

**Fibrin Monomer một marker đông máu mới
trong chẩn đoán sớm
Đông máu nội mạch lan tỏa**

PGS.TS. Huỳnh Nghĩa
Bộ môn Huyết học, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Nội dung trình bày

- Tổng quan về DIC
- Fibrin Monomer một marker sinh học đông máu
- Các kết quả khảo cứu và ứng dụng lâm sàng
- Kết luận

Tổng quan về DIC

- Đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) là một rối loạn đông cầm máu đặc trưng bởi hoạt hóa quá mức hệ đông máu và tiêu sợi huyết thứ phát. Dẫn đến tạo thrombin quá mức, hình thành cục fibrin trong vi mạch, tiêu thụ các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên tạo nên bệnh cảnh xuất huyết và huyết khối.
- Đông máu nội mạch lan tỏa luôn là bệnh cảnh thứ phát do các nguyên nhân nền gây ra như viêm nhiễm, ung thư máu, ung thư tạng đặc, bệnh gan nặng, chấn thương, biến chứng sản khoa, tán huyết cấp, nọc độc rắn.

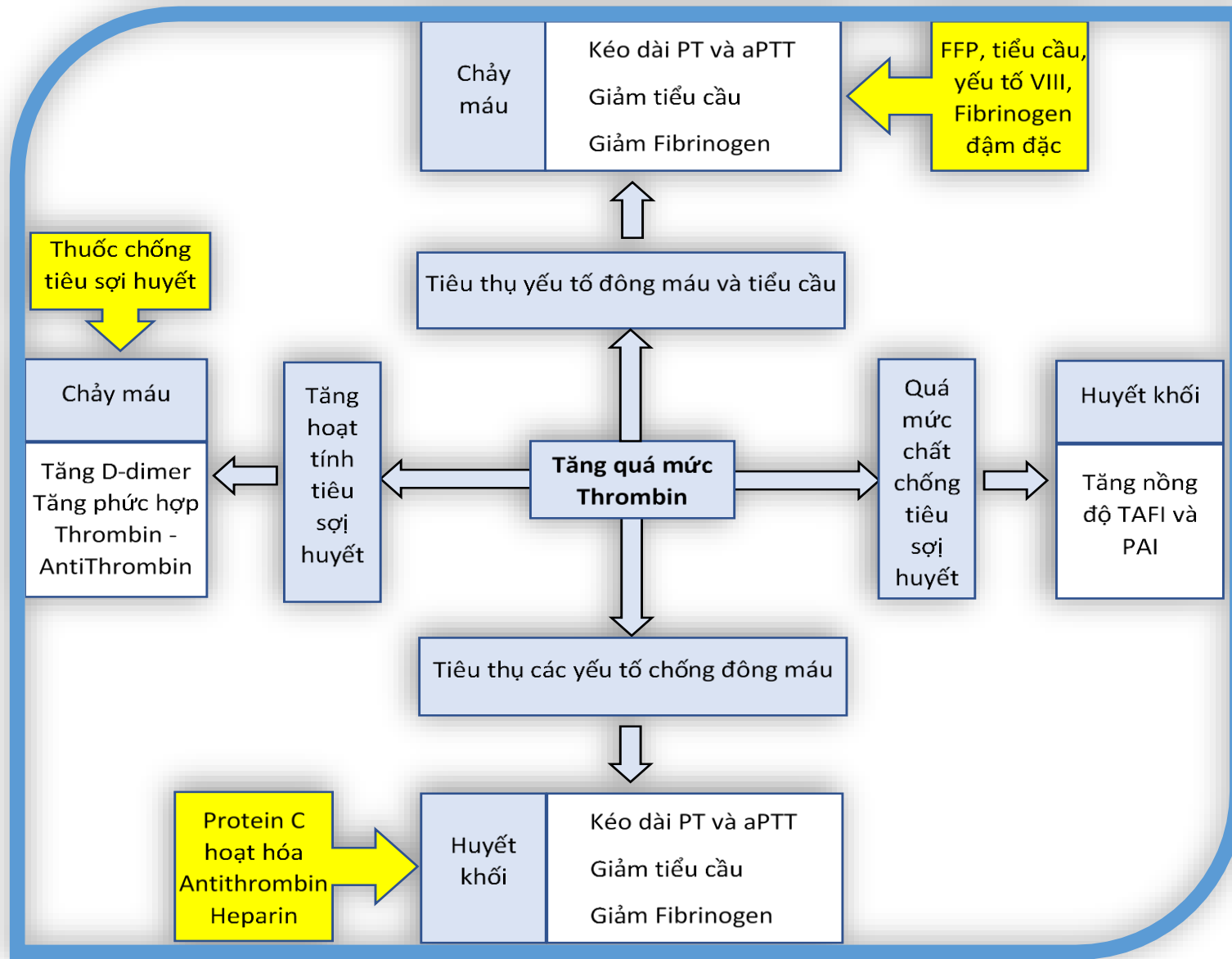
Table 1. The SSC/ISTH definition and concept of disseminated intravascular coagulation (DIC)¹

