

XÉT NGHIỆM APTT KÉO DÀI Ở NGƯỜI BỆNH CÓ KHÁNG ĐÔNG LIÊN QUAN ĐẾN ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TÂM THẦN BẰNG CHLOPROMAZINE: MÔ TẢ BỐN CA LÂM SÀNG

Trần Thị Ngọc Anh¹, Trần Thị Mỹ Dung²,
Đào Thị Thiết², Trần Thị Hằng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bốn người bệnh có xét nghiệm APTT kéo dài, kháng đông nội sinh dương tính khi điều trị rối loạn tâm thần bằng Chlopromazine lâu dài. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả loạt ca bệnh lâm sàng. **Kết quả:** Bốn người bệnh (3 nữ, 1 nam) được điều trị rối loạn tâm thần bằng thuốc Chlopromazine thuộc nhóm Phenothiazine từ 5 năm đến 33 năm, không có triệu chứng chảy máu tự phát, xét nghiệm APTT kéo dài, tỷ lệ APTT bệnh/chứng từ 1,87 đến 3,14. Các xét nghiệm PT% và Fibrinogen trong giới hạn bình thường hoặc cao. Xét nghiệm Rotem có CT_{Intem}, CT_{Extm}, CT_{Fibtem} thường kéo dài trong khi biên độ Rotem bình thường. Xét nghiệm kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian-nhiệt độ của 4 người bệnh dương tính. Xét nghiệm khẳng định kháng đông Lupus và Anti-Cardiolipin chỉ dương tính ở 1 trong 3 người được làm xét nghiệm. Định lượng yếu tố VIIIc, yếu tố IX, yếu tố XI trong giới hạn bình thường. Hai người được phẫu thuật không chảy máu bất thường. **Kết luận:** xét nghiệm APTT kéo dài,

kháng đông nội sinh dương tính ở người bệnh điều trị lâu dài Chlopromazine nhưng không gây chảy máu bất thường tự phát hoặc khi can thiệp phẫu thuật.

Từ khóa: APTT kéo dài, điều trị Chlopromazine, kháng thể kháng phospholipid.

SUMMARY

APTT TEST PROLONGED AND ANTICOAGULANTS POSITIVE AT PATIENTS PSYCHIATRY TREATMENT WITH CHLOPROMAZINE: FOUR CASES REPORT

Objectives: Describe the clinical and paraclinical characteristics of four patients who had prolonged APTT alone while being treated for psychosis with long-term Chlopromazine (group Phenothiazine). **Method:** Several case reports. **Results:** Four patients (3 females, 1 male) have been treated by Chlopromazine for a duration ranging from 5 to past 33 years, without any symptoms of anormal bleeding. The APTT ratio ranging from 1.87 to 3.14 but the PT% and fibrinogen concentration are normal or high limits. The Rotem test with CT_{Intem}, CT_{Extm} and CT_{Fibtem} is usually prolonged while the Rotem amplitude is normal. The Lupus anticoagulation screening test was positive or not clear. The Lupus anticoagulation confirm test are positive at only in 1 of 3 people, he had results of Anti-Cardiopin IgG positive. Quantification of factor VIIIc, factor IX and factor XI is within normal

¹Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ngọc Anh
SĐT: 0904395444

Email: ngocanhbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

range. The intervention surgery does not cause unusual bleeding at 2 patients. **Conclusion:** the prolonged APTT test in patients undergoing long-term treatment with Chlopromazine does not cause spontaneous abnormal bleeding or bleeding during surgical intervention.

Keywords: APTT prolonged, Chlopromazine therapy, Antiphospholipid antibodies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm APTT đánh giá con đường đông máu nội sinh và con đường chung với sự tham gia của nhiều yếu tố đông máu (yếu tố XII, yếu tố XI, yếu tố X, yếu tố IX, yếu tố VIII, yếu tố V, fibrinogen). APTT kéo dài so với chứng có thể do thiếu yếu tố đông máu hoặc người bệnh sử dụng heparin hoặc có tình trạng kháng đông, kháng yếu tố đông máu hoặc điều trị một số loại thuốc chống đông có hoạt tính Anti-IIa, Anti-Xa.

