

Báo cáo trường hợp bệnh: Điều trị rituximab trên bệnh nhân pemphigus vulgaris kháng trị

Case report: Rituximab treatment in a patient with refractory pemphigus vulgaris

Nguyễn Thị Phương Nhung* và Nguyễn Lan Anh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Pemphigus vulgaris là một bệnh lý tự miễn, do tự kháng thể kháng lại cầu nối liên gai gây hiện tượng ly gai ở thượng bì, tạo các bóng nước nông, vỡ tiết, có thể kèm theo tổn thương niêm mạc gây đau đớn cho bệnh nhân. Rituximab là một loại kháng thể đơn dòng thể khảm kháng CD20, qua đó làm giảm số lượng tế bào lympho B, dẫn đến giảm sản xuất kháng thể, là thuốc sinh học đầu tiên được cấp phép cho điều trị pemphigus, thuốc dung nạp tốt và cho hiệu quả điều trị tối ưu, đặc biệt ở những bệnh nhân pemphigus vulgaris kháng trị. *Báo cáo trường hợp lâm sàng:* Bệnh nhân nữ đã được chẩn đoán xác định pemphigus vulgaris, đã trải qua nhiều đợt nhập viện điều trị trong 2 năm với corticosteroid đường toàn thân và các thuốc ức chế miễn dịch nhưng bệnh đáp ứng kém, và gặp nhiều tác dụng phụ của thuốc. Bệnh nhân đã được điều trị rituximab liều 1 gam vào tuần 0 và tuần 2. Hình ảnh lâm sàng được ghi nhận ở các thời điểm trước điều trị, sau 1 tháng và sau 3 tháng, cho thấy bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn. *Kết luận:* Rituximab được xem là hướng đi mới đầy hứa hẹn trong điều trị pemphigus vulgaris. Thuốc dung nạp tốt, đạt được đáp ứng lâm sàng nhanh chóng.

Từ khóa: Pemphigus vulgaris, rituximab.

Summary

Pemphigus vulgaris is a group of autoimmune diseases, caused by autoantibodies against the interspinous bridge, causing acanthosis in the epidermis, that creating painful shallow, easily ruptured blisters, crusting, and may be accompanied by mucosal damage. Rituximab is a chimeric monoclonal anti-CD20 antibody that reduces the number of B lymphocytes, downregulates autoantibody producing, this is the first biologic drug licensed for pemphigus treatment. The drug is well tolerated and has amazing treatment effects, especially in patients with treatment - resistant pemphigus vulgaris. *A case report:* A female patient who was diagnosed with pemphigus vulgaris who underwent many hospitalizations for treatment in 2 years with systemic corticosteroids and immunosuppressive drugs but the disease responded poorly, and experienced many side effects of the medication. The patient was prescribed rituximab at a dosage of 1 gram at weeks 0 and 2. Clinical images were recorded at the time before treatment, after 1 month and 3 months, showing that the patient achieve complete remission. *Conclusion:* Rituximab is considered a promising new management of pemphigus in general and pemphigus vulgaris in particular. This drug is well tolerated and achieves rapid clinical response.

Keywords: Pemphigus vulgaris, rituximab.

