

LUPÚT BAN ĐỎ HỆ THỐNG

Mục tiêu

1. Mô tả được định nghĩa, yếu tố dịch tễ
2. Trình bày được nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh.
3. Mô tả được triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm
4. Trình bày được tiêu chuẩn chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt.
5. Trình bày được biện pháp điều trị bệnh lupút

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

1. *Định nghĩa*: Là bệnh có tỷ lệ cao nhất trong nhóm bệnh tạo keo (60%) biểu hiện viêm lan tỏa hay rải rác ở tổ chức liên kết, nguyên nhân do tự miễn.

2. *Dịch tễ*

- Bệnh gặp chủ yếu ở phụ nữ trẻ, tỷ lệ nữ/nam: 8/1.
- Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở lứa tuổi 20 - 40.
- Người da đen có tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong cao gấp 3 lần da trắng, tỷ lệ bệnh cao theo thứ tự: da đen, Châu Á, da trắng.

II. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

Ngày nay được xem là bệnh tự miễn trên 1 cơ địa đặc biệt.

1. *Bằng chứng về tự miễn*

- Trong thể dịch bệnh nhân có nhiều tự kháng thể: kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng acid nhân (AND, ARN), kháng các huyết cầu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Lượng bổ thể giảm rõ rệt trong máu (CH50, C3, C4), phản ứng BW dương tính giả, phát hiện các phức hợp miễn dịch trong máu và tổ chức.
- Tỷ lệ Limpho B và T thay đổi trong máu.
- Có thể gây bệnh trên súc vật bằng phương pháp miễn dịch.
- Điều trị các thuốc ức chế miễn dịch có kết quả.

2. *Yếu tố cơ địa*

- Phụ nữ, trẻ tuổi.
- HLA-DR3 cao hơn hẳn so với người bình thường.
- Một số trường hợp có tính chất gia đình.

3. *Yếu tố nguyên nhân*

Nguyên nhân trực tiếp gây bệnh chưa biết rõ. Tuy nhiên có một số yếu tố sau:

- Một số thuốc có thể gây bệnh Lupút: Hydralazine, dihydralazine, procainamide, Acébutolol, D pénicillamine, quinidine, Isoniazide, chlorpromazine, sulfasalazine, minocycline, carbamazépine, interferon α và γ .
- Các sản phẩm kỹ nghệ: Formaldéhyde, isocyanate và anhydride phtalique.
- Các chất cytokine như interfon, yếu tố kích thích sinh bạch cầu hạt, các kháng thể dùng

trong lâm sàng như anti TNF.

- Tác nhân nhiễm trùng: như parvovirus B19.

4. Những xu hướng mới về nguyên nhân bệnh sinh của Lupút

4.1. Xác định những gen có thể dẫn tới bệnh này

- Gen C4A liên quan đến biểu hiện bệnh Lupút.

- Thiếu hụt đoạn Fc YRIIa - H131 liên quan đến viêm thận Lupút.

4.2. Bất thường trong tế bào T hoặc TCR

- Tế bào T ở bệnh nhân Lupút thiếu men proteinkinase A (PKA).

- Sự biến đổi protein tế bào theo kiểu phosphoryl hóa có thể làm biến đổi sự hằng định nội môi và thậm chí làm rối loạn chức năng miễn dịch.

4.3. Hoạt động quá mức của tế bào B và sản sinh tự kháng thể là đặt trung của bệnh Lupút

- Sự tiến triển của Lupút liên quan đến tăng sản phẩm interlenkin 10.

- Tăng Apoptosis tham gia vào sự phát triển của việc giảm tế bào và giải phóng các thành phần của nhân tế bào, những chất có thể kích thích hệ thống miễn dịch sản sinh ra tự kháng thể.

III. TRIỆU CHỨNG

1. Lâm sàng: Trên lâm sàng chủ yếu gặp thể bán cấp.

1.1. Khởi phát

- Đa số bắt đầu từ từ, tăng dần: sốt dai dẳng không rõ nguyên nhân, đau khớp hoặc viêm khớp giống như VKDT.

- Một số trường hợp khởi phát nhanh, các triệu chứng đầy đủ ngay giai đoạn đầu.

- Có khi bệnh xuất hiện sau những nguyên nhân thuận lợi: nhiễm trùng, chấn thương, Stress, dùng các thuốc có thể gây Lupút.

