

LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

BIỂU HIỆN BẰNG MẤT PROTEIN QUA RUỘT:

BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM VÀ THÁCH THỨC TRONG CHẨN ĐOÁN

Vũ Hải Yến¹, Cao Việt Tùng¹, Đặng Thúy Hà¹, Đỗ Thị Minh Phương^{1,2}
 Nguyễn Thị Vân Anh¹, Nguyễn Thị Ngọc Hồng¹, Nguyễn Lợi¹
 Lê Đình Công¹, Hoàng Ngọc Thạch¹ và Nguyễn Thị Việt Hà^{1,2,✉}

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Hội chứng mất protein qua ruột (PLE) là biểu hiện tiêu hoá hiếm gặp của bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Chúng tôi trình bày trường hợp bệnh nhân nữ 12 tuổi vào viện vì phù toàn thân, tràn dịch màng phổi và cổ chướng do giảm albumin máu nặng dai dẳng. Nồng độ alpha 1 antitrypsin phân tăng cao ($> 236,25$ mg/dL, bình thường $< 26,8$ mg/dL) thể hiện tình trạng mất protein qua ruột. Bệnh nhân có rụng tóc, tăng tốc độ máu lắng (> 96 mm/giờ), tăng hoạt hoá các chất đông máu, và tăng lipid máu không đáp ứng với thuốc Rosuvastatin. Xét nghiệm cho thấy C3, C4 giảm, ANA miễn dịch huỳnh quang dương tính (1/100, Speckled 2+); anti-dsDNA bằng phương pháp ELISA dương tính (28,2 U/ml, bình thường < 25 U/ml), kháng thể kháng Sm, SS-A, SS-B, beta2-Glycoprotein, cardiolipin và kháng đông lupus âm tính. Hình ảnh nhuộm hoá mô miễn dịch mảnh sinh thiết ruột non và đại trực tràng có lắng đọng mức độ nhẹ với các IgM, IgG, C3c, C1q tại nội mô mao mạch và mạch máu nhỏ trong mô đệm. Bệnh nhân được điều trị bằng IVIg liều 1g/kg/ngày và Methylprednisolone 30 mg/kg/ngày trong 3 ngày kết hợp với thuốc Mycophenolate mofetil. Sau điều trị, bệnh nhân hết phù, albumin máu dần phục hồi và tình trạng tăng đông cải thiện. Trường hợp này cho thấy PLE có thể là biểu hiện khởi phát của SLE ở trẻ em và đáp ứng thuận lợi với điều trị ức chế miễn dịch kịp thời.

Từ khóa: Hội chứng mất protein qua ruột (PLE), Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), Mất protein qua ruột lupus (LUPLE), trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus - SLE) là một bệnh tự miễn với biểu hiện lâm sàng đa dạng thường gặp nhất là các tổn thương da, thận, hệ thần kinh trung ương cùng với các bất thường huyết học. Đường tiêu hoá cũng là một trong những cơ quan bị ảnh hưởng nhiều (chiếm khoảng 40-60%) nhưng phần lớn ở mức độ nhẹ với các biểu hiện như loét miệng, nuốt khó, đau bụng do viêm phúc

mạc tiên phát, viêm mạch ruột, viêm tụy...¹ Hội chứng mất protein qua ruột (Protein-losing enteropathy - PLE) là một tình trạng đặc trưng bởi phù và tràn dịch đa màng vì giảm albumin máu nghiêm trọng do mất protein huyết tương qua đường tiêu hoá, PLE là biểu hiện lâm sàng được công nhận của SLE, tình trạng này được gọi là mất protein qua ruột liên quan đến lupus (lupus-associated protein-losing enteropathy - LUPLE). Tuy nhiên, đây là một biểu hiện hiếm gặp và càng hiếm hơn khi xuất hiện như triệu chứng khởi phát, có thể vài năm trước khi chẩn đoán SLE. Tình trạng này gặp chủ yếu là nữ.² Gornisiewics và cộng sự đã kết luận rằng PLE thường xảy ra ở những bệnh nhân mắc SLE

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Việt Hà

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: vietha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 05/09/2025

Ngày được chấp nhận: 08/10/2025

nặng với nhiều cơ quan bị ảnh hưởng.³ Trong bài viết này, chúng tôi trình bày bệnh nhân nữ 12 tuổi được chẩn đoán PLE là biểu hiện đầu tiên trong bệnh cảnh của SLE nặng phải sử dụng phác đồ cứu vãn methylprednisolone liều 30mg/kg/ngày, IVIg và Mycophenolate mofetil mới kiểm soát được bệnh.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 12 tuổi, nặng 42kg vào Bệnh viện Nhi Trung ương tháng 01/2025 vì phù toàn thân. Bệnh diễn biến khoảng một năm nay, trẻ khởi phát bệnh với biểu hiện phù toàn thân, phù trắng mềm, ấn lõm và tràn dịch màng phổi mức độ nhiều cả hai bên ghi nhận tại thời điểm tháng 3/2024 (khi trẻ đang điều trị tại bệnh viện khác); tràn dịch ổ bụng thay đổi tại các thời điểm và không ghi nhận thêm các triệu chứng ở các cơ quan khác. Ở thời điểm nhập bệnh viện Nhi Trung ương lần đầu tiên, bệnh nhân có phù toàn thân, huyết áp, màu sắc và số lượng nước tiểu bình thường, nồng độ albumin máu giảm nặng (16,89 g/L, bình thường 39 - 49 g/L), nồng độ alpha 1 antitrypsin (A1AT) trong phân tăng cao (223,73 mg/dL, bình thường < 26,8 mg/dL), kèm theo chỉ số protein niệu/creatinine trên xét nghiệm nước tiểu bình thường, chức năng gan bình thường. Các biểu hiện này gợi ý tình trạng mất protein qua ruột. Khi tiếp cận các nguyên nhân gây mất protein qua ruột, chúng tôi đã tiến hành đánh giá tổn thương niêm mạc đường tiêu hoá và tổn thương hệ bạch huyết nên bệnh nhân được nội soi đường tiêu hóa. Kết quả nội soi cho thấy có hình ảnh viêm niêm mạc dạ dày. Hình ảnh nội soi ruột non có nhiều nốt trắng ngà, phân bố rải rác và lan tỏa, kích thước 1 - 3mm, bề mặt niêm mạc phù nề nhẹ, một số dải mạch trắng chạy dọc theo nếp gấp, gợi hình ảnh giãn mạch bạch huyết tại niêm mạc hồng tràng. Hình ảnh nội soi đại tràng có viêm sung huyết niêm mạc hồi tràng đoạn cuối và đại trực tràng. Tổn thương trên giải phẫu bệnh là hình

