

ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Trần Trung, Nguyễn Hoàng Minh, Trần Vũ Trường Giang,
Vũ Đỗ Uyên Vy, Nguyễn Hoàng Mai Anh
Bệnh viện Nhi Đồng TP. HCM

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu mô tả loạt ca về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị ở bệnh nhi Hội chứng thực bào máu tại Bệnh viện Nhi Đồng TP. HCM. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả tiến cứu các bệnh nhi nhập viện từ tháng 4/2018 đến tháng 12/2020 được chẩn đoán hội chứng thực bào máu thỏa tiêu chí chọn mẫu và tiêu chí loại trừ. **Kết quả:** Có 26 bệnh nhân thỏa các tiêu chí nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu. Tỷ lệ nữ/nam=1,2; tuổi trung vị là 46,5 tháng, đa số dưới 5 tuổi. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp là sốt cao 100%, gan to 100%, lách to 54%, cận lâm sàng: 89% có giảm neutrophil <1000/mm³, 54%Hb<9g/dl, 85% giảm tiểu cầu <100.000/mm³, 100% tăng ferritin và 96% tăng triglyceride, fibrinogen giảm trong 70%. Đa số các trường hợp có tăng men gan trong đó AST cao hơn ALT, trên 50% các trường hợp có tràn dịch đa màng, giảm natri và albumin máu. 34% có rối loạn đông máu. Nguyên nhân: đa số các trường hợp có nhiễm trùng 77% (nhiễm EBV 50%, sốt xuất huyết 19%, 8% nhiễm vi khuẩn), bệnh ác tính 3,8%, bệnh tự miễn 7,4%, 11,6% chưa rõ nguyên nhân tại thời điểm điều trị. Có 17 trường hợp phải điều trị thực bào máu (65%), 9 (35%) trường hợp chỉ điều trị bệnh nền. **Kết quả điều trị:** 82% có đáp ứng 1 phần sau 1 tuần điều trị, các trường hợp kém ứng sau 3-4 tuần có tỷ lệ tử vong cao. Tỷ lệ đáp ứng sau 8 tuần: 65% đáp ứng hoàn toàn 18% đáp ứng một phần, 18% tử vong tỷ lệ tử vong cao nhất trong 4 tuần đầu điều trị. **Kết luận:** Các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm thường gặp phù hợp y văn. Các trường hợp thực bào máu có nguyên nhân đa số chỉ cần điều trị bệnh nền, trừ trường hợp nhiễm EBV cần điều trị miễn dịch theo phác đồ HLH 1994. Tử vong thường trong 4 tuần đầu điều trị.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu

ABSTRACT

SOME CHARACTERISTICS OF HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AT THE CITY CHILDREN HOSPITAL, HO CHI MINH CITY

Objectives: Describe characteristics of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis who were admitted at the City Children Hospital HCMC from april ,2018 to december 2020.

Results: There were 26 patients who met the study criteria. Female/male ratio=1.2; Median age is 46.5 months, most cases are under 5 years old. Common clinical manifestations are high fever 100%, hepatomegaly 100%, splenomegaly 54%. 89% neutropenia <1000/mm³, 54% Hb<9g/dl, 85% have thrombocytopenia <100,000/mm³, 100% high ferritin in 100% and 96% increased triglyceride, fibrinogen decreased in 70%. The majority of cases have elevated liver enzymes in which

Nhận bài: 10-3-2022; Chấp nhận: 20-4-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai Anh

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Đồng TP. HCM; ĐT: 0938808812

