

# HỘI CHỨNG KHÁNG THỂ KHÁNG PHOSPHOLIPID

**Ths. Bs. Nguyễn Đình Đông**

Thực tế tình trạng huyết khối và sảy lưu thai là không hiếm do nhiều nguyên nhân khác nhau. Hội chứng kháng thể kháng phospholipid (antiphospholipid syndrome: APS) là một trong những nguyên nhân gây huyết khối; tuy nhiên việc lạm dụng bừa bãi xét nghiệm antiphospholipid antibodies (aPL) có thể dẫn đến tình trạng chẩn đoán quá mức hội chứng kháng thể kháng phospholipid. Một thí dụ, Dunn và c.s áp dụng tiêu chuẩn Sapporo (hình 2) cho 103 bệnh nhân được chẩn đoán APS đang được điều trị tại 3 trung tâm lâm sàng: duy nhất chỉ có 10 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán, 16 bệnh nhân có thể chẩn đoán và 71 bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán APS. 70 bệnh nhân có kết quả anticardiolipin antibodies (aCL) bất thường nhưng hơn một nửa trong đó (38/70) là có hiệu giá kháng thể thấp, xét nghiệm lặp lại sau 12 tuần chỉ được thực hiện ở 49 bệnh nhân [1].

## **I. ĐỊNH NGHĨA**

Hội chứng kháng thể kháng phospholipid là một tình trạng rối loạn tự miễn mắc phải, đặc trưng bởi sự hiện diện của kháng thể kháng phospholipid với biểu hiện tắc mạch và/hoặc hồng thai liên tiếp (Recurrent Pregnancy Loss: RPL) hoặc suy giảm chức năng bánh rau [2].

Kháng thể kháng phospholipid là một xét nghiệm bắt buộc phải có khi đưa ra chẩn đoán APS. Có nhiều loại aPL khác nhau, theo tiêu chuẩn hiện nay gồm 3 loại chính: anticardiolipin (aCL), anti -  $\beta$ 2 Glycoprotein - I (anti -  $\beta$ 2GPI) và kháng đông Lupus (LA). aPL có thể bị dương tính thoáng qua như tình trạng nhiễm trùng, thuốc nên chỉ chẩn đoán aPL dương tính thực sự (bền bỉ) khi 2 lần xét nghiệm cách nhau 12 tuần đều dương tính với ngưỡng nồng độ đúng theo tiêu chuẩn và thời điểm xét nghiệm tối ưu [3].

## **II. DỊCH TỄ**

APS là nguyên nhân thường gặp gây ra chứng ứ huyết khối mắc phải và ước tính tỷ lệ khoảng 15 – 20% trong nhóm huyết khối tĩnh mạch sâu và khoảng 1/3 số ca đột quỵ não mới mắc ở nhóm bệnh nhân trẻ dưới 50 tuổi [4] [2].

APS là một bệnh lý hiếm gặp, tỷ lệ mới mắc ước tính khoảng 5 trong số 100000 người mỗi năm [5]; tỷ lệ mới mắc ở nhóm bệnh nhân hồng thai liên tiếp là 15% [6]. Tỷ lệ xét nghiệm aPL dương tính ở nhóm phụ nữ nguy cơ thấp là < 2% vì vậy không có chỉ định sàng lọc thường quy aPL trước khi mang thai [7]. Kết cục thai kỳ ở phụ nữ APS là vô cùng kém, nếu không điều trị tỷ lệ trẻ sinh sống có thể thấp hơn 10% [8].

## **III. PHÂN LOẠI**

APS được chia thành nguyên phát và thứ phát. Gọi là APS thứ phát khi hội chứng này được chẩn đoán có liên quan với các bệnh lý tự miễn dịch khác (Lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, xơ cứng bì, đái tháo đường, bệnh Crohn, bệnh giáp miễn dịch); bệnh ác tính (Ung thư cổ tử cung và buồng trứng, bệnh bạch cầu, u lympho); bệnh nhiễm trùng ( giang mai, HIV) và sử dụng thuốc (thuốc tránh thai phối hợp đường uống).

## **IV. SINH LÝ BỆNH**

Yếu tố khởi phát cho sự hình thành kháng thể kháng phospholipid chưa được biết rõ. Tuy nhiên, nhiễm trùng trước đó đã được đề xuất như là biến cố khởi đầu. aPL liên kết với phân tử phospholipid có ở huyết tương hoặc một số protein màng tế bào khác nhau như tiểu cầu, tế bào nội mô, bạch cầu đơn nhân, nguyên bào sợi hay tế bào lá nuôi; tạo thành trạng thái ứ huyết khối trong cơ thể. Mặc dù hiểu biết về tác dụng gây ứ huyết khối của aPL đã được biết rõ, tuy nhiên cơ chế bệnh sinh đầy đủ của bệnh lý này thì chưa được sáng tỏ [9], [10]. Phân tử  $\beta$ 2-GPI và Prothrombin dường như là các protein liên kết chính trong các kháng thể aPL liên

quan đến sinh bệnh học của bệnh. Ngoài ra, hệ thống di truyền cũng có thể góp phần liên quan, hệ thống HLA lớp II cần được nghiên cứu tốt hơn trong tương lai [9], [11].

