

Hội chứng kháng phospholipid

Antiphospholipid syndrome

Nguyễn Thị Thu Lan*, Lương Hoàng Long*,
Nguyễn Lê Hà*, Hoàng Thị Lâm*,**

*Bệnh viện E, Hà Nội,
**Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội

Tóm tắt

Hội chứng kháng phospholipid (APS) là một bệnh tự miễn đặc trưng bởi huyết khối tĩnh mạch, huyết khối động mạch và các bệnh sản khoa với nồng độ kháng thể kháng phospholipid dương tính liên tục được đo vào 2 lần khác nhau cách nhau 12 tuần (bao gồm kháng thể kháng cardiolipin, kháng thể kháng β_2 glycoprotein và kháng thể lupus anticoagulant). Bệnh nhân APS có nhiều nguy cơ bị xơ vữa động mạch nhanh, nhồi máu cơ tim, đột quỵ và bệnh van tim. Khoảng 1% bệnh nhân APS có thể có thảm họa APS (CAPS), đây là biến chứng nặng của hội chứng antiphospholipid và có tỷ lệ tử vong rất cao.

Từ khóa: Antiphospholipid, kháng β_2 glycoprotein, chống đông máu lupus.

Summary

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by venous thromboembolism, arterial thrombosis, and obstetric morbidities with persistently positive levels of antiphospholipid antibodies measured on 2 different occasions 12 weeks apart (including anti cardiolipin, anti β_2 glycoprotein và lupus anticoagulant). Patients with APS are at increased risk for accelerated atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, and valvular heart disease. Approximately 1% of people with APS can have catastrophic APS (CAPS), which is a serious complication of the antiphospholipid syndrome and has a very high mortality rate.

Keywords: Antiphospholipid, anti β_2 glycoprotein, lupus anticoagulant.

1. Đặt vấn đề

Hội chứng kháng phospholipid (APS) là bệnh tự miễn, thường gặp ở phụ nữ trẻ, từ 30 - 40 tuổi, tỷ lệ nữ/nam khoảng 5/1 [1]. Bệnh nhân APS xuất hiện tự kháng thể kháng phospholipid trong máu, từ đó tạo ra các cục máu đông trong lòng mạch, dẫn đến các triệu chứng như nhồi máu phổi, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, tắc tĩnh mạch sâu, thiếu máu cơ tim thoáng

qua, sùi van tim, động kinh, mảng xanh tím livedo v.v... Đối với phụ nữ mang thai, bệnh gây tình trạng sảy thai tái diễn, thai chậm hoặc ngừng phát triển trong tử cung. Bệnh thường đi kèm với giảm tiểu cầu mức độ trung bình. Tỷ lệ người lành có kháng thể kháng phospholipid là khoảng 1 - 5% [1], [2]. Các kháng thể này bao gồm kháng thể kháng cardiolipin, kháng thể kháng β_2 glycoprotein, và kháng đông lupus. Tuy nhiên, phần lớn những người có kháng thể kháng phospholipids hoàn toàn khỏe mạnh, chỉ 1/3 trong số đó tiến triển thành hội chứng kháng phospholipid. Bệnh hay đi kèm với một số bệnh như lupus ban đỏ hệ thống (30%), hoặc

Ngày nhận bài: 04/1/2021, *ngày chấp nhận đăng:* 22/2/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thu Lan

Email: md.lannguyen@gmail.com - Bệnh viện E Hà Nội

tắc tĩnh mạch sâu (30%). Khoảng 25% bệnh nhân đột quỵ sớm dưới 50 tuổi, và 10% bệnh nhân sảy thai tái diễn có phối hợp với hội chứng antiphospholipid. Khoảng 1% bệnh nhân APS có thể có thâm hạp APS, đây là biến chứng nặng của hội chứng antiphospholipid, bệnh diễn biến trong thời gian ngắn, dẫn đến tổn thương tiến triển trên ba cơ quan nội tạng. Tỷ lệ tử vong của bệnh trong trường hợp này rất lớn nếu không được điều trị kịp thời.

