



TRƯỜNG HỢP CA BỆNH AMYLOIDOSIS HỆ THỐNG

Nguyễn Mạnh Hùng^{1*}, Quách Thị Hà Giang², Dương Thị Thúy Quỳnh²

TÓM TẮT

Amyloidosis là một rối loạn hiếm gặp, đặc trưng bởi sự lắng đọng các protein bất thường (amyloid) tại da và/hoặc các cơ quan nội tạng. Bệnh được phân thành hai thể chính là amyloidosis toàn thân (hệ thống) và amyloidosis khu trú. Trong đó, amyloidosis toàn thân là thể gặp phổ biến hơn, có thể ảnh hưởng đến nhiều cơ quan và mô khác nhau, bao gồm da, tim, thận, gan và hệ thần kinh; một số trường hợp gây tổn thương cơ quan nặng, đe dọa tính mạng. Ngược lại, amyloidosis khu trú chỉ ảnh hưởng đến một cơ quan hoặc một vùng khu trú của cơ thể. Việc điều trị amyloidosis hiện nay vẫn còn nhiều thách thức, đòi hỏi sự phối hợp của nhiều chuyên khoa. Mặc dù bệnh chưa thể điều trị khỏi hoàn toàn, các biện pháp điều trị có thể giúp làm chậm tiến triển và cải thiện triệu chứng cho người bệnh. Trong bài báo này, chúng tôi xin báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 81 tuổi với các biểu hiện lâm sàng gợi ý amyloidosis.

Từ khóa: Amyloidosis, hệ thống, protein.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Amyloidosis là hậu quả của sự lắng đọng các protein amyloid dạng sợi β không hòa tan trong nhiều mô và cơ quan khác nhau của cơ thể. Bệnh có thể là mắc phải hoặc di truyền, biểu hiện dưới dạng khu trú hoặc toàn thân. Amyloid có thể tích tụ tại da, gan, lách, thận, tim, hệ thần kinh và mạch máu, từ đó gây ra nhiều hội chứng lâm sàng đa

dạng như xuất huyết dưới da, sẩn mảng, nốt dưới da, bệnh cơ tim, gan to, protein niệu, phì đại lưới, rối loạn chức năng thần kinh tự chủ, bệnh lý thần kinh ngoại biên, suy thận, tăng huyết áp, cũng như các bất thường tại giác mạc và thủy tinh thể.

Phương pháp chẩn đoán amyloidosis phụ thuộc vào cơ quan bị tổn thương và mức độ lan rộng của bệnh. Việc điều trị đòi hỏi cách tiếp cận đa chuyên khoa, được cá thể hóa theo thể bệnh, mức độ nặng và các cơ quan bị ảnh hưởng. Trong bài báo này, chúng tôi xin báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 81 tuổi với các biểu hiện lâm sàng gợi ý amyloidosis.

2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

2.1. Đặc điểm lâm sàng

Bệnh diễn biến khoảng 1 năm. Khởi phát, người bệnh xuất hiện rải rác các nốt tại lưỡi và niêm mạc má, tăng dần về kích thước và số lượng. Người bệnh đã đi khám tại nhiều cơ sở y tế và được chẩn đoán u máu vùng lưỡi, điều trị bằng phương pháp cắt bỏ tổn thương. Tuy nhiên, sau khoảng 1 tháng, tổn thương tái phát tại vị trí cũ với hình thái tương tự, đồng thời tiếp tục tăng kích thước và số lượng.

Ba tháng trước khi vào viện, người bệnh xuất hiện thêm các sẩn mềm tại vùng khóe mắt, mi mắt, đầu mũi phải và cánh mũi trái, kèm theo cảm giác đau tại tổn thương và giảm cảm giác khi ăn uống. Người bệnh khám tại một bệnh viện tuyến dưới, được chẩn đoán quá sản niêm mạc miệng và lưỡi chưa rõ nguyên nhân, điều trị bằng kháng sinh và thuốc giảm đau nhưng không cải thiện.

