

MỘT VÀI CÂU HỎI VỀ DENGUE

TS.BS. Trần Tuấn, Đơn vị Di truyền & Y học Di truyền, Bệnh viện Gia Đình, Đà Nẵng

CÂU HỎI 1: Tại sao nhiễm trùng lần thứ hai được coi là nghiêm trọng hơn lần đầu?

Sự gia tăng mức độ nghiêm trọng của lần nhiễm Dengue thứ hai là một hiện tượng miễn dịch học đã được ghi nhận rõ ràng, chủ yếu do một quá trình gọi là **Tăng cường phụ thuộc kháng thể (Antibody-Dependent Enhancement - ADE)**.

1.1.

Yếu tố serotype (chủng)

Có bốn chủng (serotype) của virus Dengue: **DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4**.

- **Nhiễm lần đầu:** Cơ thể bạn tạo ra các "kháng thể trung hòa" đặc hiệu chống lại serotype đó. Bạn có khả năng miễn dịch suốt đời với **chủng cụ thể đó**.
- **Nhiễm lần hai:** Nếu bạn bị nhiễm một serotype **khác**, các kháng thể hiện có sẽ nhận diện virus nhưng không thể "trung hòa" (tiêu diệt) nó một cách hiệu quả vì sự kết hợp không hoàn hảo.

1.2.

Tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE)

Thay vì tiêu diệt virus, những kháng thể cũ này hoạt động như một "con ngựa Thành Troy". Chúng bám vào serotype mới và thực sự giúp virus xâm nhập vào các tế bào miễn dịch (đại thực bào) dễ dàng hơn.

- **Nhân bản virus:** Khi đã ở trong tế bào miễn dịch, virus nhân bản nhanh hơn nhiều so với lần nhiễm đầu tiên.
- **Cơn bão Cytokine:** Tải lượng virus khổng lồ kích hoạt phản ứng quá mức từ hệ thống miễn dịch, dẫn đến "cơn bão cytokine". Điều này gây ra tình trạng viêm mức độ cao trên toàn cơ thể.

1.3.

Kết quả: Thất thoát huyết tương

Phản ứng miễn dịch dữ dội làm tổn thương lớp lót của mạch máu (nội mạc), dẫn đến:

- **Rò rỉ huyết tương:** Dịch thoát từ mạch máu vào các mô xung quanh.

- **Biến chứng nguy kịch:** Sự thất thoát này có thể dẫn đến **Sốt xuất huyết Dengue (DHF)** hoặc **Hội chứng sốc Dengue (DSS)**, khiến huyết áp giảm xuống mức nguy hiểm và các cơ quan nội tạng có thể bị suy yếu.

1.4.

SO SÁNH CÁC LẦN NHIỄM

Đặc điểm	Nhiễm trùng sơ cấp (Lần đầu)	Nhiễm trùng thứ cấp (Lần hai)
Phản ứng miễn dịch	Trung hòa hiệu quả serotype cụ thể.	Kháng thể "phản ứng chéo" không hiệu quả (ADE).
Tải lượng virus	Thấp hơn / Kiểm soát được.	Cao hơn đáng kể.
Nguy cơ lâm sàng	Thường là sốt xuất huyết cổ điển (sốt, đau nhức).	Nguy cơ cao bị DHF và Hội chứng sốc.
Tác động mạch máu	Tối thiểu.	Thất thoát huyết tương nghiêm trọng và tiểu cầu thấp.

CÂU HỎI 2: Các tiêu chuẩn chẩn đoán cụ thể nào được sử dụng để phân biệt giữa sốt Dengue cổ điển và Sốt xuất huyết Dengue?

Để phân biệt giữa **Sốt Dengue (DF)** và **Sốt xuất huyết Dengue (DHF)**, các bác sĩ lâm sàng dựa vào **tiêu chuẩn WHO 1997/2011**, vốn vẫn là tiêu chuẩn vàng để xác định sự chuyển biến sinh lý sang DHF.

