

THIẾU MÁU HUYẾT TÁN TỰ MIỄN

1. Đặc điểm chung
2. Sinh lý bệnh
3. Triệu chứng lâm sàng
4. Triệu chứng cận lâm sàng
5. Chẩn đoán
6. Chẩn đoán nguyên nhân
7. Điều trị

ĐỊNH NGHĨA & PHÂN LOẠI

1. Phân loại thiếu máu huyết tán miễn dịch :

☞ Thiếu máu huyết tán đồng dị miễn dịch (Alloimmune H.A)

- Huyết tán do phản ứng kháng thể với hồng cầu đồng loại.
- Thí dụ: Phản ứng truyền lầm nhóm máu.
- Huyết tán do bất đồng nhóm máu Rh, ABO giữa mẹ và con.

☞ Thiếu máu huyết tán tự miễn (Autoimmune Hemolytic Anemia=AIHA): do tự kháng thể bám vào hồng cầu của ký chủ và gây huyết tán.

PHÂN LOẠI HUYẾT TÁN TỰ MIỄN

1. Thiếu máu huyết tán tự miễn tiên phát (primary AIHA): xuất hiện đột ngột, không rõ bệnh căn
 - Thiếu máu huyết tán tự miễn do kháng thể nóng: bản chất kháng thể là IgG, hoạt động ở nhiệt độ 37 độ C, thường gặp ở trẻ em.
 - Thiếu máu huyết tán tiêu huyết sắc tố kịch phát (paroxysmal cold hemoglobinuria= PCH): tự kháng thể IgG hoạt động ở nhiệt độ lạnh, gây hoạt hoá bổ thể và gây huyết tán nội mạch.
 - Thiếu máu huyết tán do kháng thể lạnh: thường do IgM hoạt động ở nhiệt độ 4°C, hay gặp sau nhiễm siêu vi, nhiễm *Mycoplasma*
2. Thiếu máu huyết tán tự miễn thứ phát (secondary AIHA)
 - Bệnh tự miễn (Lupus đỏ)
 - Suy giảm miễn dịch
 - Bệnh ác tính (Hodgkin hay Non Hodgkin Lymphoma..)
 - Nhiễm trùng
 - Thuốc

THIẾU MÁU HUYẾT TÁN TỰ MIỀN TIỀN PHÁT: ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

1. Tuổi: mọi lứa tuổi,
2. Tần suất bệnh
 - 1/80000/ năm
 - Ít hơn XHGTCMD, nhiều hơn Suy tuỷ thứ phát
3. Tiên lượng
 - Dưới 2 tuổi hay trên 12 tuổi tiên lượng kém.
 - Trẻ lớn dễ bị mãn tính. Tỷ lệ tử vong bệnh mãn tính 10%.

