

NHẬN XÉT KHÁNG THỂ LUPUS ĐÔNG MÁU VÀ KHÁNG CARDIOLIPIN Ở BỆNH NHÂN SẴY THAI LIÊN TIẾP DƯỚI 12 TUẦN

Lê Thị Anh Đào, Cung Thị Thu Thủy, Trần Thu Hạnh, Nguyễn Việt Tiến, Tạ Thành Văn
Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Hội chứng kháng phospholipid (APS) là một nguyên nhân có thể chữa khỏi hoàn toàn của sảy thai liên tiếp. **Mục đích nghiên cứu:** nhằm phân tích sự biến đổi của 2 kháng thể kháng phospholipid: lupus đông máu (LA) và kháng cardiolipin (aCL) trong bệnh lý STL. **Phương pháp:** Nghiên cứu tiến hành trên các bệnh nhân STL hiện mới có thai đến khám và điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu. Kết quả cho thấy trên 302 bệnh nhân STL, APS chiếm tỷ lệ 11,27%. Kháng thể LA dương tính 2 lần chiếm tỷ lệ: 0,38%, kháng thể kháng cardiolipin IgG và IgM dương tính 2 lần chiếm 10,9%. Không có mối tương quan tuyến tính giữa giá trị dương tính của 2 lần thử aCL. **Kết luận:** Kháng thể LA có vai trò không rõ ràng trong bệnh lý STL tuổi thai dưới 12 tuần. Kháng thể kháng cardiolipin loại IgM dương tính thoáng qua có liên quan đến tình trạng viêm nhiễm sinh dục. Kháng thể kháng cardiolipin loại IgG dương tính không cao nhưng ít thay đổi trong bệnh lý STL. **Từ khóa:** sảy thai liên tiếp, hội chứng kháng phospholipid, kháng thể kháng phospholipid.

Abstract

ROLE OF LUPUS ANTICOAGULANT AND ANTICARDIOLIPIN IN RECURRENT PREGNANCY LOSS BEFORE 12 WEEKS OF GESTATION

Background: Antiphospholipid syndrome (APS) is a curable cause of recurrent pregnancy loss (RPL). The aim of study was to evaluate the role of Lupus anticoagulant (LA) and anticardiolipin (aCL) in RPL related to APS. **Method of study:** study population included women with a history RPL who have just been diagnosed pregnancy attending to NHOG from 1/2012-6/2013. This is a prospective and cross sectional study. **Results:** The study of 302 pregnancies achieved after referral revealed that APS consists of 11,27% in RPL. LA double positive is 0,38%, aCL double positive is 10,9%. **Conclusions:** the role of LA is not clear in early RPL. IgM aCL single positive may caused by infection of reproductive organs. IgG aCL positive is more specific than IgM aCL in RPL related to APS. **Key words:** recurrent pregnancy loss, role of lupus anticoagulant, anticardiolipin

1. Đặt vấn đề

Sảy thai liên tiếp là một thách thức lớn đối với ngành sản khoa trên thế giới, việc tìm ra nguyên nhân và cách điều trị hiệu quả để mang lại một thai nhi khỏe mạnh luôn là trở ngại của các thầy thuốc sản khoa.

Theo định nghĩa kinh điển sảy thai liên tiếp là có từ 3 lần sảy thai liên tục trở lên, loại trừ những trường hợp chữa ngoài tử cung, chữa trứng, sảy thai sinh hoá và các thai sảy này phải dưới 22 tuần [1].

Một nguyên nhân có thể điều trị khỏi hoàn toàn, nâng tỷ lệ thai sống lên cao là hội chứng kháng phospholipid (APS) [2].

Tiêu chuẩn Sydney 2006 là tiêu chuẩn cập nhật nhất được áp dụng chẩn đoán APS gồm 2 nhóm tiêu chuẩn. Tiêu chuẩn lâm sàng được lựa chọn là 3 lần sảy thai liên tiếp tuổi thai đến 10 tuần. Tiêu

chẩn cận lâm sàng là có dương tính với ít nhất 1 trong 3 loại kháng thể LA hoặc IgG aCL hoặc IgM aCL. Các kháng thể này phải dương tính 2 lần cách nhau 12 tuần [2].