2.1.

4 tiêu chuẩn bắt buộc đối với DHF

Để chẩn đoán DHF, phải có **tất cả bốn** yếu tố sau:

i. **Sốt:** Sốt cao, thường khởi phát cấp tính, kéo dài 2–7 ngày.

ii. **Biểu hiện xuất huyết:**

- Nghiệm pháp dây thắt (Tourniquet Test) dương tính (dấu hiệu phổ biến nhất).
- Chấm xuất huyết, mảng bầm tím hoặc xuất huyết dưới da.
- Chảy máu niêm mạc, đường tiêu hóa hoặc tại các điểm tiêm.

iii. **Giảm tiểu cầu:** Số lượng tiểu cầu ≤ 100.000 tế bào/mm³.

iv. **Bằng chứng thất thoát huyết tương:** Đây là đặc điểm "đặc trưng" phân biệt DHF với DF. Bằng chứng bao gồm:

- Chỉ số Hematocrit (Hct) tăng $\geq 20\%$ so với ban đầu.
- Chỉ số Hct giảm $\geq 20\%$ sau khi điều trị thay thế thể tích.
- Dấu hiệu tích tụ dịch: Tràn dịch màng phổi, cổ trướng hoặc giảm protein/albumin máu.

2.2.

CÁC ĐẶC ĐIỂM PHÂN BIỆT NHANH

Đặc điểm lâm sàng	Sốt Dengue (DF)	Sốt xuất huyết Dengue (DHF)
Thất thoát huyết tương	Không có	Có (Sự khác biệt mang tính định nghĩa)
Hematocrit	Bình thường/Ổn định	Tăng cao (tăng $\geq 20\%$)
Số lượng tiểu cầu	Bình thường hoặc giảm nhẹ	Luôn ≤ 100.000 tế bào/mm ³
Xuất huyết	Ít gặp (thường nhẹ)	Phổ biến (có thể từ nhẹ đến nặng)
Gan to	Hiếm gặp	Phổ biến (gan to, đau)
Nguy cơ sốc	Cực kỳ thấp	Cao (dẫn đến Hội chứng sốc Dengue)

2.3.

Phân độ mức độ nặng của DHF

DHF được phân độ theo mức độ nặng; Độ III và IV được xếp vào **Hội chứng sốc Dengue (DSS)**.

- **Độ I:** Sốt và các triệu chứng không đặc hiệu; biểu hiện xuất huyết duy nhất là nghiệm pháp dây thắt dương tính.
- **Độ II:** Tất cả các đặc điểm của Độ I cộng với chảy máu tự nhiên (ví dụ: nướu, mũi, tiêu hóa).
- **Độ III (DSS):** Suy tuần hoàn: mạch nhanh/yếu, huyết áp kẹt (≤ 20 mmHg) hoặc hạ huyết áp.
- **Độ IV (DSS):** Sốc sâu với huyết áp và mạch không đo được.

2.4.

Mẹo lâm sàng thực tế: Xu hướng "Hct/Tiểu cầu"

Hct ổn định ngay cả khi tiểu cầu giảm thường hướng tới DF. Tuy nhiên, nếu bạn thấy **Hct đang tăng** trong khi **Tiểu cầu đang giảm mạnh** xuống dưới 100k, ngưỡng chuyển sang DHF đã CHÍNH THỨC bị vượt qua >>> Cần theo dõi ngay lập tức "Giai đoạn Nguy kịch".

CÂU HỎI 3: Thời điểm nào là nguy kịch nhất trong quá trình nhiễm Dengue?

Trong sốt Dengue, giai đoạn nguy kịch nhất không phải là khi sốt cao nhất, mà là khoảng **24 đến 48 giờ ngay sau khi bắt đầu hết sốt**.