SINH LÝ BỆNH TMHTTM TIỀN PHÁT

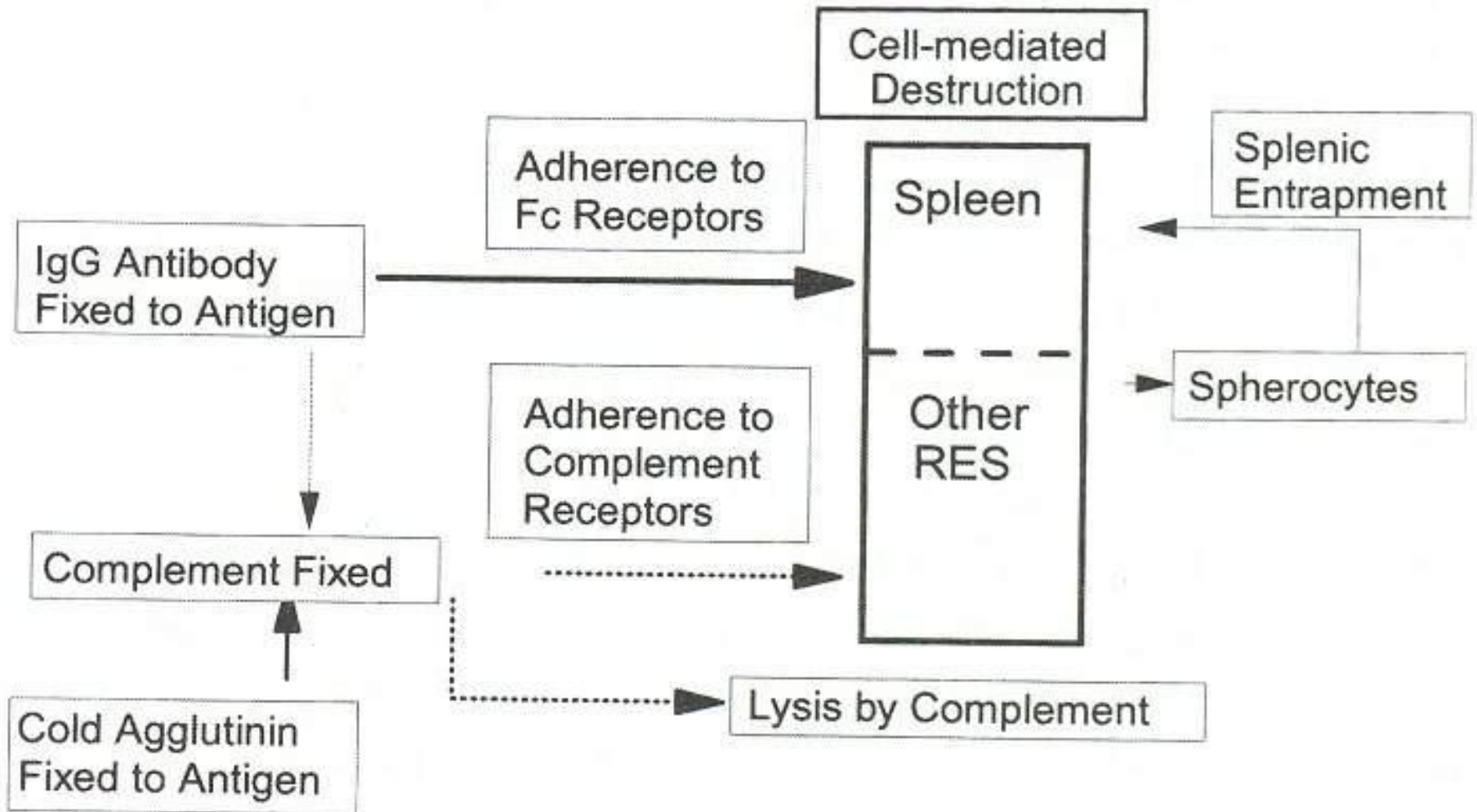
1. TMHTTM DO KHÁNG THỂ NÓNG

- TMHT ngoại mạch: hồng cầu có tự KT sẽ bị bắt giữ ở lách. Các đại thực bào ở lách sẽ bắt một phần của màng HC làm cho HC trở thành hình cầu. HC hình cầu sẽ bị tăng phá huỷ ở lách.
- TMHT nội mạch: hồng cầu có quá nhiều tự KT IgG bám có thể hoạt hoá bổ thể và gây huyết tán nội mạch.

2. TMHTTM DO KHÁNG THỂ LẠNH

- TMHT nội mạch: Hồng cầu có tự KT IgM bám vào, hoạt hoá bổ thể và gây huyết tán nội mạch.
- TMHT ngoại mạch: nếu bổ thể bám vào hồng cầu mà không bị IgM hoạt hoá thì hồng cầu đi ngang gan sẽ bị tăng bắt giữ bởi các thực bào.

SINH LÝ BỆNH TMHT TỰ MIỄN



TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG TMHTTM

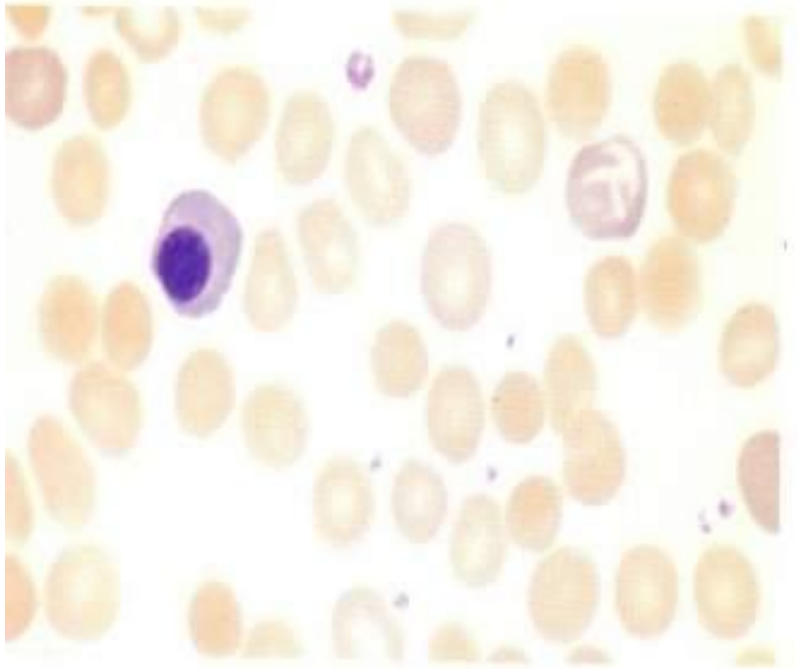
1. Triệu chứng lâm sàng thường gặp
 - Thiếu máu: trung bình hay nặng
 - Huyết tán nội mạch: tiểu đen, tiểu xá xỉ
 - Huyết tán ngoại mạch: vàng da, tiểu đậm màu
 - Các dấu hiệu khác: gan hay lách mập mé
2. Triệu chứng hiếm gặp
 - Sốt
 - Đau bụng
3. Tiền sử cá nhân
 - Bệnh nhiễm trùng, bệnh máu ác tính hay bệnh miễn dịch
 - Thuốc
4. Tiền sử gia đình: bệnh nhiễm trùng hay bệnh hệ thống