Xét riêng các bệnh lý thai kỳ do APS gây ra có thể vì sự xâm nhập bất thường của gai rau, huyết khối mạch giường bánh rau và phản ứng viêm tại chỗ:

### ***1. Gai rau xâm nhập bất thường***

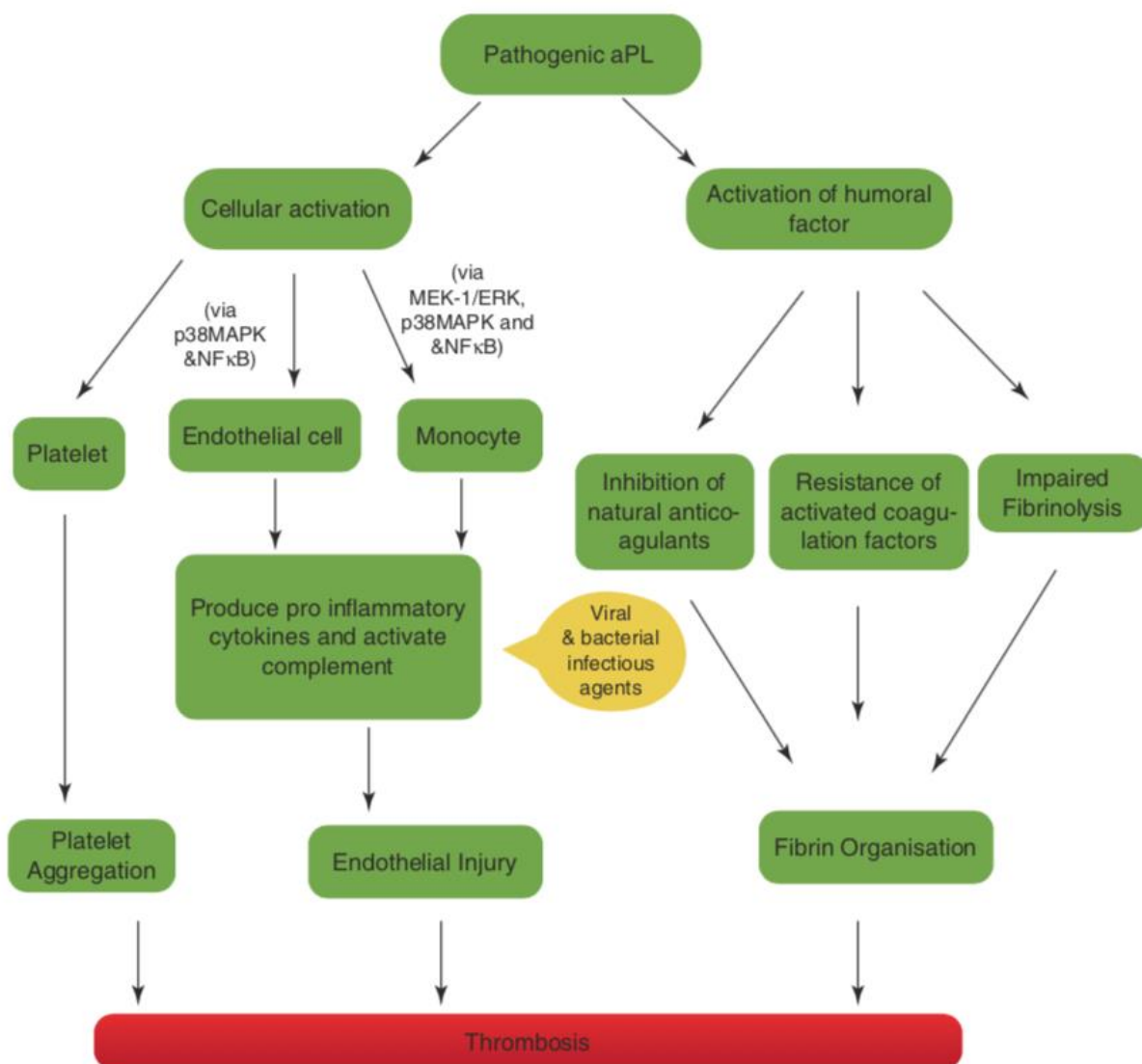
Phân tích mô bệnh học bệnh phẩm thai kỳ bị hỏng thai sớm ở bệnh nhân bị APS cho thấy tỷ lệ gặp nhiều nhất là sự thiếu sót trong sự xâm lấn của tế bào lá nuôi vào lớp nội mạch màng rụng tử cung [12]. aPL có thể ức chế trực tiếp sự xâm nhập của các tế bào lá nuôi hoặc thông qua sự biểu hiện bất thường của phân tử integrins và cadherins (calcium-dependent adhesion); từ đó gây suy yếu khả năng biệt hóa và trưởng thành của tế bào lá nuôi, kết quả đưa đến sự chết theo chương trình của đơn bào nuôi [13].

### ***2. Huyết khối***

Huyết khối mạch giường bánh rau có thể là nguyên nhân chính gây hỏng thai và thai chậm phát triển trong tử cung (IUGR). Huyết khối dẫn đến tắc mạch máu rau thai, suy giảm chức năng bánh rau và gây suy thai. Một vài nghiên cứu ủng hộ giả thuyết này khi tìm thấy cục máu đông và khối nhồi máu ở bánh rau của thai quý I và II bị sảy có mẹ bị APS [14].

### ***3. Hoạt hóa bổ thể***

Trong thai kỳ bình thường, hệ thống miễn dịch của người mẹ thay đổi để ngăn ngừa sự đào thải miễn dịch đối với đơn vị rau – thai. Sự tác động qua lại giữa aPL và tế bào lá nuôi dễ dàng đưa đến sự kích hoạt bổ thể, đặc biệt là C3a và C5a. Hoạt hóa bổ thể là nguyên nhân gây ra tổn thương mô thông qua yếu tố hoại tử u (TNF) và yếu tố mô (TF), cuối cùng là dẫn đến huyết khối và hỏng thai [15]. Stone S nhận thấy rằng mô bánh rau ở những phụ nữ APS nguyên phát có hiện tượng tập trung các tế bào viêm và đại thực bào xung quanh mạch máu trên mô bệnh học [16].