Xét nghiệm APTT kéo dài ở người bệnh có kháng đông Lupus (Lupus anticoagulants), Anti-Glycoprotein I, Anti-Cardiolipin, Anti-phosphatidylcholin, Anti-phosphatidylserin... gọi chung là kháng thể kháng phospholipid (antiphospholipid antibodies) do nguyên lý của xét nghiệm APTT phụ thuộc vào nồng độ phospholipid trong thuốc thử. Người bệnh có kháng thể kháng phospholipid thường không có triệu chứng xuất huyết, nhưng có thể xuất hiện huyết khối động mạch, huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu não hoặc thai sản bất thường như thai lưu, sảy thai, sinh non gọi là hội chứng kháng phospholipid [1]. Kháng thể kháng phospholipid có thể xuất hiện tiên phát ở người khỏe mạnh hoặc thứ phát ở người bệnh tự miễn như Lupus ban đỏ hệ thống, viêm da cơ... Ngoài ra kháng thể kháng phospholipid thứ phát xuất hiện ở người bệnh dùng một số loại thuốc như

Chlopromazine, Quinidin, Penicilin, Hydralazin, Procainamid ... [2,3]. Năm 2023-2024, tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, chúng tôi gặp 4 người bệnh chẩn đoán sỏi mật; sỏi niệu quản hoặc chấn thương mà tiền sử được điều trị Chlopromazine từ 5 năm đến 33 năm có kết quả xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc. Bác sĩ huyết học tư vấn làm thêm nhiều xét nghiệm trong đó phát hiện kháng đông nội sinh dương tính, người bệnh không thiếu yếu tố đông máu nội sinh và không gây chảy máu bất thường trong phẫu thuật, không cần dự phòng chảy máu.

Mục tiêu của báo cáo là mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của 4 người bệnh xét nghiệm APTT kéo dài do có kháng đông khi điều trị lâu dài Chlopromazine tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức trước và sau phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bốn người bệnh đến khám tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức được điều trị Chlopromazine từ 5 năm đến 33 năm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả loạt ca bệnh.

Nội dung:

- Hỏi tiền sử xuất huyết, huyết khối, tiền sử thai sản và tiền sử điều trị bệnh lý rối loạn tâm thần, thời gian và liều dùng Chlopromazine.

- Khám toàn thân, các dấu hiệu xuất huyết dưới da, niêm mạc, nội tạng.

Các xét nghiệm được thực hiện gồm:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy đếm tế bào laser.

- Các xét nghiệm PT, APTT, fibrinogen thực hiện trên máy ACL TOP 750.

- Kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian - nhiệt độ.

- Kháng đông nội sinh có phụ thuộc thời gian, nhiệt độ.

- Định lượng yếu tố đông máu nội sinh: FVIIIc, FIX, FXI.

- Xét nghiệm sàng lọc và khẳng định kháng đông Lupus (LA Screen và LA confirm), định lượng Anti-Cardiolipin, Anti β 2-Glycoprotein I tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

Đạo đức nghiên cứu: người bệnh đồng ý, mọi thông tin của người bệnh được bảo mật chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có bốn người điều trị rối loạn tâm thần như trầm cảm, tâm thần phân liệt bằng thuốc Chlopromazine (biệt dược Aminazin 25mg) từ 5 năm đến 33 năm, xét nghiệm APTT kéo dài, không chảy máu bất thường tự phát hoặc sau phẫu thuật.

Ca lâm sàng thứ 1: Người bệnh Nguyễn Thị Th, nữ, 57 tuổi, địa chỉ tại Tiên Yên – Quảng Ninh đến khám tại bệnh viện HN Việt Đức ngày 11 tháng 4 năm 2023 vì có sỏi túi mật. Tiền sử sản khoa bình thường, đã sinh con không có hiện tượng thai lưu, đẻ non cách hơn 20 năm, không mắc bệnh hệ thống như Lupus, xơ cứng bì, viêm da cơ... Người bệnh chẩn đoán tâm thần phân liệt và điều trị liên tục hơn 5 năm bằng thuốc Chlopromazine 25mg, liều khởi đầu 5-7 viên/ngày, hiện duy trì 1-2 viên/ngày.

