

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP TRẺ MẮC HỘI CHỨNG TAFRO

Lương Thị Phượng^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Kiên², Nguyễn Thu Hương²

¹Trường Đại học Y Hà Nội,
²Bệnh viện Nhi Trung ương

Hội chứng TAFRO được báo cáo đầu tiên năm 2010 tại Nhật Bản, đặc trưng bởi giảm tiểu cầu, tràn dịch đa màng, xơ hóa tủy xương có reticulin, rối loạn chức năng thận, phì đại cơ quan. Bệnh có thể đe dọa tính mạng nên cần được chẩn đoán sớm và thường đáp ứng với thuốc ức chế miễn dịch. Bệnh thường gặp ở người già hoặc trung niên, rất hiếm gặp ở thanh thiếu niên. Chúng tôi báo cáo một ca bệnh ở trẻ nhỏ đầu tiên được chẩn đoán hội chứng TAFRO và điều trị thành công bằng Cyclosporin A tại bệnh viện Nhi Trung ương. Trẻ nam 6 tuổi vào viện vì sốt, kèm theo phù, khó thở, tràn dịch màng phổi, màng tim, cổ chướng, gan lách to, thiếu máu, giảm tiểu cầu, CRP tăng, giảm albumin máu, suy thận cấp, protein niệu nhiều, C3 giảm nhẹ, C4 bình thường, sinh thiết tủy xương có tăng sinh mẫu tiểu cầu. Trẻ được chẩn đoán hội chứng TAFRO, và điều trị prednisone 1mg/kg/ngày phối hợp cyclosporinA 4mg/kg/ngày được 2 tuần, trẻ hết sốt, hết phù, tiểu cầu máu tăng, chức năng thận cải thiện.

Từ khóa: giảm tiểu cầu, tràn dịch đa màng, suy thận cấp, hội chứng TAFRO.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng TAFRO là một biến thể của bệnh Castleman, được báo cáo lần đầu tiên tại Nhật Bản năm 2010.^{1,2} Bệnh được đặc trưng bởi các triệu chứng giảm tiểu cầu, tràn dịch đa màng, xơ hóa tủy xương có reticulin, rối loạn chức năng thận, phì đại cơ quan. Mặc dù các nhà khoa học đã nhận thấy có sự gia tăng nồng độ interleukin-6 (IL-6) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) trong huyết thanh và dịch của bệnh nhân mắc hội chứng TAFRO, cơ chế bệnh sinh vẫn chưa rõ ràng.² Các báo cáo trước đây cho thấy bệnh thường đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch như corticoid và/hoặc cá thuốc ức chế miễn dịch như Cyclosporin A, Tocilizumab.^{3,4,5} Corticoid thường là điều trị đầu tay cho hội chứng TAFRO nhưng bệnh nhân thường tái phát nên corticoid

thường được dùng phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.⁶ Bệnh có thể gây tử vong ở một số trường hợp.^{1,7} Bệnh thường gặp ở người già hoặc tuổi trung niên,² rất hiếm gặp ở tuổi thanh thiếu niên.³ Các tiêu chuẩn của hội chứng TAFRO chưa hoàn toàn rõ ràng nên dễ gây chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị. Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ đầu tiên được chẩn đoán hội chứng TAFRO và điều trị thành công bằng Cyclosporin A tại khoa thận-lọc máu bệnh viện Nhi Trung ương.

II. CA LÂM SÀNG

Trẻ nam 6 tuổi vào viện vì sốt kéo dài 10 ngày không rõ nguyên nhân, sốt từng cơn, nhiệt độ cao nhất 40°C. Sau 5 ngày sốt, trẻ xuất hiện phù mi mắt và hai chi dưới, khó thở tăng dần. Trẻ được nhập điều trị tại khoa cấp cứu bệnh viện Nhi Trung ương. Khám lâm sàng trẻ phù toàn thân, cổ chướng, hội chứng 3 giảm đáy phổi 2 bên, không có rale, tim nhịp đều 130ck/phút, không có tiếng thổi, nhịp thở 40 lần/phút, co kéo cơ hô hấp nhẹ, SpO₂ 90%, gan lách to,

Tác giả liên hệ: Lương Thị Phượng,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: luongphuong2233@gmail.com

