

BÁO CÁO CA BỆNH ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU HUYẾT TÁN MIỄN DỊCH TÁI PHÁT DẠI DẰNG BẰNG KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG CD20 (RITUXIMAB) TẠI BỆNH VIỆN TW QUÂN ĐỘI 108

Phạm Văn Hiệu¹, Nguyễn Thanh Bình¹,
Phạm Thị Tuyết Nhung¹, Lê Thị Thu Huyền¹

TÓM TẮT

Thiếu máu huyết tán miễn dịch (Autoimmune Hemolytic Anemia - AIHA) là bệnh lý mắc phải ít gặp, được đặc trưng bởi các tự kháng thể do tế bào lympho B sản xuất ra gắn trên bề mặt hồng cầu, khi các tự kháng thể này gắn với các kháng nguyên tương ứng trên bề mặt hồng cầu tạo ra phức hợp kháng nguyên kháng thể làm phá vỡ tế bào hồng cầu gây ra tình trạng thiếu máu [1]. Chẩn đoán dựa vào sự biểu hiện của tình trạng thiếu máu với xét nghiệm kháng globulin trực tiếp (hoặc nghiệm pháp Coombs trực tiếp) dương tính, loại trừ nguyên nhân tan máu do di truyền hoặc mắc phải khác [1]. Mục tiêu của điều trị là sử dụng các biện pháp để giảm lượng tự kháng thể được sản xuất bởi tế bào lympho B bao gồm: Glucocorticoid và các liệu pháp ức chế miễn dịch khác, truyền immune globulin tĩnh mạch, hóa chất độc tế bào hoặc sử dụng kháng thể đơn dòng, phẫu thuật cắt lách [2], [3]. Nhằm đóng góp kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh thiếu máu huyết tán miễn dịch, chúng tôi báo cáo ca lâm sàng bệnh thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát dai dẳng đã điều trị với nhiều phác đồ sử dụng glucocorticoid

và các thuốc ức chế miễn dịch khác như Azathioprine, Cellcept. Bệnh nhân được điều trị bằng Rituximab 375mg/m² hàng tuần trong 4 tuần liên tiếp và đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt huyết học sau điều trị.

Từ khóa: Thiếu máu huyết tán miễn dịch, tái phát dai dẳng, rituximab

SUMMARY

CASE REPORT: TREATMENT OF RELAPSE/ REFRACTORY AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA WITH MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST CD20 (RITUXIMAB) AT 108 CENTRAL MILITARY HOSPITAL

Autoimmune hemolytic anemia is uncommon acquired disorder in which autoantibodies directed against self-red blood cell membrane antigen lead to their accelerated destruction. The diagnosed is based on the presence of a hemolytic anemia with a positive direct antiglobulin test (or direct Coombs test) and the absence of any other hereditary or acquired cause of hemolysis. Treatment aim is reduce autoantibodies by using glucocorticoids and other immunosuppressive therapies: intravenous immunoglobulin, cytotoxic agents, monoclonal antibodies and splenectomy. To provide the experience of diagnosis and treatment for refractory AIHA, we report the clinical case of a patient with severe relapse/refractory AIHA, who was relapsed and

¹Bệnh viện TW Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Hiệu

SĐT: 0336.929.496

Email: bshieu108@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 03/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/8/2022

refractory with treatment of glucocorticoids and immunosuppressive drugs as Cellcept and Immurel and had hematological complete response to treatment of rituximab.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, relapse refractory, rituximab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu huyết tán miễn dịch là tình trạng thiếu máu do giảm ngắn đời sống tế bào hồng cầu, đặc trưng bởi các tự kháng thể do tế bào lympho B sản xuất ra gắn trên bề mặt hồng cầu, khi các tự kháng thể này gắn với các kháng nguyên tương ứng trên bề mặt hồng cầu tạo ra phức hợp kháng nguyên kháng thể làm phá vỡ tế bào hồng cầu. Thiếu máu huyết tán miễn dịch được chia thành các thể bệnh như: thể tự kháng thể ấm (các kháng thể hoạt động tối ưu ở nhiệt độ 37 độ C), tự kháng thể lạnh (các kháng thể hoạt động tối ưu ở <37 độ C), thể phối hợp tự kháng thể ấm và lạnh, hoặc tan máu miễn dịch do thuốc. Đa số các trường hợp gặp ở người trưởng thành thuộc típ tự kháng thể ấm có đáp ứng tốt với điều trị bằng glucocorticoid hoặc các liệu pháp ức chế miễn dịch khác. Với thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát /dai dẳng, điều trị tiếp theo có thể được sử dụng như: phẫu thuật cắt lách, điều trị bằng rituximab sau đó sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch (Azathioprine, Cyclophosphamide, Cyclosporin A, Mycophenolate mofetil) hoặc sử dụng immunoglobulin, trao đổi huyết tương [3]. Nhằm đóng góp kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh thiếu máu huyết tán miễn dịch, chúng tôi báo cáo một trường hợp thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát, dai dẳng, không đáp ứng với liệu pháp glucocorticoid phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch. Bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn

về mặt huyết học sau khi điều trị với kháng thể đơn dòng kháng CD20 (Rituximab).

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ sinh năm 1980, tiền sử khỏe mạnh. Được chẩn đoán xác định: Thiếu máu huyết tán miễn dịch từ 5/2018, bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị bằng methylprednisolone đơn thuần, chuyển điều trị bằng medrol phối với thuốc ức chế miễn dịch Mycophenolate mofetil (Cellcept). Bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn về mặt huyết học, được theo dõi và tái khám định kỳ hàng tháng, điều trị Medrol và Cellcept liều duy trì.

Tháng 4/2022, bệnh nhân vào viện trong tình trạng mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt, da niêm mạc vàng đậm, toàn trạng yếu, ecog = 2, thiếu máu mức độ rất nặng.

Xét nghiệm:

- HC: 1,44 T/l; Hb: 43g/l; HCT: 0,12; BC: 5,02 G/l; L: 1,97 G/l; TC: 110 G/l.

- Huyết đồ: Số lượng hồng cầu và lượng huyết sắc tố giảm nặng. Hồng cầu đẳng sắc, kích thước hồng cầu tương đối không đồng đều. Tỷ lệ hồng cầu lưới bình thường (0,8%). Không gặp hồng cầu non và mảnh vỡ hồng cầu

- Tủy đồ: Số lượng tế bào có nhân 28,04 G/l. Dòng hồng cầu giảm, gặp tỷ lệ nhỏ nguyên hồng cầu ái toan và đa sắc, kích thước to nhỏ không đều.

- Glucose: 4,8; Ure: 9,42 Creatinin: 50; GOT: 23; GPT:15,9 Bilirubin toàn phần: 149 mmol/l; Bilirubin trực tiếp: 18,4 mmol/l. LDH: 1066.

- Siêu âm ổ bụng: hình ảnh lách to, kích thước dọc lách 14 cm.

- Nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính (4+), nghiệm pháp Coombs gián tiếp âm

tính, CD55, CD59 bạch cầu và hồng cầu không thiếu hụt, Haptoglobin: 0,02 g/l.