TMHTTM :XÉT NGHIỆM THƯỜNG QUI

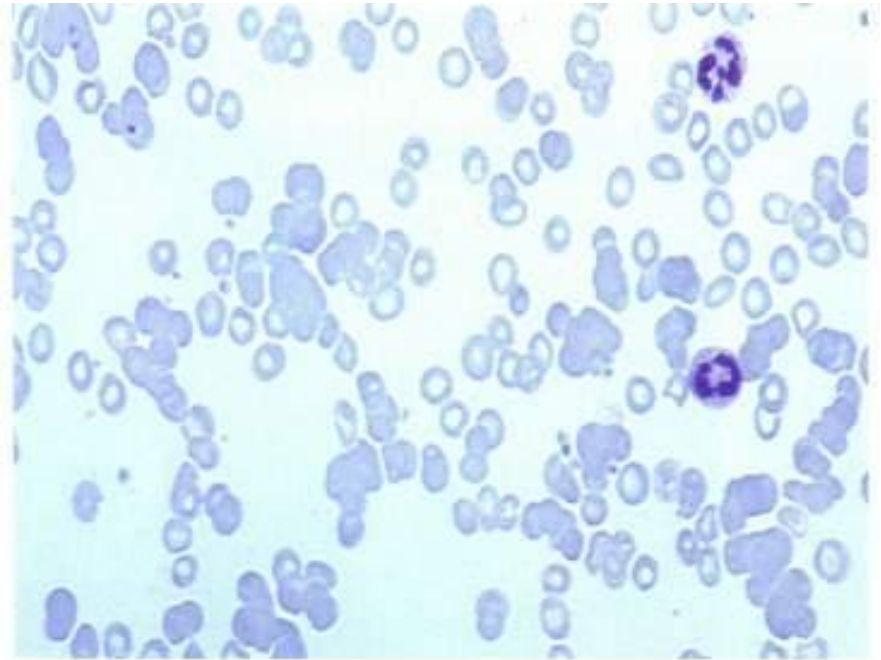
1. Công thức máu:
 - Hồng cầu: Hb giảm, Hct giảm, MCV bình thường hay tăng (do Hc tụ lại) MCH bình thường. MCHC thường tăng > 36g/dL (HC hình cầu).
 - Bạch cầu: bình thường hay tăng
 - Tiểu cầu: bình thường. Khi TC giảm cần phân biệt EVANS, Suy tuỷ, hội chứng huyết tán tăng Ure máu.
2. Phết máu: HC hình cầu, có mảnh vỡ HC, HC biến dạng. HC đa sắc tăng, thể Howell-Jolly (mảnh nhân tế bào xuất hiện trong hồng cầu)
3. Hồng cầu lưới
 - Thường tăng cao: $600-800 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (BT : $50-75 \times 10^3 / \mu\text{L}$)
 - Có thể giảm (10%).Do KT tấn công HC non ở tuỷ, gây hiện tượng apoptosis.
4. Tuỷ đồ: có hiện tượng tăng sản dòng hồng cầu. Chỉ định khi cần phân biệt bệnh ác tính.
5. Sinh hoá: Bilirubin gián tiếp tăng, Sắt huyết thanh tăng, LDH giảm, haptoglobin giảm (không đặc hiệu vì ở trẻ em sự tổng hợp Haptoglobin thấp và haptoglobn là protein giai đoạn viêm).
6. Nước tiểu: HT nội mạch thì có Hb niệu, HT ngoại mạch thì urobilin tăng.

PHẾT MÁU HUYẾT TÁN TỰ MIỄN

Thiếu máu tự miễn KT nóng



Thiếu máu tự miễn KT lạnh



TEST COOMBS

1. Nguyên tắc; tìm kháng thể trên bề mặt hồng cầu hay tìm kháng thể lưu hành trong huyết tương.
2. Phân loại:
 - Coombs trực tiếp: Tự kháng thể trên bề mặt hồng cầu
 - Coombs gián tiếp: Tự kháng thể lưu hành trong huyết tương.
3. Kỹ thuật:
 - Rửa hồng cầu BN nhiều lần để loại các protein trên màng.
 - Ủ hồng cầu BN với kháng huyết thanh thả đa clone có thể liên kết với IgG và bổ thể (C3).