Ngày nhận: 03/02/2020

Ngày được chấp nhận: 14/07/2020

không sờ thấy hạch. Xét nghiệm máu số lượng bạch cầu 11.93 G/l, Bạch cầu đa nhân trung tính 70,9%, hemoglobin 90g/l, tiểu cầu 41000/mm³, Ure 6,98mmol/l, creatinin 52μmol/l, AST 204 UI/l, ALT 155 UI/l, Albumin 22g/l, Protein 51g/l, CRP:197mg/l, đông máu: PT 55%, APTT 36,8s, Fibrinogen 5,09g/l, D-Dimer:13584ng/l. Xét nghiệm nước tiểu: Hồng cầu niệu (-), Bạch cầu ít, Protein/creatinine niệu 325mg/mmol. Xquang tim phổi có hình ảnh tràn dịch màng phổi 2 bên, dày thành phế quản. Siêu âm có dịch tự do ổ bụng 50mm, dịch trong, tràn dịch màng phổi 2 bên, bên trái dày 14mm, bên phải dày 40mm, ít dịch màng tim 5mm, chức năng tâm thu thất trái bình thường. Trẻ được chẩn đoán theo dõi nhiễm khuẩn huyết và được thở oxy mask, điều trị kháng sinh trong 14 ngày, truyền albumin, plasma tươi, lactic tiêm tĩnh mạch. Trong quá trình điều trị, trẻ vẫn sốt cơn, nhiệt độ không giảm, phù tăng dần, tràn dịch đa màng, xét nghiệm hemoglobin, tiểu cầu vẫn giảm, C3 0,54, C4 0,11, dsDNA 5,7, ure 15mmol/l, creatinine 95μmol/l, albumin 34g/l, protein/creatinine niệu 166 mg/mmol, điện giải bình thường, xét nghiệm dịch màng bụng và dịch màng phổi thấy rải rác lympho bào, không có tế bào ác tính. Chụp cắt lớp ổ bụng, lồng ngực thấy hạch to 8 – 10mm, gan to nhẹ với kích thước đo gan phải 123 x 147mm, lách to 103 x 50 x 102 mm, dịch tự do ổ bụng, dịch màng phổi, có ít dịch màng tim. Trẻ được chuyển lên khoa thận-lọc máu điều trị. Theo tiêu chuẩn của ACR8 hay SLICC9 trẻ không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán lupus, nhưng theo tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ACR/SLICC 201510 mới cập nhật thì trẻ có 3 điểm gồm viêm màng tim, màng phổi, protein niệu nhiều, tiểu cầu < 100000/mm³ cho phép bác sĩ nghi ngờ lupus. Và khi tính điểm SLEDAI để đánh giá lupus hoạt động⁹ thì bệnh nhân có điểm SLEDAI là 14 điểm (4 điểm protein niệu nhiều, 4 điểm

cho tràn dịch màng phổi, 4 điểm cho tràn dịch màng tim, 1 điểm cho sốt, 1 điểm cho tiểu cầu < 100000/mm³). Tại thời điểm đó tiểu cầu của trẻ 76000/mm³ nên chúng tôi quyết định điều trị 3 mũi methylprednisolone liều cao 1000mg/m²da/ ngày cho trẻ và lợi tiểu tiêm, trẻ giảm sốt, nhưng khó thở tăng dần, tiểu ít, siêu âm dịch màng phổi 2 bên dày 45mm, dịch màng tim nhiều có dấu hiệu chèn ép tim. Chúng tôi tiến hành dẫn lưu dịch màng tim ra 135ml dịch vàng trong (xét nghiệm dịch màng tim 230 tế bào trong đó 32% là bạch cầu mono, 48% là bạch cầu đa nhân trung tính, 3% lympho, Rivalta (+), cellblock là dịch viêm) và lọc máu ngắt quãng cho trẻ trong 2 ngày. Sau 2 ngày dừng lọc máu trẻ phù tăng lên, dịch màng phổi, màng tim lại tăng dần, xét nghiệm bổ thể bình thường, DsDNA và ANA đều âm tính, sinh thiết thận có hình ảnh viêm cầu thận tăng sinh gian mạch nên chúng tôi không nghĩ trẻ bị lupus ban đỏ.

