

Case Report

Comments on The Role of Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus with Multiple Organ Dysfunctions: A Report of 2 Cases

Le Thy Phuong Anh^{1*}, Nguyen Thi Diem Chi², Pham Kieu Loc²,
Bui Binh Bao Son¹, Tran Kiem Hao², Dao Van Thang², Nguyen Dac Luong²,
Nguyen Ngoc Minh Chau², Dang Ngoc Tuan Anh², Nguyen Dinh Can²,
Chau Van Ha², Pham Huu Tri², Ton Nu Van Anh¹, Hoang Thi Thuy Yen¹

¹*Hue University of Medicine and Pharmacy, No. 6 Ngo Quyen Street, Vinh Ninh Ward, Hue City, Thua Thien Hue, Vietnam*

²*Hue Central Hospital, No. 16 Le Loi Street, Vinh Ninh Ward, Hue City, Vietnam*

Received 14 March 2022

Revised 25 March 2022; Accepted 30 March 2022

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with multiple organ dysfunctions. In rare cases, SLE has a rapid progression, massively attacking organs, causing multiple organ failures leading to death. Routine regimens such as infusion of methylprednisolone and cyclophosphamide are sometimes inadequate to reduce disease activity and progression, so therapeutic plasma exchange is now an indicated method in these cases of severe SLE and initially shows positive results. We report two cases of pediatric SLE with multiple organ damage (neurological, hematologic, renal, cardiovascular, liver, and pancreatic) to provide more clinical experience for pediatricians in indicating therapeutic plasma exchange in pediatric SLE.

Keywords: plasma exchange, systemic lupus erythematosus, children

* Corresponding author.

E-mail address: ltpanh@huemed-univ.edu.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.401>

Nhận xét vai trò của thay huyết tương trong bệnh Lupus ban đỏ hệ thống tổn thương đa cơ quan: Báo cáo 2 trường hợp

Lê Thy Phương Anh^{1*}, Nguyễn Thị Diễm Chi², Phạm Kiều Lộc²,
Bùi Bình Bảo Sơn¹, Trần Kiên Hào², Đào Văn Thắng², Nguyễn Đắc Lương²,
Nguyễn Ngọc Minh Châu², Đặng Ngọc Tuấn Anh², Nguyễn Đình Cân²,
Châu Văn Hà², Phạm Hữu Trí², Tôn Nữ Vân Anh¹, Hoàng Thị Thủy Yên¹

¹Trường Đại học Y Dược Huế, Số 6 Ngô Quyền, Phường Vĩnh Ninh,
thành phố Huế, Thừa Thiên Huế, Việt Nam

²Bệnh viện Trung ương Huế, 16 Lê Lợi, Phường Vĩnh Ninh, Thành phố Huế, Việt Nam

Nhận ngày 14 tháng 3 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 25 tháng 3 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 3 năm 2022

Tóm tắt

Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh lý có bản chất tự miễn, tổn thương đa cơ quan. Trong một số trường hợp, bệnh Lupus có diễn biến nhanh chóng, tấn công ồ ạt các cơ quan, gây suy đa phủ tạng dẫn đến tử vong. Việc điều trị theo các phác đồ thường quy như truyền methylprednisolone và cyclophosphamide đôi khi không kịp để làm giảm độ hoạt động cũng như diễn tiến của bệnh, vì vậy liệu pháp thay huyết tương hiện là một phương pháp được chỉ định trong các trường hợp Lupus ban đỏ nặng và bước đầu cho thấy những kết quả khả quan. Chúng tôi báo cáo hai trường hợp Lupus ban đỏ trẻ em tổn thương đa cơ quan (thần kinh, huyết học, thận, tim mạch, gan, tụy) nhằm cung cấp thêm kinh nghiệm lâm sàng cho các bác sĩ Nhi khoa trong chỉ định thay huyết tương ở bệnh nhi Lupus ban đỏ hệ thống.

