

## CLINICAL CASE REPORT - THE ACQUIRED FACTOR V DEFICIENCY AFTER RECURRENT CHOLEDOCHOLITHIASIS SURGERY, SUCCESSFULLY TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

Nguyen Thi Thuy Ngan\*, Hoang Thi Thu Ha, Le Xuan Hung, Nguyen Thi Nham, Phan Thi Thuy Trang, Ta Minh Hien, Trinh Thu Huyen, Bui Thi Hanh, Vu Van Trinh

*Viet Duc University Hospital - 40 Trang Thi, Hoan Kiem Dist, Hanoi City, Vietnam*

Received: 14/08/2024

Revised: 10/09/2024; Accepted: 21/09/2024

### ABSTRACT

Coagulation factor V is an important coagulation protein. On activation, factor V play a role of a part of prothrombinase complex which convert prothrombin to thrombin in coagulation cascade. In cell-base model, factor V is able to bind to activated platelets. So, severe factor V deficiency leads to a bleeding tendency. The acquired factor V deficiency usually presents as an autoimmune disorder and it is a rare and challenging codition to treat. It has been associated with major surgeries, antibiotics, blood transfusions, infections, autoimmune disorders, malignancy and exposure to bovine thrombin. Symptoms can range from asymptomatic to life-threatening hemorrhage with mortality rates around 15-20%. Treatment typically involves managing and preventing bleeding episodes through various strategies such as replacement therapy using fresh frozen plasma, immunosuppression therapy or bypass therapy.

We describe a case of acquired factor V deficiency after recurrent choledocholithiasis surgery in which the patient developed a postoperative coagulopathy with prolonged prothrombin time and active partial thromboplastin time associated with reduced plasma factor V content and factor V inhibitor titers. The patient was successfully cured by immunosuppressive therapy including Steroids and Cyclophosphamide.

**Keywords:** Coagulation factors, acquired factor V deficiency, immunosuppressive therapy.

---

\*Corresponding author

Email address: [ngananes@gmail.com](mailto:ngananes@gmail.com)

Phone number: (+84) 913004524

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD9.1536>



## THÔNG BÁO LÂM SÀNG TRƯỜNG HỢP THIẾU YẾU TỐ V MẮC PHẢI SAU MỔ SỎI ĐƯỜNG MẬT TÁI PHÁT ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG VỚI THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

Nguyễn Thị Thúy Ngân\*, Hoàng Thị Thu Hà, Lê Xuân Hùng, Nguyễn Thị Nhâm,  
Phan Thị Thùy Trang, Tạ Minh Hiền, Trịnh Thu Huyền, Bùi Thị Hạnh, Vũ Văn Trịnh

Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức - 40 Tràng Thi, Q. Hoàn Kiếm, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 14/08/2024

Chỉnh sửa ngày: 10/09/2024; Ngày duyệt đăng: 21/09/2024

### TÓM TẮT

Yếu tố V là một yếu tố đông máu thiết yếu, đóng vai trò như một thành phần của phức hợp prothrombinase nhằm hoạt hóa thrombin, là phản ứng trung tâm của dòng thác đông máu. Trong thuyết đông máu tế bào, yếu tố V còn đóng vai trò hoạt hóa tiêu cầu. Vì vậy, thiếu yếu tố V dẫn đến giảm đông và chảy máu. Thiếu yếu tố V mắc phải là một tình trạng hiếm gặp và khó điều trị, thường do rối loạn tự miễn dịch. Bệnh lý này có liên quan đến các cuộc phẫu thuật lớn, kháng sinh, truyền máu, nhiễm trùng, rối loạn tự miễn dịch, bệnh ác tính và tiếp xúc với thrombin bò. Biểu hiện lâm sàng của thiếu yếu tố V không đồng nhất, có thể không có triệu chứng hoặc chảy máu đe dọa tính mạng với tỷ lệ tử vong từ 15-20%. Nguyên tắc điều trị chủ yếu là kiểm soát chảy máu bằng truyền huyết tương tươi đông lạnh, các liệu pháp ức chế miễn dịch nhằm loại bỏ kháng thể hoặc các liệu pháp bắc cầu.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp sau mổ sỏi đường mật tái phát có thời gian prothrombin, thời gian prothrombin từng phần hoạt hóa kéo dài được phát hiện thiếu yếu tố V và có kháng thể kháng yếu tố V. Bệnh nhân đã được điều trị thành công bằng liệu pháp ức chế miễn dịch với Steroid và Cyclophosphamide.

