ĐỘT BIẾN FACTOR V LEIDEN

Elyas Parsa, DO • Viktor Limanskiy, MD

TỔNG QUAN

MÔ TẢ

- Factor V Leiden là một đột biến điểm di truyền trong gen F5 tại vị trí cắt của protein C hoạt hóa (APC) trên phân tử factor V và Va, dẫn đến tăng sản xuất thrombin và do đó dẫn đến hình thành cục máu đông. Đây là dạng huyết khối di truyền phổ biến nhất.
- Hệ cơ quan bị ảnh hưởng: tim mạch, tiêu hóa, huyết học/bạch huyết/miễn dịch, thần kinh, hô hấp, sinh sản
- (Các) từ đồng nghĩa: bệnh huyết khối do Factor V Leiden; đột biến Factor V Leiden, đề kháng APC di truyền

Những lưu ý ở trẻ em

- Tỷ lệ mắc huyết khối tĩnh mạch ở trẻ em khỏe mạnh cực kỳ thấp (0,07/100.000 mỗi năm).
- Có khả năng tăng nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân mang đột biến Factor V Leiden kèm các yếu tố nguy cơ đi kèm khác
- Có mối liên quan yếu nhưng có ý nghĩa thống kê giữa các tình trạng tăng đông máu (bao gồm Factor V Leiden) và các biến cố mạch vành ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Những lưu ý khi mang thai

- Sảy thai liên tiếp là một biến chứng có thể xảy ra.
- Tăng nguy cơ huyết khối trong thai kỳ và sau sinh (cộng dồn), đặc biệt ở tình trạng đồng hợp tử
- Có thể tăng nguy cơ thai chậm phát triển trong tử cung (IUGR), tiền sản giật, bong nhau non: bằng chứng chưa thống nhất
- Phụ nữ có tiền sử kết cục thai kỳ bất lợi nên được xét nghiệm huyết khối di truyền nếu họ có kế hoạch mang thai trong tương lai (1).

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ hiện mắc

- Các nghiên cứu ước tính tỷ lệ dị hợp tử khoảng 5–8% ở người da trắng, khoảng 2% ở người Mỹ gốc Tây Ban Nha, khoảng 1% ở người Mỹ gốc Phi, và khoảng 0,45% ở người Mỹ gốc Á; trong số những người dị hợp tử với Factor V Leiden, chỉ một tỷ lệ nhỏ phát triển thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), ước tính khoảng 5–10%
- Ở dân số chung, tỷ lệ 4–5% không có tiền sử VTE. Tỷ lệ hiện mắc cao hơn (12–14%) được ghi nhận ở một số vùng của Hy Lạp, Thụy Điển, và Lebanon. Chưa ghi nhận trường hợp nào ở người Trung Quốc hoặc Nhật Bản.

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Factor V là một protein tham gia vào thác đông máu, lưu hành trong huyết tương. Khi tiếp xúc với yếu tố mô, factor V khuếch đại quá trình sản xuất thrombin, từ đó thúc đẩy thêm quá trình đông máu bằng cách hoạt hóa factor V thành factor Va có hoạt tính tiền đông máu.
- Để cân bằng, thrombin cũng thúc đẩy sản xuất APC, giúp cắt và bất hoạt factor V, Va, và VIII, từ đó kiểm soát thác đông máu (vòng phản hồi âm).
- Trong Factor V Leiden, một đột biến điểm tại vị trí gắn của APC (Arg506Glu) làm giảm khả năng cắt factor V hoặc Va của APC. Điều này làm giảm vai trò chống đông của factor V với tư cách là đồng yếu tố của APC và tăng vai trò tiền đông máu của factor V đã hoạt hóa, vì hiện tại quá trình thoái giáng factor Va chậm hơn 20 lần.

