

# TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI KHÁNG TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE, ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 175

Trần Thị Hải Anh<sup>1\*</sup>  
Phạm Công Tình<sup>1</sup>, Trần Quốc Việt<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối là tình trạng lâm sàng đặc trưng bởi thiếu máu huyết tán và ban xuất huyết giảm tiểu cầu. Cơ chế bệnh sinh liên quan tới sự thiếu hụt enzyme ADAMTS13 gây nên huyết khối vi mạch, kéo theo sự giảm số lượng tiểu cầu. Điều trị chính bao gồm thay huyết tương kết hợp với corticoid liều cao. Các trường hợp ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối kháng trị cần nâng bậc điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối có thể nguyên phát hoặc thứ phát sau nhiễm trùng và tương đối hiếm gặp trong sốt xuất huyết Dengue, song đều có những biểu hiện khá giống nhau. Việc truyền tiểu cầu trong điều trị sốt xuất huyết Dengue có thể làm trầm trọng thêm bệnh cảnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối. Chúng tôi nêu trường hợp lâm sàng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối kháng trị trên bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue, điều trị thành công tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Quân y 175 tới quý đồng nghiệp.

**Từ khóa:** Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, sốt xuất huyết Dengue.

## ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a clinical condition characterized by hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura. The pathophysiological mechanism involves a deficiency of the ADAMTS13 enzyme leading to microvascular thrombosis and a decrease in platelet count. The main treatment includes plasma exchange combined with high-dose corticosteroids. The cases of immune-mediated TTP may require escalated treatment with immunosuppressive drugs. TTP can be either primary or secondary after infections and is relatively rare among patients with Dengue hemorrhagic fever, but both conditions share similar clinical manifestations. Transfusion of platelets in the treatment of Dengue hemorrhagic fever can exacerbate the TTP. We presented a clinical case of refractory TTP in a patient with Dengue hemorrhagic fever who successfully treated in the Intensive Care Unit at the Military Hospital 175.

**Keywords:** Thrombotic thrombocytopenic purpura, Dengue hemorrhagic fever.

Chịu trách nhiệm nội dung: Trần Thị Hải Anh, Email: ferbmiu1@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/7/2023; mời phản biện khoa học: 7/2023; chấp nhận đăng: 24/8/2023.

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 175

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura - TTP) là tình trạng hiếm gặp, tỉ lệ mắc khoảng 3/1.000.000 người trưởng thành mỗi năm [8]. Tình trạng này có thể do bẩm sinh hoặc thứ phát sau nhiễm trùng, nhiễm virus và sử dụng một số thuốc. Cơ chế bệnh sinh của bệnh liên quan tới sự thiếu hụt enzyme ADAMTS13 gây nên huyết khối vi mạch, kéo theo sự giảm số lượng tiểu cầu. Chẩn đoán TTP dựa vào ngũ chứng kinh điển (sốt, giảm tiểu cầu, thiếu máu huyết tán, rối loạn thần kinh, rối loạn chức năng thận). Tuy nhiên, không

phải BN nào cũng có đầy đủ cả 5 triệu chứng trên. Có thể dựa vào điểm PLASMIC để đánh giá nguy cơ mắc TTP. Về cận lâm sàng, các xét nghiệm chẩn đoán TTP gồm: giảm tiểu cầu, hemoglobin < 8 g/dL, haptoglobin giảm; xét nghiệm soi máu ngoại vi trên lam kính phết tìm thấy các mảnh vỡ hồng cầu, tăng số lượng hồng cầu lưới và vầng mặt các tiểu cầu; xét nghiệm chức năng thận suy giảm, test Coomb trực tiếp âm tính và cần nhắc xét nghiệm mức độ hoạt động của ADAMTS13 và các chất ức chế [11].

Sốt xuất huyết Dengue (SXHD) là bệnh gặp phổ biến tại Việt Nam, thường gia tăng vào mùa mưa.

