

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH LUPUS KHỞI PHÁT TẠI KHOA MIỄN DỊCH- DỊ ỨNG - KHỚP, BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Phương Thảo<sup>1</sup>, Lê Quỳnh Chi<sup>1</sup>, Lê Thị Minh Hương<sup>1</sup>

## TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

*Lupus ban đỏ hệ thống là bệnh tự miễn tiến triển nhiều giai đoạn, tổn thương đa cơ quan, đặc trưng bởi quá trình viêm mạch và mô liên kết lan toả với sự xuất hiện của kháng thể kháng nhân, đặc biệt là kháng thể kháng chuỗi kép DNA. Bệnh có nhiều mức độ biểu hiện bệnh khác nhau, có thể đe dọa tính mạng.*

**Mục đích nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mức độ hoạt động bệnh của lupus ban đỏ hệ thống khởi phát ở trẻ em.

**Phương pháp:** Hồi cứu mô tả loạt ca bệnh lupus ban đỏ hệ thống tại khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/2016 đến 12/2017.

**Kết quả:** 30 bệnh nhân được chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống. Tỷ lệ nữ/nam là 4/1, trên 90% trẻ trên 5 tuổi, tuổi khởi phát trung bình là 9,27 ± 4,21. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu tại khớp, da. Cận lâm sàng: thiếu máu, tan máu, giảm nồng độ C3-C4 và xuất hiện các kháng thể tự miễn ANA, anti-DsDNA. 63,3% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nặng (SLEDAI >10)

**Kết luận:** Lupus ban đỏ hệ thống khởi phát ở trẻ em thường gặp trẻ nữ trên 5 tuổi, với biểu hiện lâm sàng thường gặp ở khớp, da mức độ hoạt động bệnh nặng; Các biểu hiện cận lâm sàng rối loạn miễn dịch.

**Từ khóa:** Trẻ em, Lupus

## Abstract

### MANIFESTATIONS OF PEDIATRIC-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN ALLERGY-IMMUNOLOGY-RHEUMATOLOGY DEPARTMENT

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an episodic multisystem autoimmune disease characterized by widespread inflammation of blood vessels and connective tissues and the presence of antinuclear antibodies especially anti-dsDNA. The clinical course can range from mild to severe and potentially life threatening.

<sup>1</sup> Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thảo. Email: npt171@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/10/2018; Ngày phản biện khoa học: 01/11/2018; Ngày duyệt bài: 03/12/2018

**Aim:** Study the clinical, laboratory features and disease activity of onset SLE among children.

**Methods:** Retrospective study, describes a series of childhood-onset SLE cases in Immunology- Allergy- Rheumatology Department, VietNam National Children's Hospital from 1/2016 to 12/2017.

**Results:** In this study there were 30 cases over the last 2 years. The mean onset age was 9,27 years (90% patients >5 years old). Female/male ratio is 4:1. Clinical features are arthritis, skin rash... Laboratory manifestations include anemia, low C3-C4, ANA and anti-DsDNA positive. 63,3% patients have SLEDAI >10.

**Conclusions:** Childhood-onset SLE is more common in older children, female, with variety of clinical manifestations such as: arthritis, skin rash; severe disease activity and immunologic disorders.

**Keywords:** Children, Lupus

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Lupus ban đỏ hệ thống là bệnh tự miễn, tiến triển qua nhiều giai đoạn, tổn thương đa cơ quan, đặc trưng bởi quá trình viêm mạch và mô liên kết lan toả, có mặt của các tự kháng thể, đặc biệt là kháng thể kháng chuỗi kép anti- DsDNA. Biểu hiện lâm sàng của bệnh rất đa dạng, từ nhẹ đến nặng, nếu không được điều trị, bệnh tiến triển nặng dần, tỷ lệ tử vong cao [1]

Lupus ban đỏ hệ thống là bệnh tự miễn phổ biến thứ hai ở trẻ em sau viêm khớp tự phát thiếu niên. Tỷ lệ mắc 10-20/10.000 trẻ tùy thuộc chủng tộc, tại các nước Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam, cao hơn các khu vực khác [1-4, 6-8]

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mức độ hoạt động bệnh của lupus ban đỏ hệ thống khởi phát ở trẻ em tại khoa Miễn dịch- Dị ứng- Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân dưới 16 tuổi lần đầu được chẩn đoán Lupus ban đỏ hệ thống theo tiêu chuẩn ACR 1982 tại khoa Miễn dịch- Dị ứng- Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh mô liên kết không rõ chẩn đoán (< 4/11 tiêu chuẩn ACR), lupus da, lupus sơ sinh, lupus do thuốc, bệnh tự miễn kết hợp mô liên kết.

