

BÁO CÁO MỘT SỐ CA BỆNH HUYẾT KHỐI Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG

Nguyễn Thị Thảo¹, Trần Thị Kiều My¹, Vũ Đức Bình²

TÓM TẮT

Huyết khối là biến chứng thường gặp trong các bệnh ác tính nói chung và đa u tủy xương nói riêng, một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và gia tăng gánh nặng bệnh tật ở bệnh nhân đa u tủy xương. **Mục tiêu:** Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân đa u tủy xương. **Đối tượng:** Báo cáo 4 ca bệnh huyết khối ở bệnh nhân đa u tủy xương được điều trị phác đồ VTD tại khoa H5 – Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang, tiến cứu, có theo dõi dọc. **Kết quả:** Cả 4 bệnh nhân đều tồn tại tình trạng tăng đông trước điều trị, 2/4 bệnh nhân tiến triển thành huyết khối tĩnh mạch, 1/4 bệnh nhân bị nhồi máu não sau 2-3 chu kỳ điều trị VTD, 1/4 bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch xuất hiện trước điều trị. **Kết luận:** Tăng đông ở bệnh nhân đa u tủy xương làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối đặc biệt với phác đồ có thuốc điều hòa miễn dịch kết hợp Dexamethasone.

Từ khóa: Đa u tủy xương, tăng đông, huyết khối tĩnh mạch, thuốc điều hòa miễn dịch.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

¹Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý ác tính dòng tương bào, chiếm khoảng 1% các bệnh ung thư nói chung và 10% bệnh lý huyết học ác tính.⁷ Bệnh nhân (BN) ĐUTX có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch (venous thromboembolism – VTE) và huyết khối động mạch, đặc biệt khi điều trị với các thuốc điều hòa miễn dịch (immunomodulatory drugs – IMiD) như Thalidomide, Lenalidomide và hoặc kết hợp hóa trị liệu.⁵ Huyết khối là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong, tác động bất lợi đến điều trị và gia tăng gánh nặng kinh tế ở bệnh nhân ĐUTX, tăng nhu cầu nhập viện, tăng nguy cơ biến chứng cũng như các tác động xấu đến chất lượng cuộc

sống.^{3,6,8} Chúng tôi xin báo cáo 4 ca bệnh huyết khối ở BN ĐUTX điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ năm 2019.

Các tiêu chuẩn được áp dụng trong báo cáo: Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐUTX theo IMWG 2014, chẩn đoán giai đoạn bệnh theo ISS 2005 [7]. Chẩn đoán xác định huyết khối bằng Siêu âm Doppler mạch, MRI sọ não. Các xét nghiệm đông máu được thực hiện tại khoa Đông máu, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Phác đồ điều trị ở 4 bệnh nhân: VTD (Velcade 1.mg/m² tiêm tĩnh mạch ngày 1, 4, 8, 11; Thalidomide 100mg/ngày uống liên tục; Dexamethason 40mg/ngày truyền tĩnh mạch ngày 1-4).

2. CÁC CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân 1

BN nữ, 71 tuổi, không có tiền sử gì đặc biệt, nhập viện ngày 27/08/2019 với biểu hiện mệt mỏi, gầy sút 7kg trong 2 tháng, được chẩn đoán ĐUTX IgA Lambda, giai đoạn III,

¹ Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương
Tác giả chính và chịu trách nhiệm khoa học:
Nguyễn Thị Thảo
Email: thaobg1602@gmail.com
Ngày tiếp nhận: 25/8/2020
Ngày phản biện: 01/10/2020
Ngày chấp nhận đăng: 4/12/2020

nguy cơ tiêu chuẩn. BN sau đó được điều trị phác đồ VTD. Sau 2 chu kỳ, xuất hiện mệt nhiều, đau đầu, MRI sọ não có nhồi máu não ổ khuyết, không có chỉ định phẫu thuật, được điều trị với aspirin 81mg/ngày và tiếp tục VTD 8 chu kỳ. Hiện tại, BN đang điều trị duy trì thalidomide 100mg/ngày, aspirin, không để lại di chứng gì.

