

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP MẤT PROTEIN QUA RUỘT BỆNH NHI LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

Lương Thị Phương^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Kiên¹, Nguyễn Ngọc Huy^{1,2}, Nguyễn Thu Hương^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung Ương

Mất protein qua ruột (PLE) là biểu hiện ít gặp của lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Chúng tôi báo cáo trẻ nữ, 17 tuổi, vào viện vì phù toàn thân, cổ chướng, tràn dịch màng phổi 2 bên, không sốt, không có ban ở da, không đau khớp, xét nghiệm sinh hóa máu protein 43,4g/l, albumin 17,3g/l, cholesterol 12,12mmol/l, men gan, ure, creatinine bình thường. Protein/creatinine niệu tăng nhẹ, cao nhất là 175mg/mmol, đông máu cơ bản bình thường. Alpha 1 – antitrypsin (A1AT) trong phân tăng cao > 236mg/dl. Trẻ có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán SLE dựa trên tiêu chuẩn EULAR 2019: protein niệu (4 điểm), kháng thể kháng nhân dương tính, DsDNA 77,6 UI/ml (6 điểm), giảm C3, C4 (4 điểm). Kết quả sinh thiết thận là viêm thận lupus class II. Trẻ được chẩn đoán mất protein qua ruột trong bệnh viêm thận Lupus class II. Trẻ đáp ứng tốt với liệu pháp corticoid, trẻ hết phù, albumin máu bình thường, A1AT trong phân giảm. Đây là ca PLE ở trẻ SLE đầu tiên ở Việt Nam và cần nghĩ đến PLE khi trẻ phù, cổ chướng, giảm albumin máu không rõ nguyên nhân.

Từ khoá: Mất protein qua ruột, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), giảm albumin máu.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mất protein qua ruột (PLE) được đặc trưng bởi tình trạng phù toàn thân, giảm albumin máu nặng thứ phát do mất quá nhiều protein qua ruột. Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống, giảm albumin thường là biểu hiện của hội chứng thận hư, bệnh tiến triển nặng hoặc bệnh lý ở gan¹. Các biểu hiện ở đường tiêu hóa của mất protein qua ruột ít gặp hơn các tổn thương ở các cơ quan khác như viêm thận lupus và rất khó phân biệt về lâm sàng với hội chứng thận hư². Vì vậy, mất protein qua ruột rất dễ bị bỏ sót chẩn đoán bởi bác sĩ chuyên khoa nội, khớp, tiêu hóa và thận¹. Mất protein qua ruột là biểu hiện không thường gặp trong

Lupus nhưng trong một số trường hợp, nó có thể là dấu hiệu ban đầu của bệnh^{3,4}. Tỷ lệ mắc PLE khoảng 2 - 3%^{2,5}. Theo báo cáo của Mok và cộng sự 2006, thì tỷ lệ PLE trong cộng đồng SLE Trung Quốc là 3,2%⁶. Chúng tôi báo cáo trường hợp trẻ nữ có biểu hiện mất protein qua ruột là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của bệnh SLE có đáp ứng rất tốt với liệu pháp corticoid với mục đích tránh bỏ sót chẩn đoán hoặc chẩn đoán quá muộn.

II. CA LÂM SÀNG

Trẻ nữ, 17 tuổi, đến bệnh viện Nhi Trung ương vì phù. Bác sĩ khám thấy, trẻ phù toàn thân, mức độ trung bình tăng 7kg/ tuần, cổ chướng tự do, không có tuần hoàn bàng hệ, gan lách không sờ thấy, tràn dịch màng phổi (hội chứng 3 giảm đáy phổi 2 bên), phổi không có rale, tim nhịp đều 86 ck/ phút, không có tiếng thổi, mạch quay bắt rõ, huyết áp 105/69mmHg. Trẻ không

Tác giả liên hệ: Lương Thị Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: luongphuong2233@gmail.com