### 2. Phương pháp nghiên cứu:

- Nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt ca bệnh

- Cỡ mẫu: thuận tiện

- Thời gian nghiên cứu: 1/2016 - 12/2017

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Miễn dịch- Dị ứng- Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương.

**3. Xử lý số liệu:** Bằng phương pháp thống kê y học

## III. KẾT QUẢ

Có tổng số 30 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

**Đặc điểm dịch tễ:** Tỷ lệ nữ/nam là 4/1, tuổi trung bình là  $10,28 \pm 3,46$ , trong đó 90% bệnh nhân trên 5 tuổi. Tuổi khởi phát bệnh trung bình là  $9,27 \pm 4,21$  (năm), thời gian mắc bệnh trung bình là  $83,6 \pm 21,6$  (ngày), tiền sử gia đình có người mắc bệnh tự miễn là 6,6%.

**Đặc điểm lâm sàng:** Triệu chứng khởi bệnh gặp nhiều nhất là sốt kéo dài (46,7%), sưng - đau khớp (40%) và phát ban da (30%), ngoài ra, các triệu chứng ít gặp như vàng da, xuất huyết dưới da, khó thở, co giật, loét miệng, gầy sút cân... Tỷ lệ chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống trước khi nhập khoa là 60%,

các chẩn đoán khác có thể gặp là xuất huyết giảm tiểu cầu (13,3%), viêm khớp (10%) và một số bệnh khác. Triệu chứng thực thể thường gặp nhất ở các bệnh nhân lupus ban đỏ khởi phát là tổn thương khớp (50%), ban cánh bướm (43,3%), rụng tóc (26,6%), thiếu máu (23,3%), loét miệng (20%)... Trong lupus có tổn thương khớp, khớp thường gặp nhất là các khớp nhỏ - nhỏ như khớp bàn - ngón tay (53,3%), khớp cổ tay (40%), các khớp lớn thường ít gặp hơn, khớp gối (26,6%), khớp cổ chân (23,3%),

**Đặc điểm cận lâm sàng:**

**Bảng 1. Đặc điểm công thức máu ngoại vi**

Đặc điểm	Kết quả
Hb trung bình ( $\bar{x} \pm SD$ ) (g/dl)	$10,7 \pm 2,23$
Hb <10 g/dl	10 (33,3%)
Thiếu máu Coomb test (+)	7 (23,3%)
BC trung bình ( $\bar{x} \pm SD$ ) (G/l)	$6,1 \pm 2,82$
BC < 4 G/l	4 (13,3%)
Lympho < 1,5 G/l	9 (30%)
Tiểu cầu trung bình ( $\bar{x} \pm SD$ ) (G/l)	$244,7 \pm 159,9$
TC < 100 G/l	6 (20%)

**Nhận xét:** Kết quả công thức máu cho thấy 1/3 bệnh nhân có thiếu máu và giảm bạch cầu lympho, ¼ bệnh nhân có tan máu và 1/5 số bệnh nhân Lupus giảm tiểu cầu.

Về kết quả sinh hóa: 50% bệnh nhân Lupus có biểu hiện tổn thương gan, 6,6% bệnh nhân có tổn thương tụy.

Kết quả xét nghiệm miễn dịch:

**Bảng 2. Đặc điểm rối loạn miễn dịch**

Các xét nghiệm miễn dịch	Kết quả
C3 trung bình ( $\bar{x} \pm SD$ )	$0,89 \pm 0,36$
C3 giảm (N, %)	18 (60%)

Các xét nghiệm miễn dịch	Kết quả
C4 trung bình( $\chi \pm SD$ )	0,023 $\pm$ 0,01
C4 giảm (N, %)	23 (76,7%)
IgG trung bình( $\chi \pm SD$ )	20,65 $\pm$ 8,93
ANA (+) (N, %)	19 (63,3%)
Anti-DsDNA (+) (N, %)	22 (73,3%)
Anti cardiolipin (+) (N, %)	10 (33,3%)
Anti Beta 2 glycoprotein (+) (N, %)	7 (23,3)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân giảm C3, C4 chiếm khá cao 60-76,7%, kháng thể kháng nhân ANA dương tính 63,3% và anti-DsDNA dương tính 73,3%, 1/3 bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid dương tính.

**Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lupus ban đỏ hệ thống**

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	KT kháng phospholipid (+) n(%)	KT kháng phospholipid (-)	
n (%)	Tổng n(%)	Tần số	Tỷ lệ (%)
Raynaud	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)
Thiếu máu tan máu	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100%)
Rối loạn đông máu (giảm PT, Fib, APTT kéo dài)	4 (100%)	0	4 (100%)
SLEDAI trung bình ( $\chi \pm SD$ )	13,5 $\pm$ 5,16	12,7 $\pm$ 6,6	12,9 $\pm$ 6,08
Tổng số n (%)	10 (33,3%)	20 (66,7%)	30 (100%)
Tổng số n (%)	10 (33,3%)	20 (66,7%)	30 (100%)

Nhận xét : Trong số bệnh nhân nghiên cứu có 10 bệnh nhân hội chứng kháng phospholipid trong đó 4 bệnh nhân có hội chứng Raynaud, 4 bệnh nhân rối loạn đông máu, 4 bệnh nhân có thiếu máu tan máu. SLEDAI trung bình của nhóm này là 13,5  $\pm$  5,16 cao hơn nhóm KT kháng phospholipid (-)

Mức độ hoạt động bệnh: 90% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh ở mức trung bình - nặng, trong đó 23,3% bệnh nhân có SLEDAI 6-10; và 63,3% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nặng SLEDAI >10. SLEDAI trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 12,9 6,08.

#### IV. BÀN LUẬN

So sánh kết quả nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng trong nghiên cứu này với một số nghiên cứu tại các nước Đông Nam Á và Châu Á.

**Bảng 4. Tổng hợp các nghiên cứu lupus ban đỏ khởi phát ở trẻ em khu vực Đông Nam Á, Châu Á**

Đặc điểm	Nghiên cứu này	JHT Tan (Singapore) [6]	Gulay và Dans (Philippine) [8]	Dung NT (VN) [7]	Supavekin (Thái Lan) [10]	Wang (Đài Loan) [9]
Số lượng (N)	30	64	78	45	101	153
Nữ/nam	4/1	5/1	10/1	4/1	6/1	6/1
Tuổi khởi phát (năm; $\bar{x} \pm SD$ )	9,27 $\pm$ 4,2	11,5 $\pm$ 2,7	--	9,7 $\pm$ 2,8	13,1 $\pm$ 5,9	--
Tuổi hiện tại (năm; $\bar{x} \pm SD$ )	10,28 $\pm$ 3,4	11,9 $\pm$ 2,6	14,0 $\pm$ 2,7	12,8 $\pm$ 2,5	--	13,5 $\pm$ 5,5
Thiếu máu tan máu (%)	23,3	28,1	10,2	--	52,5	44,4
Giảm bạch cầu (%)	30	67,2	32,0	--	20,8	34,6
Giảm tiểu cầu (%)	20	32,8	25,6	--	13,9	19,6
ANA (+) (%)	63,3	98,4	98,5	67,0	96,0	98,0
Anti-DsDNA (+)	73,3	95,3	85,7	95,0	70,2	89,5

Do thời gian nghiên cứu chưa dài và quy mô tại khoa nên số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn khá khiêm tốn so với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên kết quả về tỷ lệ nữ/nam (4/1) và tuổi khởi phát (9,27 4,21 năm) tương đương với các tác giả khác tại Việt Nam [7], và thấp hơn so với các nghiên cứu tại các nước Đông Nam Á khác và một số nước Châu Á như Đài Loan, Ấn Độ [1,6, 8,9,10]. Có thể giải thích tuổi khởi phát của bệnh nhân trong nghiên cứu này thấp hơn các nghiên cứu khác vì gần đây những tiến bộ trong xét nghiệm sinh hoá, miễn dịch học đã giúp chẩn đoán bệnh sớm hơn nên mặc dù

tuổi khởi phát bệnh ngang nhau nhưng tuổi chẩn đoán bệnh lại thấp hơn [7]

Biểu hiện lâm sàng của lupus ban đỏ hệ thống khởi phát ở trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi khá phong phú. Các biểu hiện toàn thân như sốt, sút cân ít gặp hơn so với nghiên cứu của Andy tại Ấn Độ [1]. Triệu chứng tại khớp khá phổ biến (50%) tương đương với các nghiên cứu tại Singapore (56,3%) và Đài Loan (57,5%), cao hơn nghiên cứu tại Philippine (39,7%), Thái Lan (31,7%) [6,8-10]

