

Nghiên cứu

DOI: 10.59715/pntjmp.4.1.24

Bệnh Kawasaki thể điển hình và không điển hình tại Bệnh viện Nhi Đồng 2: so sánh đặc điểm chẩn đoán, điều trị và tổn thương động mạch vành

Bùi Ngọc Hà^{1,2}, Nguyễn Minh Trí Việt¹, Tăng Chí Thượng²

¹Bệnh viện Nhi Đồng 2

²Bộ môn Nhi khoa, Khoa Y, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Kawasaki là bệnh lý viêm mạch máu phổ biến nhất ở trẻ em. Chẩn đoán và điều trị kịp thời bệnh Kawasaki, nhất là thể bệnh không điển hình (KĐH) là thách thức với các nhà lâm sàng. Thể bệnh KĐH chỉ chiếm tỉ lệ ít hơn, dao động từ 11 - 36% nhưng luôn được quan tâm bởi tỉ lệ chẩn đoán và điều trị muộn khá cao. Có hay không sự khác biệt về diễn tiến tổn thương động mạch vành (ĐMV) giữa 2 thể bệnh là vấn đề còn bàn cãi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi, thực hiện trên 97 bệnh nhân Kawasaki KĐH và 110 bệnh nhân Kawasaki điển hình (ĐH) điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 1/2022 đến tháng 6/2024, theo dõi trong giai đoạn cấp và sau 6 - 8 tuần bệnh.

Kết quả: Nhóm Kawasaki KĐH được chẩn đoán muộn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐH ($p < 0,001$), trung vị và khoảng tứ phân vị là 8 (7 - 10) ngày so với 6 (6 - 7) ngày. Tất cả bệnh nhi mắc bệnh Kawasaki còn sót đều được điều trị IVIG (globulin miễn dịch đường tĩnh mạch) liều 2 g/kg và aspirin liều kháng viêm 30 - 50 mg/kg/ngày theo hướng dẫn của AHA 2017. Thời điểm được dùng IVIG ở nhóm KĐH muộn hơn đáng kể so với nhóm ĐH ($p < 0,001$), tuy nhiên hầu hết vẫn được điều trị IVIG trong vòng 10 ngày bệnh. Số bệnh nhân KĐH có tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp là 84/97 trẻ, chiếm tỉ lệ gần 90%, trong khi đó, chỉ 69/110 trẻ mắc thể ĐH có tổn thương ĐMV, tức là chỉ 63%. Tại thời điểm 6 - 8 tuần, không có khác biệt về tỉ lệ tổn thương ĐMV ở hai thể bệnh.

Kết luận: Chẩn đoán sớm thể bệnh Kawasaki KĐH luôn là một thách thức với các nhà lâm sàng. Tỉ lệ bệnh nhân Kawasaki KĐH được chẩn đoán và điều trị IVIG trong vòng 10 ngày bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ĐH. Trong giai đoạn cấp, tỉ lệ bệnh nhân Kawasaki KĐH có tổn thương mạch vành cao hơn so với bệnh nhân ĐH. Sau 6 - 8 tuần theo dõi, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về tỉ lệ cũng như mức độ tổn thương ĐMV giữa 2 thể bệnh. Cần có những nghiên cứu dài hạn hơn để theo dõi biến cố tim mạch ở trẻ mắc Kawasaki.

Từ khóa: Bệnh Kawasaki, thể điển hình, thể không điển hình, chẩn đoán, điều trị, tổn thương động mạch vành.

Ngày nhận bài:

20/11/2024

Ngày phân biện:

02/12/2024

Ngày đăng bài:

20/01/2025

Tác giả liên hệ:

Bùi Ngọc Hà

Email: habui.pnt.

2015@gmail.com

ĐT: 0933770646

Abstract

Complete and incomplete Kawasaki disease at Children's Hospital 2: a comparison of diagnostic, treatment features and coronary artery lesions

Background: Kawasaki disease is the most common vasculitis in children. Timely diagnosis and treatment of Kawasaki disease, especially in its incomplete form, remain

a challenge for clinicians. Although the atypical form accounts for a lower proportion, ranging from 11 - 36%, it attracts attention due to the high rate of delayed diagnosis and treatment. Whether there is a difference in the progression of coronary artery lesions (CAL) between the two forms of the disease is still a subject of debate.

Methods: This descriptive cross-sectional study, with follow - up, was conducted on 97 patients with incomplete Kawasaki disease and 110 patients with complete Kawasaki disease treated at Children's Hospital 2 from January 2022 to June 2024. Patients were followed up during the acute phase and at 6 - 8 weeks post-disease onset.