Bệnh biểu hiện ở các mức độ khác nhau và gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm, có thể dẫn tới tử vong nếu không được chẩn đoán và xử trí kịp thời. Theo Rossi F.C, có rất ít trường hợp TTP trong bệnh cảnh SXHD được ghi nhận và báo cáo [9]. TTP và SXHD đều gây giảm tiểu cầu mức độ nặng, nhưng phương pháp điều trị lại hoàn toàn khác nhau. Bệnh viện Quân y 175 đã điều trị thành công ca bệnh phức tạp hiếm gặp có chẩn đoán TTP trong bệnh cảnh SXHD với đặc điểm giảm tiểu cầu mạnh, rối loạn đông máu nặng kèm theo tan máu nội vi mạch.

Chúng tôi nêu ca lâm sàng TTP trong bệnh cảnh SXHD để quý đồng nghiệp cùng tham khảo.

## 2. GIỚI THIỆU TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

- Bệnh nhân nam, 21 tuổi, tại Đắk Lắk; tiền sử khỏe mạnh.

- Bệnh sử: trước nhập viện 2 ngày, bệnh nhân (BN) có biểu hiện sốt, mệt, điều trị truyền dịch, hạ sốt tại Trung tâm Y tế địa phương, nhưng không đỡ, tri giác giảm dần. BN được chuyển tuyến đến Bệnh viện Đa khoa khu vực điều trị với chẩn đoán SXHD, theo dõi thể não ngày thứ 4, tổn thương đa cơ quan. Tại đây, BN được điều trị kháng sinh, truyền dịch và truyền 1 khối tiểu cầu. Tuy nhiên, tình trạng bệnh đáp ứng kém, tri giác không cải thiện. BN được chuyển tuyến đến Bệnh viện Quân y 175 trong tình trạng tình trạng Glasgow 9 điểm; sốt cao liên tục; xuất huyết dưới da rải rác toàn thân và chảy máu mũi, suy hô hấp.

Tại đây, BN được chỉ định làm xét nghiệm cận lâm sàng, kết quả: test Dengue IgG(+)/IgM(+); tiểu cầu giảm mức độ nặng (15 G/L); tổn thương hủy hoại tế bào gan (AST/ALT: 1.010/386 U/L); MRI sọ não có hình ảnh viêm màng não; X quang có hình ảnh viêm phổi, tràn dịch màng phổi 2 bên mức độ vừa; siêu âm có hình ảnh tràn dịch đa màng (phổi, bụng, tinh hoàn).

- Chẩn đoán: SXHD thể não ngày thứ 9, biến chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, viêm phổi bệnh viện, tràn dịch đa màng. Chỉ định điều trị: thở máy xâm nhập, kháng sinh (meropenem, vancomycin), bù dịch, truyền tiểu cầu, bù albumin...

- Diễn biến lâm sàng và điều trị (tại ICU):

+ Ngày thứ 2: sau truyền 2 khối tiểu cầu, tình trạng giảm tiểu cầu vẫn tiếp tục, tổn thương thần kinh có xu hướng nặng hơn, xuất hiện co giật toàn thân, PLASMIC 6 điểm. Xét nghiệm lại: tiểu cầu: 24 G/L, hồng cầu lưới: 0,49 G/L, hemo-globin: 7,3 g/dL, hematocrit: 21,8%, bilirubin (toàn phần/trực tiếp): 7,4/19 umol/L, LDH: 2.727 U/L, creatinin: 83,1 mmol/L, eGFR: 109 ml/ph/1,73m<sup>2</sup>, mảnh vỡ hồng cầu (+), Coomb trực tiếp (+).

BN được hội chẩn viện (có chuyên khoa huyết học) và thống nhất chẩn đoán: theo dõi TTP/SXHD. Chỉ định điều trị: dừng truyền tiểu cầu, thay huyết tương (Therapeutic plasma exchange - TPE) bằng huyết tương tươi (liều lượng: 4000ml - 1,5 lần huyết tương BN), kết hợp methylprednisolon 1g/ngày x 3 ngày.