**Từ khóa:** Yếu tố đông máu, thiếu hụt yếu tố V mắc phải, liệu pháp miễn dịch.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu yếu tố V mắc phải là một tình trạng hiếm gặp và khó điều trị. Mặc dù sự thiếu hụt yếu tố V bẩm sinh và mắc phải đều đã được biết đến rộng rãi, nhưng sự thiếu hụt yếu tố V cũng biểu hiện như một rối loạn tự miễn dịch. Bệnh nhân mắc chứng thiếu hụt yếu tố V tự miễn dịch có hiệu giá thuốc ức chế yếu tố V thay đổi và cả tự kháng thể kháng yếu tố V. Biểu hiện lâm sàng của thiếu yếu tố V có thể không đồng nhất, từ trạng thái lâm sàng không có triệu chứng với các xét nghiệm đông máu bất thường đến chảy máu đe dọa tính mạng. Nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời có thể gây tử vong.

Chúng tôi mô tả một bệnh nhân bị thiếu yếu tố V mắc

phải sau phẫu thuật sỏi đường mật tái phát có tỷ lệ prothrombin thấp, thời gian prothrombin và thời gian prothrombin từng phần hoạt hóa kéo dài, phát hiện thiếu hụt yếu tố V và chất ức chế yếu tố V dương tính đã được điều trị bằng truyền huyết tương tươi đông lạnh, thuốc Tranexamic acid, truyền máu và tiểu cầu nhưng không đỡ, cần điều trị thuốc ức chế miễn dịch (Methylprednisolone và Cyclophosphamide) để loại bỏ nồng độ chất ức chế.

### 2. CA LÂM SÀNG

Người bệnh là nam giới, 65 tuổi, nhóm máu O, Rh (+), cao 165 cm, nặng 60 kg, tiền sử mổ sỏi đường mật năm

\*Tác giả liên hệ

Email: ngananes@gmail.com

Điện thoại: (+84) 913004524

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD9.1536>

2013. Ngày 9/5/2024, người bệnh được chẩn đoán sỏi đường mật tái phát, có chỉ định mổ lấy sỏi đường mật, dẫn lưu Kehr. Xét nghiệm đông máu có thời gian prothrombin 14,6 giây, prothrombin 66%, thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa 31,4 giây, rAPTT 0,97.