Results: The incomplete group was diagnosed later than the complete group, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$), with a median and interquartile range of 8 (7 - 10) days compared to 6 (6 - 7) days. All febrile Kawasaki patients were treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) at a dose of 2 g/kg and aspirin at an anti-inflammatory dose of 30 - 50 mg/kg/day according to AHA 2017 guidelines. The time of IVIG administration in the incomplete group was significantly later compared to the complete group ($p < 0.001$), although most patients still received IVIG within 10 days of the disease onset. Nearly 90% incomplete patients with coronary artery lesions during the acute phase, while only 63% complete patients had coronary artery lesions. At the 6-8 week follow - up, there was no difference in the rate of coronary artery lesions between the two forms.

Conclusion: Early diagnosis of incomplete Kawasaki disease remains a challenge. The proportion of incomplete patients diagnosed and treated with IVIG within 10 days of onset is significantly lower compared to the complete group. In the acute phase, the rate of CAL in incomplete patients is higher than in complete patients. After 6-8 weeks of follow - up, no differences were observed in the rate or severity of CAL between the two forms of the disease. Further long - term studies are needed to monitor cardiovascular events in children with Kawasaki disease.

Keywords: Kawasaki disease, complete form, incomplete form, diagnosis, treatment, coronary artery aneurysm.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kawasaki là bệnh lí viêm mạch máu phổ biến nhất ở trẻ em. Độ tuổi mắc bệnh thường gặp là 1 - 5 tuổi. Bệnh làm tổn thương nhiều cơ quan, nguy hiểm nhất là biến chứng dẫn và phình ĐMV, dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc vỡ phình. Đây là một bệnh khó chẩn đoán vì phải dựa vào nhiều triệu chứng lâm sàng và không có xét nghiệm đặc hiệu. Bệnh được xem là điển hình khi sốt liên tục từ 5 ngày trở lên kèm ít nhất 4 trong 5 tiêu chuẩn: (1) viêm kết mạc hai bên không xuất tiết, (2) thay đổi môi, miệng (môi đỏ nứt nẻ, lưỡi “dâu tây”), (3) hồng ban đa dạng, (4) thay đổi đầu chi (phù nề bàn tay, bàn chân, bong da quanh móng) và (5) sưng hạch cổ một bên không sinh mủ [1, 2]. Thể bệnh không điển hình (KĐH) được định nghĩa là sốt từ 5 ngày trở lên, chỉ có 2-3 triệu chứng cổ điển và một loạt các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán, trong đó quan trọng nhất là siêu âm tim. Sự khó khăn

trong chẩn đoán dẫn đến nhiều ca bệnh được điều trị muộn, đa phần là thể bệnh KĐH. Điều đáng nói là nếu không điều trị kịp thời, tỉ lệ tổn thương ĐMV lên đến 25%, và con số này là 1 - 2% nếu dùng globulin miễn dịch đường tĩnh mạch (IVIG) đúng thời điểm [3].

Trên thế giới, một số nghiên cứu lớn đã được thực hiện nhằm so sánh các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, điều trị và tổn thương tim mạch ở hai thể bệnh, tuy nhiên kết quả tương đối khác biệt giữa các chủng tộc. Theo một nghiên cứu tại Nhật Bản, các ca bệnh không điển hình có tỉ lệ được điều trị IVIG thấp hơn và tỉ lệ phát triển biến cố ĐMV cao hơn [4]. Tại Thụy Sĩ, một nghiên cứu quy mô toàn quốc cho thấy khi theo dõi trong giai đoạn bán cấp, phình ĐMV xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân KĐH [5]. Trong khi đó, một nghiên cứu tại Canada ghi nhận không có sự khác biệt về kết quả xét nghiệm và kết cục ĐMV giữa 2 thể bệnh [6]. Tại Việt Nam, nghiên

cứ của tác giả Nguyễn Thị Ly Ly thực hiện từ năm 2012 - 2017 trên 141 bệnh nhi tại Bệnh viện Nhi Đồng Đồng Nai cho thấy thể bệnh ĐH được chẩn đoán bệnh muộn hơn đáng kể so với thể ĐH. Trong giai đoạn cấp, nhóm Kawasaki KĐH có biến chứng tim mạch cao hơn (46% so với 21%) [7]. Bệnh viện Nhi Đồng 2 tiếp nhận điều trị khoảng 200 bệnh nhi Kawasaki mỗi năm, tuy nhiên trung tâm này hiện chưa có nghiên cứu về Kawasaki KĐH cũng như sự khác biệt về tổn thương động mạch vành giữa hai thể bệnh, đây cũng chính là trăn trở của các bác sĩ tại đây.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca có phân tích