Ngày nhận bài: 18/01/2024, ngày chấp nhận đăng: 16/4/2024

* Tác giả liên hệ: phuongnhunghmu@gmail.com - Bệnh viện TỰ QUÂN 108

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Pemphigus vulgaris (pemphigus thông thường) là thể sâu của bệnh pemphigus, một bệnh lý thuộc nhóm bệnh bọng nước tự miễn do tự kháng thể kháng lại cầu nối liên gai gây hiện tượng ly gai ở thượng bì. Bệnh đặc trưng bởi các tổn thương trên lâm sàng là các bọng nước nông, dễ vỡ, để lại vết trợt da, đóng vảy tiết, có thể kèm theo tổn thương niêm mạc. Bệnh khởi phát ở mọi lứa tuổi, nhưng hầu hết gặp ở độ tuổi từ 45 đến 65 tại thời điểm được chẩn đoán. Đây là một nhóm bệnh hiếm gặp với tỉ lệ mắc mới chỉ 2/1.000.000 mỗi năm¹. Sinh bệnh học của bệnh: Do tự kháng thể chống lại desmoglein 1 và desmoglein 3 trên bề mặt các tế bào sừng dẫn tới hình thành bọng nước trên lâm sàng. Do đó, việc điều trị chủ yếu sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch: Corticoid, azathioprin, cyclosporin, mycophenolate mophetil, methotrexate, ...². Tuy nhiên, các thuốc này khi sử dụng kéo dài gây ra nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng, thậm chí có thể khiến bệnh nhân tử vong vì nhiễm trùng. Không ít bệnh nhân kháng lại phác đồ điều trị cơ bản này. Từ năm 2017, Hội Da liễu Anh đã đưa ra hướng dẫn điều trị cho pemphigus vulgaris, trong đó rituximab được xem như thuốc phối hợp hàng đầu với corticosteroid và azathioprin, mycophenolat mophetil. Từ tháng 9 năm 2020, theo khuyến cáo của Hội Da liễu châu Âu, rituximab đã được xem là "first-line" cho điều trị pemphigus vulgaris ngay từ mức độ nhẹ của bệnh³. Tại Việt Nam, trong Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu của Bộ Y tế ban hành tháng 11 năm 2023 cũng chỉ rõ rituximab là lựa chọn hàng 1 cho điều trị pemphigus⁴. Rituximab là kháng thể đơn dòng thể khảm kháng CD 20 trên tế bào lympho B, do đó làm giảm sản xuất các tự kháng thể trong bệnh pemphigus⁵.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 49 tuổi, đã được chẩn đoán xác định pemphigus vulgaris tại Trung tâm Da liễu-dị ứng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cách 2 năm. Tại thời điểm chẩn đoán bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng điển hình: Bệnh khởi phát đột ngột với các bọng nước nhẵn nheo, chứa dịch trong, dễ

vỡ, để lại các vết trợt nông, đóng vảy tiết rải rác toàn thân, diện tích tổn thương > 5% diện tích cơ thể, kèm theo tổn thương trong niêm mạc miệng, điểm ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score) cho da là 8,5. Xét nghiệm khẳng định chẩn đoán: Tế bào học bọng nước có tế bào gai lệch hình; mô bệnh học tổn thương cho thấy hình ảnh bọng nước trên thượng bì, có hiện tượng ly gai ngay trên lớp đáy, nhuộm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp, gián tiếp có hình ảnh lắng đọng IgG tại khoảng gian bào giữa các tế bào gai. Bệnh nhân được điều trị khởi đầu với methylprednisolone đường tĩnh mạch liều 40mg/ngày, corticoid bôi tại chỗ, kháng histamin, chăm sóc các vết trợt da bằng các dung dịch sát khuẩn. Bệnh nhân ra viện sau 2 tuần điều trị nội trú, với tổn thương da thuyên giảm được trên 80%, hết tổn thương niêm mạc miệng, tiếp tục được kê đơn methylprednisolone đường uống giảm liều dần kết hợp corticoid bôi. Tổn thương da nhanh chóng tái phát sau 1 tháng xuất viện dù vẫn duy trì methylprednisolone liều 16mg/ngày. Bệnh nhân được bổ sung mycophenolat mophetil liều 1 gam/ngày, sau đó 3 tháng đổi sang azathioprin liều 100mg/ngày do không dung nạp thuốc. Suốt 2 năm sau đó bệnh nhân nhiều lần phải nhập viện vì bệnh tiến triển thêm, trung bình 7-8 đợt nhập viện/năm, các đợt điều trị nội trú và ra viện, bệnh nhân vẫn được duy trì methylprednisolone liều 16-40mg/ngày nhưng bệnh không đạt được cải thiện về lâm sàng. Sau 2 năm, bệnh nhân được chẩn đoán suy tuyến thượng thận do dùng corticoid kéo dài, tổn thương da tiến triển thêm, biểu hiện nặng nhất ở mặt, điểm ABSIS cho da là 5,5. Bệnh nhân được chỉ định dùng Mabthera 500mg (Roche, Basel, Switzerland) với liều 1 gam truyền tĩnh mạch, vào tuần 0 và tuần 2, đồng thời giảm liều chậm methylprednisolone đường uống, trung bình giảm 10% liều mỗi tuần, đạt được liều thấp nhất 4mg sau 2 tháng. Bệnh nhân được hẹn tái khám hàng tháng, thăm khám lâm sàng và xét nghiệm máu để đánh giá đáp ứng điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc. Kết quả điều trị được đánh giá qua hình ảnh lâm sàng của bệnh nhân, và điểm hoạt động bệnh ABSIS được ghi nhận ở thời điểm trước điều trị Mabthera, sau 1 tháng và sau 3 tháng.