1.2. Toàn phát: Tổn thương nhiều cơ quan.

- Toàn thân: sốt dai dẳng kéo dài, mệt mỏi, gầy sút.

- Cơ xương khớp: đau, viêm, biến dạng khớp, loạn dưỡng cơ, hoại tử xương.

- Da niêm mạc: ban đỏ hình cánh bướm ở mặt, ban dạng đĩa ở ngoài da, xạm da do nắng, loét niêm mạc miệng, mũi, rụng tóc, viêm mao mạch dưới da.

- Máu và cơ quan tạo máu: thiếu máu kéo dài, chảy máu dưới da, lách to, hạch to.

- Thần kinh tâm thần: rối loạn tâm thần, động kinh.

- Tuần hoàn, hô hấp: tràn dịch màng tim, màng phổi, viêm cơ tim, viêm nội tâm mạc, hội chứng Raynaud, viêm phổi kẽ, viêm tắc động mạch, tĩnh mạch.

- Thận, gan: protein niệu, tế bào trụ niệu, cổ trướng, rối loạn chức năng gan.

- Mắt: tắc tuyến lệ (hội chứng Sjogren) viêm kết mạc, viêm võng mạc.

2. Xét nghiệm

2.1. Các xét nghiệm không đặc hiệu

- Công thức máu: giảm các dòng huyết cầu một phần hay toàn thể, giảm ngoài tủy:

- + Hồng cầu giảm (thông thường là thiếu máu huyết tán) 65%
- + Bạch cầu giảm, chủ yếu là đa nhân trung tính 32%
- + Tiểu cầu giảm 10%
- Tốc độ lắng máu tăng cao 92%, sợi huyết tăng 45%
- Điện di huyết thanh: γ Globulin tăng 86%
- Tìm thấy phức hợp miễn dịch trong máu.
- Phản ứng BW (+).

2.2. Các xét nghiệm đặc hiệu

2.2.1. Tế bào Hargraves (LE): là những bạch cầu đa nhân đã thực bào những mảnh nhân của tế bào khác đã bị tiêu hủy do kháng thể kháng nhân xuất hiện trong bệnh Lupút.

Người ta thường tính tỷ lệ % của tế bào LE so với tổng số bạch cầu trong máu. Tỷ lệ 5% thì có giá trị chẩn đoán. Trong Lupút 60% - 90% có tế bào LE.

2.2.2. Tìm các kháng thể thể dịch

- KT kháng nhân: được xem là dương tính khi độ pha loãng huyết thanh $> 1/32$.
- KT kháng DNA rất đặc hiệu trong bệnh Lupút.
- KT chống lại các kháng nguyên nhân hòa tan: KT kháng Sm (+) trong 50%.
- KT kháng hồng cầu, kháng Limpho bào, kháng tiểu cầu.
- Bỏ thể giảm trong máu.
- Giảm tỷ lệ Lympho bào so với tế bào B.

2.3. Sinh thiết

- Sinh thiết da: lắng đọng globulin miễn dịch: IgM, IgG và bỏ thể thành một lớp giữa thượng bì và trung bì của da (+ 70%).
- Thận: viêm cầu thận, dày màng đáy do lắng đọng IgG, IgM và bỏ thể.
- Màng hoạt dịch khớp: tổn thương gần giống viêm khớp dạng thấp.

IV. TIẾN TRIỂN: Tùy thuộc thể bệnh

1. *Thể cấp*: Tổn thương nội tạng và nặng, tiến triển nhanh và tử vong sau vài tháng do các thương tổn ở thận, thần kinh, phổi nhiễm khuẩn.

2. *Thể mạn*: Ít tổn thương nội tạng, biểu hiện ngoài da nhẹ, tiến triển chậm, tiên lượng tốt.

3. *Thể bán cấp*: Tiến triển từng đợt, ngày càng nặng dần. Bệnh nặng thêm nếu có thai, nhiễm khuẩn, chấn thương, phẫu thuật, Stress, lạm dụng thuốc. Thường tử vong vì các biến chứng ở thận, thần kinh, nhiễm khuẩn. Thời gian sống trung bình 5 - 10 năm.