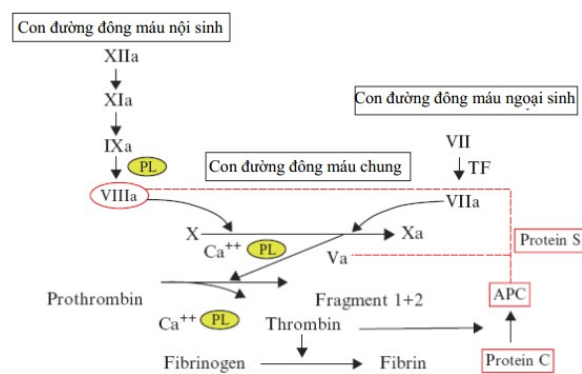
Hội chứng kháng phospholipid gồm 2 loại: APS nguyên phát và APS thứ phát. APS nguyên phát là sự hiện diện của kháng thể kháng phospholipid ở những bệnh nhân bị huyết khối vô căn nhưng không có bằng chứng về bệnh tự miễn hoặc yếu tố khởi phát khác như nhiễm trùng, bệnh ác tính, chạy thận nhân tạo hoặc aPL do thuốc. APS thứ phát khi có sự hiện diện kháng thể kháng phospholipid ở những bệnh nhân có rối loạn tự miễn dịch (chủ yếu là lupus ban đỏ hệ thống và viêm khớp dạng thấp) có thể kèm theo huyết khối hoặc biến cố thai sản. Các biểu hiện lâm sàng của huyết khối là tương tự nhau ở cả APS nguyên phát và APS thứ phát [1].

Bệnh	Tỷ lệ aPL (+)
Lupus ban đỏ hệ thống	25 - 50%
Hội chứng Sjögren	42%
Viêm khớp dạng thấp	33%
Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn	30%
Viêm khớp vảy nến	25%
Xơ cứng toàn thân	22%
Bệnh mô liên kết hỗn hợp	20%
Viêm động mạch tế bào khổng lồ	20%
Hội chứng Behcet	20%

2. Cơ chế bệnh sinh

Kháng thể kháng β_2 glycoprotein (anti apolipo H) là một phân nhóm của kháng thể kháng cardiolipin, gắn với apolipo H ức chế protein C. Protein C là một glycoprotein có chức năng điều hoà con đường đông máu chung như làm gián đoạn yếu tố Va và VIIIa. Hai yếu tố này cần thiết cho quá trình chuyển prothrombin thành thrombin. Vậy, kháng thể β_2 glycoprotein ức chế protein C, làm Va và VIIIa

không được gián đoạn thúc đẩy quá trình đông máu. Kháng thể lupus anticoagulant gắn với prothrombin làm tăng khả năng phân cắt của prothrombin để chuyển thành thrombin vì vậy làm tăng nguy cơ đông máu. Trong hội chứng kháng phospholipid, người ta còn tìm thấy kháng thể gắn với protein S, protein S là đồng yếu tố với protein C. Vì vậy, kháng thể kháng protein S sẽ gián tiếp làm giảm hiệu ứng của protein C, hậu quả là dẫn tới tăng đông máu "first hit" (cú hích thứ 1). Cuối cùng là yếu tố annexin A5 vốn có vai trò tạo một lớp che chắn các phân tử phospholipid mang điện tích âm do vậy làm giảm vai trò của phospholipid tham gia vào quá trình đông máu. Trong hội chứng kháng phospholipid, kháng thể kháng annexin A5 làm giảm vai trò của annexin A5, làm phospholipid mang điện tích âm được bộc lộ ra do vậy làm tăng quá trình đông máu [3], [4], [5].



Sơ đồ 1. Mối liên quan của phospholipid và con đường đông máu [5]

Y văn thế giới nhắc đến một số yếu tố có khả năng làm bùng phát lên các biểu hiện bệnh lý của hội chứng APS. Các yếu tố này được gọi là những "second hit" (cú hích thứ 2) ví dụ như hút thuốc lá, bệnh tim mạch, nằm lâu, hoặc quá trình mang thai, dùng thuốc tránh thai, tăng lipid máu...[6].

3. Kháng thể trong hội chứng kháng phospholipid

3.1. Kháng thể lupus anticoagulant (LA)

LA là một globulin miễn dịch gắn kết với phospholipid và protein màng bào tương. Mỗi tương tác giữa màng bào tương với các yếu tố đông

máu là cần thiết để thực hiện đầy đủ chức năng các con đường đông máu.