ảnh giãn bạch mạch vùng hồng tràng. Các xét nghiệm loại trừ nhiễm khuẩn đường ruột, virus CMV, EBV, lao, bệnh ruột viêm, đồng thời xét nghiệm ANA và anti-dsDNA bằng ELISA và miễn dịch huỳnh quang tại phòng xét nghiệm của bệnh viện chúng tôi đều âm tính. Bệnh nhân được điều trị Octreotide và xây dựng chế độ ăn bổ sung triglyceride chuỗi trung bình (MCT), bệnh nhân giảm phù, albumin máu > 25 g/L, bệnh nhân được ra viện và hẹn tái khám. Tuy nhiên, bệnh nhân không tái khám theo hẹn và được điều trị 7 tháng liên tục tại bệnh viện tuyến tỉnh với chẩn đoán: Bất thường albumin (ICD10: R77.0) bằng truyền Albumin 20% mỗi khi trẻ có phù và giảm albumin máu. Trong suốt thời gian tiến triển của bệnh, trẻ có rụng tóc nhưng không sốt, không loét miệng, thỉnh thoảng có tổn thương da sừng hoá và khô da tại vị trí mặt ngoài cẳng tay, đầu gối, cẳng chân và mu chân 2 bên, tuy nhiên không ghi nhận có tổn thương da trong quá trình điều trị tại bệnh viện Nhi Trung ương. Ngoài ra, trẻ có 3 đợt viêm dạ dày ruột cấp với biểu hiện triệu chứng là nôn, buồn nôn, đau bụng nhiều, đi ngoài phân lỏng kèm nhầy. Trẻ không có dấu hiệu tiêu xương, không khô khè, không khó thở, không ho ra máu. Bệnh nhân được nhập bệnh viện Nhi Trung ương lần 2 (tháng thứ 8 của bệnh) trong tình trạng phù nhiều, không tăng huyết áp và nước tiểu bình thường.

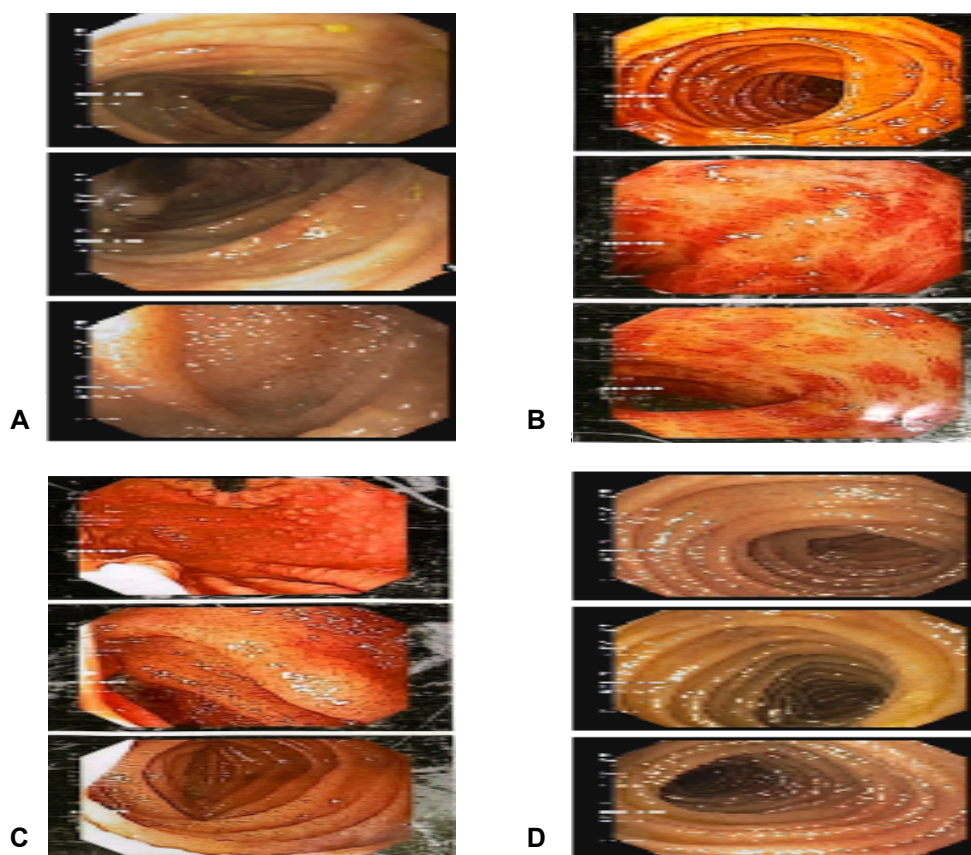
Trong lần thứ hai vào viện, các xét nghiệm ghi nhận thấy tình trạng giảm albumin máu mức độ nặng, dai dẳng và có tính chất chọn lọc (Albumin máu dao động 9,0 - 17,6 g/L (bình thường 39 - 49 g/L); tỷ số A/G giảm; protein máu dao động 38,7 - 55,8 g/L (bình thường 57 - 80g/L). Bệnh nhân đã được thực hiện lại các xét nghiệm để chẩn đoán các nguyên nhân giảm albumin máu: chức năng gan bình thường (GOT, GPT, Bilirubin, phosphatase kiềm trong giới hạn bình thường); không có dấu hiệu suy dinh dưỡng hay nhiễm khuẩn cấp tính, các xét