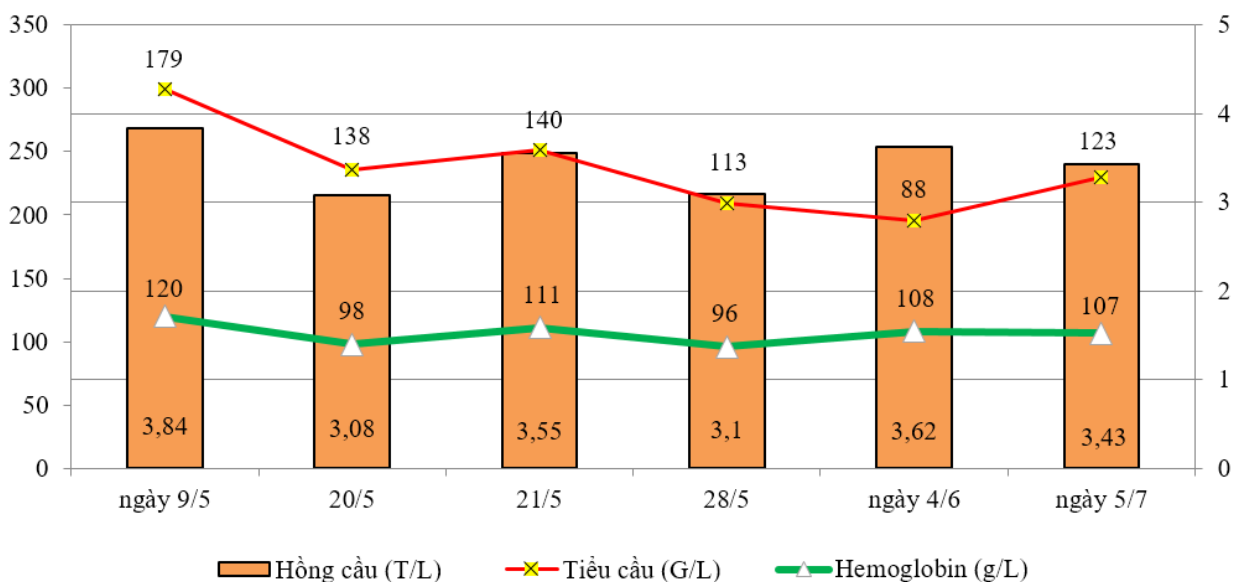
Người bệnh vào Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức ngày 15/5/2024 và được phẫu thuật mở ống mật chủ lấy sỏi, dẫn lưu Kehr, nội soi tán sỏi đường mật. Trước mổ bệnh nhân không làm lại xét nghiệm đông máu. Trong mổ người bệnh có biểu hiện chảy máu khó cầm, được sử dụng keo cầm máu Woundclot, dùng Tranexamic acid tiêm tĩnh mạch. Sau mổ, bệnh nhân tỉnh táo, tự thở tốt, đã được rút ống nội khí quản, huyết động ổn định, dẫn lưu Kehr ra ít dịch mật vàng, dẫn lưu vết mổ không ra máu. Kết quả nuôi cấy dịch mật dương tính với *Enterococcus faecium* và *Achrombacter species*, còn nhạy nhiều kháng sinh. Người bệnh được chuyển bệnh phòng điều trị với kháng sinh Sulperazone 4g/ngày, truyền dịch, nuôi dưỡng tĩnh mạch.

Sau mổ ngày thứ 5, người bệnh xuất hiện mệt mỏi, da xanh, niêm mạc nhợt, xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và đông máu có biểu hiện thiếu máu (số lượng hồng cầu 2,8 T/L), tỷ lệ prothrombin thấp (21%), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa kéo dài (65,7 giây), với kháng đông ngoại sinh dương tính, kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian, nhiệt độ dương tính, kháng đông lupus test âm tính, định lượng các yếu tố đông máu đều giảm, ngưng tập tiểu cầu với các chất kết tập tiểu cầu giảm (bảng 2). Chúng tôi nghi ngờ người bệnh có tình trạng xuất hiện kháng thể kháng yếu tố đông máu và tổ chức hội chẩn chuyên khoa huyết học để có chẩn đoán sâu hơn. Ngày 22/5, sau khi pha loãng huyết tương và định lượng lại các yếu tố đông máu,

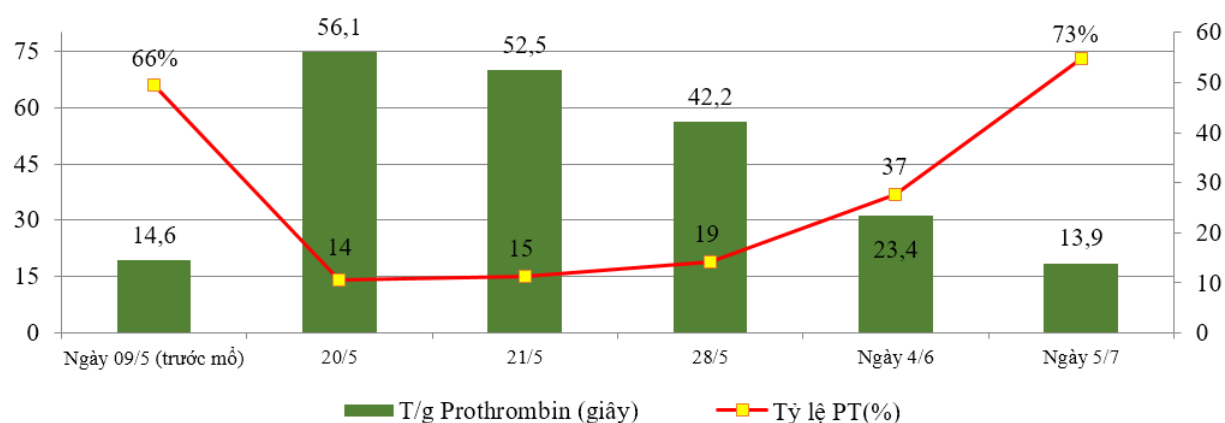
chúng tôi thấy yếu tố V giảm nhiều (0,4%) và nghi ngờ có kháng thể kháng yếu tố V lưu hành. Xét nghiệm kháng thể kháng yếu tố V dương tính với nồng độ 45,7 đơn vị Bethesda.