AST is higher than ALT. Over 50% of cases have pleural or abdominal effusion, hyponatremia and hypoalbuminemia. 34% coagulopathy. 77% HLH associated with infection (50% EBV infection, 19% dengue fever, 8% bacterial infection), malignancy 3.8%, autoimmune disease 7.4%, 11.6% unknown cause at the time of treatment. There were 17 cases (65%) requiring HLH treatment (65%). 82% have partial response after 1 week of treatment, poor response cases after 3-4 weeks have a high mortality rate and highest mortality rate in the first 4 weeks of treatment (75% death cases). Response rate after 8 weeks: 64% complete response, 18% partial response, 18% mortality. **Conclusions:** Common clinical and laboratory findings are similar to diagnostic criteria for HLH. Most cases of HLH are treated only the underlying disease, except for EBV infection that requires immunotherapy according to the HLH 1994 protocol. Death is usually within the first 4 weeks of treatment.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là một bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng hậu quả của sự rối loạn điều hòa hoạt động của đại thực bào và tế bào lympho T, tạo ra cơn bão cytokin làm hoạt hóa đại thực bào trong tủy xương và hệ võng nội mô, dẫn đến hiện tượng thực bào và tổn thương đa cơ quan gây nguy hiểm tính mạng nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Nguyên nhân của hội chứng thực bào nguyên phát do đột biến gen hoặc xảy ra không do đột biến gen gây HCTBM và có tác nhân kích hoạt như nhiễm trùng, ác tính, tự miễn (HCTBM thứ phát). Tỷ lệ tử vong của HCTBM còn cao. Đã có rất nhiều các nghiên cứu về hội chứng thực bào máu trên thế giới và trong nước, tuy vậy chúng tôi vẫn mong muốn làm đề tài này tại Bệnh viện Nhi Đồng TP. HCM nhằm: *có cái nhìn tổng quan hơn, bổ sung cách tiếp cận lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị bệnh nhân HCTBM theo điều kiện hiện có tại bệnh viện.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp hồi cứu mô tả hàng loạt ca.

2.2. Dân số nghiên cứu: Tất cả những bệnh

nhân chẩn đoán HCTBM tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố từ tháng 04/2018 đến tháng 12/2020.

2.3. Tiêu chí chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân <15 tuổi nhập viện Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố từ tháng 01/2017 đến tháng 04/2020 có đủ 5 trong 6 tiêu chuẩn sau theo HLH - 2004.

2.4. Tiêu chí loại ra

Bệnh nhân không tái khám theo hẹn

Hồ sơ nghiên cứu không đủ dữ liệu cần thu thập

2.5. Phương pháp hóa miễn dịch điều trị Hội chứng thực bào máu: theo phác đồ nghiên cứu HLH-1994.

2.6. Phương pháp xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

2.7. Ý đức

Nhóm nghiên cứu đảm bảo quyền lợi được bảo mật thông tin của bệnh nhân.

3. KẾT QUẢ

Trong khoảng thời gian nghiên cứu từ tháng 04/2018 - 12/2020, chúng tôi ghi nhận có 26 trường hợp thỏa tiêu chọn chọn mẫu, trong đó có 17 ca phải điều trị đặc hiệu hội chứng thực bào máu, 9 ca chỉ điều trị bệnh nền.

3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ học, tiền căn, lý do nhập viện

	Chung	Nhóm điều trị	Nhóm bệnh nền
Tuổi	46,5 (2-132)	41,0 (2-132)	70,1 (11-108)
Tuổi < 5 tuổi	76 %	87,7%	44,4%
Giới: nam/nữ	1/1,2	1,1/1	1/2
Sốt	26 (100%)	17 (100%)	9 (100%)
Hạch to	3 (15,4%)	2 (11,8%)	22,2%
Tuyến trước chuyển	65/35	70/30	56/44

Nhận xét: Giới tính nam nữ ngang nhau, đa số nhỏ hơn 5 tuổi, 100% các trường hợp nhập viện do sốt.

3.1.2. Đặc điểm thời gian chẩn đoán, điều trị bệnh

Trung bình/ trung vị	Chung	Nhóm điều trị HLH	Nhóm điều trị bệnh nền
Thời gian từ lúc khởi bệnh đến nhập viện	7 (1-24)	7 (4-24)	7 (2-14)
Thời gian từ lúc nhập viện đến chẩn đoán	2 (1-20)	2 (1-19)	3 (1-10)
Thời gian nằm viện lần nhập viện đầu	21 (9-50)	25 (10-50)	12,5 (9-23)

Nhận xét: Thời gian chẩn đoán bệnh từ lúc nhập viện khá sớm. Thời gian nằm viện đa số trên 1 tuần. Nhóm chỉ điều trị bệnh nền có thời gian nằm viện ngắn hơn.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng lúc chẩn đoán