Tình trạng khi vào viện: Bệnh nhân tỉnh hoàn toàn, không sốt, không có triệu chứng hoang tưởng hay ảo giác, thiếu máu nhẹ, không xuất huyết dưới da và niêm mạc, không có dấu hiệu huyết khối. Xét nghiệm Hb 114 g/L, tiểu cầu 162 G/L, PT 93%, APTT bệnh/chứng 2,01 (lần 2 APTT bệnh/chứng là 2,18); Fibrinogen 2,89 g/L, kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời

gian và nhiệt độ dương tính. Xét nghiệm Rotem có CT_{Intem}, CT_{Extm}, CT_{Fibtem} kéo dài (lần lượt là 338 s, 209 s, 130s) và CT_{Heptem} bình thường (125 s), biên độ bình thường. Siêu âm ổ bụng: gan nhiễm mỡ, dày thành túi mật, có sỏi túi mật kích thước 15mm. Xét nghiệm khác AST (23 U/L), ALT (26 U/L), bilirubin toàn phần (16,7 μ mol/L) trong giới hạn bình thường. Người bệnh chưa được sàng lọc kháng đông Lupus và định lượng kháng thể kháng phospholipids, người bệnh được điều trị nội khoa.

Ca lâm sàng thứ 2: Người bệnh Vũ Thị Tô H, nữ, 49 tuổi, địa chỉ ở Nam Trực – Nam Định. Ngày 6 tháng 4 năm 2023, người bệnh khám tại bệnh viện HN Việt Đức với chẩn đoán Sỏi túi mật, sỏi đường mật trong gan hai bên, nhiễm trùng đường mật. Tiền sử sản khoa bình thường, điều trị trầm cảm liên tục hơn 5 năm, thuốc Chlopromazine 25mg giai đoạn đầu khoảng 5 viên/ngày, hiện tại uống 2-3 viên/ngày và hoạt huyết dưỡng não 3 viên/ngày.

Khám khi nhập viện: người bệnh tỉnh táo, không sốt, tiếp xúc được. Không có dấu hiệu xuất huyết trên lâm sàng (dưới da, niêm mạc), không huyết khối, không có rối loạn hành vi, không triệu chứng hoang tưởng, ảo giác.

Xét nghiệm khi nhập viện: không thiếu máu, số lượng bạch cầu, tiểu cầu bình thường. Nồng độ PT% bình thường, APTT kéo dài đơn độc (APTT bệnh/chứng 1,87), lần 2 APTT bệnh/chứng 2,06.

Xét nghiệm HBsAg, Anti-HCV, HIV Ag/Ab đều âm tính. Hoạt độ AST (106 U/L), ALT (288,8 U/L) và nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp cao (30,4 và 15,3 μ mol/L). Siêu âm ổ bụng: giãn đường mật trong và ngoài gan, sỏi trong gan hai bên, sỏi túi mật.

Khám lâm sàng và xét nghiệm tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương: Kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian, nhiệt độ dương tính, định lượng yếu tố VIIIc, yếu tố IX và yếu tố XI trong giới hạn bình thường. Kháng đông Lupus sàng lọc nghi ngờ, kháng đông Lupus khẳng định âm tính. Kháng thể Anti β 2-glycoprotein I và Anti-Cardiolipin IgG và IgM âm tính (bảng 3.3). Người bệnh điều trị nội khoa chưa can thiệp phẫu thuật.

Ca lâm sàng thứ 3:

Bệnh nhân nữ, Phan Thị H, nữ, 59 tuổi chẩn đoán gãy cổ xương đùi có chỉ định phẫu thuật nhập viện Việt Đức ngày 22 tháng 3 năm 2023. Tiền sử sinh đẻ bình thường, không mắc bệnh hệ thống miễn dịch như Lupus, xơ cứng bì, viêm da cơ..., bệnh nhân đã chẩn đoán và điều trị tâm thần phân liệt bằng thuốc Chlopromazine 25mg kéo dài trên 10 năm, hiện uống 4 viên/ ngày.

