

VAI TRÒ CỦA OCTREOTID TRONG BỆNH LÝ TRÀN DỊCH DƯỠNG CHẤP MÀNG PHỔI Ở TRẺ EM: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP BỆNH

Trịnh Thị Hiền, Đậu Việt Hùng, Trịnh Thị Dung, Nguyễn Thị Lê
Đơn nguyên Hồi sức hô hấp - Hồi sức tích cực - Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Tràn dịch dưỡng chấp màng phổi lần đầu tiên được mô tả bởi Bartolet vào năm 1633 và đã có rất nhiều nguyên nhân được tìm ra. Dịch dưỡng chấp trong khoang màng phổi bao gồm chylomicron và lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL). Đây là hậu quả của một tắc nghẽn cơ học của ống ngực và/hoặc một sự phân bố lại các mạch bạch huyết chính. Cho đến nay, nhiều tác giả đã tìm ra biện pháp điều trị bệnh. Điều trị nội khoa bao gồm nhịn ăn, nuôi dưỡng đường tĩnh mạch và duy trì octreotid liên tục đem lại hiệu quả 80% các trường hợp bệnh. Chúng tôi báo cáo một ca bệnh tràn dịch dưỡng chấp màng phổi vô căn dai dẳng điều trị thành công với octreotid liều cao 20mcg/kg/giờ.

ABSTRACT

OUTCOME OF OCTREOTID IN TREATMENT OF CHYLOTHORAX IN CHILDREN - CASE STUDY

Chylothorax was first described by Bartolet in 1633 and there were many reasons for its discovery. Pleural effusion includes chylomicron and very low density lipoprotein (VLDL). This is the result of a mechanical obstruction of the thoracic duct and/or a re-distribution of the major lymphatic vessels. So far, many authors have found treatment methods. Conservative treatment includes complete parenteral nutrition, continuous octreotid intravenous, success rate about 80% cases. We reported a case of persistent chylothorax that successful treatment with high dose octreotid 20 mcg/kg/h.

Nhận bài: 10-3-2018; Thẩm định: 20-4-2018
Người chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thị Hiền
Địa chỉ: Khoa Hồi sức tích cực - Bệnh viện Nhi Trung ương

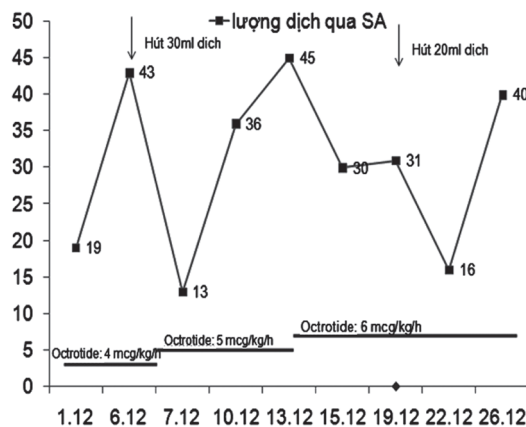
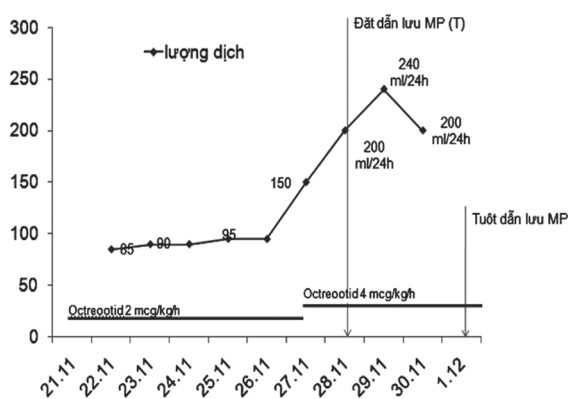
1. BÁO CÁO CA BỆNH

Trẻ nữ, 47 ngày tuổi, vào viện vì khó thở. Bệnh diễn biến 3 ngày với các triệu chứng thở nhanh, khó thở, không sốt, không ho, không nôn. Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng suy hô hấp, thở nhanh, khó thở, rút lõm lồng ngực, SpO₂ 90% với oxy khí trời. Khám lâm sàng thấy giảm thông khí phổi trái. Hệ tuần hoàn ổn định, thần kinh bình thường. Các xét nghiệm ban đầu khẳng định bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi trái với lượng dịch 32mm trên siêu âm, đường cong Damoiseau trên Xquang ngực thẳng. Bệnh nhân không có tình trạng nhiễm trùng, bạch cầu máu ngoại vi là 6,3 G/l, tỷ lệ trung tính 35%, protein phản ứng C là 0,26mg/l. Tiền sử của trẻ và tiền sử thai sản không phát hiện gì đặc biệt.