Khám lâm sàng: Người bệnh tỉnh táo, toàn trạng ổn định. Tim đều, tiếng T1, T2 rõ. Phổi rì rào

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Da liễu Trung ương

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Mạnh Hùng

Email: manhhung.98dtt@gmail.com

DOI: 10.56320/tcdlhvn.50.292

phế nang rõ, không rale. Tổn thương cơ bản: Quan sát thấy các nốt sẩn mềm màu đỏ hồng tại lưỡi và niêm mạc má hai bên, ranh giới không rõ, không loét, không chảy máu. Ngoài ra, xuất hiện các sẩn màu nâu đỏ tại vùng mi mắt trên và đầu mũi hai bên, sờ mềm, kèm theo đỏ da vùng xung quanh. Triệu chứng cơ năng: Người bệnh than đau tại các tổn thương và giảm cảm giác khi ăn uống.

Tiền sử: Tăng huyết áp nhiều năm đang điều trị thuốc thường xuyên.



Hình 1, 2. Hình ảnh lâm sàng của bệnh nhân (đã được sự cho phép của gia đình bệnh nhân)

2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Công thức máu: HC 4.45 T/l; Hb 104 g/L; BC 6.2 G/l; NEU 2.42 G/l; LYM 2.08 G/l; TC 132 G/l.

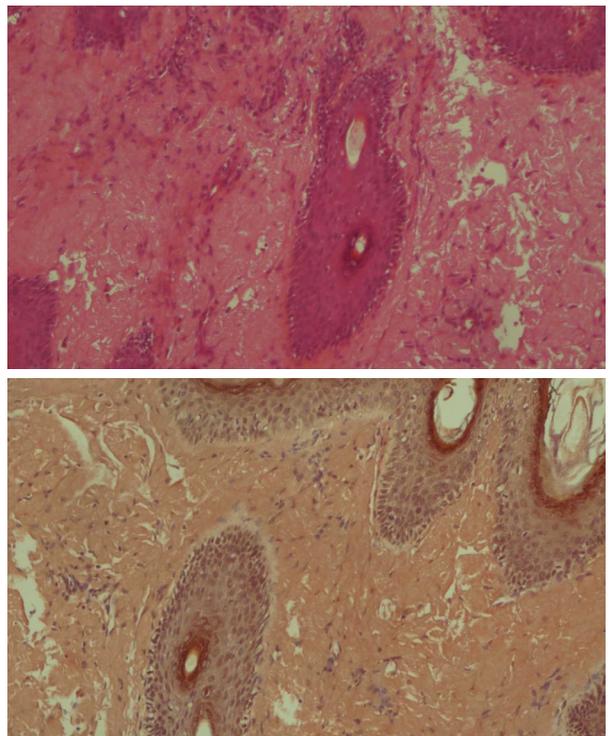
Hóa sinh máu: Glucose 5.9 mmol/L; ure 6.7 mmol/L, creatinin 99 μ mol/L, AST 37 U/l, ALT 29 U/l.

Điện giải đồ: Na 141.8 mmol/L; K 3.4 mmol/L; Cl 106.1 mmol/L.

Mô bệnh học tổn thương miệng: Thượng bì: Tương đối bình thường, tăng sắc tố lớp đáy. Trung bì: Lắng đọng chất màu hồng, đồng nhất ở cả trung bì nông và sâu, xâm nhập viêm quanh mạch của bạch cầu đơn nhân.

Kết luận: Hình ảnh hướng tới amyloidosis.

Nhuộm đỏ Congo: Dương tính.



Hình 3, 4. Hình ảnh mô bệnh học nhuộm HE và nhuộm đỏ Congo (+)



X-quang ngực thẳng: chưa phát hiện bất thường.

Siêu âm ổ bụng: Nang thận 2 bên, phì đại tiền liệt tuyến. Gan lách không to.

Nội soi tai mũi họng: Kết luận theo dõi u niêm mạc má môi lưỡi.