Từ khóa: thay huyết tương, Lupus ban đỏ, trẻ em

I. Đặt vấn đề

Bệnh Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là một bệnh viêm hệ thống, đặc trưng bởi biểu hiện lâm sàng đa dạng và sự hiện diện trong huyết thanh của nhiều loại tự kháng thể phản ứng với các thành phần tế bào khác nhau. Ở trẻ em, tỉ lệ mắc SLE hàng năm là 1/100.000 trẻ, chiếm 15-20% tổng số mắc SLE nói chung [1]. So với người lớn, SLE trẻ em thường nghiêm trọng hơn, đặc biệt liên quan đến thận

và thần kinh, đây là hai dạng tổn thương có tỷ lệ tử vong cao nếu không được chẩn đoán đúng và điều trị kịp thời. Bệnh có liên quan đến nhiều cơ quan như da, khớp, phổi, tim, thận, hệ thần kinh, mắt, cơ quan sinh dục. Diễn biến lâm sàng của bệnh được đặc trưng bởi các đợt hoạt động, diễn tiến mãn tính và các giai đoạn lui bệnh. Đặc biệt, trong các đợt hoạt động ở nhóm bệnh nhân SLE được chẩn đoán muộn lần đầu, bệnh thường diễn tiến nhanh chóng, tấn công ồ ạt các cơ quan, gây suy đa phủ tạng dẫn tới tử vong. Việc điều trị theo các phác đồ thường quy như truyền methylprednisolone và cyclophosphamide

* Tác giả liên hệ

E-mail address: ltpanh@huemed-univ.edu.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.401>

đôi khi không kịp để làm giảm độ hoạt động cũng như diễn tiến của bệnh, vì vậy liệu pháp thay huyết tương hiện là một phương pháp được chỉ định trong các trường hợp SLE và bước đầu cho thấy những kết quả khả quan.

Thay huyết tương (TPE) là một phương pháp dùng máy lọc máu nhằm thay thế một phần huyết tương và các chất trong huyết tương như các tự kháng thể, phức hợp miễn dịch, các chất gắn vào protein, các nội độc tố... và được thay thế lại bằng huyết tương mới hoặc albumin 5%. TPE được xem là chỉ định đầu tay trong nhiều bệnh tự miễn như ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), hội chứng Goodspasture, hội chứng Guillance Barré. Chỉ định TPE trong SLE cho thấy có hiệu quả trong giảm các kháng thể kháng nhân, bình thường hóa nồng độ bổ thể và giảm kháng thể kháng phospholipid. Hướng dẫn của Hiệp hội Thay huyết tương

Hoa Kỳ (AFSA) đã xem xét thay huyết tương trong các trường hợp viêm thận Lupus nặng [2]. Hiện nay, liệu pháp ức chế miễn dịch đã cải thiện rõ rệt tỉ lệ tử vong của bệnh SLE, tuy nhiên tỉ lệ tử vong của bệnh này vẫn cao hơn so với tỉ lệ tử vong của quần thể chung. Ngoài ra, các trường hợp SLE nặng tổn thương đa cơ quan là không phổ biến, vì vậy các bằng chứng về vai trò của TPE trong SLE còn yếu, và các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng chưa khẳng định được vai trò của TPE trong cải thiện tiên lượng bệnh thận và tỉ lệ tử vong. Bên cạnh đó, vai trò của TPE trong các báo cáo ca SLE nặng vẫn khẳng định được hiệu quả ưu thế của nó [3-5].

Trong báo cáo này, chúng tôi tóm tắt hai trường hợp SLE tổn thương đa cơ quan nặng và cải thiện nhờ TPE nhằm cung cấp thêm các dữ liệu lâm sàng cho các đồng nghiệp trong chỉ định TPE ở bệnh nhân SLE.

II. Trình bày ca bệnh

Chúng tôi báo cáo hai trường hợp SLE tổn thương đa cơ quan được chẩn đoán lần đầu:

Đặc điểm	Trường hợp 1	Trường hợp 2
Tuổi, giới	8 tuổi, nam	15 tuổi, nữ
Lí do vào viện	Thiếu máu, xuất huyết trên da	Ban da, loét mũi miệng, sốt
Khởi bệnh - vào viện	1 tuần	1 tháng
Chẩn đoán vào viện	Hội chứng huyết tán tăng ure máu	Lupus ban đỏ hệ thống
Ban da	Không	Có
Loét mũi/ miệng	Không	Có
Rụng tóc	Không	Không
Viêm khớp	Không	Có
Viêm thanh mạc (tràn dịch màng phổi/tràn dịch màng ngoài tim)	Pro BNP 35000 Tràn dịch màng ngoài tim lượng ít EF 60%	Pro BNP 35000 Troponin I 0,112 ng/ml. EF 21% ECG có sóng T đảo ngược

