế giới^(5,13,12,11), khi xuất hiện hội chứng thực bào máu thì bệnh nhân có diễn tiến nguy kịch và tử vong cao^(14,20). Chúng tôi mô tả hai ca lâm sàng vừa có biểu hiện bạch tạng và suy giảm miễn dịch (OCA_ID) phối hợp với hội chứng thực bào máu nhằm hỗ trợ kinh nghiệm chẩn đoán cho các bác sĩ nhi khoa tại các tuyến cơ sở trong hoàn cảnh còn thiếu thốn phương tiện kỹ thuật.

Mục tiêu nghiên cứu

Mô tả đặc điểm cơ địa, lâm sàng, xét nghiệm chẩn đoán và diễn tiến điều trị của bệnh nhân bị bạch tạng khu trú và suy giảm miễn dịch tiên phát phối hợp hội chứng thực bào máu.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp

Báo cáo ca lâm sàng. Tiêu chuẩn chẩn đoán thực bào máu: bệnh nhân có đủ 5/6 tiêu chuẩn: sốt >38,5 độ C ; lách to; giảm 2 trong 3 dòng tế bào: Hb <9g/dL, bạch cầu đa nhân trung tính giảm (<1.0x10⁹/L), tiểu cầu <100x10⁹/L; tăng triglyceride máu khi đói >3,0 mmol/L và hoặc giảm fibrinogen máu ≤1,5g/L; có hiện tượng thực bào trong tủy, không thấy dấu hiệu tủy tăng sinh

KẾT QUẢ

Đặc điểm cơ địa bệnh nhân bị bạch tạng khu trú- hội chứng suy giảm miễn dịch và hội chứng thực bào máu (OCA-ID/HLH)

Bảng 1: Đặc điểm cơ địa bệnh nhân bị hội chứng bạch tạng-suy giảm miễn dịch tiên phát phối hợp hội chứng thực bào máu

Đặc điểm cơ địa	Bệnh nhân bị Chediak-Higashi	Bệnh nhân bị Griscelli type2
Giới	Nam	Nữ
Tuổi chẩn đoán OCA-ID/HLH	5 tuổi	5 tuổi
Cân khi sanh	3,1 kg, sanh thường	3,5kg, sanh mổ vì con hiếm
Dinh dưỡng	Bình thường	Sữa mẹ 15 tháng. Ăn dặm từ 8 tháng
Phát triển thể chất	Bình thường	Suy dinh dưỡng sau 2 tuổi
Phát triển tâm thần	Kém tiếp thu và tiếp xúc, phản ứng xã hội kém	Bình thường, đi học được
Chủng ngừa	Đủ theo lịch	Đủ theo lịch
Gia đình	Khỏe Hôn nhân đồng huyết thống	Khỏe Mẹ bị buồng trứng đa nang
Tiền sử bệnh	-Khi 8 tháng bị sốt nhập viện và truyền máu - Lúc 29 tháng tuổi bị viêm phổi nhập viện BVNĐ1 -Lúc 48 tháng tuổi bị nhiễm trùng huyết, viêm tai giữa hai bên, giảm bạch cầu hạt. -Thường xuyên bị sốt phải điều trị tại phòng khám địa phương	-Nhiễm trùng ối sơ sinh -Lúc 3 tháng tuổi bị hội chứng trào ngược -Lúc 12 tháng bị rụng tóc, không tăng cân, điều trị suy dinh dưỡng -Lúc 41 tháng điều trị suy dinh dưỡng tại bệnh viện Nhi Đồng 2. -Lúc 55 tháng tuổi bị viêm amydales mũ, sốt kéo dài nhập BVNĐ1, chẩn đoán nhiễm EBV/ theo dõi HCTBM