Definition : DIC is an acquired syndrome characterized by the intravascular activation of coagulation with loss of localization arising from different causes. It can originate from and cause damage to the microvasculature, which if sufficiently severe, can produce organ dysfunction.

Concept : DIC is a disease characterized by the generation of fibrin related products (SF, FDP, D-dimer, etc) and acquired (inflammatory) or non-inflammatory disorder of the microvasculature that occur in response to the formation of the fibrin-related products.

DIC is divided into two disease stages, overt-DIC (decompensated DIC) and non-overt DIC (compensated DIC)

“**Death Is Coming**”



Sơ đồ 1. Sự thay đổi trong DIC so với đông máu bình thường. Sự tăng quá mức của Thrombin dẫn đến chảy máu hoặc tắc mạch và hướng can thiệp điều trị.

**DIC không phải là bệnh gây nên bởi nó, luôn là một bệnh được chẩn đoán sau bệnh khác
DIC là một dấu hiệu có thể dẫn đến nguy cơ tử vong**



Tỉ lệ tử vong của bệnh nhân: từ 40 tới 80 %, nhiễm trùng – nấm : 35%

Sự khác biệt giữa nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng huyết nặng, sốc nhiễm trùng và DIC là gì?

TABLE 1 Definitions of the ACCP/SCCM Consensus Conference

Infection	Microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissue by those organisms
Bacteremia	The presence of viable bacteria in the blood
Systemic Inflammatory Response (SIRS)	The systemic inflammatory response to a variety of several clinical insults. The response is manifested by two or more of the following conditions: <ol style="list-style-type: none">1. temperature $>38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) or $< 36^{\circ}\text{C}$ (96.8°F)2. heart rate >90 beats per minute;3. respiratory rate >20 breaths per minute or $\text{PaCO}_2 < 32$ Torr (4.3 kPa);4. WBC $>12,000$ cells/mm^3, $< 4000/\text{mm}^3$, or $>10\%$ immature (band) forms.
Sepsis	The systemic response to infection, manifested by two or more of the SIRS criteria listed above.
Severe Sepsis	Sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension; hypoperfusion and hypotension abnormalities may include, but are not limited to, lactic acidosis, oliguria, or acute alteration in mental status
Hypotension	A systolic blood pressure of < 90 mmHg or a reduction > 40 mmHg from baseline in the absence of other causes of hypotension
Multiple Organ Failure Syndrome	Presence of altered organ function in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention

Adapted with permission from *Chest*. 1992;101:1644-1655.