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Nguy cơ VTE tăng khoảng 7 lần ở người dị hợp tử và khoảng 80 lần ở người đồng hợp tử Factor V Leiden, so với người không mang đột biến. Nguy cơ này bị cộng dồn/tăng thêm khi có các yếu tố sau:
  - Có nhóm máu không phải nhóm O (A, B, hoặc AB): tăng 2 đến 4 lần
  - Thuốc tránh thai đường uống: người đồng hợp tử tăng đến 100 lần; người dị hợp tử tăng 35 lần. Nguy cơ tăng này giảm một nửa khi bệnh nhân sử dụng thuốc tránh thai chứa desogestrel.
  - Liệu pháp hormone thay thế (HRT) và các thuốc điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM) đều làm tăng nguy cơ huyết khối; ở bệnh nhân mang Factor V Leiden, nguy cơ này bị cộng dồn.
  - Ở nam giới có huyết khối di truyền nền, liệu pháp testosterone có thể thúc đẩy VTE.
  - Mang thai và tình trạng đồng hợp tử Factor V Leiden làm tăng nguy cơ huyết khối 7 đến 16 lần trong thai kỳ và thời kỳ hậu sản.
  - Những người có huyết khối di truyền phối hợp và bệnh thận giai đoạn cuối có nguy cơ phát triển bệnh calciphylaxis (vôi hóa mạch máu).
  - 30% bệnh nhân có huyết khối VTE được cho là do Factor V Leiden và đột biến prothrombin G2021A; tuy nhiên, nguy cơ này yếu hơn so với thiếu hụt antithrombin III, protein C, và protein S, vốn chiếm khoảng 1% ở dân số chung.
- Dữ liệu về nguy cơ tái phát VTE ở bệnh nhân mang Factor V Leiden còn chưa thống nhất nhưng có xu hướng tăng nguy cơ.
- Đã có bằng chứng cho thấy, so với dân số chung, Factor V Leiden có liên quan đến sự gia tăng nhẹ nguy cơ tái phát VTE.

PHÒNG NGỪA CHUNG

CẢNH BÁO

Bệnh nhân mang Factor V Leiden mà chưa từng bị huyết khối không cần điều trị chống đông dự phòng.

CÁC BỆNH LÝ LIÊN QUAN THƯỜNG GẶP

Huyết khối tĩnh mạch

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- Điều quan trọng là phải phân biệt giữa VTE có yếu tố thúc đẩy và VTE không có yếu tố thúc đẩy, đồng thời xác định tiền sử gia đình, các yếu tố nguy cơ, và các triệu chứng chi tiết.
- Ở tới 70% bệnh nhân bị VTE, có sự hiện diện của một yếu tố thúc đẩy.
- Tuy nhiên, thuyên tắc phổi (PE) đơn độc mà không có bằng chứng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) ít gặp hơn so với dân số chung; hiện tượng này được gọi là "nghịch lý Factor V Leiden".
- Không có đặc điểm lâm sàng nào đặc hiệu cho Factor V Leiden. Hầu hết bệnh nhân không có triệu chứng cho đến khi xuất hiện huyết khối.
- Sảy thai liên tiếp
- Tiền sử gia đình bị huyết khối
- Tiền sử gia đình mang đột biến Factor V Leiden

KHÁM THỰC THỂ

- Không có dấu hiệu khám thực thể nào đặc hiệu cho Factor V Leiden
- Các dấu hiệu gợi ý VTE dưới bất kỳ hình thức nào (DVT, PE, huyết khối não): 10–26% bệnh nhân VTE mang đột biến Factor V Leiden.

- Huyết khối ở các vị trí bất thường, chẳng hạn như xoang dọc trên hoặc hệ mạc treo và hệ tĩnh mạch cửa, mặc dù các vị trí này ít gặp hơn ở bệnh nhân mang Factor V Leiden so với bệnh nhân thiếu hụt protein C hoặc S

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Thiếu hụt protein C
- Thiếu hụt protein S
- Thiếu hụt antithrombin
- Các nguyên nhân khác gây đề kháng APC (ví dụ: kháng thể antiphospholipid)
- Rối loạn chức năng fibrinogen (dysfibrinogenemia)
- Rối loạn chức năng plasminogen (dysplasminogenemia)
- Tăng homocystein máu
- Đột biến prothrombin 20210
- Tăng nồng độ factor VIII

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & DIỄN GIẢI

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh)

- Đối với chẩn đoán VTE, các xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh tham khảo các chương về DVT/PE.
- Hướng dẫn của NICE quy định rằng chỉ định rõ ràng duy nhất cho xét nghiệm huyết khối di truyền, bao gồm Factor V Leiden, là khi đang cân nhắc ngừng điều trị chống đông sau một đợt VTE không có yếu tố thúc đẩy.
- Nên nghi ngờ bệnh huyết khối do Factor V Leiden ở những cá nhân có:
  - Tiền sử VTE lần đầu và tái phát, biểu hiện dưới dạng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) hoặc thuyên tắc phổi (PE), đặc biệt ở phụ nữ có tiền sử VTE trong thai kỳ hoặc liên quan đến việc sử dụng thuốc tránh thai chứa estrogen, đặc biệt là thế hệ thứ 3
  - Tiền sử gia đình bị huyết khối tái phát
- Xét nghiệm di truyền phân tử Factor V Leiden: dựa trên DNA để tìm đột biến factor V, không bị ảnh hưởng bởi thuốc chống đông và các thuốc khác; được khuyến nghị ở những người đang dùng thuốc ức chế trực tiếp thrombin hoặc thuốc ức chế trực tiếp factor Xa, những người có chất ức chế lupus mạnh và aPTT nền kéo dài đáng kể.
- Xét nghiệm chức năng đánh giá đề kháng APC: xét nghiệm đông máu dựa trên huyết tương, sử dụng huyết tương thiếu factor V, thêm huyết tương bệnh nhân cùng với APC tinh khiết. Mức độ kéo dài tương đối của aPTT được dùng để xét nghiệm khiếm khuyết. Heparin, thuốc ức chế trực tiếp thrombin, và thuốc ức chế factor Xa có thể gây kết quả âm tính giả. Khi không có tiếp xúc với thuốc chống đông, xét nghiệm chức năng được ưu tiên hơn xét nghiệm di truyền do chi phí và thời gian chẩn đoán.

Xét nghiệm theo dõi & các lưu ý đặc biệt

- Xét nghiệm cho những cá nhân phát triển VTE ở vị trí bất thường, ví dụ: tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch não, hoặc VTE tái phát—đặc biệt ở người <50 tuổi.
- Đối với những người có tiền sử gia đình mang Factor V Leiden, xét nghiệm di truyền được ưu tiên hơn, đặc biệt nếu họ có hội chứng antiphospholipid đi kèm hoặc đang dùng thuốc chống đông—điều này sẽ làm rõ nguồn gây nhiễu tiềm ẩn của xét nghiệm đối với thuốc ức chế trực tiếp thrombin hoặc thuốc ức chế trực tiếp factor Xa.
- Các yếu tố di truyền như Factor V Leiden, đột biến prothrombin 20210A, thiếu hụt antithrombin, protein C hoặc protein S, nhóm máu không phải nhóm O, cũng như các đột biến CYP2C9*2 và rs4379368, đã được chứng minh là các yếu tố nguy cơ di truyền dự đoán VTE ở phụ nữ. Do đó, cần cân nhắc xét nghiệm tìm các đột biến trước khi bắt đầu dùng thuốc tránh thai đường uống phối hợp và theo dõi khả năng gây huyết khối tiềm ẩn do liệu pháp COC gây ra.

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

- Đề xuất thực hiện xét nghiệm huyết khối di truyền ở nhóm bệnh nhân nhi, đặc biệt là những trẻ bị VTE tái phát liên quan đến catheter tĩnh mạch trung tâm (CVC).
- Nếu nghi ngờ huyết khối di truyền ở trẻ em bị VTE, cần bao gồm các xét nghiệm: đột biến Factor V Leiden, đột biến prothrombin 20210, thiếu hụt antithrombin, thiếu hụt protein C, thiếu hụt protein S, và antiphospholipid.
- Bộ xét nghiệm sàng lọc huyết khối di truyền bao gồm: antithrombin III, thiếu hụt protein C và S, PCR tìm đột biến Factor V Leiden và đột biến prothrombin G2021A, xét nghiệm kháng thể antiphospholipid và nồng độ homocystein.

ĐIỀU TRỊ

Chỉ được chỉ định khi có biến cố huyết khối. Đối với bệnh nhân không triệu chứng (chưa có biến cố huyết khối), không khuyến nghị điều trị dự phòng.

BIỆN PHÁP CHUNG

- Việc bắt đầu liệu pháp chống đông cho huyết khối tĩnh mạch cấp tính nên giống nhau ở bệnh nhân có và không có Factor V Leiden hoặc các bệnh huyết khối di truyền khác.
- Điều trị cho đợt VTE đầu tiên ở bệnh nhân mang Factor V Leiden hoặc bất kỳ bệnh huyết khối di truyền nào khác không khác biệt so với bệnh nhân không mang các bệnh này (2).
- Điều trị VTE nên kéo dài tối thiểu 3 tháng cho đợt đầu tiên.
- Đối với những bệnh nhân bị tái phát, cần đánh giá và cân nhắc lợi ích và nguy cơ của việc chống đông kéo dài vô thời hạn.

THUỐC

Điều trị hàng đầu

- Xem các chương cụ thể về PE và DVT.
- Điều trị hàng đầu cho đợt VTE đầu tiên giống nhau ở bệnh nhân có và không có Factor V Leiden.
- Ở bệnh nhân có DVT đoạn gần hoặc PE, khuyến nghị điều trị chống đông thay vì không điều trị (mức độ khuyến nghị 1B).
- Ở bệnh nhân có DVT hoặc PE và không mắc ung thư, các thuốc chống đông được đề xuất là dabigatran, rivaroxaban, apixaban, hoặc edoxaban, ưu tiên hơn thuốc đối kháng vitamin K (tất cả đều ở mức độ khuyến nghị 2B).
- Ở bệnh nhân có huyết khối liên quan đến ung thư, khuyến nghị sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH).
- LMWH:
  - Enoxaparin (Lovenox): tiêm dưới da: 1 mg/kg mỗi 12 giờ (ưu tiên) hoặc 1,5 mg/kg mỗi 24 giờ một lần. Lưu ý: Ở một số bệnh nhân nguy cơ thấp được lựa chọn, có thể cân nhắc điều trị ngoại trú với liều 1 mg/kg mỗi 12 giờ cho phần còn lại của đợt điều trị sau liều đầu tiên được dùng tại bệnh viện hoặc cơ sở cấp cứu
  - Fondaparinux (Arixtra): 5 mg (cân nặng <50 kg), 7,5 mg (cân nặng 50 đến 100 kg), hoặc 10 mg (cân nặng >100 kg) tiêm dưới da hằng ngày
  - Tinzaparin (Innohep): 175 đơn vị quốc tế anti-Xa/kg tiêm dưới da hằng ngày trong tối thiểu 5 ngày, và bệnh nhân đã được chống đông đầy đủ bằng warfarin (INR ít nhất 2 trong 2 ngày liên tiếp)
  - Dalteparin (Fragmin): 200 đơn vị quốc tế/kg tiêm dưới da hằng ngày
- Thuốc chống đông đường uống
  - Apixaban (Eliquis): liều điều trị: 10 mg 2 lần/ngày × 7 ngày, sau đó 5 mg 2 lần/ngày × 3 đến 6 tháng
  - Rivaroxaban (Xarelto): liều điều trị: 15 mg 2 lần/ngày × 7 ngày, sau đó 20 mg mỗi ngày × 3 đến 6 tháng
  - Dabigatran (Pradaxa): Sau ít nhất 5 ngày điều trị ban đầu bằng thuốc chống đông đường tiêm, chuyển sang dabigatran ở bệnh nhân ổn định về huyết động: 150 mg 2 lần/ngày.

- Chống chỉ định
  - Chảy máu đang hoạt động là chống chỉ định của điều trị chống đông.
  - Nguy cơ chảy máu là chống chỉ định tương đối đối với điều trị chống đông dài hạn.
- Thận trọng
  - Theo dõi bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu thuyên tắc, huyết khối tiếp diễn, hoặc chảy máu.
  - Tránh tiêm bắp. Kiểm tra định kỳ máu ẩn trong phân và nước tiểu; theo dõi công thức máu toàn phần, bao gồm cả tiểu cầu.
  - LMWH: Điều chỉnh liều trong suy thận; cũng có thể cần điều chỉnh liều trong thai kỳ
- Các tương tác đáng kể có thể xảy ra
  - Các tác nhân làm tăng đáp ứng với thuốc chống đông đường uống: rượu, allopurinol, amiodaron, steroid đồng hóa, androgen, nhiều thuốc kháng khuẩn, cimetidin, chloral hydrat, disulfiram, tất cả các NSAID, sulfinpyrazon, tamoxifen, hormone tuyến giáp, vitamin E, ranitidin, salicylat, acetaminophen
  - Các tác nhân làm giảm đáp ứng với thuốc chống đông: aminoglutethimid, thuốc kháng acid, barbiturat, carbamazepin, cholestyramin, thuốc lợi tiểu, griseofulvin, rifampin, thuốc tránh thai đường uống

Điều trị hàng thứ hai

- Heparin 80 mg/kg tiêm tĩnh mạch bolus, sau đó truyền liên tục 18 mg/kg/giờ
- Thuốc chống đông đường uống
  - Warfarin (Coumadin) đường uống với liều điều chỉnh để đạt INR mục tiêu 2 đến 3
  - Chống chỉ định
    - Chảy máu đang hoạt động là chống chỉ định của điều trị chống đông.
    - Nguy cơ chảy máu là chống chỉ định tương đối đối với điều trị chống đông dài hạn.
    - Warfarin chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử hoại tử da do warfarin.
    - Warfarin chống chỉ định trong thai kỳ.
  - Thận trọng
    - Heparin: giảm tiểu cầu và/hoặc huyết khối nghịch lý kèm giảm tiểu cầu
    - Warfarin: tổn thương da hoại tử (thường ở vú, đùi, hoặc mông)

CÁC VẤN ĐỀ CẦN CHUYỂN TUYẾN

- Huyết khối tái phát dù đang điều trị chống đông
- Khó khăn trong việc chống đông
- Tư vấn di truyền
- Tình trạng đồng hợp tử trong thai kỳ

PHẪU THUẬT/CÁC THỦ THUẬT KHÁC

Đối với hầu hết bệnh nhân bị DVT, khuyến nghị không sử dụng thường quy bộ lọc tĩnh mạch chủ dưới kèm theo điều trị chống đông, trừ khi có chống chỉ định đối với điều trị chống đông.

NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ, VÀ CÁC LƯU Ý VỀ ĐIỀU DƯỠNG

- Tiêu chuẩn nhập viện/ổn định ban đầu: huyết khối có biến chứng, chẳng hạn như PE
- Điều dưỡng
  - Hướng dẫn cách sử dụng LMWH và warfarin.
- Tiêu chuẩn xuất viện: ổn định khi đang dùng thuốc chống đông

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ THEO DÕI

Theo dõi bệnh nhân

Sử dụng warfarin cần đo INR định kỳ (khoảng hằng tháng sau khi ổn định ban đầu), với mục tiêu 2 đến 3.

CHẾ ĐỘ ĂN

Ăn một lượng lớn thực phẩm giàu vitamin K có thể ảnh hưởng đến hiệu quả chống đông của warfarin.

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

- Bệnh nhân nên được giáo dục về các nội dung sau:
  - Cách sử dụng liệu pháp chống đông đường uống
  - Tránh dùng NSAID khi đang điều trị chống đông
- Vai trò của việc sàng lọc gia đình vẫn chưa rõ ràng vì hầu hết bệnh nhân mang đột biến này không bị huyết khối. Ở bệnh nhân có tiền sử gia đình mang Factor V Leiden, cân nhắc sàng lọc trong thai kỳ hoặc khi có ý định sử dụng thuốc tránh thai đường uống.

TIÊN LƯỢNG

- Hầu hết bệnh nhân dị hợp tử Factor V Leiden không bị huyết khối.
- Người đồng hợp tử có khoảng 50% nguy cơ bị huyết khối trong suốt cuộc đời.
- Tỷ lệ tái phát sau đợt huyết khối đầu tiên chưa rõ ràng; một số ước tính có thể lên đến 5%.
- Factor V Leiden không làm tăng tỷ lệ tử vong chung.

BIẾN CHỨNG

- Huyết khối tái phát
- Chảy máu khi đang điều trị chống đông

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, et al. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. J Perinat Med. 2018;46(4):411–417.

2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al; for American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S–47S.

XEM THÊM

Viêm tắc tĩnh mạch sâu (Deep Vein Thrombophlebitis)

MÃ BỆNH

ICD10

D68.51 Đề kháng protein C hoạt hóa

ĐIỂM LÂM SÀNG QUAN TRỌNG

- Cực kỳ hiếm gặp ở dân số người châu Á và người gốc Phi
- Bệnh nhân không triệu chứng mang Factor V Leiden không cần điều trị chống đông.

- Đối với phụ nữ mang thai đồng hợp tử Factor V Leiden nhưng không có tiền sử VTE, khuyến nghị dự phòng sau sinh bằng LMWH liều dự phòng hoặc liều trung bình, hoặc thuốc đối kháng vitamin K với INR mục tiêu 2 đến 3, trong 6 tuần. Dự phòng trước sinh được bổ sung nếu có tiền sử gia đình dương tính với VTE.