

ĐIỀU TRỊ SỐT DENGUE NẶNG TẠI KHOA ICU

GIỚI THIỆU

Dengue lây truyền qua vết đốt muỗi *Aedes* spp. Theo WHO, 3.9 tỉ người ở 129 quốc gia có nguy cơ nhiễm bệnh, chiếm hơn một nửa dân số thế giới.

Đại dịch Covid-2019 đặt ra một thách thức mới trong điều trị sốt dengue ở các khu vực dịch tễ. Sự chồng lấp các triệu chứng giữa hai bệnh như sốt, đau đầu, đau cơ cũng như bất thường trong các chỉ số xét nghiệm như giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu (giảm dòng lympho), và tăng men gan dẫn đến chẩn đoán muộn và chẩn đoán nhầm.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Lâm sàng và xét nghiệm

Dengue là bệnh tự giới hạn với phổ lâm sàng rộng từ nhẹ đến nặng. Khoảng 75%-80% người nhiễm không có triệu chứng, trong khi có 5% có thể phát triển bệnh nặng. Trước đây, tiến trình bệnh gồm 3 pha : sốt, diễn tiến nặng và pha phục hồi, mặc dù các giai đoạn này không phải lúc nào cũng rõ ràng trong thực hành lâm sàng (Hình 3). Trong pha sốt, sau giai đoạn ủ bệnh 3-10 ngày, bệnh nhân trải qua giai đoạn sốt khởi phát đột ngột, đau đầu, đau cơ, đau khớp, đau sau hốc mắt và chán ăn. Buồn nôn, nôn, đau họng và viêm họng cũng có thể xuất hiện. Đau bụng và tiêu chảy thường gặp ở trẻ em, mặc dù các triệu chứng này có thể gặp ở trẻ vị thành niên và bệnh nhân lớn. Trong pha đầu tiên, bạch cầu và tiểu cầu có thể giảm, chấm xuất huyết và mảng bầm máu có thể biểu hiện.

Sau 2-5 ngày, bệnh nhân trải qua giai đoạn thoát mạch (defervescence), đặc trưng với giảm sốt đột ngột, và những trẻ không có vấn đề gì với tính thấm thành mạch sẽ bắt đầu phục hồi. Tuy nhiên, pha bệnh nặng bắt đầu ở những trẻ tăng tính thấm thành mạch, và tình trạng lâm sàng có thể xấu đi nhanh chóng. Thoát dịch huyết tương ra ngoài lòng mạch gây cô đặc máu, đặc trưng với tăng Hct trên 20%, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu gần chạm đáy. Nếu tiếp tục thoát dịch, thể tích nội mạch giảm và bệnh nhân có thể tiến triển sốc. Tăng nguy cơ xuất huyết, đặc biệt là ở đường tiêu hóa. Giảm tưới máu dai dẳng có thể gây suy tạng, toan chuyển hóa, và đông máu nội mạch lan tỏa (DIC). Ở những trẻ phục hồi, pha này kéo dài 24-48 giờ.

Trong pha cuối, tái hấp thu dần dần dịch ngoại mạch, kèm theo cải thiện tình trạng lâm sàng. Bệnh nhân tăng lợi tiểu và thèm ăn, bạch cầu và tiểu cầu về mức bình thường. Một số bệnh nhân có ngứa toàn thân, còn được gọi là « ban phục hồi », do các tế bào mast cell tiết histamine. Một số bệnh nhân có thể có triệu chứng dai dẳng như đau đầu, đau cơ, đau khớp, chán ăn, mất ngủ kéo dài hơn 2 năm. Tình trạng miễn dịch và gen có thể liên quan đến các triệu chứng dai dẳng.

