

## NHÂN HAI TRƯỜNG HỢP RỐI LOẠN NHỊP BLOCK NHĨ THẤT DO LUPUS Ở TRẺ SƠ SINH

Nguyễn Thị Lê, Đặng Thị Hải Vân, Nguyễn Công Cường,  
Nguyễn Thị Quỳnh Nga, Đỗ Cẩm Thanh, Nguyễn Thu Hà  
Bệnh viện Nhi Trung ương

### TÓM TẮT

*Lupus sơ sinh là bệnh tự miễn "thoáng qua", thường gặp ở con của các bà mẹ bị bệnh tự miễn do các kháng thể từ mẹ truyền qua rau thai. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu gồm block nhĩ thất bẩm sinh, tổn thương da và tổn thương hệ máu, rất dễ bị nhầm lẫn với các bệnh viêm da, viêm cơ tim, giảm tiểu cầu miễn dịch. Tỷ lệ tử vong cao chủ yếu do tổn thương tim. Chúng tôi xin giới thiệu hai trường hợp block nhĩ thất do lupus bẩm sinh đã được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*

### ABSTRACT

#### VENTRICULO - AURICULAR BLOCK DUE TO LUPUS IN TWO NEWBORN BABIES

Neonatal lupus erythematosus (NLE) is a "transient" autoimmune disease. It is common in the children of mothers with autoimmune disease in which mothers' autoimmune antibodies get through the placenta to the children. Main clinical manifestations of the disease include congenital atrioventricular block, skin lesions and damage to the blood system. It is often misdiagnosed with dermatitis, myocarditis, immune thrombocytopenic purpura. High mortality rate mainly due to heart damage. We would introduce two cases of atrioventricular block caused by NLE, both of whom were diagnosed and treated at Vietnam National Children's Hospital.

### 1. CA BỆNH 1

Trẻ nữ con đầu, đẻ mổ vì phát hiện nhịp tim thai chậm từ 28 tuần thai, cân nặng khi sinh 2300gr. Sau sinh 3 giờ tại bệnh viện tỉnh trẻ khó thở, được phát hiện nhịp tim chậm 50-60 lần/phút. Trẻ được thở oxy và chuyển đến Bệnh viện Nhi Trung ương.

**Tiền sử:** Phát hiện nhịp tim chậm lúc 28 tuần thai, tim thai 60 - 70 chu kỳ/phút kèm tràn dịch màng ngoài tim. Mẹ trẻ khỏe mạnh, chưa từng phát hiện bệnh tự miễn, mang thai lần thứ 2. Lần mang thai đầu sảy thai lúc 16 tuần không rõ căn nguyên.

**Thăm khám:** Tỉnh, tự thở SpO<sub>2</sub> 96%, khó thở nhẹ, tim đều, nhịp chậm 52 nhịp/phút, mạch bắt rõ, refill 2s, HA: 54/31; nhiều tổn thương ban trên da vùng mặt và thân mình kiểu ban hình vòng

(hình 1). Gan 2 cm dưới bờ sườn, lách không to, không thiếu máu, không xuất huyết, không sốt.



Hình 1. Tổn thương da trong lupus sơ sinh

**Xét nghiệm**

Điện tâm đồ: Block nhĩ thất cấp 3: tần số thất 52, tần số nhĩ 132 (hình 2)



**Hình 2. Block nhĩ thất hoàn toàn**

Siêu âm tim: các buồng tim giãn, LVDd 24.3mm; EF 61%, tương hợp nhĩ – thất, thất – đại động mạch; không thông liên thất, không thông liên nhĩ, ống động mạch nhỏ.

WBC 14.2G/L, RBC 4,34 G/L, Hb 166g/L, PLT 155000/mL, GOT 23.4 U/L, GPT 10.6U/L, C3 0,74g/L, C4 0.19g/L; ure 2,3 mmol/L, creatinine 60mmol/L, protein niệu (-), tế bào niệu (-).

