TẠP CHÍ KHOA HỌC
TRƯỜNG ĐẠI HỌC TÂN TẠO

TAN TAO UNIVERSITY
From knowledge to the stars

KHOA HỌC Y SINH

Đặc điểm nhiễm Epstein–Barr virus ở bệnh nhân hội chứng thực bào máu: so sánh với mononucleosis nhiễm EBV và các bệnh huyết học khác

Trịnh Nhật Trường[1], Trần Ngọc Minh[1], Nguyễn Hoàng Tuyết Minh[1], Nguyễn Thị Mai Anh[1,3] and Nguyễn Đình Toại[*,2]

[1]Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
[2]Đại học Văn Lang, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
[3]Bệnh viện Nhi Đồng 1, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

*Corresponding author:
Nguyễn Đình Toại – Đại học Văn Lang, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
Email: toai6_11@yahoo.com

Received: 05/10/2026. **Revised:** 25/10/2026. **Accepted:** 12/11/2026. **DOI:** 10.53901/tjs.2026.v01.issue04.art01

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hội chứng thực bào máu (HLH) là tình trạng tăng kích hoạt hệ miễn dịch đe dọa tính mạng, trong đó nhiễm *Epstein–Barr virus* (EBV) là yếu tố khởi phát thường gặp nhất ở khu vực châu Á. Tuy nhiên, đặc điểm phân bố EBV ở nhiều ngăn mẫu và mối liên quan với các quần thể lympho ở bệnh nhân HLH so với các tình trạng nhiễm EBV không HLH chưa được mô tả chi tiết ở quần thể nhi Việt Nam.

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ phát hiện và tải lượng EBV ở bốn loại mẫu (huyết tương, máu toàn phần, lympho B, lympho T/NK), đặc điểm các quần thể lympho và so sánh giữa các nhóm chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả tiến cứu trên 115 bệnh nhi nghi ngờ rối loạn huyết học có khả năng liên quan đến EBV, được khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Nhi Đồng 1, giai đoạn 2022–2026. Bệnh nhân được phân thành ba nhóm: HLH ($n = 64$), mononucleosis ($n = 25$) và bệnh lý huyết học khác ($n = 26$). Tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được phân lập bằng dung dịch ly tâm gradient Lymphoprep™, sau đó phân tách lympho B (CD19$^+$) và phân đoạn T/NK (CD19-negative) bằng kỹ thuật MACS – chọn lọc miễn dịch từ tính dương sử dụng bộ kit MojoSort™ Human CD19 Selection Kit (BioLegend). DNA được tách bằng kit FavorPrep™ Blood Genomic DNA Extraction Mini Kit (Favorgen), sau đó định lượng EBV qua real-time PCR vùng gen EBNA1 (TianLong) trên bốn loại mẫu (huyết tương, máu toàn phần, lympho B, lympho T/NK); kiểm chứng bằng xét nghiệm LMP1 trên máu toàn phần ở phòng xét nghiệm ngoài. Đếm tuyệt đối các quần thể lympho B, T (CD4$^+$, CD8$^+$, DPT, DNT) và NK bằng kỹ thuật flow cytometry. So sánh bằng kiểm định Kruskal–Wallis và Mann–Whitney U.

Kết quả: Tuổi trung vị 3,9 năm (KTPV 2,8–5,6); tỷ lệ tử vong nhóm HLH 59,4% (38/64). Tỷ lệ phát hiện EBV trong nhóm HLH cao ở cả bốn loại mẫu (huyết tương 77,4%; máu toàn phần 93,8%; lympho B 90,6%; lympho T/NK 90,5%), 100% bệnh nhân HLH dương tính ở ít nhất một loại mẫu. Tải lượng EBV ($\log_{10}$ copies/mL) ở máu toàn phần và lympho T/NK của nhóm HLH cao hơn có ý nghĩa thống kê so với mononucleosis và nhóm khác ($p < 0{,}001$ và $p = 0{,}01$). Định lượng LMP1 ở nhóm tử vong có xu hướng cao hơn nhóm sống (5,84 vs 4,88 $\log_{10}$; $p = 0{,}05$). Các quần thể lympho có khuynh hướng giảm ở HLH song khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Định lượng EBV nhiều ngăn mẫu và đếm quần thể lympho giúp phân biệt HLH với mononucleosis nhiễm EBV và các bệnh huyết học khác, đồng thời cung cấp thông tin tiên lượng có giá trị.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu; Epstein–Barr virus; EBNA1; LMP1; MACS; ái tính tế bào; lympho B; lympho T/NK; trẻ em.

Đặt vấn đề

Hội chứng thực bào máu (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis – HLH) là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi tình trạng tăng kích hoạt và tăng sinh không kiểm soát của các tế bào lympho T, NK và đại thực bào, dẫn đến cơn bão cytokine, giảm dòng máu ngoại vi, gan lách to và rối loạn đông máu [1, 2]. Trong số các yếu tố khởi phát HLH thứ phát, nhiễm Epstein–Barr virus (EBV) là nguyên nhân thường gặp nhất ở khu vực Đông Á và Đông Nam Á, chiếm 40–70% các trường hợp [3, 4].