Tỷ lệ thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu giữa các nghiên cứu là rất khác nhau, điều này cho thấy sự đa dạng về biểu

hiện lâm sàng, cận lâm sàng của lupus ban đỏ hệ thống trong các nhóm nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi có 23,3% bệnh nhân có thiếu máu tan máu, 13,3% giảm bạch cầu và 20% giảm tiểu cầu. Tác giả JHT Tan tại Singapore cho kết quả bệnh nhân có tỷ lệ thiếu máu tan máu tương tự (28,1%) nhưng tỷ lệ giảm bạch cầu cao hơn rõ rệt (67,2%), tỷ lệ giảm tiểu cầu cao hơn (32,8%). Tại Philippines nghiên cứu của Gulay và Dans lại có tỷ lệ thiếu máu tan máu thấp (10,2%) trong khi tỷ lệ giảm bạch cầu cao hơn và giảm tiểu cầu tương tự nghiên cứu của chúng tôi (32% và 25,6%). Supavekin tại Thái Lan có tỷ lệ thiếu máu tan máu (52,5%). Nghiên cứu của tác giả Wang và cộng sự tại Đài Loan cho kết quả không có nhiều sự khác biệt so với các nghiên cứu tại Đông Nam Á [6,8-10]

Tỷ lệ rối loạn miễn dịch ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống của chúng tôi là 63,3% bệnh nhân có kháng thể kháng nhân ANA và 73,3% có kháng thể kháng chuỗi kép DNA. Kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu JHT Tan (98,4% và 95,3%); Gulay và Dans (98,5% và 85,7%); Dung NT (67% và 95%); Supavekin (96% và 70,2%); Wang (98% và 85,9%). Nguyên nhân sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu nhỏ và độ nhạy, độ đặc hiệu của các xét nghiệm này ở mỗi trung tâm khác nhau là khác nhau [6-10]

Trong số 30 bệnh nhân lupus của chúng tôi, có 33,3% bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid, cao hơn nghiên cứu của JHT Tan tại Singapore (23,4%), cùng có các biểu

hiện lâm sàng phong phú như hội chứng Raynaud, thiếu máu tan máu, rối loạn đông máu...[6]. Nhóm bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid cũng có điểm SLEDAI cao hơn so với nhóm không có hội chứng kháng phospholipid, điều này có thể giải thích bởi nhóm hội chứng kháng phospholipid ngoài các triệu chứng rối loạn huyết học còn kèm thêm những triệu chứng tổn thương cơ quan khác, tuy nhiên do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu này không đủ lớn nên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SLEDAI cho thấy, SLEDAI trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 12,9 6,08, thấp hơn so với nghiên cứu của Dung NT (23,8 11,6) và JHT Tan (16,7 7,6). Điều này được lý giải là do nghiên cứu của chúng tôi không bao gồm các bệnh nhân viêm thận lupus, trong khi hai nghiên cứu trên có tỷ lệ bệnh nhân viêm thận lupus cao (82% và 40,6%) [6-7]

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 trẻ được chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống khởi phát cho thấy trên 90% bệnh nhân trên 5 tuổi, nữ chiếm đa số. Triệu chứng khởi đầu chủ yếu là sốt, đau khớp, phát ban. Cận lâm sàng của đa phần bệnh nhân có giảm C3, C4, có các kháng thể dương tính khá cao (ANA - 63,3%, anti-DsDNA - 73,3%, kháng thể kháng phospholipid -33,3%). Mức độ hoạt động bệnh của hầu hết bệnh nhân ở mức trung bình và nặng, đặc biệt SLEDAI >10 chiếm 63,3%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Andy SK, et al. Clinical profile of systemic lupus erythematosus among children less than 12 years. *Int J Contemp Pediatr*. 2018 Mar;5(2):343-349
2. Amita Aggarwal, Puja Srivastava. Childhood onset systemic lupus erythematosus: How is it different from adult SLE? *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014.
3. Huang JL, et al. Pediatric Lupus in Asia. *Lupus*. 2010 Oct; 19(12): 1414-1418
4. Shakeel Ahmed, et al. Childhood-Onset Systemic lupus erythematosus: A cohort study. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2018; Vol 28(5):365-369
5. Rood MJ, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical presentation and prognosis in 31 patients. *Scand J Rheumatol*. 1999; 28(4):222-226
6. JHT Tan, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Singapore: clinical phenotypes, disease activity, damage, and autoantibody profiles. *Lupus*. 2015; 0: 1-8
7. Dung NT, Loan HT, Nielsen S, Zak M, Petersen FK. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012; 10:38
8. Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:7
9. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36:203-208
10. Supavekin S, Chatchomchuan W, Pattaragarn A, Suntornpoch V, Sumboonnanonda A. Pediatric systemic lupus erythematosus in Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thailand* 2005; 88(Suppl 8): S115-S123