

Đặc điểm của hội chứng đông máu rải rác lòng mạch ở bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn

*Thái Danh Tuyên**

TÓM TẮT

Nghiên cứu 33 bệnh nhân (BN) thiếu máu tan máu tự miễn (TMTMTM) điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu TW từ tháng 2 - 2003 đến 8 - 2003, thấy: có thể có hội chứng đông máu rải rác lòng mạch (ĐMRRLM) ở BN TMTMTM; đa số tình trạng ĐMRRLM là mạn tính và bán cấp, một số ít là cấp tính; xét nghiệm có giá trị chẩn đoán ĐMRRLM là: FDPs, D-dimer, fibrinogen, PT, APTT, TT, số lượng tiểu cầu và nghiệm pháp ethanol.

* Từ khoá: Hội chứng đông máu rải rác lòng mạch; Thiếu máu tan máu tự miễn; Đặc điểm.

Characters of disseminated intravascular coagulation syndrome in patients with autoimmune hemolytic anemia

SUMMARY

The study was carried on 33 autoimmune hemolytic anemia patients treated in National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT) from 2 - 2003 to 8 - 2003, the results showed that: Disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome may occur in autoimmune hemolytic anemia patients; most of DIC cases were chronic or sub-acute, only a few was acute; FDPs, D-dimer, fibrinogen, PT, APTT, TT, platelet count, ethanol test are necessary tests for DIC diagnosis.

* *Key words: Disseminated intravascular coagulation syndrome.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ĐMRRLM là tình trạng rối loạn nặng nề hoạt động của hệ thống đông máu và chống đông máu, hệ thống tiêu sợi huyết và chống tiêu sợi huyết, xảy ra trong rất nhiều bệnh lý nội và ngoại khoa.

TMTMTM là bệnh có nguy cơ xảy ra các rối loạn đông máu, ĐMRRLM. Thực tế đã

ghi nhận nhiều trường hợp xuất huyết rất nặng, thậm chí gây tử vong. Tuy vậy, đến nay có rất ít tác giả nghiên cứu. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Tìm hiểu đặc điểm của ĐMRRLM ở BN TMTMTM, làm cơ sở cho việc tiên lượng, điều trị ĐMRRLM được nhanh chóng, hiệu quả.*

* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: PGS. TS. Đỗ Quyết

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

33 BN chẩn đoán xác định là TMTMTM, xét nghiệm Coombs trực tiếp (+), điều trị tại Khoa Lâm sàng bệnh máu, Viện Huyết học Truyền máu TW từ tháng 2 - 2003 đến 8 - 2003; chưa điều trị, không mắc bệnh gan

mật và bệnh lý khác ảnh hưởng đến đông - cầm máu.

2. Phương pháp nghiên cứu.

* *Nhóm BN:*

- Nghiên cứu các chỉ số:

+ Fibrinogen: bình thường: 2 - 4 g/l; < 1,5 g/l: giảm; giảm nặng: < 1 g/l.

+ Ethanol test: hình thành gel hoặc đông là (+), trong và không có tủa là (-).

+ Định lượng FDPs:

FDPs (-) nếu ngưng kết ở nồng độ pha loãng 1/2 và 1/8.

FDPs (+) nếu ngưng kết ở nồng độ pha loãng 1/8 (bán định lượng); FDPs bình thường: < 10 µg/ml; FDPs tăng nhẹ: 10 - 20 µg/ml; tăng trung bình: 20 - 50 µg/ml; FDPs tăng cao, rất cao: > 50 µg/ml.

+ Định lượng fibrin D-dimer: bình thường < 200 µg/ml.

+ PT, APTT, TT, số lượng tiểu cầu.

- Kỹ thuật xét nghiệm:

Đếm tiểu cầu bằng máy KX - 21; xác định PT, APTT, TT, định lượng fibrinogen bằng máy ACL - 200; làm nghiệm pháp ethanol tại Labo Đông máu, Viện Huyết học Truyền máu TW; định lượng FDPs, D-dimer trên máy CA - 1500 tại Khoa Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Hữu Nghị. Hoá chất của hãng Instrumentation Diagnostica Laboratory, Sysmex.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐMRRLM cấp:

+ Có bệnh gây ra rối loạn đông máu (đa chấn thương, thai chết lưu...).

+ Xuất huyết, tắc mạch.

+ Số lượng tiểu cầu giảm và có 3/7 xét nghiệm sau: PT, APTT, TT kéo dài, fibrinogen

Bảng 2: Phân bố về tuổi giới giữa 2 nhóm.

TUỔI	NHÓM BN		NHÓM CHỨNG		p
	n	%	n	%	

giảm, FDPs tăng, D-dimer tăng, nghiệm pháp ethanol (+).

- Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐMRRLM mạn:

+ Có bệnh gây ra rối loạn đông máu.

+ FDPs tăng, D-dimer tăng.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán phân biệt tiêu sợi huyết thứ phát và tiên phát:

XÉT NGHIỆM	TIÊU SỢI HUYẾT THỨ PHÁT	TIÊU SỢI HUYẾT TIÊN PHÁT
Số lượng tiểu cầu (10 ⁹ /l)	Giảm/rất giảm	Bình thường
Fibrinogen (mg/dl)	Giảm/rất giảm	Rất giảm
Nghiệm pháp ethanol	(+)	(-)
FDPs (µg/ml)	Tăng/rất tăng	Rất tăng
D-dimer (µg/ml)	Tăng/rất tăng	Bình thường

* *Nhóm chứng:* 39 người khỏe mạnh cùng giới, cùng độ tuổi được lấy máu và làm các xét nghiệm tương tự cùng thời điểm và trên cùng một loại hóa chất, trang bị như nhóm nghiên cứu.

- Xử lý số liệu theo thuật toán thống kê, phần mềm Epi. info 6.0 của WHO.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Giới và tuổi.

Bảng 1: Phân bố về giới giữa 2 nhóm.

GIỚI	NHÓM BN		NHÓM CHỨNG		p
	n	%	n	%	
Nam	7	21,2	11	28,2	> 0,05
Nữ	26	78,8	28	71,8	> 0,05
Cộng	33	100	39	100	

≤ 50	25	75,8	30	76,9	> 0,05
50 - 60	6	18,2	7	18	> 0,05
≥ 60	2	6,1	2	5,1	> 0,05
Trung bình	33	$\bar{X} = 31,7$	39	$\bar{X} = 34,3$	> 0,05

BN phần lớn là nữ, < 50 tuổi.

2. Xét nghiệm chẩn đoán hội chứng ĐMRRLM.

Bảng 3: Kết quả các chỉ số rTT, rPT, rAPTT.

Chỉ số	NHÓM BN		NHÓM CHỨNG		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
rPT	33	1,17 ± 0,26	39	0,99 ± 0,075	< 0,05
rTT	33	1,47 ± 0,67	39	1,15 ± 0,10	< 0,05
rAPTT	33	1,35 ± 0,32	39	1,11 ± 0,08	< 0,05

rPT, rAPTT, rTT ở nhóm BN dài hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Bảng 4: Đánh giá kết quả rPT, rTT, rAPTT.

Chỉ số	TĂNG		BÌNH THƯỜNG		GIẢM	
	n	%	n	%	n	%
rPT	11	33,3	22	66,7	0	0
rTT	15	45,4	15	45,4	3	9,1
rAPTT	14	42,4	17	51,5	2	6,1

rPT, rAPTT, rTT tăng > rPT, rAPTT, rTT giảm: giảm đồng > tăng đồng.

3. Số lượng tiểu cầu.

Tiểu cầu tăng (> 450.10⁹/l): 1 BN (3%); tiểu cầu bình thường (150 - 450.10⁹/l): 22 BN (66,7%); tiểu cầu giảm (< 150.10⁹/l): 10 BN (30,3%); tiểu cầu giảm nặng (< 50.10⁹/l): 3 BN (9,1);

Đa số BN có số lượng tiểu cầu bình thường (66,7%). BN có số lượng tiểu cầu giảm chiếm gần 1/3 (30,3%).

4. PDFs và D-dimer.

* *Kết quả xét nghiệm định tính FDPs và D-dimer:*

Dương tính: 8 BN (24,2%); âm tính: 25 BN (75,8%).

Bảng 5: Kết quả xét nghiệm định lượng FDPs và D-dimer.

FDPs ($\mu\text{g/ml}$)	TĂNG NHẸ (10 - 20 $\mu\text{g/ml}$)		TĂNG VỪA (20 - 50 $\mu\text{g/ml}$)		TĂNG CAO (> 50 $\mu\text{g/ml}$)		BÌNH THƯỜNG	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	4	33,3	2	16,7	2	16,7	4	33,3
D-dimer ($\mu\text{g/ml}$)	TĂNG NHẸ (200 - 500)		TĂNG VỪA (500 - 1.000)		TĂNG CAO (> 1.000)		BÌNH THƯỜNG	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	1	8,3	4	33,3	2	16,7	5	41,7

5. Nghiệm pháp ethanol.

Bảng 6:

GIÁ TRỊ XÉT NGHIỆM	NGHIỆM PHÁP ETHANOL		NGHIỆM PHÁP ETHANOL VÀ FDPs	
	n	%	n	%
Dương tính	2	6,1	2	6,1
Âm tính	31	93,9	22	66,7
Cộng	33	100		

6. Biểu hiện của hội chứng ĐMRRLM từng trường hợp cụ thể.

Bảng 7: Biểu hiện hội chứng ĐMRRLM cấp, bán cấp và mạn tính.