Nhận xét: cả hai bệnh nhân đều có tiền sử bệnh nhiễm trùng nhiều lần. Khai thác tiền sử gia

hay u ác xâm lấn tủy; Ferritin>500 mcg/L. Tiêu chuẩn chẩn đoán bạch tạng từng phần kèm suy giảm miễn dịch tiên phát (OCA-ID): giảm sắc tố da, tóc từ khi sanh kèm theo tiền sử nhiễm trùng quá nhiều lần; hiện diện hạt sắc tố bất thường của tóc dưới kính hiển vi, khảo sát di truyền. Chẩn đoán hội chứng Chediak Higashi: bạch tạng da tóc, hạt tiêu bào trong bạch cầu hạt, ở máu ngoại biên và trong tủy xương, soi tóc dưới kính hiển vi điện tử có chứa hạt sắc tố có hình dạng đồng đều. Chẩn đoán hội chứng Griscelli type2: bạch tạng da, tóc, không hạt độc trong bạch cầu, tóc chứa hạt sắc tố phân bố không đều và khảo sát di truyền giải trình tự DNA của gen RAB27A.

đình, bệnh nhân bị GCS có hôn nhân đồng huyết thống giữa mẹ và cha (mẹ gọi cha là chú họ).

Đặc điểm lâm sàng chẩn đoán OCA-ID/HLH

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân bị hội chứng bạch tạng-suy giảm miễn dịch tiên phát phối hợp hội chứng thực bào máu

Đặc điểm lâm sàng		Bệnh nhân Chediak-Higashi	Bệnh nhân Griscelli type2
Thời gian sốt trước chẩn đoán OCA-ID		Sốt cao liên tục 41 ngày	Sốt liên tục 15 ngày
Thiếu máu		Nhẹ	Nhẹ
Gan lách to		Gan 5 cm, lách độ IV	Gan 3cm, lách III
Bất thường màu sắc	Da	Đốm bạc ở mặt, tay	Mặt có đốm bạc màu, Tăng sắc tố hai môi
	Tóc	Bạc đều khắp đầu	Tóc óng bạc kim, lông mày bạc
	Mắt	Màu sắc móng mắt, và võng mạc bình thường. Không dị tật ở mắt	Thị lực, màu sắc võng mạc và móng mắt bình thường. Không dị tật ở mắt
	Dinh dưỡng	BMI: 12,4	BMI: 14,7

Nhận xét : Hai bệnh nhân đều có sốt kéo dài trước khi ra chẩn đoán OCA-ID/HLH, bệnh nhân CHS sốt 41 ngày, bệnh nhân GS2 sốt 15 ngày. Dấu hiệu bạch tạng lốm đốm ở da

mặt, tóc và lông mi. Về dinh dưỡng bệnh nhân CHS bị suy dinh dưỡng vào thời điểm chẩn đoán bệnh, bệnh nhân GS2 chỉ có tiền sử suy dinh dưỡng điều trị tại bệnh viện Nhi Đồng 2.

Đặc điểm xét nghiệm bệnh nhân bị OCA-ID/HLH

Bảng 3: Đặc điểm xét nghiệm bệnh nhân bị hội chứng bạch tạng –suy giảm miễn dịch tiên phát phối hợp hội chứng thực bào máu.