Từ năm 2009 đến nay, một vài nghiên cứu về lĩnh vực này đã đưa ra tỷ lệ dương tính 1 lần của kháng thể kháng cardiolipin. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Phân tích sự biến đổi của kháng thể Lupus đông máu và kháng cardiolipin trong bệnh lý sảy thai liên tiếp.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân đến khám tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương từ 1/2012 đến 6/2013 được đưa vào đối tượng nghiên cứu nếu đáp ứng đủ 2 tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân mới có thai
- Có tiền sử sảy thai 2 lần liên tiếp trở lên, tuổi thai khi sảy đến 12 tuần [3].

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân có tiền sử: Sảy thai sinh hoá, sảy thai sau 12 tuần, thai hỏng lần trước là thai trứng hoặc chữa ngoài tử cung.
- Không xét nghiệm 2 kháng thể Lupus đông máu và kháng cardiolipin.

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

Mô tả cắt ngang, tiến hành tiến cứu.

Cỡ mẫu:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

n là cỡ mẫu nhỏ nhất phải đạt được cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp.

Z là hệ số tin cậy, ở mức xác suất 95%, Z=1,96.

p là tỷ lệ 1 trong các nguyên nhân có tỷ lệ thấp nhất trong sảy thai liên tiếp là 7% (bất thường nhiễm sắc thể); p = 0,07 [4]

q là tỷ lệ không có nguyên nhân này trong sảy thai liên tiếp, q = 1-p=0,93

d là độ chính xác mong muốn, d= 0,02

Thay vào công thức, tính được n = 294.

Các bước tiến hành:

*** Lâm sàng:**

Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám bệnh để xác định tình trạng sảy thai liên tiếp và thai nghén hiện tại.

*** Cận lâm sàng:**

Bệnh nhân được thử xét nghiệm tìm kháng thể Lupus đông máu và định lượng kháng thể kháng cardiolipin loại IgG và IgM.

Nếu bệnh nhân dương tính với ít nhất 1 trong 3 xét nghiệm trên, bệnh nhân sẽ được thử lại xét nghiệm dương tính đó sau 12 tuần.

Xử lý và phân tích số liệu:

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Epidata 3.1.

Bảng 1. Các nguyên nhân sảy thai liên tiếp

Nguyên nhân	Bình thường	Bất thường	Tổng	Tỷ lệ %
Nhiễm sắc đồ vợ	142	2	144	1,38%
Nhiễm sắc đồ chồng	127	3	130	2,3%
Tử cung	289	13	302	4,3%
Bệnh tuyến giáp	294	8	302	2,72%
Buồng trứng đa nang + VS	4+6	298	302	1,34% 3,31%
Tiểu đường	1	301	302	0,33%
Tiếp xúc hóa chất	273	29	302	10,62%
APS	236	30	266	11,27%*

Phân tích bằng phần mềm Stata tính tỷ lệ phần trăm và tỷ suất chênh của các biến.

3. Kết quả

302 bệnh nhân sảy thai liên tiếp mới có thai đến khám tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương tham gia nghiên cứu từ tháng 1/2012 đến tháng 6/2013.

(Bảng 1) * Trong 302 bệnh nhân làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid có 36 bệnh nhân dương tính với 1 trong 2 loại kháng thể nhưng không thử lại lần 2, sẽ không được tính trong tỷ lệ % bệnh lý kháng thể kháng phospholipid.

Bảng 2. Kháng thể lupus đông máu (LA) và kháng cardiolipin (IgG aCL, IgM aCL) qua các lần thử

Loại kháng thể	Tổng	Âm tính lần 1	Dương tính lần 1	BN dương tính thử lại	Dương tính cả 2 lần*
(LA)	292	260	32	16	1
IgG aCL	302	287	15	13	5
IgM aCL	302	222	80	59	24
aPL**	266			88	30 (11,27%)

*Bệnh nhân dương tính với loại kháng thể nào khi thử lần 1 sẽ thử tiếp lần thứ 2 sau 12 tuần.

** aPL: Bệnh nhân được thử cả 3 loại kháng thể trên.

Mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid và các yếu tố khác.

Không tìm thấy mối tương quan giữa các yếu tố “ khởi phát”: mắc bệnh lý tim mạch hoặc tăng huyết áp hoặc tăng cholesteron máu hoặc hút thuốc lá với sự xuất hiện các kháng thể LA hoặc IgG aCL hoặc IgM aCL.

