

Nhân một trường hợp thiếu máu do tan máu tự miễn biến chứng suy chức năng đa tạng hiếm gặp được điều trị thành công tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

A rare case of multiorgan failure caused by autoimmune hemolytic anemia successfully treated at 108 Military Central Hospital

Bùi Viết Hoàn, Phạm Đăng Hải, Nguyễn Thái Cường

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Chúng tôi báo cáo một trường hợp thiếu máu do tan máu tự miễn hiếm gặp được điều trị thành công tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Bệnh nhân nam, 63 tuổi, được chẩn đoán thiếu máu do tan máu tự miễn biến chứng suy chức năng đa tạng. Bệnh nhân được điều trị bằng corticoid liều cao, gamma globulin miễn dịch, lọc máu liên tục, thay huyết tương, bệnh nhân có đáp ứng điều trị sau 13 ngày. Bệnh nhân đã hồi phục hoàn toàn, không để lại di chứng.

Từ khoá: Thiếu máu do tan máu tự miễn, điều trị.

Summary

We report a case of a rare autoimmune hemolytic anemia which was successfully treated at 108 Military Central Hospital. A 63-year-old male patient diagnosed with autoimmune hemolytic anemia complicated by multi-organ dysfunction. The patient was treated with high-dose corticosteroids, immunoglobulin, continuous renal replacement therapy, plasma exchange, the patient responded to treatment after 13 days. The patient then recovered completely without any sequale.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, treatment.

1. Đặt vấn đề

Thiếu máu do tan máu tự miễn là tình trạng phá hủy hồng cầu mất bù trong hệ tuần hoàn do sự xuất hiện của các tự kháng thể chống lại hồng cầu của chính cơ thể. Bệnh này hiếm gặp, khó chẩn đoán do không có triệu chứng đặc hiệu, hay chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác, ảnh hưởng rất nhiều đến cơ hội điều trị cho bệnh nhân. Tỷ lệ gặp thiếu máu do tan máu tự miễn hàng năm ở các nước phương Tây chỉ thấy ở 0,6 - 1,3/100.000 người [1]. Thiếu máu do tan

máu tự miễn được chia thành 4 thể: Thể do kháng thể ấm, thể do kháng thể lạnh, thể do kháng thể kết hợp, thể do thuốc. Sự phân chia về mặt sinh lý bệnh này dựa trên nhiệt độ hoạt động tối ưu của các tự kháng thể kháng hồng cầu. Tan máu tự miễn do kháng thể ấm được đặc trưng bằng sự xuất hiện của tự kháng thể đơn dòng lớp IgG, hoạt động tối ưu ở 37°C [2]. Biểu hiện lâm sàng bệnh phong phú tùy mức độ tan máu và các bệnh lý kết hợp, tuy nhiên hiếm trường hợp gây suy đa tạng nặng nề.

2. Trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân (BN) nam 63 tuổi, tiền sử chưa từng được truyền máu, không có bệnh lý tự miễn trước