4. *Hội chứng Sharp*: là thể bệnh hỗn hợp giữa Lupút và xơ cứng bì, có các dấu viêm đa khớp, hội chứng Raynaud, ngón tay sưng to hình khúc dồi lợn, xơ hẹp thực quản, viêm đa cơ. Do ít biểu hiện nội tạng nên tiên lượng tốt hơn và nhạy cảm với Steroid.

V. CHẨN ĐOÁN

1. *Chẩn đoán xác định*: Dựa vào 11 tiêu chuẩn của hội thập học Mỹ, có cải tiến năm 1997, chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 tiêu chuẩn:

- Ban đỏ hình cánh bướm ở mặt.

- Ban đỏ dạng đĩa ở mặt, thân.
- Xạm da do nắng.
- Loét miệng hoặc mũi hầu.
- Viêm đa khớp.
- Viêm màng tim hoặc màng phổi.
- Tổn thương thận: Protein niệu > 0,5g/24 giờ hoặc trụ niệu.
- Tổn thương thần kinh: co giật hoặc loạn thần.
- Rối loạn về máu:
 - + Thiếu máu tan máu (tăng hồng cầu lưới); Bạch cầu < 4000/mm³.
 - + Limpho < 1500/mm³ hoặc tiểu cầu < 100.000/mm³.
- Rối loạn miễn dịch: trong máu có
 - + Kháng thể kháng ADN hoặc kháng thể kháng Sm.
 - + Nồng độ bất thường của IgG hoặc IgM anti - Cardiolipine, hoặc hiện diện yếu tố chống đông lưu hành (anticoagulant circulant).
- Kháng thể kháng nhân (+).

2. Chẩn đoán phân biệt

- Thấp khớp cấp.
- Viêm khớp dạng thấp.
- Bệnh trong nhóm tạo keo: xơ cứng bì, viêm đa cơ, viêm nút quanh động mạch.
- Với các thể đặc biệt của Lupút cần phân biệt với các bệnh có triệu chứng tương tự: xuất huyết giảm tiểu cầu, viêm cầu thận, hội chứng thận hư. Viêm màng tim màng phổi do nguyên nhân khác.

3. Thực tế ở Việt Nam: khi có 5 yếu tố sau đây xuất hiện trên 1 bệnh nhân nữ, trẻ tuổi thì có hướng chẩn đoán Lupút

- Sốt dai dẳng kéo dài không tìm thấy nguyên nhân.
- Viêm nhiều khớp.
- Ban đỏ hình cánh bướm ở mặt.
- Protein niệu.
- Tốc độ lắng máu cao.

VI. ĐIỀU TRỊ

Chung cho mọi trường hợp Lupút: Giáo dục bệnh nhân tránh những điều có hại như thuốc lá, tránh ánh nắng mặt trời trực tiếp hoặc gián tiếp, kế hoạch hóa gia đình, tránh lạm dụng thuốc.

Chỉ định điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh:

1. Thể nhẹ

Tổn thương da - khớp.

- Loại thuốc dùng: Aspirine và kháng viêm nonstéroïd, thuốc chống sốt rét tổng hợp.
- + Aspirine và AINS: chú ý tác dụng phụ nhất là tiêu hóa, thận, thần kinh giác quan.

+ Hydroxychloroquine: 400mg/ngày trong nhiều năm.

Tác dụng điều trị tổn thương da và khớp, tác dụng dự phòng xuất hiện các đợt mới, có khả năng chống huyết khối.

Theo dõi mắt đều đặn: thị lực, nhìn màu sắc, điện võng mạc đồ.

Các tác dụng phụ khác hiếm: mất bạch cầu hạt, bệnh thần kinh cơ hoặc bloc nhĩ thất khi điều trị kéo dài.

+ Với điều trị như trên, các triệu chứng khớp vẫn tồn tại, có thể hỗ trợ thêm prednisone < 0,3 mg/kg/ ngày.

2. Thể nặng

Tổn thương các nội tạng.

2.1. Liệu pháp corticoide

- Trong những đợt nặng: thường bắt đầu dưới dạng bolus.

+ Methylprednisolone 1g chuyển TM trong 90 phút (sau khi kiểm tra kali máu và ECG) trong 3 ngày liên tiếp. Sau đó dùng đường uống.