Hình 1. Trước điều trị Mabthera (ABSIS= 5,5), sau điều trị Mabthera 1 tháng (ABSIS= 4), sau điều trị Mabthera 3 tháng (ABSIS =0) (lần lượt từ trái qua phải)

Ở thời điểm sau 5 tuần điều trị, bệnh nhân phải nhập viện 10 ngày ở một bệnh viện khác để điều trị viêm phổi do CMV, ra viện bệnh nhân chỉ duy trì thuốc kháng virus cho hết phác đồ, không để lại di chứng nào tại phổi và tiếp tục giảm liều methylprednisolone theo kế hoạch. Sau 3 tháng điều trị bằng Mabthera, bệnh nhân đạt được lui bệnh hoàn toàn với điểm ABSIS cho da bằng 0, không có tổn thương niêm mạc, methylprednisolone đã được ngừng và chuyển sang duy trì hydrocortisone đường uống liều 20mg/ngày để điều trị suy tuyến thượng thận.

III. BÀN LUẬN

Hiện nay, việc điều trị pemphigus vulgaris vẫn còn là một thách thức. Corticosteroid đường toàn thân vẫn được xem là lựa chọn điều trị hàng đầu, vì tính sẵn có, giá thành rẻ và khởi phát tác dụng nhanh chóng. Việc phối hợp corticosteroid với các thuốc ức chế miễn dịch như azathioprin, mycomophetil phenolat, methotrexate... giúp đạt được hiệu quả điều trị mà không phải phụ thuộc liều cao corticosteroid dài ngày, dẫn đến nhiều tác dụng không mong muốn, trong đó tác dụng phụ nguy hiểm nhất là nhiễm trùng - bệnh nhân có thể tử vong vì tác dụng phụ này hơn là do mức độ hoạt động của bệnh pemphigus. Trong những hướng dẫn gần đây trong điều trị pemphigus, vai trò của rituximab càng ngày càng được nhắc đến nhiều hơn do hiệu quả và tính an toàn của thuốc.

Rituximab là kháng thể đơn dòng IgG1 đặc hiệu kháng kháng nguyên CD20 trên bề mặt tế bào lympho B, có nguồn gốc từ người và chuột. Rituximab gây chết các tế bào lympho B qua cơ chế gây độc qua trung gian bổ thể, kháng thể; gây độc qua trung gian tế bào và đồng thời làm tăng chết tế bào theo chương trình, kết quả là làm giảm số lượng tế bào lympho B dẫn tới giảm sản xuất kháng thể⁵. Các tác dụng phụ cần theo dõi trong và sau điều trị rituximab bao gồm: Phản ứng truyền dịch (cấp tính) gồm phản ứng dị ứng và cơn bão cytokines; các biểu hiện loét da, niêm mạc; nhiễm trùng (vi khuẩn, vi rút, nấm) tuy nhiên các tác dụng phụ này hiếm gặp⁶.