Đặc điểm xét nghiệm thời điểm chẩn đoán	Bệnh nhân Chediak-Higashi	Bệnh nhân Griscelli type2
Bạch cầu x10 ⁹ /L	3,61	4,59
Bạch cầu đa nhân x10 ⁹ /L (%)	0,18 (5%)	1,13 (25%)
Lymphocytes x 10 ⁹ /L (%)	2,93 (80,9%)	3,0 (66,9%)
Hb (g/dL)	5,6	9,5
Tiểu cầu x10 ⁹ /L	23	99.0
Fibrinogen (normal: 2-4 g/L)	2,6	3,37
Phết máu ngoại biên	Nhiều hạt trong bạch cầu đa nhân trung tính, HC bia	Bình thường
Tủy đồ / sinh thiết tủy, sinh thiết hạch	Thực bào máu, 4% tế bào không điển hình, hạt trong TBC	Thực bào máu ít, 1% tế bào không điển hình
Sinh thiết hạch	Hạch tăng sinh	Hạch cổ P: hạch viêm mãn
Triglyceride(normal0.4-1.7mmol/L)	7,9	4,18
Ferritin (normal:<6 mcg/L)	1583	569
ALT (<50 U/L)	118,4	27
AST(15-60 U/L)	249,8	62
Bilirubin direct (<3.42umol/L)	12,9	2,4
Bilirubin total (< 17 umol /L)	26,5	8,6
LDH (<248 U/L)	541	364
CRP (<1mg/L)	54	7,3
EBV-DNA realtime (n<500copies/mL)	14015 ;4 log 10	Không làm
Cấy dịch phẩm (máu, dịch não tủy, nước tiểu)	Âm	Âm
EBV serodiagnosis	Âm	IgM (+), IgG (+)
CMV serodiagnosis	Âm	IgM+, IgG +
HIV sero diagnosis	Âm	Âm
HBV sero diagnosis	Âm	Âm
Dịch dạ dày nhuộm ZN tìm lao	Âm	Âm
Protein máu (6-8g/dL)	5,2	6,75
Albumine máu (4.3-5.1 g/dL)	2,8	3,8
Định lượng globulin máu		
IgG (n;650-1400mg/dL)	1073,8	1313

Đặc điểm xét nghiệm thời điểm chẩn đoán	Bệnh nhân Chediak-Higashi	Bệnh nhân Griscelli type2
IgM (n: 70-120mg/dL)	56,8	141
IgA (n: 70-150mg/dL)	148	151
IgE (n< 130 UI/L)	263	
Khảo sát quần thể lymphocytes		
Lympho CD3 (55-70%)		2238 (79,6%)
Lympho CD4 (30-50%)		1162 (41,4)
Lympho CD8 (14-38%)		807 (28,7%)
Lympho B (6-25%)		164 (5,8%)
Natural Killers (5-25%)		392 (13,9%)
Perforin TCD8 (10± 5%)	10%	19%
NK (CD3+CD56) (86± 5%)	80%	87%
T-NK (CD56—Tcells) (23±10)	23%	30%
C3 (90-180 mg/dL)	102	
C4 (10-40 mg/dL)	36	
ANA (< 25 U/mL)	Âm	Âm
Anti DNA (<25 U/mL)	Âm	Âm
Điện di Hb	HbA1:88.5% HbA2:3.6 %, HbF 7.9%	Không làm
MRI não	Không làm	Bình thường

Nhận xét: Cả hai bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán thực bào máu, với tiêu chuẩn bắt buộc là hiện tượng thực bào trong tủy xương. Soi tóc bằng kính hiển vi cả hai đều có hạt sắc tố tóc xuất hiện bất thường. Bệnh nhân CHS có nhiễm EBV với nồng độ cao là 14015 copies/ml tương đương 4log10, và có hạt tiêu

bào hiện diện trong tế bào chất của bạch cầu đa nhân trung tính ở máu ngoại biên và tủy xương. Bệnh nhân GS2 có IgM và IgG của EBV dương tính và không có hạt tiêu bào bất thường trong bạch cầu đa nhân ở máu ngoại biên và tủy xương.

Đặc điểm chẩn đoán di truyền

Bảng 4: Kết quả chẩn đoán di truyền bệnh nhân bị Griscelli type 2

Kết quả	Bệnh nhân GS2	Cha	Mẹ	Em trai
Giải trình tự DNA của gen RAB27A	Đột biến c.224 C>A(p.T75K)trên exon 4 và c.377 delC (p.P126fsX3) trên exon 6	Đột biến c.224 C>A (p.T75K) trên exon 4	Đột biến c.377 delC(p.P126fsX3) trên exon 6	Đột biến c.377 delC(p.P126fsX3) trên exon 6

Nhận xét: Bệnh nhân GS2 bị đột biến thể đồng hợp tử với hai vị trí c224 C>A (p.T75K) trên exon 4 và c377delC (p.P126fsx3) trong khi mẹ bị một đột biến c.377 delC (p.P126fsX3) trên exon 6 và cha bị đột biến c.224 C>A (p.T75K) trên exon 4. Bệnh nhân bị Chediak-Higashi hiện tại chưa làm khảo sát gen vì gen trách nhiệm CHS là gen mã hóa protein điều hòa vận chuyển lysosome (lysosomal trafficking regulator) CHS1/LYST là gen lớn, phòng xét nghiệm di truyền của trường Đại Học Y Dược TPHCM chưa có điều kiện khảo sát.