Hình 1: Cơ chế hình thành huyết khối trong APS

## V. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN APS

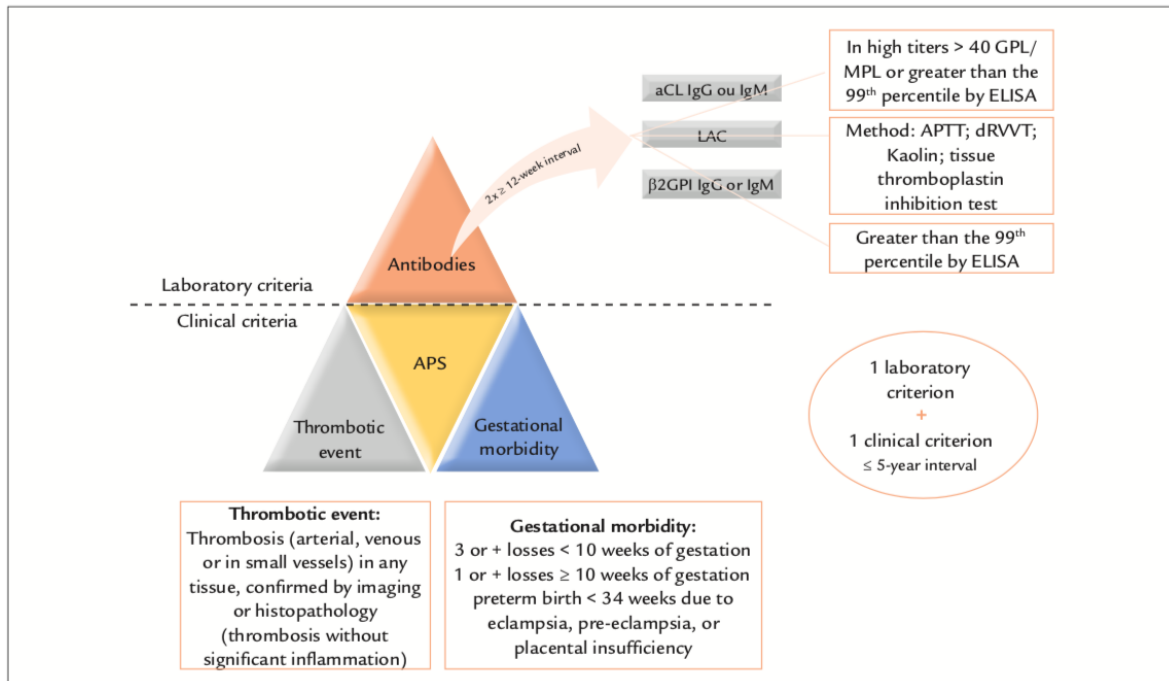
Cần phân biệt rõ 2 khái niệm: dương tính xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid (aPL thoáng qua và bền bỉ) và hội chứng kháng thể kháng phospholipid (APS). aPL gọi là dương tính khi 1 trong 3 chỉ số LA (+), aCL > 40 GPL/ MPL hoặc 99<sup>th</sup> percentile hoặc anti -  $\beta$ 2GPI > 99<sup>th</sup> percentile.

aPL dương tính thoáng qua là khi chỉ 1 lần duy nhất xét nghiệm dương tính;

aPL dương tính bền bỉ là khi có ít nhất 2 lần xét nghiệm dương tính cách nhau tối thiểu 12 tuần.

Chẩn đoán APS cần ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn xét nghiệm [2], [17], [18].

<i>Tiêu chuẩn lâm sàng</i>	
1. Huyết khối mạch	Tĩnh mạch/ động mạch/ vi mạch
2. Biến cố thai kỳ	<p>(a) <math>\geq 3</math> lần hỏng thai <math>&lt; 10</math> tuần liên tiếp không giải thích được; loại trừ các bất thường về giải phẫu, nội tiết (mẹ) và di truyền (bố, mẹ)</p> <p>(b) <math>\geq 1</math> lần lưu thai <math>\geq 10</math> tuần không giải thích được; với hình thái thai bình thường được chẩn đoán bằng siêu âm hoặc giải phẫu bệnh.</p> <p>(c) <math>\geq 1</math> lần sinh non <math>&lt; 34</math> tuần (hình thái trẻ bình thường) vì sản giật, tiền sản giật nặng hoặc suy bánh rau.</p>
<i>Tiêu chuẩn xét nghiệm</i>	<p>1. Kháng đông Lupus (LAC) dương tính <b>ít nhất 2 lần cách nhau tối thiểu 12 tuần.</b></p> <p>2. Anticardiolipin (aCL) IgG hoặc IgM dương tính với hiệu giá kháng thể mức trung bình hoặc cao (<math>&gt; 40</math> GPL/MPL hoặc <math>&gt; 99^{\text{th}}</math> percentile), được xét nghiệm <b>ít nhất 2 lần cách nhau tối thiểu 12 tuần.</b></p> <p>3. Anti - <math>\beta 2</math> glycoprotein - I (anti - <math>\beta 2</math>GPI) IgG hoặc IgM dương tính (<math>&gt; 99^{\text{th}}</math> percentile), được xét nghiệm <b>ít nhất 2 lần cách nhau tối thiểu 12 tuần.</b></p>



**FIGURE 1** APS classification criteria.

APS: antiphospholipid antibody syndrome; aCL: anticardiolipin; LA: lupus anticoagulant; β2GPI: anti-beta-2-glycoprotein I; APTT: activated partial thromboplastin time; dRVVT: dilute Russell's viper venom time.

## Hình 2: Tiêu chuẩn chẩn đoán APS, update 2017 [2]

Tuy nhiên hiện nay định nghĩa hồng thai liên tiếp (Recurrent Pregnancy Loss: RPL) được cập nhật, ASRM 2013 và ESHRE 2018 đưa ra định nghĩa hồng thai liên tiếp là từ 2 lần hồng thai lâm sàng (trước 20, 22 hoặc 24 tuần tùy theo khả năng nuôi sống trẻ sơ sinh non tháng của mỗi quốc gia) được xác định trên siêu âm hoặc mô bệnh học; không phải từ 3 lần như trước nữa [19], [20]. Gọi là hồng thai sớm liên tiếp (Recurrent Early Pregnancy Loss: REPL) là khi từ 2 lần bị hồng thai < 10 tuần liên tiếp [21]. Vì vậy các khuyến cáo hiện nay đề nghị nên sàng lọc xét nghiệm aPL khi người phụ nữ hồng thai liên tiếp có từ 2 lần trở lên đồng thời có thể sẽ có sự thay đổi tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán APS trong tương lai [20].