+ Ngày thứ 3: sau thay huyết tương tươi 2 lần và điều trị corticoid theo phác đồ, thấy số lượng tiểu cầu và tình trạng xuất huyết có cải thiện. Tuy nhiên, sau 5 lần TPE, tình trạng giảm tiểu cầu và xuất huyết tái diễn.

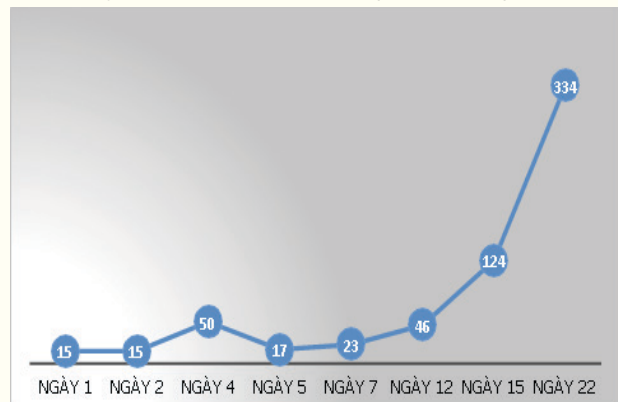
Tiếp tục hội chẩn chuyên gia: thống nhất nhận định TTP kháng trị; chỉ định sử dụng rituximab liều lượng 550mg/tuần. Sau khi bổ sung rituximab lần 1, tiểu cầu tăng về số lượng nhưng vẫn còn tình trạng xuất huyết phế nang nặng.

+ Ngày thứ 7, tình trạng nhiễm trùng bệnh viện tiến triển, viêm phổi, ARDS mức độ nặng do *Acinetobacter Baumannii* và *Klebsiella pneumoniae*, nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae* đa kháng KPC và OXA-48 (+), suy hô hấp do xuất huyết phế nang không đáp ứng với thở máy tối ưu. BN được can thiệp trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể phương thức tĩnh mạch - tĩnh mạch (VV-ECMO), kháng sinh (ceftazidime/avibactam + colistin + gentamycin), tiếp tục TPE và lọc máu liên tục, rituximab theo phác đồ, hỗ trợ miễn dịch bằng globulin 5 ml/kg/ngày x 3 ngày.

+ Ngày thứ 15: BN được rút ECMO, mở khí quản và cai thở máy.

+ Ngày thứ 20: BN được chuyển từ Khoa Hồi sức cấp cứu đến Khoa Vật lý trị liệu, tiếp tục điều trị phục hồi chức năng.

Diễn biến thay đổi số lượng tiểu cầu trong quá trình thay đổi phác đồ điều trị (hình dưới)



Biểu đồ thay đổi số lượng tiểu cầu trong quá trình điều trị.

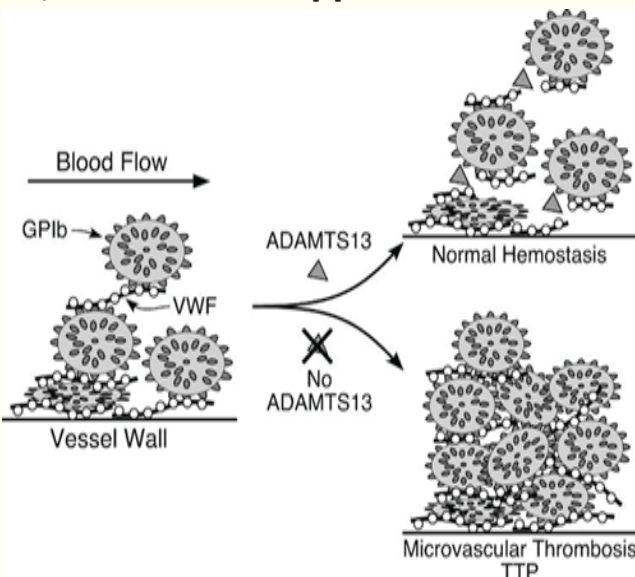
Ngày 4 số lượng tiểu cầu có cải thiện sau TPE 3 lần và corticoid liều cao, tuy nhiên, lại giảm nhanh sau 1 ngày; ngày 7 sử dụng rituximab và TPE lần 5 thấy số lượng tiểu cầu tăng dần; ngày 15 sau TPE

12 lần và rituximab lần 2; ngày 22 tiểu cầu ổn định ở giá trị bình thường sau ngưng TPE 1 tuần và corticoid giảm dần liều.