nghiệm ban đầu về bệnh lý tự miễn đều âm tính (C3, C4, dsDNA, anti ANA bằng cả phương pháp ELISA và miễn dịch huỳnh quang đều âm tính, xét nghiệm 17-profile của các kháng thể bệnh tự miễn bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang âm tính), không có dấu hiệu mất albumin qua nước tiểu (protein niệu/creatinine niệu dao động từ 21,27 đến 33,75 mg/mmol); nhưng chỉ số alpha 1 antitrypsin (A1AT) phân tăng > 236,25 mg/dL (bình thường < 26,8 mg/dL). Chúng tôi cũng kiểm soát tất cả các thuốc, thực phẩm chức năng và các loại thức ăn đồ uống thảo dược bệnh nhân dùng.

Tình trạng giảm albumin máu nặng và dai dẳng của bệnh nhân không gây ra các dấu hiệu suy tuần hoàn và suy hô hấp, nhưng xét nghiệm máu có tình trạng giảm các thành phần có liên kết với albumin máu như: giảm canxi (nồng độ dao động 1,88 - 2,18 mmol/L; bình thường 2,13 - 2,64 mmol/L), vitamin D3 (nồng độ dao động 5,16 - 31,2 nmol/L; bình thường $\geq$ 50 nmol/L), T3 (nồng độ dao động 0,82 - 0,88 nmol/L; bình thường 1,2 - 2,8 nmol/L), FT4 (nồng độ dao động 7,89 - 9,64 pmol/L; bình thường 10 - 22 pmol/L), IgG (nồng độ dao động 0,91 - 2,26 g/L; bình thường 6,39 - 13,49 g/L). Trẻ có tình trạng tăng lipid máu nặng với nồng độ Cholesterol máu: 6,89 - 14,96 mmol/L (bình thường 2,88 - 5,23 mmol/L); triglyceride máu: 8,11-12,85 mmol/L (bình thường 0,51 - 2,38 mmol/L). Trẻ được dùng thuốc Rosuvastatin 5mg/ngày nhưng tình trạng tăng lipid máu không cải thiện. Ngoài ra, trẻ còn xuất hiện tình trạng tăng đông với biểu hiện đã từng bị huyết khối tĩnh mạch cánh tay bên trái trong thời gian

đầu của bệnh, các chỉ số xét nghiệm PT% 112 - 156%; Fibrinogen 6,36 - 10,08 g/L (bình thường 1,77 - 4,20 g/L); D-Dimer 856 - 2159 ng/ml FEU (bình thường 69-580ng/ml); protein C 52% (bình thường 72,3-155,1%); Protein S 30 - 59,2% (bình thường 61,4 - 130,7%); kháng nguyên von-Willebrand 429,9 - 675,8 IU/dL (bình thường 50 - 150 IU/dL).