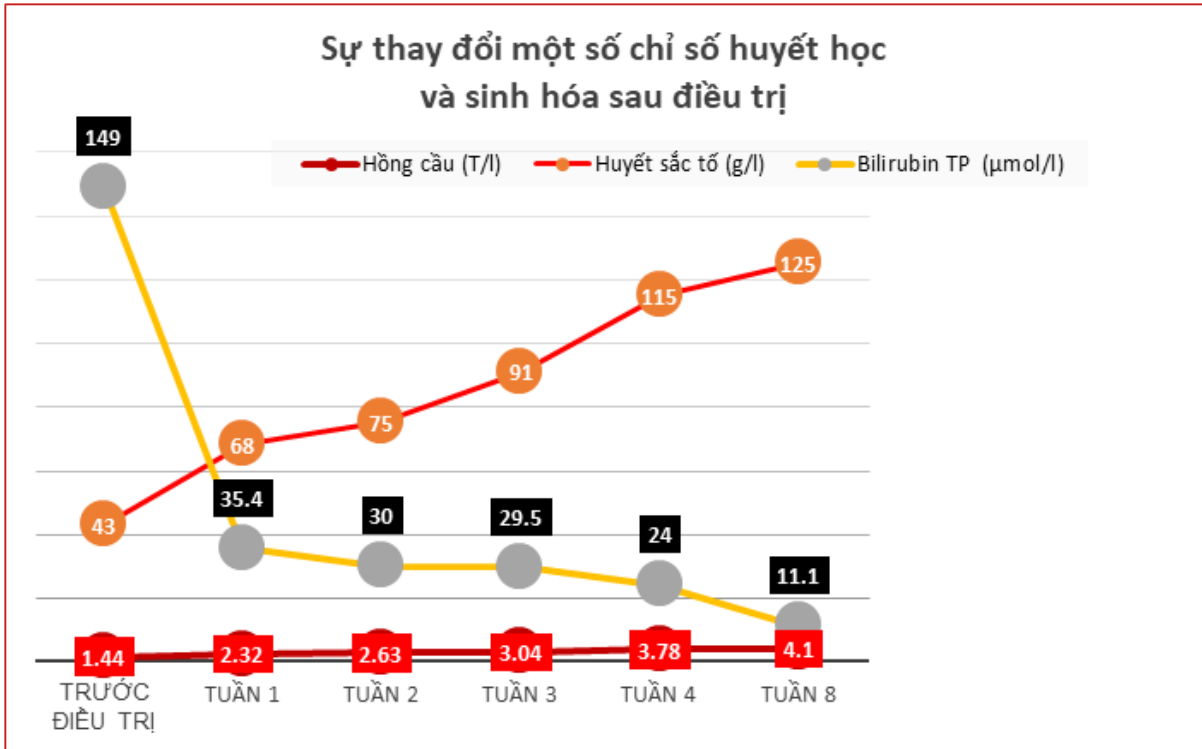
Bệnh nhân được điều trị Corticosteroid liều cao (Dexamethason 40mg/ ngày x 4 ngày) sau đó chuyển methylprednisolon 80mg/ ngày, phối hợp với thuốc ức chế miễn dịch Immurel 100mg/ ngày. Bệnh đáp ứng kém với điều trị (lượng hồng cầu, huyết sắc tố và hematocrit có xu hướng giảm thấp, lượng Bilirubin máu tăng cao). Bệnh nhân được truyền khối hồng cầu, tuy nhiên không có hiệu lực sau khi truyền. Bệnh nhân được

chẩn đoán: Thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát, dai dẳng.

Tháng 5/2022, bệnh nhân điều trị hóa chất phác đồ Rituximab 375mg/m² hàng tuần trong 4 tuần. Bệnh nhân đạt được đáp ứng tốt về mặt huyết học sau điều trị. Lượng hồng cầu, huyết sắc tố phục hồi dần, lượng Bilirubin giảm dần. Sau 4 tuần điều trị, bệnh nhân da niêm mạc hồng, sinh hoạt bình thường, chỉ số thể trạng ecog = 0, bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt huyết học sau 8 tuần điều trị.

Bảng 1: Sự thay đổi các chỉ số huyết học và sinh hóa trong quá trình điều trị

Chỉ số theo dõi	Trước điều trị	Sau điều trị Rituximab tuần 1	Sau điều trị Rituximab tuần 2	Sau điều trị Rituximab tuần 3	Sau điều trị Rituximab tuần 4	Sau điều trị Rituximab tuần 8
BC (G/l)	5,02	3,41	4,17	2,95	4,18	3,64
Lympho (G/l)	1,97	0,86	1,37	0,78	1,16	1
HC (T/l)	1,44	2,32	2,63	3,04	3,78	4,1
Hb (g/l)	43	68	75	91	115	125
HCT	0,12	0,21	0,253	0,306	0,398	0,398
Tiểu cầu (G/l)	110	207	238	172	156	101
Bil toàn phần/ Bil trực tiếp (μmol/l)	149/18,4	35,4/6,9	30/ 5,4	29,5/6,8	24/4,3	11,1
LDH	1066		454	440	503	
Coombs trực tiếp	4+				4+	
Coombs gián tiếp	Âm tính				Âm tính	



Biểu đồ 1: Sự thay đổi một số chỉ số huyết học và sinh hóa sau điều trị

III. BÀN LUẬN

Với bệnh nhân thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát dai dẳng, có thể được chỉ định điều trị bằng Rituximab, hoặc truyền Immunoglobulin tĩnh mạch hoặc phẫu thuật cắt lách. Chúng tôi lựa chọn liệu pháp sử dụng kháng thể đơn dòng kháng CD20 trong thực hành lâm sàng đối với bệnh nhân. Rituximab là kháng thể đơn dòng kháng trực tiếp kháng nguyên CD20, là một protein xuyên màng, biểu hiện trên bề mặt của tế bào tiền lympho B và lympho B trưởng thành, nhưng lại không có mặt trên bề mặt của tế bào gốc tạo máu, không có trên bề mặt các tế bào ở giai đoạn rất sớm của tế bào B và tế bào plasmogranulocyt trưởng thành. Bằng cách gắn chọn lọc với kháng nguyên CD20, Rituximab gây ra quá trình chết tự nhiên (Apoptosis) của tế bào lympho B có CD20 dương tính qua nhiều cơ chế bệnh học phức tạp khác nhau.