+ Ngày thứ 38: BN khỏi bệnh, xuất viện và không để lại di chứng.

### 3. BÀN LUẬN

TTP là tình trạng vi mạch huyết khối, đặc trưng bởi huyết khối giàu tiểu cầu vi mạch, thiếu máu huyết tán vi mạch có thể gây tổn thương các cơ quan. Cơ chế bệnh sinh của TTP là sự thiếu hụt enzyme phân cắt yếu tố Von Willebrand (vWF) - ADAMTS13 làm các phân tử vWF lớn bất thường, dẫn đến kết tập tiểu cầu hình thành huyết khối vi mạch và giảm tiểu cầu. Hoạt động của ADAMTS13 < 10% thường gặp ở các trường hợp TTP cấp tính; tuy nhiên, một số ít trường hợp TTP có hoạt động của ADAMTS13  $\geq$  10% [7]. Do đó, sự giảm hoạt của ADAMTS13 < 10% không phải là tiêu chí bắt buộc để chẩn đoán TTP [3].



**Cơ chế hoạt động của enzyme ADAMTS13**  
(nguồn: TTP: A moving target - Scientific figure on research gate).

BN trong báo cáo này được chẩn đoán là SXHD thể não với dịch tủy, lâm sàng phù hợp và IgG/IgM Dengue (+). Bệnh cảnh lâm sàng nổi bật với tổn thương thần kinh, giảm tiểu cầu nặng. Sau khi truyền 2 khối tiểu cầu, tình trạng giảm tiểu cầu càng trở lên trầm trọng hơn, xuất huyết phế nang và co giật từ ngày điều trị thứ 2. Đánh giá thang điểm PLASMIC đạt 6 điểm (nguy cơ cao mắc TTP), chúng tôi đã chẩn đoán TTP và tiến hành điều trị ngay bằng TPE và corticoid. Kết quả xét nghiệm ADAMTS13 sau đó là 44%, mức độ giảm không nhiều do BN đã được TPE lần 1 trước khi được gửi mẫu đi. Xét nghiệm này mới chỉ định lượng được

mức độ hoạt động của ADAMTS13 mà chưa định lượng được tự kháng thể kháng ADAMTS13. Xét nghiệm Coomb trực tiếp (+) yếu do bệnh nhân đã được truyền hồng cầu lắng trước đó.

Điều trị TTP ưu tiên hàng đầu là liệu pháp TPE kết hợp corticoid. TPE nên được bắt đầu sớm trong vòng 24 giờ đầu kể từ khi phát hiện, nếu chậm trễ sẽ làm giảm cơ hội đáp ứng. Thể tích huyết tương thay thế theo khuyến cáo của Ủy ban Anh quốc về tiêu chuẩn trong huyết học (The British committee for standards in haematology) bằng 1,5 lần thể tích huyết tương của BN sẽ làm giảm tỉ lệ tử vong. Trong trường hợp các cơ sở không thực hiện được kĩ thuật TPE, việc truyền huyết tương với liều 30 ml/kg/ngày nên được khởi động và chuyển tới nơi có khả năng TPE càng sớm càng tốt [11]. Corticoid sử dụng prednisolon uống 1 mg/kg/ngày hoặc methylprednisolone 1g/ngày truyền tĩnh mạch trong 3 ngày.