Ngày nhận: 21/08/2020

Ngày được chấp nhận: 02/10/2020

sốt, không có ban trên da, không có xuất huyết, không thiếu máu, không có tiền sử đau khớp, không rụng tóc, không loét miệng, đại tiện bình thường 1 lần/ ngày, phân khuôn. Trẻ có tiền sử trong vòng 3 tháng nay có 2 đợt phù, cổ chướng, xét nghiệm albumin máu giảm điều trị tại bệnh viện tỉnh với chẩn đoán giảm Albumin máu chưa rõ nguyên nhân, điều trị truyền albumin trong 3 - 4 ngày trẻ hết phù. Đợt này, trẻ xuất hiện phù trở lại, gia đình đưa trẻ đến bệnh viện khám xét nghiệm albumin máu giảm 13g/l, chuyển bệnh viện Nhi Trung ương điều trị.

Xét nghiệm lúc vào bệnh viện Nhi Trung ương của trẻ: công thức máu bạch cầu 7.9 G/l, bạch cầu trung tính 60,4%, bạch cầu lympho 30,9%, hemoglobin 118g/l, tiểu cầu 429 G/l. Sinh hóa máu: protein 43g/l, albumin máu 17,3 g/l, ure 5,8 mmol/l, creatinin 68,6 μ mol/l, cholesterol 12 mmol/l, calci toàn phần 1,89 mmol/l, AST 18,2 U/L, ALT 6,5 U/L, C3 0,35g/l, C4 0,09g/l. Xét nghiệm nước tiểu: không có hồng cầu niệu, protein/ creatin niệu mẫu đầu tiên 16mg/mmol. Vì lâm sàng trẻ phù, protein máu, albumin máu giảm nhiều, cholesterol máu tăng, bổ thể giảm, nhưng xét nghiệm nước tiểu, protein niệu âm tính nên chúng tôi quyết định làm lại mẫu xét nghiệm nước tiểu thì tỷ lệ protein/ creatinine niệu có tăng nhẹ 30mg/mmol nhưng vẫn dưới ngưỡng thận hư. Trẻ được xét nghiệm để loại trừ giảm albumin máu do gan thì xét nghiệm men gan, đông máu cơ bản trong giới hạn bình thường, tỷ lệ prothrombin 140%. Xét nghiệm alpha1-antitrypsin trong phân tăng cao > 236mg/dl. Vì trẻ có biểu hiện mất protein qua ruột nên chúng tôi tiến hành nội soi dạ dày, tá tràng và đại tràng. Kết quả nội soi dạ dày tá tràng bình thường, nội soi đại tràng có sinh thiết đoạn cuối hồi tràng và đoạn đầu hồng tràng cho kết quả là tình trạng viêm mạn tính ở ruột, không phù hợp với những nguyên nhân gây mất protein qua ruột hay gặp khác là giãn