Sau khi tìm các báo cáo về các ca bệnh bao gồm các triệu chứng sốt, tràn dịch đa màng, giảm tiểu cầu, suy thận tiến triển thì nhận thấy trẻ có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng TAFRO theo Bộ y tế, Lao động và Phúc lợi Nhật Bản 2015¹¹ với đủ 3 tiêu chuẩn chính: Tràn dịch đa màng (tràn dịch màng phổi, cổ trướng và phù toàn thân), giảm tiểu cầu (< 100.000 / microL), viêm hệ thống (sốt không rõ nguyên nhân > 37,5°C và / hoặc CRP huyết thanh tăng cao). Và 2 trong 4 tiêu chuẩn phụ: Kết quả sinh thiết mô bệnh học phù hợp với bệnh Castleman, xơ hóa tủy và / hoặc tăng mẫu tiểu cầu trong tủy, tăng kích thước các cơ quan (gan to, lách to và hạch to), suy thận tiến triển. Chúng tôi tiến hành sinh thiết tủy xương cho trẻ thì chỉ thấy hình ảnh tăng sinh mẫu tiểu cầu, không thấy hình ảnh xơ hóa tủy có reticulín (+). Tính điểm phân loại mức độ nặng của hội chứng TAFRO dựa vào 4 triệu chứng tràn dịch đa màng, giảm tiểu cầu, sốt hoặc phản ứng viêm và mức độ

suy thận thì bệnh nhân của chúng tôi ở mức độ nặng.¹¹

Vì hiệu quả điều trị hội chứng TAFRO bằng cyclosporin A đã được báo cáo,¹² chúng tôi quyết định điều trị cho trẻ bằng prednisonlon 1mg/kg/ ngày phối hợp với cyclosporin A 4mg/kg/ ngày. Sau 2 tuần điều trị trẻ hết sốt, hết phù, không còn tràn dịch các màng, tiểu cầu trở về bình thường, không suy thận, protein niệu giảm dần. Trẻ được ra viện và tiếp tục điều trị ngoại trú.

III. BÀN LUẬN

Bệnh Castleman còn có tên gọi là tăng sản mạch máu nang lymphô của hạch. Đó là một tổn thương tăng sản hạch lymphô lành tính. Bệnh này mang tên Castleman do được Dr. Benjamin Castleman và cộng sự mô tả lần đầu tiên năm 1956.⁵ Bệnh có 2 thể là bệnh Castleman khu trú là chỉ ảnh hưởng một hạch bạch huyết và bệnh Castleman đa cơ quan (MCD) ảnh hưởng nhiều hạch bạch huyết và mô bạch huyết có thể làm suy yếu nghiêm trọng hệ thống miễn dịch. Cơ chế bệnh sinh của bệnh Castleman còn chưa rõ và các nhà khoa học cũng không rõ vai trò của virus Herpes 8 (HHV-8), mặc dù sự xuất hiện của nó có thể gây tổn thương các tế bào hệ thống miễn dịch. Các tế bào hệ thống miễn dịch sản xuất ra protein được gọi là interleukin-6 (IL-6) góp phần vào sự phát triển quá mức của các tế bào bạch huyết và dẫn đến những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Castleman. Gần đây Takai et al. báo cáo ba trường hợp có cùng các triệu chứng giảm tiểu cầu, tràn dịch đa màng, sốt, xơ hóa tủy xương có reticulín và phì đại cơ quan. Những triệu chứng này đã được đặt tên lâm sàng là hội chứng TAFRO để mô tả khái niệm bệnh mới.¹ Năm 2013, các cuộc họp quốc gia Nhật Bản đã được tổ chức để đưa ra định nghĩa hội chứng TAFRO là một bệnh viêm toàn thân đặc trưng bởi các triệu chứng: giảm tiểu cầu, tràn dịch đa màng, xơ hóa tủy xương

có reticulín, rối loạn chức năng thận và phì đại cơ quan. Các biểu hiện lâm sàng khác là thiếu máu, rối loạn miễn dịch.²