COOMBS TRỰC TIẾP (mượn từ sách)

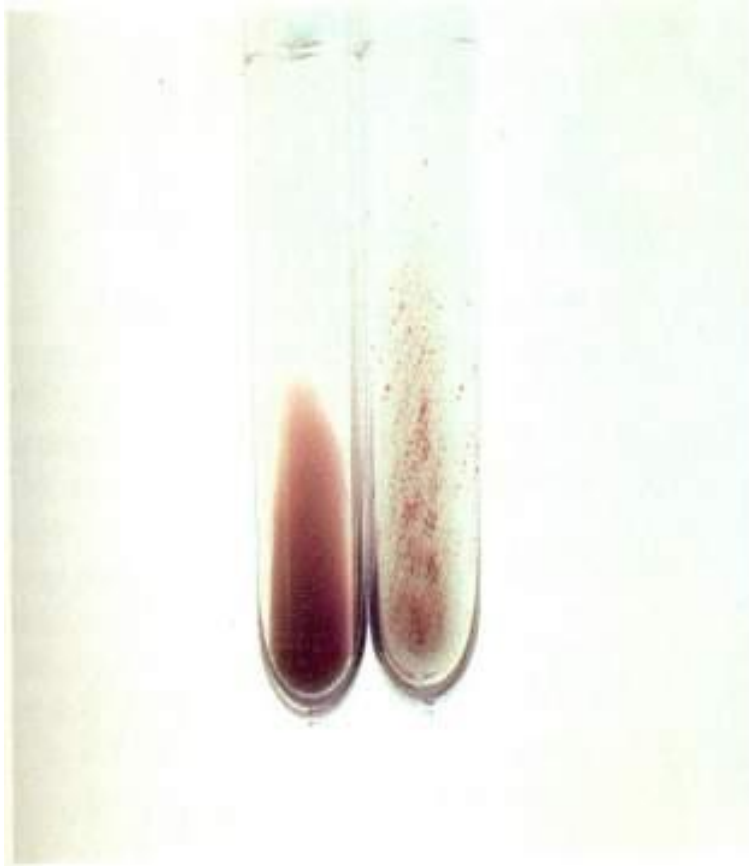
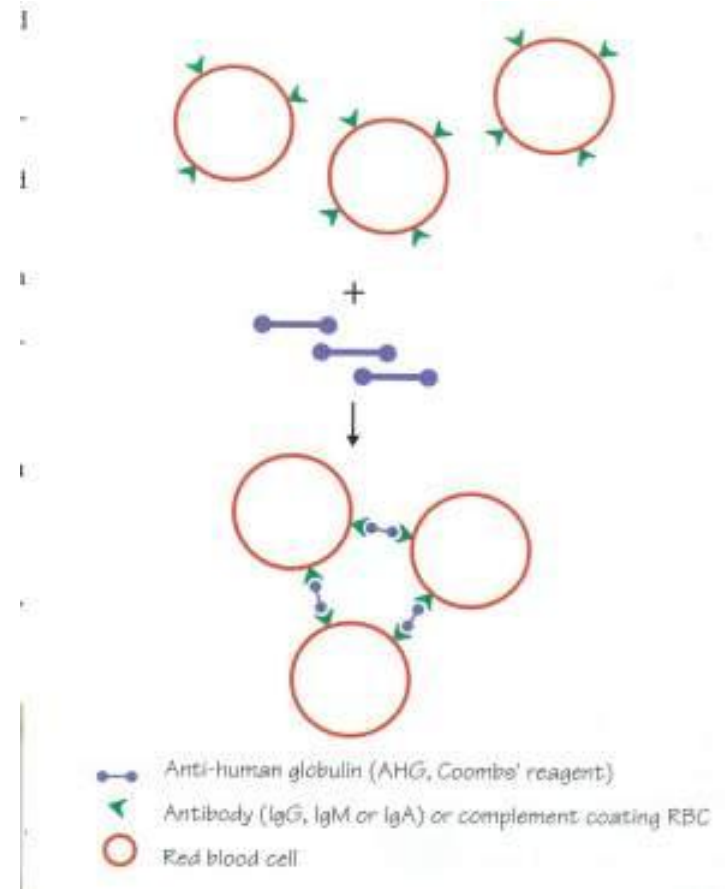


Fig. 10.10. Direct Coombs test. (a) Control. (b) Positive test.



TEST COOMBS

1. Kết quả Coombs trực tiếp dương
 1. Có kháng thể trên bề mặt hồng cầu. Hay có bổ thể.
 2. Định danh kháng thể khi Coombs trực tiếp dương
 - Phương pháp Coombs ở môi trường có nhiều nhiệt độ 37⁰C, 20⁰C hay 4⁰C
 - Test dương tính 37⁰: là IgG
 - Test dương tính ở nhiệt độ lạnh: là bổ thể, cho biết có kháng thể hoạt động ở môi trường lạnh. Trong trường hợp này cần phân biệt IgM hay IgG Donath-Landsteiner.
2. Kết quả Coombs dương tính giả
 - Không có TCLS.
 - Có sự tăng sinh dòng lympho B
3. Kết quả Coombs âm tính giả
 - Số lượng IgG trên màng quá thấp. Trường hợp này cần làm thêm xét nghiệm radioimmunoassay hay enzyme-linked immunosorbent hay rosette formation..
 - Tự kháng thể là IgA