Bệnh nhân được tiến hành chọc dịch màng phổi trái ra 85ml dịch màu trắng sữa. Xét nghiệm dịch thấy dày đặc tế bào với 68% tế bào lympho; 36,3 mmol/l triglyceride; 1,5mmol/l cholesterol; 32,1 g/l protein. Bệnh nhân được khẳng định là tràn dịch dưỡng chấp màng phổi. Chúng tôi không tìm thấy nguyên nhân gây bệnh khi chụp CTscanner ngực không phát hiện bất thường trong lồng ngực. Chụp xạ hình bạch mạch được

làm hai lần, tuy nhiên thuốc cũng không ngấm đến ống ngực nên không khẳng định được có sự bất thường cấu trúc ống ngực hay không. Các xét nghiệm tìm một số marker gây bệnh cũng âm tính. Trẻ bị bệnh tim bẩm sinh với tổn thương thông liên thất kích thước 9,7mm shunt hai chiều, chủ yếu là shunt T-P. Khi làm công thức nhiễm sắc thể phát hiện đa hình nhiễm sắc thể số 1,15,22 nhưng không ảnh hưởng đến kiểu hình: 46XX, 1qh+, 15ps, 22pstk+.

Quá trình điều trị ban đầu bao gồm nhịn ăn đường miệng, nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, duy trì liên tục octreotid với liều ban đầu là 2 mcg/kg/giờ, tăng dần vào các ngày sau do lượng dịch dưỡng chấp tiếp tục tăng dần. Sau 1 tháng điều trị với liều trình trên và duy trì octreotid liều 6,5mcg/kg/giờ, lượng dịch màng phổi vẫn còn dai dẳng. Trong thời gian này, bệnh nhân vẫn dùng các thuốc tim mạch do thông liên thất: lopril, aldacton, lasix và thuốc chống loạn nhịp flecanid. Như vậy, sau 1 tháng điều trị nội khoa, lượng dịch dưỡng chấp màng phổi không hết. Chúng tôi đặt ra khả năng phải tiến hành thắt ống ngực cho bệnh nhân để giải quyết vấn đề dịch dưỡng chấp màng phổi.



Hình 1. Quá trình điều trị nội khoa của bệnh nhân

Sau khi hội chẩn, bệnh nhân được phẫu thuật thắt ống ngực và mổ vá thông liên thất cùng trong một cuộc mổ vào ngày thứ 50 sau vào viện. Sau khi thắt ống ngực, lượng dịch màng phổi vẫn tiếp tục ra khoảng 10-20 ml/ ngày. Sau khi duy trì lại octreotid liều 10 mcg/kg/giờ trong 15 ngày, lượng dịch dưỡng chấp màng phổi vẫn còn ra trung bình 20ml/ngày trong thời gian này. Sau đó, chúng tôi quyết định tăng dần liều octreotid mỗi 2,5mcg/kg/giờ trong 5 ngày. Ở giai đoạn liều octreotid 15 - 17,5mcg/kg/giờ, lượng dịch dưỡng chấp dẫn lưu vẫn duy trì ở mức 20 ml/ngày. Trẻ đạt liều 20 mcg/kg/giờ ở thời điểm ngày thứ 32 sau thắt ống ngực. Sau 1 tuần duy trì octreotid liều cao 20 mcg/kg/giờ, dịch dưỡng chấp màng phổi không còn ra nữa. Bệnh nhân được ăn sữa pregestmilk vào ngày thứ 42 sau khi thắt ống ngực. Trong thời gian ăn đường miệng với lượng sữa từ từ tăng dần, chúng tôi vẫn duy trì octreotid liều cao. Trẻ được ăn hoàn toàn sữa pregestmilk vào ngày thứ 60 sau thắt ống ngực và dùng octreotid liều cao sau 30 ngày duy trì (ngày thứ 112 sau vào viện). Trẻ khỏe mạnh và được ra viện sau 120 ngày điều trị.