Đặc điểm	Trường hợp 1	Trường hợp 2
Tổn thương thận	Đái máu đại thể Protein niệu 3-10g/l Albumin máu 30g/l THA mức độ 2 Creatinin máu # 400-500 $\mu\text{mol/l}$, chạy thận nhân tạo Kết quả sinh thiết thận: Lupus nhóm IV kèm bệnh lý huyết khối vi mạch TMA	Đái máu đại thể Protein 2,38g/l Albumin máu 28,2g/l Không tăng huyết áp Creatinin máu 74 $\mu\text{mol/l}$ Chưa sinh thiết thận
Tổn thương thần kinh	Loạn thần, co giật. Có hình ảnh tổn thương trên CT, MRI não: viêm não lan tỏa 2 bên	Không co giật, không loạn thần. MRI não: tổn thương não đối xứng ở nhân xám trung ương hai bên và cầu não- cuống đại não.
Tổn thương huyết học	Tán huyết (Hb giảm, huyết đồ có mảnh vỡ hồng cầu, test Coomb gián tiếp dương tính). Tiểu cầu giảm	Bạch cầu 2,2 K/ μl , Hb giảm: 87g/l, Tiểu cầu: 87K/ μl , Test Coomb TT, GT âm tính
Huyết khối/ thuyên tắc vi mạch	Lupus anticoagulant dương tính. Antiphospholipid âm tính. Hoạt tính ADAMST13 bình thường. D- dimer: 1915 ng/ml	Lupus anticoagulant âm tính. Antiphospholipid âm tính. Hoạt tính ADAMST13 30,4% ($<40\%$). D-dimer 3571 ng/ml
Tổn thương miễn dịch	C3 giảm/ C4 giảm. Anti Sm âm tính	C3 giảm/ C4 giảm
ANA, anti dsDNA	Âm tính 2 lần bằng kỹ thuật ELISA. Dương tính nhẹ ở xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang ở tế bào Hep-2 (1/80).	Dương tính
Suy gan cấp		Bilirubin toàn phần 139 $\mu\text{mol/l}$ AST 1413 U/L ALT 239 U/L
Viêm tụy cấp		Amylase 1034 U/l Lipase 2771 U/l

Cả hai bệnh nhân đều được chẩn đoán SLE tổn thương đa cơ quan và có chỉ định TPE dựa vào phác đồ điều trị Lupus ban đỏ hệ thống có biểu hiện thuyên tắc vi mạch trong hướng dẫn điều trị các bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ Y tế [6]. Về điều trị:

Trường hợp 1:

Tiến trình	Trước TPE	Ngày 60	N61	N62	N64	N67	N69	N74	N180
Điều trị	Pred 1mg/kg	MP 1g/1,73m ²			MP 1mg/kg Endoxan				
					TPE1-5	TPE 6-10			
Huyết học	Hb 6,3 g/l TC 50 K/μl			Hb 6,7 g/l TC 108 K/μl		Hb 6,2 g/l TC 92 K/μl		Hb 7,3 g/dl TC 98K/μl	Hb 12,2 g/dl TC 173 K/μl
Thần kinh	Co giật, loạn thần	Co giật, còn loạn thần				Không co giật, loạn thần nhẹ		Hết co giật, hết loạn thần	
Thận	Suy thận, chạy thận nhân tạo tuần 3 lần					creatinin máu 400-500μmol/		Creatinin máu không cải thiện	
Tim	Nhịp tim 130l/p Pro BNP 35000 EF 55%					Nhịp tim bệnh nhân ổn định dần		Nhịp tim 98l/p ProBNP 12275 EF 60%	

Nhận thấy đáp ứng kém với điều trị nội khoa ban đầu, bệnh nặng dần lên, tổn thương thần kinh và sau khi sinh thiết thận có bằng chứng huyết khối vi mạch, bệnh nhân được làm TPE. Sau TPE các tổn thương huyết học, tim mạch, thần kinh phục hồi nhanh chóng. Bệnh nhân nằm viện dài ngày vì quá trình làm nổi thông động tĩnh mạch bị huyết khối và tắt nhiều lần, nhiễm trùng nhiều đợt. Kết cục: bệnh nhân được ra viện, suy thận mạn cần chạy thận nhân tạo, các cơ khác (huyết học, tim mạch, thần kinh) ổn định.