Các tiêu chuẩn của hội chứng TAFRO chưa hoàn toàn rõ ràng nên dễ gây chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị. Ở bệnh nhân của chúng tôi, ban đầu trẻ vào trong tình trạng sốt cao, tràn dịch các màng, suy hô hấp nhẹ, giảm tiểu cầu, thiếu máu, CRP tăng cao 197mg/l, rối loạn đông máu nhẹ nên trẻ đã được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết và điều trị kháng sinh mạnh bao phủ ngay từ đầu bằng Meronem + Vancomycin + Metronidazole trong 2 tuần nhưng tình trạng trẻ không cải thiện. Theo tiêu chuẩn của ACR8 hay SLICC9 trẻ không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán lupus, nhưng theo tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ACR/SLICC 2015¹⁰ mới cập nhật thì trẻ có 3 điểm gồm viêm màng tim, màng phổi, protein niệu nhiều, tiểu cầu < 100000/mm³ cho phép bác sĩ nghi ngờ lupus. Và khi tính điểm SLEDAI để đánh giá lupus hoạt động⁸ thì bệnh nhân có điểm SLEDAI là 14 điểm nên chúng tôi quyết định dùng Methylprednisolon 1000mg/kg/ngày cho trẻ. Sau 3 liều Methylprednisolon trẻ có giảm sốt, CRP giảm nhẹ, nhưng tiểu cầu và hemoglobin vẫn tiếp tục giảm và trẻ có biểu hiện của quá tải dịch: tràn dịch màng phổi tăng, tràn dịch màng tim có chèn ép tim phải dẫn lưu dịch màng tim, tiểu ít. Chúng tôi lọc máu cho trẻ trong 2 ngày.

Vì tình trạng giảm tiểu cầu và thiếu máu không hồi phục sau khi điều trị Methylprednisolon, và tình trạng tràn dịch đa màng lại tăng dần sau nghỉ lọc máu, xét nghiệm bổ thể bình thường, DsDNA và ANA đều âm tính, sinh thiết thận có hình ảnh vài cầu thận có tăng sinh gian mạch chúng tôi loại trừ lupus, và trẻ có thể mắc bệnh Castleman đa cơ quan. Trong đó, chúng tôi không nghĩ đến POEM vì trẻ không có thay đổi ở da và bệnh đa dây thần kinh. Trẻ có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng TAFRO với 3 tiêu

chuẩn chính là tràn dịch đa màng, giảm tiểu cầu, sốt và CRP tăng, và 2 tiêu chuẩn phụ là suy thận tiến triển, gan lách to. Mặc dù, sinh thiết tủy xương thấy hình ảnh tăng sinh mẫu tiểu cầu và xơ hóa tủy có reticulín gặp ở hầu hết bệnh nhân mắc hội chứng TAFRO.¹³ Bệnh nhân của chúng tôi không có hình ảnh xơ tủy và chỉ thấy tăng sinh mẫu tiểu cầu trong tủy. Vì trẻ không có hạch to nên chúng tôi không thể sinh thiết hạch để thấy hình ảnh điển hình của bệnh Castleman.

Điều trị tốt nhất cho hội chứng TAFRO còn chưa rõ.¹⁴ Trong loạt bài viết của Iwaki và cộng sự,⁷ corticosteroid đơn độc có thể kiểm soát bệnh ở 47,8% bệnh nhân, trong khi các trường hợp còn lại cần điều trị phối hợp, phổ biến nhất là sử dụng kháng thể kháng đơn dòng thụ thể IL-6 (tocilizumab và siltuximab). Vai trò của kháng thể kháng thụ thể IL-6 trong hội chứng TAFRO cũng chưa rõ, vì nhiều bệnh nhân có nồng độ IL-6 bình thường.¹⁵ Hiện tại bệnh viện chúng tôi chưa có chế phẩm Tocilizumab, và đã có báo cáo điều trị thành công bệnh nhân hội chứng TAFRO đề kháng với Tocilizumab bằng CyclosporinA¹² nên chúng tôi quyết định dùng prednisolone 1mg/kg/ngày phối hợp với CyclosporinA 4mg/kg/ngày. Sau 1 tuần điều trị trẻ hết sốt, không khó thở, giảm phù, hemoglobin và tiểu cầu tăng dần, chức năng thận cải thiện, protein niệu giảm. Sau 2 tuần điều trị bằng CyclosporinA, trẻ hết phù, hemoglobin 135g/l, tiểu cầu 325000/mm³, ure 5,4mmol/l, creatinine 43µmol/l, protein/creatinine niệu 67mg/mmol. Hiện tại, sau 6 tháng theo dõi và điều trị trẻ không phù, các xét nghiệm đều trở về bình thường, protein niệu (-) 4 tháng. Kết quả điều trị cũng góp phần khẳng định thêm chẩn đoán của chúng tôi.