Bảng 5: Đặc điểm điều trị và diễn tiến

Đặc điểm điều trị theo dõi	BN Chediak Higashi	BN Griscelli type2
Thời gian điều trị	160 tuần	15 tuần
Kết quả điều trị	Tái phát khi giảm liều HLH-2004	Sốt tái phát nhiều lần
Thuốc điều trị	Dexamethasone, etoposide, CSA	Antibiotics, G-CSF

Nhận xét: Hai bệnh nhân đều có thời gian điều trị và theo dõi kéo dài. Bệnh nhân CHS được điều trị kháng sinh phối hợp cùng với phác đồ HLH-2004. Bệnh nhân bị tái phát khi giảm liều dexamethasone và ngưng etoposide, tổng thời gian theo dõi là 160 tuần kể từ 12/06/2013 đến 25/06/2016. Bệnh nhân bị GS2 có thực bào máu nhưng mức độ ferritin, triglycedide, LDH

và ALT, AST không cao cho nên bệnh nhân này được điều trị kháng sinh và phối hợp G-CSF không dùng phác đồ HLH-2004, với tổng thời gian theo dõi là 15 tuần kể từ 23/02/2016 đến 25/06/2016.

BÀN LUẬN

Hội chứng bạch tạng khu trú mắt, da và suy giảm miễn dịch tiên phát (OCA-ID) gồm nhiều hội chứng như Griscelli type II (GS2) do đột biến gen *RAB27A*, hội chứng Chediak-Higashi (CHS) đột biến gen *LYST*, và hội chứng Hermansky-Pudlak (HPS) đột biến gen *AP3B1*(1). Các gen gây hội chứng OCA-ID chịu trách nhiệm mã hóa các protein có các vai trò ở các tế bào chứa hạt tiêu bào như sắc tố, tế bào miễn dịch. Cho nên triệu chứng của bệnh OCA-ID thường xuất hiện các bất thường rất sớm về màu da và tóc cùng với bệnh cảnh nhiễm trùng tái phát nhiều lần. Nếu bệnh OCA-ID không phát hiện sớm và can thiệp kịp thời thì sự giảm chức năng diệt bào của NK và CTLs làm mất vai trò điều hòa ngược đến các tế bào T hỗ trợ và các đại thực bào khiến cho tế bào T hỗ trợ và đại thực bào cùng tăng hoạt động gây ra cơn bão cytokines như tăng tiết TNF- α , sIL2, IFN- γ , IL-6, IL-10 và IL-12.. làm tổn thương nhiều cơ quan và được nhận định là thời kỳ nguy cấp của OCA-ID đồng thời cũng là tình huống điển hình của hội chứng thực bào máu bùng phát(20,32). Trong khi đó phân loại HCTBM di truyền được xác định dựa vào vị trí các gen bị đột biến có liên quan tới quá trình hoạt động của CTLs và NK và chia hai nhóm đại diện như HCTBM di truyền thể gia đình (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: FHL) có 5 thể bệnh là FHL1, FHL2, FHL3, FHL4 và FHL5, nhóm HCTBM di truyền còn lại chính là các hội chứng bạch tạng và SGMD tiên phát (OCA-ID) bao gồm hội chứng Griscelli type II do đột biến gen *RAB27A*, hội chứng Chediak-Higashi đột biến gen *LYST*, và hội chứng Hermansky-Pudlak do đột biến gen *AP3B1*(1,6,2). Đặc điểm chung của OCA-ID là bất thường sắc tố da, biểu hiện này xuất hiện ngay sau sanh với dấu hiệu da có

