

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP THIẾU MÁU HUYẾT TÁN DO RIFAMPICINE Ở BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ LAO PHỔI

Trần Đình Thành¹
1. Khoa Lao, BVTW Huế

TÓM TẮT

Thiếu máu tan huyết do Rifampicine rất hiếm. Chúng tôi báo cáo một trường hợp thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân lao phổi đang điều trị hằng ngày bằng Rifampicine.

Bệnh nhân nữ, 43 tuổi, bị lao phổi mới phát hiện lần đầu đang điều trị tại địa phương được 37 ngày với các thuốc Rifampicine, Ethambutol, INH, Pyrazinamide; chuyển đến khoa Lao bệnh viện Trung ương Huế vì lý do vàng mắt vàng da, sốt. Kết quả xét nghiệm cho thấy Hemoglobin 9,1g/dL, test Coombs trực tiếp dương tính, HC $3,30 \times 10^{12}$ /lít. Bilirubine toàn phần 145,8 $\mu\text{mol/l}$, trực tiếp 55 $\mu\text{mol/l}$, gián tiếp 90 $\mu\text{mol/l}$. Chẩn đoán thiếu máu tan huyết được xác định.

Các rối loạn huyết học biến mất sau khi ngưng Rifampicine là một bằng chứng quan trọng để xác định nguyên nhân của thiếu máu tan huyết trên bệnh nhân này. Sau đó, sức khỏe tổng quát của bệnh nhân được cải thiện ngoạn mục, xét nghiệm Coombs trực tiếp âm tính. Bệnh nhân được xuất viện chuyển về địa phương tiếp tục điều trị lao với công thức không có Rifampicine.

ABSTRACT

A CASE OF HEMOLYTIC ANEMIA IN A PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENT ON DAILY RIFAMPICINE REGIMEN

Tran Dinh Thanh¹

Rifampicine -induced hemolytic anemia is exceedingly rare. We report a case of hemolytic anemia in a pulmonary tuberculosis patient on daily Rifampicine regimen.

A 43 year-old female patient diagnosed as pulmonary tuberculosis and treated at local health center with Rifampicine, INH, Ethambutol, Pyrazinamide. She has been transferred to the TB Department of Hue Central Hospital because of jaundice severe, fever, fatigue,... Laboratory findings revealed Hemoglobin 9,1g/dL. Direct Coombs test was positive. Total bilirubin 145,8 $\mu\text{mol/l}$, direct bilirubin 55 $\mu\text{mol/l}$, indirect bilirubin 90 $\mu\text{mol/l}$. Immune hemolytic anemia was diagnosed.

Disappearance of hematological abnormalities with Rifampicine stopping is an important proof which confirmed the cause of hemolytic anemia in our patient. There was a wonderful improvement in general health of our patient thereafter. Direct Coombs test was negative. The patient was discharged and transferred to local health center to continue the treatment of pulmonary tuberculosis (no Rifampicine in the regimen) .

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu tan huyết do Rifampicine là trường

hợp hiếm gặp, tỷ lệ khoảng 0,1% bệnh nhân điều trị lao. Chẩn đoán xác định vẫn chỉ loại trừ các nguyên

Bệnh viện Trung ương Huế

nhân khác, do xét nghiệm tìm kháng thể đặc hiệu chưa thực hiện được tại bệnh viện Trung ương Huế. Tỷ lệ tử vong khá cao do bệnh diễn tiến nhanh. Vì vậy, cần chẩn đoán chính xác và kịp thời. Chúng tôi xin giới thiệu một trường hợp thiếu máu tan huyết khả năng do Rifampicine tại khoa Lao bệnh viện Trung ương Huế vào tháng 9/2009.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được chọn - Trích bệnh án từ thực tế lâm sàng cụ thể với những chỉ tiết thăm khám lâm sàng và kết quả cận lâm sàng.

III. MÔ TẢ BỆNH ÁN

3.1. Phần hành chánh:

Họ tên bệnh nhân: Nguyễn Thị P., 43 tuổi
Địa chỉ: Vinh Hiền- Phú Lộc- Thừa Thiên Huế,
Vào viện khoa Lao ngày 11/9/2009 -Số nhập viện: 50229.

3.2. Tiền sử :

- Không mắc bệnh về gan
- Không có tiền sử dị ứng.
- Không có nghiện rượu
- Sống khỏe
- Gia đình không ai mắc lao- không có người trong gia đình mắc bệnh di truyền.

3.3. Bệnh sử: Bệnh nhân đang điều trị ngoại trú lao phổi với Isoniazid, Rifampicine, Pyrazinamide, Ethambutol được 37 ngày, xuất hiện vàng da vàng mắt, ăn kém, được bác sĩ ở y tế cơ sở cho dùng thêm chophytol 4 viên/ ngày trong 7 ngày và vẫn tiếp tục dùng thuốc kháng lao. Vàng da vàng mắt tăng lên rõ, đậm màu, ăn kém, sốt, đau tức vùng gan phải, đến ngày thứ 47, do bệnh nhân quá mệt, suy nhược cơ thể, nên bệnh nhân được chuyển đến khoa Lao bệnh viện Trung ương Huế điều trị và theo dõi tiếp.