Song song với làm chẩn đoán, người bệnh được điều trị cầm máu bằng huyết tương tươi đông lạnh liều 20 ml/kg/ngày và Tranexamic acid tiêm tĩnh mạch liều 1g mỗi 8 giờ. Tuy nhiên, tình trạng bệnh nhân không cải thiện, dẫn lưu bàng quang ra nước tiểu đỏ lẫn máu cục, xét nghiệm thời gian prothrombin/thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa vẫn kéo dài, người bệnh xuất hiện thêm suy hô hấp, viêm phổi, tràn dịch màng phổi 2 bên, cấy dịch phế quản dương tính với *Acinetobacter baumannii*. Người bệnh đã được điều trị tại khoa hồi sức tích cực, thở máy, kháng sinh điều chỉnh theo kháng sinh đồ. Do có tình trạng giảm ngưng tập tiểu cầu, người bệnh được truyền thêm khối tiểu cầu để thực hiện thủ thuật dẫn lưu màng phổi. Sau thủ thuật, người bệnh không chảy máu tăng thêm. Khi xác định được có tình trạng kháng thể kháng yếu tố V lưu hành, người bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch: Methylprednisolon tiêm tĩnh mạch (liều 1 mg/kg/ngày) và Cyclophosphamide (100 mg/ngày). Sau điều trị ức chế miễn dịch, tình trạng chảy máu giảm, thời gian prothrombin ngắn dần lại và nồng độ yếu tố V tăng dần.

Sau 3 tuần điều trị, người bệnh tỉnh táo, tự thở tốt, đã cai được máy thở, rút dẫn lưu màng phổi, hết viêm phổi, huyết động ổn định, định lượng yếu tố V tăng, kháng thể kháng yếu tố V giảm, và được chuyển sang Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương điều trị tiếp với các thuốc ức chế miễn dịch. Sau 1 tuần, yếu tố V hồi phục về bình thường và người bệnh được ngừng Cyclophosphamide, giảm dần liều Corticoid. Hiện tại người bệnh còn duy trì Methylprednisolone đường uống với liều 16 mg/ngày.



Biểu đồ 1. Các chỉ số xét nghiệm công thức máu



**Biểu đồ 2. Các chỉ số xét nghiệm đông máu**

**Bảng 1. Các chỉ số xét nghiệm đông máu**

Tên xét nghiệm	Ngày 9/5 (trước mổ)	Ngày 20/5	Ngày 21/5	Ngày 22/5	Ngày 28/5	Ngày 4/6	Ngày 5/7
aPTT (giây)	31,4	> 120	> 120	71,5			29,5
Yếu tố V (%)		0,1		0,4	2,3	14,7	113,5
Yếu tố II (%)		10,2		66,4			
Yếu tố VII (%)		23,1		37,2			
Yếu tố VIII-c (%)			38,2	218,4			
Yếu tố IX (%)		23,9		72			
Yếu tố X (%)		37,4		58,4			