Nội soi dạ dày - tá tràng: Viêm phù nề hang vị.

Điện tâm đồ: Nhịp xoang không đều, tần số ~ 85 chu kỳ/phút. Trục trung gian. Hình ảnh sóng T dẹt ở các chuyển đạo ngoại vi.

SA tim: Chức năng tâm thu thất trái bảo tồn EF 69%, rối loạn chức năng tâm trương thất trái mức độ nhẹ, van ba lá hở 1/4, không tăng áp phổi.

Troponin T hs: 97ng/L; NT-proBNP: 6254 pg/mL.

Free Kappa: 15 mg/L; Free Lambda: 594 mg/L; IgA 28 mg/dL; IgM 3438 mg/dL; IgG 9mg/dL.

Siêu âm hạch: Có nhiều hạch nách, bẹn, cổ hai bên, ranh giới rõ, không có bất thường cấu trúc hạch, kích thước hạch lớn nhất 19,9 x7 mm.

Trên hình ảnh điện tâm đồ và siêu âm tim của bệnh nhân theo dõi hình ảnh nhồi máu cơ tim. Bệnh nhân được chuyển sang điều trị tại chuyên khoa tim mạch với chẩn đoán nhồi máu cơ tim/ amyloidosis hệ thống. Do tổn thương mạch vành nhiều nhánh dẫn đến ngừng tuần hoàn và bệnh nhân tử vong sau vài ngày điều trị.

3. BÀN LUẬN

Bệnh amyloidosis hệ thống là một bệnh hiếm gặp trong đó các protein bị gấp sai trở nên kháng lại các quá trình đào thải bình thường của cơ thể. Sự tích tụ của chúng trong các cơ quan của cơ thể dẫn đến chức năng cơ quan bất thường. Tim, gan, thận, thần kinh, phổi và ruột có thể bị ảnh hưởng, và chỉ trong thể amyloidosis chuỗi nhẹ (loại AL) là da bị ảnh hưởng đáng kể.¹

Bệnh amyloidosis hệ thống được phân loại theo thành phần hóa học của protein bị sai lệch.^{1,2}

Có hai thành phần của amyloid: Một đơn vị hằng định, thường gặp nhất là amyloid P. Một đơn vị biến đổi như: Chuỗi nhẹ immunoglobulin (sản xuất amyloid 'AL'), transthyretin (sản xuất amyloid ATTR), beta 2 microglobulin (A β 2M) gây ra bệnh amyloidosis hệ thống ở bệnh nhân lọc máu mạn tính.²

Viêm mạn tính do tình trạng tự viêm, bệnh tự miễn và nhiễm trùng có thể gây ra amyloid hệ thống thể AA. Điều này không gây ra các dấu hiệu hoặc triệu chứng trên da nhưng có thể được xác định về mặt mô học trong lớp mỡ dưới da. Biểu hiện trên da chỉ phát sinh từ type AL (chuỗi nhẹ amyloid), có liên quan đến chứng loạn sản tế bào plasma, chẳng hạn như bệnh u tủy. Tỷ lệ mắc bệnh là 12 ca trên 1 triệu người mỗi năm và ảnh hưởng đến các nhóm tuổi lớn hơn mà không phân biệt chủng tộc hoặc giới tính.² Nhìn chung trên toàn thế giới, bệnh amyloidosis AA phổ biến hơn tất cả các dạng bệnh khác do tỷ lệ mắc bệnh truyền nhiễm cao ở các nước đang phát triển.

Sự lắng đọng ngoại bào của protein amyloid không hòa tan trong các cơ quan bị ảnh hưởng cũng như da và phần phụ gây ra sự phá hủy mô dẫn đến rối loạn chức năng. Tuy nhiên, cơ chế chính xác về cách amyloid được hình thành và lắng đọng vào các mô vẫn chưa được hiểu rõ.