3.4. Lúc vào viện: Bệnh nhân gầy, suy nhược, cân 37 kg, HA 120/70 mmHg, nhiệt độ 37.5°C, mạch 86 lần/phút. Kết mạc mắt vàng đậm, da vàng đậm toàn thân, không phù, nghe phổi không thấy

âm bệnh lý, đau tức vùng gan phải rõ.

3.5. Xét nghiệm:

- + CTM : - HC : $3.30 \times 10^{12}/l$; - BC $4,02 \times 10^9/l$; - Tiểu cầu $251 \times 10^9/l$
- + Hb 9,1 g/l
- + VSS : 31/67 mm
- + Thời gian Quick : 12,5 sec.
- + Nghiệm pháp Coombs

	(2/10/2009)	(29/11/2009)
- Trực tiếp	duyong	âm
- Gián tiếp	âm	âm
+ HbsAg	115,2 (+) (16/9/2009)	
+ HBeAg	0,072 (âm)	
+ Anti Hbe	duyong tính	
+ Hóa sinh máu		

- GOT, GPT luôn luôn trong giới hạn bình thường
- Bilirubine: Toàn phần/Trực tiếp/ Gián tiếp

17/9/2009 :	145,8/ 55/90 $\mu\text{mol/l}$
23/9/2009 :	96,9/39,4/57,5
28/9/2009 :	72,9/ 27,8/ 45.1
5/10/2009 :	50,3/ 20,9/ 29,4
12/10/2009:	40/ 13,3/ 26,7
26/10/2009:	20,2/ 7,3/ 12,9
26/11/2009:	10,6/ 3/ 7,6

- + X quang phổi : Mờ nhạt kèm xơ vùng giữa phổi phải.

- + Siêu âm tim, siêu âm bụng không có gì đặc biệt.
- + AFB/ đàm âm tính

3.6. Điều trị

- Từ 11/9 đến 14/9/2009: Reamberin chai 400ml 1chai/ngày chuyển tĩnh mạch.

- Từ 11/9 đến 17/9/2009: Glucose 10% chai 500ml 2 chai/ngày chuyển tĩnh mạch.

Chohytol 6 viên/ ngày uống

- Từ 17/9 đến 2/12/2009 : Fortec A viên uống 6 viên/ngày

Bắt đầu dùng lại thuốc lao không có Rifampicine từ 13/10/2009 theo phác đồ:

- Ethambutol 400mg x 3 viên/ngày
- Isoniazide 300mg x 2/3 viên/ ngày
- Pyrazinamide 500mg x 2 viên/ngày

Đến ngày 2/12/2009 (51 ngày dùng thuốc lao) thì ra viện với chẩn đoán cuối cùng là lao phổi AFB/dàm âm tính, thiếu máu tán huyết nghĩ do Rifampicine. Bệnh nhân được chuyển về y tế địa phương tiếp tục điều trị và theo dõi. Cân nặng lúc ra viện là 47kg.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh nhân được chẩn đoán lao phổi AFB (+) ở tuyến cơ sở, được điều trị được 37 ngày với SHRZ thì xuất hiện các triệu chứng của thiếu máu tán huyết. Chuyển lên tuyến trung ương, được chẩn đoán kịp thời, ngưng thuốc lao, dùng các thuốc giải độc, glucose ưu trương, thuốc bảo vệ gan liều cao, ta thấy có sự cải thiện nhanh chóng tình trạng thiếu máu tán huyết cả về lâm sàng (hết sốt, hết vàng da vàng mắt) cũng như về xét nghiệm (bilirubin trở về bình thường, test de Coombs từ dương tính trở thành âm tính). Tình trạng tan huyết không ảnh hưởng đến thận (creatinin/ máu bình thường sau tan huyết).

Vấn đề chẩn đoán thiếu máu tan huyết do Rifampicine là một chẩn đoán loại trừ. Chúng ta phải loại trừ các nguyên nhân khác gây thiếu máu tan huyết như lao, nhiễm trùng không do lao, mononucleosis, các thuốc khác được dùng trong quá trình điều trị...

Thiếu máu tan huyết tự miễn do lao đã được báo cáo trong y văn [6], [9], nhưng trong trường hợp này không phù hợp vì các lý do sau: bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị lao tại địa phương được 37 ngày mới có các triệu chứng của thiếu máu tan huyết, sau đó bệnh nhân được ngưng thuốc lao, ta thấy lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân cải thiện rõ rệt, điều này càng khẳng định đây không phải là thiếu máu huyết tán nguyên nhân do lao.