Tiếp cận các nguyên nhân [1, 2]: Nguyên nhân hàng đầu gây block nhĩ thất ở trẻ sơ sinh là do kháng thể từ mẹ qua rau thai gây tổn thương đường dẫn truyền (chiếm 80-95%). Một vài nguyên nhân khác có thể kể đến là bất thường bẩm sinh vị trí đường dẫn truyền gặp trong chuyển gốc động mạch có sửa chữa

(L-TGA) hoặc một bệnh rất hiếm như bệnh cơ tim Hurler. Ở bệnh nhân này, cấu trúc trong siêu âm tim không phù hợp với L - TGA, các xét nghiệm kháng thể cho thấy kháng thể kháng nhân (+), anti dsDNA (-) anti Ro (+), anti La (+) ở cả mẹ và con (xét nghiệm tại bệnh viện Bạch Mai), với nồng độ kháng thể của con là anti Ro 78.63 U/ml, anti La 80.33 U/L.

Trẻ được chẩn đoán xác định: lupus sơ sinh do kháng thể từ mẹ và được điều trị ban đầu bằng isuprel truyền tĩnh mạch nhưng đáp ứng kém, sau 5 ngày được đặt máy tạo nhịp 1 buồng thất (hình 3). Sau đặt máy tạo nhịp tình trạng lâm sàng ổn định, nhịp tim đều theo máy 100 chu kỳ/phút, chức năng tim tốt EF 67%, LVDd=18 mm.



**Hình 3. Xquang phổi sau đặt máy tạo nhịp**

## 2. CA BỆNH 2

Trẻ nữ, con đầu, đẻ thường đủ tháng, cân nặng lúc sinh 2kg. Theo dõi thai kỳ không phát hiện bất thường. Trẻ em sau khi sinh ăn bú bình thường, tăng 800gr/1.5 tháng. Lúc 46 ngày tuổi trẻ xuất hiện đi ngoài phân lỏng 5-6 lần/ngày, phân lỏng nhầy, trẻ mệt, ăn kém => vào viện.

### Thăm khám

Tỉnh, tự thở SpO<sub>2</sub> 98%, không khó thở, tim không đều, tần số 80 - 125 ck/phút, dấu hiệu mất nước nhẹ. Phân lỏng nhầy, không máu. Da xanh, có nhiều tổn thương ban trên da vùng mặt và thân mình (hình 4), không có xuất huyết dưới da, gan lách không to, không sốt. Trẻ được chẩn đoán tiêu chảy cấp mất nước nhẹ, điều trị theo phác đồ B. Sau 3 ngày điều trị trẻ đi ngoài 2-3 lần/ngày, nhịp tim chậm, không đều 70-105 chu kỳ/phút, tổn thương da không thay đổi.



Hình 4. Ban trên da vùng mặt

### Xét nghiệm

Điện tâm đồ: Block nhĩ thất cấp 2 kiểu 2:1 (hình 5)



Hình 5. Block nhĩ thất 2:1

Holter điện tim: block nhĩ thất cấp 2 mobit 1

Siêu âm tim: cấu trúc tim bình thường

WBC: 10,4G/L; Hb 10,4g/dL; PLT 178G/L, C4 0,02g/L, C3 0.55g/L, Na 143mmol/L, K 3,1mmol/L, Mg 0,51mmol/L, Ca ion 0,97mmol/L, GOT 36,7 U/L; GPT 19 U/L; ure 3,6 mmol/L, creatinin 41,7 mmol/L, tế bào niệu (-), protein/creatinine niệu: 317 mg/mmol

Kháng thể: Con: kháng thể kháng nhân (+), anti Ro (+) 180.2 U/L, anti La (-) 7.00 U/L; Mẹ: kháng thể

kháng nhân (+), anti Ro (+) 165.68 U/ml, anti La (-) 4.01 U/ml (xét nghiệm tại Bệnh viện Bạch Mai).