XÉT NGHIỆM XÁC ĐỊNH KHÁNG NGUYÊN

1. Xét nghiệm xác định kháng nguyên

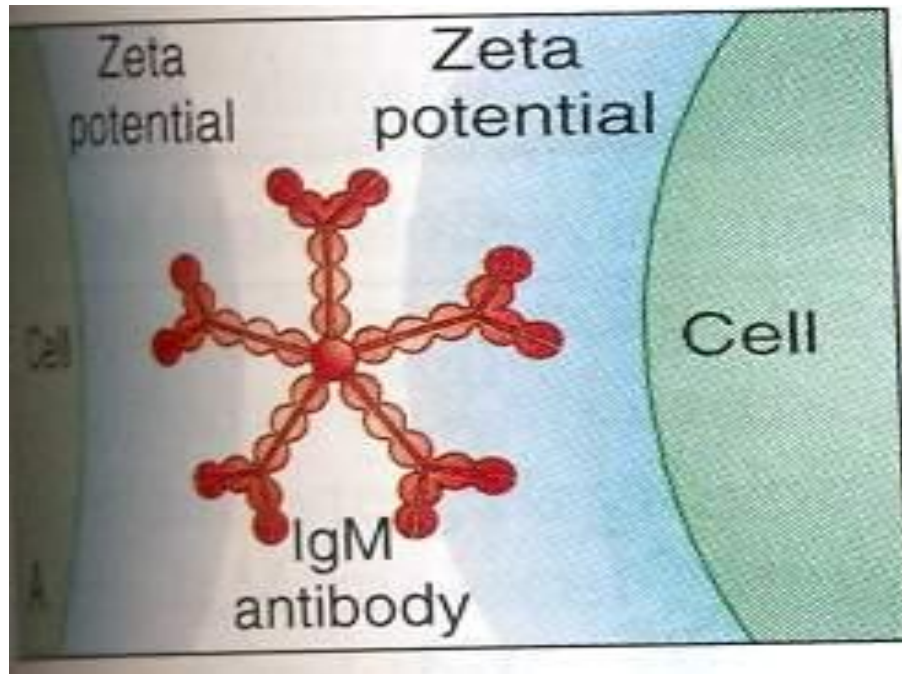
- Trường hợp hồng cầu tự tủa (panreactive) cho biết có KT bám lên kháng nguyên trên màng hồng cầu, tự KT nhờ locus Rh, antigen Rh như c hay e.
- KT IgM thường bám lên kháng nguyên có cấu trúc polysaccharides trên màng HC (như I/i). Bệnh nhân bị tiểu Hb kích phát (PCH) có tự KN là p trên màng HC nên bị KT IgG Donath - Landsteiner bám .

2. Xét nghiệm tìm nguyên nhân

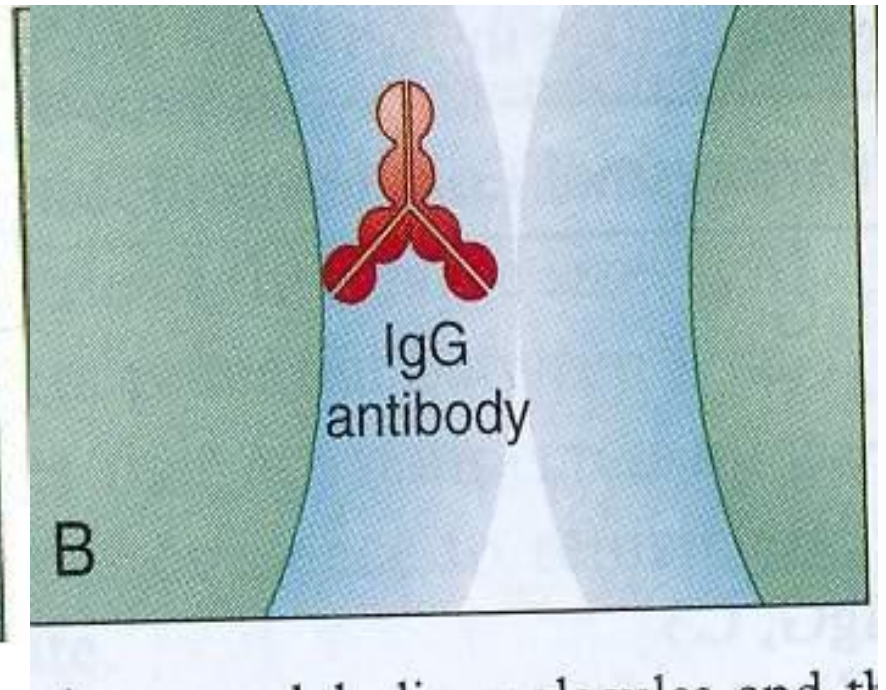
- Nhiễm trùng : nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*, HBV, EBV, CMV..
- Bệnh lý miễn dịch: ANA, anti DNA....