Ngày nhận bài: 11/01/2021, *ngày chấp nhận đăng:* 20/2/2021

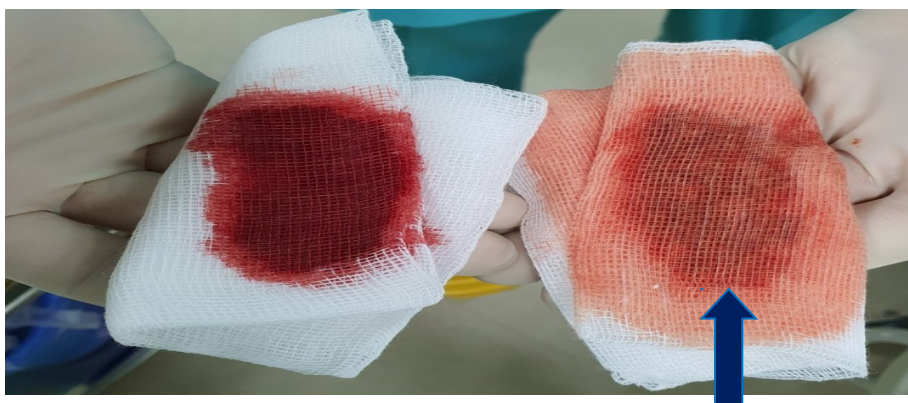
Người phản hồi: Bùi Viết Hoàn

Email: viethoan103@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

đó, uống thuốc Controlkey 2 viên/ngày trong 7 ngày trước nhập viện, xuất hiện ngứa, phát ban toàn thân, có cơn sốt cao, rét run, đau vùng thắt lưng hai bên, đái máu đầu bãi, vàng da. Nhập Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong tình trạng: Ý thức tỉnh, mệt, tự thở, tần số thở 20 lần/phút, SpO₂ 98%, mạch: 75 chu kỳ/phút, huyết áp: 120/70mmHg, tan máu cấp: Da, củng mạc mắt vàng, hồng cầu: 2,3T/L, huyết sắc tố: 86g/L, HCT: 0,2L/L, bilirubin toàn phần: 208μmol/L, bilirubin trực tiếp: 80μmol/L, D-Dimer: 163329ng/ml, nồng độ LDH: 3910U/l, xét nghiệm coombs trực tiếp và gián tiếp đều dương tính, xét nghiệm kháng thể kháng nhân (anti-ANA) và kháng thể kháng chuỗi kép (ds DNA)

đều âm tính, không định lượng nồng độ haptoglobin. Xét nghiệm độc tế bào dương tính với Controlkey, phát hiện kháng thể tự miễn trong máu có bản chất IgG, tổn thương thận cấp: Vô niệu, ure: 25mmol/L, creatinine: 492μmol/L, tổn thương gan: GOT: 1232U/L, GPT: 515U/L, GGT: 48U/L. Khám thực thể và siêu âm không phát hiện gan, lách to, không có biểu hiện xuất huyết hay huyết khối.

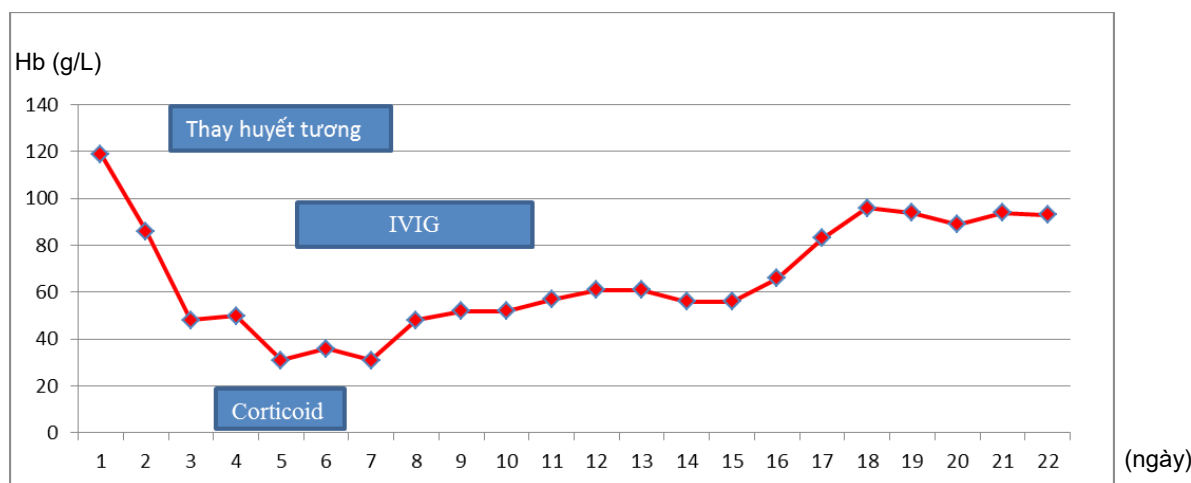
Tình trạng tan máu nặng nề trên lâm sàng gây thiếu máu đe dọa tử vong, BN đã được truyền 350 ml khối hồng cầu rửa, tuy nhiên tình trạng tan máu càng diễn biến xấu hơn (lúc thấp nhất: hồng cầu: 0,9T/L, huyết sắc tố: 31g/L).

