

BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG RÒ RỈ MAO MẠCH BIỂU HIỆN SỐC TÁI DIỄN

Lương Thị Mỹ Tín¹, Huỳnh Thị Vũ Quỳnh^{1,2}

TÓM TẮT

Mở đầu: Hội chứng rò rỉ mao mạch là một rối loạn hiếm gặp và được Clarkson mô tả đầu tiên năm 1960. Bệnh đặc trưng bởi các đợt huyết áp thấp nặng kèm cô đặc máu và giảm albumin máu. Sự thay đổi đáng kể cấu trúc nội mạc mạch máu dẫn đến sự thoát mạch của huyết tương và các protein vào mô kẽ là cơ chế chính của bệnh.

Phương pháp nghiên cứu: Báo cáo ca

Kết quả: Hai bệnh nhân nữ (7 tuổi và 9 tuổi) khởi bệnh với sốt nhẹ, ói, mệt tăng dần và tái sốc nhiều lần sau nhập viện. Tình trạng sốc lệ thuộc dịch truyền kèm cô đặc máu và giảm đạm máu, với chức năng tim bảo tồn, sau khi loại trừ sốc nhiễm trùng và sốt xuất huyết Dengue, chẩn đoán hội chứng rò rỉ mao mạch được xác định. Hai bệnh nhân được hồi sức dịch, truyền immunoglobulin (IVIG), hỗ trợ hô hấp khi phù và suy hô hấp tiến triển kết hợp điều trị bằng kháng sinh và thay thế thận tạm thời khi vô niệu. Cả hai ca hồi phục không di chứng sau đợt bệnh đầu tiên. Một trường hợp tái phát một lần sau một năm, với đợt bệnh ngắn sau khi chẩn đoán và truyền IVIG sớm hơn.

Kết luận: Hội chứng rò rỉ mao mạch cần được nghĩ đến đối với bệnh cảnh sốc giảm thể tích tái diễn sau khi đã loại trừ các nguyên nhân thường gặp khác. Những đặc điểm xét nghiệm

quan trọng nhất là cô đặc máu, giảm đạm máu, tăng men gan và men cơ. Chẩn đoán sớm giúp chỉ định IVIG kịp thời, giúp giảm lượng dịch hồi sức và thời gian nằm viện.

Từ khóa: Hội chứng rò rỉ mao mạch, sốc giảm thể tích

SUMMARY

TWO CASE REPORTS OF SYSTEMIC CAPILLARY LEAK SYNDROME WITH RECURRENT SHOCK

Background: Idiopathic systemic capillary leak syndrome is a rare disorder which was firstly described by Clarkson in 1960. It's characterized by severe hypotension episodes, hemoconcentration and hypoalbuminemia. Significant change in vascular endothelial structure resulting in leakage of plasma and proteins into the interstitial space is the primary mechanism of this disease.

Methods: Case reports

Results: Two girls (7 years old and 9 years old) initially presented with mild fever, nausea, increasing fatigue and recurrent shocks after being admitted to the hospital. They were diagnosed with capillary leak syndrome because of fluid depending shock, hemoconcentration and hypoproteinemia after ruling out cardiogenic, septic and Dengue shocks. The patients was treated by fluid resuscitation, IVIG infusion, respiratory support because of generalized edema and aggressive respiratory failure, antibiotics and temporary renal replacement because of anuria. They recovered without any sequela after the first episode. A year later, one of them had a

¹Bệnh viện Nhi Đồng 2

²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lương Thị Mỹ Tín

Email: luongthimytin@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.9.2022

Ngày duyệt bài: 10.10.2022

recurrent shorter episode with earlier diagnosis and IVIG infusion.

Conclusions: It's essential to find out systemic capillary leak syndrome when approaching a recurrent hypovolemia shock in the absence of an indentifiable alternative cause. The most important laboratory features of this disease are hemoconcentration, hypoalbuminemia, hepatic and muscular enzymes level increase. Early diagnosis helps to indicate IVIG immediately and reduce the amount of resuscitated fluid as well as shorten time in hospital.