Kháng thể lupus anticoagulant có khả năng ức chế các phản ứng của quá trình đông máu có phụ thuộc vào phospholipid như: APTT, thời gian Kaolin [8]. Xét nghiệm tìm kháng thể LA: Hiện tại chưa có xét nghiệm đặc hiệu để xác định ngay ra kháng thể lupus anticoagulant. Bởi vậy việc chẩn đoán sự có mặt của kháng thể này phải thực hiện quy trình ba bước: Sàng lọc, trộn và khẳng định, phải dựa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán của các bước đó.

3.2. Kháng thể kháng cardiolipin

Cardiolipin là thành phần quan trọng tạo nên lớp màng trong của ty thể, chúng chiếm đến 20% thành phần lipid của lớp màng này. Cardiolipin lần đầu tiên được phân lập từ tim bò vào những năm đầu thập niên 40 của thế kỷ trước. Chúng được tìm thấy ở hầu khắp các cơ quan và tổ chức trong cơ thể. Ở ty thể, cardiolipin đóng vai trò làm tối ưu hóa chức năng của các enzymes liên quan đến chuyển hóa sinh năng lượng [7].

Kháng thể kháng cardiolipin là các kháng thể nhằm vào cardiolipin và được tìm thấy trong một số bệnh kể cả giang mai, APS, tím xanh viêm mạch (livedoid vasculitis), huyết khối tĩnh mạch sâu, sảy thai tự nhiên không rõ nguyên nhân, và lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Các kháng thể này là một dạng của kháng thể kháng ty thể [7].

3.3. Kháng thể kháng β 2 glycoprotein

Beta 2 glycoprotein (β 2GPI) là một loại lipoprotein được tổng hợp từ gan và giải phóng vào máu. Anti beta 2 - glycoprotein là một tự kháng thể được sản xuất bởi hệ thống miễn dịch nhằm lẫn mục tiêu nhắm tới các protein lipid trong tiểu cầu và lớp tế bào ngoài cùng của cơ thể. Mục tiêu của tự kháng thể này là β 2GPI là một kháng thể trong hội chứng kháng phospholipid (APS). Kháng thể này gồm 2 loại là IgG và IgM. β 2GPI tham gia vào quá trình đông máu, nó có liên quan trực tiếp đến các cục máu đông nhưng chưa rõ nguyên nhân.

Xét nghiệm anti β 2- glycoprotein được thực hiện trên mẫu máu tĩnh mạch và được phát hiện bởi phương pháp ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) để tìm kháng thể IgG hoặc/và IgM.

4. Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng có thể là biểu hiện trực tiếp hoặc gián tiếp của huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch và/hoặc bệnh lý về thai kỳ.

4.1. Huyết khối tĩnh mạch

Đặc trưng là huyết khối tĩnh mạch nông và sâu, xuất hiện ở 29 - 55% các trường hợp. Các vị trí có thể xuất hiện huyết khối như: Tĩnh mạch não, dấu hiệu và triệu chứng của tăng áp lực nội sọ, huyết khối tĩnh mạch võng mạc, thuyên tắc phổi, hội chứng Budd- Chiari (huyết khối tĩnh mạch gan)...

4.2. Huyết khối động mạch

Huyết khối động mạch tỷ lệ gặp ít phổ biến hơn huyết khối tĩnh mạch. Thường biểu hiện thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ (50%), nhồi máu cơ tim (23%). Biểu hiện lâm sàng đa dạng như migrain, rối loạn nhận thức, hoại tử ngón, hoại tử xương vô mạch, tắc động mạch võng mạc gây mù mắt một bên không đau (amaurosis fugax), hẹp động mạch thận, và tổn thương cầu thận, nhồi máu lách, tụy và tuyến thượng thận. Viêm nội tâm mạc Libman - Sacks bao gồm những sùi rất nhỏ, mô học có đặc trưng là những vi huyết khối tiểu cầu - fibrin có sắp xếp vây xung quanh là những nguyên bào sợi và thực bào đang tăng trưởng.

