

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG HOẠI TỬ VÔ KHUẨN CHỖM XƯƠNG ĐÙI Ở BỆNH NHÂN LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

TRẦN THỊ MINH HOA
Khoa Cơ Xương Khớp, bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: nghiên cứu tình trạng hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: phân tích các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, điều trị của 6/115 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có tình trạng hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi được chẩn đoán và điều trị tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 2 năm từ tháng 9/2008 đến tháng 9/2010

Kết quả: Tỷ lệ hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống 5,2%, với tuổi trung bình 33,3, thời gian bị bệnh trung bình 10,5 năm, thời gian xác định hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi trung bình 3,6 năm. Các bệnh nhân đều có các triệu chứng đau và hạn chế vận động khớp háng và tổn thương khớp háng ở giai đoạn II đến giai đoạn V theo phân loại của ARCO. 6/6 bệnh nhân đều có hội chứng cushing do dùng thuốc corticosteroid liều cao và kéo dài. 3/6 bệnh nhân điều trị Methyl prednisolone liều cao >500mg/ngày trong giai đoạn tiến triển của bệnh đã xuất hiện hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi ngay trong 3 năm đầu bị bệnh lupus ban đỏ hệ thống

Kết luận: Hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi có thể gặp ngay ở giai đoạn đầu ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống điều trị corticosteroid liều cao.

Từ khoá: Lupus ban đỏ hệ thống, hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi, corticosteroid

SUMMARY

Objective. Obsevation the osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus

Patients and methods. The records of 6/115 lupus patients developed clinical apparent osteonecrosis who were diagnosed and treated in the Rheumatology department Bach mai hospital from September 2008 to September 2010.

Results. Osteonecrosis prevalence was 5.2% with mean age 33.3 years, disease duration was 3.6 years. 100% patients have hip pain and femoral head osteonecrosis wass affected in stage II to V following the ARCO classification. Cushing syndrome was found in 6/6 patients and 3/6 patients have hip osteonecrosis in 3 years after treated with hight dose of Methyl Prednisolon >500mg/day in active disease.

Conclusion Femoral head osteonecrosis migh be found in patients with systemic lupus erythematosus in the first stage treated with hight dose corticosteroid.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, osteonecrosis, corticosteroid

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hoại tử vô khuẩn còn gọi là hoại tử vô mạch (Osteonecrosis, avascular, aseptic bone necrosis) là tình trạng huỷ hoại tổ chức xương khi không được cung cấp máu với các tổn thương hệ thống mạch do các nguyên nhân chấn thương (trật khớp, gãy xương...), hoặc các