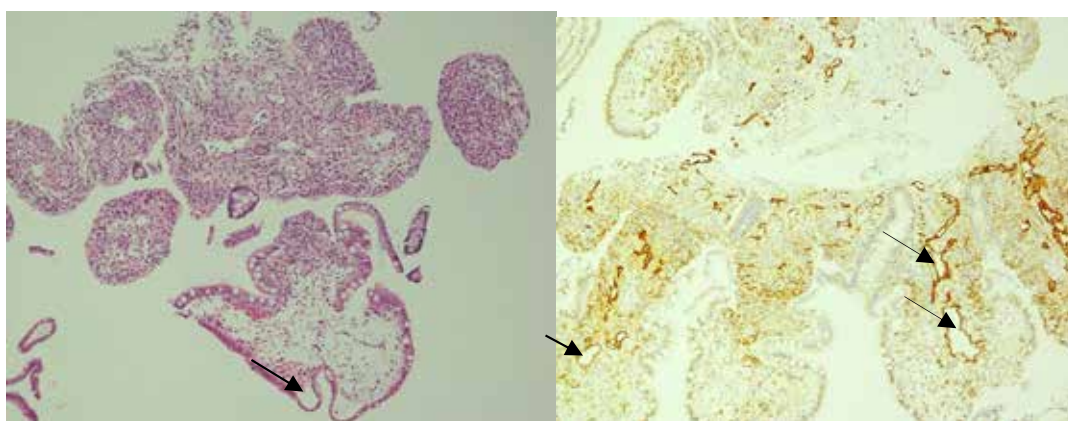
Bệnh nhân được làm nội soi đường tiêu hóa lần thứ 2 (sau 6 tháng) để đánh giá lại diễn tiến của tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa. Kết quả nội soi ghi nhận thấy tổn thương dạ dày và ruột non không thay đổi so với lần nội soi đầu tiên nhưng đại tràng có thêm tổn thương nhiều đám huyết dưới niêm mạc chạy dọc niêm mạc, nối tiếp nhau xen kẽ tổn thương niêm mạc phù nề, có rải rác vài nốt loét, không có polyp hay cầu niêm mạc (Hình 1). Hình ảnh giải phẫu bệnh thấy các biểu hiện giãn bạch mạch vùng hồng tràng và viêm mạn tính niêm mạc đại trực tràng với biểu hiện nhiều vùng biểu mô bong tróc, thoái hóa, không có biểu mô phủ, phần mô đệm còn lại bình thường. Tổn thương kèm theo là các mạch bạch huyết giãn rộng dưới biểu mô, vi nhung mao hồi tràng không đều, có hình ảnh các cấu trúc vi nhung mao, tuyến Lieberkühn thưa thớt, giảm số lượng, rải rác có một vài tuyến có xu hướng giãn, mô đệm phù nề, xung huyết, xâm nhập tế bào viêm dạng bào gồm lympho bào, xen kẽ tương bào, rải rác bạch cầu ái toan (14 bạch cầu ái toan/1 vi trường x400). Không quan sát thấy hình ảnh lắng đọng dưới biểu mô hoặc trong mô đệm, không thấy hình ảnh viêm hạt hay tế bào ác tính (Hình 2).



Hình 1. Hình ảnh nội soi của bệnh nhân

A: Nội soi đại trực tràng lần 1; B: Nội soi đại trực tràng lần 2;

C: Nội soi dạ dày và ruột non lần 2; D: Nội soi ruột sau khi điều trị Everolimus 2 tháng



Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học giãn bạch mạch tại đại tràng và hồi tràng (mũi tên)

Nhuộm Hematoxylin - Eosin thường quy (ảnh trái)

Nhuộm Hóa mô miễn dịch D2-40 cho mạch bạch huyết (ảnh phải).

Hình ảnh chụp MRI ngực và bụng đánh giá hệ bạch huyết: giãn nhẹ bể dưỡng chấp vùng bụng và giãn nhẹ ống ngực. Chụp mạch bạch huyết: không thấy đường rò bạch huyết vào ruột. Chụp xạ hình với 20 mCi Tc99m - MAA các pha Plannar sau tiêm dược chất phóng xạ 10 phút, 30 phút, 1 giờ, 4 giờ, 6 giờ và pha muộn 24 giờ ở ổ bụng, kết quả không thấy hình ảnh tăng hoạt tính phóng xạ khu trú bất thường trong ổ bụng. Từ đây chúng tôi kết luận bệnh nhân bị mất protein qua ruột do giãn bạch mạch ruột non nhưng không có bất thường hệ bạch huyết. Vì vậy, bệnh nhân được chỉ định điều trị thuốc Everolimus liều khởi đầu là 2 mg/kg/ngày chia 2 lần, sau 2 tuần trở được định lượng thuốc trong máu thì đạt nồng độ thuốc là 8,61 mg/mL (tiêu chuẩn đạt đích khi nồng độ trong máu 5 - 15 mg/mL), sau 4 tuần, nồng độ thuốc đạt 20,1 mg/L, kết hợp với chế độ ăn được xây dựng bởi chuyên gia dinh dưỡng phù hợp cho bệnh nhân giãn bạch mạch (chế độ ăn giàu protein, ít chất béo và bổ sung MCT).⁴

Mặc dù nồng độ thuốc Everolimus trong máu đã đạt ngưỡng điều trị và trên hình ảnh nội soi ruột non, các tổn thương giãn bạch mạch trước đó đã cải thiện hoàn toàn sau 2 tháng điều trị nhưng albumin máu tiếp tục giảm nặng hơn và không đáp ứng với truyền human albumin 20%. Tình trạng tăng đông và tăng mỡ máu tiếp tục tiến triển nặng lên mặc dù đã được điều trị thuốc Rosuvastatin. Trẻ tiếp tục được làm lại các xét nghiệm tìm các nguyên nhân mất protein qua ruột liên quan đến bệnh lý hệ thống. Kết quả ghi nhận thấy máu lắng tăng cao (giờ 1 > 96 mm/giờ), các chỉ số bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu bình thường; C3 giảm 0,40 - 0,63 g/L (bình thường 0,85 - 1,42 g/L); C4 giảm 0,03 - 0,10 g/L (bình thường 0,12 - 0,41 g/L); kháng thể kháng nhân (ANA) bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang dương tính nhiều mẫu với hệ số kháng thể 1/100 (Specked 2+); kháng thể kháng dsDNA bằng phương pháp

ELISA: 28,2 U/ml (tham chiếu < 25 U/ml) nhưng phương pháp miễn dịch huỳnh quang âm tính; kháng thể kháng Sm, SS-A (Ro), SS-B (La), beta2-Glycoprotein, cardiolipin và kháng đông lupus đều âm tính. Xét nghiệm nước tiểu chỉ số protein niệu/creatinine < 50 mmg/ml, protein niệu 24 giờ: 0,04g (tham chiếu < 0,15 g/24 giờ). Hình ảnh nhuộm hoá mô miễn dịch mảnh sinh thiết ruột non và đại trực tràng có lắng đọng mức độ nhẹ với các IgM, IgG, C3c, C1q tại nội mô mao mạch và mạch máu nhỏ trong mô đệm