## VI. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

### 1. Biểu hiện lâm sàng nằm trong tiêu chuẩn chẩn đoán (Criteria manifestations)

#### a. Huyết khối

Huyết khối là tình trạng thường gặp và là biến chứng nghiêm trọng liên quan đến APS. Huyết khối tĩnh mạch thường gặp hơn huyết khối động mạch. Huyết khối tĩnh mạch thường gặp nhất trong APS là huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE). Thực tế bất kể vị trí nào của hệ thống tĩnh mạch cũng có thể bị huyết khối như tĩnh mạch nông, tĩnh mạch cửa, thận, mạc treo hay tĩnh mạch nội sọ, khi đó rất gợi ý cho các nhà lâm sàng nghĩ đến chẩn đoán APS. Khamashta MA và c.s thấy rằng tỷ lệ huyết khối lặp lại lên đến 25% mỗi năm ở những bệnh nhân APS không điều trị và tình trạng này có giảm đi tối thiểu nếu được điều trị bằng thuốc chống đông [22]. Những bệnh nhân bị APS có nguy cơ huyết khối tăng lên có ý nghĩa 5 – 12% khi có thai hoặc giai đoạn hậu sản [23]. Groot và c.s chứng minh thấy yếu tố nguy cơ mạnh nhất gây huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) trong cộng đồng là khi tồn tại phối hợp cả ba kháng thể LA, anti- $\beta$ 2GPI và antiprothrombin antibodies [24].

APS gây huyết khối động mạch thường gặp là động mạch não giữa, gây ra thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ [25]. Nhồi máu cơ tim rất ít gặp, mặc dù thiếu máu cơ tim cận lâm sàng đã được ghi nhận [26]. Cũng có thể huyết khối xảy ra ở một số động mạch không điển hình như động mạch võng mạc, dưới đòn, cánh tay hay động mạch ngón chân, tay. aPL có thể hiện diện trong 4 – 6% bệnh nhân đột quỵ dưới 50 tuổi [27]. Những trường hợp huyết khối động mạch không giải thích được, đột quỵ, bán manh, thiếu máu não thoáng qua nên được sàng lọc aPL.

Mặc dù mối liên quan giữa aPL và huyết khối đã được làm sáng tỏ, nhưng APS chỉ đóng góp một phần nhỏ vào gánh nặng bệnh tật do huyết khối tĩnh mạch và đột quỵ gây ra.

Huyết khối vi mạch trong APS rất hiếm gặp nhưng khi xảy ra thì hậu quả có thể đưa đến một trạng thái chết người, được gọi là hội chứng kháng phospholipid thảm họa (catastrophic antiphospholipid syndrome: CAPS) tiến triển gây huyết khối và suy đa cơ quan [28].

## ***b. Bệnh lý thai kỳ***

Một biểu hiện khác thường gặp ở những phụ nữ bị APS là hồng thai liên tiếp, RPL có thể xảy ra ở bất cứ giai đoạn nào của thai kỳ nhưng thường gặp nhất là ở quý II. Phụ nữ dương tính xét nghiệm aPL làm tăng nguy cơ hồng thai lớn và liên tiếp [29]. Đồng thời có liên quan đến tăng tỷ lệ tiền sản giật -sản giật, rau bong non và thai chậm phát triển trong tử cung, tuy nhiên sự liên hệ này là yếu ớt hơn so với hồng thai liên tiếp [30].

### **Hồng thai liên tiếp (RPL)**

Hiệp hội Y học sinh sản Hoa Kỳ (ASRM), hồng thai liên tiếp (RPL) được định nghĩa là từ hai lần thất bại thai lâm sàng liên tiếp được xác định bằng siêu âm hoặc mô học bệnh phẩm thai và khuyến cáo nên đánh giá tìm nguyên nhân RPL sau 2 lần bị hồng thai lâm sàng trở lên [31]. Nguy cơ hồng thai lặp lại ở lần mang thai kế tiếp sau 2 lần hồng thai là 30%, sau 3 lần hồng thai là 45% với những bệnh nhân không có tiền sử trẻ sinh sống. Tỷ lệ tìm thấy aPL dương tính ở những sản phụ REPL là khoảng 7 – 25%. Mặc dù cả 3 kháng thể LA, aCL, anti -  $\beta$ 2GPI đều liên quan đến RPL [17] nhưng kháng thể kháng đông Lupus (LA) là đặc hiệu nhất, tìm thấy khoảng 1 – 5% bệnh nhân [32].

### **Hồng thai muộn (Late Fetal Loss: LFL)**

Hồng thai muộn được định nghĩa thất bại thai kỳ từ 10 tuần trở lên, là một trong những tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán APS. Ruffatti và c.s cho thấy ở những bệnh nhân APS nhưng không kèm theo chứng ưa huyết khối di truyền thì khi dương tính đồng thời cả 3 kháng thể LA, aCL và anti -  $\beta$ 2GPI thì nguy cơ gây hồng thai muộn lên tới 52.6% so với 2.2% nguy cơ hồng thai ở nhóm chỉ dương tính 2 trong 3 loại kháng thể [33].

### **Tiền sản giật nặng trước 34 tuần**



Một tổng quan hiện nay về APS và tiền sản giật năm 2011 báo cáo rằng 20% bệnh nhân tiền sản giật nặng trước 34 tuần có ít nhất 1 xét nghiệm aPL dương tính so với tỷ lệ này là 6% ở nhóm tiền sản giật muộn sau 34 tuần [34].