Biểu hiện hội chứng ĐMRRLM	n	%	D-dimer tăng	Nghiệm pháp ethano (+)	PDFs tăng	Số lượng tiểu cầu giảm	rAPTT tăng	rPT tăng	rTT tăng	Fibrinogen giảm	Hội chứng xuất huyết		
Cấp tính	1	3,0	+++	+	+	+	Bt	+	+	+	+		
Bán cấp, mạn tính (tiềm tàng)	6	18,2	+++		+		+	+	+		-		
			+++		++		+					-	
			+++		+								-
			++++		++					+	+	+	
			+++		+					+			-
			++	+	+		+		+		+		-
Cộng	7	21,2	7	2	7	1	3	2	5	2	2		

BÀN LUẬN

1. TMTMTM là bệnh có thể xảy ra rối loạn đông máu, ĐMRRLM.

rTT, rPT, rAPTT của nhóm BN và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3), chứng tỏ có thay đổi về đông máu. Các chỉ số ở nhóm BN có biên độ dao động (SD - độ lệch chuẩn) lớn hơn nhóm chứng, thể hiện sự thay đổi đông - cầm máu ở BN đa dạng, mức độ biến thiên khá lớn.

Rối loạn đông máu trong TMTMTM có thể là tăng đông hoặc giảm đông. rPT, rAPTT, rTT ở nhóm BN có xu hướng tăng hơn nhóm chứng thể hiện xu hướng giảm đông (bảng 4). Rối loạn đông máu có thể ở đường đông máu nội sinh, ngoại sinh hoặc đường chung. Xu hướng tăng đông trong TMTMTM ít hơn xu hướng giảm đông. Tuy vậy, đây là một biểu hiện của rối loạn đông máu trong bệnh này và đều cần được quan

tâm đúng mức, nhất là ĐMRRLM cấp ở giai đoạn tăng đông.

Trong nghiên cứu, có 7/33 BN đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ĐMRRLM (bảng 7).

2. Đặc điểm ĐMRRLM trong TMTMTM.

7/33 BN (21,2%) ĐMRRLM (cấp tính 1 BN, 5 BN mạn tính và 1 bán cấp) (bảng 7). BN ĐMRRLM cấp có 8 xét nghiệm có giá trị chẩn đoán (+) và biểu hiện xuất huyết. BN ĐMRRLM mạn hầu như không có xuất huyết. ĐMRRLM bán cấp và mạn tính ở 6 BN còn lại cho thấy nguy cơ cao của rối loạn đông máu ở BN TMTMTM. Dù đa số không có biểu hiện xuất huyết, tắc mạch nhưng những BN này có FDPs và D-dimer tăng rất rõ, chủ yếu là tăng lượng D-dimer, biểu hiện của tiêu sợi huyết thứ phát. Số lượng tiểu cầu giảm là một chỉ tiêu trong chẩn đoán ĐMRRLM, trong 6 BN này không trường hợp nào có số lượng tiểu cầu giảm.

Xuất huyết dưới da, rong kinh và giảm lượng fibrinogen < 1,5 g/l gặp ở 1 BN ĐMRRLM bán cấp. BN này có lượng FDPs tăng vừa và D-dimer tăng rất cao tới 3.400 µg/ml, khi định lượng đã phải pha loãng huyết tương. BN này có thai chết lưu ở bệnh viện tỉnh chuyển ra. Sau điều trị vài tuần, BN ổn định. Số BN ĐMRRLM mạn có biểu hiện tăng lượng D-dimer và FDPs. 1 BN có rPT, rAPTT, rTT tăng và 1 BN tăng rPT; 3 BN còn lại, các chỉ số này bình thường hoặc chỉ có rTT tăng.

100% BN làm nghiệm pháp ethanol, kết quả: 2 BN (+) (bảng 6). Nghiệm pháp ethanol (+) chứng tỏ có FDPs trong huyết tương BN; điều này đã được kiểm chứng bằng xét nghiệm FDPs bán định lượng.

Bán định lượng FDPs thực hiện cho 33 BN, 8 BN có FDPs (+) nồng độ 1/2 (24,2%). Tỷ lệ này phù hợp với rTT tăng ở nhóm BN TMTMTM. FDPs đã đóng vai trò quan trọng trong kéo dài thời gian thrombin của BN. Trong bệnh TMTMTM thường có hoạt hoá hệ đông máu do tác động của kháng thể, bổ thể lên tế bào nội mạc mạch máu... đồng thời cũng hoạt hoá plasminogen gây tiêu sợi huyết, do đó hình thành nhiều FDPs và được phát hiện.