Từ những cơ sở trên, chúng tôi đưa ra chẩn đoán hội chứng mất protein ruột thứ phát do bệnh lupus ban đỏ hệ thống và tiến hành điều trị Methylprednisolone liều 10 mg/kg/ngày trong 3 ngày liên tục, sau đó giảm liều 4mg/kg/ngày trong 3 ngày tiếp theo và duy trì liều 2 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, sau 3 ngày điều trị, bệnh nhân tiếp tục phù tăng hơn và tràn dịch ổ bụng do giảm albumin nặng. Tình trạng tăng đông máu nặng hơn với biểu hiện huyết khối tại phổi được phát hiện trên CTscaner lồng ngực ở nhánh phân thủy S7, S9 động mạch phổi phải, nhánh thủy dưới và các nhánh phân thủy thuộc thủy dưới động mạch phổi trái. Siêu âm tim không phát hiện bất thường, đồng thời tầm soát huyết khối ở não, gan, thận và mạch ngoại vi không phát hiện bất thường. Kiểm tra lại xét nghiệm máu vẫn cho thấy tình trạng tăng hoạt hoá các chất chống đông: PT% > 200%; APTT 23,1s; Fibrinogen 9,42; D-dimer 1860; von-Willebrand kháng nguyên 589,5 IU/dL; yếu tố VIII > 150; yếu tố IX 224; độ ngưng tập tiểu cầu bình thường. Tình trạng tăng mỡ máu trầm trọng hơn, nồng độ cholesterol máu: 14,96 mmol/L; triglyceride máu: 12,77 mmol/L mặc dù bệnh nhân vẫn đang được điều trị bằng Rosuvastatin. Chúng tôi quyết định sử dụng phác đồ cứu vãn cho bệnh nhân bằng Methylprednisolone liều 30 mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch Globulin miễn dịch (IVIg) 1 mg/kg/ngày trong 3 ngày kết hợp

với thuốc Mycophenolate mofetil 120 mg/m²/ngày và thuốc chống đông Sintrom. Sau liệu trình điều trị, trẻ có cải thiện rõ về lâm sàng: giảm phù, giảm cân, không chướng bụng và đi tiểu tốt (lượng nước tiểu 2,6 ml/kg/giờ). Xét nghiệm cho thấy nồng độ albumin máu tăng dần từ 24,9 g/L đến 26,0 g/L sau đó ổn định ở mức 36,7 - 40,8 g/L, nồng độ cholesterol và triglyceride giảm dần về mức giới hạn bình thường, tình trạng tăng hoạt hoá các chất chống đông cải thiện tốt, các yếu tố đông máu nội sinh và ngoại sinh giảm về giá trị giới hạn bình thường. Bệnh nhân của chúng tôi được ra viện và điều trị ngoại trị với Prednisolone giảm liều kết hợp với Mycophenolate mofetil và thuốc chống đông Sintrom.

III. BÀN LUẬN

Hội chứng mất protein qua ruột (PLE) là một tình trạng đặc trưng bởi phù và tràn dịch đa màng vì giảm albumin máu nghiêm trọng do mất protein qua đường tiêu hoá. Đây là một chẩn đoán sau khi loại trừ các nguyên nhân khác như giảm tổng hợp albumin hoặc protein, tăng tiêu thụ hoặc mất protein quá mức do các cơ chế khác. Bệnh nhân của chúng tôi không bị suy dinh dưỡng, chế độ ăn uống đầy đủ và chức năng gan bình thường, không có tình trạng nhiễm khuẩn, chỉ số protein niệu/creatinine niệu có tăng nhẹ, nhưng không đủ để giải thích cho nồng độ albumin huyết tương rất thấp, trong khi đó chỉ số A1AT phân lại tăng rất cao trên nhiều mẫu phân tại nhiều thời điểm khác nhau (> 236,25 mg/dL). A1AT là một glycoprotein có kích thước tương tự albumin, không bị phân hủy ở ruột và không được bài tiết hay tái hấp thu ở ruột. Do đó nồng độ cao A1AT trong phân là một dấu hiệu đáng tin cậy chẩn đoán PLE.⁵ Sự kết hợp giữa các đặc điểm lâm sàng và A1AT trong phân tăng cao rõ rệt đã hỗ trợ xác định chẩn đoán bệnh nhân của chúng tôi là giảm albumin máu vì PLE.