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân Kawasaki điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 2

| | | ĐH | KĐH | n |
|------------------------------------|------------------------------|------|-------|----|
| Giai đoạn cấp | Sudo D. [4] | 8,8% | 13,1% | 75 |
| Giai đoạn 6 - 8 tuần sau khởi bệnh | Sudo D. [4] | 2,5% | 3,5% | 23 |
| | Bressieux - Degueudre S. [5] | 4,9% | 10,8% | 55 |

Như vậy, cỡ mẫu cần lấy là tối thiểu 75 ca bệnh cho mỗi nhóm để so sánh tỉ lệ tổn thương ĐMV của hai thể bệnh trong giai đoạn cấp và tối thiểu 55 ca bệnh cho mỗi nhóm để so sánh tỉ lệ tổn thương ĐMV của hai thể bệnh sau 6 - 8 tuần.

Thu thập và xử lý số liệu: Số liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án và phần mềm One Health, sau đó xử lý bằng phần mềm SPSS 20. Biến định tính được trình bày theo tỉ lệ (%). Biến định lượng được trình bày theo trung bình (độ lệch chuẩn) nếu phân phối chuẩn và trung vị (Q1 - Q3) nếu phân phối không chuẩn. Các đặc điểm chẩn đoán, điều trị và biến chứng động mạch vành ở nhóm bệnh Kawasaki KĐH và ĐH được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương để so sánh các tỉ lệ với biến số định tính. Với biến định lượng, dùng phép kiểm t để so sánh hai số trung bình nếu phân phối chuẩn, và phép kiểm phi tham số Mann - Whitney U nếu phân phối không chuẩn.

Y đức: Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng y đức Bệnh viện Nhi Đồng 2 và Bộ môn Nhi khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Chẩn đoán

Bảng 1: Đặc điểm chẩn đoán 2 nhóm bệnh

| | KĐH (n=97) | ĐH (n=110) | Giá trị p |
|-------------------------|------------|-------------|-----------|
| Ngày nhập viện [TV&KTV] | 6 (4 - 7) | 5,5 (4 - 7) | 0,097 |
| Ngày chẩn đoán [TV&KTV] | 8 (7 - 10) | 6 (6-7) | < 0,001 |
| < 5 ngày | 0 | 0 | |
| 5 - ≤ 10 ngày | 79 (81) | 107 (97) | |
| > 10 ngày | 18 (19) | 3 (3) | |

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhi được chẩn đoán bệnh Kawasaki theo tiêu chuẩn chẩn đoán của AHA 2017 [1] trong thời gian từ 01/01/2022 đến 30/06/2024.

Cỡ mẫu: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu gồm 2 mẫu độc lập, xác định sự khác biệt giữa 2 tỉ lệ:

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 [P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)]}{d^2}$$

n: cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm bệnh.

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$: giá trị phân bố chuẩn, được tính dựa trên mức ý nghĩa thống kê. Chọn $\alpha=0.05$, khi đó $Z = 1,96$.

d: mức sai số chấp nhận (sai số biên), chọn $d = 1$.

P_1, P_2 : tỉ lệ có biến chứng ĐMV ở trẻ Kawasaki thể ĐH và KĐH.

| | KĐH (n=97) | ĐH (n=110) | Giá trị p |
|-------------------------|------------|------------|-----------|
| Chẩn đoán lúc nhập viện | | | |
| Kawasaki | 31 (32) | 81 (74) | < 0,001 |
| Các chẩn đoán khác | 66 (68) | 29 (26) | |

Nhận xét: Kawasaki KĐH được chẩn đoán muộn hơn so với thể ĐH. Tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán trước ngày 10 ở nhóm KĐH cũng cao hơn. Phần lớn trường hợp Kawasaki KĐH không được chẩn đoán là Kawasaki ở thời điểm nhập viện.