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng TAFRO không chỉ xuất hiện ở người lớn mà có thể gặp ở trẻ em. Bên cạnh

Tocilizumab có hiệu quả trong điều trị hội chứng TAFRO đã được báo cáo thì prednisolone phối hợp với CyclosporinA có thể là lựa chọn ban đầu trong điều kiện Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Takai K, Nikkuni K, Shibuya H, Hashidate H. Thrombocytopenia with mild bone marrow fibrosis accompanied by fever, pleural effusion, ascites and hepatosplenomegaly. *Rinsho Ketsueki*. 2010;51(5):320-325.
2. Kawabata H, Takai K, Kojima M, et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly: a status report and summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya meetings (22 September, 2012). *J Clin Exp Hematop JCEH*. 2013;53(1):57-61. doi:10.3960/jslrt.53.57
3. Kubokawa I, Yachie A, Hayakawa A, et al. The first report of adolescent TAFRO syndrome, a unique clinicopathologic variant of multicentric Castleman's disease. *BMC Pediatr*. 2014;14:139. doi:10.1186/1471-2431-14-139
4. Matsuhisa T, Takahashi N, Nakaguro M, et al. Fatal case of TAFRO syndrome associated with over-immunosuppression: a case report and review of the literature. :10.
5. Kawabata H, Kotani S, Matsumura Y, et al. Successful treatment of a patient with multicentric Castleman's disease who presented with thrombocytopenia, ascites, renal failure and myelofibrosis using tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(13):1503-1507. doi:10.2169/internalmedicine.52.9482
6. Sakashita K, Murata K, Takamori M. TAFRO syndrome: current perspectives. *J Blood Med*. 2018;9:15-23. doi:10.2147/JBM.

S127822

7. Masaki Y, Nakajima A, Iwao H, et al. Japanese variant of multicentric castlemans disease associated with serositis and thrombocytopenia--a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman- Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? *J Clin Exp Hematop JCEH*. 2013;53(1):79-85. doi:10.3960/jslrt.53.79

8. Bertias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *Syst Lupus Erythematosus*.:30.

9. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473

10. Salehi Abari I. 2015 ACR/SLICC Revised Criteria for Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Dis Ther*. 2015;2. doi:10.14437/ADTAOA-2-114

11. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity

classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol*. 2016;103(6):686-692. doi:10.1007/s12185-016-1979-1

12. Yamaga Y, Tokuyama K, Kato T, et al. Successful Treatment with Cyclosporin A in Tocilizumab-resistant TAFRO Syndrome. *Intern Med*. 2016;55(2):185-190. doi:10.2169/internalmedicine.55.4710

13. Takai K. TAFRO Syndrome: A Novel Systemic Inflammatory Disorder Characterized by Thrombocytopenia, Anasarca, Fever, Renal Dysfunction and Organomegaly. *J Blood Lymph*. 2017;07(03). doi:10.4172/2165-7831.1000173

14. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol*. 2016;91(2):220-226. doi:10.1002/ajh.24242

15. José FF, Kerbauy LN, Perini GF, et al. A life-threatening case of TAFRO syndrome with dramatic response to tocilizumab, rituximab, and pulse steroids. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13). doi:10.1097/MD.0000000000006271

Summary

A CASE REPORT OF A CHILD WITH TAFRO SYNDROME

TAFRO syndrome was first reported in 2010 in Japan. It is characterized by a constellation of symptoms: Thrombocytopenia, Anasarca, reticulin Fibrosis of the bone marrow, Renal dysfunction and Organomegaly (TAFRO). Prompt diagnosis of TAFRO syndrome is critical due to its life threatening conditions. Patients with TAFRO syndrome usually respond to immunosuppressive therapy. TAFRO syndrome often occurs in the middle-aged and the elderly, and is rarely seen in adolescents. Here we report the first child case diagnosed with TAFRO syndrome, and successfully treated with Cyclosporin A in the national children hospital. A 6-year-old boy Vietnamese was referred to us with fever. He had edema, dyspnea, anasarca, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, elevated C-reactive protein and hypoproteinemia, acute renal failure, high proteinuria, slightly decreased C3, normal C4, bone marrow biopsy reveals increased number of megakaryocytes. He was diagnosed with TAFRO syndrome, treated by prednisone 1mg/kg/day combined with cyclosporin A 4mg/kg/day for 2 weeks. Improvement seen with no fever, no edema, increased platelets, and improved kidney function.

Keywords: Thrombocytopenia, Anasarca, acute renal failure, TAFRO syndrome