

## SINH CHẤT ỨC CHẾ Ở BỆNH NHÂN THIẾU YẾU TỔ VII BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP BỆNH

Nguyễn Hoàng Nam, Nguyễn Thị Mai Hương  
Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Duyên  
Bệnh viện Nhi Trung ương

### TÓM TẮT

*Thiếu yếu tố VII bẩm sinh là bệnh hiếm gặp. Phát sinh chất ức chế ở bệnh nhân thiếu yếu tố VII lại càng rất hiếm, là một thách thức nặng nề của điều trị thay thế yếu tố đông máu, vì có chảy máu đe dọa tính mạng và làm điều trị thay thế kém hiệu quả. Chúng tôi xin giới thiệu ca bệnh đã gặp tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Bệnh nhân là một trẻ gái 11 tháng tuổi, được chẩn đoán mắc bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh từ lúc 2 tháng tuổi, bị chảy máu da, niêm mạc, nội sọ tái diễn, đã phát sinh chất ức chế yếu tố VII, điều trị bằng VIIa tái tổ hợp liều tăng gấp đôi, có kết quả tốt. Nhân dịp này, chúng tôi xin tổng quan một số vấn đề về bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh có phát sinh chất ức chế và rút ra kết luận là phải lưu ý phát hiện chất ức chế VII khi điều trị thay thế cho bệnh nhân thiếu yếu tố VII bẩm sinh, có chảy máu tái diễn nặng, điều trị kém hiệu quả, và sử dụng yếu tố VIIa tái tổ hợp tăng liều có thể có hiệu quả ngừng chảy máu, cứu sống bệnh nhân.*

*Từ khóa: Thiếu yếu tố VII, Chất ức chế yếu tố VII, Điều trị thay thế.*

### ABSTRACT

#### INHIBITOR DEVELOPMENT IN FACTOR VII DEFICIENCY-CASE REPORT

Congenital factor VII deficiency is a rare disease. Inhibitor development in congenital factor VII deficiency is an extreme rare phenomenon, as the main challenge of replacement therapy by a high rate of life-threatening bleeding, that renders replacement therapy less effective. Due to the importance of the issue, we would like to present this case-report, It was a female 11 months with congenital factor VII deficiency experiencing recurrent epistaxis, hematoma, intracranial hemorrhages from second month of life, and successful treatment by double dose of recombinant activated VII. Some conclusions are that, inhibitor detection in congenital factor VII deficiency with severe recurrent hemorrhage or less successful of replacement therapy is always needed; and high dose of rFVIIa in treatment of congenital factor VII deficiency can successfully stop bleeding.

**Key words:** Factor VII deficiency, Factor VII Inhibitor, Replacement therap.

---

Nhận bài: 20-9-2022; Chấp nhận: 15-10-2022  
Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Nam  
Địa chỉ: ĐT: 0904186648 | Email: hoangnam9@yahoo.com.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Yếu tố VII (FVII), là một yếu tố đông máu trong chu trình sinh thrombin ngoại sinh, được sản sinh từ gan, lưu hành trong huyết tương dưới hai dạng, phần lớn ở dạng chuỗi đơn không hoạt hóa. Yếu tố VII được hoạt hóa thành VIIa với sự có mặt yếu tố tổ chức. Yếu tố VII hoạt hóa (FVIIa) gắn với yếu tố tổ chức với sự có mặt của  $Ca^{++}$  hoạt hóa yếu tố IX thành IXa, và yếu tố X thành Xa để chuyển prothrombin thành thrombin. Thiếu yếu tố VII làm thời gian prothrombin (PT) kéo dài [1]. Bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh là một bệnh chảy máu hiếm gặp, di truyền gen lặn ở nhiễm sắc thể 13, thường phát hiện thấy ở thể đồng hợp tử, do có biểu hiện xuất huyết nặng ở da, niêm mạc, xuất huyết nội sọ khá phổ biến, xuất huyết sau phẫu thuật [2]. Biện pháp điều trị bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh là điều trị thay thế, bằng chế phẩm phức hợp prothrombin cô đặc (prothrombin complex concentrate - PCC), huyết tương tươi đông lạnh (FFP), yếu tố VII dẫn xuất từ huyết tương (plasma-derived FVII - pd-FVII), và yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp (recombinant activated Factor VII - rFVIIa) [3]. Trong quá trình điều trị thay thế có thể xảy ra tình trạng sinh chất ức chế FVII, gây chảy máu nặng đe dọa tính mạng và làm giảm hiệu quả điều trị [4], là thách thức trong điều trị thiếu yếu tố VII bẩm sinh [5]. Trong bài báo này, chúng tôi muốn giới thiệu tới một trường hợp bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh có phát sinh chất ức chế, đã được cứu sống tại Bệnh viện Nhi Trung ương; qua đó muốn tổng quan một số vấn đề qua y văn và bàn luận về chẩn đoán, xử trí bệnh thiếu FVII bẩm sinh có có phát sinh chất ức chế.