3.2. Điều trị

Bảng 2: Đặc điểm và kết quả điều trị trong giai đoạn cấp ở 2 nhóm bệnh

| | KĐH (n=97) | ĐH (n=110) | Giá trị p |
|---|-------------|-------------|-----------|
| Điều trị aspirin tấn công | 91 (94) | 108 (98) | 0,151 |
| Liều aspirin tấn công (mg/kg) | 44,3 ± 6,7 | 44 ± 9,7 | |
| Điều trị IVIG | 93 (96) | 109 (99) | 0,188 |
| Liều IVIG (g/kg) | 2 | 2 | |
| Ngày điều trị IVIG liều 1 [TV&KTV] | 8 (7 - 10) | 7 (6 - 7) | < 0,001 |
| Điều trị IVIG trong vòng 10 ngày đầu của bệnh | 78 (80) | 105 (95) | < 0,001 |
| Đáp ứng IVIG liều 1 | 93 (96) | 105 (93) | 0,385 |
| Kháng IVIG liều 1 | 4 (4) | 8 (7) | |
| Điều trị IVIG liều 2 | 4 (4) | 8 (7) | 0,385 |
| Điều trị corticosteroids | 1 (0,9) | 4 (3,6) | 0,347 |
| Điều trị kháng đông | 3 (3,1) | 1 (0,9) | 0,343 |
| Số ngày sốt [TV&KTV] | 10 (8 - 12) | 9 (8 - 9,3) | < 0,001 |
| Số ngày nằm viện [TV&KTV] | 8 (7 - 11) | 7 (6 - 9) | 0,006 |

Nhận xét: Bệnh nhân Kawasaki KĐH được điều trị IVIG trong vòng 10 ngày đầu của bệnh thấp hơn nhóm ĐH, dẫn đến thời gian sốt và thời gian nằm viện dài hơn.

3.3. Đặc điểm tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp

Bảng 3: Đặc điểm tổn thương động mạch vành trên siêu âm tim trong giai đoạn cấp ở 2 nhóm bệnh

| | KĐH (n=97) | ĐH (n=110) | Giá trị p |
|-------------------------------------|------------|------------|-----------|
| Có tổn thương động mạch vành [n, %] | 84 (86) | 69 (63) | < 0,001 |
| Dẫn ĐMV trái đơn độc | 37 (38) | 20 (18) | 0,001 |
| Dẫn ĐMV phải đơn độc | 10 (10) | 14 (13) | 0,588 |
| Dẫn ĐMV trái và phải | 37 (38) | 28 (26) | 0,049 |
| Mức độ tổn thương ĐMV [n, %] | | | < 0,001 |
| Không dẫn ĐMV (Z score < 2) | 13 (13) | 48 (44) | |
| Dẫn ĐMV (Z score ≥ 2 - < 2.5) | 12 (12) | 14 (13) | |

| | KĐH (n=97) | ĐH (n=110) | Giá trị p |
|---|------------|------------|-----------|
| Phình ĐMV nhẹ (Z score ≥ 2.5 - < 5) | 54 (56) | 39 (35) | |
| Phình ĐMV trung bình (Z score ≥ 5 - < 10) | 16 (16) | 8 (7) | |
| Phình ĐMV nặng (Z score ≥ 10) | 3 (3,1) | 1 (0,9) | |

Nhận xét: Trong giai đoạn cấp, tỉ lệ bệnh nhân Kawasaki KĐH có biến chứng tổn thương tim cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân Kawasaki ĐH. Dẫn động mạch vành là tổn thương thường gặp nhất. Mức độ tổn thương động mạch vành ở nhóm KĐH cũng nặng hơn. Có một trẻ mắc Kawasaki KĐH tử vong nghi do vỡ phình động mạch vành.

3.4. Đặc điểm tổn thương động mạch vành sau 6 - 8 tuần

Bảng 4: Đặc điểm tổn thương động mạch vành trên siêu âm tim sau 6 - 8 tuần ở 2 nhóm bệnh

| | KĐH (n=88) | ĐH (n=100) | Giá trị p |
|---|------------|------------|-----------|
| Có tổn thương động mạch vành [n, %] | 26 (30) | 39 (39) | 0,278 |
| Dẫn ĐMV trái đơn độc | 11 (13) | 23 (23) | 0,083 |
| Dẫn ĐMV phải đơn độc | 3 (3) | 5 (5) | 0,729 |
| Dẫn ĐMV trái và phải | 12 (14) | 11 (11) | 0,512 |
| Mức độ tổn thương ĐMV [n, %] | | | 0,571 |
| Không dẫn ĐMV (Z score < 2) | 61 (70) | 62 (62) | |
| Dẫn ĐMV (Z score ≥ 2 - < 2.5) | 5 (6) | 12 (12) | |
| Phình ĐMV nhẹ (Z score ≥ 2.5 - < 5) | 14 (16) | 20 (20) | |
| Phình ĐMV trung bình (Z score ≥ 5 - < 10) | 5 (6) | 5 (5) | |
| Phình ĐMV nặng (Z score ≥ 10) | 3 (3) | 1 (1) | |

Nhận xét: Nhìn chung không có khác biệt về tỉ lệ tổn thương tim ở 2 thể bệnh sau 6 - 8 tuần.