Biểu hiện trên da sẽ khác nhau tùy thuộc vào vị trí lắng đọng amyloid và mức độ phá hủy mô tại chỗ; nó xảy ra ở 30 - 40% bệnh nhân thể AL.³ Các biểu hiện thông thường bao gồm: Ban xuất huyết, bầm tím dưới da, xuất huyết đặc biệt ở mí mắt và vùng quanh hốc mắt do thành mao mạch dễ vỡ do thâm nhiễm amyloid, có thể khởi phát bởi chấn thương nhỏ và thậm chí ho. Sẩn, mảng hoặc nốt sần bóng như sáp hoặc xuất huyết ở các vùng kẽ như mí mắt, sau tai, cổ, nách và vùng hậu môn sinh dục. Các biểu hiện khác như rụng tóc, loạn dưỡng móng, khuôn mặt thô với sự mất đi của nếp nhăn, lưỡi to phì đại, khô miệng.

Ngoài các tổn thương da, bệnh amyloidosis còn có thể gây tổn thương nhiều cơ quan khác. Sự lắng đọng amyloid tại dây thần kinh ngoại biên có thể dẫn đến dày dây thần kinh, gây bệnh lý thần kinh ngoại biên và hội chứng ống cổ tay. Khi amyloid lắng đọng tại các cơ quan nội tạng như gan, tim và thận, người bệnh có thể xuất hiện các biểu hiện lâm sàng đa dạng như suy tim, bệnh cơ tim, rối loạn dẫn truyền tim, nhồi máu cơ tim, suy thận, hội chứng thận hư hoặc suy gan.

Ngoài ra, người bệnh có thể gặp các triệu chứng toàn thân không đặc hiệu như sụt cân, mệt mỏi kéo dài, khó thở, làm ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống.

Các biến chứng của bệnh phụ thuộc vào vị trí và mức độ lắng đọng amyloid. Tổn thương da, tóc và móng có thể gây biến dạng, ảnh hưởng thẩm mỹ và tác động tiêu cực đến tâm lý người bệnh. Phù đại lỵ có thể dẫn đến rối loạn nhai và nuốt. Những biến chứng nặng nề nhất là suy cơ quan và tử vong, đặc biệt trong các trường hợp có tổn thương thận (suy thận, hội chứng thận hư) và tổn thương tim (bệnh cơ tim amyloid).

Các xét nghiệm cận lâm sàng được thực hiện nhằm đánh giá mức độ tổn thương cơ quan và xác định bản chất amyloid bao gồm:

- Xét nghiệm máu thường quy và sinh hóa: Công thức máu, chức năng gan, chức năng thận; phân tích nước tiểu nhằm phát hiện protein niệu. Điện di protein huyết thanh và miễn dịch cố định (immunofixation), định lượng chuỗi nhẹ tự do trong huyết thanh và tìm protein Bence Jones trong nước tiểu được thực hiện để đánh giá amyloidosis thể AL.

- Sinh thiết da được tiến hành tại vị trí tổn thương. Nhuộm hematoxylin-eosin (HE) cho thấy các chất lắng đọng dạng vô định hình, ái toan (màu hồng) ở lớp trung bì và có thể lan xuống các cấu trúc dưới da. Nhuộm đỏ Congo cho kết quả dương tính, đặc trưng bởi hiện tượng lưỡng chiết

ánh xanh lục tảo khi quan sát dưới kính hiển vi phân cực.

- Hóa mô miễn dịch được sử dụng để xác định typ protein amyloid cụ thể, như AL, AA hoặc các typ amyloid khác. Trong các trường hợp nghi ngờ amyloidosis di truyền dựa trên lâm sàng và tiền sử gia đình, giải trình tự gen được chỉ định nhằm loại trừ các thể amyloid di truyền.

Việc xác định mức độ liên quan các cơ quan và giai đoạn bệnh là bước quan trọng nhằm lập kế hoạch điều trị phù hợp cho người bệnh amyloidosis.

