



## HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID – MỘT SỐ VẤN ĐỀ THƯỜNG GẶP

**BS. Lê Tiểu My**

**B**ệnh tự miễn là nhóm bệnh lý được cho là có liên quan đến một số tai biến trong thai kỳ như sẩy thai, thai lưu, tiền sản giật. Trong nhóm bệnh lý này, lupus đỏ hệ thống và hội chứng kháng phospholipid thường bị chẩn đoán nhầm lẫn, dẫn đến những can thiệp không đúng mức trong điều trị. Kháng phospholipid không chỉ là vấn đề đáng quan tâm của bác sĩ sản khoa mà còn là vấn đề lưu tâm của những bác sĩ hỗ trợ sinh sản, do sẩy thai liên tiếp sau hỗ trợ sinh sản.

### SƠ LƯỢC VỀ HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID (ANTI PHOSPHOLIPID SYNDROME – APS)

Hội chứng kháng phospholipid (APS hay APLS) là một rối loạn miễn dịch gây huyết khối động tĩnh mạch và liên quan đến nhiều tai biến sản khoa như sẩy thai liên tiếp, sanh non, thai chết lưu và tiền sản giật, sản giật. APS đặc trưng bởi sự hiện diện của kháng thể kháng phospholipid (antibodies against phospholipid – aPL), kháng thể kháng cardiolipin (anticardiolipin antibodies – aCL) và beta-2 glycoprotein (apolipoprotein H) hoặc có

bằng chứng của rối loạn đông máu. Tuy nhiên cũng có khoảng 5% người khỏe mạnh bình thường có aPL trong cơ thể (Elise Belilos và cs., 2009), do đó, aPL vẫn chưa được xác định rõ có liên quan đến sinh bệnh học của APS hay không hay chỉ là yếu tố phụ.

APS gồm APS nguyên phát và APS thứ phát. APS nguyên phát là khi có chẩn đoán APS và không kèm theo bất kỳ rối loạn miễn dịch nào khác. APS thứ phát là nhóm APS có bệnh tự miễn nào đó kèm theo, thông thường nhất là Lupus đỏ hệ thống (SLE), viêm khớp dạng thấp; tình trạng nhiễm trùng (HIV, CMV, viêm gan C...) hoặc bệnh lý ác tính. Trong một số ít trường hợp, APS có thể dẫn đến suy đa cơ quan, gây đa huyết khối và dẫn đến tử vong, trường hợp này được gọi là APS thể nguy cấp (CAPS).

APS thường dễ chẩn đoán lầm với lupus anticoagulation (LA), bệnh nhân mắc APS có thể có hay không mắc SLE kèm theo và LA thường liên quan đến chứng xuất huyết tự miễn hơn là huyết khối động tĩnh mạch. Gần đây, để hạn chế chẩn đoán lầm, APS được phân loại gồm 2 nhóm, APS có hay không có thấp khớp đi kèm.

## TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN APS (Myakis và cs., 2006)

### Lâm sàng

- Huyết khối mạch máu (bao gồm cả động mạch, tĩnh mạch, mao mạch) ở bất kỳ cơ quan nào trong cơ thể, chẩn đoán bằng hình ảnh học hay giải phẫu bệnh. Về mặt giải phẫu bệnh, huyết khối có thể hiện diện mà không có dấu hiệu viêm thành mạch.
- Từng có tai biến sản khoa như:
  - Sẩy thai liên tiếp (STLT) ít nhất 3 lần thai <10 tuần; hoặc
  - Có ít nhất 1 lần thai chết trong tử cung >10 tuần; hoặc
  - Ít nhất một lần sinh non trước 34 tuần vì sản giật, tiền sản giật nặng hay nhau bong non.

### Cận lâm sàng

- Kháng thể kháng cardiolipin huyết thanh dương tính (IgG và/hay IgM) mức độ trung bình hay cao (>40 GPL hay MPL, hoặc >bách phân vị thứ 99)
- Lupus anticoagulant (LAC) huyết thanh dương tính.
- Kháng thể kháng  $\beta_2$  glycoprotein I huyết thanh dương tính (IgG và/hay IgM)

Các xét nghiệm trên phải thực hiện ít nhất 2 lần cách nhau 12 tuần.

Bệnh nhân được chẩn đoán mắc APS khi có ít nhất một triệu chứng lâm sàng và một triệu chứng cận lâm sàng kèm theo.