bệnh lý như bệnh lý tự miễn, điều trị thuốc corticoid liều cao và kéo dài, lạm dụng rượu bia, bệnh khí ép (thở lặn), bệnh hồng cầu hình liềm, xạ trị...Hoại tử vô khuẩn (HTVK) có thể gặp ở bất cứ vị trí nào có tổn thương mạch máu nuôi dưỡng tổ chức xương nhưng hay gặp nhất là ở chỏm xương đùi, chỏm xương cánh tay, xương bàn cổ tay, xương hàm... Hoại tử vô khuẩn xương là một trong những nguyên nhân gây đau, hạn chế vận động khớp xương bị tổn thương ảnh hưởng rất nhiều đến khả năng lao động, sinh hoạt, chất lượng sống của người bệnh và gây tàn phế nếu người bệnh không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời. Tình trạng HTVK xương kết hợp với bệnh lupus ban đỏ hệ thống được Doboies EL và Cozen L [3] đề cập lần đầu tiên vào năm 1960 khi nghiên cứu 400 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống trong đó có 11 bệnh nhân có biến chứng hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi. Theo Abu-Shaka M [2] tỷ lệ HTVK chỏm xương đùi ghi nhận ở bệnh lupus ban đỏ hệ thống rất khác nhau và dao động từ 3%-50% tùy thuộc vào phương pháp nghiên cứu, cách chọn bệnh nhân, thời gian theo dõi bệnh nhân, thời gian mắc bệnh, quá trình điều trị (liều lượng và thời gian điều trị corticosteroid, thuốc ức chế miễn dịch...). Theo nghiên cứu của Lau CS [4] thì các yếu tố nguy cơ gây HTVK ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống là liều corticosteroid điều trị hàng ngày, thời gian điều trị nhóm thuốc corticosteroid, thuốc ức chế miễn dịch, hội chứng Cushing, tuổi, chủng tộc, tình trạng viêm mạch, hội chứng Raynaud, viêm tắc tĩnh mạch, kháng thể kháng cardiolipin dương tính, giai đoạn tiến triển của bệnh... Hiện nay ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về bệnh HTVK chỏm xương đùi và cùng với tiến bộ trong chẩn đoán hình ảnh (chụp cộng hưởng từ khớp háng) bệnh lý này càng được chú ý phát hiện chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời. Tuy nhiên hiện nay HTVK chỏm xương đùi ở bệnh nhân mắc bệnh lupus ban đỏ hệ thống chưa được quan tâm và đề cập đến. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích tìm hiểu tình trạng HTVK chỏm xương đùi ở nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống được chẩn đoán và điều trị tại khoa khớp bệnh viện Bạch Mai trong thời gian hai năm từ tháng 9/2008 đến tháng 9/2010.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng là 6/115 (5,2%) bệnh nhân có tình trạng HTVK chỏm xương đùi được chẩn đoán và điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo tiêu chuẩn của Hội Thấp Khớp học Hoa Kỳ năm 1987 trong thời gian 2 năm từ tháng 9/2008 đến 9/2010

Tiêu chuẩn chẩn đoán HTVK chỏm xương đùi được chẩn đoán dựa vào các triệu chứng lâm sàng (đau và hạn chế vận động khớp háng ở các động tác dạng, khép, xoay), hình ảnh xquang khớp háng (hình ảnh nang xương, hình ảnh trắng lưới liềm, xẹp tiêu chỏm xương đùi, hẹp khe khớp, thoái hoá thứ phát). Hình ảnh chụp cộng hưởng từ có hình ảnh tổn thương chỏm xương đùi theo phân loại của ARCO năm 1993 (Association Reseach Circulation Osseous) gồm 6 độ từ độ 0 đến độ VI (hình ảnh nhồi máu xương, phù thủy xương, xơ cứng, gãy xương dưới sụn, biến dạng chỏm xương, hẹp khe khớp, thoái hoá thứ phát) [1]

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang với cỡ mẫu nhỏ. Các đặc điểm bệnh nhân và các biểu hiện lâm

sàng, xét nghiệm, đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số SLEDAI, hình ảnh xquang, chụp cộng hưởng từ khớp chậu và điều trị của 6 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (được ký hiệu là BN1, BN2, BN3, BN4, BN5 và BN6) có tình trạng HTVK chỏm xương đùi được chúng tôi thu thập và phân tích trong nghiên cứu này.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của 6 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có HTVK chỏm xương đùi

Đặc điểm bệnh nhân	BN1	BN2	BN3	BN4	BN5	BN6
Tuổi (năm)	52	43	36	32	25	18
Giới	Nữ	Nữ	Nữ	Nữ	Nữ	Nữ
Thời gian bị bệnh (năm)	24	17	8	5	7	2
Đau và hạn chế vận động khớp háng	+	+	+	+	+	+
Hội chứng Cushing	+	+	+	+	+	+
Hội chứng Raynaud			+	+	+	+
Hội chứng thận hư					+	
Viêm tắc mạch					+	
Chỉ số hoạt động SLEDAI	2	4	3	4	4	3
Tăng cholesterol máu	+				+	
Mật độ xương (BMD):T score	-4,3	-2,8	-3,6	-2,6	-3,9	-3,1
T score ở cột sống thắt lưng						
T score ở cổ xương đùi	-2,9	-3,2	-3,4	-2,3	-3,4	-2,5