những đốm bạc, kèm theo tóc bạc màu và tình trạng nhiễm trùng tái phát nhiều lần. Tuy nhiên mỗi hội chứng trong hội chứng OCA-ID có những đặc thù riêng. Hội chứng Chediak-Higashi(CHS) được xác định do đột biến gen *LYST* (*LYST*, OMIM# 606897) trên nhiễm sắc thể 1q42-44. Gen *LYST* (lysosomal trafficking regulator) mã hóa các protein điều hòa vận chuyển hạt tiêu bào. Hạt tiêu bào hiện diện trong bạch cầu và nguyên bào sợi (fibroblast), hạt đậm trong tiểu cầu, hạt azurophilic trong bạch cầu đa nhân và hạt sắc tố trong tế bào sắc tố. Khi gen *LYST* bị đột biến đưa đến các tế bào chứa các hạt tiêu bào bị mất chức năng hoạt động và các hạt xuất hiện bất thường trong các tế bào này(14,22,25,16). Sự mất chức năng của tế bào sắc tố làm cho bệnh nhân có bị giảm sắc tố ở da, tóc và mắt. Da có các đốm tăng sắc tố bên cạnh vùng giảm sắc tố xuất hiện từ sau sanh, tóc có màu bạc hay ánh kim loại. Một số bệnh nhân có mống mắt nhạt màu, võng mạc thì trong suốt, bệnh nhân bị chứng sợ ánh sáng, giảm thị lực, rung giật nhãn cầu và lác mắt. Sự bất thường hạt tiêu bào trong bạch cầu đa nhân trung tính làm giảm khả năng hóa ứng động, giảm chức năng diệt vi khuẩn xâm nhập cơ thể làm bệnh nhân thường bị nhiễm trùng tụ mủ nặng tái phát. Ngoài ra sự hiện diện các hạt tiêu bào trong bạch cầu đa nhân trung tính ở máu ngoại biên hay trong tủy xương là tiêu chuẩn chẩn đoán CHS. Sự bất thường của các hạt tiêu bào trong NK làm dễ bị nhiễm siêu vi trùng và đưa đến HCTBM rất cao (50-80%), nhất là khi bệnh nhân CH bị nhiễm Epstein-Barr virus (EBV)(25). Bệnh nhân CHS của chúng tôi được chẩn đoán HCTBM phối hợp nhiễm EBV lúc 5 tuổi. Đây là tuổi được đa số báo cáo phát hiện bệnh CH kèm HCTBM trên thế giới, như báo cáo ở Nhật(14), Ấn độ(12,28), Brazil(31). Bệnh nhân bị CHS có sốt cao kéo dài 41 ngày, nhiệt độ trên 39 độ, kèm theo gan lách rất to, dấu hiệu giảm ba dòng, tăng ferritin, tăng triglyceride, kèm thực bào máu tại tủy xương và EBV DNA rất cao trong huyết tương (14015 ;4 log 10). Tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM phối hợp EBV là phù hợp với qui

định hội thực bào máu quốc tế^(1,9,30,8,10). Các báo cáo bệnh nhân bị CHS có biến chứng HCTBM rất cao trên thế giới, tại Nhật là 33% (5/15), 80% (4/5) ở Ấn độ. Đặc điểm chẩn đoán suy giảm miễn dịch tiên phát là tiền sử bị sốt và viêm phổi rất nhiều lần. Tiêu chuẩn bạch tạng khu trú là dựa vào các đốm giảm sắc tố rải rác ở mặt, cánh tay, cùng với màu tóc bạc, khi quan sát tóc dưới kính hiển vi thì có hiện diện các hạt sắc tố phân bố đồng đều trên trục tóc. Kết quả khám mắt của bệnh nhân CHS không phát hiện bất thường nên không nghĩ đến bệnh Hermansky pudlak type2, là thể OCA-ID có kèm theo bất thường cơ vận nhãn (lác mắt), giảm sắc tố móng mắt, đồng tử, và thị lực bị xáo trộn⁽⁹⁾. Theo y văn CHS ngoài các bất thường về sắc tố và nhiễm trùng, thì rất dễ bị xuất huyết và có bất thường về thần kinh. Bệnh nhân của chúng tôi thì không xuất hiện dấu hiệu chảy máu và chưa có bất thường về thần kinh, thị lực và thị giác có thể cần thời gian theo dõi lâu hơn. Hội chứng CH kèm theo HCTBM thì chỉ có điều trị ghép tủy mới đem lại kết quả khả quan^(14,19), nếu không bệnh nhân thường bị tử vong do các biến chứng nhiễm trùng, xuất huyết⁽²⁵⁾. Bệnh nhân bị CHS của chúng tôi chỉ được điều trị dựa vào thuốc ức chế miễn dịch theo phác đồ HLH-2004, do đó bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn.