SLE là một bệnh tự miễn toàn thân có biểu hiện lâm sàng đa dạng. Theo tiêu chuẩn EULAR/ACR năm 2019, bệnh nhân của chúng tôi đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán SLE là ANA dương tính ở hiệu giá 1/100 trên tế bào Hep-2 kết hợp với C3, C4 giảm (4 điểm) và anti-dsDNA dương tính (6 điểm).⁶ Bệnh nhân có ANA dương tính nhiều mẫu nhưng C3, C4 chỉ giảm ở một số thời điểm và anti-dsDNA dương tính nhẹ bằng phương pháp ELISA (28,2 U/ml với ngưỡng tham chiếu < 25 U/ml). Các biến đổi về xét nghiệm huyết học, biểu hiện tan máu, kháng thể Sm, SS-A (Ro), SS-B (La), beta2-Glycoprotein, cardiolipin và kháng đông lupus đều âm tính, cùng với triệu chứng lâm sàng kín đáo như rụng tóc, tình trạng tăng đông máu và tăng mỡ máu nặng, dai dẳng, khó kiểm soát và không tương xứng với hậu quả của giảm albumin máu. Ở bệnh nhân này, các xét nghiệm miễn dịch đều âm tính (phương pháp ELISA và miễn dịch huỳnh quang) ở thời điểm khởi phát bệnh cách đây một năm và chỉ biến đổi nhẹ ở lần nhập viện thứ hai, khiến chúng tôi phải tìm kiếm thêm các bằng chứng khác để chẩn đoán bệnh. Trong quá trình điều trị bệnh nhân trong bệnh viện, chúng tôi đã kiểm soát tất cả chế độ ăn, thuốc, thực phẩm chức năng và các loại nước uống/ đồ ăn thảo dược mà mẹ cho trẻ uống để đảm bảo các xét nghiệm miễn dịch không bị ảnh hưởng bởi các thành phần mà trẻ ăn vào trong thời gian 2 tháng. Sau đó chúng tôi đã thực hiện 5 mẫu xét nghiệm ANA miễn dịch huỳnh quang tại bệnh viện cho kết quả dương tính nhẹ, nhưng anti-dsDNA (ELISA và miễn dịch huỳnh quang) đều âm tính. Một mẫu xét nghiệm khác đã được thực hiện ở phòng xét nghiệm của một bệnh viện tuyến trung ương khác đảm bảo tiêu chuẩn cho kết quả ANA miễn dịch huỳnh quang dương tính với hiệu giá 1/100, Specked 2+ và anti - dsDNA bằng ELISA dương tính nhẹ (28,2 U/ml, bình thường < 25 U/ml). Trong một nghiên cứu hồi

cứu trên 58 bệnh nhân LUPLE trong 16 năm của Liying Peng, 53,5% bệnh nhân SLE có biểu hiện ban đầu là PLE, thời gian trung bình được chẩn đoán bệnh từ khi có biểu hiện PLE là 44 tháng, anti-dsDNA dương tính chỉ chiếm 20,7%, nhưng cholesterol máu tăng cao đáng kể.⁷ Dẫn chứng từ nghiên cứu của Zhen Chen và cộng sự cho thấy giảm albumin máu và tăng cholesterol máu là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với PLE liên quan đến SLE.⁸ Khi bệnh nhân của chúng tôi điều trị Everolimus kết hợp chế độ ăn để kiểm soát tình trạng PLE do giãn bạch mạch ruột trong 2 tháng liên tục, hình ảnh nội soi dạ dày - ruột non - đại trực tràng có kết hợp sinh thiết cho thấy tổn thương giãn bạch mạch cải thiện đáng kể nhưng tình trạng giảm albumin vẫn nặng và dai dẳng. Hình ảnh nhuộm hoá mô miễn dịch mảnh sinh thiết ruột non và đại trực tràng có lắng đọng mức độ nhẹ với các IgM, IgG, C3c, C1q tại nội mô mao mạch và mạch máu nhỏ trong mô đệm. Lắng đọng đồng thời các immunoglobulin (IgG/IgM) và thành phần bổ thể (C1q, C3c) tại nội mô mạch nhỏ gợi ý phức hợp miễn dịch lắng đọng được kích hoạt theo con đường bổ thể cổ điển, phù hợp với cơ chế gây PLE trong bệnh cảnh SLE.⁹ Từ những lập luận trên chúng tôi đưa ra chẩn đoán cho bệnh nhân là SLE trong bệnh cảnh PLE và điều trị bằng Methylprednisolone liều 10mg/kg/ngày trong 3 ngày theo dõi để củng cố chẩn đoán.⁶ Tuy nhiên, tình trạng của bệnh nhân khó kiểm soát hơn, giảm albumin máu, rối loạn tăng đông và tăng mỡ máu nặng hơn. Vì thế, chúng tôi quyết định sử dụng phác đồ cứu vãn cho bệnh nhân bằng Methylprednisolone liều 30 mg/kg/ngày, IVIg 1mg/kg/ngày trong 3 ngày kết hợp với thuốc Mycophenolate mofetil 120 mg/m²/ngày và thuốc chống đông Sintrom, với phác đồ này bệnh nhân chúng tôi đáp ứng với điều trị.⁶

LUPLE là một biểu hiện rất hiếm gặp nhưng đã được công nhận là biểu hiện của SLE. Cơ chế sinh bệnh phức tạp và đa dạng bao gồm các

vết loét niêm mạc, viêm mạch ruột không hoại tử, tổn thương biểu mô mạch máu do cytokine hoặc hoạt hóa bổ thể gây ra, và giãn mạch bạch huyết.^{10,11} Bệnh nhân của chúng tôi có cả bằng chứng qua nội soi, chụp bạch mạch và MRI hệ bạch mạch thể hiện tình trạng viêm niêm mạc đại trực tràng, tổn thương mạch máu và giãn mạch bạch huyết. Trong nghiên cứu của Mok, tỷ lệ lưu hành LUPLE là 3,2%, trong khi đó, loạt nghiên cứu của Tian XP ghi nhận tỷ lệ thấp hơn (1,9%).^{2,12} PLE có thể xảy ra ở bệnh nhân SLE ở mọi lứa tuổi và ưu thế là nữ. Trong hầu hết các trường hợp, các đặc điểm lâm sàng của PLE xuất hiện trước khi chẩn đoán SLE. Trong nghiên cứu của Tian XP, 53,3% bệnh nhân có PLE là biểu hiện ban đầu của SLE, nhưng PLE cũng có thể xuất hiện muộn, xảy ra 17 năm sau khi được chẩn đoán SLE.² Gornisiewicz M và cộng sự đã kết luận rằng PLE thường xảy ra ở những bệnh nhân mắc SLE có biểu hiện lâm sàng nặng với nhiều cơ quan bị ảnh hưởng.³