Chẩn đoán nhiễm EBV trong HLH hiện nay chủ yếu dựa vào định lượng EBV-DNA trong máu toàn phần hoặc huyết tương bằng kỹ thuật real-time PCR [5]. Tuy nhiên, EBV là virus có ái lực với tế bào lympho và có thể tồn tại ở nhiều dưới quần thể tế bào khác nhau (lympho B trong nhiễm tiềm tàng, lympho T/NK

trong các thể bệnh ác tính như HLH liên quan EBV) [6, 7]. Việc chỉ định lượng EBV trên máu toàn phần hoặc huyết tương có thể không phản ánh đầy đủ phân bố thực sự của virus, đồng thời không phân biệt được giữa nhiễm tiềm tàng và nhiễm hoạt động liên quan đến bệnh sinh HLH [8, 11].

Phân tích EBV ở các quần thể lympho sau phân tách bằng kỹ thuật miễn dịch từ tính (MACS – magnetic-activated cell sorting) cho phép định lượng tải lượng virus trong từng dưới quần thể tế bào, từ đó cung cấp thông tin chi tiết hơn về ái tính tế bào (cell tropism) và mức độ lan rộng của nhiễm trùng [3, 12]. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu đã mô tả kết quả điều trị hội chứng thực bào máu theo phác đồ HLH-2004 [21] và đặc điểm nhiễm EBV ở tế bào lympho trong các bệnh lý huyết học lành tính [22], song chưa có dữ liệu so sánh hệ thống đặc điểm nhiễm EBV theo nhiều ngăn mẫu giữa bệnh nhân HLH và các tình trạng nhiễm EBV không HLH (mononucleosis) cũng như các bệnh lý huyết học khác.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm:

- mô tả tỷ lệ phát hiện và tải lượng EBV trong bốn loại mẫu (huyết tương, máu toàn phần, lympho B, lympho T/NK) ở bệnh nhi nghi ngờ HLH;
- so sánh các đặc điểm trên giữa nhóm HLH, mononucleosis và bệnh lý huyết học khác; và
- mô tả đặc điểm các quần thể lympho và mối liên quan với kết cục trong nhóm HLH.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 115 bệnh nhi ($\leq$ 16 tuổi) nghi ngờ rối loạn huyết học liên quan đến nhiễm EBV, được khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 (TP. Hồ Chí Minh) và Bệnh viện Nhi Trung ương (Hà Nội) trong giai đoạn 2022–2026.

Tiêu chuẩn lựa chọn: (a) Lâm sàng nghi ngờ HLH theo tiêu chuẩn HLH-2004 ($\geq$ 3/5 tiêu chí lâm sàng) hoặc nghi ngờ tăng sinh lympho/mononucleosis liên quan EBV; (b) có chỉ định xét nghiệm EBV-PCR; (c) phụ huynh đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đã được điều trị thuốc kháng virus hoặc hóa trị trong vòng 4 tuần trước thu thập mẫu; mẫu không đạt yêu cầu kỹ thuật.

Bệnh nhân được phân nhóm sau khi hoàn tất chẩn đoán cuối cùng thành: HLH ($n = 64$), mononucleosis nhiễm EBV ($n = 25$) và các bệnh lý khác bao gồm ITP, AIHA, Kikuchi, ALPS, lymphoproliferative disorders ($n = 26$).

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả tiến cứu (prospective cross-sectional), thu thập tại sáu thời điểm theo dõi (TP1 lúc nhập viện, TP2–TP6 sau điều trị); phân tích chính trên dữ liệu thời điểm 1.

Xử lý mẫu và phân lập tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC)

Máu toàn phần chống đông EDTA (3–5 mL) được pha loãng 1:1 với PBS, sau đó ly tâm gradient bằng dung dịch Lymphoprep™ (Stemcell Technologies, Na Uy hoặc tương đương) ở 800 $\times g$ trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Lớp vòng đệm chứa PBMC được thu thập, rửa hai lần bằng PBS + 2% FBS để loại tiểu cầu.

Phân tách lympho B và phân đoạn T/NK bằng MACS

Sử dụng kỹ thuật chọn lọc miễn dịch từ tính dương (positive immunomagnetic selection) với bộ kit *MojoSort™ Human CD19 Selection Kit* (BioLegend, San Diego, CA, Mỹ). Quy trình tóm lược: (i) PBMC được hoà trong đệm MojoSort (PBS + 0,5% BSA + 2 mM EDTA) ở mật độ $\leq 10^8$ tế bào/mL; (ii) ủ với kháng thể đơn dòng anti-CD19 (Biotin) trong 15 phút ở 4 °C; (iii) ủ tiếp với hạt nano từ tính Streptavidin-Nanobeads trong 10 phút; (iv) đặt ống nghiệm vào giá nam châm (MojoSort™ Magnet) trong 3 phút; (v) dịch nổi không bám từ được thu thập – đây là **phân đoạn lympho T/NK** (CD19-negative, chứa hỗn hợp $CD3^+$ T-cell và $CD3^-CD56^+$ NK-cell); (vi) phần tế bào giữ lại trên thành ống sau hai lần rửa được tái huyền phù – đây là **phân đoạn lympho B ($CD19^+$)**. Cả hai phân đoạn được ly tâm cô đặc trước khi tách DNA.