Hội chứng Griscelli (GS) là một bệnh di truyền trên nhiễm sắc thể thường theo kiểu lặn cùng thuộc nhóm OCA-ID, GS có 3 type, type 1 (GS1) do đột biến gen *MYO5A* (GS1, MIM#214450) là gen mã hóa protein vận chuyển myosin-Va, hiện diện nhiều ở não, bệnh GS1 thường có biểu hiện bất thường thần kinh. GS type 2 do đột biến gen *RAB27A* (GS2, MIM#607624) là gen mã hóa protein gắn với guanosine triphosphate (GTPase) thuộc nhóm Ras. Rab27a là protein cần thiết cho sự phóng sắc tố trong tế bào sắc tố, và phóng thích chất tiêu bào từ trong tế bào CTLs và NK, nên đột biến gen sẽ gây giảm sắc tố da và giảm chức năng diệt bào của của CTL và NK. GS type 3 do gen *MLPH* (GS3, MIM#609227) là gen mã hóa

protein melanophilin, bệnh nhân chỉ bị bạch tạng không bị biến chứng thần kinh hay huyết học^(11,22,18,21,23). Bệnh nhân bị GS2 phối hợp HCTBM được 5 tuổi lúc chẩn đoán, theo y văn tuổi chẩn đoán từ 4 tháng đến 7 tuổi, đây là giai đoạn bộc phát nặng của bệnh sau thời kỳ nhiễm trùng tái phát^(22,23). Bệnh nhân GS2 của chúng tôi có bất thường sắc tố da khu trú ở mặt, lông mày và tóc xuất hiện từ sau sanh. Khảo sát tóc dưới kính hiển vi phát hiện các hạt sắc tố tóc có kích thước không đều tập trung vùng cận trục tóc, điều này khác biệt với tóc bệnh nhân CHS có các hạt chứa melanin có kích thước đều hơn và phân bố đều dọc trục tóc, kết quả mô tả này tương tự với các tác giả đã báo cáo^(11,31,23). Khảo sát phết máu ngoại biên và phết tủy không có xuất hiện các hạt tiêu bào trong tế bào chất của bạch cầu đa nhân trung tính, đây cũng là tiêu chuẩn phân biệt với bệnh CHS. Kết quả khám mắt của bệnh nhân GS2 không phát hiện bất thường nên không nghĩ đến hội chứng Hermansky pudlak type2. Bệnh nhân chúng tôi được xác định là GS2 vì bệnh nhân có biểu hiện sốt và hội chứng thực bào khi nhập viện, và bệnh nhân không có biểu hiện bất thường về thần kinh hiện nay đang đi học lớp mẫu giáo, học tốt và MRI não bình thường vì vậy không nghĩ tới hội chứng Griscelli type 1 (GS1)⁽⁹⁾. Ngoài ra chẩn đoán xác định dựa vào xét nghiệm di truyền qua giải trình tự DNA của gen *RAB27A* 2. Bệnh nhân bị 2 đột biến là vị trí của gen c.224 C>A (p.T75K) trên exon 4 và c.377delC (p.P126fsx3) trên exon 6. Đây là thể đồng hợp tử di truyền mang cả hai gen đột biến của cha và của mẹ, gen đột biến của mẹ là c.377delC(p.P126fsX3) trên exon 6, gen đột biến của cha là c.224 C>A (p.T75K) trên exon 4. Bệnh GS 2 có diễn tiến tương tự như bệnh nhân CHS là dễ bị nhiễm trùng tái phát nhiều lần và dễ tiến triển thành hội chứng thực bào máu. Bệnh nhân bị GS2 của chúng tôi đã được chẩn đoán và theo dõi được 15 tuần, bệnh nhân bị sốt tái phát nhiều lần, tuy nhiên do can thiệp điều trị sớm với kháng sinh phổ mạnh phối hợp, cho nên diễn tiến thực bào chưa bùng phát lại. Theo y văn,