Dấu hiệu cảnh báo và phân độ

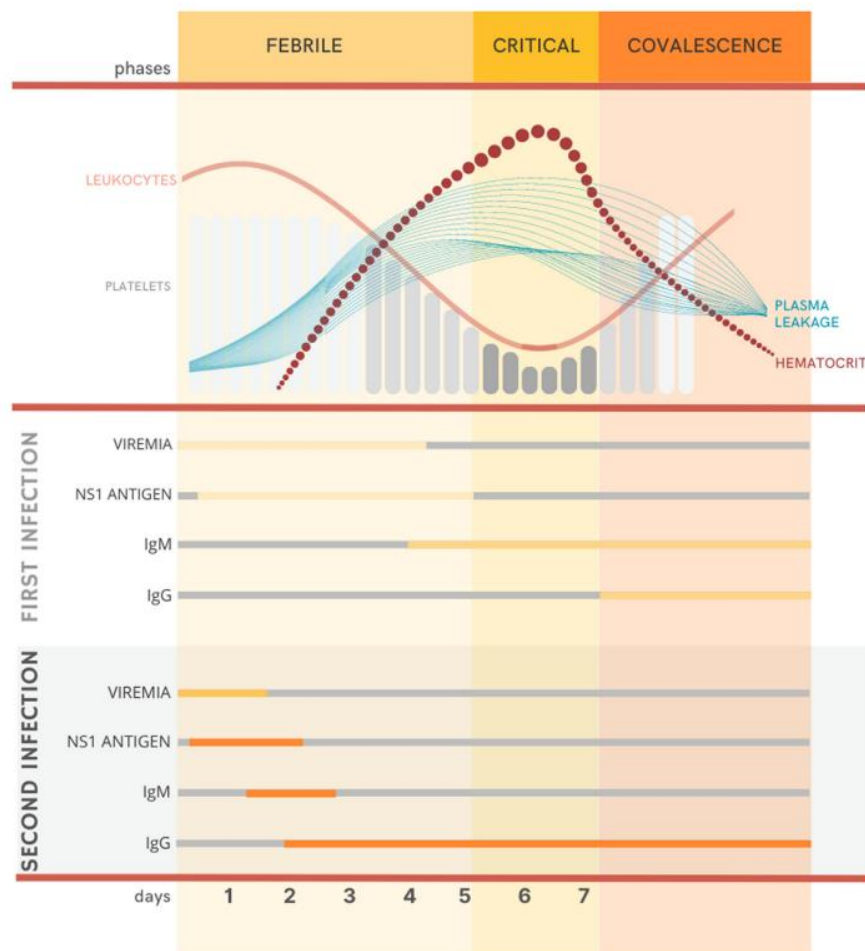
Năm 2009, WHO đưa phân độ mới về sốt xuất huyết Den (hình 4), thay thế các thuật ngữ trước đây « Sốt xuất huyết Den » và « Hội chứng sốc Den » bằng « Dengue có hoặc không có

dấu hiệu cảnh báo và Dengue nặng ». Mặc dù các thuật ngữ trước đây vẫn được dùng, nhưng các nghiên cứu khác nhau cho thấy phân độ mới phản ánh tốt hơn về diễn biến tự nhiên của bệnh, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong phát hiện bệnh nhân nguy cơ dengue nặng. Hơn thế nữa, phân độ mới hỗ trợ phát hiện sớm bệnh nhân cần nhập ICU, giúp quản lý tốt hơn các diễn tiến xấu tiềm ẩn.

Dấu hiệu cảnh báo được đưa vào năm 2009 có giá trị dự đoán bệnh nhân tăng nguy cơ bệnh tiến triển. Mặc dù các dấu hiệu cảnh báo có giá trị tiên đoán thấp, nhưng dùng để kết hợp với các thông số khác có độ chính xác cao hơn và nên cần được theo dõi sát. Các dấu hiệu lâm sàng sớm bao gồm rối loạn tri giác, tim nhanh, tràn dịch màng phổi, và báng bụng cũng như các dấu ấn sinh học như tăng bilirubin toàn phần, AST, ALT và giảm albumin.

Dengue nặng được định nghĩa là thoát dịch huyết tương nặng, gây shock – tim nhanh, HA kẹt (HATThu – HATTr < 20 mmHg), CRT kéo dài, tụt huyết áp – và tích tụ dịch trong phổi gây suy hô hấp, chảy máu nặng hoặc tổn thương cơ quan nặng, đặc biệt là hệ thần kinh trung ương (CNS), gan và tim.