Khi duy trì octreotid duy trì đường tĩnh mạch, đặc biệt là trong khoảng thời gian dùng octreotid liều 20 mcg/kg/giờ, chúng tôi phát hiện trẻ có biểu hiện vàng da và phân nhạt màu dần dần. Xét nghiệm cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần là 100 mmol/l, trong đó nồng độ bilirubin trực tiếp là 52,9 mmol/l và bilirubin gián tiếp là 37,8 mmol/l, nồng độ GGT 1169 mmol/l, ALP là 308 mmol/l, GOT là 64,9 UI/L, GPT là 25 UI/L. Siêu âm có hình ảnh sỏi bùn túi mật. Chúng tôi đã loại trừ bệnh lý teo mật bẩm sinh và một số bệnh lý gây tổn thương gan do virus lây truyền qua đường máu bao gồm viêm gan A, B, C, virus CMV, EBV, HIV. Tuy nhiên, chúng tôi không định lượng được nồng độ octreotid trong máu. Sau dùng octreotid 1 tuần, triệu chứng vàng da và phân bạc màu cải thiện dần. Chúng tôi cũng khẳng định biểu hiện vàng da là một trong các tác dụng phụ của octreotid mà đã được báo cáo trong một số y văn.

2. BÀN LUẬN

Tràn dịch dưỡng chấp màng phổi là một bệnh lý hiếm gặp. Nguyên nhân của bệnh bao gồm các dị tật bẩm sinh, biến chứng sau mổ, huyết khối tĩnh mạch dưới xương đòn, giãn bạch mạch bẩm sinh, chấn thương ống ngực và khối u vùng ngực. bệnh được chia thành 2 nhóm bẩm sinh và mắc phải [1], [2]. Bệnh biểu hiện với sự thoát bạch huyết vào khoang màng phổi, gây mất một lượng lớn các tế bào lympho, protein, các kháng thể, các yếu tố đông máu và gây tình trạng rối loạn điện giải. Nhiều biện pháp điều trị cũng được báo cáo là có hiệu quả. Trong đó biện pháp điều trị nội khoa được coi là biện pháp lựa chọn điều trị đầu tiên [3].

Somatostatin là một hormone nội sinh với nhiều tác dụng trên đường tiêu hóa đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị tràn dịch dưỡng chấp màng phổi. Cơ chế hoạt động của somatostatin cũng chưa rõ ràng. Có nhiều khả năng cho rằng somatostatin làm giảm lưu lượng tưới máu đường ruột bằng cách co các mạch máu và giảm sản xuất dịch lympho. Somatostatin cũng làm giảm nhu động dạ dày, giảm sản xuất các men tụy và quá trình bài tiết mật. Do đó, nó làm giảm lưu lượng bạch huyết trong ống ngực. Octreotid có lợi thế hơn somatostatin vì thời gian bán hủy dài hơn, hiệu lực lớn hơn và có thể dùng đường dưới da [4]. Tuy nhiên chưa có đồng thuận về khoảng thời gian dùng loại hormone này. Một số tác giả cho rằng việc sử dụng octreotid càng sớm thì càng giúp giảm lượng dịch màng phổi và hạn chế các biến chứng do tràn dịch dưỡng chấp màng phổi gây ra như giảm albumin máu, giảm protein máu, mất các kháng thể vào dịch dưỡng chấp và tình trạng rối loạn điện giải [5].