Triệu chứng	Chung 26 ca	Nhóm điều trị 17 ca	Nhóm điều trị bệnh nền 9 ca
Sốt	26 (100%)	17(100%)	9 (100%)
Gan to	26 (100%)	17 (100%)	9 (100%)
Lách to	14 (53,84)	11 (64,7%)	3 (33,3%)
Phát ban	9 (34,6%)	3 (17,6%)	6 (66,7%)
Vàng da	4 (15,4%)	4 (23,5%)	0 (0%)
Xuất huyết	10 (38,4%)	6 (41,2%)	3 (33,3%)
Hạch to	4 (15,4%)	2 (11,8%)	2 (22,2%)
Dấu thần kinh	4 (15,4%)	2 (11,7%)	2 (22,2%)

Nhận xét: sốt cao và gan to gặp trong 100% các trường hợp, vàng da và lách to gặp nhiều ở nhóm điều trị đặc hiệu hội chứng thực bào máu hơn nhóm chỉ điều trị bệnh nền. Có 4 ca có triệu chứng lâm sàng thần kinh gồm 1 ca lơ mơ, nói sáng, 3 ca co giật. Phát ban gặp trong 34,6% trường hợp, trong đó 100% ca thực bào máu do sốt xuất huyết có phát ban hồi phục.

3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

	Chung	Nhóm điều trị 17	Nhóm điều trị bệnh nền 9
Neutrophil	520,0 (30-2500)	590,0 (40-2500)	460,0 (30-1000)
N<1000/mm ³	23 (88,5%)	14 (82,4)	9 (100%)
N≤ 500/mm ³	13 (50%)	7 (41,1%)	6 (66,7)
Hb	8,8 (5,9-11)	8,7 (6,1-10,6)	9,8 (5,9-11)
Hb<9g/dl	14 (53,8%)	10 (58,8%)	4 (44,4)
Hb<6g/dl	1 (3,84)	0 (0%)	1 (11,1)
TC	47,0 (6-240)	40,0 (6-179)	92,0 (41-240)
TC <100.000/mm ³	22 (84,6%)	15 (88,2)	7 (77,7)
TC<20.000/mm ³	4 (15,3%)	4 (23,5)	0 (0)
AST	371,0 (19-9556)	330,0 (71-7556)	441,0 (19-1215)
ALT	187,5 (31-2928)	207,0 (41-2928)	135,0 (31-445)
Biltp/TT	6 (23,1%)	6 (35,3%)	0 (0)
Creatine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0)
Na ⁺	128,0 (122-151)	128,1 (122-151)	128,0 (127-134)
Albumin	25,9 (18-34)	25,0 (18-34)	28,2 (23-32)
LDH (16)	1321,0 16 (284-7739)	1353,0 15 (336-7739)	999,0 (284-2885)
PT/APPT bất thường	9 (34,6%)	7 (41,1)	2 (22,2)
Fibrinogen<1,5g/dl	19 (70,1 %)	14 (82,3)	5 (55,5)
Triglyceride	507,5 (170-1122)	562,0 (313-1122)	485,0 (170-956)
Triglyceride >3	25 (96,1)	17 (100)	8 (88,9)
Ferritin	14850,2 (570-103151)	20891,2 (1627-103151)	3820,0 (570-29583)
Ferritin>500	26 (100)	17 (100)	9 (100)
Dịch não tủy	0/ 21	0/17	0/4
Siêu âm: tràn dịch đa màng, phù nề túi mật	18 (69,2%)	14 (82,3)	4 (44,4)
MRI não	4/6 (teo não)	2/2 (teo não)	2/2 bình thường
Tủy đồ	21/22 16/22	17/17 13 HLH	4/9 3 thực bào máu

Nhận xét: Đa số các trường hợp ở cả hai nhóm có giảm 3 dòng tế bào máu, trong đó nhóm thực bào máu phải điều trị có tỷ lệ giảm tiểu cầu nhiều hơn, men gan cao thường gặp, AST cao hơn AL. Ferritin và triglyceride tăng trong gần 100% trường hợp HLH, tăng cao hơn ở nhóm cần điều trị thực bào máu.