Có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng rituximab có hiệu quả trong điều trị thiếu máu tan máu miễn dịch thể kháng thể ấm và kháng thể lạnh. Trong điều trị thiếu máu tan máu miễn dịch tái phát, dai dẳng bằng Rituximab có tỷ lệ đáp ứng chung khoảng 83%- 87%, tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn 54% - 60% [3]. Thời gian duy trì đáp ứng điều trị sau 1 năm 72%, sau 2 năm 56% [3]. Thời gian trung bình để đạt được đáp ứng khoảng 4 -6 tuần sau khi điều trị Rituximab liều đầu tiên (trong một số trường hợp, đáp ứng với điều trị có thể diễn ra ngay trong tuần đầu tiên hoặc sau 3 tháng điều trị). Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm cho thấy tỷ lệ đạt đáp ứng sau 1 tháng điều trị rituximab liều đầu tiên khoảng 87,5%, sau 3 tháng điều trị rituximab liều đầu tiên 12,5% [4]. Bệnh nhân của chúng tôi đạt được đáp ứng ngay sau tuần thứ nhất điều trị với Rituximab, các

triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt so với trước điều trị. Lượng hồng cầu, huyết sắc tố và lượng hematocrit tăng lên so với trước điều trị. Sau 4 tuần điều trị với Rituximab, bệnh nhân các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt, bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt huyết học sau 8 tuần điều trị kể từ khi điều trị Rituximab liều đầu tiên. Tuy nhiên, cũng tương tự như khi điều trị bằng glucocorticoid, tình trạng tái phát bệnh cũng hay xảy ra. Việc điều trị lại sử dụng rituximab với những bệnh nhân thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát trước đó đã điều trị với rituximab vẫn cho tỷ lệ đáp ứng cao [5].

Liều tối ưu của Rituximab trong điều trị thiếu máu tan máu tự miễn được sử dụng như trong phác đồ điều trị bệnh lý u lympho cổ điển, bao gồm 375mg/m² da hàng tuần trong 4 tuần liên tiếp. Rituximab có khả năng dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng rituximab chủ yếu hay gặp các phản ứng trong quá trình tiêm truyền. Tuy nhiên thực tế thấy rằng số lượng tế bào lympho B có CD20 dương tính trong thiếu máu huyết tán miễn dịch thường thấp hơn trong các bệnh lý rối loạn tăng sinh ác tính tế bào B. Một số thử nghiệm lâm sàng sử dụng liều Rituximab thấp hơn, 100mg/m² da hàng tuần trong 4 tuần liên tiếp trong điều trị thiếu máu tan máu tự miễn cũng cho tỷ lệ đáp ứng chung 89% (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 67%).

Khoảng 70% bệnh nhân điều trị bằng rituximab phối hợp với glucocorticoid vẫn duy trì được đáp ứng sau 3 năm [4].

IV. KẾT LUẬN

Kháng thể đơn dòng kháng CD20 (Rituximab) là một trong những biện pháp điều trị hiệu quả đối với bệnh lý thiếu máu huyết tán miễn dịch tái phát, dai dẳng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Minh An** (2006), Thiếu máu tan máu miễn dịch, Bài giảng Huyết học- Truyền máu sau đại học, 198- 208
2. **Ronald S. Go, Jeffrey L. Winter, Neil E. Kay**, How I treat autoimmune hemolytic anemia, *Blood* 2017; 129 (22).
3. **Alberto Zannella, Wilma Barcellini**, Treatment of autoimmune hemolytic anemias, *Haematologica* (2014); 99(10): 1547-1554
4. **Dierickx D, et al.** Rituximab in autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med* (2009); 266: 484-9.
5. **Abadie, K., Hege, K.M.** Severe refractory autoimmune hemolytic anemia with five-year complete response to third course of treatment with rituximab: a case report. *J Med case Report* 8, 175(2014)