Khám khi vào viện, bệnh nhân tỉnh không sốt, không thiếu máu, không có triệu chứng xuất huyết dưới da, niêm mạc. Người bệnh không rối loạn hành vi, không ảo giác, tiếp xúc bình thường.

Xét nghiệm huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu, PT bình thường, APTT 67,3s, tỷ lệ bệnh/chứng 2,07 (lần 2 APTT bệnh/chứng là 3,14). Xét nghiệm Rotem có CT_{Intem}, CT_{Extm}, CT_{Fibtem} kéo dài (lần lượt là 281s, 124s, 106s) và CT_{Heptem} bình thường (194s), biên độ bình thường.

Định lượng yếu tố IX là 22%, yếu tố XI là 9,4% thấp hơn bình thường (mẫu chưa pha loãng).

Bệnh nhân khám tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương ngày 27/03/2023, kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian nhiệt độ dương tính mạnh. Kháng đông Lupus sàng lọc dương tính nhưng LA khẳng

định âm tính. Kháng thể kháng Cardiolipin và kháng β 2-Glycoprotein âm tính (bảng 3.3). Định lượng yếu tố IX và yếu tố XI khi chưa pha loãng có nồng độ thấp, sau khi pha loãng huyết tương theo tỷ lệ 1:1 yếu tố IX đạt 73,6%, yếu tố XI sau khi pha loãng 1:3 đạt 54%. Người bệnh có kháng thể kháng phospholipid với hiệu giá cao gây ảnh hưởng đến kết quả định lượng yếu tố VIII, yếu tố IX có sử dụng phospholipid trong thuốc thử APTT nên khi pha loãng làm giảm hiệu giá kháng thể kháng phospholipid để không còn ảnh hưởng đến kết quả định lượng yếu tố.

Ngày 01/04/2023 người bệnh được phẫu thuật thay khớp háng, trong và sau phẫu thuật mức độ chảy máu, mất máu như người bình thường. Sau phẫu thuật 13 ngày, bệnh nhân ổn định, ra viện mà không cần truyền chế phẩm máu.

Ca lâm sàng thứ 4:

Người bệnh Trần Văn H, nam 68 tuổi, địa chỉ tại Thanh Hà- Hải Dương. Nhập viện Việt Đức ngày 13/06/2024 do sỏi niệu quản phải gây giãn đài bể thận có chỉ định tán sỏi nội soi. Tiền sử, người bệnh được chẩn đoán và điều trị tâm thần phân liệt 33 năm bằng thuốc Chlopromazine 25mg x 2-5 viên/ngày, đã dừng thuốc cách vào viện 1 tháng. Người bệnh đã phẫu thuật sỏi đầu tụy cách đây 5 năm tại bệnh viện Bạch Mai, phẫu thuật không chảy máu bất thường.

Khám lâm sàng: người bệnh tỉnh táo hoàn toàn, không có dấu hiệu hoang tưởng hay ảo giác, thể trạng bình thường, không xuất huyết dưới da, niêm mạc, tiểu buốt, tiểu dắt. Xét nghiệm Hb, tiểu cầu, PT% bình thường, APTT bệnh/chứng 2,11 (lần 2 APTT bệnh/chứng 1,98) cao hơn bình thường (0,85-1,20). Xét nghiệm Rotem có CT_{Intem} bình thường (222s), CT_{Extm} và CT_{Fibtem} kéo dài (lần lượt là 119s, 112s). Kháng đông nội sinh

phụ thuộc thời gian-nhiệt độ dương tính, dòng ngày 8/7/2024 không có bất thường, kháng đông Lupus sàng lọc và khẳng định không chảy máu trong và sau can thiệp, đều dương tính. Người bệnh được tán sỏi người bệnh ra viện sau tán sỏi 7 ngày. niệu quản phải phương pháp nội soi ngược

Bảng 3.1. Kết quả xét nghiệm của bốn bệnh nhân

Xét nghiệm	Người bệnh 1	Người bệnh 2	Người bệnh 3	Người bệnh 4	Giá trị bình thường
Huyết sắc tố	114	136	124	136	125-145 g/L
Bạch cầu	5,32	6,98	9,66	10,64	4-10 G/L
Tiểu cầu	162	309	223	313	150-450 G/L
PT %	93	103	80	65	60-140 %
APTT giây	65,2	60,8	101,9	68,7	Chứng: 32,5 giây
APTT bệnh/chứng	2,01	1,87	3,14	2,11	0,85-1,20
Fibrinogen	2,89	4,44	5,98	5,5	2-4 g/L
KĐNS không phụ thuộc thời gian, nhiệt độ	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Âm tính
KĐNS phụ thuộc thời gian, nhiệt độ	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Âm tính

KĐNS: Kháng đông nội sinh

Nhận xét: Xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc mức độ nhiều và kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian-nhiệt độ dương tính.