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6/115 (5,2%) bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có tình trạng HTVK, tất cả các bệnh nhân là nữ với tuổi trung bình là 33,3 năm (bệnh nhân ít tuổi nhất là 18 tuổi và nhiều tuổi nhất là 52). Thời gian mắc bệnh trung bình của 6 bệnh nhân là 10, năm (bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ngắn nhất là 2 năm và nhiều nhất là 24 năm). Các bệnh nhân đều có các yếu tố nguy cơ của HTVK: 6/6 bệnh nhân đều có hội Cushing do dùng thuốc corticosteroid kéo dài (mặt tròn đỏ, da mỏng dễ xuất huyết...). Các bệnh nhân đều ở mức độ hoạt động bệnh vừa với chỉ số SLEDAI <5, có 4 bệnh nhân có biểu hiện hội chứng Raynaud, một bệnh nhân có viêm mạch (có hoại tử bàn chân do viêm tắc mạch). 2/6 bệnh nhân có tình trạng tăng cholesterol máu nhưng không có bệnh nhân nào có tiền sử hay hiện tại uống rượu, bia hay hút thuốc lá. Các bệnh nhân đều có tình trạng loãng xương ở cả hai vị trí cột sống thắt lưng và cổ xương đùi.

Bảng 2. Tình trạng hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi của 6 bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân	BN1	BN2	BN3	BN4	BN5	BN6
Tuổi chẩn đoán bệnh lupus ban đỏ	28	26	28	27	18	16
Thời gian được xác định tình trạng HTVK chỏm xương đùi (năm)	4	5	6	2	2	3
HTVK chỏm xương đùi	2	1	1	1	2	1
HTVK trên xquang	+	+	+	+	+	-
HTVK trên MRI theo ARCO	V	IV	IV	IV	V	II

Thời gian trung bình được xác định tình trạng HTVK

chôm xương đùi so với thời gian chẩn đoán bệnh lupus ban đỏ hệ thống là 3,6 năm (bệnh nhân bị HTVK sớm nhất sau khi bị bệnh lupus ban đỏ hệ thống là 2 năm và muộn nhất là sau 6 năm). Cả 6 bệnh nhân đều bị HTVK chôn xương đùi, trong đó có 2/6 bệnh nhân bị hoại tử vô khuẩn chôn xương đùi cả hai bên. Có 5/6 bệnh nhân có tổn thương HTVK chôn xương đùi được xác định trên phim chụp xquang thường quy, một bệnh nhân (BN6) không rõ tổn thương trên phim xquang tiêu chuẩn nhưng được chẩn đoán HTVK chôn xương đùi khi chụp cộng hưởng từ khớp háng khi trên lâm sàng bệnh nhân này chỉ có triệu chứng đau và hạn động khớp háng. Theo phân loại của ARCO thì cả 6 bệnh nhân đều bị HTVK chôn xương đùi từ giai đoạn II đến giai đoạn V

Bảng 3. Tình trạng sử dụng thuốc nhóm corticoid và thuốc ức chế miễn dịch

Đặc điểm bệnh nhân	BN1	BN2	BN3	BN4	BN5	BN6
Thời gian điều trị corticoid (năm)	15	14	7	4	6	2
Liều corticoid cao nhất đã điều trị (mg/ngày)	120	80	160	600	800	600
Liều corticoid đang điều trị (mg/ngày)	4	8	16	16	8	16
Có truyền Methyl prednisolone liều cao >500mg/ngày				+	+	+
Tiền sử điều trị thuốc ức chế miễn dịch						
Methotrexat	+	+	+	+	+	+
Cyclophosphomid					+	

Các bệnh nhân đều có thời gian dài điều trị corticosteroid từ 2 đến 15 năm, với liều corticosteroid điều trị cao nhất trong ngày dao động từ 80mg đến 800mg, trong đó có 3 bệnh nhân được truyền Methyl prednisolone liều cao >500mg/ngày trong các đợt tiến triển của bệnh, tuy nhiên chúng tôi không khai thác được chính xác và thời tổng liều và thời gian điều trị corticoid liều cao trong các đợt tiến triển của các bệnh nhân nghiên cứu.