3.2. Tỷ lệ hội chứng thực bào máu theo nguyên nhân, tỷ lệ điều trị thực bào máu

Nguyên nhân	Ca (%)	Ca điều trị miễn dịch(%)
Nhiễm trùng	20 (76,9)	14 (70),0
- Vi khuẩn	2 (7,7)	1 (50,0)
- Siêu vi	18 (69,2)	13 (72,2)
+ EBV	13 (50,0)	13 (100,0)
+ Sốt xuất huyết	5 (19,2)	0 (0,0)
Bệnh ác tính	1 (3,8)	0 (0)
Bệnh tự miễn (2 ca)	2 (7,7)	0 (0)
Không rõ (3 ca)	3 (11,5)	3 (100)

Nhận xét: Đa số hội chứng thực bào máu thứ phát sau nhiễm siêu vi, trong đó do nhiễm EBV đến 50% trường hợp. Tất cả các ca thực bào máu sau nhiễm EBV đều điều trị đặc hiệu.

3.3. Đặc điểm điều trị đặc hiệu hội chứng thực bào máu

3.3.1. Đặc điểm điều trị thuốc theo phác đồ thực bào máu

	Dexa	IVIG	Etoposide	cyclosporin	rituximab	MTX
Ca (%)	17 (100%)	3 (17,6%)	16 (94,1)	2 (11,7)	1 (5,8)	0 (0)

Nhận xét: 100% trường hợp thực bào máu có chỉ định điều trị dexamethasone, tỷ lệ dùng etoposide trên 90%.

3.3.2. Đặc điểm điều trị hỗ trợ

Ca (%)	Nhóm chung 26	Nhóm điều trị 17	Nhóm bệnh nền 9
Hỗ trợ hô hấp:	10 (38,5)	7 (41,2)	3 (33,3)
- Thở máy	6 (23,1)	6 (35,2)	0 (0)
- oxy/NCPAP	10 (38,5)	7 (41,2)	3 (33,3)
Chống sốc/ vận mạch	6 (26,9)	4 (23,5)	2 (22,2)
Lọc máu	1 (3,8)	1 (5,8)	0 (0)
Truyền các chế phẩm máu	6 (26,9)	6 (35,3)	0 (0)
Kháng sinh phổ rộng	26 (100)	17 (100)	9 (100)
Kháng nấm	7 (26,9)	7 (41,2)	0 (0)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh thực bào máu nặng cần can thiệp cấp cứu hồi sức khoảng 30%, trong đó tỷ lệ cao hơn ở nhóm cần điều trị đặc hiệu hội chứng thực bào máu.

3.4. Đánh giá đáp ứng điều trị trong 8 tuần đầu điều trị miễn dịch

	1	2	3	4	5	6	7	8
Toàn phần Ca (%)	0 (0)	0 (0)	4 (23,5)	5 (29,4)	6 (35,3)	8 (47,1)	10 (58,9)	11 (64,7)
1 phần Ca (%)	14 (82,4)	13 (76,5)	9 (52,9)	9 (52,9)	8 (47,1)	6 (35,3)	4 (23,5)	3 (17,6)
Không đáp ứng Ca (%)	3 (17,6)	4 (23,5)	3 (17,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tử vong Ca (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)

Nhận xét: Đa số các trường hợp đáp ứng một phần ngay trong vài tuần đầu điều trị, sốt là triệu chứng cải thiện trước, thường sau 1-3 ngày điều trị bệnh nhân đã hết sốt. Các ca không đáp ứng trong 2-3 tuần đầu có tỷ lệ tử vong cao, đa số các trường hợp tử vong sớm trong 4 tuần đầu và là các ca không đáp ứng điều trị.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi của nhóm bệnh HLH 76% dưới 5 tuổi, tương tự nghiên cứu của tác giả N Đ Toàn (2016) [4] tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 có tuổi trung bình 3,5 tuổi, nghiên cứu của tác giả L B Liên (2012) [5] nhóm thực bào máu nhiễm EBV cũng đa số gặp ở trẻ < 5 tuổi 72,7%. Tỷ lệ nam/nữ không có sự chênh lệch nhiều, tương tự nghiên cứu của tác giả Lê Bích Liên (2017) [4], và tác giả Wen- I- Lee (2009) [11].