Không có mối tương quan tuyến tính giữa giá trị dương tính của kháng thể aCL (loại IgM và IgG) ở 2 lần thử cách nhau 12 tuần.

Bảng 3. Liên quan giữa aPL và tình trạng viêm nhiễm

		Viêm nhiễm sinh dục			
		Có	Không	Tổng	
aPL thử lần 2	Âm Tính	105	169	274	OR=1,207 P=0,639
	Dương Tính	12	16	28	
	Tổng	117	185	302	
aPL thử lần 1	Âm Tính	65	124	189	OR=1,695 P=0,047
	Dương Tính	40	45	85	
	Tổng	105	169	274	

Không có mối liên quan giữa tình trạng viêm nhiễm sinh dục với những người dương tính thực sự với kháng thể kháng phospholipid.

Có mối liên quan giữa nhiễm trùng và những người dương tính thoáng qua (thử lại âm tính).

(Bảng 4) IgM aCL dương tính lần 1 liên quan với tình trạng viêm nhiễm sinh dục p<0,05.

Không có mối liên quan giữa IgG aCL, LA dương tính lần 1 và tình trạng nhiễm trùng.

Bảng 4. Mối liên quan giữa các kháng thể kháng phospholipid khi thử lần 1 và tình trạng viêm nhiễm tử cung.

		Viêm nhiễm sinh dục			
		Có	Không	Tổng	
IgM aCL Thử lần 1	Âm Tính	77	145	222	OR 1,883 P=0,016
	Dương Tính	40	40	80	
	Tổng	117	185	302	
LA Thử lần 1	Âm Tính	98	160	298	OR 0,979 P=0,957
	Dương Tính	12	20	32	
	Tổng	110	180	290	
IgG aCL Thử lần 1	Âm Tính	109	176	285	OR 1,211 P=0,729
	Dương Tính	6	8	14	
	Tổng	115	184	244	

4. Bàn luận

4.1 Nguyên nhân sảy thai liên tiếp

Bảng 5. Các nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp

	Bất thường NST ở bố mẹ	Tử cung bất thường	Lupus đồng máu dương tính	Kháng thể kháng cardiolipin dương tính	Bệnh tuyến giáp	Bệnh tiểu đường	Vô sinh
Jaslow 2010	4,4% (34/773)	18,1% (164/907)	3,6% (33/923)	15,1% (142/946)	7,2% (63/881)	0,3% (1/390)	16,6% (141/851)
LPlan 2011			56%				
Cung Thu Thủy 2012	4,6% (8/182)	3,5% (8/238)		29,9%	1,9% (4/220)	0,5% (1/223)	2% (4/125)
Lê Thị Anh Đào	3,4-3,8%	4,3% (13/302)	1/266 (0,38%)	29/266 (10,9%)	2,72% (8/302)	0,33% (1/302)	3,3% (10/302)
			11,27%				

Qua bảng trên ta có thể thấy các nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp của các nghiên cứu trong nước tại thời điểm này, đưa ra tương đối giống nhau. Theo tiêu chuẩn Sydney 2006, tỷ lệ hội chứng kháng phospholipid ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp tuổi thai dưới 12 tuần là 11,27% (khảo sát trên 2 kháng thể lupus chống đông và kháng thể kháng cardiolipin). Kết quả này thấp hơn các con số của các tác giả trước đây như Lê Thị Phương Lan 56% [5] hoặc Cung Thị Thu Thủy 29,9% [6]. Cả 2 nghiên cứu của 2 tác giả trước là nghiên cứu cắt ngang nên mới thử các xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid một lần.

1020 bệnh nhân sảy thai liên tiếp trong nghiên cứu của Jaslow [7] được làm các xét nghiệm chuyên sâu để đánh giá các rối loạn đồng máu như rối loạn yếu tố protein S, prptein C. Các xét nghiệm nội tiết như định lượng TSH và thử đường máu lúc đói được tiến hành hàng loạt cho tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu nên tỷ lệ phát hiện bất thường lên tới 403/1020 bệnh nhân. Những xét nghiệm như trên đều đã được triển khai tại Việt Nam ở các chuyên khoa như huyết học và nội tiết. Việc phối hợp giữa

sản khoa với các chuyên khoa trên sẽ giúp các bệnh nhân vẫn được coi là sảy thai không rõ nguyên nhân tăng cơ hội chẩn đoán và điều trị đúng.

