BÁO CÁO CHÙM CA BỆNH: ĐIỀU TRỊ RITUXIMAB Ở BỆNH NHÂN TAN MÁU TỰ MIỄN KHÁNG TRỊ

Nguyễn Thị Thảo[1], Phan Quang Hòa[1], Nguyễn Duy Chức[1]
Đặng Sinh Huy[1], Lê Thị Thanh Tâm[1] và Trần Thị Kiều My[1,2,✉]
[1]Viện Huyết học Truyền máu Trung ương
[2]Trường Đại học Y Hà Nội

Chúng tôi báo cáo kết quả điều trị Rituximab bước đầu ở 6 bệnh nhân tan máu tự miễn (autoimmune hemolytic anemia -AIHA) nguyên phát kháng trị tại Viện Huyết Học Truyền Máu TW giai đoạn 2023 - 2024. Với thời gian theo dõi sau điều trị trung bình 13,9 tháng, tỷ lệ đáp ứng chung là 66,7% (CR 50%, PR 16,7%). Các bệnh nhân cải thiện tốt chỉ số huyết sắc tố, giảm rõ rệt lượng máu truyền, ít gặp tác dụng phụ. Khuyến nghị áp dụng Rituximab trong điều trị AIHA kháng trị trên số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi lâu dài hơn để đánh giá đầy đủ hiệu quả của thuốc.

Từ khóa: Tan máu tự miễn kháng trị, AIHA, rituximab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu tan máu tự miễn (Autoimmune Hemolytic Anemia – AIHA) là một bệnh lý hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, đặc trưng bởi sự phá huỷ hồng cầu do sự hiện diện của tự kháng thể. AIHA nguyên phát là bệnh lý chẩn đoán loại trừ các nguyên nhân thứ phát như lupus ban đỏ hệ thống, u lympho, nhiễm trùng, bệnh lý ác tính. AIHA thường có diễn tiến mạn tính, tái phát nhiều lần, ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống và tiên lượng lâu dài của người bệnh.[1-5]

Phương pháp điều trị đầu tay AIHA nguyên phát hiện nay là corticosteroids, tuy nhiên, khoảng 20 – 40% bệnh nhân (BN) không đáp ứng hoặc tái phát sau khi giảm liều corticoid trong thời gian 3 đến 4 tuần gọi là AIHA kháng trị hoặc phụ thuộc corticoid. Trong các trường hợp này, việc điều trị trở nên khó khăn, thường phải dùng các liệu pháp ức chế miễn dịch khác hoặc truyền máu nhiều lần, nhưng hiệu quả kém kéo theo nhiều biến chứng và chi phí y tế đáng kể.[1,2,4] Rituximab là một kháng thể đơn dòng kháng CD20, đã được chứng minh là một lựa chọn điều trị hiệu quả và an toàn trong AIHA kháng trị thông qua khả năng tác động trực tiếp vào cơ chế bệnh sinh thông qua việc tiêu diệt các tế bào lympho B sản xuất tự kháng thể. Tỷ lệ đáp ứng toàn phần dao động từ 60 – 80%, với nhiều trường hợp duy trì hiệu quả lâu dài.[5-7] Hướng dẫn điều trị của nhiều hiệp hội quốc tế như *British Society for Haematology (BSH)* và *American Society of Hematology (ASH)* đã khuyến nghị rituximab là lựa chọn hàng hai hoặc ba trong AIHA kháng trị.[1,2,4] Phác đồ này cũng đã được cập nhật trong hướng dẫn chẩn đoán điều trị của Bộ Y tế năm 2022.[8]

Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về điều trị nhóm bệnh nhân tan máu tự miễn kháng trị nói chung và phương pháp điều trị Rituximab trong bệnh tan máu tự miễn nói riêng vì chi phí khá cao và chưa được bảo hiểm y tế chi trả. Do đó chúng tôi tổng hợp báo cáo kết quả điều trị ở 6 bệnh nhân tan máu tự miễn nguyên phát kháng trị nhằm tìm hiểu bước đầu hiệu quả của

Tác giả liên hệ: Trần Thị Kiều My
Viện Huyết học Truyền máu Trung ương
Email: trankieumy@hmu.edu.vn
Ngày nhận: 02/04/2026
Ngày được chấp nhận: 16/04/2026

rituximab trên nhóm bệnh lý này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả (6) bệnh nhân tan máu tự miễn nguyên phát kháng trị, điều trị Rituximab tại khoa bệnh máu lành tính, Viện Huyết học truyền máu Trung ương, giai đoạn tháng 4/2023 đến tháng 10/2024. Chọn mẫu toàn bộ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân chẩn đoán AIHA thứ phát trên bệnh lupus ban đỏ hệ thống, u lympho, bệnh lý ác tính khác.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh, hồi cứu.

Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- Chẩn đoán tan máu tự miễn nguyên phát.[1,2,4]

+ Bằng chứng về thiếu máu tan máu (lượng Hb giảm, HC lưới tăng, Billirubin gián tiếp tăng, LDH tăng, haptoglobin giảm) kết hợp với bằng chứng có kháng thể kháng hồng cầu (test Coombs trực tiếp dương tính).

+ Loại trừ các nguyên nhân thứ phát.

- Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị.[3,4]

+ Đáp ứng hoàn toàn (CR): Hb bình thường hoặc ≥ 120 g/l, Hồng cầu lưới, Bilirubin, LDH, Haptoglobin bình thường. Không phụ thuộc truyền máu, xét nghiệm Coombs trực tiếp vẫn có thể dương tính.

+ Đáp ứng một phần (PR): Hb tăng ít nhất 20 g/l so với lượng Hb nền hoặc ≥ 100 g/l. Các chỉ số: HC lưới, Bilirubin, LDH, Haptoglobin cải thiện nhưng chưa về bình thường. Giảm lượng đơn vị máu truyền.

+ Không đáp ứng (NR) hoặc tái phát: Hb < 100 g/l hoặc tăng ít hơn 20 g/l so với Hb nền. Các chỉ số LDH, Bilirubin vẫn tăng rõ rệt, haptoglobin giảm. Cần truyền máu tiếp tục.

+ Tiêu chuẩn kháng trị Corticoid: BN không tăng lượng Hb (< 20 g/l so với Hb nền) sau 3 - 4 tuần điều trị Corticoid.[3,4]

- Phác đồ điều trị: Rituximab 375 mg/kg/ngày x 4 chu kì. Mỗi chu kì cách nhau 1 tuần.[2,5-7]

Thu thập các chỉ số xét nghiệm

- Các kết quả xét nghiệm được thu thập ở các mốc trước điều trị, sau điều trị 1, 2, 3, 4 tuần; 3, 6, 9, 12 tháng tại các thời điểm trước truyền máu, gồm các chỉ số:

+ Tổng phân tích tế bào máu: Số lượng HC, Hb, số lượng BC, số lượng TC, HC lưới.

+ Các chỉ số sinh hóa: Bilirubin gián tiếp, LDH, Haptoglobin.

+ Số lượng khối HC đã truyền (trước điều trị rituximab được tính từ thời điểm bệnh nhân tái phát kháng trị phải liên tục nhập viện truyền máu, sau điều trị được tính sau điều trị rituximab đến thời điểm nghiên cứu).

Xử lý và phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ nên chủ yếu mô tả bằng trung vị, trung bình ± SD.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện hồi cứu nhằm mục đích ghi nhận lại các thông tin về kết quả lâm sàng ở bệnh nhân tan máu tự miễn kháng trị được sử dụng Rituximab. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu. Thông tin của bệnh nhân được bảo mật tuyệt đối và chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Giới	Tuổi (năm)	Chẩn đoán đến điều trị (tháng)	Theo dõi sau điều trị (tháng)
BN 1	Nữ	63	55,7	24,6
BN 2	Nữ	50	10,7	9,2
BN 3	Nam	19	35,4	9,4
BN 4	Nữ	75	29	10,4
BN 5	Nữ	38	8,8	23,4
BN 6	Nữ	29	3,2	6,9
Trung bình		45,6 ± 21,1	23,7 ± 19,9	13,9 ± 7,8

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều đã được điều trị các thuốc ức chế miễn dịch khác bao gồm cả 2 loại Azathioprin và Mycophenolat mofetil. Các thông số được ghi nhận dài nhất là sau điều trị 24,6 tháng.