Các dữ liệu nhiễm trùng và chi phí điều trị

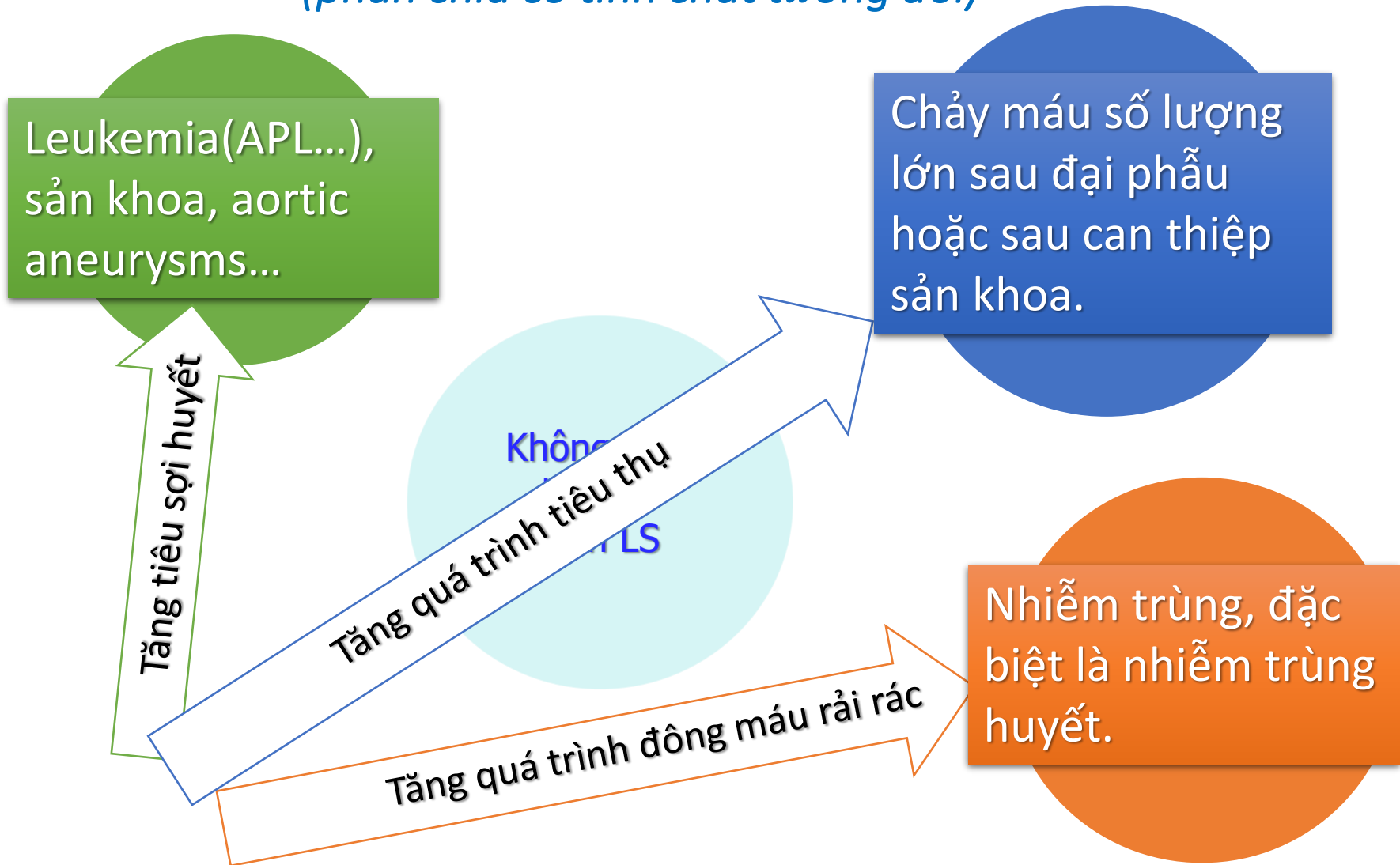
- **Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng:**
 - 750,000 Bệnh tại Mỹ và Châu Âu (2005)
 - +1.5% tăng sau mỗi năm
 - Tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn huyết: 25-80%
- **Nguồn lực và ngân sách chiếm tỉ lệ cao trong các ca điều trị bệnh nhiễm trùng huyết:**
 - Trung bình là \$ 22.00, thời gian nhập viện (LOS) trung bình 19.6 ngày.
 - LOS không thay đổi theo số lượng của sự suy giảm chức năng các cơ quan, nhưng chi phí điều trị trung bình từ \$19.500 khi suy giảm 1 cơ quan và tăng lên \$32.800 khi 4 hoặc hơn 4 cơ quan suy giảm
 - Chi phí phân bổ ở các nhóm tuổi: \$8.7 tỉ, chiếm 52.3% ở nhóm bệnh người già từ 65 tuổi trở lên.