4.2 Sự xuất hiện và tồn tại của kháng thể lupus đồng máu và kháng cardiolipin ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp

Kháng thể Lupus đồng máu

Theo bảng 2, trong 16 dương tính lần 1 đồng ý thử lại lần 2, duy nhất có 1 trường hợp vẫn dương tính. Theo tiêu chuẩn Sydney 2006, 15 bệnh nhân từ dương tính chuyển sang âm tính ở lần thử thứ 2 không phải là bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid. Tỷ lệ bệnh nhân dương tính với Lupus đồng máu là 1/266 chiếm tỷ lệ 0,38%.

Có thể giải thích bệnh nhân trong nghiên cứu lại có tỷ lệ kháng lupus đồng máu dương tính 2 lần thấp như sau:

Thứ nhất, đối tượng nghiên cứu là những người có tiền sử sảy thai dưới 12 tuần. Theo Marighoula Varla-Leftherioti, kháng thể lupus đồng máu liên quan đến tình trạng sảy thai quý II nhiều hơn sảy thai ở quý I. Trong khoảng 10 kháng thể kháng phospholipid đã được tìm ra, có aCL, phosphatidylethanolamine (aPE) và phosphatidylserine (aPS) là kháng thể liên quan đến quá trình đông máu ở niêm mạc tử cung, dẫn tới sảy thai sớm hoặc sảy phôi [8].

Thứ hai, ở người đang mang thai nồng độ của các yếu tố đông máu bị thay đổi dẫn đến giới hạn bình thường của các xét nghiệm đông máu cũng bị thay đổi, kể cả APTT. Xét nghiệm sàng lọc LA (LA screening) vì thế có thể bị ảnh hưởng. Vì thế, các bệnh nhân nên được thử xét nghiệm LA ngoài thai kỳ và tiến hành 2 lần [9].

Kháng thể kháng cardiolipin loại IgG

Kháng thể kháng cardiolipin có vai trò quan trọng trong sảy thai nhỏ, một nghiên cứu cho thấy: nếu aCL dương tính nhưng LA âm tính thì khả năng thai sống chỉ còn 36-48% [10],[11].

Theo bảng 2, trên 302 bệnh nhân của nghiên cứu, tỷ lệ dương tính lần 1 của IgG aCL chiếm 4,97% (15 người), trong 13 bệnh nhân dương tính thử tiếp lần 2, có 5/13 bệnh nhân dương tính 2 lần và giá trị dương tính ở lần thứ nhất của 5 bệnh nhân này là 14,8; 48,0; 18,9; 16; 17,4 đơn vị/l.

Sử dụng thuật toán thống kê, chúng tôi thấy giá trị dương tính ở lần 1 không liên quan đến giá trị ở lần thử sau. Nghĩa là, lần thử 1 dương tính thấp nhưng lần thử sau vẫn có thể tiếp tục dương tính và ngược lại. Vì vậy, một khi đã được thử lần 1 dương tính nhất thiết phải thử lần 2 để xác định chính xác bệnh nhân có thực sự mắc hội chứng kháng phospholipid hay không.

Cần tiếp tục mở rộng nghiên cứu để có được lượng bệnh nhân dương tính nhiều hơn nữa, nhằm giải thích thêm về giá trị dương tính của IgG aCL.

Kháng thể kháng cardiolipin loại IgM

IgM aCL là một kháng thể có vai trò gây đông máu và gặp nhiều trong bệnh lý sảy thai liên tiếp. Tuy nhiên, IgM aCL có thể xuất hiện thoáng qua sau những đợt nhiễm trùng, nhiễm virus hay kí sinh trùng [2].

Theo bảng 2, số bệnh nhân dương tính lần 1 của kháng thể IgM aCL là 80 bệnh nhân trên 302 (26,49%), có 59 bệnh nhân dương tính lần 1 đã xét nghiệm lại lần 2 sau 12 tuần. Số bệnh nhân dương tính lần 2 là 24 bệnh nhân, tỷ lệ dương tính 2 lần là 8,54%.

Tương tự như IgG aCL, kết quả nghiên cứu cho thấy không có mối tương quan tuyến tính giữa giá trị dương tính IgM aCL lần thử thứ nhất và lần thử thứ hai. Vì vậy nếu bệnh nhân đã dương tính ở lần 1 ở bất kỳ nồng độ nào cũng phải thử lại sau 12 tuần để đánh giá chính xác kháng thể dương tính 2 lần là bao nhiêu.