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN

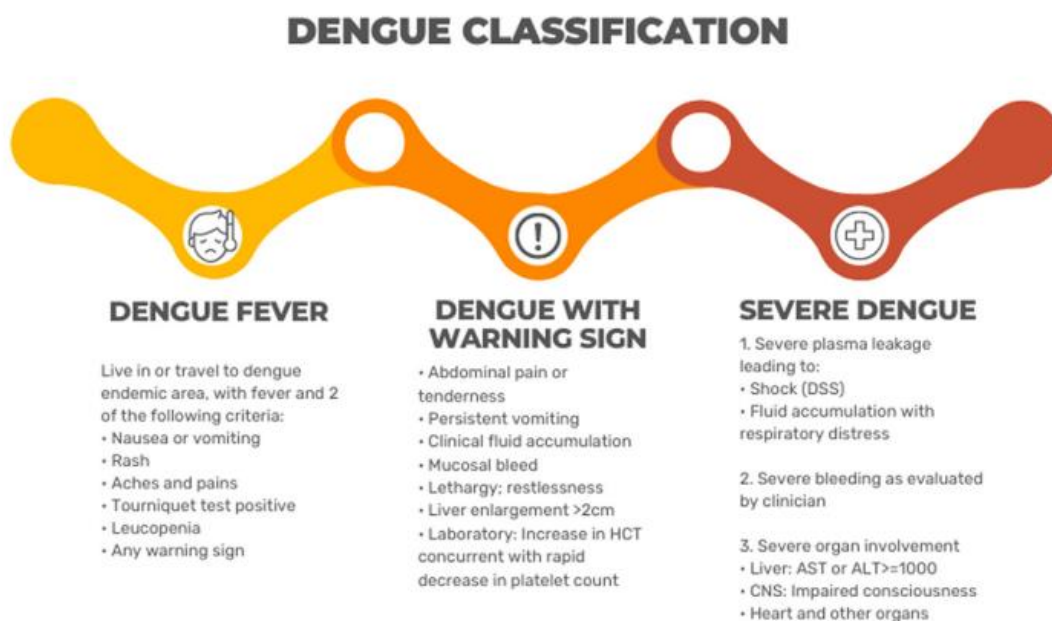


Chẩn đoán đặc hiệu

Các xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu cho dengue phụ thuộc vào các pha lâm sàng trên bệnh nhân (Hình 3). Trong giai đoạn sốt 5 ngày đầu, xét nghiệm phát hiện virus hoặc kháng nguyên của nó được khuyến cáo. Xét nghiệm kháng nguyên NS1 – độ đặc hiệu cao (90-100%) và độ nhạy đa dạng tùy vào test (60-90%), kháng nguyên NS1 có thể được phát hiện trong huyết thanh cho đến ngày thứ 9 của trong nhiễm lần đầu và ngày thứ 7 của bệnh trong nhiễm tái phát (secondary infection).

RT-PCR phát hiện RNA virus dengue sớm trong 24-48 giờ trước khi có triệu chứng. Xét nghiệm này có độ nhạy (80-100%) và độ đặc hiệu cao (99-100%).

Sau bệnh 5 ngày, các kháng thể đặc hiệu xuất hiện và có thể phát hiện trong các xét nghiệm huyết thanh học, kể cả RNA và kháng nguyên NS1 vẫn có thể còn hiện diện. Các xét nghiệm này bao gồm IgM và IgG. Các xét nghiệm phương pháp này được sử dụng rộng rãi ở các nước phát triển do đơn giản, rẻ tiền, độ nhạy cao (~ 90%), và độ đặc hiệu cao (~98%). Trong nhiễm trùng lần đầu, IgM có thể phát hiện từ ngày 4, nó tăng cho đến ngày 6 và vẫn dương tính trong vài tháng. Trong khi IgG bắt đầu tăng sau pha phục hồi. Trong nhiễm trùng tái phát (secondary), IgM có thể không xác định được, IgG tăng nhanh từ ngày thứ 3. Do các biến động này, nên WHO khuyến cáo chẩn đoán xác định dengue khi có bằng chứng « seroconversion » từ IgM sang IgG hoặc tăng gấp 4 lần kháng thể IgG (paired sera).



RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CƠ QUAN

Nhiều biến chứng trên bệnh nhân sốt dengue, bao gồm quá tải dịch, nhiễm trùng, rối loạn chức năng cơ quan như thần kinh, gan, tim, thận, phổi và huyết học.

Quá tải dịch

A.M. Tejo, D.T. Hamasaki, L.M. Menezes et al., Severe dengue in the intensive care unit, Journal of Intensive Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.07.007>

Trong pha phục hồi, sự tái hấp thu nhanh chóng (từ màng phổi và màng bụng) do thoát dịch. Ngưng truyền dịch trong giai đoạn này là cần thiết để ngăn ngừa tăng thể tích và quá tải dịch. Quá tải dịch có thể gây phù phổi hoặc suy tim sung huyết.

Ngoài truyền dịch tĩnh mạch quá nhiều, các nguyên nhân khác gây quá tải dịch bao gồm truyền dịch nhược trương thay vì dịch tinh thể đẳng trương, truyền lượng lớn dịch tinh thể trong những trường hợp chảy máu nặng mà không phát hiện được, và truyền các chế phẩm máu không thích hợp. Bệnh nhân có bệnh đồng mắc như suy tim mạn, bệnh phổi, và rối loạn chức năng thận tăng nguy cơ chịu đựng quá tải dịch.

Trong giai đoạn phục hồi, nếu bệnh nhân vẫn biểu hiện dấu hiệu tăng thể tích và suy hô hấp sau ngừng truyền dịch tĩnh mạch, chỉ định lợi tiểu như furosemide được khuyến cáo. Bệnh nhân có dấu hiệu quá tải dịch nhưng vẫn tụt huyết áp cần được đánh giá xem có tình trạng chảy máu, suy tim, hoặc nhiễm trùng thứ phát.

Đồng nhiễm tác nhân vi khuẩn (Bacterial co-infection)

Là biến chứng không thường gặp nhưng nguy hiểm trong những trường hợp dengue nặng. Trong khi có khoảng 7% bệnh nhân dengue biểu hiện nhiễm trùng huyết đồng mắc, thì lên đến 44% các trường hợp tử vong liên quan đến đồng nhiễm tác nhân vi khuẩn. Nhiễm khuẩn huyết nguyên phát liên quan đến sốt dengue, sau đó viêm phổi, nhiễm trùng đường mật, và nhiễm trùng tiểu.