ghép tủy là một biện pháp điều trị hiệu quả hiện nay dành cho bệnh nhân bị CHS và GS2 ghép tủy sẽ giúp tăng tuổi thọ^(5,23).

Kết luận: Hai bệnh nhân CHS và GS2 thuộc hội chứng OCA-ID được chẩn đoán khi nhập viện với bệnh cảnh thực bào máu nguy kịch. Như vậy, các bác sĩ tuyến cơ sở nên kiểm tra phết máu ngoại biên và soi tóc dưới kính hiển vi đối với các trẻ nhỏ có biểu hiện bạch tạng khu trú ở da và tóc, kèm theo các dấu hiệu nhiễm trùng hay bất thường thần kinh để phát hiện sớm hội chứng OCA-ID. Chẩn đoán sớm OCA-ID giúp xác định bệnh kịp thời và tạo điều kiện điều trị sớm, hạn chế các biến chứng nguy kịch của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO: :

- Allen CE and McClain KL (2015), Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Programe*: p. 177-82.
- Biossy R (2014), Dermatologic Manifestations of Albinism Clinical Presentation. Medscape.
- Cao Tran Thu Cuc, Lam Thi My (2014), Characterization of ferritin and triglyceride in patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis treated with HLH-2004 in the first eight weeks. *Y Hoc Thanh Pho Ho Chi Minh*, 18(1): p. 434-443.
- Dao AT, et al. (2014), Risk factors for early fatal outcomes among children with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a single-institution case-series in Vietnam. *Pediatr Hematol Oncol*, 31(3): p. 271-81.
- Dotta L et al (2013), Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*, 8: p. 168.
- Geel NS, Chevolet M, Schepper I et al (2013), Hypomelanoses in Children. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 6(2): p. 65-72.
- GRonskov K, E.J., Brondum-Nielsen K. (2007), Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*, 2 (2): p. 43.
- Imajoh M et al (2012), Characterization of Epstein-Barr virus (EBV) BZLF1 gene promoter variants and comparison of cellular gene expression profiles in Japanese patients with infectious mononucleosis, chronic active EBV infection, and EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Virol*, 84(6): p. 940-6.
- Janka GE and Lehmborg K (2013), Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, p. 605-11.
- Kelesidis T et al (2012), Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Los Angeles County. *J Med Virol*, 84(5): p. 777-85.
- Lam TM et al (2010), Comprehensive analyses and characterization of haemophagocytic lymphohistiocytosis in Vietnamese children. *Br J Haematol*, 148(2): p. 301-10.
- Lam Thi My, H.A.V., Nguyen Hoang Mai Anh, Tran Ngoc Kim Anh, Hoang Le Phuc, Tran Thi Hong Ngoc (2011), Characteristics of patients with X-linked agammaglobulinemia at the Children's Hospital 1, Ho Chi Minh City. *Y hoc Thanh Pho. Ho Chi Minh (ISSN1859-1779)*. 15(4): p. 305-314.
- Lam Thi My, L.B.L, Nguyen Minh Tuan, Phan Nguyen Lien Anh, Luong Thi Xuan Khanh, Tran Ngoc Kim Anh, Phu Ly Minh Huong, Luong Thuy Van, Dao,TA. (2011), Analysis of factors associated with death in patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis at The Children Hospital 1 Ho Chi Minh City. *Y Hoc thanh Pho Ho Chi Minh*. 15(3): p. 38-44.