Tổn thương cầu thận biểu hiện bằng tăng huyết áp, tăng creatinin, protein niệu và tiểu máu nhẹ. Về mô học, những sang thương này có đặc trưng trong giai đoạn cấp bởi bệnh lý vi mạch huyết khối ảnh hưởng đến mao mạch cầu thận, trong giai đoạn mạn đặc trưng bởi tăng sinh lớp trong dạng xơ, tắc nghẽn dạng xơ và/hoặc xơ - tế bào các tiểu động mạch và teo vỏ thận khu trú.

4.4. Các biểu hiện khác

Viêm mao mạch hình mạng lưới (livedo reticularis), triệu chứng này gây ra do sưng phồng các tiểu tĩnh mạch do tắc nghẽn mao mạch do huyết khối. Các biểu hiện tâm thần kinh gồm đau đầu, co giật, hội chứng Guillain-Barre, viêm tủy ngang...

Biến cố thai sản có thể gặp như: Sảy thai, thai chết lưu, đẻ non, thai chậm phát triển trong tử cung... đến hội chứng HELLP (tan máu, tăng men gan, giảm tiểu cầu).



Hình 1. Dấu hiệu Liverdo reticularis

5. Tiêu chuẩn chẩn đoán APS

Tiêu chuẩn đầu tiên được sử dụng để chẩn đoán APS là tiêu chuẩn Sapporo 1999, đến năm 2006 được sửa đổi tại hội thảo ở Sydney, Australia và được sử dụng đến nay [2], [8].

5.1. Tiêu chuẩn lâm sàng

Tắc mạch

Có ít nhất một lần tắc mạch (tĩnh mạch, động mạch hoặc các mạch máu nhỏ) ở bất kỳ mô hoặc cơ quan nào trong cơ thể.

Biến cố thai sản

Có ít nhất một lần thai lưu không rõ nguyên nhân (không có bất thường thai nhi) từ tuần 10 thai kỳ trở lên *hoặc*

Có ít nhất một lần sinh non không rõ nguyên nhân (không có bất thường thai nhi) trước tuần 34 thai kỳ do: (a) Sản giật hoặc tiền sản giật nặng, hoặc (b) Có dấu hiệu suy tuần hoàn rau thai *hoặc*

Có ít nhất 3 lần sảy thai ngẫu nhiên liên tiếp trước 10 tuần thai kỳ không do bất thường về giải phẫu hoặc hormone của mẹ hoặc bất thường về nhiễm sắc thể.

5.2. Tiêu chuẩn xét nghiệm

Kháng thể kháng cardiolipin IgG và/hoặc IgM dương tính hiệu giá từ trung bình trở lên trong ít nhất 2 lần kiểm tra cách nhau ít nhất 12 tuần được xác định bằng phương pháp ELISA chuẩn.

Có sự hiện diện của kháng đông Lupus trong huyết tương, ít nhất hai lần cách nhau ít nhất 12 tuần, được xác định theo hướng dẫn của Hội tắc mạch và tán huyết Quốc tế.

Kháng thể kháng $\beta 2$ glycoprotein I IgG và/hoặc IgM dương tính trong ít nhất 2 lần kiểm tra cách nhau ít nhất 12 tuần được xác định bằng phương pháp ELISA chuẩn.

Hội chứng antiphospholipid được xác định khi có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn xét nghiệm, trong đó xét nghiệm lần đầu tiên được thực hiện ít nhất 12 tuần kể từ khi có triệu chứng lâm sàng.

5.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán thảm họa APS

Có sự tổn thương của ít nhất 3 cơ quan nội tạng, toàn thân và/hoặc mô.

Các triệu chứng tiến triển đồng thời hoặc dưới 1 tuần.

Tắc mạch nhỏ của ít nhất một cơ quan hoặc mô được xác định bằng mô bệnh học.

Có kháng thể kháng phospholipid (kháng đông lupus và/hoặc kháng thể kháng cardiolipine) dương tính.

^aTắc mạch nên được xác định bằng chẩn đoán hình ảnh. Tổn thương thận được định nghĩa bằng tăng creatinin > 50%, tăng huyết áp nặng (> 180/100mmHg), và/hoặc protein niệu (> 500mg/24 giờ).

^bMô bệnh học xác định tình trạng tắc mạch, có thể có viêm mạch đi kèm.

^cNếu bệnh nhân chưa được chẩn đoán APS, xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid cần làm ít nhất 2 lần cách nhau ít nhất 6 tuần.