Bệnh nhân lớn tuổi, suy thận cấp, xuất huyết tiêu hóa, sốt kéo dài (trên 5 ngày), và thay đổi tri giác tăng tỉ lệ đồng nhiễm tác nhân vi khuẩn. Chẩn đoán đồng mắc là một thách thức vì các triệu chứng chồng lấp. Tuy nhiên, tăng bạch cầu, CRP và lactat cũng như kéo dài aPTT, bilan dương được tìm thấy ở bệnh nhân đồng nhiễm tác nhân vi khuẩn. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây cho thấy pro-calcitonin là marker hữu ích trong những trường hợp này. Những trường hợp nghi ngờ sepsis, bắt đầu điều trị kháng sinh thích hợp ngay là điều quan trọng để giảm tỉ lệ bệnh tật và tử vong.

Tổn thương thần kinh

DENV là virus hướng thần kinh có thể trực tiếp nhiễm vào tế bào hỗ trợ của CNS gây tổn thương não. Hơn thế nữa, một số hội chứng thần kinh liên quan đến bản chất viêm của bệnh. ADE (antibody-dependent enhancement) có thể gây thoát dịch, phù nề, và giải phóng cytokine, gây tổn thương thần kinh trung gian miễn dịch. Các biểu hiện thần kinh khác nhau liên quan đến nhiễm dengue có thể được phân thành bệnh lý não, viêm não, hội chứng trung gian miễn dịch, rối loạn chức năng cơ, đột quỵ liên quan dengue.

Bệnh sinh trong nhiễm DENV CNS vẫn chưa được hiểu rõ. Giải phóng các cytokines tiền viêm, do virus và protein NS1, phá hủy hàng rào máu não, hỗ trợ DENV và các chất trung gian miễn dịch khác vào não, gây viêm thần kinh. Chẩn đoán bệnh lý thần kinh liên quan đến nhiễm dengue là thách thức vì PCR dengue dương tính trong dịch não tủy (CSF) hiếm gặp – độ nhạy PCR dengue virus trong dịch não tủy kém – và liên kết với pha nhiễm trùng tại thời điểm lấy dịch não tủy. Bệnh nhân với tổn thương thần kinh khả năng cũng biểu hiện tăng men gan,

tăng Hct, và giảm tiểu cầu so với các trường hợp bệnh nhân dengue không có tổn thương thần kinh.

Tỉ lệ mắc bệnh lý não – biến chứng thần kinh trong dengue ước tính từ 0.5% - 6.2%. Nó đặc trưng với giảm ý thức, suy giảm nhận thức, và co giật. Dịch não tủy thường bình thường, và hình ảnh học cho thấy hình ảnh phù não. Viêm não có thể là hội chứng tồi tệ nhất mà dengue ảnh hưởng đến thần kinh. Bệnh nhân thường gặp với biểu hiện giảm ý thức, đau đầu, sốt, nôn và buồn nôn, co giật, dấu thần kinh khu trú, và triệu chứng hành vi. Công thức dịch não tủy hơi thay đổi, tăng nhẹ protein và bình thường glucose. Tăng tế bào lympho trong dịch não tủy được tìm thấy ở 85% bệnh nhân. CT sọ có thể cho thấy tăng đậm độ nhu mô khu trú biểu hiện các vi xuất huyết tự phát cũng như giảm tỉ trọng (hypodensities) vùng đồi thị và nhân nền, trong khi MRI có thể xác định chính xác vùng giải phẫu tổn thương: vùng thường gặp nhất là hạch nền, đồi thị, thùy thái dương, hồi hải mã, tiểu não và chất trắng.

Hội chứng trung gian miễn dịch liên quan đến dengue nhìn chung xuất hiện sau nhiễm trùng và bao gồm ADEM, GBS, viêm tủy cắt ngang, viêm tiểu não cấp. Hiếm gặp hơn, liệt dây sọ đơn độc có thể xuất hiện do tổn thương trực tiếp nhân thần kinh sọ hoặc trung gian miễn dịch, và thường đáp ứng với steroid. Đột quỵ (thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết) cũng có thể gặp sau dengue.

Hiện tại, không có phương pháp điều trị khỏi (curative) sốt dengue, bao gồm các biến chứng thần kinh của nó. Các phương pháp hỗ trợ bao gồm kiểm soát sốt, kiểm soát chảy máu, chống phù não, dự phòng giật thứ phát. Không có bằng chứng hỗ trợ cho việc dùng corticosteroids hoặc thuốc kháng virus trong điều trị bệnh lý não hoặc viêm não, mặc dù các bệnh lý thần kinh trung gian miễn dịch đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị miễn dịch như corticosteroid liều cao hoặc IVIG. Hội chứng thần kinh trung gian miễn dịch sau dengue thường tự khỏi trong vòng vài tuần hoặc vài tháng.

Tổn thương gan

DENV có thể trực tiếp nhiễm vào gan và gây chết theo chu trình các tế bào gan, biểu hiện triệu chứng kinh điển của tăng men gan. Tăng AST và ALT được xem là dấu ấn của dengue nặng. Nhiều cơ chế được cho là giả thiết gây suy gan. DENV có thể làm tế bào chết theo chu trình sau khi vào gan và tế bào Kupffer (trung gian protein E và tế bào thực bào) thông qua sản xuất NO và INF- α hoặc qua IL-6 và TNF- α , huy động CD4⁺ và CD8, monocytes và NK cells.