Bệnh nhân 2

BN nữ, 57 tuổi, vào viện ngày 9/12/2019 với biểu hiện đau cột sống thắt lưng 1 năm. Trước vào viện 1 tháng, BN thấy mệt mỏi, da xanh, xét nghiệm có thiếu máu nặng (Hb 57g/l), vào viện Huyết học được chẩn đoán ĐUTX IgG Kappa, giai đoạn II, nguy cơ tiêu chuẩn. BN được trao đổi huyết tương ngay sau đó, điều trị phác đồ VTD. Sau 3 chu kỳ, xuất hiện đau tức căng chân hai bên, siêu âm Doppler mạch có Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới hai bên. BN được điều trị Lovenox 4000 IU x 2 bơm/ngày trong 8 ngày, sau đó duy trì aspirin 100mg/ngày. Hiện tại, BN đang điều trị VTD chu kỳ thứ 8, siêu âm Doppler không còn huyết khối.

Bệnh nhân 3

BN nam, 69 tuổi, tiền sử Tăng huyết áp 5 năm nay, điều trị thường xuyên bằng Amlor 5mg/ngày, nhập viện ngày 16/12/2019, mệt mỏi nhiều, hoa mắt chóng mặt, được chẩn đoán ĐUTX IgG Kappa, giai đoạn II, nguy cơ cao (FISH dương tính với TP53 và dups1q). BN được trao đổi huyết tương, sau đó điều trị phác đồ VTD. Sau 3 chu kỳ, BN xuất hiện đau tức căng chân hai bên, siêu âm Doppler mạch có Huyết khối bán phần tĩnh mạch đùi, điều trị với Lovenox 6000 IU x 2 bơm/ngày trong 7 ngày và duy trì aspirin 81mg/ngày. Sau 3 chu kỳ VTD, BN đáp ứng kém, chuyển điều trị VRD (Velcade, Lenalidomide, Dexamethasone), hiện chu kỳ thứ 6, siêu âm Doppler không còn huyết khối.

Bệnh nhân 4

BN nam, 61 tuổi, nhập viện ngày 18/6/2020, xuất hiện đau xương đùi hai bên 3 tháng. Trước vào viện 1 tháng đau tăng, hạn chế vận động, vào bệnh viện 103 chẩn đoán Thiếu máu, suy thận độ IV, được đặt Catherer tĩnh mạch chậu phải lọc máu 2 lần, chuyển Viện Huyết học được chẩn đoán Huyết khối tĩnh mạch chi dưới trái/ĐUTX chuỗi nhẹ Lambda, giai đoạn III, nguy cơ cao (FISH dương tính với dups1q), BN sau đó được trao đổi huyết tương, Lovenox 6000 IU x 2 bơm/ngày, aspirin 81mg/ngày, sau đó 1 tuần bắt đầu với VTD, hiện còn duy trì Lovenox, aspirin.

* Xét nghiệm của 4 bệnh nhân

Tại thời điểm vào viện, bệnh nhân 2, 3, 4 có tăng nồng độ D-Dimer ($> 500\text{ng/ml}$), nồng độ các yếu tố VIII:c, vWF Ag, vWF Act tăng ở hầu hết bệnh nhân, trong đó sự tăng thể hiện rất rõ ở bệnh nhân 4 (bảng 2.1).

Tại thời điểm xuất hiện triệu chứng, bệnh nhân 2, 3 có nồng độ D-Dimer, VIII:c, vWF Ag, vWF Act tăng cao rõ rệt. Bệnh nhân 4 sau 1 chu kỳ điều trị VTD và Lovenox nồng độ các yếu tố trên vẫn còn cao (bảng 2.2).

3. BÀN LUẬN

Tình trạng tăng đông đã được quan sát thấy ở khoảng 10% những bệnh nhân có rối loạn protein máu và đa u tủy xương. Tăng đông dẫn đến việc huyết khối hình thành một cách dễ dàng hơn [1], [9], [10]. Cơ chế chính xác của tăng đông, huyết khối trong ĐUTX vẫn chưa được chứng minh rõ ràng. Người ta nhận thấy huyết khối trong ĐUTX là đa yếu tố và được chia thành 3 nhóm chính: yếu tố nguy cơ lâm sàng liên quan đến bệnh nhân, liên quan đến bản thân bệnh, và liên quan đến điều trị [6].