## 2. GIỚI THIỆU BỆNH NHÂN

Bệnh nhi Lê Thị P., 11 tháng tuổi, vào viện vì chảy máu, bầm tím quanh hố mắt, chảy máu chân răng, trong khoang miệng và đi ngoài phân đen. Bệnh nhân đã được chẩn đoán bị bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh từ lúc 2 tháng tuổi vì có biểu hiện xuất huyết, xét nghiệm thấy thời gian prothrombin kéo dài (PT 96,2 giây), APTT 36,2 giây, tỷ lệ prothrombin 7%, fibrinogen 1,67g/L,

điều trị vitamin K không hiệu quả. Xét nghiệm các yếu tố đông máu thấy yếu tố VII (FVII) là 0,6%, FII 66,9%, FV 81,8%, FIX 36,4%, FX 77,6%. Khi 3 tháng tuổi, bệnh nhân bị xuất huyết não, đã được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương nhiều lần bằng chế phẩm giàu FVII.

Lần này vào viện vì tụ máu hố mắt, chảy máu chân răng, khoang miệng, đi ngoài phân đen, bệnh nhân được điều trị NovoSeven (Yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp - rFVIIa), huyết tương tươi. Sau 12 ngày điều trị, tình trạng xuất huyết giảm, song bệnh nhân bị ngã, có biểu hiện xuất huyết nội sọ như ngủ li bì, liệt nửa người trái, đồng tử hai bên 2 mm, còn phản xạ ánh sáng, da xanh, niêm mạc nhợt, có xuất huyết rải rác dưới da. Bệnh nhân được chụp CT với chẩn đoán xác định có xuất huyết não vùng thái dương đỉnh phải. Bệnh nhân được đặt nội khí quản thở máy, tiếp tục điều trị NovoSeven 30 mcg/kg/lần x 6 lần/ngày. Sau đó kiểm tra lại thấy PT vẫn kéo dài 65,5s, tỷ lệ prothrombin giảm, chỉ có 11%, Xét nghiệm chất ức chế bằng kỹ thuật Nijmegen-Bethesda, chất ức chế FVII là 24BU. Bệnh nhân được điều trị tiếp NovoSeven, liều gấp đôi, 60mcg/kg/lần trong 5 ngày, kiểm tra lại PT rút ngắn chỉ còn 10,4 giây, tỷ lệ prothrombin tăng lên 107%. Tiếp theo bệnh nhân được điều trị thêm 4 ngày nữa cũng với liều sau đó 30µg/kg/1 lần x6 lần/ngày trong 4 ngày, PT sau tiêm 14,7s (tỷ lệ prothrombin 66%). Cuối cùng sau 9 ngày điều trị rFVIIa, bệnh nhân được thoát máy, cầm máu, tình trạng ổn định và được xuất viện sau 3 ngày nữa.

## 3. BÀN LUẬN

*Bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh* hay bệnh thiếu proconvertin là bệnh hiếm, ước tính khoảng 1/500.000 người, không phụ thuộc vào dân tộc hay địa lý [6]. So với tần suất các bệnh thiếu yếu tố đông máu hiếm khác như thiếu fibrinogen, prothrombin (FII), yếu tố V, thiếu phối hợp yếu tố V và VIII, X, XI, XIII, có tần suất thay đổi từ 1/5000.000 đến 1/2.000.000 [3]. Bệnh thiếu FVII là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, phổ biến hơn ở xã hội có tỷ lệ kết hôn cùng dòng máu cao. Bệnh thường được chẩn đoán ở thể đồng

hợp tử, khi có biểu hiện xuất huyết trên lâm sàng. Thể dị hợp tử thường không có biểu hiện xuất huyết, thời gian prothrombin còn bình thường, nên chỉ phát hiện được khi xét nghiệm đặc hiệu FVII ở người trong gia đình bệnh nhân thiếu FVII bẩm sinh. Dựa vào hoạt tính của FVII, bệnh thiếu FVII được phân ra 3 mức độ - nhẹ khi hoạt tính FVII >20%, vừa là 10-20%, và nặng là <10%. Biểu hiện lâm sàng của thiếu FVII là chảy máu da, niêm mạc, chảy máu mũi, chảy máu tiêu hóa, tụ máu khớp, chảy máu nội sọ, chảy máu sau phẫu thuật.