4. BÀN LUẬN

Chúng tôi đã thu thập dữ liệu của 207 trẻ mắc Kawasaki trong thời gian từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2024, chia thành 2 nhóm trong đó 97 mắc bệnh thể KĐH và 110 thể ĐH. Sau 6 - 8 tuần, có 88 trẻ KĐH và 100 trẻ ĐH tái khám siêu âm tim đầy đủ.

4.1. Chẩn đoán

Kawasaki là một bệnh khó chẩn đoán vì phải dựa trên nhiều triệu chứng lâm sàng và không có xét nghiệm đặc hiệu. Các triệu chứng thường không xuất hiện cùng lúc, góp phần gây thêm nhiều khó khăn trong chẩn đoán. Do bản chất là viêm mạch máu toàn bộ, bệnh gây biểu hiện đa dạng ở nhiều cơ quan, dẫn đến dễ chẩn đoán lầm với các bệnh lí thường gặp, nhất là ở những ngày đầu. Đa phần các trẻ này bị nhầm lẫn với các bệnh như viêm phổi, viêm họng, viêm hạch, nhiễm

trùng đường ruột, nhiễm trùng huyết hoặc sốt phát ban do siêu vi như sởi.

Ở nghiên cứu của chúng tôi, thời điểm nhập viện của 2 nhóm bệnh không có khác biệt, trong đó đa số bệnh nhân nhập viện trong vòng 7 ngày đầu của bệnh, với trung vị là 6 ngày ở nhóm KĐH và 5,5 ngày ở nhóm ĐH. Mặc dù vậy, chẩn đoán Kawasaki KĐH luôn là thách thức với các nhà lâm sàng để vừa chẩn đoán bệnh kịp thời, vừa không bỏ sót những bệnh nguy hiểm có biểu hiện tương tự Kawasaki. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm Kawasaki KĐH được chẩn đoán muộn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐH ($p < 0,001$), trung vị và khoảng tứ phân vị là 8 (7 - 10) ngày so với 6 (6 - 7) ngày, kết quả tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Ly Ly [7]. Có đến 1/5 bệnh nhân KĐH không được chẩn đoán trong vòng 10 ngày của bệnh, dẫn đến không điều trị IVIG đúng thời điểm, trong

khi đó đến 97% nhóm ĐH được chẩn đoán kịp thời. Trường hợp Kawasaki KĐH được chẩn đoán muộn nhất trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là ngày 22, và sớm nhất là ngày 5.

Bên cạnh đó, ở nhóm KĐH chỉ có 32% trường hợp được theo dõi chẩn đoán Kawasaki tại thời điểm nhập viện, còn ở nhóm ĐH, tỉ lệ này lên đến $\frac{3}{4}$ ($p < 0,001$). So sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ly Ly, chỉ 27% bệnh nhân Kawasaki ĐH được chẩn đoán đúng bệnh tại thời điểm nhập viện, và không có bệnh nhân KĐH nào được chẩn đoán Kawasaki ngay từ đầu [7]. Chúng tôi cho rằng sự khác biệt này xuất phát từ việc bệnh nhân trong lô nghiên cứu của chúng tôi nhập viện tương đối trễ hơn, khi các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm đã rõ ràng, vốn là một đặc thù của bệnh viện tuyến cuối.

4.2. Điều trị

Tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, tất cả bệnh nhi mắc bệnh Kawasaki còn sốt đều được điều trị IVIG liều 2 g/kg và aspirin liều kháng viêm 30 - 50 mg/kg/ngày theo hướng dẫn của AHA 2017. Tỉ lệ bệnh nhân được điều trị IVIG và aspirin tấn công không có khác biệt giữa 2 nhóm bệnh, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ly Ly [7], S. Bressieux-Deguedre [5] và khả quan hơn so với nghiên cứu của Manlihot [6], khi có đến 14% bệnh nhân KĐH trong nghiên cứu của tác giả này không được dùng IVIG, khác biệt có ý nghĩa so với 4% ở nhóm ĐH.