- Lam Thi My, L.B.L., Nguyen Thanh Hung, Tang Chi Thuong, Nguyen Minh Tuasn, Le Nguyen Thanh Nhan, Le Quoc Thinh, Ngo Thi Hong Dao, Duong Thi My Le, Tran Thanh Tung, Nguyen Hoang Mai Anh, Tran Ngoc Kim Anh, Phan NGuyen Lien Anh, Luong Xuan Khanh, Phu Ly Minh HUong, Luong Thuy Van, Dao Thi Thanh An (2012), Claire Shannon-Lowe, Lindsay Goerger, Ih-Jen Su., Response of patients with Epstein-Barr virus associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis to HLH-2004 protocol in the initial phase at the Children's Hospital N1 Ho Chi Minh City. *Y hoc Thanh Pho Ho Chi Minh*. 16(2): p. 312-317.
- Lam, TM (2005), Characteristics of primary immune deficiency in children. *Y hoc Thanh Pho. Ho Chi Minh (ISSN1859-1779)*, 9(1): p. 53-58.
- Lozano ML et al (2014), Towards the targeted management of Chediak-Higashi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 9: p. 132.
- Luong Thuy Van, L.T.M. (2013), Hepatic damage and outcome of patients with HLH after the initial treatment with HLH-2004 at the Children's Hospital N1 Ho Chi Minh City. *Y Hoc Thanh Pho Ho Chi Minh*. 17(1): p. 324-328.
- Malhotra AK et al. (2006), Griscelli syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 55(2): p. 337-40.
- Mc Clain K (2016), Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Uptodate*.
- McClain K (2016), Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Uptodate*: p. 1-22.
- Mehdizadeh M and Zamani G (2007), Griscelli syndrome: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*, 24(7): p. 525-9.
- Meschede IP et al (2008), Griscelli syndrome-type 2 in twin siblings: case report and update on RAB27A human mutations and gene structure. *Braz J Med Biol Res*, 41(10): p. 839-48.
- Mishra K, et al (2014), Griscelli syndrome type 2: a novel mutation in RAB27A gene with different clinical features in 2 siblings: a diagnostic conundrum. *Korean J Pediatr*, 57(2): p. 91-5.
- Nagai K et al. (2013), Clinical characteristics and outcomes of chediak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 60(10): p. 1582-6.
- Nowicki R (2015), Chediak-Higashi Syndrome. Medscape.
- Phu Ly Minh Huong, L.T.M. (2014), Characteristics of patients with primary antibody immunodeficiency disease in The Children's Hospital 1.HCM City. *Y hoc Thanh Pho. Ho Chi Minh (ISSN1859-1779)*. 18(1): p. 469-478.
- Reddy RR et al (2011), Silvery hair syndrome in two cousins: Chediak-Higashi syndrome vs Griscelli syndrome, with rare associations. *Int J Trichology*, 3(2): p. 107-11.
- Rudramurthy P and H Lokanatha (2015), Chediak-Higashi Syndrome: A Case Series from Karnataka, India. *Indian J Dermatol*. 60(5): p. 524.

29. Sahana M, S.S. (2012), Hiremagalore R, Asha G., Silvery grey hair: clue to diagnose immunodeficiency. Int J Trichology, 4(2): p. 83-5.
30. Seo JJ (2015), Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. Blood Res., 50(3): p. 131-9.
31. Valente NY et al (2006), Polarized light microscopy of hair shafts aids in the differential diagnosis of Chediak-Higashi and Griscelli-Prunieras syndromes. Clinics (Sao Paulo), 61(4): p. 327-32.
32. Zhang L, Zhou J, and Sokol L (2014), Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cancer Control, 21(4): p. 301-12.

Ngày nhận bài báo: 20/05/2016

Ngày phản biện nhận xét bài báo: 22/05/2016

Ngày bài báo được đăng: 25/7/2016