5.4. Chẩn đoán xác định thảm họa APS có cả 4 tiêu chuẩn trên

Nghi ngờ thảm họa APS khi

Có cả 4 tiêu chuẩn, nhưng tiêu chuẩn 1 chỉ có tổn thương 2 cơ quan nội tạng.

Có cả 4 tiêu chuẩn, nhưng thời gian xác định kháng thể < 6 tuần, do bệnh nhân tử vong sớm hoặc

bệnh nhân chưa bao giờ xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid trước khi xảy ra thảm họa APS.

Chỉ có tiêu chuẩn 1, 2 và 4.

Chỉ có tiêu chuẩn 1, 3 và 4 và bệnh tiến triển hơn một tuần nhưng dưới 1 tháng, mặc dù có dùng thuốc chống đông.

6. Điều trị

Phần lớn các bệnh nhân APS được chẩn đoán sau các biến cố tắc mạch, hoặc thai sản, chính vì thế, điều trị chủ yếu là dự phòng tắc mạch, hoặc dự phòng biến cố thai sản. Các thuốc chống đông dùng lâu dài, như heparin trọng lượng phân tử thấp, hoặc kháng vitamin K, hoặc kháng Xa, hoặc ức chế trực tiếp thrombin và/hoặc kèm các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu là biện pháp được các bác sĩ lựa chọn [8], [9]. Với APS thứ phát, các biện pháp như corticoid, ức chế miễn dịch hay thay huyết tương chỉ là các biện pháp tạm thời, thường được chỉ định khi có bệnh đi kèm ví dụ như lupus ban đỏ hệ thống (SLE), hoặc trong tình trạng bệnh nặng đe dọa tính mạng [2], [10].

Dự phòng tắc mạch bằng warfarin suốt đời, mục tiêu INR trong khoảng 2 - 3 đơn độc hay phối hợp aspirin 80mg hàng ngày [1], [10]. Chưa có chứng cứ về điều trị cho bệnh nhân aPL khi không có biến cố lâm sàng, tuy nhiên aspirin 80mg hàng ngày bảo vệ được bệnh nhân SLE không xuất hiện biến cố do aPL. Với trường hợp bệnh nhân APS và CAPS bị các biến cố huyết khối tái đi tái lại dù được điều trị kháng đông đầy đủ, trong trường hợp này globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch (IVIg) 400mg/kg/ngày trong 5 ngày hoặc kháng thể đơn dòng kháng CD20 liều 375mg/m² mỗi tuần trong 4 tuần có thể có ích. Bệnh nhân CAPS vốn được chăm sóc tại khoa sản sóc đặc biệt không thể dùng warfarin, nên dùng heparin trọng lượng phân tử thấp, nếu có giảm tiểu cầu do heparin, thuốc ức chế yếu tố xa như fondaparinux 7,5mg tiêm dưới da hàng ngày có hiệu quả.

Tài liệu tham khảo

1. Saigal R, Kansal A, Mittal M et al (2010) *Antiphospholipid antibody syndrome*. 58: 10.
2. Miyakis S, Lockshin MD (2006) *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost: 4-295.
3. Romisch J, Schorlemmer U (1990) *Anticoagulant properties of placenta protein 4 (Annexin V)*. Thromb Res: 60-355.
4. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X et al (2020) *Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS*. Blood 135(4): 239-251.
5. Radin M, Foddai SG, Cecchi I et al (2020) *Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies: An update on their association with clinical manifestations of antiphospholipid syndrome*. Thromb Haemost 120(4): 592-598.
6. Erkan D, Lockshin MD (2004) *What is antiphospholipid syndrome?*. Curr Rheumatol Rep 6(6): 451-457.
7. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y (2002) *The antiphospholipid syndrome II*.
8. Aguiar CL, Erkan D (2013) *Catastrophic antiphospholipid syndrome: How to diagnose a rare but highly fatal disease*. Therapeutic Advances in Musculoskeletal 5(6): 305-314.
9. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F et al (2017) *The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus*. Journal of Autoimmunity 76: 10-20.
10. Kello N, Khoury LE, Marder G et al (2019) *Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature*. Seminars in Arthritis and Rheumatism 49(1): 74-83.