Sốt cao và gan, lách to gặp trong đa số trường hợp HLH tương đương nghiên cứu của tác giả Lê Bích Liên (2017) [5], Sarala Rajajee (2014) [10] Divya (2020) [7], Xiao (2014) [12].

Đa số các trường hợp có giảm 3 dòng tế bào máu, tương tự các nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 của tác giả LBL (2017) [5], Sarala (2014) [10], Divya (2020) [7].

Gần 100% trường hợp có tăng ferritin và triglyceride, giảm fibrinogen gặp trên 50% trường hợp, tương tự các nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 của Lê Bích Liên (2017) [25]. Natri máu thấp, albumin máu giảm và có hiện tượng tràn dịch đa màng gặp nhiều ở các ca thực bào máu, các nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 cũng ghi nhận tình trạng này.

4.2. Tỷ lệ hội chứng thực bào máu theo nguyên nhân, tỷ lệ điều trị thực bào máu

Hội chứng thực bào máu liên quan nhiễm trùng thường gặp nhất, trong đó đa số nhiễm siêu vi. Tỷ lệ nhiễm EBV trong nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 LB Liên (2017) 66%, sốt xuất huyết gặp trong 19,2% trong nghiên cứu của chúng tôi, 26,3% trong nghiên cứu của tác giả T.T.M. Hiệp (2013) [2]. Nghiên cứu của Divya (2020) [7] ở 52 trẻ có 13% thực bào máu gia đình, 87% thứ phát, trong đó 77% do nhiễm trùng.

Nghiên cứu 15 năm ở 32 trẻ tại Đà Loan (2009) của Wen -I- Lee [11], ghi nhận 37,5% sau nhiễm EBV, các yếu tố bệnh nền khác gồm bệnh ác tính, tự miễn, bệnh suy giảm miễn dịch.

Chỉ có 1 ca có đột biến dị hợp tử gen perforin, trong nghiên cứu của Lâm Thị Mỹ (2009) [5] phân tích trên 33 ca thực bào máu, chỉ có 2 trường hợp, nghiên cứu của T.T.M Hiệp tại Bệnh viện Nhi Đồng trên 38 trẻ cũng chỉ phát hiện 1 ca thực bào máu bẩm sinh [2]. Nghiên cứu của Wen-I-Lee (2014) [11] trên 32 trẻ cũng không phát hiện ca đột biến HLH gia đình.

Về điều trị thực bào máu, 100% các ca nhiễm EBV đều có chỉ định điều trị tương tự các nghiên cứu của Bệnh viện Nhi Đồng 1,2. Nghiên cứu của Divya (2020) [7] ở 52 trẻ, trong các ca thứ phát 51% chỉ điều trị bệnh nền, 37% điều trị steroid và IVIG. Nghiên cứu của N.H.P Hà [2] (2018) ở 70 trẻ không nhiễm EBV có 21,2% chỉ cần điều trị bệnh nền. Tỷ lệ dùng dexamethasone gần 100% trường hợp tương tự như nghiên cứu của LT Mỹ (2012), [5], LB Liên (2017), trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ dùng etoposide cao hơn và ít dùng cyclosporin hơn do các năm sau này áp dụng lại phác đồ HLH 1994. Báo cáo ca lâm sàng nhiễm Brucellosis đáp ứng tốt với dùng IVIG [15], 1 ca sau nhiễm leptospira với dexamethasone [8].

4.3. Đánh giá đáp ứng điều trị

Nghiên cứu của tác giả T.T.M.Hiệp (2013) [2] tỷ lệ tử vong 29%, N T Hường (2017) [3], ở 68 ca thực bào máu tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 tỷ lệ tử vong trong 4 tuần đầu là 29,4%, nghiên cứu LB Liên (2017) tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 tỷ lệ tử vong 25%. Do nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ nên cần có nhiều thời gian đánh giá hơn nữa.