Con đường thứ phát gây tổn thương gan là ADE, gây nhiễm trùng tế bào Kupffer và tăng giải phóng cytokine.

Ngoài ra, kháng thể NS1 phản ứng chéo với kháng nguyên bề mặt của tế bào nội mô gan, thúc đẩy chết theo chu trình và gây tổn thương gan. Bên cạnh tổn thương, chết theo chu trình tế bào gan góp phần giảm sự nhân lên của virus và lan tỏa. Tuy nhiên, nếu một số lượng lớn tế bào bị nhiễm, tổn thương đáng kể gây rối loạn chức năng gan và suy gan.

Tổn thương tim

Tổn thương tim do DENV được xem là biến chứng hiếm gặp. Phổ biến hiện tim mạch trong nhiễm dengue rộng, từ thay đổi ST-T đến viêm cơ tim tối cấp. Các yếu tố sinh lý bệnh chính liên quan đến tổn thương cơ tim bao gồm phù do thoát dịch mao mạch và sự hiện diện các yếu tố đàn áp cơ tim nhưng trung gian tiền viêm, giảm tưới máu vàng, và rối loạn canxi máu.

Mối bận tâm nhất bệnh tim trong sốt dengue là viêm cơ tim. Dấu hiệu và triệu chứng có thể đa dạng từ tăng dấu ấn sinh học của tim dưới lâm sàng và phát hiện bất thường trên điện tim không triệu chứng đến biểu hiện lâm sàng nặng như khó thở, đau ngực và đột tử. Chẩn đoán xác định dựa vào sinh thiết nội mạc cơ tim hoặc MRI tim, nhưng các thủ thuật thường không có sẵn tại các khu vực là vùng dịch tễ của dengue. Hơn thế nữa, màng ngoài tim có thể bị ảnh hưởng trong dengue, tràn dịch màng ngoài tim thường gặp ở những bệnh nhân dengue nặng do thoát dịch toàn thân.

Nhiều thay đổi trên điện tim liên quan đến nhiễm trùng dengue, như tim chậm, block nhĩ thất, và bất thường sóng T, ST. Giả thiết chính liên quan đến sự thay đổi trương lực tự động (autonomic tone), rối loạn điện giải và canxi, hoặc viêm cơ tim dưới lâm sàng. Sự hiện diện của rối loạn nhịp chậm trong pha bệnh nặng của dengue nặng, khi bệnh nhân biểu hiện giảm thể tích là mối bận tâm lâm sàng đáng kể vì không đủ cung lượng tim đáp ứng với tình trạng shock. Do đó, cần theo dõi sát cân bằng dịch và tình trạng huyết động ở những bệnh nhân này.

Suy chức năng cơ tim trong những trường hợp dengue nặng được cho là do tăng tính thấm thành mạch và giảm thể tích trong shock. Tuy nhiên, quản lý đầy đủ tình trạng rối loạn huyết động liên quan đến dengue – ngoài bù dịch, cần đánh giá và điều trị rối loạn chức năng thất đi kèm.

Tổn thương thận

Tổn thương thận ở những bệnh nhân dengue thường nhẹ, biểu hiện từ rối loạn điện giải đến tiểu máu và tiểu đạm. Tuy nhiên, bệnh nhân tổn thương thận có thể phát triển các biến chứng nặng nề hơn, như tổn thương thận cấp (AKI) và hội chứng tán huyết ure huyết cao (HUS). Mặc dù cơ chế vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, một số cơ chế được đề xuất gây AKI trong dengue nặng là tụt huyết áp – dẫn đến giảm tưới máu và hoại tử ống thận – tổn thương trực tiếp do virus, tổn thương gián tiếp qua hệ miễn dịch, và tiêu cơ vân.

Hơn thế nữa, sốt dengue ở những bệnh nhân bệnh thận mạn (CKD) đặc biệt đáng lo ngại, vì những bệnh nhân này khó “dealing” với lượng dịch dùng trong pha cấp để điều trị cô đặc máu và có thể nhanh chóng tiến triển quá tải dịch. Trong một số trường hợp, cần lọc máu để tái thiết lập cân bằng dịch.

Quản lý tổn thương thận ở những bệnh nhân dengue cần theo dõi sát lượng dịch vào, tốc độ truyền, tránh rối loạn áp lực thẩm thấu và quá tải dịch. Điều trị thay thế thận có thể cần thiết, và lọc máu liên tục được khuyến cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân shock.

Tổn thương phổi

Biến chứng phổi là hiếm gặp, mặc dù triệu chứng hô hấp trên có thể thường gặp trong giai đoạn đầu của dengue. Bệnh nhân dengue có tổn thương hô hấp đa dạng, bao gồm tràn dịch màng phổi, phù phổi không do tim, viêm phổi, hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS), và xuất huyết phổi. Cơ chế chính liên quan đến các biến chứng ở phổi là do tăng tính thấm thành mạch và thoát dịch. Giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu chịu trách nhiệm gây xuất huyết phế nang và ho ra máu.

