

The CSF characteristics showed elevated level of protein with normal cell count 60%, slowing of motor conduction velocities 71.3%, conduction block 10.2%, F wave abnormalities 40.8%. The intravenous gammaglobulin therapy (2g/kg/2days) was effective in diminishing mortality, motor recovery more than non-gammaglobulin (2.13% & 11.12%; 43.29 days & 76.33days). In conclusion, the main clinical signs of Guillin-Barre' syndrome in childhood were symmetrically diminution or absence of motor function of arms and legs, hyporeflexia or areflexia. Gammaglobulin therapy was superior in Guillin-Barre' syndrome

Key words: Guillin –Barre' syndrome in childhood, acute flaccid paralysis, hyporeflexia

KHÁNG THỂ KHÁNG CARDIOLIPIN TRONG SÂY THAI LIÊN TIẾP ĐẾN 12 TUẦN

Lê Thị Anh Đào, Cung Thị Thu Thủy, Nguyễn Việt Tiến

Trường Đại học Y Hà Nội

Hội chứng kháng phospholipid được đặc trưng bởi sự lưu hành trong máu các kháng thể kháng phospholipid và là một trong những nguyên nhân dẫn đến sây thai và chết thai sớm. Nghiên cứu này nhằm bước đầu xác định tỷ lệ kháng thể kháng Cardiolipin (aCL); IgG aCL, IgM aCL ở bệnh nhân sây thai liên tiếp đến 12 tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy 82/274 trường hợp có kết quả IgG và IgM của kháng thể kháng cardiolipin dương tính ở lần xét nghiệm thử nhất. Tỷ lệ % của nhóm aCL dương tính lần đầu hay nhóm "có thể có hội chứng kháng phospholipid" là 29,9%. Tỷ lệ dương tính mức độ trung bình và cao của kháng thể aCL là 15%. Kết quả trên cho thấy cần tiếp tục theo dõi nồng độ kháng thể aCL ở các bệnh nhân thử lần đầu dương tính sau khoảng thời gian 12 tuần.

Từ khóa: Sây thai liên tiếp, kháng thể kháng cardiolipin (aCL)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sây thai liên tiếp là một bệnh lý hay gặp khi mang thai chiếm tỷ lệ 2 - 5% [8]. Việc tìm ra nguyên nhân của sây thai liên tiếp là mối quan tâm cũng như thách thức lớn cho các thầy thuốc lâm sàng. Một số nguyên nhân gây sây thai hiện nay có thể điều trị thành công mang lại những đứa trẻ khỏe mạnh. Hội chứng kháng phospholipid (APS) là nguyên nhân có thể chữa khỏi và hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 60% các trường hợp sây thai liên tiếp không rõ nguyên nhân [2].

Hội chứng kháng phospholipid được đặc trưng bởi sự xuất hiện tình trạng tắc động mạch hoặc tắc tĩnh mạch hoặc các biến chứng sản khoa, xét nghiệm thấy có mặt các kháng thể kháng phospholipid lưu hành trong máu [11]. Cho đến nay có khoảng 11 kháng thể kháng phospholipid (aPL) đã được biết đến. Hai kháng thể chính có liên quan đến các biến chứng sản khoa là Lupus anticoagulant (LA) và kháng thể kháng Cardiolipin (aCL) chiếm đến 71% tổng số các trường hợp. Trong đó, LA đặc hiệu hơn đối với aCL còn aCL thì nhạy hơn [2,3,4].

Trong hơn một năm gần đây, bệnh viện Phụ Sản Trung Ương đã triển khai các xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng phospholipid, bước đầu là kháng thể kháng Cardiolipin. Cần thiết có một nghiên cứu xác định tỷ lệ IgG và IgM của kháng thể kháng Cardiolipin (aCL), một trong những nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp đến 12 tuần là mục tiêu của đề tài, từ kết quả của nghiên cứu này có thể giúp các bác sĩ lâm sàng có định hướng chẩn đoán điều trị đúng trong sảy thai liên tiếp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu: 303 bệnh nhân có tiền sử sảy thai hoặc thai lưu liên tiếp đến khám và điều trị tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 6/2011 – 2/2012. Trong đó 274 bệnh nhân được định lượng kháng thể kháng cardiolipin

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: có đủ 2 tiêu chuẩn sau:

- Có tiền sử sảy thai hoặc thai lưu liên tiếp từ 2 lần trở lên, tuổi thai sảy trước hoặc bằng 12 tuần.