Đánh giá chức năng tim bao gồm siêu âm tim, điện tâm đồ (ECG), Holter ECG 24 giờ, định lượng NT-proBNP và troponin tim. Cộng hưởng từ tim (MRI tim) có vai trò quan trọng trong phát hiện thâm nhiễm amyloid cơ tim và đánh giá mức độ tổn thương cơ tim. Đối với chức năng thận, cần đánh giá lượng protein niệu 24 giờ và ước tính mức lọc cầu thận (eGFR) nhằm xác định mức độ tổn thương thận và theo dõi tiến triển bệnh. Chức năng gan được đánh giá thông qua các xét nghiệm sinh hóa gan kết hợp với các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CT scan) hoặc cộng hưởng từ (MRI) để phát hiện gan to và tình trạng thâm nhiễm amyloid.

Chẩn đoán phân biệt bệnh amyloidosis phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng cụ thể và bao gồm một số bệnh lý như: Các bệnh da mạn tính (xơ cứng bì, giả u vàng...), các rối loạn đông máu hoặc bệnh scorbut gây ban xuất huyết và xuất huyết dưới da, các khối u da khác nhau, cũng như các rối loạn về tóc và móng.

Điều trị bệnh amyloidosis phụ thuộc vào thể bệnh và các yếu tố nguy cơ kèm theo của người bệnh. Hóa trị liệu liều cao thường được sử dụng với phác đồ melphalan kết hợp dexamethasone. Trong một số trường hợp phù hợp, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân có thể được chỉ định nhằm đạt đáp ứng sâu và kéo dài. Gần đây, các liệu



pháp mới đã được đưa vào điều trị, trong đó daratumumab - một kháng thể đơn dòng kháng CD38 trên tế bào plasma - được xem là lựa chọn thay thế hiệu quả, đặc biệt trong các trường hợp không đáp ứng hoặc tái phát. Bên cạnh đó, bortezomib, một chất ức chế proteasome 26S, có tác dụng gây chết tế bào theo chương trình ở các tế bào plasma tăng sinh, cũng cho thấy nhiều triển vọng trong điều trị amyloidosis.

ATTR amyloidosis: Transthyretin là một protein được tổng hợp chủ yếu tại gan. Trong amyloidosis thể ATTR di truyền, transthyretin đột biến đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh. Sau ghép gan, nguồn sản xuất transthyretin đột biến được loại bỏ khỏi tuần hoàn, từ đó làm giảm nồng độ protein bất thường trong máu và có thể giúp cải thiện các biểu hiện thần kinh của bệnh.

Liệu pháp hỗ trợ: Điều trị amyloidosis toàn thân không chỉ tập trung vào kiểm soát quá trình lắng đọng amyloid mà còn bao gồm các biện pháp hỗ trợ nhằm duy trì chất lượng cuộc sống và hạn chế rối loạn chức năng cơ quan. Ở những bệnh nhân có chỉ định và đang trong danh sách chờ ghép tim, hóa trị liệu thấp có thể được cân nhắc do nhóm này có khả năng sống sót cao hơn khi được kiểm soát bệnh nền tốt.

Cắt lách: Cắt lách là một lựa chọn điều trị trong trường hợp thiếu hụt yếu tố đông máu X nghiêm trọng gây chảy máu. Thiếu hụt yếu tố X được ghi nhận ở khoảng 2,5% bệnh nhân amyloidosis thể AL. Phẫu thuật cắt lách cho thấy hiệu quả ở những bệnh nhân có lách to, tuy nhiên thường không mang lại lợi ích rõ rệt ở các trường hợp lách có kích thước bình thường.

Tiền lượng của bệnh amyloidosis phụ thuộc vào thể bệnh, mức độ tổn thương cơ quan và đáp ứng với điều trị. Amyloidosis toàn thân nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời có thể tiến triển nhanh và gây tử vong. Tỷ lệ sống sót của

người bệnh thay đổi đáng kể tùy thuộc vào cơ quan bị ảnh hưởng, trong đó tổn thương tim là yếu tố tiên lượng xấu quan trọng nhất. Khi tim bị lắng đọng amyloid, các biến chứng tim mạch làm tăng rõ rệt tỷ lệ mắc bệnh và tử vong.