**Bảng 2. Các chất ức chế, kháng đông, ngưng tập tiểu cầu**

Tên xét nghiệm	Ngày 20/5	Ngày 21/5	Ngày 22/5	Ngày 28/5	Ngày 5/7
Chất ức chế phụ thuộc thời gian và nhiệt độ	Dương tính				Âm tính
Chất ức chế không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ	Dương tính				Âm tính
Kháng đông ngoại sinh	Dương tính				Âm tính
Yếu tố ức chế yếu tố V (BU)				45,7	
Yếu tố V sau pha loãng tỷ lệ 1/100 (BU)				72,8	
Ngưng tập tiểu cầu với ADP (%)	0				
Ngưng tập tiểu cầu với collagen (%)		16			
Ngưng tập tiểu cầu với acid arachidonic (%)		2			
Ngưng tập tiểu cầu với ristocetin (%)		70			
Ngưng tập tiểu cầu với thrombin (%)		48			

### 3. BÀN LUẬN

Yếu tố V đóng một vai trò thiết yếu trong thuyết đông - cầm máu tế bào, nó là 1 đồng yếu tố cần thiết của phức hợp prothrombinase để kích hoạt prothrombin thành thrombin [4], [5]. Thiếu yếu tố V bẩm sinh rất hiếm, tỷ lệ gặp khoảng 1/1.000.000 người. Thiếu yếu tố V mắc phải hiếm gặp hơn, chiếm tỷ lệ nhỏ trong số người bị thiếu yếu tố V, có thể khởi phát liên quan đến các cuộc mổ lớn, kháng sinh (nhóm  $\beta$ -lactam...), truyền máu, nhiễm trùng, rối loạn tự miễn dịch, bệnh ác tính và tiếp xúc với thrombin bò. Thrombin bò thường xuất hiện trong các vật liệu cầm máu cho các phẫu thuật mạch máu, chỉnh hình, thần kinh... Yếu tố V bò hoạt động như 1 kích thích miễn dịch mạnh, sinh chất ức chế yếu tố V bò. Sau đó, chính chất ức chế yếu tố V bò có thể phản ứng chéo với yếu tố V của con người. Hầu hết người bệnh có chất ức chế yếu tố V bò chỉ có bất thường xét nghiệm đông máu mà không có biến chứng chảy máu, các kháng thể thường thoáng qua. Tuy nhiên, biểu hiện lâm sàng của người bệnh thiếu yếu tố V mắc phải không đồng nhất, có thể gây xuất huyết nặng và tử vong, đôi khi hiếm gặp là biểu hiện ở dạng huyết khối [2].

Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, nguyên nhân gây giảm yếu tố V được phát hiện sau phẫu thuật, xét nghiệm máu xuất hiện kháng thể kháng yếu tố V chưa rõ ràng, có thể nguyên nhân do bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng đường mật (cây dịch mật trong mô dương tính với *Enterococcus faecium* và *Achrombacter species*), trải qua cuộc phẫu thuật lớn, sử dụng kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam. Vì vậy, bệnh nhân có khả năng đã tiếp xúc với keo thrombin trong quá trình phẫu thuật... Chất ức chế yếu tố đông máu được xác định và chuẩn độ bằng phương pháp Bethesda truyền thống. Không giống như các chất ức chế yếu tố VIII thường gặp, cần ủ 1-2 giờ để bất hoạt hoàn toàn yếu tố VIII invitro, các chất ức chế yếu tố V trung hòa hoạt động của yếu tố V gần như ngay lập tức nên thời gian prothrombin trở về bình thường, ngoại trừ các trường hợp kháng thể sinh ra do thrombin bò thì xét nghiệm này có thể kéo dài do sự hiện diện đồng thời của kháng thể chống lại thrombin bò.