Bản thân bệnh ĐUTX là một yếu tố nguy cơ, môi trường tăng đông ở ĐUTX được duy

trì bởi mức độ tăng của các cytokine gây viêm và các yếu tố đông máu khác. Quá trình phân hủy fibrin và quá trình trùng hợp fibrin cũng bị gián đoạn do sự can thiệp của thành phần protein đơn dòng [4], [6]. Rối loạn chức năng tiểu cầu và tăng độ kết dính đã được báo cáo ở bệnh nhân ĐUTX, điều này cũng có thể giải

thích hiệu quả của aspirin như một tác nhân dự phòng huyết khối ở bệnh nhân ĐUTX [2], [4], [6]. Cùng với đó là sự gia tăng nồng độ các yếu tố VIII, vWF Ag, vWF Act, giảm nồng độ PS, PC, ATIII và tình trạng kháng PC hoạt hóa đã được chứng minh làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối ở bệnh nhân ĐUTX [6].

Bảng 2.1. Kết quả xét nghiệm của 4 bệnh nhân thời điểm vào viện

Chỉ số	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3	Bệnh nhân 4
Hb (120 – 135g/l)	93	57	86	75
TC (150 – 450G/l)	247	146	138	178
BC (4 – 10G/l)	26.4	2.5	5.3	8
ProTP (65 - 82g/l)	90.3	127.5	128.1	76.8
A/G (1.3 – 1.8)	0.7	0.3	0.24	0.92
IgA (70 – 400mg/dL)	2461	10.9	13.5	8.5
IgG (700 – 1600mg/dL)	769.7	7866	8871	436.3
IgM (40 – 230mg/dL)	48.8	18.3	20.8	18.6
Kappa (3.3 – 19.4mg/L)	13.6	171	53.7	34.2
Lambda (5.71 – 26.3mg/L)	1560	9.1	9.73	17600
β 2M (0.8 – 2.2ng/L)	6.88	3.14	11.72	21.94
Creatinin (62 – 120 μ mol/l)	64	65	83	566
Calci ion (1.17 – 1.29mmol/L)	1.32	1.28	2.21	1.99
Calci toàn phần (2.15-2.6mmol/L)	2.5	2.31	3.95	3.71
Fibrinogen (2 – 4g/l)	3.51	4.71	3.51	4.03
PT (70 – 140%)	96	67	79	112
rAPTT (0.8 – 1.2)	0.98	0.98	1.28	1.01
D-Dimer (< 500ng/ml)	167	3527	871	5510
VIII:c (70 – 150%)	208.7	152.7	159.8	485.6
vWF Ag (42 – 141%)	161.9	124.1	262.1	500
vWF Act (40 – 126%)	150.9	108.9	196.7	230.9
PS (63 – 149%)	97	73.4	46.8	58.8
PC (70 – 140%)	108	85	109	199
ATIII (83 – 128%)	115	92	76	119

Hb: Hemoglobin, TC: Tiểu cầu, BC: Bạch cầu, ProTP: Protein toàn phần, β 2M: Beta2 microglobulin, vWF Ag: Yếu tố Von Willerbrand kháng nguyên, vWF Act: Yếu tố Von Willerbrand hoạt tính, PS: Protein S, PC: Protein C, ATIII: Antithrombin III.

Bảng 2.2. Xét nghiệm tại thời điểm xuất hiện triệu chứng

Chỉ số	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3	Bệnh nhân 4 (sau 1 chu kỳ)
Đông máu	Fibrinogen 4.39g/l PT 94% rAPTT 0.98 D-Dimer 440ng/ml.	Fibrinogen 5.6g/l PT 86%, rAPTT 0.98 D-Dimer 5778ng/ml VIII:c 188.2% vWF Ag 252.4%, vWF Act 294.4%, PS 140.2% PC 114% ATIII 129%	Fibrinogen 4.76g/l, PT 93%, rAPTT 1.06, D-Dimer 1478ng/ml VIII:c 204.1%, vWF Ag 250.7% vWF Act 174.5% PS 77.6% PC 123% ATIII 95%	Fibrinogen 4.77g/l, PT 120%, rAPTT 1.21 D-Dimer 4582ng/ml VIII:c 300.5% vWF Ag 244.5% vWF Act 215.9% PS 93.5% PC 115% ATIII 107%
Chẩn đoán hình ảnh	MRI sọ não.	Siêu âm Doppler mạch: Hình ảnh huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới hai bên (tĩnh mạch chày trước lan vào đến tĩnh mạch chậu ngoài trái, tĩnh mạch sâu trong cơ bụng chân phải.	Siêu âm Doppler mạch: Hình ảnh huyết khối bán phần ngay trước chỗ chia tĩnh mạch đùi nông và tĩnh mạch đùi sâu đến chỗ tiếp nối tĩnh mạch chậu ngoài hai bên.	Siêu âm Doppler mạch: Hình ảnh huyết khối không hoàn toàn tĩnh mạch chậu ngoài đến tĩnh mạch đùi chung, đến đoạn tĩnh mạch đùi nông có hình ảnh huyết khối hoàn toàn kéo dài đến đoạn 1/3 giữa đùi. Phù nề tổ chức dưới da vùng bẹn nông và đùi bên trái.

Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra việc sử dụng IMiD và các dẫn xuất của nó (thalidomide, lenalidomide và pomalidomide) có liên quan đến sự gia tăng tần suất VTE trong đa u tủy xương. Thalidomide hoặc lenalidomide đơn trị liệu không góp phần đáng kể vào nguy cơ VTE ban đầu. Nó được báo cáo là khoảng 3–4% nhưng có thể tăng lên đến 26% khi bổ sung dexamethasone liều cao hoặc hóa trị liệu đa tác nhân hoặc anthracyclines. Nguy cơ huyết khối cao nhất thường xảy ra trong 6 tháng đầu tiên kể từ thời điểm chẩn đoán, đặc biệt trong 2 đến 3 chu kỳ điều trị đầu tiên [6], [10].

Cả 4 BN trong báo cáo của chúng tôi đều thuộc nhóm nguy cơ huyết khối cao (2 điểm cho bệnh nhân 1, 2, 3, 3 điểm cho bệnh nhân

4). Các xét nghiệm đông máu trước điều trị cho thấy 4 bệnh nhân đều có tăng nồng độ yếu tố VIII:c (lần lượt là 208.7%, 152.7%, 159.8%, 485.6%), yếu tố vWF Ag (lần lượt là 161.9%, 124.1%, 262.1%, 500%), yếu tố vWF Act (lần lượt là 150.9%, 108.9%, 196.7%, 230.9%), sự tăng cao đáng kể được thể hiện rõ hơn ở bệnh nhân số 4. Không có sự thay đổi về nồng độ các yếu tố PS, PC, ATIII. Như vậy, tình trạng tăng đông tồn tại ở cả 4 bệnh nhân ngay tại thời điểm chẩn đoán. Việc điều trị với phác đồ VTD đã làm tăng nguy cơ, thúc đẩy sự hình thành huyết khối.

Tại thời điểm xuất hiện huyết khối, bệnh nhân 1 không được định lượng yếu tố đông máu do chuyển viện, xét nghiệm đông cơ bản không có gì đặc biệt, bệnh nhân 2, 3 cho thấy

nồng độ D-Dimer (lần lượt là 5778g/ml, 1478ng/ml), VIII:c (lần lượt là 188.2%, 204.1%), vWF Ag (lần lượt là 252.4%, 250.7%), vWF Act (lần lượt là 294.4%, 174.5%) đã tăng lên sau điều trị với VTD. Bệnh nhân 4 huyết khối hình thành ngay trước điều trị và tồn tại cho đến hiện tại, nồng độ D-Dimer, VIII:c, vWF Ag, vWF Act luôn cao, cao hơn so với 3 bệnh nhân còn lại. Như vậy, các bệnh nhân đều tồn tại tình trạng tăng đông trước điều trị và tiến triển thành huyết khối sau 2 đến 3 chu kỳ.

Sau khi được điều trị với Lovenox, tình trạng huyết khối của các BN đều cải thiện, việc dự phòng với aspirin sau đó đã mang lại hiệu quả rõ rệt trong việc tránh tái phát. Hiện tại, bệnh nhân 1, 2, 3 chưa phát hiện huyết khối trở lại, bệnh nhân 4 còn tiếp tục duy trì điều trị. Dự phòng huyết khối ở BN ĐUTX là cần thiết, mang lại hiệu quả trong điều trị cho các bệnh nhân.