LUPLE không được điều trị theo phác đồ SLE thường quy vì đây là thể bệnh rất hiếm, thiếu các thử nghiệm lâm sàng và cần tiếp cận theo cá thể thay vì một phác đồ chuẩn chung. Theo khuyến cáo EULAR cập nhật năm 2023, hydroxychloroquine là thuốc nền tảng được khuyến nghị cho tất cả bệnh nhân SLE nếu không có chống chỉ định, với liều 5 mg/kg/ngày, nhằm giảm nguy cơ bùng phát bệnh và biến chứng, đặc biệt có giá trị trong bảo vệ da, thận và tim mạch.¹³ Trong trường hợp này, bệnh nhân SLE có biểu hiện PLE nặng, kèm tổn thương viêm đường tiêu hóa, giảm albumin máu kéo dài và tình trạng tăng đông rõ rệt nên chúng tôi không chỉ định hydroxychloroquine vì nồng độ albumin máu giảm nặng gây ảnh hưởng đến khả năng gắn thuốc, tác động đến quá trình phân bố và thải trừ dẫn đến nồng độ thuốc khó đạt được mức điều trị. Bên cạnh đó, tổn thương niêm mạc và vi mạch đường tiêu hóa, tăng tính thấm, cùng

hiện tượng viêm còn làm giảm hấp thu hoặc gây thoát thuốc khi dùng hydroxychloroquine đường uống. Glucocorticoid và các thuốc ức chế miễn dịch khác (azathioprine, cyclosporine hoặc mycophenolate mofetil...) là phương pháp điều trị nền tảng cho LUPLE. Trong một tổng quan hệ thống, Williamson L và cộng sự ghi nhận thấy liệu pháp khởi đầu thường bao gồm glucocorticoid như methylprednisolone hoặc prednisolone tiêm tĩnh mạch với liều 1mg/kg/ngày, hoặc liều 1g methylprednisolone tiêm tĩnh mạch mỗi ngày trong 3 ngày.¹⁴ Liệu pháp duy trì thường là tiếp tục sử dụng prednisolone hoặc methylprednisolone tiêm tĩnh mạch. Cho đến nay chưa có hướng dẫn nào từ các hiệp hội chuyên ngành về việc sử dụng IVIg là liệu pháp điều trị trong SLE có PLE. IVIg thường được dùng trong các trường hợp đặc biệt: khi có biến chứng nặng, khi đáp ứng với steroid/ theo ức chế miễn dịch kém, hoặc trong các hội chứng nhiễm trùng hoặc khi cần kiểm soát nhanh hệ miễn dịch. Dựa trên một số tài liệu báo cáo ca bệnh và kinh nghiệm của chuyên gia cho thấy IVIg có thể có hiệu quả trong việc điều trị PLE do SLE, chúng tôi quyết định lựa chọn IVIg để điều trị cho bệnh nhân này, đặc biệt trong tình huống bệnh nhân của chúng tôi đã sử dụng Methylprednisolone liều 10 mg/kg/ngày trong 3 ngày mà tình trạng lâm sàng và cận lâm sàng đều không cải thiện.^{14,15} Ngoài ra, một số tác giả khuyến cáo sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch như azathioprine, cyclosporine hoặc mycophenolate mofetil, hoặc kết hợp ngay từ đầu với glucocorticoid, hoặc khi điều trị đơn độc bằng glucocorticoid không đạt được đáp ứng hoàn toàn.^{8,14} Tổng quan dựa trên kinh nghiệm 12 năm về LUPLE của Chen Z, phác đồ điều trị đạt hiệu quả cao nhất khi sử dụng liều cao glucocorticoid kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác, thường là cyclophosphamide. Kết quả cho thấy gần 90% bệnh nhân đáp ứng tốt với corticosteroid và liệu pháp ức chế miễn dịch

trong vòng sáu tháng, nồng độ albumin huyết thanh và C3 tăng đáng kể sau hai tháng điều trị và đến tháng thứ ba, albumin huyết thanh đạt mức bình thường và duy trì ổn định cho đến sáu tháng sau khi điều trị.⁸ Các liệu pháp điều trị hỗ trợ bao gồm chống đông, hỗ trợ dinh dưỡng (chế độ ăn giàu protein, ít chất béo, sử dụng triglyceride chuỗi trung bình hoặc chế độ ăn elemental), thuốc lợi tiểu và octreotide.

LUPLE thường có tiên lượng tốt, đặc biệt khi được phát hiện và điều trị sớm. Theo Williamson L và cộng sự, 88% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn với corticosteroid và tỷ lệ tử vong rất thấp.¹⁴ Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của chẩn đoán sớm để đảm bảo điều trị kịp thời và đạt kết quả tối ưu.