Keywords: Systemic capillary leak syndrome, hypovolemia shock.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng rò rỉ mao mạch được Clarkson mô tả lần đầu tiên năm 1960 (tên gọi khác là bệnh Clarkson hay hội chứng Clarkson). Biểu hiện đặc trưng của bệnh bao gồm huyết áp thấp, tình trạng cô đặc máu và giảm albumin máu⁽⁸⁾.

Nguyên nhân của bệnh chưa được xác định rõ ràng nhưng cơ chế bệnh sinh chủ yếu thông qua hiện tượng rò rỉ của các mao mạch. Các giả thuyết được đặt ra liên quan đến bệnh lý protein đơn dòng, sự chết theo lập trình của tế bào nội mạch, các chất hoạt mạch hoặc các chất gây viêm⁽⁸⁾.

Bệnh biểu hiện chủ yếu thành nhiều đợt cấp với ba giai đoạn chính trong mỗi đợt gồm giai đoạn tiền triệu, giai đoạn thoát mạch và và giai đoạn hồi phục. Trong đó, giai đoạn thoát mạch là giai đoạn đặc biệt quan trọng vì ảnh hưởng đến huyết động và cần hồi sức dịch tích cực. Xét nghiệm chủ yếu cho thấy tình trạng cô đặc máu và giảm albumin máu. Men gan và men cơ có thể tăng thậm chí rất cao ở bệnh nhân có đau cơ, kèm hoặc không kèm hội chứng chèn ép

khoang. Biểu chứng có thể gặp, đặc biệt trong giai đoạn hồi phục, là phù phổi cấp, hội chứng chèn ép khoang và thiếu tưới máu cơ quan^(2,6,8).

Điều trị trong đợt cấp bao gồm ổn định huyết động bằng dịch truyền và xem xét dùng thuốc đặc hiệu. Tuy nhiên, hiện tại hướng dẫn về truyền immunoglobulin (IVIG), terbutaline và theophylline còn dựa trên những báo cáo ca^(7,8).

Bệnh hiếm gặp với chỉ gần 260 ca được báo cáo trên thế giới cho đến nay^(3,5). Đa phần các trường hợp được báo cáo là người lớn độ tuổi trung niên⁽¹⁾. Tuy nhiên, chỉ trong vòng hai năm, cơ sở chúng tôi đã gặp hai trường hợp bệnh nhi được xác định chẩn đoán nên được báo cáo dưới đây.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân A

Bệnh nhân là nữ, 7 tuổi, nhập Khoa Thần kinh, bệnh viện Nhi đồng 2 vào tháng 9/2020 vì đau cơ hai chân tăng dần. Bệnh sử diễn tiến bốn ngày với sốt nhẹ, đau cơ, ói hai lần và nhập viện trong tình trạng tỉnh, sinh hiệu ổn, sốt nhẹ 38⁰C, các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường. Bệnh nhân được cho uống oresol và làm cận lâm sàng ban đầu.

Sau 12 giờ nhập viện, bệnh nhân diễn tiến sốc với môi tái, chi mát, thời gian đổ đầy mao mạch 4 giây, mạch quay nhẹ 157 lần/phút, huyết áp kẹt 105/88mmHg. Kết quả xét nghiệm lactate 5,1 mmol/l; khí máu động mạch toan chuyển hóa, procalcitonin 0,14 ng/ml; troponin I 0,02 µg/l; siêu âm tim chức năng cơ bóp cơ tim bảo tồn với phân suất tổng máu 72%. Sau khi được chống sốc bằng dịch truyền natriclorua 0,9% liều 20 mg/kg/giờ; huyết động bệnh nhân ổn định và liều dịch truyền được giảm dần. Sau đó, bệnh nhân tái sốc thêm hai lần vào giờ thứ 17 và