Xquang có thể phát hiện tràn dịch màng phổi và đông đặc, trong khi chụp cắt lớp có thể phát hiện các tổn thương ground-glass opacities, dày vách liên thùy, và tổn thương nốt. Siêu âm phổi dần trở thành công cụ cần thiết trong quản lý dengue nặng, đặc biệt ở ICU, khi có thể dễ dàng phát hiện tràn dịch màng phổi, cùng với phù phổi, đặc trưng với nhiều B-lines. Chưa có tài liệu điều trị rõ ràng, và rất ít ca bệnh được báo cáo. Tuy nhiên, kiểm soát cân bằng dịch và tránh quá tải dịch là tiếp cận quan trọng để giảm thiểu tràn dịch màng phổi và phù phổi. Giống với điều trị ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, dùng corticosteroid liều cao và IVIG được cho là thành công trên y văn, mặc dù các nghiên cứu sâu hơn là cần thiết để đánh giá hiệu quả.

Biến chứng huyết học

Các biến chứng huyết học liên quan đến nhiễm dengue là không thường gặp và bao gồm giảm tiểu cầu dai dẳng và HLH. Giảm tiểu cầu dai dẳng là biến chứng hiếm gặp sau nhiễm dengue. Trong bệnh cảnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) thứ phát, được định nghĩa là giảm tiểu cầu kéo dài sau pha phục hồi. Cơ chế vẫn chưa được hiểu rõ, mặc dù IgG kháng tiểu cầu tồn tại dai dẳng có thể được tìm thấy, gợi ý sự phá hủy tiểu cầu liên quan đến miễn dịch. Do hiếm gặp, nên chỉ có một vài ca bệnh được tìm thấy trên y văn, và điều trị thành công với việc dùng corticosteroid và IVIG.

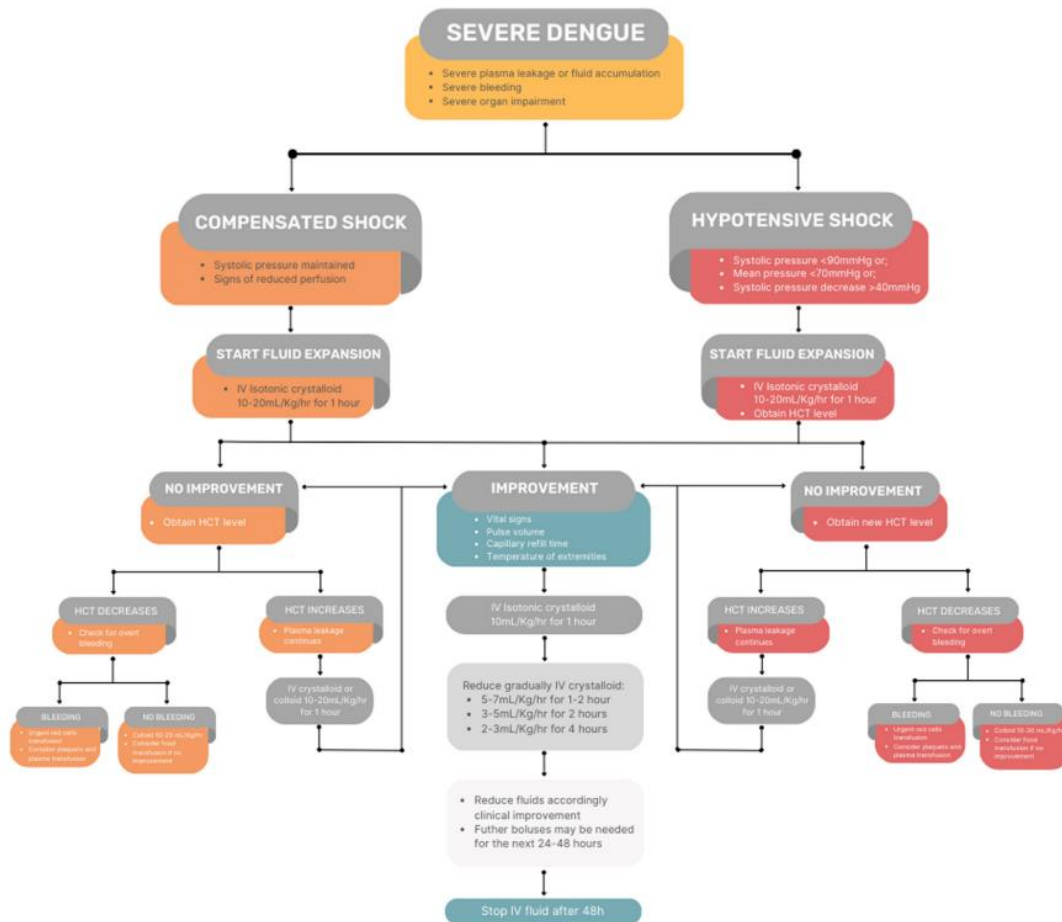
HLH hoặc hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) là các biến chứng huyết học tiềm ẩn nguy cơ gây tử vong trong nhiễm dengue. HLH thứ phát là tình trạng tăng viêm (hyper-inflammatory) do hoạt hóa mạnh mẽ hệ miễn dịch sau các tình trạng như nhiễm trùng, bệnh lý ác tính, và bệnh tự miễn. Kích thích đại thực bào không thích hợp ở tủy xương gây thực bào máu và tăng giải phóng cytokines tiền viêm không thích hợp.