Trong điều trị TTP, một điều lưu ý là dù tiểu cầu giảm thấp và gây ra chảy máu, nhưng không khuyến cáo truyền tiểu cầu. Việc truyền tiểu cầu làm cho tình trạng lâm sàng của BN xấu đi ngay sau đó. Điều này có thể giải thích do khi truyền tiểu cầu vào, các yếu tố vWF khổng lồ không được phân cắt gây kết dính tiểu cầu ngay lập tức, dẫn đến huyết khối vi mạch [1]. Việc truyền tiểu cầu trong TTP cũng gây ra tỉ lệ huyết khối động mạch và tỉ lệ tử vong cao [4]. Trong khi đó, đối với SXHD, giảm tiểu cầu < 50 G/l và có chảy máu nặng là có chỉ định truyền tiểu cầu. Nghiên cứu của Benhamou và cộng sự cũng chỉ ra rằng, việc truyền tiểu cầu lặp đi lặp lại có liên quan đến sự suy giảm tình trạng lâm sàng và tỉ lệ tử vong cao [1]. Do đó, nếu không phát hiện được biến chứng TTP trong bệnh cảnh SXHD, việc điều trị sẽ rất nguy hiểm và dẫn tới tử vong nhanh chóng.

TTP kháng trị bao gồm các trường hợp sau [5]: không đáp ứng lâm sàng sau 5 lần TPE (không đáp ứng hoặc đáp ứng lâm sàng không đầy đủ); xuất hiện bất kì dấu hiệu lâm sàng hoặc dấu hiệu sinh học nào của TMA trong điều trị hoặc trong 30 ngày sau khi kết thúc điều trị (TPE hoặc Caplacizumab); tái phát TTP sau một thời gian thuyên giảm.

Không đáp ứng hoặc đáp ứng lâm sàng không đầy đủ được định nghĩa là không đạt được tỉ lệ tiểu cầu > 150 G/l và tỉ lệ LDH < 1,5 lần và/hoặc xuất hiện các dấu hiệu tổn thương mới hoặc tiến triển của các cơ quan thiếu máu cục bộ sau 5 lần TPE [5]. Rituximab - một kháng thể đơn dòng kháng CD20 - được khuyến cáo sử dụng trong trường hợp TTP kháng trị hoặc tái phát [5], [6]. Rituximab có thể rút ngắn thời gian cải thiện lâm sàng, thời gian nằm viện, giảm nguy cơ tái phát TTP trong năm sau khi sử dụng thuốc. Sử dụng rituximab sớm trong 3 ngày đầu sau khi chẩn đoán

được coi là phương pháp đầu tay trong điều trị TTP [2], [6], [12]. Rituximab được điều trị sớm ngay sau TPE với liều truyền tĩnh mạch 375 mg/m<sup>2</sup> da/tuần trong 4 tuần liên tiếp [6]. Với TTP kháng trị, ngoài rituximab thì caplacizumab cũng là một lựa chọn mới để điều trị [10].

Về điều trị trên BN này, khi được chẩn đoán TTP, chúng tôi đã dùng truyền tiểu cầu, nhanh chóng TPE bằng huyết tương tươi và sử dụng methyl-prednisolon 1 g/ngày x 3 ngày. Ban đầu, BN có đáp ứng với biện pháp điều trị trên; tiểu cầu tăng từ 15 G/L lên 51 G/L. Tuy nhiên, sau 5 lần TPE, tiểu cầu BN lại giảm nhanh chóng từ 51 G/L xuống còn 23 G/L, dẫn đến tình trạng chảy máu nhiều vị trí trầm trọng hơn, kéo theo rối loạn đông máu nặng hơn. Tình trạng xuất huyết phế nang khó cầm và nhiễm khuẩn bệnh viện tiến triển, viêm phổi do nhiều tác nhân đa kháng, hậu quả là gây ra ARDS mức độ nặng, không đáp ứng với thở máy, chúng tôi phải hỗ trợ VV- ECMO và đặt ra chẩn đoán TTP kháng trị, có chỉ định phối hợp thêm rituximab với liều tiêu chuẩn 375 mg/m<sup>2</sup> da/tuần, dùng ngay sau TPE để tránh thải trừ thuốc. Đến ngày thứ 14, tình trạng BN cải thiện rõ rệt, tiểu cầu tăng lên 116 G/L, các vị trí chảy máu tạm cầm, tri giác tỉnh hơn, không xuất hiện co giật sau khi giảm an thần để tiến hành rút ECMO và cai thở máy. Tổng cộng, BN đã được TPE 12 lần, tổng thể tích huyết tương thay thế là 34.200 ml.