26 sau nhập viện với tình trạng lâm sàng tương tự. Tổng dịch truyền 5940ml natriclorua 0,9%; albumin liều 2g/kg và noradrenaline trong thời gian ngắn được dùng để duy trì huyết động, cùng với IVIG liều 2g/kg trong 2 ngày vào ngày thứ ba và thứ tư sau nhập viện. Trong thời gian hồi sức dịch, huyết áp bệnh nhân dao động từ 110/70 đến 160/100 mmHg, nước tiểu giảm dần đến vô niệu, phù toàn thân tăng dần, sung đau tứ chi, báng bụng, gan to dần, hội chứng ba giảm tại phổi, suy hô hấp tăng dần. Bệnh nhân được đặt nội khí quản, thở máy, lọc máu liên tục và chạy thận nhân tạo hỗ trợ cùng với lợi tiểu furosemide, thuốc hạ áp và kháng sinh phổ rộng. Xét nghiệm ghi nhận cô đặc máu, tăng men gan và men cơ, đạm máu giảm nhưng đạm niệu âm tính, Elisa Dengue âm tính, nồng độ kháng thể IgA, IgM, IgG, IgE trong giới hạn bình thường theo tuổi.

Sau gần hai tháng điều trị, tình trạng hô hấp, vận động cải thiện, chức năng thận phục hồi dần, huyết áp ổn định và được xuất viện. Một năm sau đợt bệnh đầu tiên, bệnh nhân có một đợt tái phát sau nhiễm siêu vi với tình trạng sốc giảm thể tích có cô đặc máu, giảm albumin máu, tăng men cơ và men gan. Sau khi nhập viện và dùng IVIG liều 2g/kg trong 5 ngày, bệnh nhân xuất viện và không có đợt tái phát trong một năm theo dõi sau đó.

Bệnh nhân B

Bệnh nhân là nữ, 9 tuổi, nhập Khoa Cấp cứu, bệnh viện Nhi đồng 2 vào tháng 3/2022 vì mệt. Bệnh sử diễn tiến một tuần với sốt nhẹ vài ngày tự hết, sau đó mệt tăng dần, tim đập nhanh, ói 2 đến 3 lần trong ngày và nhập viện trong tình trạng sốc với môi tái, chi mát, thời gian đổ đầy mao mạch 3 giây, mạch quay nhẹ 150 lần/phút, huyết áp kẹt 110/90 mmHg, nhịp thở 30 lần/phút, không sốt, các

cơ quan khác không ghi nhận bất thường. Kết quả xét nghiệm lactate 2,3 mmol/l; khí máu động mạch toan chuyển hóa nhẹ, procalcitonin 0,21 ng/ml; troponin I 0,00 µg/l; siêu âm tim chức năng cơ bóp cơ tim bảo tồn với phân suất tống máu 70%.

Sau khi được chống sốc bằng dịch truyền natriclorua 0,9% liều 20 mg/kg/giờ; huyết động bệnh nhân ổn định, được ngưng dịch truyền và chuyển khoa nội viện điều trị. Sau khi ngưng dịch, bệnh nhân tái sốc một lần với tình trạng lâm sàng và xử trí tương tự với dịch truyền được duy trì và liều giảm dần. Tổng dịch truyền 7750ml trong 3 ngày liên tiếp, bao gồm 1250ml natriclorua 0,9%; 1400ml lactate ringer, 5100ml volulyte 6% và albumin liều 1g/kg được dùng để duy trì huyết động, cùng với IVIG liều 2 g/kg trong 5 ngày. Trong thời gian hồi sức dịch, huyết áp bệnh nhân dao động từ 100/60 đến 150/110 mmHg, đau cơ tứ chi tăng dần và hạn chế vận động, phù toàn thân ngày càng tăng, báng bụng, gan to dần, hội chứng ba giảm tại phổi, suy hô hấp tăng dần. Bệnh nhân được đặt nội khí quản, thở máy, rút dịch màng phổi hỗ trợ, thuốc lợi tiểu furosemide, thuốc hạ áp và kháng sinh phổ rộng. Kết quả xét nghiệm ghi nhận cô đặc máu, tăng men gan và men cơ, đạm máu giảm nhưng đạm niệu vết đến âm tính, Elisa Dengue không xác định, nồng độ kháng thể IgA, IgM, IgG, IgE trong giới hạn bình thường theo tuổi.