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm trước điều trị Rituximab (n = 6)

Chỉ số	Trung bình	Min	Max	Đơn vị
Hb	62,8 ± 18,7	44	85	g/L
MCV	111 ± 16,9	89	135	fL
MCH	37,1 ± 7,2	28,5	49	pg
RDW	21,5 ± 7,3	15,7	33,9	%
Hồng cầu lưới	11,6 ± 5,7	4,5	19,9	%
BC	5,8 ± 3,9	2	13,4	G/L
TC	211± 67	121	290	G/L
Biirubin GT	66 ± 22,2	40,8	92,2	mmol/L
LDH	1353,8 ± 652,4	698	2484	U/L
Haptoglobin	0,02 ± 0,009	0,01	0,03	g/L

2. Đặc điểm đáp ứng điều trị

Kết quả đáp ứng điều trị

Kết quả đáp ứng điều trị nhanh nhất là 1 tháng (2/6 bệnh nhân đạt CR, 2 bệnh nhân đạt PR), kết quả đáp ứng tốt nhất ở thời điểm 3 tháng 3/6 bệnh nhân đạt CR 1/6 bệnh nhân đạt PR. Tỷ lệ đáp ứng chung 4/6 (66,7%).

Bảng 3. Kết quả đáp ứng điều trị Rituximab

	Sau điều trị 1 tháng	Sau điều trị 3 tháng	Sau điều trị 6 tháng	Sau điều trị 9 tháng	Sau điều trị 12 tháng	Thời điểm nghiên cứu
BN1	PR	CR	CR	CR	CR	CR
BN2	NR	NR	NR	PR		PR
BN3	CR	CR	NR	NR		NR
BN4	CR	PR	PR	CR	CR	CR
BN5	PR	CR	CR			CR
BN6	NR	NR	NR			NR

(NR: không đáp ứng, PR: đáp ứng một phần; CR: đáp ứng hoàn toàn)

Diễn biến xét nghiệm qua các thời điểm nghiên cứu

Bảng 4. Diễn biến lượng Hb qua các thời điểm nghiên cứu

Lượng Hb (g/l)	trước điều trị	1 tuần	2 tuần	3 tuần	4 tuần	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
BN1	71	68	83	78	91	125	129	134	123
BN2	43	49	61	72	72	78	63	105	
BN3	89	121	121	112	120	117	63	63	
BN4	35	64	111	109	121	100	101	132	123
BN5	64	88	84	86	92	132	123		
BN6	77	92	83	63	61	70	85		
Trung vị	78	83.5	82	91,5	108,5	82	93	118,5	123

Lượng Hb tăng dần từ tuần 1 đến tuần 4, đạt đỉnh thời điểm 3 tháng (4/6 bệnh nhân đạt mức Hb mục tiêu sau điều trị 3 tháng), sau đó dao động nhưng vẫn duy trì cải thiện đáp ứng. Các giá trị trung vị tại các thời điểm theo dõi > 6 tháng dựa trên các trường hợp có dữ liệu.

Bảng 5. Lượng hồng cầu truyền trước và sau điều trị

Bệnh nhân	Lượng hồng cầu truyền trước điều trị (ml/kg/tháng)	Lượng hồng cầu truyền sau điều trị (ml/kg/tháng)
BN1	131	0
BN2	50	1,2
BN3	67,8	14,5
BN4	19	0
BN5	33	0
BN6	30,6	0

4/6 bệnh nhân không cần truyền hồng cầu sau điều trị. Bệnh nhân số 3 không đạt đáp ứng nhưng giảm đáng kể lượng HC cần truyền.

Các biến chứng gặp trong quá trình điều trị

Các bệnh nhân trong nghiên cứu không gặp các phản ứng như sốt, mẩn đỏ hay buồn nôn, các lần truyền thuốc đều an toàn. Theo dõi các biến chứng trong thời gian 6 tháng đến 1 năm về các biến chứng dài hạn chúng tôi ghi nhận 1/6 bệnh nhân có biến chứng nhiễm trùng (viêm phổi) phải kéo dài thời gian điều trị nội trú 20 ngày (BN số 1).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng nữ chiếm ưu thế (5/6 BN chiếm 83,3%), phù hợp các nghiên cứu trên thế giới về bệnh ghi nhận AIHA thường gặp ở nữ giới nhiều hơn nam giới với tỷ lệ khoảng 2:1.[1,2] Tuổi trung bình 45,67 ± 21,1 bệnh nhân trẻ hơn với các nghiên cứu khác, nghiên cứu Barcellini[3] và cộng sự ghi nhận tuổi trung bình khởi phát bệnh ở nhóm AIHA kháng trị là khoảng 50 tuổi và thấp hơn nghiên cứu của Pamela tổng kết 92 ca bệnh AIHA kháng trị, tuổi trung bình 60,7 dao động từ 18 đến 91 tuổi.[9]