- Hiện tại bệnh nhân mới có thai, tuổi thai trước 12 tuần hoặc vừa sảy thai hoặc thai chết lưu trong khoảng thời gian 3 tháng. [7]

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân chỉ có 1 lần sảy thai trước đó.
- Bệnh nhân có 2 lần sảy thai dưới hoặc bằng 12 tuần nhưng không liên tiếp nhau.
- Bệnh nhân sảy thai hoặc thai lưu quá 3 tháng.

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu sẽ được khám và hỏi bệnh theo phiếu điều tra, được định lượng kháng thể

kháng Cardiolipin IgG và IgM.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Epidata 3.1 và SPSS 15.0. Xử dụng thuật toán kiểm định t-test, X² test để so sánh 2 trung bình và tỷ lệ %. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị P < 0,05.

III. KẾT QUẢ

Trong số 274 bệnh nhân có tiền sử sảy thai hoặc thai lưu liên tiếp từ 6/2011 - 2/2012 được định lượng kháng thể kháng cardiolipin IgG và IgM là loại kháng thể nhạy nhất trong hội chứng kháng phospholipid [2,3,4] liên quan chặt chẽ với bệnh lý sảy thai trong 3 tháng đầu.

Đánh giá kết quả:

- Dương tính với IgM aCL: khi nồng độ IgM aCL > 7,5 UI/l;

- Dương tính với IgG aCL khi nồng độ IgG aCL > 14 UI/l.

Bảng 1: Các yếu tố có khả năng làm phát sinh hội chứng kháng phospholipid (APS)

Các yếu tố khảo sát	Có	Không
Bệnh lý tim mạch	2	287
Tăng huyết áp	0	289
Sử dụng thuốc tránh thai	9	280
Nằm bất động lâu	0	289

2 bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, 9 bệnh nhân sử dụng thuốc tránh thai, có thể là nguyên nhân làm phát sinh hội chứng kháng phospholipids ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp (STLT).

Bảng 2: Tỷ lệ aCL* và IgG, IgM

	Kháng thể kháng cardiolipin (aCL)	Kháng thể IgM aCL	Kháng thể IgG aCL
	n = 274	n = 274	n = 274
Tỷ lệ dương tính (%)	29,9	29,8	7,5

*aCL: kháng thể kháng cardiolipin

Có 29,9% bệnh nhân sảy thai liên tiếp dương tính với kháng thể kháng aCL ở lần thử đầu tiên

Bảng 3. Giá trị IgG và IgM tương ứng với các ngưỡng Percentile (bách phân vị)

Ngưỡng Percentile	Giá trị IgG (U/I)	Giá trị IgM (U/I)
25 th	16,95	9,60
50 th	18,40	10,90
75 th	27,80	13,75
85 th	33,00	17,75
90 th	33,10	19,50
95 th	34,00	22,25

- 274 bệnh nhân được định lượng kháng thể kháng cardiolipin IgG và IgM, theo tiêu chuẩn >7,5 U/I là dương tính với IgM thì có 73 bệnh nhân dương tính và > 14 U/I là dương tính với IgG thì có 18 bệnh nhân dương tính. Dựa theo việc phân ngưỡng các giá trị dương tính theo đường percentile, ngưỡng 10,9 U/I tương đương với đường percentile 50 sẽ là mức dương tính trung bình và ngưỡng 22,2U/I tương đương với đường percentile 95 sẽ là mức dương tính mạnh với IgM. Đồng thời ngưỡng 18,4 U/I tương đương với đường percentile 50 - mức dương tính trung bình của IgG và ngưỡng 34 U/I là tương đương với đường percentile 95 - mức dương tính cao của IgG.