### **Suy bánh rau nặng**

Suy bánh rau nặng thường biểu hiện thai chậm phát triển trong tử cung, rau bong non trước 34 tuần tuổi thai. Thai chậm tăng trưởng trong tử cung chiếm khoảng 15 – 30% thai kỳ có APS. Tuy nhiên IUGR cũng thường gặp trong tiền sản giật, chính vì vậy rất khó để xác định được tỷ lệ chính xác. Mặc dù không có các nghiên cứu thử nghiệm tiền cứu liên quan giữa rau bong non và APS nhưng Alfírevic và c.s cho rằng có sự liên quan giữa rau bong non và aCL IgG trong các tổng quan hệ thống [35].

### **2. Biểu hiện lâm sàng không nằm trong tiêu chuẩn chẩn đoán (Non – criteria Manifestations)**

- Giảm tiểu cầu vô căn
- Bệnh lý thận (huyết khối tĩnh mạch, động mạch và mao mạch thận)
- Bệnh lý van tim
- Rối loạn nhận thức
- Tổn thương da: loét, hoại thư hoặc biểu hiện dạng “livedo reticularis” (biểu hiện da dạng mạch máu kiểu lưới lỗ chỗ, da đổi sang màu tím, giống ren, được gây ra do sưng phồng tiểu tĩnh mạch do tắc nghẽn mao mạch vì huyết khối)
- Tổn thương mắt: huyết khối động mạch võng mạc gây mù mắt một bên không đau (amaurosis fugax), tĩnh mạch võng mạc.



Source: S. M. Dean, B. Satiani, W. T. Abraham: Color Atlas and Synopsis of Vascular Diseases  
[www.accesssurgery.com](http://www.accesssurgery.com)  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

## VII. VAI TRÒ TỪNG KHÁNG THỂ aPL TRONG SINH LÝ BỆNH

**Bệnh lý huyết khối**, kháng thể LA có độ đặc hiệu cao hơn aCL hay anti -  $\beta$ 2GPI; và aCL có hiệu giá kháng thể cao có độ đặc hiệu cao hơn aCL hiệu giá thấp [36]. Định lượng anti -  $\beta$ 2GPI IgM ở bệnh nhân huyết khối không đem lại thông tin hữu ích [37].

**Bệnh lý thai kỳ**, một phân tích tổng hợp của Opatrny và c.s cho thấy kháng đông lupus (LA) liên quan đến hồng thai mạnh hơn các kháng thể kháng phospholipid khác, và cả hai kháng thể IgG và IgM của aCL đều liên quan đến hồng thai liên tiếp, trong khi vai trò của anti -  $\beta$ 2GPI và hồng thai là chưa sáng tỏ [38].

**Kháng thể kháng đông Lupus (LA)**: Trong một phân tích tổng hợp cho thấy bằng chứng mạnh, nhất quán và có ý nghĩa thống kê giữa LA và RPL muộn (trước 24 tuần tuổi thai với (OR 7.79; 95% CI 2.3 – 26.45; 9 nghiên cứu bệnh – chứng, n = 2195). Không có dữ liệu về mối liên hệ giữa LA và RPL trước 13 tuần tuổi thai [38].

**Kháng thể kháng Cardiolipin (aCL)**: aCL IgG (+) liên quan đến RPL trước 13 tuần (OR 3.56; 95% CI 1.48 – 8.59, 2 nghiên cứu, n = 907, ở tất cả các mức hiệu giá kháng thể) và RPL trước 24 tuần (OR = 3.57; 95% CI 2.26 – 5.65; 10 nghiên cứu, n = 3631) [38]. Cũng theo tác giả, aCL (+) với hiệu giá kháng thể mức trung bình và cao có liên quan mạnh mẽ hơn với RPL (OR 4.68; 95% CI 2.96 – 7.4; 6 nghiên cứu, n = 2724).

Khi phân tích tương tự, sự liên quan giữa aCL IgM (+) và RPL trước 24 tuần đã được báo cáo (OR 5.61, 95% CI 1.26 – 25.03; 4 nghiên cứu; n = 1822). Tuy nhiên mối liên quan này không còn được nhận thấy nếu chỉ phân tích ở nhóm aCL IgM (+) hiệu giá kháng thể trung bình và cao (OR 4.03; 95% CI 0.84 – 19.34; 3 nghiên cứu; n = 1579). Còn ở nhóm tuổi thai trước 13 tuần, các tác giả không có dữ

liệu phân tích sự liên quan giữa aCL IgM (+) và RPL cũng như không tìm thấy nghiên cứu nào về RPL ở tuổi thai này [38].

Có sự liên quan giữa đồng thời aCL IgG và IgM (+) và RPL trước 24 tuần (OR 5.39; 95% CI 3.72 – 7.82; 10 nghiên cứu; n = 3534) [38].

*Anti -  $\beta$ 2 GPI*: Phân tích 5 nghiên cứu, không có sự liên quan ý nghĩa giữa anti -  $\beta$ 2 GPI và RPL trước 13 tuần (OR 2.12; 95% CI 0.69 – 6.53; 5 nghiên cứu, n = 1788). Tuy nhiên nguy cơ xuất hiện tăng lên và phía trên danh giới của khoảng tin cậy 95% CI có thể cho thấy sự ảnh hưởng lớn của kết quả nghiên cứu [38]. Một hướng dẫn khác, vai trò của IgM anti -  $\beta$ 2GPI IgM là không chắc chắn trong bệnh lý thai kỳ và không khuyến cáo xét nghiệm IgA anti -  $\beta$ 2GPI IgM [37].

*Kháng thể khác*: Hiện nay có một vài nghiên cứu đã đánh giá tiềm năng chẩn đoán của một vài kháng thể kháng phospholipid mới. Nhìn chung, giá trị lâm sàng của những kháng thể mới này khi một mình hoặc khi kết hợp với các kháng thể LA, aCL hay anti -  $\beta$ 2GPI bị giới hạn và còn nhiều mâu thuẫn. Nên cần thiết phải có thêm bằng chứng xác nhận lại trước khi áp dụng trong thực hành lâm sàng [39], [40], [41]. Với kháng thể anti - Annexin V cũng có kết luận tương tự [42], [43], [44], [45].

