

NỒNG ĐỘ FIBRINMONOMER Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP CÓ HỘI CHỨNG ĐÔNG MÁU RỈ RÁC TRONG LÒNG MẠCH

Phan Thị Thùy Trang¹, Bạch Quốc Khánh², Trần Thị Kiều My¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ FM ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp có hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lơ xê mi cấp theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới 2016, có hội chứng DIC theo thang điểm của ISTH 2011. **Kết quả:** Nồng độ DD và FM tăng rất cao ở các bệnh nhân lơ xê mi cấp có DIC. Có 4% bệnh nhân nghiên cứu không có sự tương đồng giữa nồng độ FM và DD. FM có tương quan với nồng độ DD và Fibrinogen. **Kết luận:** Giống như DD, FM là một marker liên quan đến fibrinogen tăng cao ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy có hội chứng DIC.

Từ khóa: Đông máu rải rác trong lòng mạch, DIC, Fibrinmonomer, D-dimer, ISTH

Từ viết tắt: FM (fibrinmonomer), DD (D-dimer), PT (prothrombin time), DIC (disseminated intravascular coagulation).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

DIC là một tình trạng bệnh lý nặng và đe dọa tính mạng người bệnh. Chẩn đoán DIC không có tiêu chuẩn vàng mà dựa trên các thang điểm. Thang điểm ISTH 2011 hiện là thang điểm được sử dụng tại Việt Nam. Trong thang điểm này, các dấu ấn liên quan đến fibrin/fibrinogen như D-dimer và Fibrinmonomer đang là những dấu ấn sinh học quan trọng được khuyến cáo sử dụng. Khác với DD, FM chỉ tạo ra ở trong lòng mạch và không bị ảnh hưởng bởi quá trình tạo fibrin ngoại mạch như chấn thương hay nhiễm trùng. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy FM có giá trị trong chẩn đoán DIC trên nền các bệnh lý nhiễm khuẩn, sản khoa,... [4], [5], [6]. Tại Việt Nam, xét nghiệm đo nồng

độ FM mới được triển khai và viện Huyết học Truyền máu Trung ương là cơ sở đầu tiên ứng dụng xét nghiệm này trên các bệnh nhân có hội chứng DIC, mà đa số là các bệnh nhân lơ xê mi cấp. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm khảo sát nồng độ FM ở bệnh nhân lơ xê mi cấp có hội chứng DIC tại viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

100 bệnh nhân chẩn đoán lơ xê mi cấp theo WHO 2016 [2], có DIC toàn thể theo thang điểm của ISTH 2011 [10]. Chẩn đoán nhiễm khuẩn và suy đa cơ quan theo khuyến cáo của Sepsis-3 [7]. Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 6 năm 2019. Loại trừ phụ nữ có thai, bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông, hoặc mắc các rối loạn đông máu bẩm sinh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả cắt ngang.

- **Quy trình nghiên cứu:** Các bệnh nhân được làm các xét nghiệm tại thời điểm vào

¹ Đại học Y Hà Nội

² Viện huyết học truyền máu trung ương

* Tác giả thực hiện chính

và chịu trách nhiệm khoa học:

Phan Thị Thùy Trang

Email: dr.trang.phan.hmu@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 25/8/2020

Ngày phản biện: 30/8/2020

Ngày chấp nhận đăng: 4/12/2020

viện: Số lượng tiểu cầu (đếm bằng hệ thống tự động ADVIA 2120i), thời gian, tỷ lệ prothrombin, fibrinogen, D-dimer (hệ thống Stago) và Fibrinmonomer được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch đo độ đục bằng STA-Liatest FM. Nghiên cứu bước đầu của viện Huyết học truyền máu Trung Ương trên 1274 mẫu xét nghiệm: giá trị trung vị của FM là 25ng/ml.

2.3. Phân tích số liệu

Tất cả các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Mỗi tương quan giữa nồng độ FM và các chỉ số khác được biểu thị bằng hệ số tương quan pearson. So sánh trung bình bằng thuật toán Khi bình phương.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của Ban lãnh đạo Viện huyết học và truyền

máu Trung ương. Các đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia và được xét nghiệm FM hoàn toàn miễn phí.