Trường hợp 2:

Tiến trình	Trước TPE	N1-N6	N7	N8-10	N11-N20
Điều trị	Pred 1mg/kg	MP liều 1g/1,73m ² 6 liều	Endoxan	MP liều 1mg/kg	
			TPE1	TPE2	TPE3
			TPE mỗi 2-3 ngày/ 1 lần kết hợp CRRT giữa các ngày TPE		
Thần kinh	Trẻ tỉnh, không co giật	Trẻ kém tỉnh do dùng an thần		Trẻ tỉnh táo	
Huyết học	BC 2,2 K/μl Hb 6,7 g/dl TC 35 K/μl			BC 5,2 K/μl Hb 10,5 g/dl TC 51 K/μl	BC 7,2 K/μl Hb 62 g/dl TC 37 K/μl

Tiến trình	Trước TPE	N1-N6	N7	N8-10	N11-N20
Tim mạch	Bro BNP 35000 EF 21% Nhịp tim 140l/p HA 70-80/40 mmHg			Bro BNP 16356 EF 41% Nhịp tim 140l/p HA: 80-90/50 mmHg	Mạch rõ, 98l/p EF 55% HA 90/50 mmHg
Thận	Creatinin máu 74 μ mol/l			Creatinin 89 μ mol/l	Vô niệu
Gan	AST 1413U/L ALT 239 U/L			AST 118U/l ALT 44 U/l	AST 67 U/l ALT 29U/l
Tụy	Amylase 1034 U/l Lipase 2771 U/l			Amylase 327 U/l Lipase 227 U/l	

Bệnh nhân nữ này khởi phát bệnh khá điển hình với đầy đủ các triệu chứng của SLE, ngay trong giai đoạn ngắn ban đầu, bệnh nhân có dấu hiệu tổn thương đa cơ quan nặng là tim, thần kinh, gan, tụy, huyết học, thận, đặc biệt bệnh nhân suy tim với EF 21%. Chúng tôi đã xử trí tích cực TPE ngay từ đầu kết hợp với truyền methylprednisolone và cyclophosphamide, sau 5 lần TPE bệnh nhân có dấu hiệu cải thiện ở các cơ quan và ngoạn mục nhất là ở tim. Tuy nhiên, đáng tiếc là bệnh nhân lại tử vong trong bối cảnh sốc nhiễm trùng.

III. Thảo luận

Qua báo cáo 2 ca lâm sàng nói trên, chúng tôi nhận thấy vai trò của TPE trong hai tình huống cụ thể của bệnh SLE: SLE đáp ứng kém với nội khoa và SLE tổn thương nặng đa cơ quan ban đầu.

- Về chỉ định: cả hai bệnh nhân đều được chỉ định TPE vì các triệu chứng lâm sàng nặng đe dọa tính mạng và nghi ngờ có bằng chứng huyết khối vi mao mạch. Ở trường hợp đầu tiên, chỉ định TPE dựa và SLE nặng kháng trị với phương pháp điều trị thông thường kèm hội chứng kháng phospholipid nặng, hội chứng huyết tán tăng ure máu, ở trường hợp thứ 2 chỉ định TPE dựa vào tổn thương gan cấp nặng, tổn thương thần kinh và tình trạng suy tim nghi ngờ do thuyên tắc vi mạch. Và cả hai bệnh nhân sau cùng đều có bằng chứng huyết khối vi mạch (TMA trên sinh thiết thận) và ban xuất huyết giảm tiểu

cầu huyết khối (ADAMST13 30%) như theo chỉ định trong phác đồ của Bộ Y tế.

- Về hiệu quả: cả hai bệnh nhân của chúng tôi sau 5-10 lần TPE đều có dấu hiệu phục hồi khá tốt về thần kinh, gan, tụy, tim mạch, huyết học, chỉ có tổn thương thận là không có dấu hiệu cải thiện sau TPE. Tử vong xảy ra ở trường hợp thứ 2 là rất đáng tiếc. Sốc nhiễm trùng xảy ra sau khi đã ngưng TPE 3 ngày. Nguyên nhân nhiễm trùng có thể do nhiều yếu tố nguy cơ, đặc biệt là khi bệnh nhân được thực hiện thủ thuật xâm nhập nhiều, kéo dài. Đây là vấn đề đáng lưu ý cho các bác sĩ cấp cứu trong quá trình điều trị bệnh nhân.