Tương tự như vậy, thiếu máu tan huyết do nhiễm trùng khác không phải lao cũng không nghĩ đến do công thức bạch cầu không cao.

Thiếu máu tan huyết do mononucleosis hay do mycoplasma cũng không nghĩ đến do bệnh cảnh không phù hợp.

Trong các thuốc lao gây thiếu máu tan huyết, Rifampicine, INH, Streptomycine đều có thể gây nên [4]. Tuy nhiên, Rifampicine, xảy ra với tần suất cao hơn và trong trường hợp này, khi ta dùng lại công thức không có Rifampicine mà chỉ dùng INH và Ethambutol thì không còn xảy ra hiện tượng thiếu máu tan huyết nữa.

Thiếu máu tan huyết miễn dịch do Rifampicine là một phản ứng phụ nặng và hiếm gặp, xảy ra chỉ khoảng 0.1% bệnh nhân [1]. Thiếu máu tan huyết do Rifampicine có tỷ lệ tử vong cao do chẩn đoán chậm. Theo một nghiên cứu trong 3 trường hợp được chẩn đoán thiếu máu tan huyết do Rifampicine thì đã có 2 trường hợp tử vong do chẩn đoán trễ [2]. Thiếu máu tan huyết do Rifampicine thường xảy ra khi chúng ta dùng với liều cao và cách khoảng, tuy nhiên trong trường hợp này, bệnh nhân dùng Rifampicine với liều 450 mg và sử dụng hàng ngày đã xảy ra thiếu máu tan huyết là trường hợp ít gặp hơn trong y văn [3], [5], [7], [10].

Thiếu máu tan huyết do Rifampicine theo cơ chế phức hợp miễn dịch với test Coombs dương tính, anti-C3, trong đó thuốc đã tạo kháng thể IgM. Phức hợp thuốc-kháng thể gắn vào hồng cầu và kích hoạt bổ thể và đưa đến tan huyết nội mạch [4].

Ở Việt Nam, chưa có xét nghiệm đặc hiệu các loại kháng thể cũng như kháng thể lệ thuộc Rifampicine [8]. Và việc thử dùng lại Rifampicine để xác định chẩn đoán là không nên thực hiện do tỷ lệ tử vong cao. Do đó, chẩn đoán thiếu máu tan huyết do Rifampicine vẫn chỉ dựa vào chẩn đoán loại trừ.

V. KẾT LUẬN

Thiếu máu tan huyết cấp cần được chẩn đoán nhanh và chính xác dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng do tỷ lệ tử vong khá cao. Chẩn đoán nguyên nhân là việc khó thực hiện do chưa có xét nghiệm kháng thể đặc hiệu.

Trong các thuốc kháng lao, thì Rifampicine, INH, Streptomycine có thể gây thiếu máu tan huyết,

trong đó Rifampicine thường gặp hơn nhưng cũng với tỷ lệ khá thấp 0,1%.

Ngưng thuốc (tác nhân gây thiếu máu), truyền

dịch ngọt ưu trương, dịch giải độc ngay sau khi có chẩn đoán sẽ làm giảm tỷ lệ tử vong đáng kể cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America (2003), Treatment of Tuberculosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 167, pp.603-662.
2. Ahrens N, Genth R, Salama A (2002), Related Diagnosis in three Patients with Rifampicine-induced immune haemolytic anemia, *Br. J. Haematol*, 117(2), PP.441-3.
3. Criel A., Verwilghen RL (1980), Intravascular hemolytic and renal failure caused by intermittent Rifampicine treatment , *Bullet*, 40(2), pp.147-150.
4. Gurpreet Dhaliwal M.D. Veterans Affairs Medical Center/University of California-San Francisco School Medicine, California-San Francisco (2004), Hemolytic Anemia, *American Family Physician*.
5. Mattson K., Janne J (1982), Mild intravascular hemolysis associated with flu-syndrome during intermittent Rifampicine treatment, *Euro.J.Respir. Dis*, 63(1), pp.68-72.
6. Mehmet Turgut (2002), Pulmonary Tuberculosis Associated with Autoimmune Hemolytic Anemia: An unusual Presentation, *Turk.J.Heamatol*, 19(4), pp. 477-480.
7. Oguz A. Kanra T (1989), Acute hemolytic anemia caused by irregular Rifampicine therapy, *Turk.J. Pediatr*, 31(1), pp.83-88.
8. Pereira A (1991), Immune hemolytic anemia and renal failure associated with Rifampicine-dependant antibodies with anti-I specificity, *Ann.Hematol*, 63(1), pp.56-58.
9. Ping-Hung Kuo (2001), Severe Immune Hemolytic Anemia in disseminated tuberculosis with Response to Antituberculosis Therapy, *Chest*, 119, pp.961-1963.
10. Yeo C.T (1989), Mild Hemolysis associated with flu-syndrome during daily Rifampicine treatment- A case report, *Singapore Med.J*, 30(2), pp.215-216.