Các chỉ số huyết học và sinh hóa đặc trưng của tan máu tự miễn được ghi nhận hoàn toàn phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán AIHA được mô tả trong khuyến cáo của Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ (ASH) và cũng cho thấy tình trạng các bệnh nhân AIHA trong nghiên cứu kém đáp ứng với các điều trị trước đó tại thời điểm ngay trước điều trị Rituximab.[4] Theo Christina Waldron, điều trị Corticoid chỉ mang lại đáp ứng lâu dài ở 30% bệnh nhân AIHA, đối với những bệnh nhân tái phát kháng trị corticoid, cắt lách là phương pháp điều trị hàng hai được ưu tiên hơn 50 năm qua, tuy nhiên các chuyên gia hàng đầu thế giới đã khuyến nghị thay thế rituximab từ năm 2010. Hướng dẫn điều trị của Anh đã hạ phẫu thuật cắt lách từ lựa chọn thứ hai sang thứ ba cho bệnh nhân AIHA nguyên phát, phù hợp với ý kiến chuyên gia Hoa Kỳ năm 2023.[10]

Rituximab được điều trị liều chuẩn 375 mg/m^2/ngày x 4 lần, mỗi lần cách nhau 1 tuần. Cả 6 bệnh nhân đều điều trị đủ 4 lần rituximab và phối hợp với corticoid trong quá trình điều trị, sau đó giảm liều dần theo đáp ứng của bệnh nhân. Sau điều trị rituximab, có sự cải thiện rõ rệt về lượng hemoglobin và giảm nhu cầu truyền máu ở phần lớn bệnh nhân. Tại thời điểm kết thúc 4 lần Rituximab (4 tuần sau điều trị) có 2 BN đạt đáp ứng hoàn toàn (CR), 2 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần (PR) và 2 bệnh nhân chưa đáp ứng (NR). Theo dõi thời gian trung bình 13,9 tháng, các mốc đáp ứng cho thấy tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, 4/6 bệnh nhân (66,7%) đạt đáp ứng trong đó 3 bệnh nhân đạt CR. Thời điểm 6 tháng có 1 BN bị tái phát, tỷ lệ đáp ứng là 50% (3/6 BN, 2CR, 1PR). Thời điểm 12 tháng có 2/2 (100%) bệnh nhân đều vẫn đạt đáp ứng CR. Đến thời điểm hiện tại, tính chung cả 6 bệnh nhân nghiên cứu, có 4/6 (66,7%) bệnh nhân duy trì được đáp ứng (3 CR, 1 PR), 1 BN vẫn chưa đạt đáp ứng hoàn toàn tuy nhiên đã giảm rõ phụ thuộc truyền máu (BN số 2), trong 2 bệnh nhân hiện tại không đáp ứng có một bệnh nhân đạt đáp ứng ổn định thời gian 6 tháng sau đó tái phát lại và hiện tại vẫn phụ thuộc truyền máu (BN số 3). Tất cả 6/6 bệnh nhân vẫn duy trì liều thấp corticoid 4 - 8 mg/ngày, 5/6 bệnh nhân chỉ theo dõi điều trị ngoại trú.

Kết quả nghiên cứu phù hợp với tỷ lệ đáp ứng ghi nhận trong nhiều nghiên cứu của các tác giả quốc tế như nghiên cứu Barcellini (2014) có tỷ lệ đáp ứng toàn phần là 76% sau 4 chu kỳ rituximab liều 375 mg/m^2/tuần.[3] Nghiên cứu của Zecca et al. (2003) có tỷ lệ CR đạt 67%, với thời gian theo dõi trung bình 22 tháng.[5] Kết quả nghiên cứu của Dierickx (2020) khẳng định hiệu quả Rituximab trong AIHA kháng trị, đặc biệt khi sử dụng sớm sau thất bại corticoid.[6]

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về cơ bản phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới, tuy nhiên thời gian từ chẩn đoán đến điều trị rituximab còn dài hơn so với các nghiên cứu trên thế giới do chính sách bảo hiểm, điều kiện kinh tế của bệnh nhân Việt Nam. Dù số lượng bệnh nhân còn hạn chế nhưng bước đầu cho thấy phương pháp điều trị Rituximab có hiệu quả trên nhóm bệnh nhân AIHA kháng trị.