Điều trị thiếu yếu tố V mắc phải thường điều trị đa mô thức [2], bao gồm điều trị chất ức chế yếu tố V mắc phải dựa trên 2 bước là kiểm soát chảy máu và loại bỏ tự kháng thể. Người bệnh thiếu yếu tố V mắc phải không có triệu chứng thường không cần điều trị. Một số trường hợp sử dụng liệu pháp điều trị khi bệnh nhân có rối loạn bất thường đông máu gây chảy máu với tỷ lệ thành công khác nhau: truyền huyết tương tươi đông lạnh, truyền tiểu cầu (cơ chế được đề xuất là yếu tố V có mặt trong các hạt  $\alpha$ -tiểu cầu, được kích hoạt và khử hạt tại vị trí chảy máu, do đó góp phần cầm máu), phức hợp prothrombin cô đặc, liệu pháp thay thế như lọc huyết tương, lọc hấp phụ để làm giảm nhanh chóng lượng kháng thể, liệu pháp bắc cầu như sử dụng yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp dạng như có hiệu quả ở những trường hợp bị xuất huyết nặng, liệu pháp truyền tĩnh mạch globulin miễn dịch, corticosteroids hay thuốc ức chế miễn dịch... Phác đồ sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch với corticosteroids đơn thuần hoặc kết hợp Cyclophosphamide hoặc các chất ức chế miễn dịch

khác (kháng thể đơn dòng kháng CD20 (Rituximab)...) đã được áp dụng thành công, ngăn chặn sản xuất tự kháng thể chống yếu tố V. Thời gian để bệnh thuyên giảm trung bình là 6 tuần [2]. Bệnh nhân của chúng tôi có vẻ không đáp ứng với điều trị ban đầu bằng truyền huyết tương tươi đông lạnh, truyền máu và truyền tiểu cầu, transamine cầm máu. Tuy nhiên, sau khi xác định hiệu giá ức chế yếu tố V, chúng tôi quyết định sử dụng liệu pháp miễn dịch Methylprednisolone tiêm tĩnh mạch (1 mg/kg/ngày) và Cyclophosphamide (100 mg/ngày), kết hợp với điều trị tích cực tình trạng nhiễm trùng, đối kháng sinh điều trị theo kháng sinh đồ, các triệu chứng lâm sàng và các rối loạn đông máu của bệnh nhân được cải thiện rõ rệt, xét nghiệm prothrombin và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa bình thường hóa, yếu tố đông máu V tăng về ngưỡng bình thường cũng như không quan sát thấy chất ức chế yếu tố V đông máu sau hơn 10 ngày điều trị ức chế miễn dịch.

### 4. KẾT LUẬN

Sinh lý bệnh học chính xác của sự hình thành chất ức chế yếu tố V vẫn chưa được làm sáng tỏ, tình trạng hiếm gặp và sự không đồng nhất của biểu hiện lâm sàng làm cho chẩn đoán và điều trị kịp thời trở nên khó khăn. Các bác sỹ nên nghi ngờ cao và nghĩ đến giảm yếu tố đông máu mắc phải, sự xuất hiện chất ức chế yếu tố đông máu ở những bệnh nhân phát triển rối loạn đông máu sau phẫu thuật để nhận biết, chẩn đoán kịp thời và can thiệp thích hợp. Trong bài viết này, chúng tôi cũng đã cố gắng làm sáng tỏ các phương thức điều trị khác nhau đã thành công cho đến nay trong điều trị tình trạng hiếm gặp và khó khăn này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Knöbl P, Lechner K, Acquired factor V inhibitors, Baillieres Clin Haematol, 1998, 11: 305-318, 10.1016/S0950-3536(98)80050-4.
- [2] Franchini M, Lippi G, Acquired factor V inhibitors: a systematic review, J Thromb Thrombolysis, 2011, 31: 449-457, 10.1007/s11239-010-0529-6.
- [3] Wu AH, Manje Gowda A, Peng S et al, Successful Management of Life-threatening Pelvic Hemorrhage From Acquired Factor V Deficiency With immunosuppressive Therapy, Cureus, 2020, August 23, 12(8): e9972, doi:10.7759/cureus.9972.
- [4] Huang JN, Koerper MA, Factor V deficiency: a concise review, Haemophilia, 2008 Nov, 14: 1164-1169. 10.1111/j.1365-2516.2008.01785.
- [5] Donohoe K, Levine R, Acquired factor V inhibitor after exposure to topical human thrombin related to an otorhinolaryngological procedure, J Thromb Haemost, 2015, 13: 1787-9. 10.1111/jth.13114.