BÀN LUẬN

Hoại tử vô khuẩn xương là một trong những nguyên nhân gây tàn phế ở các bệnh nhân nói chung và đặc biệt là bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. Theo kết quả của Mok MY [5] nghiên cứu trên 263 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống từ năm 1978 đến năm 1998 cho thấy có 14% bệnh nhân có tình trạng HTVK chôn xương đùi, và tỷ lệ này theo Oinuma K [7] là 44%, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ chỉ là 5,2%. Sờ dĩ tỷ lệ của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác là do hiện nay tình trạng HTVK chưa được thực sự quan tâm của thầy thuốc cũng như bệnh nhân, nên rất có thể đã bỏ qua các trường hợp có HTVK chôn xương đùi với triệu chứng đau và hạn chế vận động khớp háng nhưng không được chụp phim xquang khớp háng hoặc không được chụp MRI khớp háng nên bệnh nhân đã không được chẩn đoán hoặc lại chẩn đoán nhầm đau khớp háng hoặc viêm khớp háng là triệu chứng khớp tiến triển của bệnh. Ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống HTVK xương có thể gặp ở bất cứ vị trí nào nhưng theo nghiên cứu của Abu-Shaka M [2] thì HTVK hay gặp nhất ở vị trí chôn xương đùi chiếm 85%, vị trí đầu trên xương cánh tay là 10% còn 5% là ở các vị trí khác như đầu trên xương chày, khối xương bàn cổ tay, xương hàm... Nghiên cứu của

chúng tôi cả 6 bệnh nhân đều HTVK chôn xương đùi trong đó có 2 bệnh nhân (BN1 và BN5) HTVK chôn xương đùi cả hai bên. Tình trạng HTVK chôn xương đùi gặp ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống là do trong bệnh này có sự rối loạn miễn dịch với sự xuất hiện của các tự kháng thể, các phức hợp miễn dịch trong hệ tuần hoàn và sự hoạt hoá của hệ thống bổ thể đã gây ra các tổn thương nội mạch máu liên tục và lan toả dẫn đến viêm mạch, tắc mạch nặng dần lên trong các đợt tiến triển của bệnh dẫn đến hậu quả là làm xơ hoá mạch và tắc các vi mạch nuôi dưỡng tổ chức đặc biệt là ở vị trí cổ xương đùi, cơ tim, tổ chức não. Chính vì vậy bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có tỷ lệ bệnh nhồi máu cơ tim và nhồi máu não cao gấp 5-20 lần so với người bình thường cùng lứa tuổi [2,4,7,8]. Mặt khác bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống lại thường được điều trị corticoid liều cao và kéo dài, đây là một trong những tác nhân có mối liên quan chặt chẽ nhất với tình trạng HTVK xương do điều trị corticoid làm rối loạn chuyển hoá lipid gây kích ứng thứ phát làm tăng lắng đọng lipid ở thành mạch làm tăng áp lực trong thành mạch dẫn đến giảm cung cấp máu tại các tổ chức xương, hơn nữa điều trị corticosteroid cũng làm loãng xương dẫn đến gãy xẹp tổ chức xương dưới sụn của chôn xương đùi... Chính vì vậy HTVK chôn xương đùi hay gặp nhất ở bệnh lupus ban đỏ hệ thống và gấp 10-40 lần so với các bệnh khác phải điều trị thuốc corticoid kéo dài như viêm khớp dạng thấp, viêm da cơ hen phế quản, penphigoid... Trong nghiên cứu của chúng tôi có một bệnh nhân (BN5) có rất nhiều các yếu tố nguy cơ của tình trạng HTVK xương (hội chứng Raynaud, viêm tắc mạch, hội chứng Cushing, điều trị corticosteroid liều cao...) và trên thực tế mặc dù bệnh nhân này còn trẻ tuổi (25 tuổi), thời gian mắc bệnh ngắn (7 năm), nhưng chỉ sau khi mắc bệnh 2 năm đã bị HTVK chôn xương đùi cả hai bên và bệnh nhân này đã phải thay khớp háng cả hai bên khi mới 24 tuổi. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy cả 3/6 có thời gian xuất hiện HTVK chôn xương đùi khá sớm (sau khi được chẩn đoán bệnh lupus ban đỏ hệ thống 2 năm), ba bệnh nhân đều được điều trị nhóm corticosteroid liều cao như truyền methyl prednisolone >500mg/ngày trong các đợt tiến triển của bệnh và thời gian điều trị corticoid kéo dài liên tục từ 2 năm đến 4 năm, đây là một trong những yếu tố nguy cơ có liên quan chặt chẽ nhất với tình trạng HTVK chôn xương đùi ở bệnh nhân mắc bệnh lupus ban đỏ hệ thống [4,5,7,8]. Tuy nhiên hạn chế trong nghiên cứu này là chưa xác định được chính xác liều tích lũy corticoid trong thời gian điều trị cũng như chưa so sánh được sự khác nhau về liều corticoid, thời gian điều trị của nhóm thuốc này cũng như các yếu tố nguy cơ khác ở nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có HTVK và không có HTVK chôn xương đùi. Theo Oinuma K [7] theo dõi và chụp cộng hưởng từ khớp háng của 72 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống sau một tháng và sau sáu tháng điều trị corticosteroid cho thấy có 32/72 (44%) bệnh nhân có tình trạng HTVK chôn xương đùi, như vậy HTVK chôn xương đùi ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có thể xuất hiện rất sớm ngay sau khi điều trị bệnh bằng nhóm corticosteroid. Tuy nhiên yếu tố nguy cơ và vai trò của các yếu tố nguy cơ này trong cơ chế bệnh sinh của tình trạng HTVK xương ở bệnh lupus ban đỏ hệ thống còn