bạch mạch hay bệnh lý ruột viêm. Trẻ được chuẩn đoán PLE và được điều trị bằng truyền albumin 1 g/kg/ ngày và lợi tiểu. Chúng tôi nhận thấy trường hợp này là trẻ nữ có tổn thương đường tiêu hóa, có bổ thể giảm, có tổn thương thận bằng chứng protein/ creatinine niệu tăng dần, cao nhất là 175mg/mmol (khi xét nghiệm protein, creatinine niệu lần thứ 4) nên cho trẻ xét nghiệm theo hướng lupus, kết quả kháng thể kháng nhân dương tính, DsDNA 77,6 UI/ml, anti-cardiolipin âm tính, anti-beta2 glucoprotein âm tính, anti-phospholipid IgG, IgM âm tính. Trẻ được chẩn đoán SLE có tổn thương thận dựa trên tiêu chuẩn EULAR 2019: protein niệu nhiều (4 điểm), bổ thể giảm cả C3 và C4 (4 điểm), kháng thể kháng chuỗi kép DNA dương tính (6 điểm). Với chẩn đoán này trẻ được sinh thiết thận với kết quả ủng hộ chẩn đoán viêm thận lupus class II (hình ảnh tăng sinh gian mạch). Tính thang điểm SLEDAI để đánh giá độ hoạt động của lupus⁷ thì SLEDAI của bệnh nhân là 8 điểm (4 điểm protein niệu, 2 điểm giảm C3, C4, 2 điểm tăng DsDNA). Như vậy bệnh nhân được chẩn đoán lupus hoạt động mức độ trung bình. Bệnh nhân được điều trị Methylprednisolon (MP) 1g/ngày trong 3 ngày, sau đó tiêm tĩnh mạch prednisolon (PD) 1mg/kg/ngày, kết hợp chế độ dinh dưỡng dùng sữa pregestimil, chế độ ăn tăng đạm, giảm mỡ và bổ sung vi chất: kẽm, calci, vitamin D. Sau 2 tuần điều trị, trẻ hết phù, hết tràn dịch màng phổi, albumin máu cải thiện 27,9g/l, xét nghiệm alpha1-antitrypsin trong phân giảm 141,5mg/dl

III. BÀN LUẬN

Mất protein qua ruột là tình trạng mất protein qua ống tiêu hóa. Các dấu hiệu lâm sàng hay gặp là đau bụng, tiêu chảy với mức độ khác nhau và phù. Albumin máu giảm và không có protein niệu¹. PLE có thể gặp trong các bệnh lý như viêm ruột, bệnh lao, u lympho, giãn mạch bạch huyết, bệnh Whipple, bệnh Celiac,

bệnh thoái hóa tinh bột và bệnh tự miễn.

PLE là một biểu hiện không thường gặp trong lupus ban đỏ hệ thống. Hiện nay chỉ có dưới 50 trường hợp được báo cáo trong y văn.⁸ Trong báo cáo 16 bệnh nhân Trung Quốc PLE liên quan đến SLE điều trị tại bệnh viện Tuen Mun and Princess Margaret ở Hồng Kông của Mok và cộng sự thì PLE có thể xảy ra ở bệnh nhân SLE ở mọi lứa tuổi, gặp ở nữ nhiều hơn nam. Trong đó ¾ trường hợp biểu hiện của PLE xuất hiện trước hoặc trong thời gian chẩn đoán SLE. Ở hầu hết các trường hợp các biểu hiện đặc trưng của SLE chỉ biểu hiện sau 1 thời gian bị PLE. Trong 15 bệnh nhân SLE tại Bệnh viện Đại học Y Liên minh Bắc Kinh, Trung Quốc, PLE là biểu hiện của SLE chiếm 53%, chỉ 40% bệnh nhân có biểu hiện về tiêu chảy và đau bụng. Đa số bệnh nhân có phù: cổ trướng (73%), tràn dịch màng phổi (60%) và tràn dịch màng tim (47%). Tất cả các bệnh nhân đều hạ albumin máu, và 80% giảm bổ thể, 67% rối loạn lipid máu và 40% hạ canxi máu.⁹ Bệnh nhân của chúng tôi cũng vào viện với biểu hiện phù, cổ trướng, tràn dịch màng phổi 2 bên, xét nghiệm có biểu hiện abumin máu giảm thấp, protein máu giảm thấp, cholesterol tăng cao nhưng protein niệu làm lại 3 lần có tăng nhẹ nhưng ở dưới ngưỡng thận hư nên trẻ không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thận hư. Chúng tôi cũng loại trừ trẻ mắc bệnh lý gan gây giảm albumin máu khi men gan, tỷ lệ prothrombin trẻ đều trong giới hạn bình thường. Chúng tôi tiến hành tìm bằng chứng mất protein qua ruột thì kết quả alpha1-antitrypsin trong phân trẻ tăng cao 236mg/dl. Nhưng kết quả nội soi đại tràng có sinh thiết đoạn cuối hồi tràng và đoạn đầu hồng tràng là tình trạng viêm mạn tính ở ruột, không phù hợp với những nguyên nhân gây mất protein qua ruột hay gặp khác là giãn bạch mạch hay bệnh lý ruột viêm. Đây là trẻ nữ, 17 tuổi có biểu hiện phù do giảm albumin máu do mất protein qua