Bảng 3.2. Kết quả định lượng yếu tố đông máu nội sinh của 2 người bệnh

Người bệnh	Yếu tố VIIIc	Yếu tố IX		Yếu tố XI	
	Không pha loãng	Không pha loãng	Pha loãng 1/2	Không pha loãng	Pha loãng 1/4
Người bệnh 2	178,2 %	131,9%		119,0 %	
Người bệnh 3	152 %	22,5 %		9,4 %	
NB 3 lần 2			73,6%		54,0%
NB 3 lần 3			63,4 %		82,0 %
Giá trị BT	50-150%	60-150%		60-150%	

Người bệnh số 2 có kháng đông Lupus nghi ngờ, định lượng yếu tố VIIIc, yếu tố IX, yếu tố XI không cần pha loãng, kết quả trong giới hạn bình thường.

Người bệnh số 3 có kháng đông Lupus dương tính, định lượng yếu tố IX và yếu tố

XI khi chưa pha loãng cho kết quả thấp, sau khi pha loãng yếu tố IX theo tỷ lệ 1/2 và yếu tố XI theo tỷ lệ 1/4 kết quả tăng lên so với chưa pha loãng về giới hạn bình thường.

Bảng 3.3. Kết quả xét nghiệm kháng đông Lupus

Xét nghiệm	Người bệnh 2	Người bệnh 3	Người bệnh 4	Khoảng tham chiếu
Phát hiện kháng đông Lupus (LAc Screen)	Nghi ngờ	Dương tính	Dương tính	Âm tính
Khẳng định kháng đông Lupus (LAc confirm)	Âm tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính
Anti β 2-Glycoprotein I Ig G	13,1	8,6	73,8	≤ 20 U/mL
Anti β 2-Glycoprotein I Ig M	3,3	12,8	$< 1,1$	≤ 20 U/mL
Anti- Cardiolipin Ig G	2,6	3,3	3,4	≤ 20 U/mL
Anti- Cardiolipin Ig M	4,4	6,2	2,3	≤ 20 U/mL

Nhận xét: Chỉ có người bệnh số 4 xét nghiệm sàng lọc và khẳng định kháng đông Lupus dương tính, nồng độ Anti β 2-glycoprotein I loại Ig G cao.

IV. BÀN LUẬN

Kháng đông (Anticoagulants) còn gọi là chất ức chế đông máu (coagulation inhibitors) lần đầu được phát hiện ở người bệnh Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) nên có tên là kháng đông Lupus (LA). Tuy nhiên sau này kháng đông phát hiện ở nhiều người mắc bệnh tự miễn khác như xơ cứng bì, viêm da-cơ, viêm khớp dạng thấp hoặc người điều trị các thuốc như Procainamid, Hydralazine, Quinidin, Penicilin hay Chlopromazine, Clozapine [3]. Bản chất của kháng thể này là tự kháng thể kháng protein hoặc phức hợp protein-phospholipid. Kháng thể kháng Cardiolipin (LCLA) và kháng đông Lupus (LA) được gọi là chung là kháng thể kháng phospholipid (Antiphospholipid antibodies: APLA). Với sự có mặt của kháng thể kháng phospholipid trong huyết tương người bệnh ảnh hưởng đến kết quả các xét nghiệm phụ thuộc phospholipid như xét nghiệm APTT, định lượng yếu tố đông máu nội sinh sử dụng thuốc thử APTT như yếu tố IX, yếu tố XI, thời gian đông Kaolin (Kaolin clotting time)... gây kéo dài xét nghiệm APTT [4].