IV. KẾT LUẬN

Ca bệnh này nhằm đưa ra một hướng tiếp cận toàn diện đối với PLE trong bối cảnh có nhiều nguyên nhân khác nhau, đặc biệt là các bệnh lý tự miễn. Khởi phát của SLE với biểu hiện PLE ở trẻ em là rất hiếm và thường dẫn đến khó khăn trong chẩn đoán, đặc biệt ở những cơ sở y tế có hạn chế về nguồn lực. Báo cáo này góp phần củng cố nhận thức ngày càng tăng về PLE liên quan lupus là một thể lâm sàng quan trọng, đồng thời nhấn mạnh vai trò thiết yếu của việc nâng cao sự cảnh giác của các bác sĩ lâm sàng để đảm bảo phát hiện và can thiệp điều trị kịp thời.

LỜI CẢM ƠN VÀ CAM KẾT KHÔNG XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến cha mẹ bệnh nhân, khoa Tiêu hoá, khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, khoa Chẩn đoán hình ảnh, Khoa giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nhi Trung ương đã hợp tác, giúp đỡ, tạo điều kiện để chúng tôi thực hiện báo cáo ca bệnh này.

Chúng tôi xin cam kết rằng không có xung đột lợi ích nào liên quan đến nghiên cứu này.

Chúng tôi không nhận bất kỳ khoản tài trợ hoặc lợi ích cá nhân nào từ các tổ chức, doanh nghiệp có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Tất cả các dữ liệu và kết quả được báo cáo trong bài báo này là trung thực, minh bạch và không bị tác động bởi bất kỳ lợi ích cá nhân hoặc tổ chức nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Takeno M, Ishigatsubo Y. Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2006; 45(2): 41-42. doi:10.2169/internalmedicine.45.0136.
2. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: Insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(24): 2971-2977. doi:10.3748/wjg.v16.i24.2971.
3. Gornisiewicz M, Rodriguez M, Smith JK, Saag K, Alarcón GS. Protein-losing enteropathy in a young African-American woman with abdominal pain, diarrhea and hydronephrosis. *Lupus*. 2001; 10(12): 835-840. doi:10.1191/096120301701548472.
4. Kwon Y, Kim MJ. The Update of Treatment for Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021; 24(5): 413-422. doi:10.5223/pghn.2021.24.5.413.
5. Ozen A, Lenardo MJ. Protein-Losing Enteropathy. *N Engl J Med*. 2023; 389(8): 733-748. doi:10.1056/NEJMr2301594.
6. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(9): 1400-1412. doi:10.1002/art.40930.
7. Peng L, Li Z, Xu D, et al. Characteristics and Long-term Outcomes of Patients with Lupus-related Protein-losing Enteropathy: A Retrospective Study. *Rheumatol Immunol Res*. 2020; 1(1): 47-52. doi:10.2478/rir-2020-0006.
8. Chen Z, Li MT, Xu D, et al. Protein-Losing Enteropathy in Systemic Lupus Erythematosus: 12 Years Experience from a Chinese Academic Center. *PLoS One*. 2014; 9(12): e114684. doi:10.1371/journal.pone.0114684.
9. Law ST, Ma KM, Li KK. Protein-losing enteropathy associated with or without systemic autoimmune disease: what are the differences? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar; 24(3): 294-302. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834f3ea0.
10. Ramesh R, Suganthan N, Selvaratnam G, Anushanth U, Vijitharan V. Protein-Losing Enteropathy as the First Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in a Resource-Limited Setting in Sri Lanka: A Case Report. *Cureus*. 2023; 15(3): e36619. doi:10.7759/cureus.36619.
11. Ratnayake EC, Riyaz AA, Wijesiriwardena BC. Sytemic lupus erythematosus presenting with protein losing enteropathy in a resource limited centre: a case report. *Int Arch Med*. 2012; 5(1): 1. doi:10.1186/1755-7682-5-1.
12. 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 (Oxford)*. 2006; 45(4): 425-429. doi:10.1093/rheumatology/kei164.
13. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024; 83(1): 15-29. doi:10.1136/ard-2023-224762.
14. Williamson L, Hao Y, Basnayake C, Oon S, Nikpour M. Systematic review of treatments for the gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2024; 69: 152567. doi:10.1016/j.semarthrit.2024.152567.

15. Primo-Gabriel C, García-Gómez C, Calvo-Alén J. Systematic literature review of intravenous immunoglobulin use in non-renal and non-hematologic systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2025; 34(3): 261-269. doi:10.1177/09612033251319402.

Summary

PEDIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PRESENTING WITH PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY: A RARE DIAGNOSTIC CHALLENGE

Protein-losing enteropathy (PLE) is a rare gastrointestinal manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE). A 12-year-old girl presented for treatment with generalized edema, pleural effusion, and ascites due to persistent severe hypoalbuminemia, with markedly elevated stool alpha-1 antitrypsin (> 236.25 mg/dL). She had alopecia, high ESR (> 96 mm/h), hypercoagulability, and refractory dyslipidemia. Laboratory findings showed low C3/C4, positive ANA (1:100, speckled), mildly elevated anti-dsDNA, and negative anti-Sm, SSA, SSB, anticardiolipin, anti- β 2GPI, and lupus anticoagulant. Small bowel and colonic biopsies revealed mild deposition of IgG, IgM, C3c, and C1q in capillary and small vessel endothelium. The patient was treated with IVIG (1 g/kg/day) and methylprednisolone (30 mg/kg/day) for 3 days plus mycophenolate mofetil, resulting in resolution of edema, normalization of albumin, and improvement of hypercoagulability. This case suggests that PLE may be an initial manifestation of pediatric SLE and responds well to timely immunosuppression.

Keywords: Protein-losing enteropathy (PLE), Systemic lupus erythematosus (SLE), Lupus-associated protein-losing enteropathy (LUPLE), children.