3. KẾT QUẢ

Xuất huyết và nhiễm trùng là hai triệu chứng phổ biến nhất. Các triệu chứng khác ít gặp hơn nhưng rất nặng như suy hô hấp hay xuất huyết não. Có 2 bệnh nhân xuất huyết phế nang và tử vong sau vài giờ. Huyết khối chỉ gặp ở 4% bệnh nhân. Về xét nghiệm, giảm tiểu cầu là triệu chứng phổ biến nhất và nồng độ các marker liên quan đến fibrin/fibrinogen (DD, FM) tăng rất cao (bảng 1). Có tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có sự không song hành giữa nồng độ FM và DD: 17% bệnh nhân có DD tăng vừa hoặc tăng cao nhưng FM bình thường. 3% bệnh nhân có FM tăng cao nhưng DD tăng vừa (bảng 2).

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

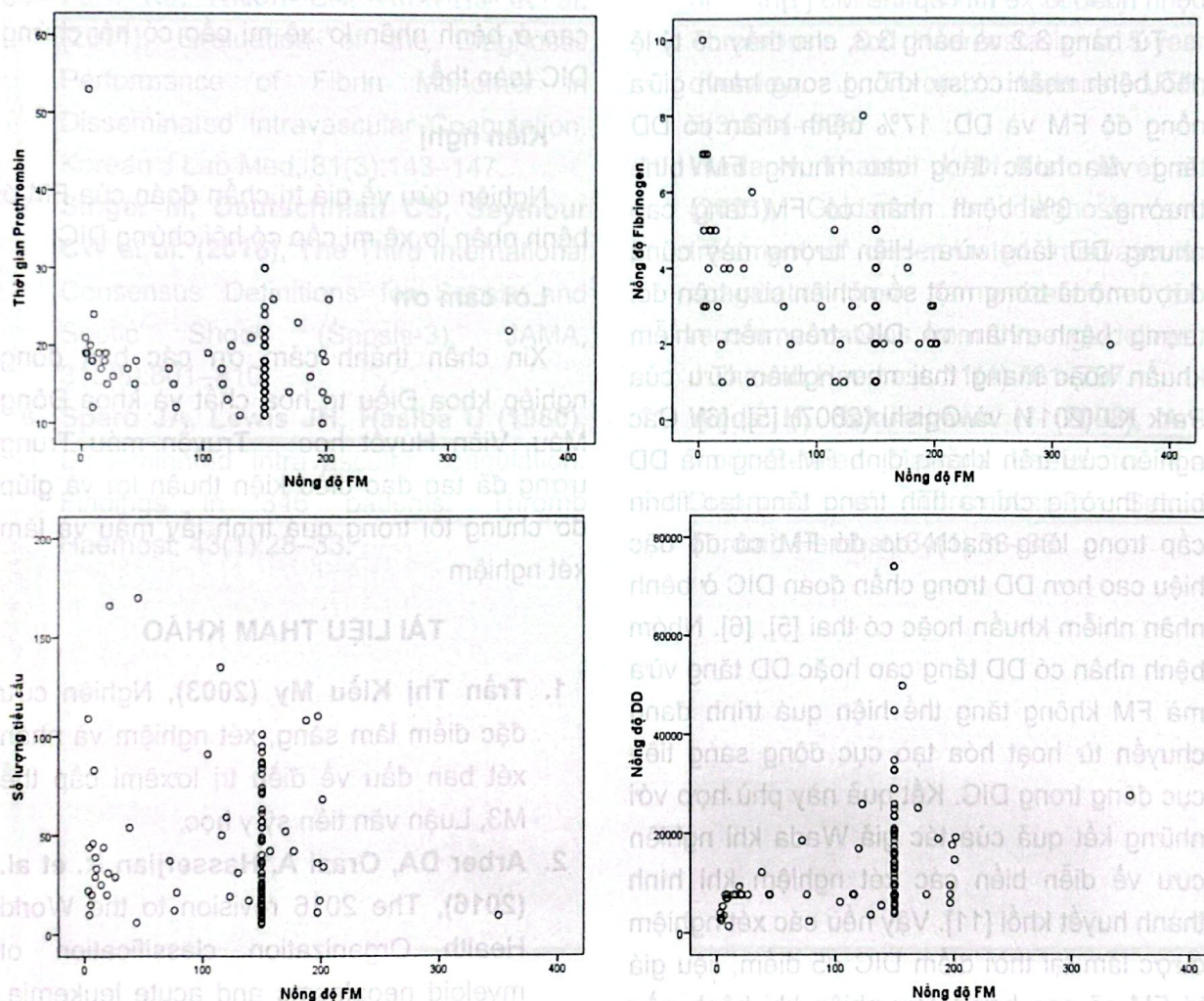
Triệu chứng lâm sàng	N, (%)	Xét nghiệm	Giá trị
Xuất huyết da, niêm mạc	56 (56%)	Số lượng tiểu cầu (G/l)	41,34
Huyết khối	4 (4%)	DD (ng/ml)	13745,33
Suy thận	4 (4%)	FM (ng/ml)	124,68
Suy gan	4 (4%)	Giảm tiểu cầu <50G/l	93 (93%)
Suy hô hấp	15 (15%)	Giảm Fibrinogen <1g/l	25 (25%)
Xuất huyết phế nang	2 (2%)	PT kéo dài	76 (76%)
Xuất huyết não	12 (12%)		
Sốc	5 (5%)		
Nhiễm trùng	56 (56%)		

Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân phân theo mức độ tăng của DD và FM

DD, FM	Không tăng (n=3)	Tăng vừa (n=7)	Tăng cao (n=90)
Không tăng	1%	4%	1%
Tăng vừa	2%	0%	16%
Tăng cao	0%	3%	73%

Bảng 3.3. Nồng độ FM theo các mức độ tăng của DD

DD, FM	Không tăng (n=3)	Tăng vừa (n=7)	Tăng cao (n=90)
Nồng độ FM (ng/ml)	30.67	63.71	132.56
	p<0.001		

**Hình 3.1.** Mối tương quan giữa FM và các chỉ số đông máu khác

Nồng độ FM ở nhóm có DD tăng cao cao hơn ở nhóm có DD tăng vừa và không tăng với $p<0.001$ (bảng 3). Không có sự tương quan giữa giá trị FM với số lượng tiểu cầu và thời gian PT (r lần lượt là 0,11 và 0,15), nhưng có sự tương quan giữa FM với DD và fibrinogen (hình 3.1).

4. BÀN LUẬN

Cận lâm sàng là cơ sở để tính điểm, phân

loại và điều trị DIC. Giảm tiểu cầu (còn 50G/L) gặp ở 98% trường hợp DIC [8], phù hợp với nghiên cứu của này (bảng 3.1).

Cũng theo bảng 3.1, thời gian prothrombin kéo dài ở 76% bệnh nhân và 25% bệnh nhân có giảm fibrinogen. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Bick (1996): 50-60% bệnh nhân DIC có xét nghiệm PT/APTT kéo dài do tiêu thụ quá mức các yếu tố đông máu. Fibrinogen giảm trong 28% các trường hợp

DIC và thường chỉ gặp ở các bệnh nhân nặng [3]. Marker liên quan đến fibrin/fibrinogen (FRMs) là D-dimer và Fibrinmonomer đều tăng cao. Điều này cho thấy có sự hoạt hóa tạo thrombin rất mạnh tương đồng với những nhận xét của tác giả Trần Thị Kiều My ở các bệnh nhân lơ xê mi cấp thể M3 [1].

Từ bảng 3.2 và bảng 3.3, cho thấy có tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có sự không song hành giữa nồng độ FM và DD: 17% bệnh nhân có DD tăng vừa hoặc tăng cao nhưng FM bình thường. 3% bệnh nhân có FM tăng cao nhưng DD tăng vừa. Hiện tượng này cũng được mô tả trong một số nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân có DIC trên nền nhiễm khuẩn hoặc mang thai như nghiên cứu của Park KJ (2011) và Onishi (2007) [5], [6]. Các nghiên cứu trên khẳng định FM tăng mà DD bình thường chỉ ra tình trạng tăng tạo fibrin cấp trong lòng mạch, do đó FM có độ đặc hiệu cao hơn DD trong chẩn đoán DIC ở bệnh nhân nhiễm khuẩn hoặc có thai [5], [6]. Nhóm bệnh nhân có DD tăng cao hoặc DD tăng vừa mà FM không tăng thể hiện quá trình đang chuyển từ hoạt hóa tạo cục đông sang tiêu cục đông trong DIC. Kết quả này phù hợp với những kết quả của tác giả Wada khi nghiên cứu về diễn biến các xét nghiệm khi hình thành huyết khối [11]. Vậy nếu các xét nghiệm được làm tại thời điểm DIC <5 điểm, liệu giá trị FM sẽ cao hơn? Tuy nhiên khi bệnh nền chưa được điều trị, nguyên nhân tăng đông chưa giải quyết, tại sao giá trị FM lại giảm? Như vậy, làm song song xét nghiệm FM và DD là cần thiết góp phần tiên đoán được giai đoạn của DIC ở bệnh nhân lơ xê mi cấp. Theo Duple (2004), việc đưa FM vào bảng chấm điểm của ISTH làm tăng độ đặc hiệu cho hệ thống tính điểm này [4].