Sự khó khăn trong chẩn đoán dẫn đến nhiều ca bệnh được điều trị muộn, đa phần là thể bệnh KĐH. Các nghiên cứu lớn tại Nhật Bản, Trung Quốc và Hoa Kỳ cho thấy trẻ không được điều trị IVIG trong vòng 10 ngày đầu của bệnh là một yếu tố nguy cơ dẫn vánh, nhất là ở trẻ có các chỉ số viêm cao [8-10]. Thời điểm được dùng IVIG ở nhóm KĐH tại BV Nhi Đồng 2 muộn hơn đáng kể so với nhóm ĐH ($p < 0,001$), với trung vị và khoảng tứ vị lần lượt là ngày 8 (7 - 10) và ngày 7 (6 - 7). Thống kê này tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ly Ly, cụ thể, ngày được dùng IVIG là $6,8 \pm 1,1$ ở nhóm ĐH, nhưng ở nhóm KĐH là $8,5 \pm 5,9$ ngày [7]. Điều đáng nói là ở nhóm KĐH, chỉ 80% bệnh nhi được điều trị IVIG trong vòng 10 ngày bệnh - một yếu tố quan trọng để cải thiện tỉ lệ tổn thương mạch vánh, còn ở nhóm ĐH, đến 95% trẻ được điều trị kịp thời ($p < 0,001$).

Trường hợp được dùng IVIG trễ nhất trong lô nghiên cứu là ngày 22 tính từ khi khởi bệnh, trẻ này sau đó đã đột tử nghi do vỡ phình ĐMV khổng lồ. Cũng chính vì sự khó khăn trong chẩn đoán và khởi đầu dùng IVIG muộn, các bệnh nhân KĐH trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian nằm viện dài hơn đáng kể so với nhóm ĐH ($p = 0,006$). Kawasaki là bệnh lí viêm mạch máu cấp tính có bản chất tự giới hạn bất kể có hay không có can thiệp y tế. Tuy nhiên, ngày sốt lại là một yếu tố nguy cơ tổn thương ĐMV. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Phượng chỉ ra rằng thời gian sốt liên quan có ý nghĩa thống kê đến tổn thương ĐMV ở thời điểm 14 ngày sau khởi phát bệnh ($p = 0,026$) [11]. Tác giả Manlihot cũng đã thực hiện một mô hình hồi quy tuyến tính đa biến về mối liên quan giữa thể bệnh Kawasaki KĐH và tổn thương ĐMV sau giai đoạn cấp của bệnh. Kết quả cho thấy thời gian sốt càng dài thì mức độ tổn thương ĐMV càng nặng với hệ số hồi quy là 0,064 ($p = 0,002$) [6].

Tỉ lệ đáp ứng với IVIG liều đầu ở 2 thể lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao và không có khác biệt, điều này cũng đã được ghi chép ở các y văn khác [5-7]. Tương tự, không có sự khác biệt nào về tỉ lệ bệnh nhân kháng IVIG liều đầu, tỉ lệ dùng IVIG liều thứ 2 và corticosteroids được ghi nhận [5-7].

4.3. Tổn thương tim trong giai đoạn cấp

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại BV Nhi Đồng 2 ghi nhận số bệnh nhân KĐH có tổn thương tim mạch trong giai đoạn cấp là 87/97 trẻ, chiếm tỉ lệ 90%, trong khi đó, chỉ 69/110 trẻ mắc thể ĐH có tổn thương tim, tức là chỉ 63%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trước đó, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Phượng thực hiện tại BV Nhi Đồng 2 giai đoạn 2021 - 2022 cũng ghi nhận kết quả tương tự, với tỉ lệ tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp của bệnh Kawasaki nói chung là 67,6% [11]. Tỉ lệ này cao hơn rất nhiều khi đối chiếu với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ly Ly [7], với 46% bệnh nhân KĐH và 27% bệnh nhân nhóm ĐH có tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp và không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận tỉ lệ tổn thương ĐMV thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi, với tỉ lệ tổn thương ĐMV ở nhóm KĐH và ĐH lần