Somatostatin và octreotid có thể được dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục hoặc liều bolus tiêm tĩnh mạch hoặc đường dùng dưới da. Nghiên cứu của Roehr và cộng sự năm 2006 cho thấy nhóm bệnh nhân được dùng octreotid đường tĩnh mạch có thời gian điều trị ngắn hơn so với đường dùng dưới da. Liều dùng có thể

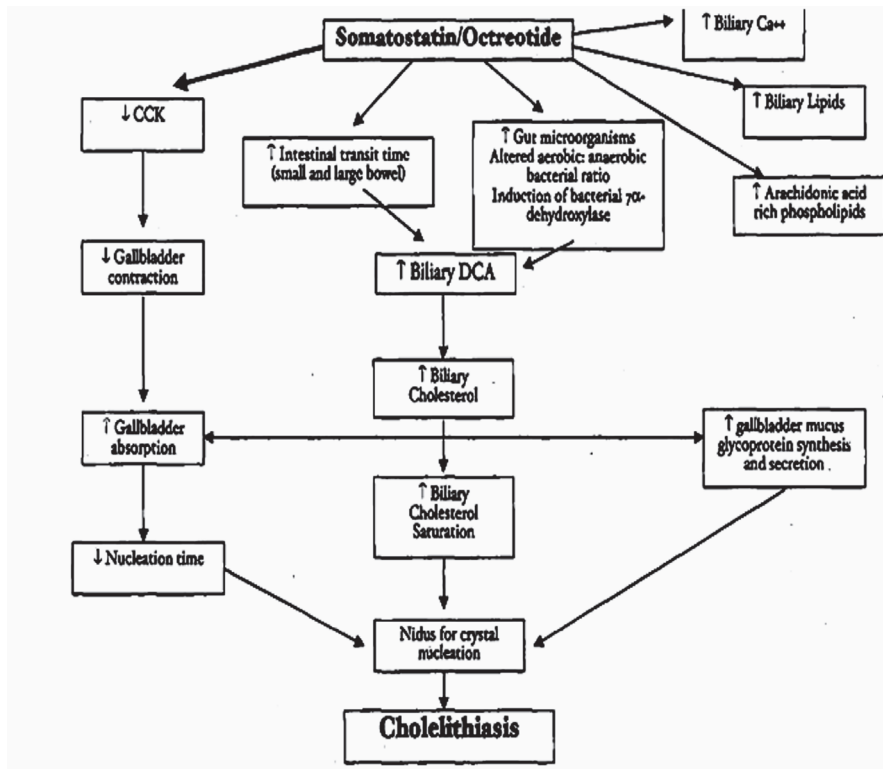
bắt đầu từ 0,5 mcg/kg/giờ, tăng dần liều lên 10 - 12 mcg/kg/giờ. Thời gian giảm dịch dưỡng chấp màng phổi thường thấy từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 6 sau điều trị octreotid [6]. Biện pháp điều trị nội khoa được báo cáo thành công khoảng 80% các trường hợp. Nếu sau 4 tuần điều trị nội khoa không đáp ứng, các chỉ định phẫu thuật sẽ được cân nhắc bao gồm có thắt ống ngực, gây dính màng phổi, tạo shunt trong phổi [7].

Như vậy, bệnh nhân báo cáo cũng được điều trị theo đúng phác đồ trên thế giới đang áp dụng. Trong 4 tuần đầu tiên, bệnh nhân được điều trị nội khoa với liệu trình nhịn ăn, nuôi dưỡng đường tĩnh mạch và duy trì octreotid liên tục đường tĩnh mạch. Tuy nhiên sau 4 tuần dùng octreotid liên tục, lượng dịch dưỡng chấp màng phổi không hết. Và chúng tôi đã hội chẩn với chuyên khoa ngoại để tiến hành thắt ống ngực cho bệnh nhân nhằm giải quyết triệt để dịch màng phổi. Thắt ống ngực là phẫu thuật thường được đặt ra đầu tiên nếu không đáp ứng với điều trị nội khoa. Tỷ lệ thành công của phẫu thuật này là 95%. Nếu như ống ngực không được xác định rõ khi tiến hành mở ngực thì việc thắt cả khối vùng trung thất sau được tiến hành [3]. Mặc dù tỷ lệ thành công là cao, nhưng bệnh nhân của chúng tôi vẫn còn dịch dưỡng chấp màng phổi. Duy trì tiếp octreotid liều 10 mcg/kg/giờ theo khuyến cáo của các y văn trên thế giới vẫn không cải thiện được lượng dịch màng phổi. Chúng tôi đã đặt ra khả năng phải gây dính màng phổi cho bệnh nhân. Tuy nhiên tại bệnh viện chúng tôi, kỹ thuật này không được tiến hành thường quy và