Tác động của IgM & IgG và hồng cầu trong Coombs test

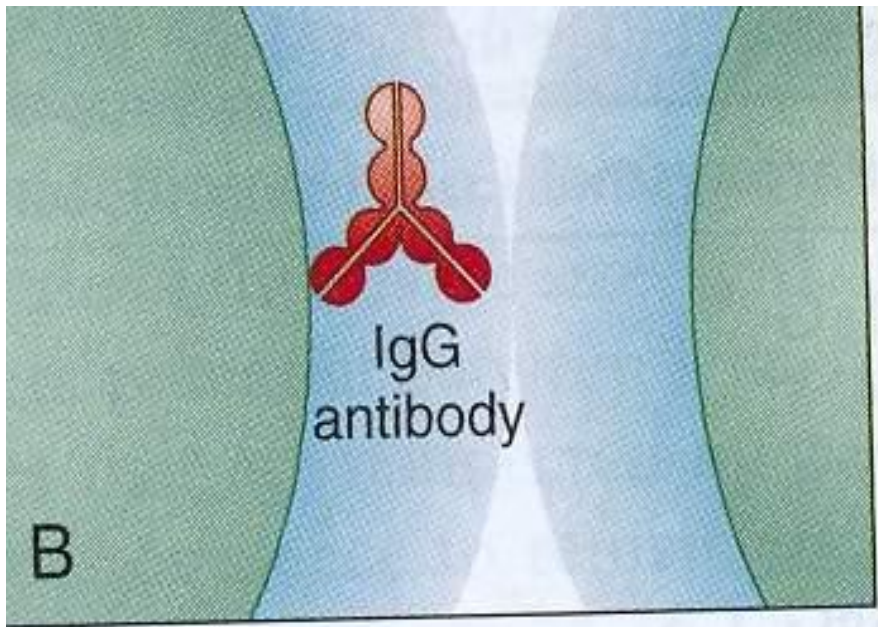
IgM có thể liên kết 2 hồng cầu nhờ có cấu trúc với đa vị trí liên kết