lượt là 13% với 11% ở nghiên cứu của Manlhiot [6] trên 955 bệnh nhân ở Canada, và 35% với 23% ở nghiên cứu của S. Bressieux - Degueldre [5] trên 351 trẻ ở Thụy Sĩ. Giải thích cho sự chênh lệch, chúng tôi cho rằng tỉ lệ dẫn ĐMV khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do sự tích cực tìm kiếm tổn thương tim của các nhà lâm sàng nhằm chẩn đoán càng sớm càng tốt nhóm bệnh nhân Kawasaki KĐH. Hơn nữa, tác giả Nguyễn Thị Ngọc Phượng chỉ ra rằng thời gian sốt kéo dài là một yếu tố nguy cơ tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp [11]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận số ngày sốt ở bệnh nhân KĐH dài hơn đáng kể so với nhóm ĐH, đây có thể là một nguyên nhân giải thích cho tỉ lệ tổn thương ĐMV cao ở nhóm KĐH. Ngoài ra, còn nhiều yếu tố liên quan đến tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp đã được bàn luận trong nhiều y văn trên thế giới, bao gồm giới nam, độ tuổi < 1 hoặc > 5 kèm các xét nghiệm viêm tăng cao. Một điều quan trọng là các nghiên cứu trước đây sử dụng tiêu chuẩn của AHA 2004 để phân độ tổn thương ĐMV, khi đó dẫn ĐMV được định nghĩa khi Z-Score ≥ 2.5 , nhưng mức độ dẫn/phình ĐMV lại sử dụng con số tuyệt đối của đường kính ĐMV (nhẹ < 5mm, trung bình 5 - 8mm, nặng > 8mm), còn nghiên cứu của chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn mới nhất AHA 2017 [1], với Z-Score ≥ 2 đã được xem là có dẫn ĐMV, và phân độ dẫn/phình ĐMV cũng dựa vào Z-Score. Điều này giúp các nhà lâm sàng đánh giá đúng mức tầm nghiêm trọng của tổn thương ĐMV ở trẻ nhỏ và tránh đánh giá quá mức tổn thương ĐMV ở trẻ lớn. Do nghiên cứu có cỡ mẫu hạn chế cũng như thiết kế nghiên cứu không đủ mạnh, chúng tôi chưa thể kết luận được mối quan hệ có ý nghĩa giữa thể bệnh KĐH và tỉ lệ tổn thương ĐMV cao trong giai đoạn cấp. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu đã nêu lên tầm quan trọng của siêu âm tim trong việc chẩn đoán sớm bệnh Kawasaki thể KĐH, từ đó giúp điều trị IVIG kịp thời trong vòng 10 ngày đầu của bệnh.

Biến chứng nguy hiểm nhất ở bệnh Kawasaki là huyết khối ở ĐMV gây nhồi máu cơ tim hoặc vỡ phình ĐMV dẫn đến đột tử. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp huyết khối ĐMV nào. Ca bệnh duy nhất bị đột tử trong lô nghiên cứu của chúng

tôi là một bé trai 6 tháng tuổi mắc Kawasaki KĐH, nhập viện trong bệnh cảnh sốt ngày 14 đã điều trị nhiều loại kháng sinh phổ rộng ở một bệnh viện tuyến tỉnh, sau đó chuyển Bệnh viện Nhi Đồng 2. Tại đây, em được siêu âm tim và phát hiện phình ĐMV nặng với đường kính ĐMV trái 12mm và ĐMV phải 10mm. Ngay lập tức, em được điều trị IVIG, aspirin liều cao và kháng đông dự phòng. Em hết sốt ngay sau khi dùng IVIG. Tuy nhiên trong quá trình theo dõi, em đột ngột tử vong, nguyên nhân tử vong được cho là vỡ mạch vành gây nhồi máu cơ tim và tràn máu màng tim.

4.4. Tổn thương tim sau 6 - 8 tuần

Tại thời điểm 6-8 tuần, số lượng bệnh nhân tái khám và siêu âm tim là 188/207 trẻ (88 bệnh nhân KĐH và 100 bệnh nhân ĐH), một trẻ đã tử vong ở ngày bệnh thứ 24. Mặc dù trong giai đoạn cấp, tỉ lệ tổn thương tim mạch ở nhóm KĐH cao vượt trội so với nhóm ĐH (90% và 63%) nhưng sau 6-8 tuần theo dõi, có 31% bệnh nhân KĐH và đến 39% bệnh nhân ĐH còn tổn thương tim, mà đại đa số là tổn thương ĐMV, không có khác biệt có ý nghĩa thống kê, tương tự với số liệu của tác giả Nguyễn Thị Ly Ly [7]. tỉ lệ dẫn và phình nhẹ ĐMV ở nhóm KĐH thấp hơn ĐH, nhưng ngược lại, tỉ lệ phình ĐMV trung bình và nặng ở nhóm KĐH lại cao hơn ĐH, cụ thể là 8,3% so với 6,9%. Lưu ý rằng 1 trẻ đã tử vong có phình ĐMV khổng lồ không được đưa vào thống kê ở thời điểm này. Nhìn chung, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ, vị trí, số nhánh và mức độ tổn thương ĐMV ở 2 thể lâm sàng tại thời điểm 6-8 tuần. Ở nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ly Ly, tỉ lệ tổn thương ĐMV sau 6 tuần theo dõi là 5% ở nhóm ĐH và 18% ở nhóm KĐH. Mặc dù vậy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận. So sánh với y văn thế giới, tác giả Manlhiot cũng không ghi nhận khác biệt về tỉ lệ tổn thương ĐMV sau 6-8 tuần theo dõi ở 2 nhóm bệnh. Ngược lại, nghiên cứu của tác giả S. Bressieux - Degueldre lại cho thấy tỉ lệ phình ĐMV bệnh nhân KĐH cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐH với $p = 0,039$ sau 1 năm theo dõi. Nghiên cứu của Daisuke Sudo cũng cho thấy tỉ lệ tổn thương mạch vành sau 1 năm theo dõi ở nhóm KĐH là 3,5% và nhóm ĐH là 2,5% ($p < 0,05$) [4,5].