Đặc điểm lâm sàng 4 người bệnh: người bệnh gồm cả nam và nữ, đã điều trị trầm

cảm, tâm thần phân liệt bằng Chlopromazine từ 5 năm đến 33 năm, không có triệu chứng xuất huyết bất thường, không có triệu chứng huyết khối và không có tiền sử thai sản bất thường như thai lưu, sảy thai, sinh non do giai đoạn sinh nở trước khi người bệnh mắc rối loạn tâm thần và phải dùng thuốc. Khi can thiệp phẫu thuật do chấn thương hoặc tán sỏi niệu quản không gây chảy máu bất thường.

Bốn người bệnh có xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc, tỷ lệ APTT bệnh/chứng từ 1,87 đến 3,14 trong khi PT% và fibrinogen bình thường hoặc cao, Rotem có CT_{Intem}, CT_{Extm}, CT_{Fibtem} kéo dài và biên độ A₅, A₁₀, A₂₀ bình thường. Bốn người bệnh có kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian-nhiệt độ dương tính, trong đó ba người bệnh được làm xét nghiệm sàng lọc kháng đông Lupus (LA screen) cho kết quả 1 người nghi ngờ và 2 người dương tính. Xét nghiệm khẳng định kháng đông Lupus (LA confirm) phát hiện một người bệnh kháng đông Lupus dương tính do nồng độ Anti-Cardiolipin type IgG tăng cao hơn bình thường, đây là người bệnh được điều trị Chlopromazine lâu nhất (33 năm). Người bệnh không thiếu yếu tố đông máu nội sinh, hai người bệnh được định lượng yếu tố VIIIC, yếu tố IX và yếu tố XI trong giới hạn bình thường. Một người bệnh trước khi pha loãng hoạt tính yếu tố IX và yếu tố XI thấp, sau khi pha loãng 1/2 đến 1/4

để làm giảm nồng độ kháng thể kháng phospholipid và không ảnh hưởng đến kết quả định lượng yếu tố phụ thuộc phospholipid thì hoạt tính yếu tố IX và yếu tố XI tăng lên trong giới hạn bình thường.

So với tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng Anti-phospholipid (APLS) khi có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng (huyết khối hoặc biến chứng thai sản) và 1 tiêu chuẩn xét nghiệm dương tính với một trong những kháng thể kháng phospholipid ít nhất hai lần cách nhau trên 12 tuần [1], bốn người bệnh trong báo cáo của chúng tôi không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán vì lâm sàng không có huyết khối và xét nghiệm LA khẳng định, kháng thể kháng phospholipid dương tính ở 1 người bệnh khi làm xét nghiệm 1 lần. Vì vậy, 4 người bệnh cần được tái khám và làm lại xét nghiệm APTT, kháng đông nội sinh, sàng lọc kháng đông Lupus và khẳng định kháng đông Lupus lần 2 sau lần 1 ít nhất 12 tuần, hiện nay chúng tôi chưa có kết quả kiểm tra lại của 4 người bệnh.

Năm 1977, Canoso RT và cộng sự mô tả 4 người bệnh tâm thần phân liệt được điều trị Chlopromazine lâu dài có kết quả APTT kéo dài, có chất ức chế đông máu trong huyết tương nhưng không có triệu chứng xuất huyết [2]. Ghi nhận tăng nồng độ IgM huyết tương và xét nghiệm APTT kéo dài ở bệnh nhân điều trị Chlopromazine lâu dài tương quan với thời gian và nồng độ Chlopromazine [6], khi ngừng điều trị Chlopromazine chất ức chế giảm đi. Chất ức chế đông máu ở người điều trị Chlopromazine tương tự chất ức chế đông máu thường thấy ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống [3]. Nghiên cứu ở Pakistan cho thấy hội chứng kháng phospholipid chủ yếu gặp ở nữ khoảng 3:1 với các triệu chứng bất thường liên quan đến thai sản hoặc huyết

khối [1]. Nồng độ Anti-Cardiolipine IgG hoặc IgM cao ở người bệnh tâm thần phân liệt được điều trị Clozapine (tương tự Chlopromazine và thuộc nhóm Phenothiazine) so với nhóm chứng khỏe mạnh và có tương quan thuận với nồng độ Clozapine trong huyết thanh, liên quan với liều dùng và thời gian điều trị [5,6].