### **VIII. KHI NÀO NÊN ĐƯỢC CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM aPL?**

Khuyến cáo nên xét nghiệm antiphospholipid antibodies (aPL) cho [2]:

- Bệnh nhân trẻ tuổi không có yếu tố nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi.
- Huyết khối vị trí hiếm gặp hoặc huyết khối đa cơ quan.
- Đột quỵ não hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua ở bệnh nhân trẻ < 50 tuổi.
- Huyết khối bất kỳ ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống hoặc các bệnh lý tự miễn dịch khác.
- Bệnh lý thai kỳ thuộc tiêu chuẩn chẩn đoán.

- Giảm tiểu cầu không giải thích được.
- Biểu hiện da “Livedo reticularis”.

Mặc dù không nằm trong tiêu chuẩn chẩn đoán của APS nhưng với một trường hợp thời gian đông máu nội sinh aPTT kéo dài không rõ nguyên nhân đã có chỉ định xét nghiệm kháng đông Lupus. Các chỉ định rộng rãi hơn các trường hợp được khuyến cáo nêu trên không nên thực hiện xét nghiệm aPL để tránh thu được kết quả dương tính giả - một tình trạng tương đối phổ biến do sự hạn chế về tính đặc hiệu của xét nghiệm này [46].

## **IX. THỜI ĐIỂM NÊN THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM aPL ?**

Tối ưu nhất xét nghiệm antiphospholipid antibodies (aPL) nên được thực hiện khi bệnh nhân có tình trạng lâm sàng ổn định nhất, và không trong đợt cấp của bệnh lý. Việc phân tích kết quả một xét nghiệm gần thời điểm bị huyết khối cấp tính có thể rất khó khăn, vì ở pha cấp một số yếu tố như yếu tố VIII và fibrinogen có thể tăng rõ rệt làm thay đổi kết quả xét nghiệm đông máu [46]. Ngoài ra một tình trạng bệnh lý cấp tính có thể kích hoạt xuất hiện kháng thể aPL một cách thoáng qua [47]. Trong thai kỳ có tình trạng thay đổi sinh lý nên một số markers thrombophilia có thể bị tăng hoặc giảm [48]; vì vậy khi có thai không thích hợp để thực hiện các xét nghiệm liên quan đến chứng ưa huyết khối trừ các xét nghiệm phân tích đột biến gen không bị ảnh hưởng [20]. Nếu thai bị hỏng (sẩy lưu thai) thì khuyến cáo chỉ xét nghiệm aPL khi cách thời điểm hỏng thai ít nhất 6 tuần [20]. Đồng thời tất cả các xét nghiệm aPL khi dương tính thì cần xét nghiệm lặp lại ít nhất sau 12 tuần kể từ lần xét nghiệm đó; để phân biệt giữa tình trạng aPL dương tính thực sự và dương tính thoáng qua.

## **X. aPL DƯƠNG TÍNH THÌ KHI NÀO CẦN XÉT NGHIỆM LẠI ?**

Tình trạng dương tính thoáng qua của xét nghiệm aPL là không hiếm trên thực hành lâm sàng, có thể dẫn đến chẩn đoán sai bệnh nhân thành hội chứng kháng phospholipid (APS) [49]. Vì vậy khuyến cáo cần xét nghiệm lại aPL ít nhất sau 12

tuần kể từ lần xét nghiệm đầu tiên để xác định tình trạng dương tính thực sự trong tiêu chuẩn chẩn đoán APS [17]. Khi đã đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định APS (gồm 01 tiêu chuẩn lâm sàng và 01 tiêu chuẩn xét nghiệm) thì không cần thiết phải lặp lại xét nghiệm, người bệnh được coi như mang bệnh lý suốt đời kể cả có xét nghiệm lại là âm tính. Người phụ nữ có APS cần theo dõi nguy cơ huyết khối và đột quỵ, nếu không điều trị khoảng 50% sẽ tiến triển huyết khối trong 3 – 10 năm và 10% mắc Lupus ban đỏ hệ thống [25].