ruột, có bằng chứng tổn thương thận là protein niệu tăng nhẹ dưới ngưỡng thận hư, C3, C4 giảm thấp (lần lượt là 0,35g/l và 0,09g/l), và đã có các báo trước về biểu hiện mất protein qua ruột là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của SLE nên chúng tôi làm xét nghiệm kháng thể kháng nhân cho kết quả dương tính và DsDNA tăng 77,6 UI/ml. Theo tiêu chuẩn của EULAR 2019 trẻ có protein niệu nhiều (4 điểm), bổ thể giảm cả C3 và C4 (4 điểm), kháng thể kháng chuỗi kép DNA dương tính (6 điểm) đủ tiêu chuẩn chẩn đoán SLE. Và chẩn đoán mất protein qua ruột dựa trên sự kết hợp của các dấu hiệu lâm sàng, chứng minh sự mất protein vào đường tiêu hóa bằng phương pháp xạ hình albumin huyết thanh có gắn 99mTc, độ thanh thải A1AT trong phân, đáp ứng với điều trị và loại trừ các nguyên nhân gây hạ albumin máu khác.⁴ Kỹ thuật xạ hình 99mTc thường được lựa chọn để chẩn đoán mất protein qua ruột vì không xâm nhập, độ nhạy cao hơn nồng độ A1AT trong phân. Tuy nhiên, hiện nay bệnh viện chúng tôi chưa thực hiện được phương pháp này nên chúng tôi dựa chủ yếu vào nồng độ A1AT trong phân ở trẻ tăng cao > 236mg/dl để chẩn đoán.

Cơ chế gây bệnh PLE liên quan đến SLE còn chưa rõ, một số cơ chế gây bệnh đã được đề xuất: tổn thương mạch máu qua trung gian bổ thể, viêm mạch máu không do hoại tử và tăng tính thấm của vi mạch máu qua trung gian như interferon gamma, interleukin 6, yếu tố hoại tử khối u và các cytokine khác⁵. Trẻ được chẩn đoán SLE có tổn thương thận với protein/creatin niệu 175mg/mmol nên chúng tôi tiến hành sinh thiết thận. Kết quả sinh thiết là tăng sinh gian mạch phù hợp với phân loại mô bệnh học viêm thận lupus giai đoạn II theo phân loại ISN/RPS.¹⁰ Hơn nữa, có nhiều báo cáo đã chứng minh mất protein qua ruột liên quan đến SLE có đáp ứng tốt với liệu pháp corticoid^{2,4,6} và tính điểm SLEDAI bệnh nhân là 8 điểm nên

chúng tôi đã điều trị 3 liều methylprednisolone 1000mg/1,73m² da trong 3 ngày, sau đó tiêm prednisolone 1mg/kg/ ngày kết hợp chế độ dinh dưỡng dùng sữa pregestimil, chế độ ăn tăng đạm, giảm mỡ và bổ sung vi chất: kẽm, calci, vitamin D cho trẻ. Sau 2 tuần điều trị, trẻ hết phù, hết tràn dịch màng phổi, albumin máu cải thiện lên 27,9g/l, xét nghiệm alpha1-antitrypsin trong phân giảm 141,5mg/dl. Trẻ được ra viện điều trị ngoại trú bằng prednisolone uống 1mg/kg/ ngày. Sau 1 tháng điều trị trẻ không phù, albumin máu 32,8g/l, C3 0,54 g/l, C4 0,12g/l, protein/creatinine niệu 22,89mg/mmol.