5. KẾT LUẬN

Tỉ lệ bệnh nhân Kawasaki KĐH được chẩn đoán và điều trị IVIG trong vòng 10 ngày từ lúc khởi bệnh thấp hơn nhiều so với bệnh nhân ĐH. Chúng tôi ghi nhận thể bệnh KĐH là một yếu tố liên quan dẫn đến việc chẩn đoán và điều trị IVIG muộn. Về mặt tổn thương tim mạch trong giai đoạn cấp, nhóm KĐH có tỉ lệ tổn thương tim mạch cao gấp rưỡi so với nhóm ĐH. Đặc biệt, một bệnh nhi Kawasaki KĐH chẩn đoán và điều trị IVIG muộn vào ngày 22 của bệnh đã tử vong nghi do vỡ phình ĐMV.

Về mặt tổn thương tim mạch sau 6-8 tuần theo dõi, chúng tôi không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 thể bệnh. Hầu hết các nghiên cứu lớn trên thế giới đều có quá trình theo dõi trong đối dài khoảng 1 năm trở lên, vì vậy trong một khuôn khổ nghiên cứu hạn hẹp về thời gian, chúng tôi khó có thể đưa ra các kết luận về tổn thương tim mạch dài hạn, nhất là khi chỉ dựa vào siêu âm tim.

6. KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy cần tích cực theo dõi và ghi nhận các triệu chứng bệnh Kawasaki ở tất cả trẻ em sốt kéo dài. Siêu âm tim cần được thực hiện ở mọi trẻ sốt kéo dài và có thể lặp lại nhiều lần để chẩn đoán sớm bệnh Kawasaki trong vòng 10 ngày bệnh đầu tiên. Cần thực hiện các nghiên cứu dài hạn với số lượng bệnh nhân lớn hơn và các kỹ thuật hình ảnh học tiên tiến hơn để đánh giá diễn tiến tổn thương ĐMV ở những bệnh nhân Kawasaki không được điều trị IVIG trước ngày 10 của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e99.
2. Patra PK, Banday AZ, Das RR, Manohari S, Jindal AK, Singh S. Long-term vascular dysfunction in Kawasaki disease: systematic

review and meta-analyses. *Cardiol Young*. 2022;1-13.

3. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev*. 2018;39(2):78-90.
4. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Mieno MN, Uehara R, Tsuchiya K, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):651-6.
5. Bressieux-Degueldre S, Gradoux E, Di Bernardo S, Sekarski N. Complete and incomplete Kawasaki disease: Clinical differences and coronary artery outcome from a national prospective surveillance study in Switzerland. *Front Pediatr*. 2023;11:1137841.
6. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):657-62.
7. Nguyễn Thị Ly Ly. Đặc điểm bệnh Kawasaki điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai: so sánh Kawasaki thể hoàn toàn và không hoàn toàn. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2018;22(4):70-8.
8. Qiu H, He Y, Rong X, Ren Y, Pan L, Chu M, et al. Delayed intravenous immunoglobulin treatment increased the risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at different status. *Postgrad Med*. 2018;130(4):442-7.
9. Muta H, Ishii M, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2012;129(2):e291-7.
10. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315(6):341-7.
11. Nguyễn Thị Ngọc Phượng. Đánh giá tổn thương động mạch vành trên bệnh nhân Kawasaki sau giai đoạn cấp tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh - Luận văn Bác sĩ Chuyên khoa Cấp II. 2022.