Kết quả định lượng FDPs cho thấy: trong 12/33 trường hợp được định lượng FDPs, 2 trường hợp tăng vừa, 2 trường hợp tăng cao và 4 trường hợp tăng nhẹ. Với 4 BN có FDPs (-), định lượng đều ở mức < 10 µg/ml. Kết quả định lượng này giúp tìm hiểu sâu và chính xác hơn so với phương pháp bán định lượng.

Ở 12/33 trường hợp trên nhóm BN được định lượng FDPs (bảng 5), thấy: 6/12 có D-dimer trong máu tăng > 500 µg/ml, 1 BN có D-dimer tăng ở mức > 200 - 500 µg/ml. Đối chiếu với kết quả FDPs, thấy: những trường hợp tăng D-dimer đều có tăng FDPs. Kết hợp biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm và theo tiêu chuẩn chẩn đoán ĐMRRLM, đây là những BN có hội chứng ĐMRRLM. Đa số BN của chúng tôi có lượng D-dimer tăng cao > 500 µg/ml, nhưng lượng FDPs thường tăng nhẹ hoặc vừa. Như vậy, những trường hợp ĐMRRLM trong nghiên cứu này có biểu hiện tiêu sợi huyết thứ phát rất rõ.

Đối chiếu trên lâm sàng, trường hợp có tăng FDPs nhưng không tăng D-dimer, thấy: BN này mắc TMTMTM có cơn tan máu cấp và nạo hút thai chết lưu trước khi vào điều trị vài ngày. Tuy nhiên, lượng FDPs của BN chỉ ở mức tăng nhẹ (12,5 µg/ml) và lượng fibrinogen bình thường, không có biểu hiện xuất huyết. Lượng D-dimer không tăng và lượng FDPs tăng nhẹ phù hợp với biểu hiện lâm sàng không nặng cũng như tiến triển trong quá trình điều trị cũng cho thấy: định lượng FDPs và D-dimer rất nhạy và giá trị khi đánh giá tiên lượng BN. Như vậy, TMTMTM có thể có tiêu sợi huyết tiên phát nhưng xu thế biểu hiện ĐMRRLM nhiều hơn. Để giúp cho việc theo dõi chặt chẽ, nhanh chóng, tiện lợi các biểu hiện hội chứng mất sợi huyết cấp, định lượng FDPs và D-dimer là những xét nghiệm rất giá trị.

Các xét nghiệm sàng lọc kỳ đầu rất có giá trị. Biểu hiện lâm sàng của rối loạn đông máu thường xuất hiện khá muộn trong những trường hợp quá nặng, vượt quá điều chỉnh của cơ thể, chúng ta phải chủ động

sàng lọc kỹ để tiên lượng sớm các rối loạn đông máu cho BN.

10/33 BN giảm tiểu cầu. Đây là dấu hiệu quan trọng trong chẩn đoán giai đoạn ĐMRRLM. Tuy vậy, trong TMTMTM, chúng tôi đã rất chú ý chẩn đoán phân biệt với hội chứng Evans và thấy đa số giảm tiểu cầu không phải do ĐMRRLM. Nhận xét này phù hợp với Toyota S., Brian J., Emmanuel C. Besa. Các tác giả có nhận xét, trong TMTMTM, số lượng tiểu cầu giảm chủ yếu do kháng thể miễn dịch chống tiểu cầu.

3. *Agnes Aysola, Ibane Lopez-plara*. Associated intra-vascular coagulation. Transfusion medicine update. 1999 March, pp.1-4.

4. *Andrea Cortese Hassett*. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. Transfusion medicine update. 2002, February, pp.221-224.

5. *Kimberly Schlesinger*. DIC, sepsis and activated protein C. Transfusion medicine update. 2002, Issue 3, pp.1-4.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 33 BN TMTMTM được chẩn đoán xác định tại Viện Huyết học Truyền máu TW từ tháng 2 - 2003 đến 8 - 2003, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Có thể có hội chứng ĐMRRLM ở BN bị TMTMTM.

2. Đa số ĐMRRLM là mạn tính, một số ít là bán cấp và cấp tính. Trường hợp mạn tính phát hiện bằng xét nghiệm, không có xuất huyết, tắc mạch.

3. Xét nghiệm có giá trị chẩn đoán ĐMRRLM là: định lượng FDPs, D-dimer, fibrinogen, nghiệm pháp ethanol, PT, APTT, TT và số lượng tiểu cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Nguyễn Thị Nữ*. Góp phần chẩn đoán và điều trị hội chứng ĐMRRLM. Luận văn Bác sỹ Nội trú. Đại học Y Hà Nội. 1984.

2. *Bạch Quốc Tuyên*. Bệnh của sợi huyết. Huyết học, tập 2. NXB Y học. Hà Nội. 1979, tr.65-67.