Biểu hiện lâm sàng của DIC



Một số thể DIC

(phân chia có tính chất tương đối)



Chẩn đoán DIC

- ❖ “nên dựa trên nhận định lâm sàng phù hợp với sự hỗ trợ của các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng liên quan” (*)
- ❖ Các thử nghiệm lâm sàng:
 - Không có xét nghiệm độc lập nào đủ chính xác để loại trừ hội chứng DIC
 - Cần phải thực hiện một nhóm các xét nghiệm phù hợp để hỗ trợ chẩn đoán
- ***Bảng điểm đánh giá DIC toàn phát được khuyến cáo bởi ISTH***

(*) M. Levi; C.H. Toh; J. Thachil; H.G. Watson: Guidelines for the diagnosis and management of Disseminated Intravascular Coagulation. BJJH 145, 24-33, Feb 2009

Xét nghiệm trong chẩn đoán DIC

Các chất ức chế đông máu tự nhiên

Antithrombin (AT), Protein C (PC):
Giảm ở 90% bệnh nhân DIC

Fibrinogen

Yếu tố đông máu

Chỉ số đông máu cơ bản

PT và APTT kéo dài ở trên 95% bệnh nhân DIC:

Đếm tiểu cầu

Tỷ lệ mắc ở bệnh nhân DIC
<100G / L:
50 - 60% (bệnh nặng)
> 80% (bệnh nhân phẫu thuật và chấn thương)

Dấu hiệu của quá trình ly giải Fbrinogen

FRMs
Fibrin Related Markers
(FM, FDP, D-Dimer)

Không có xét nghiệm độc lập chẩn đoán hay loại trừ DIC
Điểm đánh giá DIC bao gồm nhiều tham số đánh giá và theo dõi

Ba hệ thống điểm chẩn đoán khác nhau cho DIC

- Bộ Y tế và Phúc lợi Nhật Bản (**JMHW**), Hiệp hội huyết khối và đông cầm máu quốc tế (**ISTH**) và Hiệp hội y học cấp tính Nhật Bản (**JAAM**).

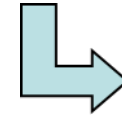
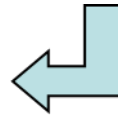
	Overt-DIC criteria by the ISTH	DIC criteria by the JMHLW (without leukemia)	JAAM DIC diagnostic criteria
Underlying disease	0 points (essential)	1 point	0 points (essential)
Clinical symptoms	0 points	bleeding 1 point organ failure 1 point	SIRS score ≥ 3 ; 1 point
Platelet counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	> 50 but < 100 ; 1 point, < 50 ; 2 points	> 80 but < 120 ; 1 point, > 50 but < 80 ; 2 points < 50 ; 3 points	> 80 but < 120 or $> 30\%$ reduction; 1 point < 80 or $> 50\%$ reduction; 3 points
Fibrin-related marker	FDP, D-dimer, SF moderate increase; 2 points, strong increase; 3 points	FDP ($\mu\text{g/mL}$) > 10 but < 20 ; 1 point, > 20 but < 40 ; 2 points, > 40 ; 3 points	FDP ($\mu\text{g/mL}$) > 10 but < 25 ; 1 point, > 25 ; 3 points
Fibrinogen (g/L)	< 1 ; 1 point	> 1 but < 1.5 ; 1 point, < 1 ; 2 points	None
PT	Prolonged PT (sec) > 3 but < 6 ; 1 point > 6 ; 2 points	PT ratio > 1.25 but < 1.67 ; 1 point, > 1.67 ; 2 points	PT ratio > 1.2 ; 1 point
Diagnosis of DIC	≥ 5 points	≥ 7 points	≥ 4 points

JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; JMHLW, Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; FDP, fibrin/fibrinogen degradation products; SF, soluble fibrin; PT, prothrombin

Thuật toán chẩn đoán ISTH cho DIC toàn phát và không toàn phát

Đánh giá nguy cơ sự hiện diện của bệnh lý nền liên quan đến DIC

Có : Tính điểm



Không : Ngưng

Điểm cho XN kiểm tra đông máu toàn bộ cho DIC không toàn phát -- DIC toàn phát

Tính điểm

DIC không toàn phát

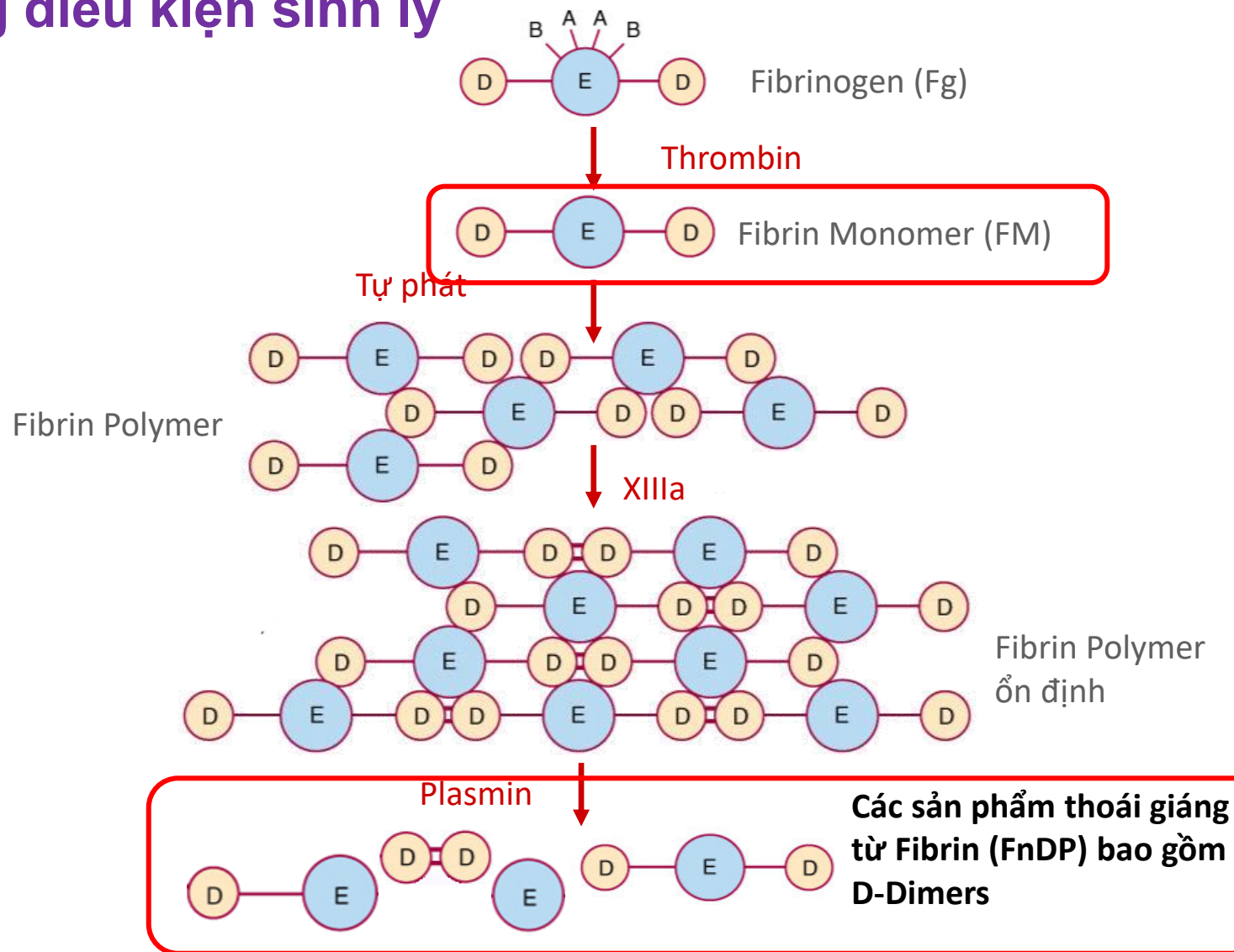
- đánh giá xu hướng theo thời gian
- ≥ 5 : tương thích với DIC không toàn phát (kiểm tra lặp lại hàng ngày)