chưa được xác định. Theo kết quả nghiên cứu của Mock MY [5] thì kháng thể kháng phospholipid có vai trò quan trọng trong tình trạng HTVK chỏm xương đùi ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. Còn theo nghiên cứu của Sergio M [8] thì liệu pháp điều trị corticosteroid và kháng thể kháng cardiolipine lại giữ vai trò quan trọng trong quá trình phát sinh và tiến triển của HTVK xương ở bệnh nhân mắc bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

KẾT LUẬN

Tình trạng HTVK chỏm xương đùi chiếm 5,2% bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống với

Các biểu hiện lâm sàng là đau và hạn chế vận động khớp háng, ở các bệnh nhân được điều trị corticoid liều cao và kéo dài và các tổn thương xương trên cả phim chụp khớp háng tiêu chuẩn hoặc chụp cộng hưởng từ. Để góp phần phát hiện sớm, chẩn đoán và điều trị kịp thời tình trạng HTVK chỏm xương đùi ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống cần phải chụp xquang khớp háng hoặc chụp cộng hưởng từ cho các bệnh nhân có triệu chứng đau, hạn chế vận động khớp háng, và kiểm soát liều corticoid trong quá trình điều trị bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Oha SN, Choa SM, Kima SH, Kango HS. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus: MR imaging and scintigraphic evaluation. *Lupus*. 2004, 28(4):305-309.
2. Abu-Shaka M, Buskila D, Shoenfiel Y. Osteonecrosis in patients with SLE. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2009, 25(1):13-24.
3. Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *J Am Med Assoc* 1960; 138:966-968.
4. Lau CS, Mok CC, Wong WS. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *British J Rheum*. 2008; 37: 895-900.
5. Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:462-467.
6. Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A.

Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheumatol*. 2010, 28(1):8-13.

7. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:1145-1148.

8. Sergio M, Ugo P.A vascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. *Lupus*. 1994, 3(1): 37-41.

Hình 1. Bệnh nhân Trần Thị H, 52 tuổi, chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống có hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi cả hai bên (bên phải giai đoạn IV, bên trái ở giai đoạn II)

Hình 1A. Tổn thương HTVK chỏm xương đùi trên phim chụp xquang thường quy

Hình 1B. Tổn thương HTVK chỏm xương đùi trên phim MRI

Hình 1C. Bệnh nhân đã được điều trị thay chỏm xương đùi bên phải tháng 12/2010.



Hình 1A

Hình 1B.



Hình 1C