Trẻ được chẩn đoán lupus sơ sinh, được điều trị solumedrol 2mg/kg/ngày, IVIG liều duy nhất 2.5g/lần, sau 10 ngày ban trên da giảm rất ít, protein/creatinine niệu 237mg/mmol, trẻ còn block nhĩ thất cấp 2 mobit 2, chưa có chỉ định can thiệp đặt máy tạo nhịp. Trẻ vẫn đang tiếp tục được theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

### 3. BÀN LUẬN

Lupus sơ sinh là một bệnh hiếm, tỷ lệ 1/20 000 trẻ sơ sinh sống [3]. Bệnh thường chỉ xảy ra ở con của các bà mẹ bị bệnh tự miễn, hay gặp nhất là hội chứng Sjogren, sau đó là lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp [4]. Điều đặc biệt là các bà mẹ thường chưa có biểu hiện bệnh tự miễn rõ ràng trên lâm sàng tại thời điểm sinh con mà chỉ mang kháng thể và có thể sẽ phát triển các bệnh tự miễn sau này [5].

#### Cơ chế bệnh sinh

Bệnh do các kháng tự miễn bản chất là IgG từ bà mẹ truyền qua rau thai và gây bệnh cho trẻ từ trong thai kỳ đến sau sinh [1, 2]. Bệnh thoái qua bởi khi kháng thể bị đào thải hết (khoảng từ 0-6 tháng) biểu hiện bệnh của trẻ cũng hồi phục dần. Riêng block nhĩ thất vì đã tổn thương đường dẫn truyền nên thường đa số không hồi phục. Hai kháng thể gây bệnh chủ yếu là anti Ro, anti La [6]. Một số tác giả còn nhắc đến vai trò anti RNP [7]. Anti Ro chủ yếu tấn công cơ tim làm tổn thương đường dẫn truyền gây ra block nhĩ thất hoặc viêm cơ tim. Anti La chủ yếu tấn công da gây các tổn thương ban điển hình trên da. Anti RNP cũng tấn công da, nhưng không tấn công tim, nó gây các biểu hiện trên da nhưng thường không có biểu hiện tim kèm theo. Các kháng thể từ mẹ sang trẻ bắt đầu từ tuần 12-14 thai kỳ và biểu hiện bệnh của trẻ bắt đầu xuất hiện từ sau 18 tuần. Tuy nhiên khả năng bà mẹ mang kháng thể tự miễn dẫn đến có con bị lupus sơ sinh không cao, chỉ từ 1-2 % tùy nghiên cứu. Con số này cũng phù hợp với tỷ lệ Lupus sơ sinh rất thấp trên thực tế.

#### Biểu hiện lâm sàng

Block nhĩ thất xảy ra ở khoảng 65% trẻ bị lupus sơ sinh, thường bắt đầu tuần thai 18-24 [8, 9]. Tổn thương bắt đầu từ block nhĩ thất cấp 1 rồi nặng dần lên block nhĩ thất cấp 2 và 3. Block nhĩ thất cấp 1 hay bị bỏ sót do nhịp tim còn đều và tần số giảm ít. Vì vậy thai nhi đa số được phát hiện khi đã ở giai đoạn block cấp 2 và 3. Ở ca bệnh thứ nhất, bệnh nhân phát hiện nhịp tim chậm 50-60 chu kỳ/phút lúc 28 tuần có khả năng đã ở

giai đoạn block nhĩ thất cấp 3 từ lúc đó. Với bệnh nhân thứ 2, do theo dõi thai kỳ không phát hiện bất thường có thể do lúc đó bệnh nhân còn trong giai đoạn block nhĩ thất cấp 1 hoặc block cấp 2 độ thấp, hơn nữa bệnh nhân này rất thích nghi với tình trạng nhịp chậm, tổn thương da xuất hiện lúc một tháng tuổi bị nhầm với chàm khiến cho bệnh nhân này bị chẩn đoán muộn lúc 49 ngày tuổi.

Ở thai nhi, block cấp 1 khó chẩn đoán, có thể xác định bằng đo đoạn "PR cơ học" của thai từ lúc nhĩ bắt đầu co (bắt đầu mở van 2 lá) đến khi thất bắt đầu co (mở van động mạch), nếu > 150 ms là có giá trị chẩn đoán. Block cấp 2 và 3 thể hiện rõ ràng hơn với nhịp tim thai chậm, không đều. Block cấp 1 và 2 có thể tiến triển nhanh chóng thành block nhĩ thất hoàn toàn trong vòng chỉ 7 ngày do vậy với thai phụ có yếu tố nguy cơ, nên siêu âm thai hằng tuần từ 18-26 tuần, và mỗi 2 tuần đến 32 tuần để tránh bỏ sót block hoàn toàn. Trẻ cũng có thể có các biểu hiện tim khác như: suy nút xoang, xơ hóa nội mạc, viêm cơ tim.