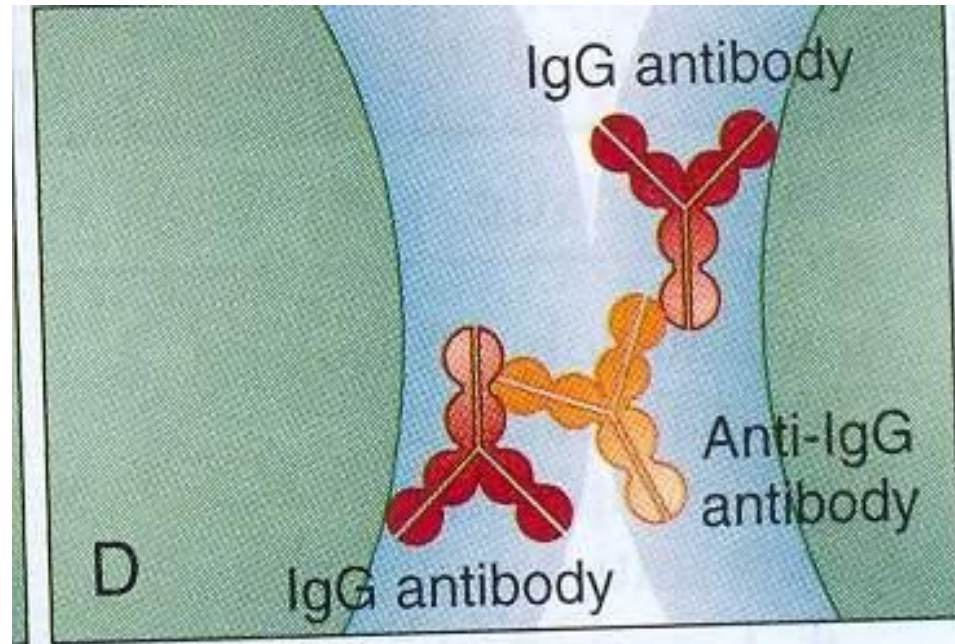
IgG chỉ có hai vị trí liên kết



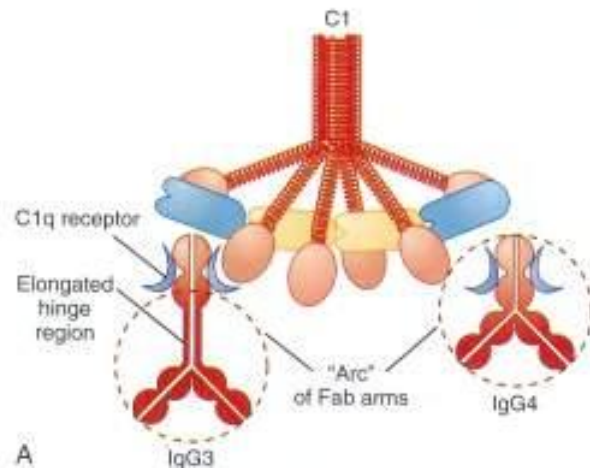
IgG không đủ lực liên kết hai HC



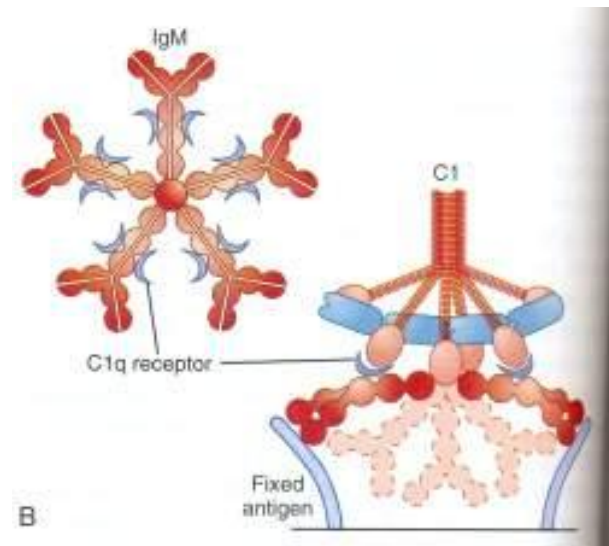
Tác dụng kết nối của chất thử Coombs



Sự kết nối của C1 và IgG qua Fc



Sự kết nối của IgM và bổ thể



CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

1. Chẩn đoán phân biệt TMHT không do miễn dịch
 - Bệnh hồng cầu hình cầu (di truyền), test Coombs âm tính.
 - Bệnh Wilson: ceruloplasmin giảm, copper huyết tương cao.
 - Nhiễm Parvovirus: thiếu máu, hồng cầu lưới giảm
 - Hội chứng huyết tán tăng uremic hay thrombotic thrombocytopenic purpura: hồng cầu hình cầu, giảm tiểu cầu nặng, suy thận .
2. Chẩn đoán phân biệt TMHT tự miễn tiên phát hay thứ phát
 - Bệnh tự miễn: Lupus đỏ, Scleroderma, rheumatoid arthritis, dermatomyositis
 - Hội chứng Evans: tiên lượng kém hơn TMHTTM, hay XHGTCMN; bệnh diễn tiến mãn tính hay tái phát, đáp ứng kém với điều trị.
 - Bệnh ác tính: lymphoma, bạch cầu mãn dòng lympho, Hodgkin .
 - Nhiễm trùng: Mycoplasma, Epstein –Barr virus, sởi, thủy đậu, rubella các bệnh gây KT IgM , KT IgM bám lên màng HC có KN I/i
 - Nhiễm trùng cấp (Clostridial): kháng nguyên T trên màng HC bị độc tố neuraminidase của vi trùng bóc lột và IgM bám vào.
 - Thuốc: PNC, Cephalosporin, Tetracyclin, Erythromycin, Acetaminophen, Ibuprofen

ĐIỀU TRỊ TMHT TỰ MIỄN TIÊN PHÁT

1. Nguyên tắc

1. Thiếu máu (dựa vào độ nặng và tốc độ xuất hiện)
2. Bản chất kháng thể
 - TMHT do KT lạnh: ủ ấm cho bệnh nhân và túi máu truyền.
 - TM HT nội mạch cần theo dõi chức năng thận, duy trì nước tiểu chống suy thận.
 - TMHT do kháng thể nóng thường có đáp ứng với corticosteroids .

2. Điều trị cụ thể

1. Truyền máu:

- Chỉ định: Thiếu máu nặng (Hb 6-9g/dl) hay có biểu hiện lâm sàng. Khi Hb < 5g/dL cần truyền máu khẩn. Chú ý trường hợp này là tán huyết cấp, bệnh nhân thiếu máu nguy kịch cần truyền cấp cứu thì phải theo dõi sát diễn tiến lâm sàng sau truyền máu.
- Chế phẩm máu truyền: chọn hồng cầu phù hợp nhóm máu bệnh nhân và không bị ly bởi kháng thể của bệnh nhân.
- Theo dõi TMHT nội mạch do KT lạnh: nguy cơ suy thận và tắc mạch.