+ Prednisone: 1mg/kg/ngày trong thể tổn thương nhiều tạng (bệnh thận tăng sinh, tổn thương thần kinh lan tỏa, giảm tiểu cầu hoặc tan máu nặng) và 0,5mg/kg/ngày trong những thể nhẹ hơn. Ban đầu liệu corticoide chia thành 2 - 3 lần trong ngày. Về sau chỉ dùng 1 lần vào buổi sáng. Khi bệnh đã được khống chế cho dùng 1 lần vào buổi sáng. Khi bệnh đã được khống chế cho dùng mỗi 2 ngày 1 lần với liều gấp đôi, thường được chỉ định cho trẻ em để bảo vệ sự tăng trưởng.

+ Liệu pháp Corticoide tấn công được chỉ định trong 4 tuần.

Sau đó giảm liều dần (giảm 10% liều /mỗi 10 - 15 ngày).

2.2. Hydroxychloroquine được dùng khi liều prednisone < 0,5mg/kg

+ Liệu pháp corticoide duy trì (0,15 - 0,25mg/kg/ngày) thường được chỉ định lâu dài, phụ thuộc vào độ trầm trọng ban đầu hoặc các tái phát trước đây.

2.3. Thuốc ức chế miễn dịch

Điều trị loại thuốc này là vấn đề còn tranh luận, dù lợi ích của chúng đã được thừa nhận trong các bệnh thận tăng sinh. Nó đáp ứng 2 mục đích: cải thiện bệnh trong những thể đề kháng corticoide, cho phép giảm lượng corticoide.

Nguy cơ tiềm tàng, nhất là nhiễm trùng và sinh u làm hạn chế chỉ định trong một số tổn thương tạng nặng. Hai loại thuốc thường dùng là:

- Cyclophosphamide: hiện nay ít dùng bằng đường uống vì có nhiều tác dụng phụ, mà thường dùng bằng đường tĩnh mạch gián đoạn với liều 0,5 - 0,8g/m² phụ thuộc chức năng thận và lượng bạch cầu.

- Azathioprine: 2 - 4mg/kg/ngày bằng đường uống.

Khác với cyclophosphamide là không đe dọa chức năng sinh dục và không chống chỉ định trong lúc có thai.

- Đa số tác giả điều trị thuốc ức chế miễn dịch phối hợp với liệu pháp corticoide trong các bệnh thận tăng sinh và các tổn thương thần kinh trung ương không thiếu máu, đặc biệt là trong trường hợp tái phát. Phác đồ thường dùng là: chuyển TM cyclophosphamide mỗi tháng trong 6 tháng, rồi mỗi 3 tháng trong 2 năm. Azathioprine thời gian dùng từ 12 - 24 tháng.

2.4. Các can thiệp miễn dịch khác

Chỉ chiếm một vị trí hạn chế trong điều trị Lupút

- Ciclosporine A: có tác dụng thuận lợi trong một số série hạn chế.
- Methotrexate: Kết quả không như trong điều trị viêm khớp dạng thấp, có lợi trong một số trường hợp tổn thương thận và viêm cơ.
- Lọc huyết tương: Kết quả đạt được trái ngược nhau trong viêm thận Lupút. Lợi ích không được chứng minh trong điều trị tấn công các bệnh thận nặng.
- Immunoglobuline tĩnh mạch hiện nay chỉ dùng trong một số trường hợp giảm tiểu cầu nặng.

2.5. Các điều trị mới đang trong thời gian thử nghiệm

- Kháng thể đơn dòng chống interleukine 10.
- Thử nghiệm Bromocriptine và ghép tế bào gốc trong trường hợp nặng và đề kháng với các điều trị khác.

VII. TIÊN LƯỢNG

- Tiên lượng bệnh Lupút ban đỏ hệ thống đã được cải thiện từ 20 năm nay, hiện nay tỷ lệ sống 10 năm vượt quá 90%.
- Một số yếu tố có ý nghĩa tiên lượng nặng là: nam giới, thuộc chủng tộc da đen, khởi bệnh lúc còn trẻ em, có tổn thương thận, thần kinh hoặc hội chứng kháng phospholipide phối hợp.
- Nguyên nhân tử vong có phần gia tăng do các nhiễm trùng cơ hội, xơ mỡ mạch vành tăng và các u tân sinh, cần nhận mạnh các nguy cơ do sử dụng kéo dài corticoide và ức chế miễn dịch.