V. KẾT LUẬN

Mất protein qua ruột là một biểu hiện hiếm gặp của SLE, và có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh SLE. Cần nghĩ đến PLE liên quan đến SLE khi PLE xuất hiện ở trẻ khỏe mạnh không có triệu chứng ở đường tiêu hóa và có tổn thương cơ quan khác kèm theo, hay gặp nhất là tổn thương thận. Bệnh thường đáp ứng rất tốt với corticoid và các liệu pháp ức chế miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Al-Mogairen SM. Lupus protein-losing enteropathy (LUPLE): A systematic review. *Rheumatol Int.* 2011;31(8):995-1001. doi:10.1007/s00296-011-1827-9
2. Tian X-P, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: Insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol WJG.* 2010;16(24):2971-2977. doi:10.3748/wjg.v16.i24.2971
3. Fontana F, Timpone L, Aloy G, Orlando F, Alessio M. AB0995 Protein Losing Enteropathy (PLE) in a Child: The First Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus-Like

Syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):1231-1231. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.6441

4. Law S, Ma K, Li K. The clinical characteristics of lupus related protein-losing enteropathy in Hong Kong Chinese population: 10 years of experience from a regional hospital. *Lupus.* 2012;21(8):840-847. doi:10.1177/0961203312438113

5. Sansinanea P, Carrica SA, Marcos J, García MA. Protein-losing Enteropathy Associated With Refractory Systemic Lupus Erythematosus With a Good Response to Rituximab. *Reumatol Clínica Engl Ed.* 2016;12(1):47-49. doi:10.1016/j.reumae.2015.01.010

6. Mok CC, Ying KY, Mak A, To CH, Szeto ML. Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatology.* 2006;45(4):425-429. doi:10.1093/rheumatology/kei164

7. Bertias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *Syst Lupus Erythematosus.*:30.

8. Chen Z, Li M-T, Xu D, et al. Protein-Losing Enteropathy in Systemic Lupus Erythematosus: 12 Years Experience from a Chinese Academic Center. *PLoS ONE.* 2014;9(12). doi:10.1371/journal.pone.0114684

9. Zheng W, Tian X, Li L, et al. Protein-Losing Enteropathy in Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of the Clinical Features of Fifteen Patients. *JCR J Clin Rheumatol.* 2007;13(6):313-316. doi:10.1097/RHU.0b013e31815bf9c6

10. Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, et al. Pediatric lupus nephritis. *Braz J Nephrol.* 2019;41(2):252-265. doi:10.1590/2175-8239-jbn-2018-0097

SUMMARY

A CASE REPORT OF PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS CHILDREN

Protein - losing enteropathy is a rare presentation of systemic lupus erythematosus (SLE). We report a 17-year-old female who was admitted to the hospital for general anasarca, ascites and bilateral pleural effusion. She had no fever, skin rash, nor joint pain. Laboratory results shows serum protein, albumin and cholesterol at 43.4g / l, 17,3g / l, 12,12 mmol / l, respectively. Liver function, serum urea, creatinine was normal. Urine protein / creatinine slightly increased to 30,51mg / mmol. Coagulation was normal. Fecal alpha 1 – antitrypsin significantly increased to more than 236mg / dl. She was diagnosed for systemic lupus erythematosus (SLE) based on EULAR 2019 criteria: positive antinuclear antibodies, DsDNA 77.6UI/ml (6 points), low C3 and C4 (4 points). Kidney biopsy classified as a class II lupus nephritis. She was also diagnosed with protein-losing enteropathy in class II lupus nephritis. She responded well to corticoid therapy, no edema, normal serum albumin, and fecal alpha 1 –antitrypsin was decreased. This is the first case of protein - loss enteropathy in SLE children and should be considered as an etiology of unidentified edema, ascites, and hypoalbuminemia.

Keywords: Protein-losing enteropathy (PLE), systemic lupus erythematosus (SLE), hypoalbuminemia