*Bệnh thiếu FVII bẩm sinh có sinh chất ức chế* là bệnh rất hiếm. Nghiên cứu của Sham M và cs, 2019 trong 50 bệnh nhân thiếu FVII bẩm sinh ở Iran, chỉ có 2 bệnh nhân phát sinh chất ức chế, tỷ lệ chỉ là 4% của người thiếu FVII bẩm sinh [6]. Nghiên cứu tổng hợp gần đây của Ramazampour N. và cs. năm 2021 cho thấy, từ 1990- 2020 mới tập hợp được 13 nghiên cứu xuất bản trên thế giới, với 380 bệnh nhân thiếu FVII bẩm sinh chỉ có 27 bệnh nhân phát sinh chất ức chế, tỷ lệ là 7,1% thiếu FVII bẩm sinh. Tất cả bệnh nhân phát sinh chất ức chế đều là thiếu FVII bẩm sinh thể nặng (FVII <10%), đã được điều trị thay thế trước đó, 37% (10/27) bằng rFVIIa, 7% (2/27) bằng FFP, 4% (1/27) bằng pd-FVII, 37% (10/27) phối hợp rFVIIa với FFP, 11% (3/27) rFVIIa với pd-VII. và 4% (1/27) có phối hợp 3 loại chế phẩm. Tuổi phát hiện chất ức chế ở thiếu FVII bẩm sinh phần lớn là trước 5 tuổi (73%) Trên 90% trường hợp có nồng độ chất ức chế cao (> 5BU) [7].

*Bản chất của chất ức chế FVII* là dị kháng thể (alloantibodies), đáp ứng miễn dịch đa dòng (polyclonal), kháng thể thuộc nhóm IgG, trội hơn là dưới nhóm (subclass) IgG1, ít hơn là dưới nhóm IgG4 [7].

*Về cơ sở phân tử chất ức chế FVII là đột biến gen*, 40% bệnh nhân có đột biến sai nghĩa (missense mutation), 30% đột biến vô nghĩa (nonsense mutation), 20% đột biến mất đoạn (deletion) c9711 trên exon 7, và 10% đột biến kép sai nghĩa với mất đoạn đơn (single deletion). Những đặc tính di truyền này có vai trò quan trọng trong việc phát sinh chất ức chế thiếu FVII [7]. Nghiên cứu trong hemophilia A đã thấy những thay đổi

về yếu tố di truyền có vai trò quan trọng trong sự hình thành chất ức chế [8].

*Về biểu hiện lâm sàng*, thiếu FVII là chảy máu niêm mạc, chảy máu mũi, chảy máu tiêu hóa, tụ máu khớp, chảy máu nội sọ, chảy máu sau phẫu thuật [9]. Trong quá trình điều trị thay thế bệnh thiếu FVII bẩm sinh có thể phát sinh nhiều chất ức chế dị kháng thể kháng FVII là một thách thức quan trọng. Bệnh nhân thiếu FVII bẩm sinh có chất ức chế sẽ tăng nguy cơ bệnh nặng hơn, chảy máu đe dọa tính mạng. Biểu hiện lâm sàng nguy kịch với thiếu FVII là chảy máu nội sọ, nhiều nghiên cứu cho thấy chảy máu nội sọ khi có chất ức chế tăng lên 10%, chảy máu nặng như tụ máu lớn, tụ máu khớp, chảy máu tiêu hóa cũng phổ biến hơn [7,1]. Như vậy, sự phát sinh chất ức chế yếu tố đông máu làm tăng tỷ lệ bệnh nặng và tử vong, nhiều biến chứng, tăng chi phí, tăng gánh nặng tinh thần cho gia đình, xã hội, thách thức lớn về điều trị.

*Về thực hành chẩn đoán*. Qua y văn, cũng như qua bệnh nhân này có thể nêu lên kinh nghiệm, trong điều trị thiếu các yếu tố đông máu bằng chế độ điều trị thay thế phải luôn chú ý tới tình trạng phát sinh chất ức chế. Khi điều trị bệnh thiếu FVII bằng chế độ thay thế mà lâm sàng không tiến triển tốt, hoặc bệnh tiến triển nặng hơn phải hướng tới có tình trạng phát sinh chất ức chế, cần xét nghiệm tìm chất ức chế FVII để chẩn đoán xác định. Có thể định lượng chất ức chế FVII bằng thử nghiệm Nijmegen-Bethesda, Khi nồng độ chất ức chế > 5BU là có thể xác định chẩn đoán. Bệnh nhân giới thiệu ở trên, nồng độ chất ức chế FVII là 24BU.