Tách DNA và định lượng EBV

DNA bộ gen được tách từ bốn loại mẫu (huyết tương, máu toàn phần, phân đoạn lympho B, phân đoạn T/NK) bằng *FavorPrep™ Blood Genomic DNA Extraction Mini Kit* (Favorgen Biotech, Đài Loan) theo hướng dẫn nhà sản xuất. EBV-DNA được định lượng bằng kỹ thuật real-time PCR khuếch đại vùng gen EBNA1, sử dụng bộ kit thương mại *EBV Nucleic Acid Quantification Kit* (TianLong, Trung Quốc) trên máy real-time PCR, định lượng theo đường chuẩn quốc tế (copies/mL). Ngưỡng phát hiện của kit $\approx$ 500 copies/mL. Song song, xét nghiệm LMP1 trên máu toàn phần được thực hiện ở phòng xét nghiệm ngoài kiểm chứng.

Định lượng quần thể lympho bằng flow cytometry

Đếm tuyệt đối các quần thể lympho được thực hiện trên máu toàn phần (không qua MACS) bằng kỹ thuật flow cytometry với panel kháng thể đơn dòng kết hợp huỳnh quang: CD3, CD4, CD8, CD19, CD56. Các quần thể đo bao gồm tổng lympho, lympho B ($CD19^+$), lympho T ($CD3^+$), T $CD4^+$, T $CD8^+$, NK ($CD3^-CD56^+$), DPT ($CD4^+CD8^+$ double-positive T) và DNT ($CD4^-CD8^-$ double-negative T). Kết quả biểu thị bằng tế bào/μL.

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và mã hóa trong Excel, phân tích bằng Python 3 (thư viện pandas, scipy). Biến định

tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm; biến định lượng không tuân theo phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị (median) và khoảng tứ phân vị (KTPV). Tải lượng EBV được biến đổi $\log_{10}$ trước khi so sánh. So sánh nhiều nhóm bằng kiểm định Kruskal–Wallis (đánh dấu **), so sánh hai nhóm bằng kiểm định Mann–Whitney U (đánh dấu †); so sánh tần số bằng kiểm định Chi-bình phương hoặc Fisher khi cần (đánh dấu *). Mức ý nghĩa thống kê $p < 0{,}05$.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức y sinh của cơ sở chủ trì; tất cả người giám hộ ký cam kết đồng thuận tham gia.

Kết quả

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong 115 bệnh nhi được phân tích, 64 ca (55,7%) được chẩn đoán xác định HLH, 25 ca (21,7%) là mononucleosis nhiễm EBV và 26 ca (22,6%) là các bệnh lý huyết học khác. Tuổi trung vị toàn nhóm là 3,9 năm (KTPV 2,8–5,6); nhóm HLH có tuổi trung vị thấp nhất (3,5 năm). Tỷ lệ tử vong/biến cố nặng chỉ xuất hiện đáng kể ở nhóm HLH (38/64 ca, 59,4%), trong khi 100% mononucleosis hồi phục (Bảng 1).

Tỷ lệ phát hiện EBV theo loại mẫu và nhóm chẩn đoán

Tỷ lệ phát hiện EBV ở cả ba nhóm đều rất cao, đặc biệt trong các mẫu tế bào (lympho B 90–96%, lympho T/NK 88–96%). 100% bệnh nhân HLH dương tính EBV ở ít nhất một loại mẫu khi xét nghiệm đầy đủ bốn ngăn. Tỷ lệ dương tính ở máu toàn phần khác biệt có ý nghĩa giữa ba nhóm ($p = 0{,}02$), nhưng các loại mẫu còn lại không có sự khác biệt rõ rệt (Bảng 2). Điều này gợi ý rằng đơn thuần định tính EBV không đủ để phân biệt HLH với các tình trạng nhiễm EBV khác.

Tải lượng EBV theo loại mẫu và nhóm chẩn đoán

Tải lượng EBV trong nhóm HLH cao hơn rõ rệt so với mononucleosis và nhóm khác ở hai loại mẫu chính: máu toàn phần (4,89 vs 4,01 vs 3,82 $\log_{10}$ copies/mL; $p < 0{,}001$) và lympho T/NK (4,54 vs 3,49 vs 3,63 $\log_{10}$ copies/mL; $p = 0{,}01$). Xét nghiệm LMP1 trên máu toàn phần cũng cho kết quả tương đồng (5,37 vs 3,75 vs 3,81 $\log_{10}$; $p < 0{,}001$). Tải lượng ở huyết tương và lympho B không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 3, Hình 1). Như vậy, dù tỷ lệ phát hiện gần tương đương, mức độ nhân lên của EBV trong HLH cao hơn rõ rệt – phản ánh tình trạng nhiễm hoạt động và xâm nhập các quần thể tế bào miễn dịch.

Đặc điểm các quần thể lymphocyte

Nhóm HLH có khuynh hướng giảm rõ tổng số lympho và các quần thể chính so với hai nhóm còn lại (Bảng 4): tổng lympho 1.194/μL so với 2.992/μL (mononucleosis) và 2.001/μL (nhóm khác); $CD4^{+}$ 264 vs 482 vs 450; $CD8^{+}$ 302 vs 694 vs 316. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê do biến thiên cá thể lớn ($p > 0{,}05$ ở mọi quần thể; tế bào T $CD4^{+}$ tiệm cận có ý nghĩa với $p = 0{,}08$).