Sau gần 3 tuần điều trị, tình trạng hô hấp và vận động cải thiện, huyết áp ổn định và được xuất viện. Trong gần sáu tháng theo dõi, bệnh nhân không có đợt tái phát, không cần dùng thuốc; các xét nghiệm men gan, men cơ và albumin máu trong giới hạn bình thường.

Bảng 1. Bảng kết quả xét nghiệm ban đầu khi nhập viện và khi diễn tiến nặng nhất.

Bệnh nhân	Bệnh nhân A		Bệnh nhân B	
	Nhập viện	Diễn tiến	Nhập viện	Diễn tiến
Tên xét nghiệm (ngưỡng bình thường*, đơn vị)				
Tổng phân tích tế bào máu				
WBC (4 – 10 k/ μ l)	11,4	12,4	22,4	13,5
Hb (12,5 – 16 g/dl)	16,5	17,1	14,5	14
Hct (35 – 50 %)	50,2	51,8	42,2	50
PLT (130 – 400 k/ μ l)	239	273	99	56,3
Albumin máu (38 – 55 g/l)	30	17	28	17
Protein máu (60 – 80 g/l)	53	31	57	37
Ure (1,67 – 7,49 mmol/l)	3,5	9,9	2,7	4,9
Creatinin (20,33 – 88,4 μ mol/l)	49	80	40	40
AST (<45 UI/L)	43	4838	825	825
ALT (<40 UI/L)	13	1670	320	320
CPK (<230 UI/L)	1376	284610	-	20429
CK-MB (<5 μ g/l)	24,8	2038	-	157
LDH (100 – 250 UI/L)	314	10527	-	1055
Tổng phân tích nước tiểu				
Protein (0 – 0,15 g/l)	0,15	0,3	0,3	0
Blood (0 – 10 tế bào/ μ l)	0	0	0	80
Leukocyte (0 tế bào/ μ l)	0	0	70	0
Đạm niệu 24 giờ (g)	-	0,27	0,35	-

*Tham khảo giá trị phòng xét nghiệm tại bệnh viện Nhi đồng 2, một vài xét nghiệm phải biện luận dựa trên ngưỡng bệnh lý theo tuổi

IV. BÀN LUẬN

Hội chứng rò rỉ mao mạch thường gặp ở người lớn tuổi trung niên, mặc dù có một số lượng ca trẻ em nhất định cũng được báo cáo và không có sự khác biệt về giới tính⁽¹⁾. Tuy nhiên, chỉ trong hai năm, cơ sở chúng tôi đã gặp hai trường hợp và đều là nữ và ở tuổi tiền dậy thì. Qua đó có thể thấy dù được xem là một bệnh hiếm nhưng suất độ bệnh và đối tượng mắc bệnh cũng có đôi chút khác biệt với các báo cáo trước đây, cũng như giữa người lớn và trẻ em.

Bệnh Clarkson biểu hiện bằng các đợt bệnh cấp với tần suất và độ nặng thay đổi tùy từng cá thể⁽⁸⁾. Trong một báo cáo loạt ca ở 25 bệnh nhân có số lần tái phát trung bình là ba lần mỗi năm⁽⁶⁾. Tuy nhiên, bệnh nhân trong báo cáo là người lớn. Trong hai ca được chúng tôi báo cáo có số lần tái phát ít hơn với hai đợt trong ba năm. Điều này gợi ý rằng tần suất tái phát ở trẻ em có thể ít hơn ở người lớn.