Trong y văn có nhắc đến các yếu tố “khởi phát” làm xuất hiện các biểu hiện bệnh lý của hội chứng kháng phospholipid từ những người có kháng thể trong máu, đó là tăng huyết áp động mạch, bệnh lý tim mạch hoặc tăng mỡ máu hoặc thai nghén [2]. Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của bệnh nhân là 29 5,69 tuổi, tương đối trẻ, nên tỷ lệ mắc các bệnh tim mạch, tăng huyết áp hoặc tăng cholesterol máu là tương đối thấp.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy những yếu tố “khởi phát” này xuất hiện ở nhóm dương tính 2 lần (nhóm dương tính thực sự) và nhóm dương tính 1 lần hoặc nhóm âm tính không có sự khác biệt. Nghĩa là các yếu tố trên không liên quan đến sự xuất hiện kháng

thể trong máu và không liên quan đến việc kháng thể IgM tồn tại trong máu sau 12 tuần.

Vậy yếu tố nào quyết định sự xuất hiện thoáng qua của IgM aCL?

Theo bảng 3, những bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid dương tính 2 lần (người thực mắc hội chứng kháng phospholipid) không liên quan đến tình trạng viêm nhiễm sinh dục (tỷ suất chênh OR = 1,20 CI 0.5494 to 2.6522 với P=0,64). Cũng theo bảng 3, những trường hợp dương tính thoáng qua với kháng thể kháng phospholipid chung lại liên quan chặt chẽ với tình trạng nhiễm trùng (tỷ suất chênh OR 1,69 CI 1.00- 2.85 P=0,047).

Kết quả bảng 4 chỉ ra rõ ràng trong các kháng thể Lupus đông máu, IgG aCL và IgM aCL thì chỉ có IgM aCL liên quan rất chặt chẽ với tình trạng viêm nhiễm sinh dục (OR 1,88 CI 1,12-3,16 P=0,016).

Tóm lại, tình trạng viêm nhiễm sinh dục là một yếu tố dẫn tới tình trạng xuất hiện các kháng thể IgM aCL một cách thoáng qua.

5. Kết luận

- Hội chứng kháng phospholipid là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến sảy thai liên tiếp.

- Tỷ lệ những người mắc hội chứng kháng phospholipid là 11,27%.

- Kháng thể IgG cardiolipin dương tính với tỷ lệ ít hơn IgM kháng cardiolipin, nhưng đặc hiệu hơn, thực sự liên quan đến hội chứng kháng phospholipid. Ngược lại, kháng thể lupus đông máu hầu như không gặp (0,38%) trong bệnh nhân sảy thai liên tiếp tuổi thai sảy dưới 12 tuần và đang có thai

Tài liệu tham khảo

1. Golán A. Congenital anomalies of the mullerian system. *Fertil Steril*. 1989; 51:747
2. Reveter R.C. Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases. *Hand book of Systemic autoimmune diseases*. 2009; 10: p. 1
3. Rai R. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). 1997; *BMJ*. 314, p. 253-7
4. Bick R.L. Antiphospholipid Thrombosis Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008; 22(2): p. 107-120
5. Lê Thị Phương Lan. Bàn thêm về hội chứng antiphospholipid và thai nghén. *Hội nghị Sản phụ khoa Việt Pháp*. 2011; 256-265
6. Cung Thị Thu Thủy, Lê Thị Anh Đào, Trần Thị Thu Hạnh. Nghiên cứu một số nguyên nhân và yếu tố liên quan đến sảy thai liên tiếp tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. *Tạp chí Y Học Thực Hành*. 2012; 4, 91-94.
7. Jaslow. Diagnostic factors in 1020 women with RPL, *Fertility and Sterility*. 2010; Vol. 93, No. 4, 1234-1243
8. Marighoula Varla-Leftherioti Chapter 8 Diagnosis of aPL-associated abortions. *Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment*. 2008; 115-119
9. Nguyễn Anh Trí. Hội chứng Anti- phospholipid. Nhà xuất bản Y học. 2011; 1-77
10. Lockshin, M.D. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost*. 1999; 82, 641-648.
11. Khamashta, M.A. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1998; 7 (2), S162-S165.