- Kết quả của nghiên cứu này có 33 bệnh nhân dương tính với IgM, và 9 bệnh nhân dương tính với IgG ở mức trung bình và cao

IV. BÀN LUẬN

303 bệnh nhân có tiền sử sảy thai ít nhất 2 lần liên tiếp trở lên, tuổi thai khi sảy bằng hoặc dưới 12 tuần, đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu (tìm nguyên nhân STLT), chỉ có kết quả của 274 bệnh nhân được định lượng aCL. Trong đó tuổi trung bình của bệnh nhân là 28,9 tuổi (18 - 45 tuổi). Số lần sảy trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 2,98 lần (2 - 7 lần).

Các yếu tố làm phát sinh hội chứng kháng phospholipid

Nghiên cứu của Loncar D cho biết tỷ lệ tìm thấy kháng thể kháng phospholipid ở phụ nữ có thai bình thường là 0,3%. Vậy tại sao ở những thai phụ này, các kháng thể kháng phospholipid lại không dẫn tới những bệnh cảnh trầm trọng. Y văn thế giới nhắc đến

một số yếu tố có khả năng làm bùng phát lên các biểu hiện bệnh lý của hội chứng kháng phospholipid, các yếu tố này được gọi là những "second hit" (cú hích thứ 2) ví dụ như hút thuốc lá, nằm lâu hoặc quá trình mang thai, dùng thuốc tránh thai, tăng lipid máu...[6]. Trong 303 bệnh nhân tham gia nghiên cứu chỉ có 2 bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, không có bệnh nhân nào tăng huyết áp, 9 bệnh nhân sử dụng thuốc tránh thai trước đó (không có sự khác biệt về số lần sảy thai ở cả 2 nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc tránh thai và không sử dụng thuốc tránh thai). Không có bệnh nhân nào phải nằm bất động trong khi có thai. Vậy trong lĩnh vực sản khoa, các bệnh nhân phần lớn là trẻ và không có bệnh lý khác kèm theo thì có thể chính yếu tố có thai là một "cú hích" làm chuyển tình trạng chỉ có kháng thể kháng phospholipid dương tính ở một mức độ nhẹ cũng trở thành yếu tố gây sảy thai, chết thai?

Tuy nhiên, có một yếu tố chưa làm rõ được qua nghiên cứu này đó là tình trạng cholesteron và triglyceride máu cao? Đây là một biến đổi phải thử máu mới phát hiện được. Trong những nghiên cứu tiếp theo chúng tôi sẽ cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp định lượng cholesteron và triglyceride máu với hy vọng giải thích được vì sao hội chứng APS lại xảy ra ở nhóm bệnh nhân này.

Một số nhận xét bước đầu về kháng thể kháng cardiolipin trong sảy thai liên tiếp

Hội chứng kháng phospholipid (APS) được coi là một trong những phát hiện lớn nhất của y học trong thế kỷ XX. APS xuất hiện ở rất nhiều các bệnh lý khác nhau, biểu hiện bệnh lý của APS phức tạp tùy theo từng trường hợp. Tuy nhiên, đến năm 2006, các nhà khoa học trên thế giới đã thống nhất xây dựng nên tiêu chuẩn chẩn đoán cho hội chứng này, tiêu chuẩn này thường được gọi là tiêu chuẩn SYDNEY 2006 [11]. Tiêu chuẩn này gồm có 4

tiêu chí lâm sàng và 3 tiêu chí về xét nghiệm. Chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid khi có ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn xét nghiệm.

Nghiên cứu này đã chọn một tiêu chuẩn lâm sàng là: sảy thai liên tiếp tuổi thai đến 12 tuần và 1 tiêu chuẩn xét nghiệm là: IgG và/hoặc IgM của kháng thể kháng cardiolipin trong huyết thanh hoặc trong huyết tương với nồng độ trung bình hoặc cao hoặc trên đường bách phân vị 99).

Theo bảng 2, tỷ lệ dương tính của kháng thể kháng cardiolipin lần thử đầu tiên là 29,9%. Lê Phương Lan (2011) cũng tiến hành định lượng 3 loại kháng thể aCL, β_2 Glycoprotein I và kháng thể aPL trên 144 bệnh nhân sảy thai liên tiếp. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kháng thể kháng phospholipid dương tính chung là 56%, trong đó dương tính với kháng cardiolipin chiếm 21% [1].