Đối với amyloidosis thể AL toàn thân, thời gian sống trung bình từ khi chẩn đoán đến tử vong chỉ kéo dài vài tháng nếu không được điều trị. Tuy nhiên, với các phương pháp điều trị hiện nay như hóa trị liệu và ghép tế bào gốc tự thân, thời gian sống sót có thể được kéo dài đáng kể, thậm chí đạt tới khoảng 10 năm ở một số trường hợp.^{5,6} Lắng đọng amyloid tại tim và thận được xem là những yếu tố tiên lượng kém, liên quan chặt chẽ đến nguy cơ tử vong và giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh.⁵

Điều trị bệnh amyloidosis liên quan đến phương pháp tiếp cận đa chuyên khoa. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh và các cơ quan bị ảnh hưởng, bác sĩ huyết học lâm sàng, bác sĩ tim mạch, bác sĩ thận, bác sĩ bệnh học hoặc các chuyên gia chuyên khoa khác có thể tham gia.

4. KẾT LUẬN

Bệnh amyloidosis là tình trạng lắng đọng các protein bất thường trong nhiều mô và cơ quan của cơ thể. Bệnh có thể là mắc phải hoặc di truyền, với biểu hiện khu trú hoặc toàn thân. Sự tích tụ amyloid tại các cơ quan khác nhau dẫn đến các biểu hiện lâm sàng đa dạng và mức độ nặng nhẹ khác nhau. Phương tiện chẩn đoán được lựa chọn dựa trên cơ quan bị ảnh hưởng và biểu hiện lâm sàng cụ thể. Điều trị amyloidosis đòi hỏi cách tiếp cận đa chuyên khoa, phụ thuộc vào thể bệnh, mức độ nghiêm trọng và các cơ quan liên quan. Việc phát hiện và điều trị sớm có vai trò quan trọng trong việc làm chậm tiến triển bệnh, tăng tỷ lệ sống sót và cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Flores-Bozo LR, Echevarría-Keel J, et al. Mucocutaneous manifestations in systemic amyloidosis A retrospective analytical study in a tertiary care center. *Int J Dermatol*. 2019 Sep;58(9):1062-8.
2. Tini G, Vianello PF, Gemelli C, Grandis M, Canepa M. Amyloid Cardiomyopathy in the Rare Transthyretin Tyr78Phe Mutation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019 Dec;12(6):514-516.
3. Baiardi S, Rossi M, Capellari S, Parchi P. Recent advances in the histo-molecular pathology of human prion disease. *Brain Pathol*. 2019 Mar;29(2):278-300.
4. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020;324(1):79-89. doi:10.1001/jama.2020.5493.
5. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 110(1):32-8.
6. Picken MM. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol*. 2020;143(4):322-34.

**SUMMARY***Original research***A CASE REPORT OF SYSTEMIC AMYLOIDOOSIS****Hung Manh Nguyen, MD^{1,*}, Giang Thi Ha Quach, MD², Quynh Thi Thuy Duong, MD²**

ABSTRACT

Amyloidosis is a rare disorder that occurs when abnormal proteins deposit in the skin and internal organs. The disease may be systemic or localized. Systemic amyloidosis is the most common form, affecting multiple organs and tissues, and in some cases can cause life threatening organ damage. Localized amyloidosis affects only a single organ or part of the body. Commonly involved organs include the skin, heart, kidneys, liver, and nerves. Current treatment remains challenging and requires multidisciplinary collaboration. Although the disease cannot be cured, its progression can be slowed and symptoms alleviated. In this article, we report a case of an 81 year old male patient presenting with manifestations of amyloidosis.

Keywords: *Amyloidosis, systemic, protein.*

¹ Hanoi Medical University

² National Hospital of Dermatology and Venereology

* Corresponding author: Hung Manh Nguyen, MD

Email: manhhung.98dtt@gmail.com