#### 4. KẾT LUẬN

TTP là một biến chứng hiếm gặp trong bệnh cảnh SXHD, tuy nhiên, điều trị lại rất khác nhau. Điều trị TTP kinh điển bao gồm TPE phối hợp corticoid, chống chỉ định với truyền chế phẩm tiểu cầu; nếu có dấu hiệu của TTP kháng trị, cần phối hợp điều trị kháng thể đơn dòng. Những BN mắc TTP cần được theo dõi và điều trị tại các cơ sở hồi sức chuyên sâu để có những biện pháp xử lý kịp thời khi bệnh có các biến chứng nặng xảy ra.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benhamou Y, Baudel J.L, Wynckel A, et al (2015), "Are platelet transfusions harmful in acquired TTP at the acute phase? experience of the French thrombotic microangiopathies reference center", *Am J Hematol*, pp. 90 (6): E127-E129. doi:10.1002/ajh.23997.
2. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al (2021), "A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP", *Blood*, pp. 137 (6): 733-742. doi:10.1182/blood.2020008021.
3. George J.N, Chen Q, Deford C.C, Al-Nouri Z (2012), "En patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with TTP and severe ADAMTS13 deficiency", *J Clin Apheresis*, pp. 27 (6): 302-311. doi:10.1002/jca.21248.
4. Goel R, Ness P.M, Takemoto C.M, Krishnamurti L, King K.E, Tobian A.A.R (2015), "Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality", *Blood Adv*, pp. 125(9): 1470-1476. doi:10.1182/blood-2014-10-605493.
5. Lemiale V, Valade S, Mariotte E (2021), "Unresponsive Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Challenges and Solutions", *The Clin Risk Manag*, pp. 17:577-587. doi:10.2147/TCRM.S205632.
6. Lim W, Vesely SK, George J.N (2015), "The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura", *Blood Adv*, pp. 125 (10): 1526-1531. doi:10.1182/blood-2014-10-559211.
7. Page E.E, Kremer Hovinga J.A, Terrell D.R, Vesely S.K, George J.N (2017), "TTP: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015", *Blood Adv*, 1(10): pp. 590-600, doi:10.1182/bloodadvances.2017005124.
8. Reese J.A, Muthurajah D.S, Kremer Hovinga J.A, Vesely S.K, Terrell D.R, George J.N (2013), "Children and adults with TTP associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features", *Pediatr Blood Cancer*, 60 (10): pp. 1676-1682. doi:10.1002/pbc.24612.
9. Rossi F.C, Angerami R.N, de Paula E.V, et al (2010), "A novel association of acquired ADAMTS13 inhibitor and acute dengue virus infection", *Transfusion (Paris)*, pp. 50(1): 208-212. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02391.x
10. Scully M, Cataland S.R, Peyvandi F, et al (2019), "Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura", *N Engl J Med*, pp. 380 (4): 335-346. doi:10.1056/NEJMoa1806311.
11. Scully M, Hunt B.J, Benjamin S, et al (2012), "Guidelines on the diagnosis and management of TTP and other thrombotic microangiopathies", *Br J Haematol*, pp. 158 (3): 323-335. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09167.
12. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al (2020), "ISTH guidelines for treatment of TTP", *J Thromb Haemost JTH*, pp. 18 (10): 2496-2502. doi:10.1111/jth.15010. □