Lâm sàng Dengue chia làm ba giai đoạn: Sốt, Nguy kịch và Phục hồi. "Vùng nguy hiểm" xảy ra trong quá trình chuyển tiếp từ giai đoạn thứ nhất sang giai đoạn thứ hai.

3.1.

Giai đoạn nguy kịch (Giai đoạn "Hết sốt")

Giai đoạn này thường xảy ra từ **Ngày 3 đến Ngày 7** của bệnh. Khi nhiệt độ giảm xuống dưới 38°C, bệnh nhân và gia đình thường lầm tưởng rằng bệnh đang thuyên giảm. Thực tế, đây là lúc nguy cơ **hội chứng rò rỉ mạch máu hệ thống** ở mức cao nhất.

- **Rò rỉ mao mạch:** Các "lỗ hổng" ở thành mạch máu trở nên lớn nhất trong khoảng thời gian này, khiến huyết tương thoát vào lòng ngực và ổ bụng.
- **Cô đặc máu:** Khi huyết tương thoát ra, máu trở nên "đặc hơn" (Hct tăng), khiến tim khó bơm máu hơn.
- **Tiểu cầu xuống thấp nhất (Nadir):** Số lượng tiểu cầu thường đạt mức thấp nhất trong giai đoạn chuyển tiếp này, làm tăng nguy cơ xuất huyết nội tạng.

3.2.

CÁC DẤU HIỆU CẢNH BÁO CẦN THEO DÕI

Trong giai đoạn chuyển tiếp này, các nhân viên y tế cần tìm kiếm các "Dấu hiệu cảnh báo" cho thấy bệnh nhân đang tiến triển nặng:

Dấu hiệu cảnh báo	Tại sao nó quan trọng
Đau bụng dữ dội	Gợi ý tình trạng tích tụ dịch hoặc sưng cơ quan (gan).
Nôn mửa liên tục	Dẫn đến mất nước nhanh chóng và mất khả năng duy trì cân bằng dịch.
Chảy máu niêm mạc	Chảy máu nướu hoặc mũi cho thấy vấn đề đông máu nghiêm trọng.
Lờ đờ hoặc vật vờ	Dấu hiệu của tưới máu não kém hoặc sốc sắp xảy ra.
Hct tăng nhanh	Bằng chứng trực tiếp của việc huyết tương thoát ra khỏi mạch máu.

CÂU HỎI 4: Hướng dẫn hiện hành của WHO hoặc Bộ Y tế về thể tích hồi sức dịch cụ thể cho Giai đoạn Nguy kịch.

Quản lý **Giai đoạn Nguy kịch** (Giai đoạn "Thất thoát") đòi hỏi phải chuẩn độ dịch truyền chính xác. Cả **WHO** và **Bộ Y tế Việt Nam (MoH)** (theo Quyết định mới nhất 3705/QĐ-BYT) đều nhấn mạnh việc sử dụng thể tích dịch truyền tĩnh mạch (IV) **tối thiểu** cần thiết để duy trì tưới máu cơ quan quan trọng trong khi tránh quá tải dịch.

4.1.

LỰA CHỌN DỊCH TRUYỀN

- **Lựa chọn đầu tiên (Dịch tinh thể):** Các dung dịch đẳng trương như **Ringer Lactate (RL)**, **Ringer Acetate (RA)**, hoặc **Nước muối sinh lý 0,9% (NSS)**.
- **Lựa chọn thứ hai (Dịch keo):** Sử dụng cho sốc kháng trị hoặc khi Hct vẫn ở mức cao mặc dù đã truyền dịch tinh thể nhanh. Các lựa chọn bao gồm Dextran 40 hoặc Hydroxyethyl Starch (mặc dù HES đang bị hạn chế hơn).

4.2.