Mặc dù có thể có những khác biệt về dịch tễ hội chứng rò rỉ mao mạch giữa người lớn và trẻ em nhưng biểu hiện lâm sàng trong

một đợt cấp hầu như tương tự nhau với ba giai đoạn gồm giai đoạn tiền triệu, giai đoạn thoát dịch và giai đoạn hồi phục.

Trong giai đoạn tiền triệu, cả hai bệnh nhi đều biểu hiện triệu chứng sốt nhẹ, mệt mỏi, ói vài lần và một bệnh nhân có triệu chứng đau cơ tiến triển trong vài ngày. Những triệu chứng này đều thường được mô tả trong các báo cáo trước đây với gần 50% diễn tiến nhanh trong một đến hai ngày và gần 30% khởi phát sau viêm hô hấp trên^(4,8).

Giai đoạn thoát dịch thường là thời điểm bệnh nhân đến bệnh viện và là giai đoạn nguy hiểm của bệnh. Giai đoạn này thường phát triển vài ngày sau giai đoạn tiền triệu với tam chứng là huyết áp thấp, tình trạng cô đặc máu và giảm albumin máu⁽²⁾. Hai bệnh nhân đến nhập viện khi triệu chứng mệt tiến triển và diễn tiến sốc nhanh, biểu hiện bằng huyết áp thấp, mạch ngoại biên nhanh nhẹ, lactate máu tăng và khí máu động mạch toan chuyển hóa. Tình trạng cô đặc máu hiện diện ngay từ xét nghiệm máu lúc đầu và tăng dần đến tối đa trong giai đoạn nặng nhất với hematocrit khoảng 50%, thấp hơn một báo cáo ở người lớn (60%)⁽²⁾. Tương tự, nồng độ albumin trong máu giảm nhẹ lúc đầu và diễn tiến dần đến giảm nặng, giống như thống kê trong một tổng quan khác⁽²⁾. Ngoài ra, hai bệnh nhân cũng có các triệu chứng thường mô tả khác như phù toàn thân, báng bụng, tràn dịch đa màng. Thời gian trung bình của giai đoạn này là 3,8 ngày (con số này có thể dao động từ 1 đến 27 ngày) tuy theo các nghiên cứu⁽³⁾, tương tự hai ca được chúng tôi mô tả.

Giai đoạn hồi phục là giai đoạn đặc trưng bởi sự hấp thu dịch ngược trở lại nội mạch có thể gây quá tải, nên cần giảm dần nhu cầu dịch truyền để giữ huyết động ổn định⁽⁸⁾. Khi triệu chứng phù toàn thân của các bệnh nhi

tiến triển, tràn dịch màng phổi tăng dần, tình trạng hô hấp cũng diễn tiến nặng mặc dù đã ngưng truyền dịch. Ngoài ra, huyết áp có xu hướng tăng thoáng qua. Một trong hai bệnh nhân giảm dần nước tiểu đến vô niệu có thể là tổn thương cấp thứ phát sau khi giảm tưới máu thận kéo dài và tái đi tái lại.

Chèn ép khoang là một trong những triệu chứng thường gặp. Triệu chứng này có thể bắt đầu từ giai đoạn tiền triệu và kéo dài đến khi hồi phục⁽⁸⁾. Hai bệnh nhân được chúng tôi báo cáo tuy diễn tiến có phần khác nhau nhưng biểu hiện đau cơ và tăng kích thước chi gây hạn chế vận động, men gan và men cơ đều tăng rất cao. Khi triệu chứng lâm sàng cải thiện thì men gan và men cơ cũng cải thiện dần.

Ngoài các xét nghiệm thể hiện tình trạng sốc, các cận lâm sàng khác được thực hiện để loại trừ nguyên nhân sốc khác và bệnh lý đi kèm. Trong đó, nồng độ các kháng thể trong máu gồm IgA, IgM, IgG, IgE bình thường theo tuổi mặc dù chưa xét nghiệm định lượng các dưới lớp immunoglobulin để đánh giá bệnh chuỗi gamma đơn dòng.