Chẩn đoán HLH là một thách thức ở những bệnh nhân nhiễm dengue vì sự chồng lấp các triệu chứng như sốt, gan to, và giảm các dòng tế bào máu. Tuy nhiên, nó nên được nghi ngờ ở những trường hợp giảm tiểu cầu dai dẳng hơn 10 ngày, sốt dai dẳng hơn 7 ngày và tăng ferritin máu. Theo guidelines HLH năm 2004, chẩn đoán được đưa ra nếu năm trong số 8 tiêu chuẩn sau thỏa mãn: sốt, lách to, giảm các dòng tế bào máu (ít nhất 2 trong 3 dòng tế bào máu), tăng triglyceride máu, và/hoặc giảm fibrinogen máu, tăng ferritin máu, bằng chứng thực bào trong tủy xương, lách, hoặc sinh thiết hạch, giảm hoặc không có hoạt động của NK-cell, và tăng số lượng thụ thể soluble IL-2 (sIL-2r).

Điều trị tốt nhất cho HLH trên bệnh nhân dengue vẫn chưa được hiểu rõ vì chỉ một vài ca bệnh được báo cáo trên y văn. Tuy nhiên, điều trị giống với HLH sau nhiễm tác nhân khác cho thấy cải thiện kết cục. Ở những ca nhẹ, corticosteroids liều thấp có thể mang lại lợi ích. Tuy

nhiên, trong những ca trung bình – nặng, dexamethasone liều cao (10 mg/m² chia 2 lần, mỗi 12 giờ) hoặc methylprednisolone (2 mg/kg/ngày) là bắt buộc và phải bắt đầu ngay. Điều trị với IVIG (1.6 g/kg – split doses trong 2-3 ngày) có thể được xem xét do đặc tính kháng viêm và kháng virus của IVIG.

ĐIỀU TRỊ



Điều trị chung

Điều trị hỗ trợ và phát hiện sớm các dấu hiệu cảnh báo. Trong pha sốt, điều trị triệu chứng với nghỉ ngơi, hạ sốt và bù đủ dịch. Mỗi bệnh nhân điều phải được hướng dẫn các dấu hiệu cảnh báo và pha nặng sau giai đoạn thoát mạch. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nặng phải được theo dõi sát. Acetaminophen hoặc metamizole là các thuốc ưu được lựa chọn trong kiểm soát nhiệt độ, được xem xét dựa vào tính an toàn. Các thuốc kháng viêm NSAIDs và acetylsalicylic acid phải tránh vì nó làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa và hội chứng Reye.

Do khía cạnh phản ứng viêm, việc sử dụng corticosteroids trong nhiễm dengue được xem xét trong quản lý các trường hợp nặng. Một số bài từ những năm 1970s và 1980s cho thấy giảm tỉ lệ tử vong, nhưng sau đó vài nghiên cứu không cho thấy lợi ích của việc sử dụng corticosteroid trong nhiễm dengue, kể cả trong những tình huống nặng. Cochrane review

năm 2014 cho thấy không có tác dụng trong giảm tiến triển bệnh nặng, chảy máu, giảm tiểu cầu và tỉ lệ tử vong. Do đó, WHO chống chỉ định việc dùng corticosteroids trong nhiễm dengue. Cần nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên (RCT) để làm rõ vấn đề này.

Quản lý thoát dịch và shock

Thoát dịch là cơ chế chính trong shock dengue và là mối bận tâm lớn nhất trong dengue nặng. Khoảng thời gian thoát dịch, bệnh nhân có thể có các triệu chứng nặng và tăng tính thấm mao mạch. Bù dịch là cần thiết để ngăn ngừa hoặc điều chỉnh trong shock giảm thể tích. Bù dịch đường uống có thể đủ ở những bệnh nhân không có dấu hiệu cảnh báo và bệnh nhân uống được. Tuy nhiên, bệnh nhân không thể uống, tăng Hct dai dẳng mặc dù uống được, hoặc có dấu hiệu cảnh báo nên được truyền dịch tĩnh mạch.