ĐIỀU TRỊ TMHTTM TIÊN PHÁT

1. Corticoisteroids:

- Ưu điểm:
 - Hiệu quả với TMHTTM kháng thể ở trẻ em (80%) .
 - Cơ chế
 - Ức chế hoạt động tăng bất giữ hồng cầu của đại thực bào
 - Giảm sự tạo kháng thể.
- Cách dùng
Khởi đầu: Methylprednisolone 1-2mg/kg/6 g x 24-72g
Kế tiếp :Prednisone 1-2mg/kg/ngày x 2-4 tuần, tùy lâm sàng
- Thời gian điều trị: giảm liều 2-3 tháng, dựa vào Hb, HC lưới, test Coombs.
- Khuyết điểm:
 - Không có hiệu quả đối với PCH hay TMHTTM do KT lạnh
 - Tuy nhiên trong thời gian ngắn có thể làm giảm tốc độ phá huỷ hồng cầu từ đó cải thiện thiếu máu.

ĐIỀU TRỊ TMHTTM TIÊN PHÁT

1. Intravenous immunoglobulin

- Ức chế hoạt động bắt giữ hồng cầu của đại thực bào.
- Có hiệu quả điều trị TMHTTM ở người lớn hơn là ở trẻ em.
- Không được xem là biện pháp ưu tiên trong điều trị TMHTTM ở trẻ em.

2. Thay máu

- Biện pháp lý tưởng vì lọc được tự kháng thể , bổ thể và hồng cầu có tự kháng thể bám,thường áp dụng cho trẻ nhỏ.
- Thay huyết tương hay lọc huyết tương có hiệu quả với TMHTTM kháng thể lạnh (vì khi thay huyết tương ở nhiệt độ bình thường thì KT không bám vào hồng cầu, còn TMHTTM kháng thể nóng thì IgG phần lớn lưu hành trong hệ vồng nội mô nhiều hơn.

3. Cắt lách:

- Chỉ định: TMHTTM mãn tính, không đáp ứng nội khoa.
- Cơ chế: loại bỏ nơi phá huỷ hồng cầu và nơi sản xuất kháng thể .
- Hiệu quả : TMHTTM do kháng thể nóng IgG (đáp ứng 64%, cải thiện lâm sàng 21%)
- Khuyết điểm: nguy cơ nhiễm trùng

ĐIỀU TRỊ TMHTTM TIỀN PHÁT (TT)

1. Cắt lách (tt)

- Phòng ngừa nhiễm trùng: chủng ngừa *Streptococcus pneumoniae* , *Hemophilus* , *Menigococcus* .
- Phòng ngừa nhiễm trùng sau cắt: Penicilline ngày 2lần x 2 năm hay Erythromycine .
- Nếu có sốt $> 38.5^0$ C tìm nguyên nhân nhiễm trùng và sử dụng kháng sinh ngay.

2. Bệnh tái phát

- Nguyên tắc chung :
 - Không dùng Corticosteroids kéo dài vì nguy cơ tác dụng phụ
 - Không có phác đồ chung cho mọi bệnh nhân
 - Điều trị dựa vào đáp ứng lâm sàng, tác dụng phụ của thuốc.
- Các biện pháp thay thế khi Corticosteroide và cắt lách không hiệu quả..
 - Danazol : bán tổng hợp của Androgen, tác dụng giảm tạo kháng thể và giảm gắn kết KT, bổ thể vào hồng cầu .Tác dụng phụ: nam hoá và tổn thương gan.
 - Azathioprine: ức chế lympho T hỗ trợ và giảm tổng hợp KT, tác dụng chậm 2-3 tháng.
 - Cyclosporine: ức chế lymphoT. Tác dụng phụ: độc thận, cao huyết áp, hoá ác.
 - Cytotoxic agents: VINCRISTINE,CYTOPHOSPHAMIDE: gây ức chế tủy.
 - Rituxan: anti – CD 20. Biện chứng giảm lympho B và giảm kháng thể.

TABLE 14-3 Treatment Modalities for Autoimmune Hemolytic Anemia

Treatment*	Dose	Comments
Red blood cell transfusions	Sufficient to reach 6-8 g/dL	Incompatibility may cause hemolysis
Corticosteroids	1-2 mg/kg IV q6h acutely 5-30 mg PO qod chronically	Alloantibodies may be present Effective for IgG more than IgM
Intravenous immunoglobulin	1 g/kg/day for 1-5 days	High doses for short-term use only Expensive, inconvenient to administer
Exchange transfusion or plasmapheresis		Effective in only a third of patients
Splenectomy		Daily until stable; effective for IgM Requires large-caliber intravenous line Curative in 60-80% of patients
Rituximab	375 mg/m ² IV weekly × 4	Risk of postsplenectomy sepsis
Danazol	50-800 mg/day PO	B cell ablative, immunosuppressive Hepatic dysfunction
Vincristine	1 mg/m ² IV every week	Androgenic side effects
Cyclophosphamide	50-100 mg/day PO	Neurotoxicity
Azathioprine	25-200 mg/day PO	Carcinogenic
Cyclosporine	2-10 mg/kg/day PO	Immunosuppressive Nephrotoxicity, hypertension Immunosuppression