PHÁC ĐỒ HỒI SỨC CHUẨN (NGƯỜI LỚN)

Đối với bệnh nhân thuộc nhóm "Dấu hiệu cảnh báo" hoặc bắt đầu sốc sớm, mục tiêu là phương pháp tiếp cận giảm dần liều:

Giai đoạn/Trạng thái	Tốc độ (Người lớn)	Thời gian
Xử trí ban đầu	6 mL/kg/giờ	1–2 giờ
Nếu cải thiện	Giảm xuống 3 mL/kg/giờ	2–4 giờ
Duy trì	Giảm xuống 1,5 mL/kg/giờ	6–18 giờ
Sốc nặng (DSS)	Truyền nhanh (bolus) 10–20 mL/kg	Trong 15–30 phút

4.3.

CÁC ĐIỂM THEO DÕI LÂM SÀNG CHÍNH

- **Sự giao thoa Hct/Tiểu cầu:** Theo dõi tình trạng Hct tăng (cho thấy mất huyết tương) xảy ra đồng thời với số lượng tiểu cầu giảm. Hct tăng **> 20%** so với ban đầu là dấu hiệu điển hình của DHF.
- **Lượng nước tiểu:** Mục tiêu đạt ít nhất **0,5–1,0 mL/kg/giờ**.
- **Quy tắc "ABCS":** Nếu bệnh nhân không đáp ứng với dịch truyền, hãy kiểm tra:
 - **Acidosis:** Toan chuyển hóa
 - **Bleeding:** Xuất huyết (nội tạng/ẩn)

- **Calcium:** Hạ canxi máu
- **Sugar:** Hạ đường huyết

4.4.

KHI NÀO NGỪNG DỊCH TRUYỀN

Tiếp tục truyền dịch IV quá lâu là một sai lầm phổ biến. Thông thường nên ngừng dịch truyền **24–48 giờ** sau khi giai đoạn thất thoát kết thúc, hoặc khi:

- Hct giảm (và ổn định) mà không có mất máu.
- Bệnh nhân ăn ngon miệng trở lại và xuất hiện "Đảo trắng giữa biển đỏ" (phát ban hồi phục).
- Xảy ra tình trạng đa niệu (tăng đi tiểu) một cách tự nhiên.

Lưu ý: Vì chúng ta làm việc trong lĩnh vực di truyền và y học chuyển hóa, cần lưu ý rằng bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa tiềm ẩn hoặc một số khuynh hướng di truyền nhất định (như Thalassemia) có nguy cơ biến chứng nặng cao hơn nhiều trong giai đoạn này và cần theo dõi dịch truyền chặt chẽ hơn nữa.

KẾT LUẬN:

Sốt xuất huyết là một "kẻ lừa đảo" bậc thầy. Mỗi nguy hiểm không nằm ở sức nóng của cơn sốt, mà ở sự bình lặng giả tạo theo sau đó. Hiểu được cơ chế "con ngựa Thành Troy" của các lần nhiễm trùng thứ cấp và cảnh giác theo dõi cửa sổ 24–48 giờ của tình trạng thất thoát huyết tương chính là chìa khóa để cứu sống bệnh nhân. Đối với các bác sĩ lâm sàng, thành công không chỉ là điều trị virus; đó là việc luôn đi trước một bước so với phản ứng quá mức của chính hệ miễn dịch cơ thể.

NGUỒN THAM KHẢO:

1. Katzelnick LC, Gresh L, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017 Nov 17;358(6365):929-932. doi: 10.1126/science.aan6836. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29097492; PMCID: PMC5858873 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5858873/>
2. Srikiatkachorn, A., et al. (2011). Dengue—How Best to Classify It. *Clinical Infectious Diseases*, 53(6), 563-567. <https://doi.org/10.1093/cid/cir451>
3. Muller DA, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis*. 2017;215(suppl_2):S89-S95. doi: [10.1093/infdis/jiw649](https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649)

4. World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Geneva: World Health Organization; 2009.

WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1

<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/b1db05d8-0e97-469e-b529-464dca6de540/content>

5. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012;366(15):1423-32. doi: [10.1056/NEJMra1110265](https://doi.org/10.1056/NEJMra1110265)