Như vậy, khi xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc cần phân biệt giữa thiếu yếu tố đông máu nội sinh (yếu tố VIII, yếu tố IX, yếu tố XI) hoặc người bệnh có kháng thể kháng phospholipid vì cách xử trí khác nhau. Thiếu yếu tố đông máu nội sinh, người bệnh có triệu chứng chảy máu tự phát hoặc sau can thiệp, kháng đông nội sinh thường âm tính. Ngược lại, nếu người bệnh có kháng thể kháng phospholipid thường không gây xuất huyết, có thể có huyết khối hoặc bất thường thai sản ở nữ như sảy thai, sinh non, thai lưu hoặc tiền sử có dùng các loại thuốc như Chlopromazine kéo dài hoặc thuốc nhóm Quinidin, Hydralazine, Penicilin... Để khẳng định chẩn đoán cần làm xét nghiệm sàng lọc LA, khẳng định LA, định lượng Anti-Cardiolipin, định lượng Anti β 2-Glycoprotein I. Nếu xét nghiệm LA dương tính cần lặp lại xét nghiệm sau lần 1 ít nhất 12 tuần và tầm soát huyết khối cho người bệnh, khi có huyết khối cần điều trị chống đông [7].

V. KẾT LUẬN

Bốn người bệnh có thời gian điều trị rối loạn tâm thần bằng thuốc Chlopromazine lâu dài từ 5 năm đến 33 năm, có kết quả:

- Không có triệu chứng xuất huyết, huyết khối trên lâm sàng.

- Xét nghiệm APTT kéo dài đơn độc, tỷ lệ APTT bệnh/chứng từ 1,87 đến 3,14 trong khi PT%, Fibrinogen và định lượng hoạt tính

yếu tố VIIIc, yếu tố IX, yếu tố XI trong giới hạn bình thường. Kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian nhiệt độ dương tính.

- Kháng đông Lupus sàng lọc nghi ngờ hoặc dương tính, kháng đông Lupus khẳng định dương tính ở một người có Anti-Cardiolipin type IgG dương tính.

- Hai người bệnh được phẫu thuật không chảy máu bất thường, không cần truyền chế phẩm máu trong và sau phẫu thuật.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Khi xét nghiệm APTT kéo dài cần tầm soát thiếu yếu tố đông máu nội sinh và sàng lọc kháng đông Lupus để xử trí phù hợp. Với người bệnh có kháng đông dương tính cần xét nghiệm khẳng định kháng đông, định lượng kháng thể kháng phospholipid mà không truyền chế phẩm máu dự phòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Muhammad Zain Mushtaq, Syed Ahsan Ali, Zaibunnisa Sattar, Saad Bin Zafar Mahmood, Tazein Amber, Mehmood Riaz.** A retrospective review of antiphospholipid syndrome from a South Asian country. Arch Rheumatol 2022;37(1):31-39
2. **Canoso RT, Huttong RA, Deykin D.** A chlorpromazine-induced inhibitor of blood coagulation. Am J Hematol. 1977;2(2): 183-191
3. **Zarrabi MH, Zucker S, Miler F, Derman RM et al.** Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. Ann Intern Med 1979; 91(2): 194-199.
4. **David P Lillicrap, Michal Pinto, Kerry Benford et al.** Heterogeneity of laboratory test results for Antiphospholipid antibodies in patients treated with Chlorpromazine and other Phenothiazines. American Journal of Clinical and Pathology, 1990: 771-777.
5. **Stephen Davis, Howard B. Kern, Rengaswamy Asokan.** Antiphospholipid antibodies associated with Clozapine treatment.
6. **Hong Shen, Rui Li, Hong Xiao.** Higher serum Clozapine level is associated with increased antiphospholipid antibodies in schizophrenia patients. Journal of Psychiatric Research, vol 43 (6), 2009: 615-619.
7. **Wendy Lim, Mark A Crowther, John W Eikelboom.** Management of Antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review. Clinical Review, JAMA, 2006: 295 (9): 1050-1057