Truyền máu là chỉ số quan trọng trong đánh giá hiệu quả điều trị bệnh lý tan máu tự miễn. Trong nghiên cứu, trước điều trị tất cả 6/6 bệnh nhân đều phụ thuộc truyền máu, liều trung bình từ 19 đến 131 ml/kg/tháng. So sánh với nghiên cứu của Lê Khánh Quỳnh 2021, lượng máu truyền mỗi đợt điều trị của bệnh nhân tùy theo nhóm có kèm kháng thể đồng loài hay không kèm kháng thể đồng loài ở mức 28,7 ml/kg/đợt và 23,7 ml/kg/đợt điều trị cho thấy bệnh nhân nhóm kháng trị phải truyền lượng hồng cầu lớn hơn nhiều so với bệnh nhân AIHA mới chẩn đoán trong nghiên cứu.[11] Sau điều trị, 4/6 bệnh nhân không còn cần truyền máu, cho thấy hiệu quả kiểm soát tan máu rõ rệt. Kết quả nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của Hill QA ghi nhận > 70% bệnh nhân ngừng phụ thuộc truyền máu sau 3 tháng điều trị Rituximab.[2]

Trong quá trình truyền Rituximab, không có phản ứng tức thì nào ghi nhận. Về tác dụng phụ muộn, chỉ có 1/6 bệnh nhân có biến chứng nhiễm trùng viêm phổi sau điều trị rituximab (BN số 1, nữ, 63 tuổi) phải điều trị nội trú kéo dài 20 ngày, cho thấy tỷ lệ biến chứng thấp và có thể kiểm soát được. Gafter-Gvili (2013) đánh giá biến chứng nhiễm trùng nặng do Rituximab chiếm khoảng 5 - 10%, thường gặp ở người lớn tuổi hoặc có bệnh nền.[7] Nghiên cứu bước đầu mô tả loạt ca bệnh nên số lượng cỡ mẫu còn hạn chế, đơn trung tâm, chưa có nhóm chứng, có sử dụng thuốc phối hợp và thời gian theo dõi không đồng đều, đây là phần còn hạn chế của nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Tóm tắt kết quả điều trị 6 ca bệnh tan máu tự miễn kháng trị tại Viện Huyết Học truyền máu Trung ương giai đoạn 2023 - 2024 cho thấy bước đầu hiệu quả cải thiện rõ chỉ số huyết sắc tố, giảm số lượng máu truyền, tác dụng phụ kiểm soát được, an toàn trên lâm sàng. Do đó, cần nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân lớn hơn để khẳng định hiệu quả của Rituximab trên nhóm bệnh nhân AIHA tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1407-1419.

2. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of autoimmune hemolytic anemia. *Br J Haematol.* 2017;176(3):395-411.

3. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014;124(19):2930-2936. doi:10.1182/blood-2014-06-583134

4. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648. doi:10.1016/j.blre.2019.100648

5. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood.* 2003;101(10):3857-3861. doi:10.1182/blood-2002-09-2731

6. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2020;135(14):1066-1074. doi:10.1182/blood.2019003743

7. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Rituximab and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e71335.

8. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học: thiếu máu tan máu tự miễn. *Nhà xuất bản Y học*; 2022:49-54.

9. McDevitt PW, Fichtner R, Frame JN. Rituximab (R) for the treatment of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in adults: an analysis of literature reports in 92 patients. *Blood.* 2004;104(11):3721. doi:10.1182/blood.V104.11.3721.3721

10. Waldron C, Ito S, Wang D, et al. Second-line therapy sequencing in primary warm autoimmune hemolytic anemia: splenectomy-rituximab versus rituximab-splenectomy. *Blood.* 2023;142(suppl 1):2317. doi:10.1182/blood-2023-189957

11. Lê KQ, Nguyễn QT. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở bệnh nhân tan máu tự miễn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Y Dược học*. 2021;(35):24-28.

Summary

CASE REPORT: REFRACTORY AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA TREATED WITH RITUXIMAB

We report the initial treatment outcomes of six patients with refractory autoimmune hemolytic anemia (AIHA) who received rituximab at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion between 2023 and 2024. The median follow-up duration was 13.9 months. The overall response rate was 66.7%, including complete response in 50% and partial response in 16.7% of patients. Hemoglobin levels improved significantly, transfusion requirements were reduced, and treatment was generally well tolerated with minimal adverse effects. Rituximab may be considered a promising therapeutic option for refractory AIHA; however, larger studies with longer follow-up are needed to confirm its efficacy in the Vietnamese population.

Keywords: Refractory autoimmune hemolytic anemia, AIHA, rituximab.