Tỷ lệ dương tính lần đầu 29,9% của nghiên cứu này cao hơn so với con số 5%-20% của các tác giả trên thế giới [10, 11]. Do đây là con số dương tính của lần thử đầu tiên và chưa được thử lại sau một khoảng thời gian quy định là ít nhất 12 tuần, nên chưa loại được các trường hợp kháng thể kháng phospholipid tồn tại thoáng qua trong máu. Theo nghiên cứu của Vila P tiến hành thử máu ngẫu nhiên trên 522 người cho máu khoẻ mạnh, người ta thấy tỷ lệ xuất hiện IgG và IgM của kháng thể kháng cardiolipin là 6,5% và 9,4% khi thử lần đầu [13]. Xét nghiệm lần 2 sau 9 tháng, tỷ lệ dương tính còn lại tương ứng là 1,4% và 1,3%. Như vậy, ở người bình thường, kháng thể kháng phospholipid cũng có thể xuất hiện thoáng qua trong những trường hợp sau:

1) Do vi khuẩn: nhiễm trùng máu, leptospiriose, giang mai, lao, các nhiễm trùng nội tâm mạc tim.

2) Do virus viêm gan ABC, HIV, cytomegalo.

3) Do ký sinh trùng: sốt rét [4,8].

Các kháng thể kháng phospholipid trong những trường hợp này sẽ biến mất sau 12 tuần và không dẫn tới các biến chứng hay gặp của hội chứng kháng phospholipid [6]. Ngoài ra một số thuốc chlorpromazine, phenytoin, hydralazine và một số ung thư phổi ruột, cổ tử cung... cũng có thể làm tăng kháng thể kháng phospholipid [5].

Kết quả nghiên cứu này cho thấy bệnh nhân có biểu hiện viêm nhiễm phụ khoa chiếm tỷ lệ cao 54%. Liệu đây có phải là một nguyên nhân làm tỷ lệ kháng thể kháng phospholipid dương tính khá cao 29,9%? Chúng tôi tiếp tục theo dõi các bệnh nhân dương tính này, thử lại kháng thể sau 12 tuần dùng theo tiêu chuẩn của thế giới, để tìm ra có bao nhiêu % kháng thể kháng cardiolipin vẫn còn dương tính.

Nhiều nghiên cứu cho thấy người có tỷ lệ IgG hoặc IgM của aCL dương tính ở mức độ thấp thì nguy cơ xảy thai liên tiếp hoặc các biến chứng sản khoa khác không tăng lên so với nhóm người âm tính [12]. Chính vì vậy, còn một yếu tố nữa cần tính đến trong khi nghiên cứu về kháng thể kháng cardiolipin đó là, theo tiêu chuẩn thế giới, IgG và IgM của kháng thể kháng cardiolipin phải dương tính ở mức độ từ trung bình hoặc cao mới được coi là dương tính thực sự. Tiêu chuẩn thế giới đã đề ra IgG > 40 GPL và trên IgM >40 MPL, mới được coi là dương tính thực sự. Kết quả nghiên cứu này có 33 bệnh nhân dương tính với IgM, và 9 bệnh nhân dương tính với IgG ở mức trung bình và cao. Các xét nghiệm định lượng IgG và IgM theo phương pháp ELISA tại Việt Nam đều cho kết quả là UI/I. Cho đến nay, thì chúng tôi chưa tìm ra được cách quy đổi giữa đơn vị MPL và GPL với đơn vị UI/I.