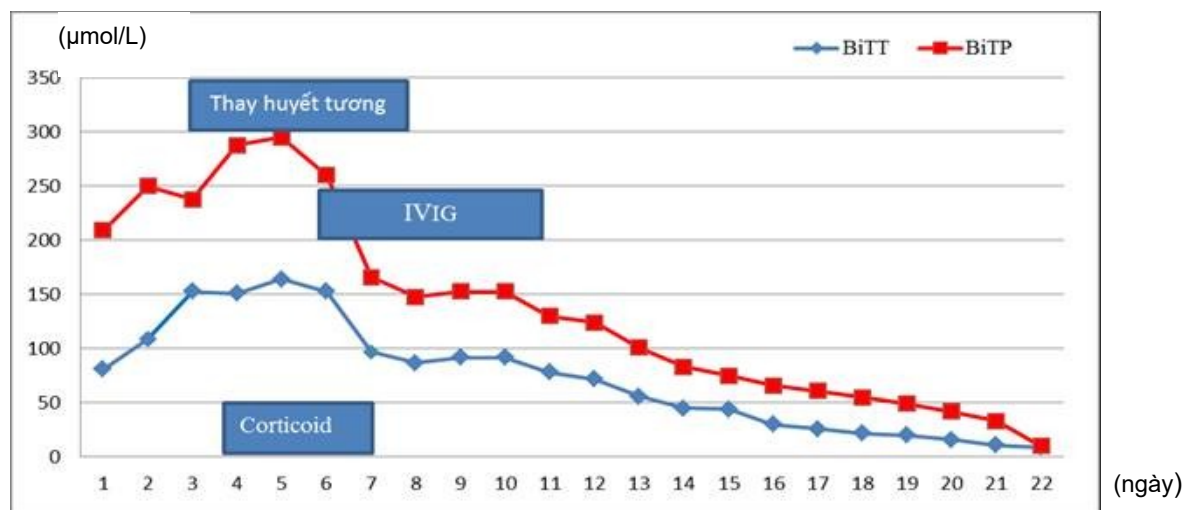


Hình 1. Máu bệnh nhân (mũi tên) so với máu người bình thường

BN được điều trị đồng thời bằng corticoid liều cao, gamma globulin miễn dịch kết hợp lọc máu liên tục (8 lần), thay huyết tương (5 lần).

Sau 2 tuần điều trị, xét nghiệm Coombs gián tiếp trở về âm tính. Sau đó tình trạng tan máu và thiếu máu đã cải thiện (xem Bảng 1 và 2). BN tỉnh, được rút ống nội khí quản vào ngày thứ 13, ra viện sau 22 ngày điều trị.



Biểu đồ 1. Diễn biến về huyết học trong quá trình điều trị**Biểu đồ 2.** Diễn biến tình trạng tan máu trong quá trình điều trị

3. Bàn luận

Nguyên nhân gây tan máu tự miễn tùy theo thể bệnh mà có nguyên nhân khác nhau. Đối với thể do kháng thể ấm: Có thể nguyên phát hoặc thứ phát xuất hiện liên quan đến bệnh lý loạn sản tế bào lympho, bệnh hệ thống, bệnh ác tính, viêm mạn tính hoặc có thể do thuốc. Đối với thể do kháng thể lạnh: Có thể nguyên phát, sau nhiễm khuẩn hoặc liên quan đến loạn sản tế bào lympho B. Với thể do kháng thể hỗn hợp có thể vô căn hoặc liên quan đến các bệnh lý hệ thống. Ở thể do thuốc, người ta thấy có đến 150 thuốc có thể gây thiếu máu do tan máu tự miễn [2]. Ca lâm sàng khả năng do thuốc Controlkey. Đây là thuốc có tác dụng an thần, tăng cường tuần hoàn não có thành phần chính gồm cây nữ lang, ngải tợng, ginkgo biloba, cao dừa cạn, linh chi, melatonin. Y văn chưa có trường hợp nào ghi nhận thuốc này gây tan máu miễn dịch. Rakhi Naik cho rằng thuốc cũng có thể gây ra tan máu tự miễn, cơ chế gây tổn thương là do sự kết hợp của tự kháng thể với hồng cầu khi có mặt của thuốc (cơ chế hapten) hoặc tình trạng tích tụ, hoạt hóa bổ thể trên bề mặt hồng cầu khi có mặt thuốc, các phản ứng bổ thể do thuốc này thường dẫn đến tan máu rầm rộ trong lòng mạch [3].