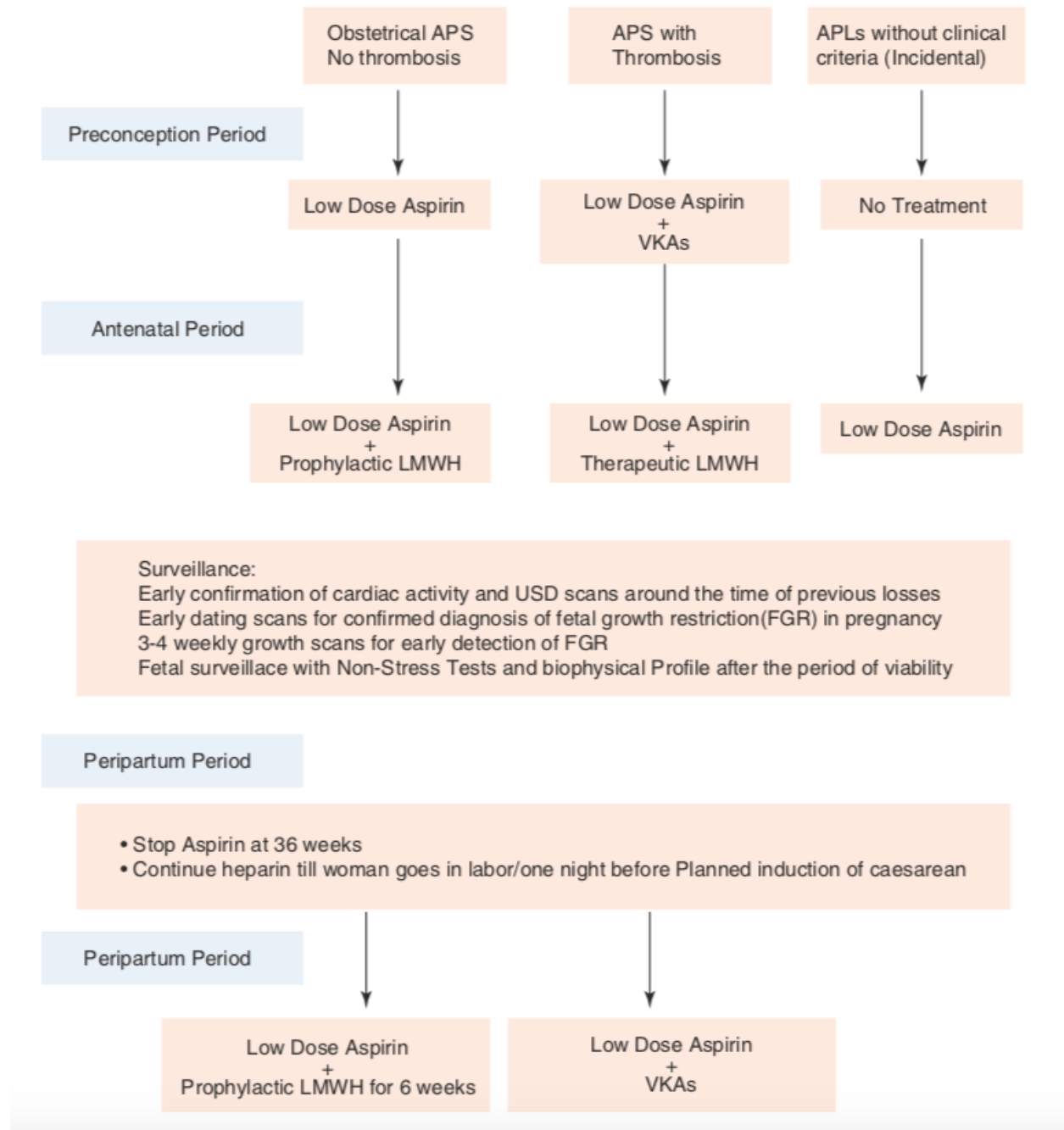
## **XI. LIÊN QUAN GIỮA APL/ aPL VÀ THẤT BẠI LÀM TỔ TRONG IVF**

Sự liên quan giữa APS và hỏng thai liên tiếp, bệnh lý thai kỳ phần nào được hiểu biết rõ, ngược lại gần như không có sự sáng tỏ liên quan giữa APS và thất bại làm tổ. Một tổng quan và phân tích hệ thống gồm 29 nghiên cứu kết luận rằng tỷ lệ lưu hành kháng thể kháng phospholipid cao hơn ở nhóm thất bại làm tổ so với nhóm chứng (OR 3.33, 95% CI 1.77 – 6.26) [50]. Tuy nhiên phần lớn các nghiên cứu trong tổng quan này đều là nghiên cứu bệnh – chứng đồng thời chất lượng phương pháp luận là không được tốt trong việc lựa chọn nhóm chứng phù hợp. Chúng ta cũng có đủ dữ liệu để thấy rằng kháng thể kháng phospholipid không liên quan đến thất bại làm tổ (gồm các nghiên cứu bệnh – chứng [51], [52], đoàn hệ hồi cứu [53], [54] và đoàn hệ tiền cứu [55], [56]).

Năm 2006, hướng dẫn thực hành của Hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (ASRM) với tựa đề “KHÁNG THỂ KHÁNG PHOSPHOLIPID KHÔNG ẢNH HƯỞNG ĐẾN THÀNH CÔNG IVF” thông qua việc hệ thống lại 7 nghiên cứu chất lượng với tổng hơn 2000 bệnh nhân, tất cả các kết quả đều cho thấy ảnh hưởng của aPL đến kết quả IVF là không có ý nghĩa thống kê [57]. Các tác giả đều khuyến cáo không xét nghiệm aPL thường qui cho các bệnh nhân IVF và các biện pháp điều trị dù là dự phòng là không thích đáng, ít nhất là trên các dữ liệu hiện tại. Tuy nhiên một số nghiên cứu đã không phân biệt giữa thất bại làm tổ liên tiếp và thất bại làm tổ 1 lần

khi lựa chọn đối tượng nghiên cứu, vì vậy có thể sẽ cần thêm các nghiên cứu trong nhóm thất bại làm tổ liên tiếp trong tương lai.

## XII. ĐIỀU TRỊ



## ***Tài liệu tham khảo***

1. Dunn A.S., Kaboli P., Halfdanarson T., et al. (2005). Do patients followed in anticoagulation clinics for antiphospholipid syndrome meet criteria for the disorder?. *Thromb Haemost*, **94**(3), 548–554.
2. Lopes M.R.U., Danowski A., Funke A., et al. (2017). Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, **63**(11), 994–999.
3. Broer S.L., van Disseldorp J., Broeze K.A., et al. (2013). Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*, **19**(1), 26–36.
4. Ginsburg K.S., Liang M.H., Newcomer L., et al. (1992). Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med*, **117**(12), 997–1002.
5. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J., et al. (2015). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*, **74**(6), 1011–1018.
6. Rai R.S., Regan L., Clifford K., et al. (1995). Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod*, **10**(8), 2001–2005.
7. Pattison N.S., Chamley L.W., McKay E.J., et al. (1993). Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol*, **100**(10), 909–913.
8. Rai R.S., Clifford K., Cohen H., et al. (1995). High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod*, **10**(12), 3301–3304.
9. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985176>>, accessed: 09/18/2019.
10. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21556027>>, accessed: 09/18/2019.
11. Kamboh M.I., Wang X., Kao A.H., et al. (2013). Genome-wide association study of antiphospholipid antibodies. *Autoimmune Dis*, **2013**, 761046.
12. Ornoy A., Yacobi S., Matalon S.T., et al. (2003). The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placental explants in culture. *Lupus*, **12**(7), 573–578.