5. KẾT LUẬN

Hội chứng thực bào máu có các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm tương tự như y văn. Đa số các trường hợp thực bào máu liên quan đến nhiễm trùng trong đó chủ yếu nhiễm EBV, hầu hết các trường hợp thực bào máu thứ phát chỉ cần điều trị bệnh nền, trừ hội chứng thực bào máu liên quan đến EBV. Cần nhanh chóng làm các xét nghiệm để phân loại nguyên nhân giúp việc điều trị hiệu quả và đặc hiệu hơn. Đa số các trường hợp thực bào máu điều trị miễn dịch có đáp ứng giảm sốt

ngay trong tuần đầu tiên, các trường hợp không đáp ứng sau 3-4 tuần điều trị thực bào máu có tỷ lệ tử vong cao, và tử vong thường xảy ra trong 4 tuần đầu điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hoàng Phùng Hà (2018) đặc điểm hội chứng thực bào máu không nhiễm EBV tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, luận văn thạc sĩ y học.
2. Trần Thị Mộng Hiệp (2013). "Nguyên nhân của hội chứng thực bào máu ở trẻ em và kết quả ứng dụng phác đồ hemophagocytic lymphohistiocytosis 2004" Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 17,2, pp. 131-136.
3. Trần Thị Hường, Trần Văn Vinh, Trần Thị Mộng Hiệp (2017). "Khảo sát kết quả điều trị và các yếu tố liên quan đến tử vong ở trẻ mắc hội chứng thực bào máu tại Bệnh viện Nhi Đồng 2", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 3,21, pp. 175.
4. Lê Bích Liên, Trần Cao Dung, Nguyễn Minh Tuấn (2017). "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị 8 tuần bệnh nhi hội chứng thực bào máu có nhiễm Epstein-Barr virus tại Bệnh viện Nhi Đồng 1", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 21,4, pp. 31-38.
5. Lâm Thị Mỹ, Lê Bích Liên, Nguyễn Minh Tuấn và cộng sự (2012), "Đáp ứng của bệnh nhân bị hội chứng thực bào máu kèm nhiễm Epstein - Barr virus với phác đồ HLH 2004 trong giai đoạn ban đầu tại Bệnh viện Nhi Đồng 1", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 16, pp. 2.
6. Nguyễn Đức Toàn*, Trần Thị Mộng Hiệp (2010). "Yếu tố tiên lượng tử vong ở trẻ mắc hội chứng thực bào máu tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 (2002-2008)", Y học TP Hồ Chí Minh, 14, 4 pp. 1-11.
7. Divya Nandhakumar (2020). "Hemophagocytic lymphohistiosis in children", India J Pediatr, 87(7), 526-531.
8. Dragana (2018). "Secondary hemophagocytic lymphohistiosis in a child with leptosira infection: a case report" Turk J Pediatr 60 (6): 735-738.14
9. Fisman D. N. (2000), "Hemophagocytic syndromes and infection", Emerging infectious diseases, 6 (6), pp. 601.
10. Sarala Rajajee (2014) "Profile of hemophagocytic lymphohistiosis: efficacy of intravenous immunoglobulin therapy" Indian J pediatr 81(12)1337-41.
11. SWen I- Lee (2009) "Clinical aspects, immunologic assesment and genetic analysis in Taiwanese children with HLH", Pediatr Infect Dis J 28 (1): 30-4.
12. Xiao L., Guan X., Meng Y., et al. (2014), "[Analysis of clinical and laboratory features of 217 pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis]", Zhonghua xue yue xue za zhi= Zhonghua xue yue xue za zhi, 35 (7), pp. 628-632.
13. Xu X. J., Wang H. S., Ju X. L., et al. (2017), "Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A retrospective multicenter study", Pediatric blood & cancer, 64 (4).
14. Zhang L., Zhou J., Sokol L. (2014), "Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis", Cancer Control, 21 (4), pp. 301-312.
15. Yotem Yaman (2015), "secondary hemophagocytic lymphohistiosis in children with brucellosis: report of three case", J infect Dev Ctries 29(9): 1172-6.