Phân bố ái tính tế bào của EBV trong nhóm HLH

Trong 64 bệnh nhân HLH, 32 (50,0%) có kiểu ưu thế T/NK, 21 (32,8%) có kiểu ưu thế lympho B; 4 (6,2%) chỉ dương tính ở T/NK và 5 (7,8%) chỉ dương tính ở B. Khi giới hạn trong 53 ca có dương tính đồng thời cả hai dòng, T/NK chiếm ưu thế 60,4%, B chiếm ưu thế 39,6%; tỷ lệ ái tính chặt (chênh lệch ≥ 10 lần) lần lượt là 13,2% (T/NK) và 5,7% (B), cho thấy nhiễm đồng thời (co-infection) cả hai dòng lympho là rất phổ biến (Hình 2). Kết quả phù hợp với mô hình bệnh sinh EBV-HLH liên quan đến nhiễm tế bào T/NK trong quần thể châu Á.

Mối liên quan giữa EBV và kết cục trong nhóm HLH

So sánh tải lượng EBV giữa nhóm sống ($n \leq 26$) và tử vong ($n \leq 38$) trong HLH cho thấy tải lượng LMP1 trên máu toàn phần ở nhóm tử vong cao hơn (5,84 vs 4,88 $\log_{10}$; $p = 0{,}05$), trong khi sự khác biệt ở các loại mẫu khác không đạt ý nghĩa (Bảng 5). Phân tích hồi quy logistic đơn biến (Hình 3) cũng xác nhận xu hướng tương tự: mỗi tăng 1 $\log_{10}$ copies/mL ở LMP1 làm tăng nguy cơ tử vong với OR = 1,55 (KTC 95% 0,97–2,47; $p = 0{,}065$), tiếp theo là EBNA1 lympho T/NK với OR = 1,44 (KTC 95% 0,89–2,32; $p = 0{,}138$). Các loại mẫu còn lại (huyết tương, máu toàn phần, lympho B) không cho thấy mối liên quan rõ rệt. Điều này gợi ý LMP1 có thể là chỉ dấu tiên lượng tiềm năng và cần được khẳng định trên cỡ mẫu lớn hơn.

Thảo luận

Nghiên cứu này là một trong những báo cáo đầu tiên ở Việt Nam mô tả đầy đủ đặc điểm nhiễm EBV theo bốn loại mẫu kết hợp với phân tích các quần thể lympho ở bệnh nhân HLH. Hai phát hiện chính bao gồm: (1) tỷ lệ phát hiện EBV trong HLH gần như tuyệt đối (100% có ít nhất một loại mẫu dương tính), tuy nhiên tỷ lệ dương tính khá tương đồng với mononucleosis nên chưa đủ để phân biệt; (2) tải lượng EBV ở máu toàn phần và lympho T/NK cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm HLH, gợi ý đặc điểm bệnh sinh là sự tăng sinh hoạt động của EBV trong các dòng tế bào miễn dịch.

Kết quả này phù hợp với dữ liệu quốc tế gần đây. Yonese và cs (2023) [3] cũng như Kimura và Fujiwara (2023) [7] đã chỉ ra rằng ái tính tế bào của EBV đối với T/NK là đặc trưng của EBV-HLH ở quần thể châu Á, trái với EBV-mononucleosis chủ yếu khu trú trong dòng lympho B [6]. Phân tích của chúng tôi ghi nhận 60,4% bệnh nhân HLH có ưu thế tải lượng tại lympho T/NK, củng cố mô hình bệnh học này. Đáng chú ý, khác với một số y văn báo cáo ái tính nghiêm ngặt

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu theo nhóm chẩn đoán.

Đặc điểm	HLH (n = 64)	Mononucleosis (n = 25)	Bệnh lý khác (n = 26)	Tổng (n = 115)
Tuổi (tháng), trung vị (KTPV)	42,0 (26,0–67,0)	46,0 (39,0–56,0)	62,0 (41,0–91,5)	47,0 (33,5–67,0)
Tuổi (năm), trung vị (KTPV)	3,5 (2,2–5,6)	3,8 (3,2–4,7)	5,2 (3,4–7,6)	3,9 (2,8–5,6)
Bệnh viện Nhi Đồng 1, n (%)	—	—	—	80 (69,6)
Bệnh viện Nhi Trung ương, n (%)	—	—	—	31 (27,0)
Kết cục = 0 (sống/khỏi bệnh), n (%)	26 (40,6)	25 (100,0)	23 (88,5)	74 (64,3)
Kết cục = 1 (tử vong/biến cố nặng), n (%)	38 (59,4)	0 (0,0)	3 (11,5)	41 (35,7)

KTPV: khoảng tứ phân vị.

Bảng 2: Tỷ lệ phát hiện EBV theo loại mẫu giữa các nhóm chẩn đoán.

Loại mẫu	HLH	Mononucleosis	Bệnh lý khác	Giá trị p^*
EBNA1 – huyết tương	48/62 (77,4%)	17/25 (68,0%)	20/25 (80,0%)	0,57
EBNA1 – máu toàn phần	60/64 (93,8%)	19/25 (76,0%)	25/26 (96,2%)	0,02
EBNA1 – lympho B ($CD19^+$)	58/64 (90,6%)	24/25 (96,0%)	24/26 (92,3%)	0,72
EBNA1 – lympho T/NK ($CD3^+/CD56^+$)	57/63 (90,5%)	24/25 (96,0%)	23/26 (88,5%)	0,69
LMP1 – máu toàn phần (ngoại kiểm)	47/52 (90,4%)	15/20 (75,0%)	14/19 (73,7%)	0,16

*Kiểm định Chi-bình phương hoặc Fisher.