4. KẾT LUẬN

Trên đây là các ca bệnh về biến chứng huyết khối ở bệnh nhân ĐUTX. Chúng tôi nhận thấy rằng tình trạng tăng đông tồn tại ở cả 4 BN ngay trước điều trị, biểu hiện bằng sự gia tăng nồng độ D-Dimer (tăng 6-10 lần), VIII:c, vWF Ag, vWF Act có thể tăng vừa đến rất cao (tăng 3-4 lần). Sau khi điều trị với VTD, huyết khối đã xuất hiện ở những bệnh nhân này. Như vậy, việc đánh giá nguy cơ huyết khối trước điều trị, theo dõi và dự phòng là cần thiết để tránh các biến chứng, làm gián đoạn điều trị cho bệnh nhân đặc biệt với các phác đồ có IMiD kết hợp Dexamethasone.

Kiến nghị

Cần tiến hành xét nghiệm đầy đủ các yếu tố liên quan đến tăng đông ở bệnh nhân đa u tủy xương và điều trị dự phòng với aspirin khi

bệnh nhân có xét nghiệm thể hiện tình trạng tăng đông ngay trước điều trị.

Lời cảm ơn

Chúng tôi gửi lời cảm ơn chân thành tới: Ban giám hiệu Đại học Y Hà Nội, Phòng quản lý đào tạo Sau đại học (Trường Đại học Y Hà Nội), Ban lãnh đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Bộ môn Huyết học – Truyền máu đại học Y Hà Nội, Khoa Bệnh máu tổng hợp (H5) Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, cùng toàn thể các đồng nghiệp đã tạo điều kiện, giúp đỡ cho nghiên cứu hoàn thành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Nữ, Trần Thị Hằng, 2009**, Nghiên cứu một số đặc điểm rối loạn đông - cầm máu ở bệnh nhân đa u tủy xương tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương. Tạp chí y học Việt Nam, chuyên đề: Hemophilia và đông máu ứng dụng. 355(2):68-71.
2. **Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al, 2005**, The Role of Aspirin in the Prevention of Thrombotic Complications of Thalidomide and Anthracycline-Based Chemotherapy for Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc. 80(12):1568-1574.
3. **Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR, 2005**, Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. JAMA. 293(6):715-722.
4. **Carr ME, Zekert SL, 1994**, Abnormal clot retraction, altered fibrin structure, and normal platelet function in multiple myeloma. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. 266(3):1195-1201.
5. **Chalayer E, Tardy-Poncet B, Karlin L, et al, 2018**. Thrombin generation in newly diagnosed multiple myeloma

- during the first three cycles of treatment: An observational cohort study. *Res Pract Thromb Haemost.* 3(1):89-98.
6. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E, 2020, Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. *Cancers.*12(1):13-17.
 7. Rajkumar SV, 2020, Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 95(5):548-567.
 8. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T-F, et al, 2018, Predicting Risk of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: The Impede VTE Score. *Blood.* 132(Supplement 1):141.
 9. Urnova ES, Pokrovskaja OS, Gracheva MA, et al, 2014, [Hypercoagulation syndrome in multiple myeloma]. *Ter Arkh.* 86(7),73-79.
 10. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al, 2001, Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood.* 98(5):1614-1615.

SUMMARY

THROMBOSIS IN MULTIPLE MYELOMA: REPORTING SOME CASES STUDY

Nguyen Thi Thao¹, Tran Thi Kieu My¹, Vu Duc Binh²

¹Hanoi Medical University

²National Institute of Hematology and Blood Transfusion

Thrombosis is a common complication in malignancies and multiple myeloma, one of the leading causes of death and increased burden of disease in patients with multiple myeloma.

Objective: Investigating the factors are associated with the risk of thrombosis in multiple myeloma patients. **Subjects:** Reporting 4 cases study thrombosis in multiple myeloma patients were treated VTD regimen in H5 department – National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Methods:** Cross-sectional study, follow up. **Results:** All 4 patients had pre-treatment hypercoagulation, 2/4 patients progressed to venous thromboembolism, 1/4 patient had cerebral infarction after 2-3 cycles of VTD, 1 patient with venous thromboembolism appeared before treatment. **Conclusions:** Hypercoagulation in multiple myeloma increases the risk of thrombosis, especially with combination of immunomodulatory drugs and dexamethasone.

Keywords: Multiple myeloma, hypercoagulation, venous thrombosis, immunomodulatory drugs.