Trong y văn thế giới, chúng tôi tìm thấy 18 trường hợp báo cáo trên tổng số 34 bệnh nhân pemphigus vulgaris được chỉ định dùng rituximab, thời gian theo dõi từ 3-36 tháng, trong đó 5 bệnh nhân phải điều trị thêm 1 liều rituximab bổ sung ngoài phác đồ chuẩn (1 gam ở tuần 0 và tuần 2 hoặc 375mg/m² da/tuần trong 4 tuần liên tiếp) và 2 bệnh nhân phải điều trị rituximab lặp lại nhiều lần, mà không gặp bất cứ tác dụng phụ nghiêm trọng nào⁷⁻¹¹.

Báo cáo của Alain Dupuy và cộng sự năm 2004 chỉ ra trong 3 bệnh nhân pemphigus vulgaris kháng trị được điều trị bằng rituximab đạt được đáp ứng lâm sàng ở cả 3 bệnh nhân, với 2 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn. Trong nghiên cứu này, các tác giả còn đánh giá hiệu quả điều trị của rituximab thông qua sự suy giảm hiệu giá các tự kháng thể kháng cầu

nổi liên gai lưu hành trong máu song song với độ hoạt động của bệnh. Hai bệnh nhân đã bị nhiễm trùng trong những tuần sau điều trị bằng rituximab. 2 bệnh nhân bị tái phát bệnh vào thời điểm sau điều trị 6 tháng và 10 tháng. Đợt điều trị thứ hai bằng rituximab đã kiểm soát được bệnh ở một trong hai bệnh nhân đó¹¹.

Năm 2007, tác giả Giuseppe Cianchini và cộng sự đã báo cáo chùm ca bệnh gồm 12 bệnh nhân pemphigus vulgaris được điều trị bằng rituximab liều 375mg/m² da/tuần trong 4 tuần liên tiếp. Tất cả 12 bệnh nhân này đều kiểm soát được bệnh sau 1 tháng kể từ khi kết thúc điều trị rituximab. Sau 2 tháng, 4 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn, 8 bệnh nhân còn lại đáp ứng một phần. Sau 6 tháng, 9 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn, 3 bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ. Có 1 bệnh nhân phải dùng liều lặp rituximab ở tháng thứ 6 sau lần điều trị đầu. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra sau khi truyền rituximab. Các bệnh nhân được điều trị duy trì bằng prednisone, bắt đầu với liều 12,5mg/ngày và sau đó giảm dần liều. 2 bệnh nhân được dùng phối hợp cùng azathioprine liều 100mg/ngày trong 2 tháng và 1 bệnh nhân được dùng cyclophosphamide liều 50mg/ngày trong 2 tháng. Trong báo cáo này, tác giả cũng ghi nhận những thay đổi về nồng độ anti-Dsg1 và anti-Dsg3, phù hợp với đáp ứng lâm sàng. Hiệu giá kháng thể cho thấy sự suy giảm chậm nhưng tăng dần trong khoảng thời gian 6 tháng. Không có bệnh nhân nào bị nhiễm trùng do tác dụng phụ của thuốc. Ở 12 bệnh nhân, nồng độ globulin miễn dịch trong huyết thanh giảm nhẹ, số lượng tế bào B trong máu ngoại vi giảm xuống bằng 0 sau lần truyền đầu tiên và không thể phát hiện được trong ít nhất 6 tháng⁷.