Bảng 3: Tải lượng EBV (median $\log_{10}$ copies/mL, KTPV) theo loại mẫu và nhóm chẩn đoán.

Loại mẫu	HLH	Mononucleosis	Bệnh lý khác	Giá trị p^{**}
EBNA1 – huyết tương	4,35 (3,01–6,15)	3,73 (3,33–4,18)	3,72 (3,12–4,17)	0,17
EBNA1 – máu toàn phần	4,89 (3,91–6,02)	4,01 (3,63–4,33)	3,82 (3,32–4,36)	$<$ 0,001
EBNA1 – lympho B	4,25 (3,39–4,89)	3,81 (3,23–4,38)	3,72 (3,08–4,29)	0,19
EBNA1 – lympho T/NK	4,54 (3,57–5,12)	3,49 (3,09–4,19)	3,63 (3,14–4,48)	0,01
LMP1 – máu toàn phần (ngoại kiểm)	5,37 (3,82–6,20)	3,75 (3,38–4,38)	3,81 (3,16–4,00)	$<$ 0,001

**Kiểm định Kruskal–Wallis. KTPV: khoảng tứ phân vị.

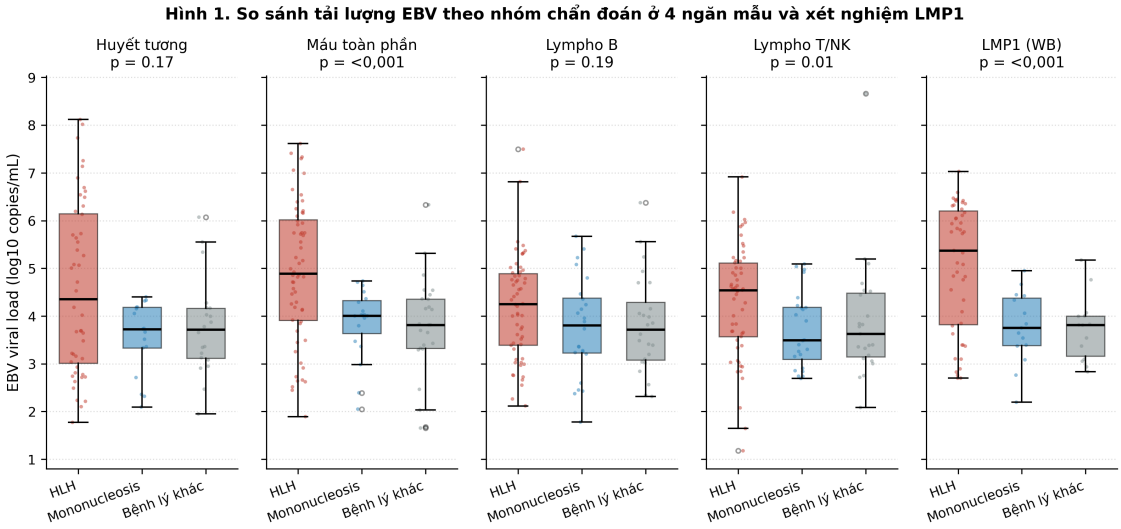
Bảng 4: Số lượng tuyệt đối các quần thể lympho (median (KTPV), tế bào/μL).

Quần thể tế bào	HLH	Mononucleosis	Bệnh lý khác	Giá trị p^{**}
Tổng lympho	1.194 (594–3.769)	2.992 (585–5.232)	2.001 (1.062–5.734)	0,33
Lympho B ($CD19^+$)	154 (29–478)	333 (76–449)	250 (72–635)	0,29
Lympho T ($CD3^+$)	690 (330–2.333)	1.245 (486–4.030)	1.206 (497–2.189)	0,20
T $CD4^+$	264 (123–876)	482 (161–1.615)	450 (207–1.421)	0,08
T $CD8^+$	302 (100–747)	694 (123–1.376)	316 (208–783)	0,34
NK	59 (20–144)	93 (5–339)	91 (39–291)	0,44
DPT ($CD4^+CD8^+$)	4 (1–17)	6 (2–21)	5 (2–13)	0,52
DNT ($CD4^-CD8^-$)	60 (25–208)	129 (27–347)	173 (41–302)	0,19

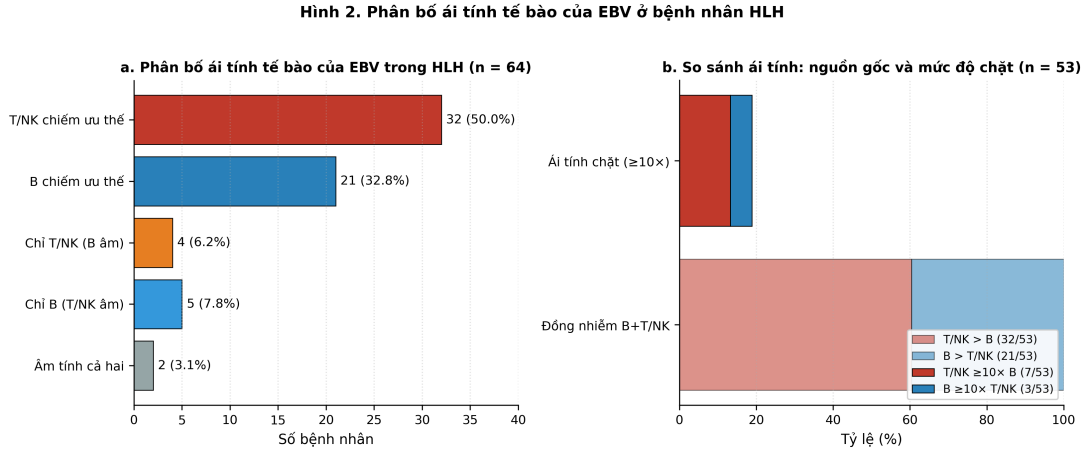
**Kiểm định Kruskal–Wallis. KTPV: khoảng tứ phân vị.