Một số bệnh lý liên quan đến APS nhưng không thuộc tiêu chuẩn chẩn đoán bao gồm:

- Bệnh lý tim mạch: sùi (thường gặp trong viêm nội tâm mạc nhiễm trùng), dày van tim, rối loạn chức năng tim - bệnh mạch vành
- Livido reticularis hoặc ban trên da
- Giảm tiểu cầu
- Hội chứng thận hư
- Bệnh lý thần kinh: cơn thiếu máu não thoáng qua, đột quỵ, rối loạn vận động ở người cao tuổi, giảm trí nhớ, migraine, động kinh

## Một số vấn đề liên quan đến điều trị APS

### APS và sẩy thai liên tiếp

Chọn lựa đầu tay cho điều trị những bệnh nhân sẩy thai liên tiếp liên quan đến APS bao gồm aspirin và heparin không phân đoạn (unfractionated heparin). Một vài y văn cũng khuyến nghị sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp (low molecular weight heparin – LMWH). Việc sử dụng những loại kháng đông này khiến nhiều bác sĩ lâm sàng lo ngại, đặc biệt là khi sử dụng trong thai kỳ. Vấn đề đặt ra bao gồm: sử dụng đơn trị liệu (chỉ có aspirin liều thấp) hay phối hợp aspirin và LMWH hoặc heparin không phân đoạn? Bắt đầu điều trị khi nào để có tác dụng dự phòng sẩy thai? Ngừng sử dụng khi nào để an toàn cho mẹ và thai?

Theo một phân tích gộp và tổng quan hệ thống về sử dụng heparin điều trị sẩy thai liên tiếp liên quan APS (Ziakas và cs., 2010) so sánh giữa hiệu quả của aspirin phối hợp heparin (LMWH hay heparin không phân đoạn) và aspirin đơn thuần cho thấy phối hợp trị liệu có hiệu quả dự phòng sẩy thai 3 tháng đầu thai kỳ (OR 0.26, 95%CI. NNT 4). Không có bằng chứng cho thấy hiệu quả tương tự sau tam cá nguyệt 1. Phác đồ sử dụng trong nghiên cứu của Kutteh và cộng sự (1996) bao gồm: aspirin 81mg/ngày hoặc aspirin phối hợp 5000 đơn vị heparin không phân đoạn tiêm dưới da 2 lần/ngày. Aspirin sử dụng trước khi có thai và bắt đầu sử dụng heparin ngay sau khi thử thai dương tính. Heparin được ngừng sử dụng khi sinh, sau đó sẽ bắt đầu dùng lại sau khi sinh với liều bằng 2/3 liều trước đó trong 2-3 tuần. Một nghiên cứu khác của Goel và cộng sự (2006) sử dụng phác đồ tương tự nhưng ngừng điều trị khi thai được 36 tuần. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt trên kết quả thai kỳ cũng như không có trường hợp huyết khối hay xuất huyết nặng. Còn nghiên cứu của Rai và cộng sự, 75mg aspirin/ngày, có hoặc không phối hợp heparin không phân đoạn 5000 đơn vị tiêm dưới da 2 lần/ngày, bắt đầu khi thử thai dương tính và được ngẫu nhiên chọn có hoặc không phối hợp heparin khi siêu âm thấy hoạt động tim thai. Kết quả cũng không cho thấy sự khác biệt về tuổi thai khi sinh, trọng lượng của trẻ, không có trường hợp nào xuất hiện thuyên tắc mạch do huyết khối.

Về hiệu quả của LMWH, phân tích gộp của Ziakas và cộng sự (2010) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ

sẩy thai sớm (OR 0.7, 95% CI 0.34–1.45) và sẩy thai muộn (OR 2.28, 95% CI 0.43–12.13) khi sử dụng phối hợp aspirin phối hợp LMWH. Phác đồ sử dụng bao gồm 75mg (hoặc 81mg) aspirin/ngày và 5.000 đơn vị LMWH tiêm dưới da 1-2 lần/ngày.

Tóm lại, sử dụng aspirin (81 mg/ngày) phối hợp heparin không phân đoạn (5000-10.000 đơn vị tiêm dưới da mỗi 12 giờ) có tỷ lệ trẻ sinh sống cao hơn ở những trường hợp sẩy thai liên tiếp liên quan APS. Vì nguy cơ huyết khối vẫn còn ở tam cá nguyệt 3 và sau sinh do đó vẫn nên tiếp tục sử dụng thêm 2-3 tuần.

### **APS và hỗ trợ sinh sản**

#### **APS hoặc SLE có liên quan đến vô sinh hay không?**

Một số nghiên cứu kết luận suy thận, bệnh lý tuyến giáp liên quan đến SLE gây vô sinh do rối loạn nội tiết. Có thể kể đến những nguyên nhân hiếm muộn ở những phụ nữ có SLE bao gồm: vô kinh kèm ban nặng, suy thận, suy buồng trứng thứ phát sau điều trị cyclophosphamide, suy thận. Hai nguyên nhân đầu thường gặp ở những bệnh nhân lupus nặng. Suy thận chủ yếu liên quan đến khó khăn trong sử dụng thuốc và thời gian mang thai. Mối liên hệ giữa APS, vô sinh và kết quả điều trị hỗ trợ sinh sản thấp, chưa có chứng cứ đủ mạnh để chứng minh. Vì vậy, tầm soát APS thường quy ở những phụ nữ hiếm muộn là điều không cần thiết, ngoại trừ những trường hợp có sẩy thai liên tiếp.

#### **Nguy cơ khi kích thích buồng trứng (KTBT) ở những phụ nữ mắc APS là gì?**

Khi kích thích buồng trứng, mối lo ngại chủ yếu là gia tăng nồng độ estradiol, dẫn đến những tai biến như liệt tủy cột ngang, phát ban và thuyên tắc động tĩnh mạch (phổi, não, tim). Song hành cùng nguy cơ này là nguy cơ thuyên tắc mạch trong hội chứng quá kích buồng trứng. Tuy nhiên cho đến nay, tỷ lệ bệnh nhân thuyên tắc mạch khi KTBT ở bệnh nhân mắc APS là rất thấp. Một số yếu tố nguy cơ gia tăng huyết khối khi KTBT bao gồm tăng nồng độ fibrinogen (có liên quan đến gia tăng nồng độ estradiol), giảm antithrombin III, tăng tiểu cầu...Tuy nhiên, những thay đổi liên quan đến đông cầm máu do tăng E2 là không cao vì khoảng thời gian này ngắn, do đó nguy cơ huyết khối khi KTBT ở những bệnh nhân APS có lẽ chỉ đáng lưu ý ở những bệnh nhân đang có huyết khối hoặc tiền căn thuyên tắc mạch.

### **Hướng xử trí lâm sàng để nghị trước và sau kích thích buồng trứng**

(Bellver và Pellicer, *Ovarian stimulation in SLE and APS, Fertil Steril* 2009)

- Kích thích buồng trứng nhẹ
- Dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng
- Chuyển 1 phôi
- Điều trị phối hợp: kháng đông, corticosteroids, ức chế miễn dịch
- Chuyển phôi trữ hoặc xin-cho trứng:
  - Theo dõi chu kỳ tự nhiên tốt hơn can thiệp
  - E2 tự nhiên tốt hơn estrogen tổng hợp
  - Hấp thu qua da tốt hơn đường uống
- Hỗ trợ hoàng thể:
  - Progesterone tốt hơn hCG
  - Progesterone tự nhiên tốt hơn progesterone tổng hợp
  - Đường đặt âm đạo tốt hơn đường uống

Để an toàn cho mẹ và thai, các bác sĩ lâm sàng nên cân nhắc cẩn thận trước khi hỗ trợ sinh sản ở những trường hợp đợt cấp ban hệ thống, tăng áp động mạch phổi, bệnh thận đang tiến triển, bệnh tim mạch hoặc tiền căn huyết khối ở những trường hợp có SLE hoặc APS. Điều trị hỗ trợ sinh sản cho những bệnh nhân có bệnh tự miễn vẫn có thể thực hiện khi kiểm soát được yếu tố nguy cơ.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Panayiotis D. Ziakas et al, Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss : A systematic review and Meta analysis, *Obstetrics and Gynecology*, Vol 115, No.6, , pp.1256-1261, 2010
2. Jose Bellver, Antonio Pellicer, Ovarian stimulation for ovulation induction and in-vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, *Fertility and Sterility*, Vol.92, No.4, pp.1830-1809, 2009
3. Scott M. Nelson et al, The potential role of heparin in assisted conception, *Human Reproduction update*, Vol.14, No.6. pp 623-645, 2008
4. T.A Gelbaya et al, Low dose aspirin for in-vitro fertilization: A systematic review and Meta analysis, *Human Reproduction update*, Vol 13, No.4, pp 357-364,2007
5. Emson M. et al, Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant, *The Cochrane Collaboration*, 2007
6. Antiphospholipid antibody and human reproductive failure, *Human Reproduction*, Vol.11, No.10, pp2310-2315, 1996