Về lâm sàng, bệnh chủ yếu biểu hiện với các dấu hiệu thiếu máu và tan máu như mệt mỏi, hoa mắt, khó thở, vàng da. Khởi phát bệnh có thể âm ỉ vài tháng, bán cấp hoặc cấp tính với các triệu chứng đe dọa đến tính mạng [1], [2]. Trong thiếu máu do tan máu tự miễn thứ phát, triệu chứng của các bệnh lý nền hoặc bệnh kết hợp nhiều khi che lấp biểu hiện của thiếu máu do tan máu tự miễn. Khám có thể thấy lách to ở 20% bệnh nhân. Theo Garrett, ở những trường hợp nặng, bệnh thường khởi phát nhanh với triệu chứng sốt, tái nhợt, vàng da, gan lách to, mạch nhanh, đau ngực, suy tim [2]. Tan máu tự miễn do thuốc có biểu hiện tan máu từ nhẹ đến vừa với khởi phát bệnh âm thầm từ vài ngày đến vài tuần (với penicillin, methyldopa) hoặc khởi phát đột ngột tan máu nặng và đái máu (cephalosporine, quinidine) [2]. Tổn thương suy đa tạng thường ít gặp.

Về chẩn đoán, thiếu máu do tan máu tự miễn được xác định khi phát hiện được kháng thể kháng hồng cầu trong máu và hoặc có sự tồn tại của thành phần bổ thể [3]. Với thiếu máu do tan máu tự miễn do kháng thể ấm thường liên quan đến kháng thể IgG cùng thành phần bổ thể C3. Để phát hiện kháng thể bất thường, người ta dùng xét nghiệm Coombs. Xét nghiệm Coombs gián tiếp dương tính khi có mặt kháng thể tự thân hoặc kháng thể bất thường trong huyết thanh. Xét nghiệm Coombs trực tiếp dương

tính cho thấy có mặt kháng thể bất thường và/hoặc bổ thể trên bề mặt hồng cầu [4]. Dấu hiệu tăng bilirubin trong trường hợp này là do tan máu rõ vì tăng bilirubin máu gián tiếp, khi nồng độ GOT, GPT giảm nhanh nhưng nồng độ bilirubin vẫn có xu hướng tăng song hành với giảm hemoglobin máu cần phải điều trị bằng thay huyết tương. Trường hợp này loại trừ hội chứng tan máu do ure máu cao do BN có test Coombs dương tính, tỷ lệ hồng cầu lưới thấp, không tìm thấy mảnh vỡ hồng cầu trong máu ngoại vi.

Về điều trị, corticoid là lựa chọn hàng đầu trong thiếu máu do tan máu tự miễn. Thông thường, liều prednisone là 1mg/kg/ngày. Theo Murphy S, sau 3 tuần điều trị với prednisone, khoảng 80-90% BN có đáp ứng lâm sàng rõ và nếu đến thời điểm đó không có đáp ứng điều trị thì nên ngừng corticoid và chuyển hướng điều trị [5]. Sau 3 tháng, 67% BN hồi phục hoàn toàn, khoảng 25% BN hồi phục một phần và 10% không đáp ứng [1]. Khi có đáp ứng điều trị cần giảm liều corticoid từ từ. Tác giả Murphy S thấy rằng có khoảng 20% BN không cần điều trị kéo dài corticoid mà vẫn duy trì được khả năng phục hồi, còn lại 70% BN cần duy trì prednisone kéo dài [5]. Chỉ có BN tan máu tự miễn liên quan đến lupus ban đỏ hệ thống thường đáp ứng tốt với điều trị corticoid với tỷ lệ tái phát khá thấp [6], [7]. Giá trị liệu pháp globulin miễn dịch liều cao hoặc kết hợp corticoid còn đang tranh cãi [1]. Cơ chế tác dụng của globulin miễn dịch chưa được hiểu biết đầy đủ nhưng nó có khả năng ức chế thụ thể Fc đại thực bào tại lách, điều biến phản ứng miễn dịch bằng cách tăng cường chức năng tế bào lympho T ức chế và ức chế không đặc hiệu sinh tổng hợp kháng thể đa dòng lớp IgG [8].

Cả lâm sàng của chúng tôi được điều trị bằng corticoid đường tĩnh mạch, liều methylprednisolon khởi đầu 2mg/kg/ngày trong 3 ngày đầu tiên tuy nhiên đáp ứng điều trị kém, sau đó BN đã được sử dụng methylprednisolon liều cao (1000mg/ngày x 03 ngày), giảm dần liều và chuyển sang đường uống. BN được điều trị kết hợp với gamaglobulin miễn dịch (0,4mg/kg/ngày) trong 5 ngày. Thời gian

và liều điều trị globulin miễn dịch ở BN này tương đương với các nghiên cứu trước đây.