Biểu hiện da [9]: các ban đỏ hình tròn hay vòng cung, viền hơi nhô lên, trung tâm phẳng hoặc hơi lõm, tập trung ở đầu mặt, thường quanh hốc mắt, vùng cổ, ít khi ở thân mình. Mô học cho thấy thâm nhiễm nông trên bề mặt biểu bì và các phần phụ của da. Do chưa tổn thương màng đáy nên khi hồi phục sẽ không để lại sẹo. Biểu hiện da thường khởi phát khi trẻ tiếp xúc với ánh sáng (tia UV), 2/3 xuất hiện sau sinh, còn lại trong vòng trung bình 6 tuần. Bệnh nhân thứ nhất xuất hiện ban ngay sau sinh, còn bệnh nhân thứ 2 xuất hiện lúc một tháng tuổi, tổn thương đều phù hợp với lupus sơ sinh. Trong những trường hợp ban không điển hình, sinh thiết da có thể giúp hỗ trợ chẩn đoán.

Biểu hiện máu: thường gặp giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu. Đa số hồi phục trong vòng 2 tháng mà không có biến chứng nguy hiểm. Hai bệnh nhân trên đều không có biểu hiện về máu lúc vào viện. Nhưng bệnh nhân thứ 2 sau nhập viện 3 ngày xét nghiệm lại cho thấy tình trạng thiếu máu Hb 7.8 g/dL, PLT 148 000/ml và bạch cầu giảm nhẹ, điều này có thể giải thích do lúc

vào viện trẻ có tình trạng mất nước do tiêu chảy gây ra cô đặc máu, sau 3 ngày hết mất nước các biểu hiện về máu mới rõ ràng trên xét nghiệm. Tuy nhiên các biểu hiện này không nặng và cũng không cần truyền các chế phẩm máu.

**Biểu hiện khác:** viêm gan thường nhẹ và thoáng qua, nhưng cũng có thể rất nặng gây rối loạn đông máu. Biểu hiện thận, não, khớp thường ít gặp. Ở bệnh nhân thứ 2 có biểu hiện protein niệu là một trường hợp hiếm thấy.

**Bà mẹ:** tại thời điểm sinh con bà mẹ chỉ mang kháng thể mà không có biểu hiện bệnh nhưng có thể xuất hiện bệnh tự miễn sau này [10]. Bà mẹ của 2 bệnh nhân trên đều mang kháng thể và cũng chưa hề có bệnh tự miễn tại thời điểm con bị bệnh. Các bà mẹ này tăng nguy cơ bị các bệnh tuyến giáp, do vậy nên xét nghiệm chức năng tuyến giáp để chẩn đoán và điều trị sớm.

#### **Chẩn đoán**

Không có tiêu chuẩn đặc hiệu, chẩn đoán khi thai/trẻ có biểu hiện lâm sàng đặc trưng như block nhĩ thất, ban trên da, biểu hiện gan và máu mà không giải thích được và có kháng thể đặc hiệu dương tính (anti Ro, anti La, anti RNP).

#### **Điều trị**

**Điều trị trước sinh:** các loại corticoid qua được rau thai nguyên vẹn như dexamethasone, betamethasone phối hợp với hydroxychloroquin cho mẹ giúp giảm tỷ lệ block nhĩ thất và giảm tỷ lệ chuyển từ block cấp 1,2 sang block cấp 3, còn block cấp 3 ở thai không hồi phục dù có điều trị hay không. Các nghiên cứu cũng cho thấy IVIG cho mẹ hầu hết không làm giảm hiệu giá kháng thể cũng như tỷ lệ lupus ở trẻ sơ sinh trong khi hydroxychloroquin lại giúp giảm đáng kể khả năng này [11].