- Về chi phí điều trị: chúng tôi nhận thấy khó khăn lớn trong chỉ định và kéo dài thời gian TPE là chi phí điều trị khá cao, mặc dù các bệnh nhân đều có được chi trả theo bảo hiểm y tế. Nhưng nếu hiệu quả của TPE giúp cứu sống tính mạng của bệnh nhân thì những chi phí đó là có thể chấp nhận được.

Tìm hiểu về chỉ định TPE ở bệnh nhân SLE, chúng tôi thấy rằng Hiệp hội Thay huyết tương Hoa Kỳ (AFSA) chỉ định TPE trong các trường hợp Viêm thận Lupus và SLE nặng [2], Hiệp hội khớp học của Anh quốc chỉ chỉ định

TPE trong các trường hợp hiếm như là TTP. Trong một số trường hợp đặc biệt khác, người ta chỉ định TPE ở bệnh nhân Lupus thần kinh, Lupus có hội chứng kháng phospholipid nặng, hội chứng xuất huyết phẩy nang lan tỏa [7-8].

Chỉ định	Hiệu quả	Mức độ chứng cứ
Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)	Giảm tử vong	1A cho TTP nói chung 3A cho SLE kèm TTP
Lupus thần kinh	Giảm nhanh các triệu chứng sau TPE	3B
Xuất huyết phẩy nang lan tỏa	Không có hiệu quả giảm tử vong	3A
Viêm thận Lupus	Cải thiện tổn thương thận ngắn hạn, không cải thiện về mặt dài hạn, không cải thiện tử vong	1B
Hội chứng kháng phospholipid nặng	Tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị Giảm tỉ lệ tử vong	2C

Trong các trường hợp SLE nặng, TPE có hiệu quả trong giảm các kháng thể kháng nhân, bình thường hóa nồng độ bổ thể và giảm kháng thể kháng phospholipid, do đó làm giảm nguy cơ tử vong trong giai đoạn bệnh hoạt động mạnh mẽ. TPE thành công làm cải thiện các triệu chứng lên đến 64%[8]. Tuy nhiên, vì nồng độ các kháng thể sẽ tăng trở lại sau TPE nên việc điều trị đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch là bắt buộc. Thông qua 2 trường hợp TPE này, chúng tôi muốn cung cấp thêm các dữ liệu lâm sàng và kinh nghiệm cho các đồng nghiệp trong việc xem xét chỉ định TPE sớm trong các trường hợp SLE tổn thương đa cơ quan nặng có nguy cơ đe dọa tính mạng.

IV. Kết luận

SLE tổn thương đa cơ quan là một tình trạng lâm sàng nặng, có nguy cơ tử vong nhanh chóng, vì vậy các biện pháp cấp cứu nhằm giảm nhanh triệu chứng như TPE sẽ đem lại cho bệnh nhân cơ hội được sống sót. Cần xem xét chỉ định TPE trong các trường

hợp SLE nặng tổn thương đa cơ quan, có nguy cơ tử vong cao như SLE thần kinh, hội chứng kháng phospholipid nặng, có kèm theo TTP.

Tài liệu tham khảo

- [1] Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus* 2005;14(1):83-8.
- [2] Schwartz J, Winters J, Padmanabhan A et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *Journal of clinical apheresis*. 2013;28(3):145-284. <https://doi.org/10.1002/jca.21276>
- [3] Muhammad O, Jindal H, Sharath M et al. Systemic Lupus Erythematosus With Multi-Organ Involvement in a Young Female: Lymphadenopathy, Lupus Cerebritis, Lupus Nephritis, and Cardiac Manifestations. *Cureus*.

- 2021;13(6):e15517. <https://doi.org/10.7759/cureus.15517>
- [4] Prasun GP, Sinha R, Pal P et al. Therapeutic plasma exchange in paediatric SLE: a case series from India. *Lupus*. 2015;24(8):889-91. <https://doi.org/10.1177/0961203315573346>
- [5] Yousif PA, Moshrefi H, Meysami A, Alkhatib AH. Lupus-Induced Vasculitis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome as the First Presentation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Pregnancy. *The American journal of case reports*. 2020;21:e921299. <https://dx.doi.org/10.12659/AJCR.921299>
- [6] Ministry of Health. Systemic lupus erythematosus in children. Guidelines for the diagnosis and treatment of common childhood diseases. 2015: p. 430-6 (in Vietnamese)
- [7] Ho C, Mok C. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology* 2020;20:1-6.
- [8] Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology* 2018;57(1):e1-e45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex286>