Khi BN không đáp ứng với corticoid hoặc tái phát sau điều trị với corticoid thì phải phẫu thuật cắt lách [3]. Tỷ lệ đáp ứng với cắt lách từ dao động 38 - 70% [1].

Ngoài ra có thể sử dụng thuốc ức chế miễn dịch như cyclophosphamide, azathioprine trong điều trị các trường hợp tan máu tự miễn kháng trị [1]. Y văn đã ghi nhận các trường hợp thiếu máu do tan máu tự miễn kháng trị được điều trị khỏi với cyclophosphamide liều cao (50mg/kg/ngày) [9]. Việc kết hợp giữa thuốc ức chế miễn dịch và corticoid cũng đem lại hiệu quả cao [1]. Gần đây, kháng thể đơn dòng rituximab có nhiều lợi thế trong điều trị tan máu tự miễn kháng trị và đạt hiệu quả điều trị trong hầu hết các trường hợp tan máu tự miễn nguyên phát. Rituximab đơn trị liệu được dùng với liều 375mg/m²/tuần trong 4 tuần [2].

Truyền máu trong tan máu tự miễn rất quan trọng nhưng lại là vấn đề phức tạp vì nguy cơ tan máu sau truyền máu. Để tránh tai biến khi truyền máu thì chỉ định cần rất thận trọng, phải có test tương hợp nhóm máu. BN này khi tan máu gây thiếu máu, nguy hiểm đến tính mạng buộc phải truyền máu nhưng càng truyền thì tình trạng tan máu càng nặng, phải chờ khi xét nghiệm Coombs gián tiếp âm tính mới có chỉ định truyền máu và chế phẩm máu đó phải được loại bỏ tối đa các thành phần bất tương hợp. Vì thế, cần phải thường xuyên liên hệ với nhân viên khoa truyền máu để tìm ra đơn vị máu tối ưu. Ngoài truyền máu, thay huyết tương cũng được xem là một biện pháp điều trị. Thay huyết tương bằng huyết tương tươi hoặc albumin cũng cho thấy đáp ứng điều trị. Hiệu quả điều trị ở BN là do sự kết hợp của nhiều biện pháp gồm cả corticoid, globulin miễn dịch và thay huyết tương.

BN nêu trên là một trường hợp khó chẩn đoán, phức tạp, diễn biến rất nặng, biểu hiện lâm sàng hiếm gặp. Tuy nhiên, nhờ tích cực trong công tác chẩn đoán, kiên trì trong điều trị mà BN được cứu sống, trở lại hòa nhập với xã hội.

4. Kết luận

Thiếu máu do tan máu tự miễn là bệnh lý nặng, nguy cơ tử vong cao nếu không được chẩn đoán chính xác, điều trị kịp thời, đúng phương pháp. Corticoid là liệu pháp hàng đầu trong điều trị bệnh lý này.

Tài liệu tham khảo

1. Valent P and Lechner K (2008) *Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review*. Wien Klin Wochenschr 120(5-6): 136-151.
2. Bass GF, Tuscano ET, and Tuscano JM (2014) *Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia*. Autoimmun Rev 13(4-5): 560-564.
3. Naik R (2015) *Warm autoimmune hemolytic anemia*. Hematol Oncol Clin North Am 29(3): 445-453.
4. Zeerleder S (2011) *Autoimmune haemolytic anaemia - a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge*. Neth J Med 69(4): 177-184.
5. Murphy S and AF LoBuglio (1976) *Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia*. Semin Hematol 13(4): 323-334.
6. Dührsen U et al (1987) *Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: Analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases*. Br J Haematol 67(2): 235-239.
7. Kokori SI et al (2000) *Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus*. Am J Med 108(3): 198-204.
8. Mitchell CA, Van der Weyden MB, and BG Firkin, (1987) *High dose intravenous gammaglobulin in Coombs positive hemolytic anemia*. Aust N Z J Med 17(3): 290-294.
9. Moyo VM et al (2002) *High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia*. Blood 100(2): 704-706.