So sánh với báo cáo của chúng tôi, 1 ca bệnh đơn lẻ được báo cáo về hiệu quả điều trị của rituximab trên bệnh nhân pemphigus vulgaris kháng trị, chúng tôi nhận thấy có điểm tương quan về đáp ứng lâm sàng ở thời điểm sau kết thúc điều trị rituximab 1 tháng, bệnh nhân đạt được lui bệnh một phần, và đạt lui bệnh hoàn toàn sau 3 tháng. Chúng tôi sử dụng liều điều trị rituximab theo Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu

của Bộ Y tế ban hành tháng 11 năm 2023. Trong quá trình theo dõi, chúng tôi cũng tiến hành giảm liều corticosteroid đường uống xuống liều thấp nhất và ngừng hoàn toàn sau 3 tháng. Đáp ứng điều trị hoàn toàn được đánh giá dựa trên lâm sàng mà không được kiểm chứng qua sự suy giảm hiệu giá kháng thể kháng cầu nối liên gai anti-Dsg1 và anti-Dsg3. Tác dụng phụ duy nhất sau điều trị rituximab được ghi nhận là viêm phổi do CMV ở tuần thứ 5, nguy cơ nhiễm trùng tăng lên do bệnh nhân đã bị suy tuyến thượng thận do dùng corticosteroid đường toàn thân kéo dài suốt 2 năm. Tuy nhiên sau điều trị CMV đủ phác đồ, bệnh nhân được đánh giá hồi phục tổn thương phổi hoàn toàn.

IV. KẾT LUẬN

Rituximab đã được cho là lựa chọn đầu tay cho những bệnh nhân pemphigus vulgaris kháng trị hoặc tổn thương da nặng, có nguy cơ đe dọa tính mạng. Trong y văn, thuốc hiếm khi gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng và có khả năng dung nạp tốt. Ca bệnh chúng tôi báo cáo đã ghi nhận đáp ứng hoàn toàn với điều trị rituximab dù gặp biến chứng nhiễm trùng sau điều trị, bệnh nhân có yếu tố suy tuyến thượng thận do sử dụng corticoid kéo dài nên nguy cơ nhiễm trùng tăng thêm sau dùng rituximab. Do được chẩn đoán sớm, tình trạng nhiễm trùng đã được kiểm soát hoàn toàn mà không để lại di chứng. Chúng tôi vẫn tiếp tục theo dõi tác dụng điều trị, tác dụng phụ có thể gặp sau dùng rituximab trên bệnh nhân được báo cáo trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kridin K, Schmidt E (2021) *Epidemiology of Pemphigus*. JID Innov 1(1):100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004.
2. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P (2019) *Pemphigus*. Lancet 394: 882-894.
3. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beisert S, Bergman R, Bernard P, Borradori L, Caproni M, Caux F, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Guenther C, Hofmann S, Ioannides D, Kowalewski C, Ludwig R, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaró JM Jr,

- Mimouni D, Murrell DF, Pincelli C, Squarcioni CP, Sárdy M, Setterfield J, Sprecher E, Vassileva S, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Hertl M, Schmidt E (2020) *Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV)*. J Eur Acad Dermatol Venereol 34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752.
4. Bộ Y tế (2023) *Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu*, ban hành 11/2023.
 5. Chambers SA, Isenberg D (2005) *Anti-B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases*. Lupus 14(3): 210-214.
 6. Hanif N, Anwer F (2022) *Rituximab*. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
 7. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P (2007) *Treatment of severe pemphigus with rituximab*. Arch Dermatol 143(8).
 8. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE (2002) *Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder*. J Am Acad Dermatol 47(5): 785-788.
 9. Herrmann G, Engert A, Hunzelmann N (2003) *Treatment of pemphigus vulgaris with antiCD20 monoclonal antibody (rituximab)*. Br J Dermatol 148(3): 602-603.
 10. Cooper HL, Healy E, Theaker JM et al (2003) *Treatment of resistant pemphigus vulgaris with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab)*. Clin Exp Dermatol 28(4): 366-368.
 11. Dupuy A, Viguier M, Bedane C et al (2004) *Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody)*. Arch Dermatol 140(1): 91-96.