**Điều trị sau sinh:** chủ yếu điều trị triệu chứng:

Với tổn thương tim, block nhĩ thất cấp 3 không có khả năng hồi phục, đặt máy tạo nhịp có thể cần thiết để tránh suy tim. Bệnh nhân thứ nhất tình trạng block nhĩ thất cấp 3 kéo dài từ trong tử cung (28 tuần) đến sau sinh, gây tình trạng suy tim, trẻ không được điều trị corticoid mà được đặt máy tạo nhịp buồng thất cấp cứu. Sau đặt

máy tiến triển lâm sàng ổn định. Tỷ lệ đặt máy tạo nhịp khá cao, chiếm trên 60% trẻ bị lupus sơ sinh sống. Với block nhĩ thất cấp 1 và 2 theo dõi là yếu tố quan trọng nhất để phát hiện chuyển độ lên block nhĩ thất cấp 3, điều trị bằng corticoid toàn thân và IVIG cho trẻ chưa được chứng minh có bất cứ hiệu quả gì. Bệnh nhân thứ 2 có block nhĩ thất cấp 2 mobit 1 và không có tình trạng suy tim nên bác sĩ tim mạch quyết định theo dõi định kỳ hàng tháng và can thiệp khi có tiến triển.

Với tổn thương da, quan trọng cần tránh tia UV, bôi corticoid tại chỗ nếu tổn thương da quá nặng. Với các biểu hiện khác: truyền tiểu cầu nếu giảm nặng, đặt máy tạo nhịp khi block nhĩ thất cấp 3. Trường hợp biểu hiện hệ máu hoặc gan nặng có thể điều trị corticoid toàn thân, IVIG hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác. Bệnh nhân thứ hai có tổn thương thận, được điều trị corticoid và ICIG nhưng chưa có thấy có đáp ứng rõ rệt.

**Tiên lượng:** tỷ lệ tử vong cao, khoảng 20% tính cả trong và ngoài tử cung, chủ yếu do tổn thương tim. Các biểu hiện khác đa số hồi phục. Trẻ cũng ít có nguy cơ bị bệnh tự miễn sau này. Bà mẹ có nguy cơ bị bệnh tự miễn, bệnh tuyến giáp.

#### **Kết luận**

Nên xét nghiệm anti Ro, anti La và anti RNP cho các trẻ và mẹ trẻ bị block nhĩ thất bẩm sinh, đặc biệt nếu cấu trúc tim không phù hợp với L - TGA và trẻ có biểu hiện ở da, hệ máu kèm theo. Các bà mẹ bị bệnh tự miễn như hội chứng Sjogren, Lupus và viêm khớp dạng thấp hoặc các bà mẹ có con trước bị lupus sơ sinh nên được xét nghiệm các kháng thể này trước khi mang thai, trong khi mang thai để phát hiện sớm nguy cơ bị bệnh ở con giúp phòng và điều trị hiệu quả.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Yan J, et al., Congenital complete heart block: single tertiary centre experience. *Heart Lung Circ*, 2012. 21(11): p. 666-670.
2. Ambrosi A, Sonesson SE, and W.-H. M., Molecular mechanisms of congenital heart block. *Experimental Cell Research*, 2014. 325(1): p. 2-9.
3. AR, N., et al., Cutaneous manifestations of

neonatal lupus without heart block: Characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *The Journal of Pediatrics*, 2000. 137(5): p. 674-680.

4. **Antonio Brucato, et al.**, Pregnancy Outcomes in Patients with Autoimmune Diseases and Anti-Ro/SSA Antibodies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2011. 40(1): p. 27-41.

5. **Rivera TL1, et al.**, Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2008. 68(6): p. 828-835.

6. **Edgar T Jaeggi, et al.**, Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: A single institution's experience of 30 years. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. 39(1): p. 2.

7. **McGeachy C and Lam J**, Anti-RNP neonatal lupus in a female newborn. *Lupus*, 2009. 18(2): p. 172-174.

8. **Friedman D, et al.**, A review of congenital heart block. *Images in Paediatric Cardiology*, 2003. 5(3): p. 36-48.

9. **Kam Lun Hon and A.K.C. Leung**, Neonatal Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases*, 2012. 2012: p. 6.

10. **Rivera TL, et al.**, Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 828-835.

11. **Izmirly PM1, C.-C.N., Pisoni CN, Khamashta MA**, Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti - SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, 2012. 126 (1): p. 76-82.