Theo khuyến cáo của WHO, bệnh nhân dengue nặng nên được nhập ICU và bù dịch. Không có lợi ích hay sự khác biệt trong cải thiện lâm sàng giữa việc truyền dung dịch keo hay dịch tinh thể; do đó, lựa chọn ban đầu với dịch tinh thể là phù hợp. Dịch keo tĩnh mạch nên dành trong những trường hợp shock kháng với bù dịch hồi sức. Bù dịch hồi sức nên được định hướng dựa vào các thông số lâm sàng để cải thiện tuần hoàn trung tâm và ngoại vi, đặc trưng với giảm tim nhanh, cải thiện huyết áp, hoặc mạch, CRT dưới 3s, cải thiện tri giác, nước tiểu ≥ 0.5 mL/kg/giờ và giảm tình trạng toan chuyển hóa. Đo Hct có thể giúp đánh giá đáp ứng bù dịch. Khi Hct giảm mà không cải thiện lâm sàng hoặc vẫn còn tình trạng shock giảm thể tích, cần đánh giá tình trạng chảy máu đang hoạt động.

Thoát dịch 24-48 giờ đầu là tình trạng nặng, bệnh nhân có thể phát triển tình trạng tái shock trong giai đoạn này. Truyền dịch tĩnh mạch giảm dần sau khi cải thiện các thông số tưới máu. Tốc độ truyền dịch nên giảm dần trong 24-48 giờ sau thoát dịch. Với điều trị thích hợp, hầu hết bệnh nhân sẽ phục hồi trong vài ngày.

Quản lý tình trạng giảm tiểu cầu và xuất huyết

Biến chứng chảy máu thường gặp trong dengue, ảnh hưởng đến 20-60% bệnh nhân nhập viện. Trong khi chảy máu da niêm thường nhẹ, thì xuất huyết nặng ở đường tiêu hóa, niệu sinh dục, và phổi có thể gặp và gây tử vong. Điều thú vị thay, các nghiên cứu cho thấy mối tương quan kém giữa tình trạng giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu với tỉ lệ mắc và mức độ chảy máu. Hơn thế nữa, thời gian shock là một trong những nguy cơ chính gây xuất huyết ở những bệnh nhân dengue nặng. Nỗ lực theo dõi sát Hct và bù dịch có thể quan trọng để giảm việc sử dụng các chế phẩm máu và rút ngắn thời gian nằm viện.

Truyền tiểu cầu dự phòng

Vì giảm tiểu cầu là tương đối thường gặp, lợi ích truyền tiểu cầu dự phòng là vấn đề thú vị trong nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên, một RCT đánh giá vai trò của việc truyền ở những bệnh nhân không chảy máu hoặc chảy máu nhẹ có tiểu cầu dưới $20\ 000/\text{mm}^3$ và $30\ 000/\text{mm}^3$ không cho thấy giảm tiến triển chảy máu nặng. Ngược lại, các tai biến liên quan truyền máu, như quá tải tuần hoàn và phản ứng dị ứng cũng được báo cáo.

Các nghiên cứu đánh giá tình trạng không đáp ứng (tăng tiểu cầu) sau truyền là những trẻ có tiểu cầu nền thấp ($< 10\,000/\text{mm}^3$). Các tác giả đặt giả thiết sự phá hủy trung gian miễn dịch có thể làm trầm trọng hơn ở những bệnh nhân tiểu cầu thấp. Do đó, truyền nhiều tiểu cầu kém đáp ứng và không mang lại lợi ích.

Hiện tại, không có bằng chứng hỗ trợ truyền tiểu cầu dự phòng. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy cần đánh giá lợi ích truyền trong ngăn ngừa chảy máu nặng ở ngưỡng thấp hơn, đặc biệt ở những bệnh nhân dengue nặng.

Truyền và dùng các thuốc khác trên bệnh nhân chảy máu

Hiện tại, không có RCT đánh giá lợi ích truyền tiểu cầu ở những bệnh nhân biểu hiện chảy máu nặng. Ngoài ra, ly giải tiểu cầu trung gian miễn dịch có thể phá hủy tiểu cầu người cho. Vì lẽ đó, WHO đề xuất chỉ truyền khối hồng cầu và máu toàn phần hỗ trợ trên những bệnh nhân chảy máu nặng. Tuy nhiên, xem xét sự góp phần của phá hủy tiểu cầu trung gian miễn dịch có thể khác nhau trên từng cá thể và khoảng một nửa bệnh nhân đáp ứng với PPI, nó dường như là lý do hợp lý để xem xét truyền tiểu cầu trong một số trường hợp chảy máu nặng đe dọa tính mạng với tình trạng giảm tiểu cầu.

Bác sĩ lâm sàng nên cảnh giác vì giảm tiểu cầu không phải là nguyên nhân duy nhất gây chảy máu, điều quan trọng là đánh giá và điều chỉnh các bất thường đông máu với FFP (10 mL/kg), cryoprecipitate (1 đơn vị cho mỗi 10 kg) và vitamin K. Hiện tại chưa có đủ bằng chứng hỗ trợ việc dùng thường quy các thuốc khác như IVIG, anti-D globulin, rFVIIa.

Bác sĩ lâm sàng luôn luôn nghi ngờ xuất huyết nội trong những trường hợp shock dai dẳng hoặc trầm trọng dù Hct giảm. Truyền khối hồng cầu cũng cần thiết để duy trì đủ oxy mô.