cho riêng một dòng, dữ liệu của chúng tôi cho thấy có hiện tượng đồng nhiễm (co-infection) cả hai dòng lympho ở hơn 80% các trường hợp HLH, gợi ý cần đánh giá toàn diện cả hai dòng tế bào khi định hướng điều trị [11, 12].

Về phương diện chẩn đoán, kết quả của chúng tôi



Hình 1: So sánh tải lượng EBV ($\log_{10}$ copies/mL) theo nhóm chẩn đoán ở 4 ngăn mẫu và xét nghiệm LMP1. Hộp biểu diễn khoảng tứ phân vị (Q1–Q3); đường ngang trong hộp là trung vị; các chấm là cá thể bệnh nhân. Giá trị p theo kiểm định Kruskal–Wallis.



Hình 2: Phân bố ái tính tế bào của EBV ở bệnh nhân HLH. (a) Tỷ lệ các kiểu ái tính trong toàn bộ 64 bệnh nhân HLH. (b) Trong 53 bệnh nhân dương tính đồng thời lympho B và T/NK: thanh trên thể hiện ái tính chặt (chênh lệch ≥ 10 lần) hiếm gặp; thanh dưới thể hiện ưu thế tương đối của T/NK so với B.

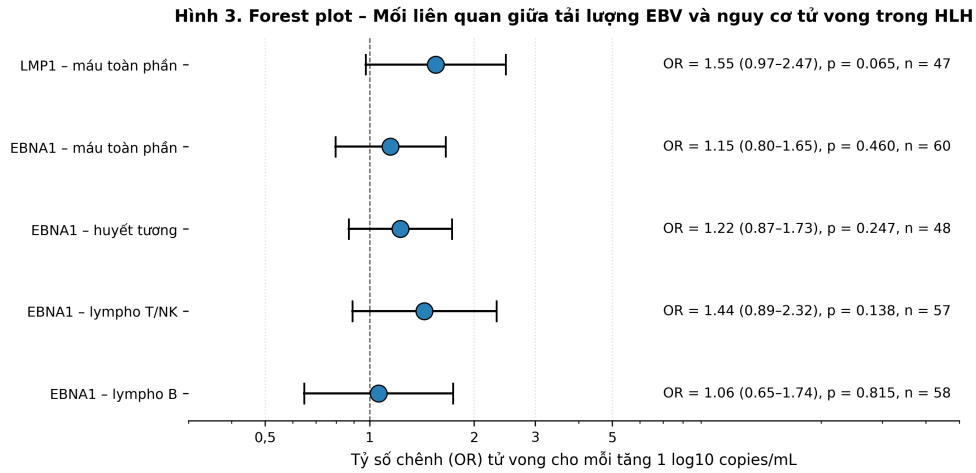
Bảng 5: So sánh tải lượng EBV giữa nhóm sống và tử vong trong HLH (median $\log_{10}$ copies/mL).

Loại mẫu	**Sống** ($n \leq 26$)	**Tử vong** ($n \leq 38$)	$p^{\dagger}$
EBNA1 – huyết tương ($\log_{10}$)	3,84 ($n = 18$)	4,90 ($n = 30$)	0,21
EBNA1 – máu toàn phần ($\log_{10}$)	4,82 ($n = 23$)	5,10 ($n = 37$)	0,42
EBNA1 – lympho B ($\log_{10}$)	4,47 ($n = 23$)	4,05 ($n = 35$)	0,96
EBNA1 – lympho T/NK ($\log_{10}$)	4,25 ($n = 24$)	4,59 ($n = 33$)	0,19
LMP1 – máu toàn phần ($\log_{10}$)	4,88 ($n = 18$)	5,84 ($n = 29$)	0,05

†Kiểm định Mann–Whitney U.

đặt câu hỏi lâm sàng quan trọng: liệu việc chỉ xét nghiệm EBV trên huyết tương hoặc máu toàn phần có đủ độ nhạy để chẩn đoán EBV-HLH hay không. Mặc dù tỷ lệ dương tính ở máu toàn phần đạt 93,8%, vẫn có 6,2% bệnh nhân HLH có máu toàn phần âm tính nhưng dương tính ở các ngăn mẫu khác. Hơn nữa, xét nghiệm LMP1 ngoại kiểm – chuẩn quy ước trong nhiều cơ sở Việt Nam – chỉ phát hiện được 90,4% ca, cho thấy rủi ro bỏ sót khi phụ thuộc đơn thuần vào một kỹ thuật. Định lượng đa ngăn mẫu giúp tăng độ nhạy và còn cung cấp thông tin về ái tính tế bào, hữu ích cho lựa chọn phác đồ điều trị – bao gồm phác đồ HLH-2004, các chiến lược kháng EBV/kháng tế bào B (rituximab), thuốc ức chế JAK (ruxolitinib) hoặc kháng IFN-γ (emapalumab) đang được áp dụng trong các nghiên cứu gần đây [13–15].