Hình 3.1 cho thấy giữa FM và DD có sự tương quan, và giữa FM và Fibrinogen có sự tương quan chặt chẽ. Kết quả này càng khẳng định FM là dấu ấn liên quan với

fibrinogen và thật vậy, FM là sản phẩm trung gian của quá trình thrombin hoạt hóa fibrinogen tạo fibrin. Do đó FM có ý nghĩa là một dấu ấn tiên đông [4].

5. KẾT LUẬN

FM là một marker liên quan đến fibrin, tăng cao ở bệnh nhân lơ xê mi cấp có hội chứng DIC toàn thể.

Kiến nghị

Nghiên cứu về giá trị chẩn đoán của FM ở bệnh nhân lơ xê mi cấp có hội chứng DIC.

Lời cảm ơn

Xin chân thành cảm ơn các bạn đồng nghiệp khoa Điều trị hóa chất và khoa Đông Máu, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương đã tạo đạo điều kiện thuận lợi và giúp đỡ chúng tôi trong quá trình lấy mẫu và làm xét nghiệm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Kiều My (2003), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và nhận xét ban đầu về điều trị lơ xê mi cấp thể M3, Luận văn tiến sỹ y học.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R. et al. (2016), The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 127(20):2391–2405.
3. Bick RL (1996), Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. Semin Thromb Hemost, 22(1):69–88.
4. Dempfle CE, Wurst M, Smolinski M et al. (2004), Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score.

- Thromb Haemost, 91(4),812–818.
5. **Onishi H, Kaniyu K, Iwashita M et al. (2007)**, Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy. *Ann Clin Biochem*, 44(Pt 5):449–454.
 6. **Park KJ, Kwon EH, Kim HJ et al. (2011)**, Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Disseminated Intravascular Coagulation. *Korean J Lab Med*, 31(3):143–147.
 7. **Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. (2016)**, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8):801–810.
 8. **Spero JA, Lewis JH, Hasiba U (1980)**, Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost*, 43(1):28–33.
 9. **Toh CH, Hoots WK, SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH (2007)**, The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost JTH*, 5(3):604–606.
 10. **Wada H, Thachil J, Di Nisio M et al. (2013)**, Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*, 11(4):761–767.
 11. **Wada H, Sakuragawa N (2008)**, Are Fibrin-Related Markers Useful for the Diagnosis of Thrombosis?. *Semin Thromb Hemost*, 34(1):33–38.

SUMMARY

INVESTIGATE THE LEVEL OF FIBRINMONOMER IN ACUTE LEUKEMIA PATIENTS WITH OVERT-DIC

Thi Thuy Trang Phan¹, Quoc Khanh Bach², Kieu My Tran¹

¹Hanoi Medical University

²National Institute of Hematology and Blood transfusion

Objective: Investigate the FM level in acute leukemia patients with overt DIC. **Methods:** A cross sectional study conducted in 100 patients who were diagnosed acute leukemia according to criteria of WHO 2016 and were identified as overt DIC by the scoring system of ISTH 2011. **Result:** DD and FM levels are very high in acute leukemias patients with overt DIC. There are 4% of study patients have no similarity between FM and DD concentrations. FM correlates with the concentration of DD and Fibrinogen. **Conclusion:** FM is a FRMs and has high level in patients with overt-DIC.

Keywords: Disseminated intravascular coagulation, DIC, Fibrinmonomer, D-dimer, ISTH

1. Trần Thị Kiều My (2017), Nghiên cứu các chỉ số sinh hóa xét nghiệm để chẩn đoán và đánh giá mức độ nặng của hội chứng rối loạn đông máu trong DIC cấp tính, Luận văn thạc sĩ y học.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserin R, et al (2016), The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood* 127(20):2391-2405.
3. Bach QK (1993), *Thrombosis and hemostasis*, Hanoi: People's Medical Publishing House.
4. Damstra CE, Wurel M, Koster A, et al (2004), Use of soluble tissue plasminogen activator as a marker for fibrinolytic activity and power of the ISTH score.