*Về xử trí thiếu FVII bẩm sinh có chất ức chế* là một quy trình không dễ dàng. Mục tiêu chính của điều trị là làm ngừng chảy máu và loại bỏ chất ức chế [6]. Theo một số báo cáo, sử dụng rFVIIa (NovoSevens) bằng liều cao hay liều nhắc lại, có thể có kết quả hoặc không [10,11,12]. Nghiên cứu điều trị thiếu FVII có chất ức chế còn chưa nhiều. Tổng hợp 13 nghiên cứu từ 1990 đến 2020 trên thế giới, Ramenzapour N. và cs. (2021) đã tập hợp được 27 bệnh nhân thiếu FVII có chất ức chế, 12/27 (44%) bệnh nhân được điều trị bằng rFVIIa

đã có kết quả, 3/27 được điều trị bằng rFVIIa liều cao hay FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) bị chết do chảy máu nội sọ tái diễn. 1/27 không đáp ứng với rFVIIa, điều trị tiếp theo bằng FEIBA liều 80-100 IU/kg đã có đáp ứng lâm sàng tốt, kiểm soát được chất ức chế, và 1/27 được điều trị chế độ khởi động dung nạp miễn dịch (ITI: Immune Tolerance Induction), pd-FVII đậm đặc thành công [7]. Bệnh nhân giới thiệu ở trên được điều trị bằng rFVIIa liều cao gấp đôi liều điều trị trước đó đã thành công, ngừng chảy máu, lâm sàng ổn định.

#### 4. KẾT LUẬN

- Sinh chất ức chế trên bệnh nhân thiếu FVII bẩm sinh hiếm gặp, song là tình trạng bệnh nặng đe dọa tính mạng, thách thức lớn về điều trị.
- Cần lưu ý phát hiện sinh chất ức chế trong quá trình điều trị thay thế cho bệnh nhân thiếu FVII.
- Điều trị thiếu FVII bẩm sinh có sinh chất ức chế bằng rFVIIa liều cao có hiệu quả ngừng chảy máu, cứu sống bệnh nhân.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Montgomery RR., Scott JP.** (1992). Hemostasis: disease of the fluid phase. In: Nathan and Oski (eds), Hematology of Infancy and Childhood, 4<sup>th</sup> edition, Saunders, V2: 1611.
2. **Nguyễn Công Khanh** (2008). Các rối loạn yếu tố đông máu di truyền. Huyết học lâm sàng Nhi khoa, Xuất bản lần thứ hai: 304-321.
3. **See WS, Chang KO., Cheuk DL., Leung YY., Ha SY** (2016). Inhibitor development after liver transplantation in congenital factor VII deficiency. Hemophilia 22, e417- e422 [CrossRef] [PubMed].
4. **Mariani G, Napolitano M, Doice A, Garrido RP, Batorova A, Karimi M, Batorova A, et al.** (2013) Replacement therapy for bleeding episodes in

factor VII deficiency. A prospective evaluation. Thromb. Hemostas. 109: 238-247.

5. **Napolitano M, Doice A, Batorova A, Giangiti - Blaizot M, Ingersley J, et al.** Replacement therapy in inherited factor VII deficiency. Occurrence adverse events and relation with surgery. Hemophilia, 21, e513-e517 [CrossRef].
6. **Shams M, Dorgalaleh A, Safarian N, et al.** (2019). Inhibitor development in patients with congenital factor VII deficiency, A study on 50 Iranian patients. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 30: 24-28.
7. **Ramenzapour N, Zaker F, Biswas a, et al.** (2021). Inhibitor in Congenital Factor VII Deficiency; a Rare but Serious Therapeutic Challenge-A Systematic Literature Review. J. Clin. Med. 10, 211.
8. **Borhany M, Delbes C, Giansily-Blaizot M, et al.** (2015). A new report of FVII-inhibitor in a patient suffering from severe congenital FVII deficiency. Hemophilia. 21, e336-e338 [CrossRef] [PubMed].
9. **Cattivelli K, Distefano C, Bonetti L, Testa S, et al.** (2018). Recurrent bleedings in newborn: A Factor VII Deficiency Case Report. Transfusion Medicine Hemotherapy. 45: 104-106, DOI: 10.1159/000481993.
10. **Tokgoz H, Caliskan U, Lavigne-Lissalde M., et al.** (2012) Successful prophylactic use recombinant activated factor VII [rFVIIa] in a patient congenital FVII deficiency and inhibitors to FVII. Hemophilia, 18: e25-e27 [CrossRef].
11. **Frachini M, Lippi G.** (2008). Acquired factor VIII inhibitors. Blood, 112: 250-255 [CrossRefB].
12. **Ingerslev J, Christiansen K, Sorensen B,** (2005). Inhibitor to factor VII in severe factor VII deficiency: Detection and course of the inhibitory response. J ThrombHaemost 2005; 3: 799 - 800 [CrossRef] [Pubmed].