Tỷ lệ tử vong 59,4% trong nhóm HLH của chúng tôi cao hơn các báo cáo quốc tế gần đây (khoảng 30–



Hình 3: Forest plot biểu diễn tỷ số chênh (OR) tử vong cho mỗi tăng 1 $\log_{10}$ copies/mL theo từng loại mẫu trong nhóm HLH. Ô tròn là OR điểm; thanh ngang là khoảng tin cậy 95%. Đường đứt nét tại OR = 1,0 là ngưỡng không có tác động.

50%) [15, 21], phản ánh đặc điểm của một quần thể chuyển viện tuyến cuối với mức độ nặng cao và khả năng tiếp cận liệu pháp ghép tủy còn hạn chế. Xu hướng LMP1 cao hơn ở nhóm tử vong ($p = 0{,}05$) phù hợp với hệ thống điểm tiên lượng CEPHO-PSS và các mô hình dự báo gần đây cho thấy tải lượng EBV cao là yếu tố tiên lượng xấu [17, 18]. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm ở các loại mẫu khác chưa rõ rệt, có thể do cỡ mẫu chưa đủ và sự dao động lớn của tải lượng EBV theo từng thời điểm [5].

Về quần thể lympho, sự giảm rõ tổng lympho cũng như các dưới quần thể chính ở HLH so với mononucleosis phù hợp với cơ chế ức chế tủy xương và thực bào do tăng kích hoạt cytokine, và đã được khẳng định bằng các phân tích đơn-tế-bào gần đây (single-cell transcriptomics) cho thấy hoạt hóa mạnh trục IFN-γ – IDO1 ở bạch cầu đơn nhân [9, 16]. Đặc biệt, tỷ lệ $CD4^+/CD8^+$ tăng và D-dimer tăng đã được đề xuất là chỉ dấu sớm phân biệt EBV-HLH với mononucleosis [10]. Sự khác biệt giữa các nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0{,}05$) có thể do biến thiên cá thể lớn và sự pha tạp của các giai đoạn bệnh khác nhau tại thời điểm nhập viện; nghiên cứu lớn hơn hoặc phân tích theo phân nhóm tuổi/giai đoạn bệnh có thể làm sáng tỏ thêm.

Hạn chế của nghiên cứu

(1) Thiết kế cắt ngang chưa đánh giá được động học EBV theo thời gian điều trị; (2) Thiếu một số biến lâm sàng cụ thể (sốt, gan/lách to, ferritin, fibrinogen, triglyceride) để tính đầy đủ tiêu chuẩn HLH-2004; (3) Nhóm bệnh lý lymphoma chưa được đại diện trong cohort; (4) Cỡ mẫu phụ ở phân tích kết cục còn hạn chế, cần nghiên cứu thuần tập tiến cứu lớn hơn để khẳng định giá trị tiên lượng của LMP1.

Kết luận

Nghiên cứu trên 115 bệnh nhi cho thấy: (1) 100% bệnh nhân HLH có ít nhất một loại mẫu dương tính EBV, song tỷ lệ phát hiện không khác biệt rõ rệt so với mononucleosis; (2) tải lượng EBV ở máu toàn phần và lympho T/NK ở nhóm HLH cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm còn lại ($p < 0{,}001$ và $p = 0{,}01$); (3) ái tính tế bào T/NK chiếm ưu thế trong HLH (60,4%), nhưng đồng nhiễm cả lympho B và T/NK rất phổ biến; (4) LMP1 trên máu toàn phần có xu hướng cao hơn ở nhóm tử vong ($p = 0{,}05$). Định lượng đa ngăn mẫu EBV kết hợp đếm quần thể lympho có giá trị bổ sung cho chẩn đoán và tiên lượng EBV-HLH ở trẻ em.

Tuyên bố về y đức

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận theo văn bản số 115/DHYD-HĐĐĐ (mã số: IRB-VN01002/IORG0008603/FWA00023448) ngày 16/01/2024 và văn bản số 3213/DHYD-HĐĐĐ (mã số IRB: IRB-VN01002/IRB00010293/FWA00023448) ngày 30/10/2024. Thông tin cá nhân của bệnh nhân được bảo mật; việc công bố thông tin bệnh nhân được thực hiện khi có sự đồng ý của bệnh nhân hoặc thân nhân.

Tuyên bố về xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

Tài liệu tham khảo

[1] J. I. Henter, E. Sieni, J. Eriksson et al., "Diagnostic guidelines for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis revisited," *Blood*, vol. 144, no. 22, pp. 2308–2318, 2024, doi: 10.1182/blood.2024025077.

[2] A. Chinnici, L. Beneforti, F. Pegoraro, I. Trambusti, A. Tondo, C. Favre et al., "Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1210041, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1210041.

[3] H. Luo, D. Liu, W. Liu et al., "Clinical and genetic characterization of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 151, no. 4, pp. 1096–1109, 2023, doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.012.