kỹ thuật này cũng sẽ ảnh hưởng đến chức năng hô hấp của bệnh nhân sau này. Vì thế chúng tôi quyết định tăng octreotid liều cao gấp đôi liều của y văn thế giới, là liều 20 mcg/kg/giờ. Chúng tôi tiếp tục theo dõi và đánh giá đáp ứng với thuốc ở liều cao này. Một báo cáo tại Nhật năm 2016 ghi nhận 3 trường hợp trẻ sơ sinh đáp ứng điều trị với octreotid liều cao 20 mcg/kg/giờ [5]. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào sử dụng octreotid liều 20 mcg/kg/giờ để điều trị bệnh lý tràn dịch dưỡng chấp màng phổi.

Cả somatostatin và octreotid đều được ghi nhận là an toàn và ít tác dụng phụ. Một số tác dụng phụ bao gồm giảm glucose máu, buồn nôn, tiêu chảy, suy thận viêm ruột hoại tử, rối loạn chức năng gan, giảm chức năng tuyến giáp thứ phát[4]. Trên bệnh nhân của chúng tôi, octreotid có thể đã làm rối loạn chức năng gan và đường mật. Một vài trường hợp dùng octreotid làm tăng bilirubin kết hợp và phosphatase kiềm, gamma - glutamyl transpeptidase và tăng transaminase ở mức độ thấp. Sau khi dùng thuốc, chức năng gan có thể trở lại bình thường [8].

Tình trạng sỏi mật liên quan đến sử dụng octreotid cũng được báo cáo trong một vài nghiên cứu. Octreotid làm tăng độ tập trung bilirubin trong đường mật, dẫn đến ứ mật, ứ calci và thành phần muối mật. Sự thay đổi trong thành phần muối mật có thể tăng khả năng cô đặc cholesterol và calci bilirubin. Có thể giải thích tình trạng tăng hình thành sỏi mật ở bệnh nhân dùng octreotid lâu dài. Với tình trạng như vậy, bệnh nhân của chúng tôi vẫn được ra viện và hẹn khám lại để theo dõi mức độ tổn thương đường mật.



Hình 2. Tác dụng phụ của octreotid trên cơ quan gan mật[8]

3. KẾT LUẬN

Sự ra đời và ứng dụng của octreotid trong y học lâm sàng giúp cải thiện đáng kể trong điều trị bệnh lý tràn dịch dưỡng chấp màng phổi. Liều lượng dùng thuốc còn chưa được khuyến cáo cụ thể. Liều octreotid 20 mcg/kg/giờ đã được báo cáo điều trị thành công bệnh lý tràn dịch dưỡng chấp màng phổi. Tuy nhiên, cần nhiều nghiên cứu hơn để đánh giá hiệu quả của octreotid liều cao. Cũng nên theo dõi và đánh giá tác dụng phụ của octreotid trên cơ quan tiêu hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Skouras V. et Kalomenidis I. (2010). Chylothorax: diagnostic approach, *Curr Opin Pulm Med*, 16(4), 387-393.
2. Helin R.D. , Angeles S.T. et Bhat R. (2006). Octreotide therapy for chylothorax in infants and children: A brief review, *Pediatr Crit Care Med*, 7(6), 576-579.

3. John E Heffner et al (2017). Management of chylothorax, <https://www.uptodate.com>.

4. Soto-Martinez M et Massie J. (2009). Chylothorax: diagnosis and management in children, *Paediatr Respir Rev*, 10(4), 199-207.

5. Tomohiro Kamoda, Makoto Saito, Daigo Kajikawa (2016). High Dose Octreotide for the Treatment of Chylothorax in Three Neonates, *Journal of Neonatal Biology*.

6. Roehr C.C., Jung A. , Proquitte H. et al. (2006). Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review, *Intensive Care Med*, 32(5), 650-657.

7. Tutor J.D. (2014). Chylothorax in infants and children, *Pediatrics*, 133(4), 722-733.

8. Harris A.S. (2003). The clinical development of the somatostatin analogue octreotide.