Điều trị chính yếu trong đợt cấp bao gồm hồi sức dịch trong giai đoạn thoát mạch và dùng thuốc đặc hiệu. Để đảm bảo tưới máu cơ quan, dịch truyền là điều trị nền tảng và một trường hợp cần dùng vận mạch noradrenaline⁽⁸⁾. Cả hai đều cần dùng một lượng dịch lớn để duy trì huyết động. Trong đó, dung dịch tinh thể (như natriclorua 0,9%) được khuyến cáo dùng hơn dung dịch keo. Mặc dù dung dịch keo được truyền để hỗ trợ trong trường hợp không duy trì được huyết động với dung dịch tinh thể nhưng trọng lượng phân tử của các protein ≤ 200 kilodaltons (như albumin) cũng có thể thoát ra ngoài mô kẽ. Dung dịch cao phân tử hetastarch được khuyến nên tránh dùng cho

các trường hợp sốc giảm thể tích và sốc nhiễm trùng. Tuy nhiên, một lượng đáng kể dịch cao phân tử (Volulyte 6%) được dùng cho bệnh nhân B có thể để duy trì huyết động trong thời gian tiếp cận chẩn đoán. Đó có thể là nguyên nhân làm tràn dịch màng phổi nhiều hơn, cần chọc rút dịch màng phổi ở bệnh nhân B. Mặt khác, hiện tại chưa có hướng dẫn xác định về thuốc dùng trong đơn cấp. Hiệu quả của các thuốc đã sử dụng đến nay đều từ các báo cáo ca với một số lượng bệnh nhân còn hạn chế. Trong đó, IVIG được chúng tôi sử dụng dựa trên nhiều báo cáo ca hiệu quả hơn mặc dù vẫn có nghiên cứu chưa cho thấy cải thiện sống còn ở cá thể có bệnh gamma globulin đơn dòng⁽⁷⁾. Ngược lại với cách sử dụng trong báo cáo ủng hộ dùng IVIG, chúng tôi không truyền IVIG hàng tháng mà chỉ dùng khi đợt bệnh tái phát. Điều này có vẻ hợp lý hơn vì IVIG khá đắt và tính sẵn có còn hạn chế, trong khi bằng chứng về lợi ích trong điều trị dự phòng tái phát còn chưa rõ ràng.

V. KẾT LUẬN

Hội chứng rò rỉ mao mạch hiếm gặp và là một chẩn đoán loại trừ khi tiếp cận bệnh nhân sốc giảm thể tích tái diễn không do các nguyên nhân thường gặp. Bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng bởi cô đặc máu, giảm albumin máu, tình trạng đau cơ kèm tăng men gan và men cơ. Điều trị nền tảng là dịch truyền, chủ yếu dung dịch tinh thể, trong giai đoạn thoát mạch và xem xét truyền IVIG ngay khi xác định chẩn đoán có thể giúp giảm lượng dịch truyền và thời gian điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bozzini MA, Milani GP, Bianchetti MG (2018).** Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in childhood: systematic literature review. *Eur J Pediatr* 177(8):1149-1154.
2. **Dhir V, Arya V, Malav IC, (2007).** Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. *Intern Med* 46(12):899-904.
3. **Druey KM and Parikh SM (2017).** Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol* 140(3):663-670.
4. **Eo TS, Chun KJ, Hong SJ (2018).** Clinical Presentation, Management, and Prognostic Factors of Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6(2):609-618.
5. **Gousseff M, Arnaud L, Lambert M (2011).** The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med* 154(7):464-71.
6. **Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, et al (2010).** Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 85(10):905-12.
7. **Lambert M, Launay D, Hachulla E (2008).** High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Crit Care Med* 36(7):2184-7.
8. **Rajesh A (2022),** Idiopathic systemic capillary leak syndrome, accessed 31/7/2022, from <http://www.uptodate.com>