[4] P. Liu, M. Wang, C. Ban, Y. Ma, J. Wang, and X. Lv, "Unveiling pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A comprehensive analysis of etiology, diagnosis, and treatment," *Front. Immunol.*, vol. 17, p. 1753930, 2026, doi: 10.3389/fimmu.2026.1753930.

[5] W. Zhang, Y. Yin, Y. Li et al., "Clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA monitoring in pediatric Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A Chinese retrospective observational study," *Ital. J. Pediatr.*, vol. 50, no. 1, p. 139, 2024, doi: 10.1186/s13052-024-01689-8.

[6] G. L. Bu, C. Xie, Y. F. Kang, M. S. Zeng, and C. Sun, "How EBV infects: The tropism and underlying molecular mechanism for viral infection," *Viruses*, vol. 14, no. 11, p. 2372, 2022, doi: 10.3390/v14112372.

[7] H. Kimura and S. Fujiwara, "Overview of EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases," *Front. Pediatr.*, vol. 6, p. 417, 2019, doi: 10.3389/fped.2018.00417.

[8] L. Cai, Y. Xing, Y. Xia, Z. Zhang, Z. Luo, Y. Tang et al., "Comparative study of biomarkers for the early identification of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in infectious mononucleosis," *BMC Infect. Dis.*, vol. 23, p. 728, 2023, doi: 10.1186/s12879-023-08654-6.

[9] J. Shen, Y. He, H. Zheng et al., "Biomarkers of pediatric Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis through single-cell transcriptomics," *Nat. Commun.*, vol. 16, p. 6888, 2025, doi: 10.1038/s41467-025-62090-5.

[10] Y. Cheng, W. Tong, W. Li, Y. Duan, J. Jin, and B. Chen, "Elevated CD4+/CD8+ ratio and D-dimer as diagnostic biomarkers for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis versus infectious mononucleosis in children: A retrospective case-control study," *BMC Infect. Dis.*, vol. 25, p. 1003, 2025, doi: 10.1186/s12879-025-11440-1.

[11] J. I. Kawada, Y. Ito, K. Ohshima et al., "Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease," *Int. J. Hematol.*, vol. 118, no. 5, pp. 568–576, 2023, doi: 10.1007/s12185-023-03660-5.

[12] L. Quintanilla-Martinez, S. H. Swerdlow, T. Tousseyn, C. Barrionuevo, S. Nakamura, and E. S. Jaffe, "New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders," *Virchows Arch.*, vol. 482, no. 1, pp. 227–244, 2023, doi: 10.1007/s00428-022-03414-4.

[13] Y. Wu, X. Sun, K. Kang, Y. Yang, H. Li, A. Zhao et al., "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Current treatment advances, emerging targeted therapy and underlying mechanisms," *J. Hematol. Oncol.*, vol. 17, p. 106, 2024, doi: 10.1186/s13045-024-01621-x.

[14] S. Yan, X. Ming, X. Zhu, and Y. Xiao, "Role of rapidly evolving immunotherapy in chronic active Epstein-Barr virus disease," *Front. Immunol.*, vol. 15, p. 1451977, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1451977.

[15] S. Chandrakasan, M. B. Jordan, A. Baker et al., "Real-world treatment patterns and outcomes in patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with emapalumab," *Blood Adv.*, vol. 8, no. 9, pp. 2248–2258, 2024, doi: 10.1182/bloodadvances.2023012217.

[16] L. K. Meyer, J. C. Lee, J. M. Rocco, and K. E. Nichols, "Histiocyte Society blueprint for hemophagocytic lymphohistiocytosis research: Deciphering underlying disease mechanisms to optimize diagnosis and therapy," *Haematologica*, vol. 110, no. 11, pp. 2572–2587, 2025, doi: 10.3324/haematol.2024.286477.

[17] Q. Kong, M. Li, J. Wang et al., "Prognostic scoring system for pediatric Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis based on baseline characteristics: A multicenter retrospective study," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 71, no. 2, 2024, doi: 10.1002/pbc.30772.

[18] R. Huang, D. Wu, L. Wang et al., "A predictive model for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Front. Immunol.*, vol. 15, p. 1503118, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1503118.

[19] L. Bilston, J. Croden, M. Taparia, M. Karkhaneh, J. Grossman, and H. L. Sun, "Validation of the HScore and the HLH-2004 diagnostic criteria for the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a multicenter cohort," *Eur. J. Haematol.*, vol. 109, no. 2, pp. 129–137, 2022, doi: 10.1111/ejh.13779.

[20] L. A. Kranz, W. S. Hahn, W. S. Thompson, R. Hentz, N. L. Kobrinsky, P. Galardy et al., "Neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis: A meta-analysis of 205 cases," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 71, no. 4, 2024, doi: 10.1002/pbc.30894.

[21] Phan Bích Trâm, Lâm Thị Mỹ, Đào Thị Thanh An et al., "Kết quả điều trị hội chứng thực bào tế bào máu bằng phác đồ HLH-2004 tại Bệnh viện Nhi Trung ương," *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 519, no. 2, pp. 112–117, 2022.

[22] Phan Nguyễn Liên Anh, Nguyễn Thị Mai Lan et al., "Đặc điểm nhiễm Epstein-Barr virus ở tế bào lympho trong bệnh lý huyết học lành tính tại Bệnh viện Nhi Đồng 1," *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 540, no. 1, pp. 88–94, 2024.