Kết quả định lượng 274 bệnh nhân, xử lý theo thuật toán thống kê percentile, chúng tôi mạnh dạn lấy mốc >10,9 UI/I tương đương với

đường percentiles 50 là mốc dương tính trung bình và > 22,2UI/I tương đương với đường percentiles 95 là dương tính mạnh với IgM của kháng thể kháng cardiolipin. Đồng thời >18,4UI/I là mức dương tính trung bình của IgG và > 34UI/I là mức dương tính cao của IgG của kháng thể kháng cardiolipin. Vậy, nếu tính theo mức độ dương tính trung bình và cao thì số bệnh nhân xảy thai liên tiếp dương tính với IgM và IgG của kháng thể kháng cardiolipin tương ứng sẽ là: 33 và 9 bệnh nhân. Và như vậy tỷ lệ dương tính lần 1 của kháng thể kháng cardiolipin sẽ là 15%.

V. KẾT LUẬN

Sảy thai liên tiếp là một bệnh lý sản khoa phức tạp do nhiều nguyên nhân còn chưa được tìm hiểu nhiều tại Việt nam. Kết quả bước đầu thu được từ nghiên cứu này cho thấy trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, tỷ lệ IgG và IgM của kháng thể kháng cardiolipin (aCL) dương tính ở lần thử đầu là 29,9%. Như vậy, nhóm bệnh nhân xảy thai liên tiếp "có thể" mắc hội chứng APS là 29,9%. Tỷ lệ dương tính từ mức độ trung bình trở lên của kháng thể kháng Cardiolipin chiếm 15% trong số bệnh nhân xảy thai liên tiếp. Các bệnh nhân dương tính với aCL từ lần xét nghiệm đầu tiên cần được thử lại sau khoảng thời gian 12 tuần để tiếp tục đánh giá vai trò của APS trong bệnh lý sảy thai liên tiếp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Phương Lan. (2011). Bàn thêm về hội chứng antiphospholipid và thai nghén. Hội nghị Sản phụ khoa Việt Pháp. 256 - 265.
2. Bick R.L. (2008). Antiphospholipid Thrombosis Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 22(2): 107 - 120.
3. Branch D., Dudley, DJ. (1990). Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death

in BALB/c mice: a model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol.* 163 - 210.

4. **Carbonne B.,V. Lejeune (2003).** Treatment of recurrent spontaneous abortion associated with the antiphospholipid antibody syndrome *Gynecol Obstet Fertil.* 31(9): 789 - 93.

5. **Cervera R., Asherson RA (2003).** Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 207 : 5

6. **Debra A., Hoppensteadt N.F (2008).** Laboratory evaluation of the Antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 22: 19 - 32.

7. **D'Cruz D (2006).** Antiphospholipid syndrome an over view *Hughes Syndrome.* (2): 30 - 43

8. **Kwang-Hyun Baek (2004).** Aberrant gene expression associated with recurrent pregnancy loss. *Molecular Human Reproduction.* 10 (5): 291 - 297.

9. **McNally T., Purdy G (1995).** The use of anti-beta 2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. *Br J Haematol.* 91 - 471.

10. **Reindollar R.H (2000).** Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 27 - 541.

11. **Reveter RC (2009).** Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases. *Hand book of Systemic autoimmune diseases.* 10: 1 - 253.

12. **T. Flint Porter, Robert M. Silver (2006).** Obstetric Antiphospholipid Syndrome, *Hughes Syndrome.* 181 - 196.

13. **Vila P., Hernandez MC (1994).** Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost.* 72 - 201

Summary

ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN RECURRENT PREGNANCY LOSS WITHIN 12 WEEKS

Antiphospholipid syndrome (APS), characterized by circulating antiphospholipid antibodies including anti cardiolipin antibodies, is a major cause of early pregnancy failure and placental insufficiency. This study was to assess the role of anticardiolipin antibodies in recurrent pregnancy loss within 12 weeks. Patients with a history of recurrent pregnancy loss for two or more times, having got pregnant or having just lost a pregnancy or stillbirth were examined and blood tested to measure IgG and IgM anticardiolipin antibodies 82 out of 274 cases showed significant IgG and IgM anticardiolipin antibodies. These results indicated that the percentage rate of the group having APS possible was 29.9% Positive rate in mid and high levels of antibodies against cardiolipin was 15%. It is necessary to investigate anticardiolipin antibodies for patients with positive result in the first test 12 weeks after the first test.

Keywords: recurrent pregnancy loss, antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies