TỔN THƯƠNG VAN TIM TRONG HỘI CHỨNG ANTIPHOSPHOLIPID

(Viêm nội tâm mạc Libman-Sacks)

Võ Tam[1], Nguyễn Văn Tuấn[2]

(1) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Vinh

Tóm tắt

Hội chứng kháng phospholipid (APS) được xác định bởi sự xuất hiện của các kháng thể kháng phospholipids (aPLs) và huyết khối động hoặc tĩnh mạch, sẩy thai tái diễn, hoặc giảm tiểu cầu. Hội chứng có thể là tiên phát hoặc thứ phát, thường gặp nhất trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Nghiên cứu siêu âm tim phát hiện ra bất thường van tim ở 1/3 bệnh nhân APS tiên phát. Bệnh nhân SLE có aPLs có tỉ lệ tổn thương van tim cao hơn những bệnh nhân không có kháng thể này. Tổn thương van tim ở bệnh nhân có aPLs là sùi vô khuẩn hoặc dày van. Hai sự thay đổi về hình thái này có thể kết hợp hoặc là cùng một quá trình bệnh lý. Cả 2 tổn thương có thể kết hợp với suy van tim. Bất thường chức năng chiếm ưu thế là hở van tim, hiếm khi là hẹp van.Van hai lá bị ảnh hưởng chủ yếu sau đó là van động mạch chủ. Tổn thương van tim thường không gây ra bệnh tim trên lâm sàng. Sự hiện diện của aPLs làm tăng nguy cơ biến chứng huyết khối tắc mạch, chủ yếu là mạch não được quy do tổn thương van tim. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn thêm vào thì hiếm gặp nhưng khó phân biệt với viêm nội tâm mạc nhiễm liên cầu. Hướng dẫn điều trị mới chỉ áp dụng cho APS chung. Liệu pháp chống đông thời gian dài được khuyên dùng. Hiệu quả của aspirin đơn trị liệu hoặc kết hợp chưa được đánh giá. Corticosteroid không có hiệu quả và thậm chí làm nặng tổn thương van tim. Thuốc ức chế miễn dịch chỉ sử dụng cho điều trị bệnh nền. Những dữ liệu gần đây cho thấy vai trò của aPLs trong cơ chế bệnh học của tổn thương van tim. aPLs có thể thúc đẩy sự hình thành huyết khối van tim. Những kháng thể này cũng có thể hoạt động bằng cơ chế khác và kết quả là sự lắng đọng dưới nội mạc của các globulin miễn dịch, bao gồm kháng thể kháng cardiolipin và các phức hợp bổ thể trên van tim đã bị biến dạng ở bệnh nhân APS.

Abstract

VALVULAR HEART INVOLVEMENT (LIBMAN-SACKS ENDOCARDITIS) IN THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Vo Tam, Nguyen Van Tuan

The antiphospholipid syndrome (APS) is defined by the presence of anti-phospholipid antibodies (aPLs) and venous or arterial thrombosis, recurrent pregnancy loss, or thrombocytopenia. The syndrome can be either primary or secondary to an underlying condition, most commonly systemic lupus erythematosus (SLE). Echocardiographic studies have disclosed heart valve abnormalities in about one third of patients with primary APS. SLE patients with aPLs have a higher prevalence of valvular involvement than those without these antibodies. Valvular lesions associated with aPLs occur as valve masses (nonbacterial

 DOI: 10.34071/jmp.2011.4.1

vegetations) or thickening. These two morphological alterations can be combined and are thought to reflect the same pathological process. Both can be associated with valve dysfunction, although such association is much more common with the latter alteration. The predominant functional abnormality is regurgitation; stenosis is rare. The mitral valve is mainly affected, followed by the aortic valve. Valvular involvement usually does not cause clinical valvular heart disease. The presence of aPLs seems to further increase the risk for thromboembolic complications, mainly cerebrovascular, posed by valve lesions. Superadded bacterial endocarditis is rare but may be difficult to distinguish from pseudoinfective endocarditis. The current therapeutic guidelines are those for APS in general. Secondary antithrombotic prevention with long-term, high-intensity oral anticoagulation is advised. The efficacy of aspirin, either alone or in combination, is yet to be assessed. Corticosteroids are not beneficial and may even facilitate valve damage. Immunosuppressive agents should only be used for the treatment of an underlying condition. Current data suggest a role for aPLs in the pathogenesis of valvular lesions. aPLs may promote the formation of valve thrombi. These antibodies may also act by another mechanism, as indicated by the finding of subendothelial deposits of immunoglobulins, including anti-cardiolipin antibodies, and of colocalized complement components in deformed valves from patients with APS.

1. GIỚI THIỆU

Hội chứng kháng phospholipid được xác định khi có huyết khối động hoặc tĩnh mạch, sẩy thai tái diễn, hoặc xuất huyết giảm tiểu cầu kết hợp với tăng nồng độ aPLs trong máu. Hình ảnh lâm sàng (tuy nhiên rất đa dạng) bao gồm những rối loạn thần kinh (chorea, viêm tủy cắt ngang, migraine không điển hình, động kinh, thiếu hụt nhận thức phảng phất (subtle congnitive deficits), chứng thanh manh (amaurosis fugax), các biến chứng sản khoa (sẩy thai, tăng huyết áp do thai nghén, và tiền sản giật), bệnh van tim, tổn thương da (livedo reticularis, loét chân, bệnh hoại thư, vết nông giống viêm mạch). APS gọi là thứ phát khi nó xuất hiện trên một bệnh nhân bị bệnh tự miễn, hoặc ung thư, hoặc do thuốc. Khi không có các rối loạn đó đi kèm được phân loại là APS tiên phát. Tăng nồng độ aPLs thường xảy ra trong nhiễm trùng nhưng không kết hợp với APS. APS tiên phát phát hiện khoảng một nửa số bệnh nhân, trong khi đó APS thứ phát chủ yếu là ở bệnh nhân SLE.

aPLs là một nhóm không đồng nhất của các globulin miễn dịch (IgG, IgM và hiếm khi IgA) có thể phát hiện bởi hai loại test: (1) phương pháp miễn dịch đặc, điển hình là ELISA, với phospholipids được sử dụng như là kháng nguyên, hoặc (2) test đông máu phụ thuộc phospholipids (coagulation test), bằng khả năng của aPLs gây suy giảm phản ứng đông máu trong in vitro do đó kéo dài thời gian đông máu. Vài loại aPLs cũng sinh ra phản ứng dương tính giả ở bệnh nhân giang mai. aPLs được phát hiện bởi test ELISA được gọi là aCLs, trong khi đó kháng thể được phát hiện bởi coagulation test gọi là LAs.

Cho đến những năm 1990, aPLs ở những bệnh nhân tự miễn được cho là tấn công trực tiếp phospholipids. Những điều này không được thừa nhận bởi sự theo dõi các protein huyết tương nhất định gắn với phospholipids trong sự cầm máu cần thiết cho sự phát hiện aPLs. β2-Glycoprotein I, cũng được gọi là apolipoprotein H, vừa được tìm thấy cần thiết cho sự gắn kết của các aCLs tự miễn trong test ELISA và LAs để biểu lộ hoạt động chống đông in vitro. Những dữ liệu gần đây hỗ trợ mạnh mẽ giả thuyết β2-Glycoprotein I

gắn với anionic phospholipid, thể hiện đích sinh lý bệnh xác đáng đối với aCLs. Tương tự, LAs hướng trực tiếp tới prothrombin gắn với phospholipids, protein C hoặc protein S. Cũng có những dự liệu ban đầu cho thấy rằng vài LAs phản ứng đặc hiệu với yếu tố đông máu X và với kininogen là cofactor trong sự kết hợp giữa kháng thể với phosphatidylethanolamine.

Tóm lại, những nghiên cứu gần đây cho thấy rằng ở những bệnh nhân mắc bệnh tự miễn, aPLs tấn công trực tiếp lên phức hợp protein-phospholipid hoặc các protein huyết tương gắn với phospholipids và thậm chí có thể là một phần trong họ tự kháng thể đặc hiệu đối với các protein huyết tương khác nhau gắn với phospholipid liên quan đến phản ứng đông máu. Vai trò của phospholipid cả trong in vitro và in vivo trong sự kết hợp với kháng thể. Điều này có thể vì tăng nồng độ tại chỗ của các đích protein và hoặc sự thay đổi của các protein bày ra các neoepitope hoặc cryptic epitope phát hiện bởi các kháng thể.

Bảng 1 liệt kê các protein huyết tương gắn với phospholipids được xác định như là các đích kháng nguyên và tổng hợp phản ứng của các kháng thể tương ứng trong phương pháp chuẩn phát hiện aPL. Có 3 điểm cần chú ý: (1) Kháng thể được phát hiện là không đồng nhất. Anticardiolipin ELISA phát hiện các kháng thể đối với β2-Glycoprotein I gắn với cardiolipin cũng như cardiolipin (kháng thể đặc hiệu với phospholipid), được tìm thấy điển hình trong nhiễm trùng. LA test phát hiện các kháng thể đối với β2-Glycoprotein I gắn với phospholipids hoặc prothrombin nhưng không phát hiện các kháng thể đặc hiệu phospholipids. (2) Chỉ có sự gối lên nhau từng phần giữa đặc hiệu kháng nguyên của các kháng thể đo bởi phương pháp anticardiolipin và LA. (3) Kháng thể đối với protein C và protein S là tiềm ẩn tầm quan trọng về mặt lâm sàng thì không được phát hiện bởi phương pháp kháng phospholipid trong ứng dụng lâm sàng.

Bảng 1: Phát hiện tự kháng thể đối với protein huyết tương gắn với phospholipids

Kháng nguyên	**Phát hiện tự kháng thể**	
	Anti-Cardiolipin ELISA	**LA Tests**
ß2-Glycoprotein I	Yes	Yes/No
Prothrombin	No	Yes
Protein C	No	No
Protein S	No	No

Có những bằng chứng thuyết phục rằng aPLs mức trung bình hoặc cao làm tăng nguy cơ huyết khối ở bất kỳ mạch máu nào. Kết quả sinh lý bệnh khác nhau của aPLs giải thích các biểu hiện lâm sàng liên quan và tăng đông là cơ chế bệnh học trung tâm. Những kháng thể này là nguyên nhân, hậu quả hay là sự trùng khớp ngẫu nhiên vẫn đang còn tranh luận. Những dữ liệu cung cấp hoặc là tự phát hoặc là thực nghiệm trên động vật về vai trò bệnh học của aPLs. Gần đây, thực nghiệm in vivo về huyết khối qua trung gian aPL cũng được mô tả.

Bài này sẽ tập trung vào các bất thường van tim xảy ra ở bệnh nhân aPLs, cũng như tần suất, hình ảnh học, dấu hiệu lâm sàng và cơ chế giải thích sự phát triển của bệnh. Vấn đề điều trị và phòng các biến chứng cũng được bàn luận.

2. VÀI NÉT VỀ LỊCH SỬ

Viêm nội tâm mạc Libman-Sacks được mô tả đầu tiên vào năm 1924 ở 4 bệnh nhân tổn thương dạng mụn hạt cơm vô khuẩn không điển hình của van tim và nội tâm mạc. Tổn thương, có sự khác biệt về bệnh học so với viêm nội tâm mạc do nguyên nhân khác, được cho là đặc trưng của bệnh SLE. Sùi Libman-Sacks được tìm thấy ở 35% - 65% bệnh nhân Lupus trong các nghiên cứu autopsy ở giai đoạn sớm nhưng thường yên lặng về mặt lâm sàng và rối loạn huyết động không đáng kể. Kỹ thuật siêu âm chẩn đoán cho thấy dày

và suy chức năng van tim thường xảy ra ở bệnh nhân SLE mà có xu hướng làm rối loạn huyết động. Siêu âm cũng cho thấy có 2 loại hình ảnh bệnh học của tổn thương van tim xuất hiện ở những giai đoạn khác nhau của cùng một quá trình bệnh lý. Bệnh lý van tim được cho là do sử dụng steroid và sự sống của bệnh nhân SLE kéo dài, làm cho van tim bị xơ hóa và suy chức năng như là giai đoạn cuối của viêm nội tâm mạc Libman-Sacks.

Sự kết hợp giữa viêm nội tâm mạc Libman-Sacks và aPLs được ghi nhận đầu tiên vào năm 1985 ở một phụ nữ trẻ bị bệnh SLE và LAs. Những quan sát tương tự được ghi nhận ở 4 bệnh nhân SLE và một bệnh nhân APS tiên phát sau đó. Vào năm 1989, 4 nhóm nghiên cứu đã hé mở vai trò của aPLs trong cơ chế sinh bệnh của bệnh van tim trong SLE. Những tác giả này cũng đã phát biểu trước rằng tổn thương van tim là một phần cấu thành APS.

3. BẰNG CHỨNG VỀ SỰ KẾT HỢP GIỮA APLS VÀ TỔN THƯƠNG VAN TIM

- aPLs ở bệnh nhân SLE và tổn thương van tim

Số liệu từ những nghiên cứu siêu âm lớn đánh giá tần suất bất thường van tim (hình ảnh học và/hoặc chức năng) ở bệnh nhân SLE trong mối tương quan với sự xuất hiện aPLs được trình bày ở bảng 2. Bằng cách sử dụng siêu âm dopler và siêu âm qua thành ngực, một vài nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ tổn thương van tim ở bệnh nhân SLE có aPLs cao hơn là ở bệnh nhân không có kháng thể này. Trong một nghiên cứu, sử dụng kỹ thuật siêu âm Doppler qua thực quản thì tổn thương van tim thường gặp ở cả bệnh nhân aPLs dương tính và aPLs âm tính và tỉ lệ không có sự khác biệt (bảng 2). Sự hiện diện của aPLs, được xác định bởi IgG, IgM, hoặc IgA aCLs và LAs, có liên quan với tổn thương dạng mụn hạt cơm của van hai lá hoặc van động mạch chủ, sự dày lên và suy chức năng van tim, và hở van động mạch chủ và van hai lá. Tổn thương van tim bị ảnh hưởng bởi cả thời gian mắc bệnh SLE và sự hiện diện của IgG aCLs. Cũng cần chú ý rằng thời gian mắc bệnh SLE cũng ảnh hưởng tới chức năng cơ tim, trong khi đó aCLs chỉ liên quan với tổn thương nội tâm mạc.

Bảng 2: Tần suất bất thường van tim ở bệnh nhân SLE có và không có aPL

Nghiên cứu	aPL Tested	Có aPL, n (%)	Không có aPL, n (%)	P
Khamashta et al	IgG and IgM aCL, LA	23/50 (46)	9/82 (11)	<.001
Nihoyannopoulos et al	IgG and IgM aCL	20/50 (40)	6/43 (14)	...
Cervera et al	IgG and IgM aCL, LA	15/23 (65)	16/47 (34)	<.05
Jouhikainen et al	LA	5/37 (14)	0/37 (0)	.05
Roldan et al	IgG and IgM aCL, LA, VDRL1	17/22 (77)	23/32 (72)	NS
Gleason et al	IgG and IgM aCL	...	8/20 (40)	...
Vianna et al	IgG and IgM aCL, LA	29/46 (63)	...	...

(1 VDRL: false-positive Venereal Disease Research Laboratory test).

- aPLs ở bệnh nhân tổn thương van tim không bị SLE

Nghiên cứu số lượng lớn bệnh nhân APS tiên phát bằng siêu âm 2D và Doppler tim cho thấy một tỷ lệ từ 32% đến 38% có tổn thương van tim. Tần suất tổn thương van tim có khác nhau ở 2 nghiên cứu khác (10% và 60%). Tuy nhiên mỗi nghiên cứu này chỉ có 10 bệnh nhân APS tiên phát. Trái lại, bất thường van tim được phát hiện từ 0% đến 4% ở nhóm chứng. Kết quả từ những nghiên cứu lớn trên bệnh nhân APS tiên phát được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3: Tần suất bệnh van tim ở bệnh nhân APS tiên phát và nhóm chứng ở các nghiên cứu khác nhau

Nghiên cứu	aPL Tested	PAPS, n (%)	Nhóm chứng, n(%)
Brenner et al	IgG aCL, LA	11/34 (32)	1/22 (5)1
Cervera et al	IgG aCL, LA	21/55 (38)	2/55 (4)2
Galve et al	IgG and IgM aCL, LA	10/28 (36)	0/28 (0)2
Vianna et al	IgG and IgM aCL, LA	18/51 (35)	...

(PAPS : APS tiên phát)

Số liệu về tỷ lệ aPLs ở bệnh nhân bệnh van tim đơn độc thì hạn chế. Một nghiên cứu gồm 87 bệnh nhân hở van hai lá và hở van động mạch chủ có rối loạn huyết động quan trọng được kiểm tra sự hiện diện của IgG và IgM aCLs. IgG aCLs tăng được phát hiện ở 30% bệnh nhân và không có bệnh nhân nào ở nhóm chứng khỏe mạnh. Toàn bộ bệnh nhân có IgM aCLs có tăng liên tục IgG aCLs và không có sự khác nhau về tần suất IgM aCLs giữa bệnh nhân và nhóm chứng.

Bình luận

Kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng chỉ ra mối liên hệ giữa aPLs và tổn thương van tim. Xấp xỉ 1/3 bệnh nhân APS tiên phát có bất thường van tim, nhiều hơn rất đáng kể so với quần thể chung. Sự khác nhau giữa các nghiên cứu về tỷ lệ bất thường van tim ở bệnh nhân SLE có và không có aPLs có thể do sự khác nhau về phương pháp phát hiện aPL cũng như sự khác nhau trong kỹ thuật siêu âm và phân tích kết quả. Các đặc điểm của bệnh nhân có thể ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ ước lượng. SLE là một bệnh phức tạp và hay thay đổi, và các yếu tố như sự xuất hiện của các kháng thể khác và sự rối loạn miễn dịch, thời gian bị bệnh và các liệu pháp điều trị có thể ảnh hưởng đến tổn thương nội tâm mạc. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, tỷ lệ tổn thương van tim ở APS thứ phát trên bệnh nhân SLE cao hơn có ý nghĩa trên bệnh nhân APS tiên phát.

Giống như mối tương quan đã được thiết lập giữa aCL và biểu hiện lâm sàng của APS, IgG aCLs thì đặc hiệu cho tổn thương van tim hơn là IgM. Hơn nữa, phần nhiều bệnh nhân bệnh van tim được báo cáo thì LA là loại duy nhất của aPL được phát hiện. Điều này cho thấy có thể aCLs và LAs là những kháng thể giống nhau, ví dụ kháng thể kháng β2-Glycoprotein I gắn với phospholipids (bảng 1). Ở cả APS tiên phát và thứ phát, khả năng tăng tổn thương van tim dường như liên quan với tăng nồng độ aPLs trong tuần hoàn. Ví dụ, trong một nghiên cứu gồm 93 bệnh nhân SLE, ít nhất có một bất thường van tim ở 50% số bệnh nhân có mức aCLs cao, 37% ở bệnh nhân có aCLs trung bình và chỉ 14% ở bệnh nhân không tăng aCLs.

4. HÌNH ẢNH HỌC VÀ CÁC BẤT THƯỜNG VAN TIM KẾT HỢP VỚI APL VÀ HÌNH ẢNH MÔ BỆNH HỌC

Bất thường van tim ở bệnh nhân APS, hoặc là tiên phát hoặc là thứ phát, giống nhau cả về

hình thái và vị trí được mô tả trước đây ở bệnh nhân SLE nói chung. Hai loại hình ảnh siêu âm tim có thể thấy rõ là sùi van và dày van. Hai loại hình ảnh này có thể kết hợp và cả hai có thể đi kèm với suy van. Bất thường chức năng chiếm ưu thế là hở van, trong khi đó hẹp van hiếm khi thấy. Van hai lá bị ảnh hưởng chủ yếu, tiếp đến là van động mạch chủ. Tổn thương van ba lá và van động mạch phổi hiếm khi được xác định.

Tổn thương van tim Libman-Sacks là sùi vô khuẩn mà có thể phát triển bất kỳ ở đâu trên nội tâm mạc nhưng có thiên hướng ở các lá van bên trái, đặc biệt là bề mặt thất của van hai lá. Chúng như mụn hạt cơm, không có cuống và như đầu đinh kích thức 3-4 mm. Các tổn thương dạng mụn hạt cơm giống nhau được tìm thấy trên van tim của bệnh nhân APS tiên phát hoặc thứ phát sau SLE. Về mặt siêu âm tim, sùi van xuất hiện như là các khối trên van có kích thước và hình dạng khác nhau với bờ và đậm độ echo không đều, dính chắc vào bề mặt van. Trong khi các nghiên cứu trước đó, sùi van được thấy phần lớn ở gần đỉnh van tim, các dữ liệu về siêu âm gần đây cho thấy vị trí thường gặp của tổn thương là phần gần đầu hoặc giữa hoặc ở đỉnh van tim.

Tổn thương van tim Libman-Sacks được đặc trưng về mặt mô học bởi sự lắng đọng fibrin và các mức độ viêm khác nhau với sự xâm nhập của bạch cầu đơn nhân. Giai đoạn cuối của tổn thương là các mảng xơ hóa, đôi khi có calci hóa. Nếu tổn thương rộng, có thể để lại sẹo, sự dày lên và biến dạng của van tim mà phần lớn dẫn đến suy chức năng van tim.

Có 2 sự biến đổi khác thường của van tim ở bệnh nhân APS tiên phát đã được báo cáo, đó là sùi van động mạch chủ myxoid và huyết khối trên van hai lá bình thường.

5. LÂM SÀNG CỦA TỔN THƯƠNG VAN TIM Ở BỆNH NHÂN APLS

Ở phần lớn các bệnh nhân aPLs được nghiên cứu, tổn thương van tim gây rối loạn huyết động không đáng kể và không gây bệnh van tim biểu hiện trên lâm sàng. Tuy nhiên, một số trường hợp có biến dạng và suy chức năng van tim nặng thậm chí đòi hỏi phải phẫu thuật thay van hoặc sửa van cũng đã được báo cáo cả ở bệnh nhân APS tiên phát và thứ phát.

Tổn thương van tim có thể xuất hiện các biến chứng lâm sàng khác trước khi có dấu hiệu suy chức năng van tim. Biểu hiện thường gặp nhất ở những bệnh nhân này là tổn thương mạch máu não, đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ não thoáng qua. Trước đây, sùi Libman-Sacks không được cho là nguyên nhân mặc dù nghẽn mạch từ các tổn thương như vậy đã được mô tả ở những bệnh nhân SLE. aPLs được biết là một yếu tố làm tăng nguy cơ nghẽn mạch, huyết khối. Vì vậy, cả bệnh van tim và aPLs có thể độc lập góp phần làm tăng nguy cơ nghẽn mạch.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân hở van hai lá và/hoặc hở van động mạch chủ và không có bằng chứng SLE, thiếu máu não cục bộ xảy ra ở 8 bệnh nhân, bao gồm 7/26 bệnh nhân có tăng IgG aCLs và chỉ 1/60 có aCL âm tính. Tuổi trung bình của bệnh nhân ở thời điểm bị tai biến mạch não là 49 tuổi, và tuổi trung bình của cả nhóm nghiên cứu là 52 tuổi. Siêu âm tim được thực hiện bởi Antiphospholipid in Stroke Study Group ở 71 bệnh nhân aPLs có bệnh mạch não cho thấy bất thường van hai lá là 22.2%; bất thường van động mạch chủ là 2.8%; bất thường thành tim là 9.7% và huyết khối trong tim là 4.2%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ở thời điểm có tổn thương mạch não là 45.8 tuổi (SD = 17 tuổi).

Mặc dù viêm nội tâm mạc nhiễm trùng thêm vào không phải là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân van tim có aPL, nhưng tổn thương như vậy có thể là nền móng cho sự cư trú của vi trùng.

6. CƠ CHẾ BỆNH HỌC

Cơ chế sinh bệnh của viêm nội tâm mạc Libman-Sacks là sự hình thành huyết khối tiểu cầu – fibrin trên van tim đã bị thay đổi, điều này dẫn tới xơ hóa, biến dạng và suy chức năng van tim. aPLs đơn thuần là trung gian gây tổn thương van tim bằng cách thúc đẩy sự hình thành huyết khối trên van đã bị tổn thương hơn là đóng vai trò trực tiếp. Có bằng chứng cho rằng aPLs và vài loại globulin miễn dịch khác trong huyết thanh của bệnh nhân APS gắn với tế bào nội tâm mạc. Sự gắn kết này có thể là trực tiếp với phospholipids màng tế bào hoặc là gián tiếp qua các protein huyết tương gắn với phospholipids như β2-Glycoprotein I. Điều này gây trở ngại sự sản xuất và hoặc giải phóng prostacyclin (prostaglandin I2), làm tăng sản xuất yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, tăng hoạt hóa yếu tố mô, ức chế giải phóng yếu tố hoát hóa plasminogen, tăng yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen. Nguy cơ đông máu của aPL cũng có thể do can thiệp vào chức năng của tiểu cầu, monocytes, và protein huyết tương trong quá trình đông máu và tiêu sợi huyết.

Tuy nhiên, tổn thương ban đầu của van tim khơi ra sự tiếp nối của quá trình bệnh lý đã được xác định. Tổn thương miễn dịch học, có thể qua trung gian các phức bộ miễn dịch đã được xác định. Sự lắng đọng của các globulin miễn dịch và bổ thể đã được tìm thấy ở các tổn thương van tim trên bệnh nhân SLE xác nhận vai trò của các phức bộ miễn dịch trong sự phát triển của sùi van tim. Bidani và cộng sự đã chỉ ra sự lắng đọng dạng hạt của các globulin miễn dịch và bổ thể ở chất nền của nội tâm mạc, dọc bờ của lá van và ở các sùi trên van tim của bệnh nhân SLE. Gần đây, Ziporen và cộng sự, bằng phương pháp miễn dịch hóa mô để đánh giá van tim của bệnh nhân APS thứ phát và APS tiên phát. Sự lắng đọng của các globulin miễn dịch và các phức hợp bổ thể được thấy trên các van tim. Kiểu lắng đọng giống nhau ở tất cả các lá van, giống như mảng băng trên bề mặt của lá van hoặc đỉnh van. Tổn thương này dường như đặc hiệu với APS, nó không được tìm thấy ở van bình thường hoặc nhóm chứng. Có thể xác định aCLs trong mẫu lắng đọng của globulin miễn dịch. Sự đặc hiệu của kháng nguyên anticardiolipin của kháng thể ở mẫu lắng đọng được xác định bởi tách các globulin miễn dịch từ tổ chức van. Tuy nhiên người ta cũng chưa biết sự lắng đọng dưới nội mạc của aCLS là tiên phát do sự tác động qua lại của kháng nguyên – kháng thể đặc hiệu hoặc thứ phát sau tổn thương ban đầu.

Tổn thương mô bệnh học đặc trưng trong APS là tắc mạch huyết khối mà không có dấu hiệu viêm. Hiện tượng viêm được tìm thấy trên van tổn thương ở bệnh nhân APS tiên phát cũng như thứ phát. Pope và cộng sự [30] thấy có giảm nồng độ bổ thể C3 và C4 trong 11/14 bệnh nhân APS có bệnh van tim, 3 trong 11 bệnh nhân này có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán SLE và số còn lại là APS tiên phát.

Những dự liệu trên đây cho thấy rằng aPLs đóng vai trò bệnh học trong phát triển tổn thương van tim. Khuynh hướng tăng đông máu có thể không phải là cơ chế duy nhất mà nhờ đó aPLs có thể trung gian gây tổn thương van tim. Hiện tại không có bằng chứng giải thích về tính chất dễ bị tổn thương có tính chất chọn lọc của nội tâm mạc đối với hoạt động của aPLs.

7. VẤN ĐỀ ĐIỀU TRỊ

Từ khi vai trò thực sự của aPLs trong cơ chế bệnh sinh của tổn thương van tim được xác định rõ ràng thì liệu pháp điều trị được thiết lập. Liệu pháp điều trị có mục tiêu hoặc là giảm tăng đông máu (liệu pháp kháng đông) hoặc là giảm mức aPLs (ức chế miễn dịch).

Thuốc ức chế miễn dịch không có lợi ích lâu dài trong APS và chỉ nên sử dụng khi cần thiết cho điều trị bệnh nền (eg, SLE). Các thuốc chống đông (kháng vitamin K, heparin, chống kết tập tiểu cầu) cho thấy có hiệu quả

và có sự đồng thuận cho liều tối ưu những loại thuốc này.

Liệu pháp kháng đông được chỉ định cho dự phòng thứ phát ở bệnh nhân bệnh van tim kết hợp aPLs mà đã từng bị huyết khối nghẽn mạch. Trong một nghiên cứu lớn gần đây bởi Khamashta và cộng sự cho thấy liệu pháp kháng đông đường uống liều cao (INR ≥ 3) có hiệu quả hơn liều thấp (INR < 3) trong dự phòng huyết khối động tĩnh mạch ở bệnh nhân aPLs, tuy nhiên nó đòi hỏi chấp nhận nguy cơ biến chứng đặc biệt là chảy máu. Kết quả từ hai thử nghiệm lớn khác cũng cho kết quả tương tự.

Trong nghiên cứu của Khamashta và cộng sự về dự phòng thứ phát huyết khối liên quan đến aPL, liều thấp aspirin (75 mg/ngày) hoặc là đơn trị liệu hoặc là phối hợp với warfarin đã không mang lại hiệu quả sau khi đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ huyết khối khác. Điều này cũng tương tự trong nghiên cứu của Rosove và Brewer. Vì vậy, việc sử dụng aspirin và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, đặc biệt trong dự phòng huyết khối động mạch vẫn còn tranh luận.

Không có bằng chứng về hiệu quả của corticosteroid có thể dự phòng tổn thương van tim. Mặc dù hiện tượng viêm có thể được ngăn chặn tốt. Bệnh cơ bản và tổn thương tổ chức không thay đổi bởi liệu pháp steroid. Thực tế, steroid có thể gây ra sẹo và biến dạng đáng kể van tim mà phần lớn dẫn đến hở van tim.

Tóm lại, những dữ liệu cung cấp bởi các nghiên cứu lâm sàng và miễn dịch học đã cung cấp mối liên hệ giữa aPLs và tổn thương van tim. Chúng cũng cho thấy rằng aPLs đóng vai trò sinh bệnh trong tổn thương nội tâm mạc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol. 1986; 13:486-489.
2. Triplett DA. Assays for detection of anti-phospholipid antibodies. Lupus. 1994; 3:281-287.
3. Harris EN. Antiphospholipid antibodies. Br J Haematol. 1990;74:1-9. Annotation.
4. Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other 'antiphospholipid' autoantibodies. Blood. 1994;84:2854-2867.
5. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders-prevalence and clinical significance. Ann Intern Med. 1990; 112:682-698.
6. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. Arch Intern Med. 1924;33:701-737.
7. Baehr G, Klemperer K, Schifrin A. A diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. Trans Assoc Am Physicians. 1935; 50:139-155.
8. Gross L. The cardiac lesion in Libman-Sacks disease with a consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. Am J Pathol. 1940;16:375-408.
9. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. Am J Med. 1975;58:243-264.
10. Ford PM, Ford SE, Lillicrap DP. Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1988; 15:597-600.
11. Asherson RA, Lubbe WF. Cerebral and valve lesions in SLE: association with

antiphospholipid antibodies. J Rheumatol. 1988;15:539-543.
12. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. J Am Coll Cardiol. 1992; 20:1127-1134.
13. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, Tolosa C, Franz J, Selva A, Ingelmo M, Vilardell M, Hughes GRV. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. Am J Med. 1994;96:3-9.
14. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. Ann Intern Med. 1992; 116:293-298.
15. Barbut D, Borer JS, Gharavi A, Wallerson D, Devereux RB, Supino P, Suite NDA. Prevalence of anticardiolipin antibody in isolated mitral or aortic regurgitation, or both, and possible relation to cerebral ischemic events. Am J Cardiol. 1992; 70:901-905.
16. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med. 1995;332:993-997.