13. Di Simone N., Castellani R., Caliandro D., et al. (2002). Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril*, **77**(4), 805–811.
14. Hanly J.G., Gladman D.D., Rose T.H., et al. (1988). Lupus pregnancy. A prospective study of placental changes. *Arthritis Rheum*, **31**(3), 358–366.
15. Salmon J.E. and Girardi G. (2004). The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun*, **7**, 133–148.
16. Stone S., Pijnenborg R., Vercruysse L., et al. (2006). The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta*, **27**(4–5), 457–467.
17. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, **4**(2), 295–306.
18. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168789>>, accessed: 09/17/2019.
19. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, **99**(1), 63.
20. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., et al. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*, **2018**(2).
21. Kolte A.M., Bernardi L.A., Christiansen O.B., et al. (2015). Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod*, **30**(3), 495–498.
22. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F., et al. (1995). The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, **332**(15), 993–997.
23. Lima F., Khamashta M.A., Buchanan N.M., et al. (1996). A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, **14**(2), 131–136.
24. de Groot P.G., Lutters B., Derksen R.H.W.M., et al. (2005). Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, **3**(9), 1993–1997.
25. Silver R.M., Draper M.L., Scott J.R., et al. (1994). Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol*, **83**(3), 372–377.
26. Sacré K., Brihaye B., Hyafil F., et al. (2010). Asymptomatic myocardial ischemic disease in antiphospholipid syndrome: a controlled cardiac magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*, **62**(7), 2093–2100.
27. Ferro D., Quintarelli C., Rasura M., et al. (1993). Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke*, **24**(3), 368–370.

28. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., et al. (1998). Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*, **77**(3), 195–207.
29. Robertson B. and Greaves M. (2006). Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev*, **20**(4), 201–212.
30. Robertson L., Wu O., Langhorne P., et al. (2006). Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, **132**(2), 171–196.
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, **98**(5), 1103–1111.
32. Allison J.L. and Schust D.J. (2009). Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, **16**(6), 446–450.
33. Ruffatti A., Tonello M., Cavazzana A., et al. (2009). Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res*, **123**(3), 482–487.
34. Heilmann L., Schorsch M., Hahn T., et al. (2011). Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*, **37**(2), 141–145.
35. Alfirevic Z., Roberts D., and Martlew V. (2002). How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **101**(1), 6–14.
36. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., et al. (2010). Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*, **8**(2), 237–242.
37. Keeling D., Mackie I., Moore G.W., et al. (2012). Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*, **157**(1), 47–58.
38. Opatrny L., David M., Kahn S.R., et al. (2006). Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*, **33**(11), 2214–2221.
39. Specific Antiphospholipid Antibodies as a Predictive Variable in Patients With Recurrent Pregnancy Loss - AOKI - 1993 - American Journal of Reproductive Immunology - Wiley Online Library.  
<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0897.1993.tb00570.x>>, accessed: 09/21/2019.
40. Recurrent pregnancy loss and frequency of eight antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilic factors in Czech women. - PubMed - NCBI.  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18275512>>, accessed: 09/21/2019.

41. Tebo A.E., Jaskowski T.D., Hill H.R., et al. (2008). Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in anti-phospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Immunol*, **154**(3), 332–338.
42. Bizzaro N., Tonutti E., Villalta D., et al. (2005). Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch Pathol Lab Med*, **129**(1), 61–68.
43. Galli M., Borrelli G., Jacobsen E.M., et al. (2007). Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood*, **110**(4), 1178–1183.
44. Vora S., Shetty S., Salvi V., et al. (2008). Thrombophilia and unexplained pregnancy loss in Indian patients. *Natl Med J India*, **21**(3), 116–119.
45. Sater M.S., Finan R.R., Mustafa F.E., et al. (2011). Anti-annexin V IgM and IgG autoantibodies and the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *J Reprod Immunol*, **89**(1), 78–83.
46. Ortel T.L. (2012). Antiphospholipid Syndrome Laboratory Testing and Diagnostic Strategies. *Am J Hematol*, **87**(Suppl 1), S75–S81.
47. Out H.J., de Groot P.G., Hasselaar P., et al. (1989). Fluctuations of anticardiolipin antibody levels in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis*, **48**(12), 1023–1028.
48. Kristoffersen A.H., Petersen P.H., Røraas T., et al. (2017). Estimates of Within-Subject Biological Variation of Protein C, Antithrombin, Protein S Free, Protein S Activity, and Activated Protein C Resistance in Pregnant Women. *Clin Chem*, **63**(4), 898–907.
49. Male C., Foulon D., Hoogendoorn H., et al. (2005). Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*, **106**(13), 4152–4158.
50. Di Nisio M., Rutjes A.W.S., Ferrante N., et al. (2011). Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, **118**(10), 2670–2678.
51. Martinelli I., Taioli E., Ragni G., et al. (2003). Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica*, **88**(7), 789–793.
52. Martinuzzo M., Iglesias Varela M.L., Adamczuk Y., et al. (2005). Antiphospholipid antibodies and antibodies to tissue factor pathway inhibitor in women with implantation failures or early and late pregnancy losses. *J Thromb Haemost*, **3**(11), 2587–2589.

53. Buckingham K.L., Stone P.R., Smith J.F., et al. (2006). Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid--is there a correlation with IVF implantation failure?. *Hum Reprod*, **21**(3), 728–734.
54. Birdsall M.A., Lockwood G.M., Ledger W.L., et al. (1996). Antiphospholipid antibodies in women having in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, **11**(6), 1185–1189.
55. Denis A.L., Guido M., Adler R.D., et al. (1997). Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in in vitro fertilization patients. *Fertil Steril*, **67**(6), 1084–1090.
56. Chilcott I.T., Margara R., Cohen H., et al. (2000). Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, **73**(3), 526–530.
57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006). Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril*, **86**(5 Suppl 1), S224-225.