DIC toàn phát

- ≥ 5 : tương thích với DIC toàn phát (kiểm tra lặp lại hàng ngày)
- < 5 : không gợi ý về DIC công khai (thử nghiệm lặp lại 1-2 ngày tới)

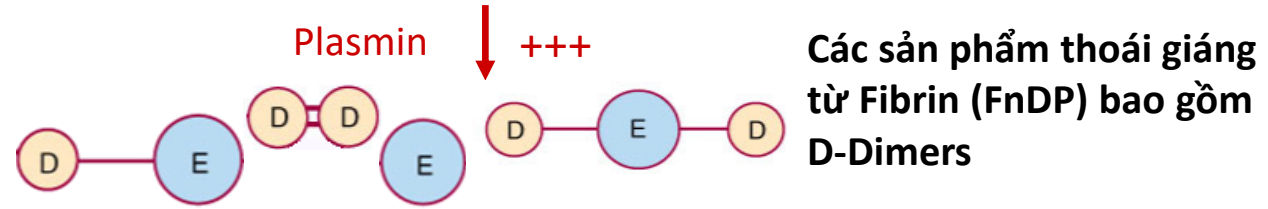
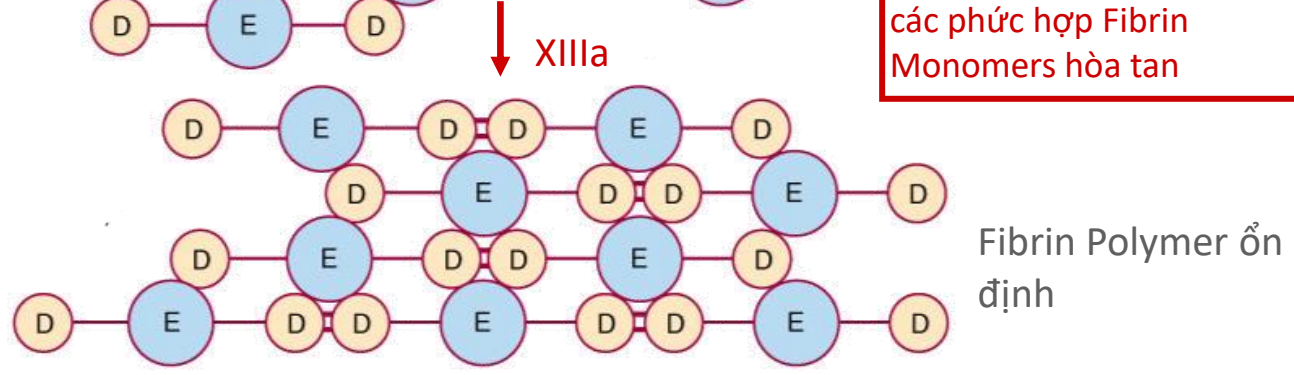
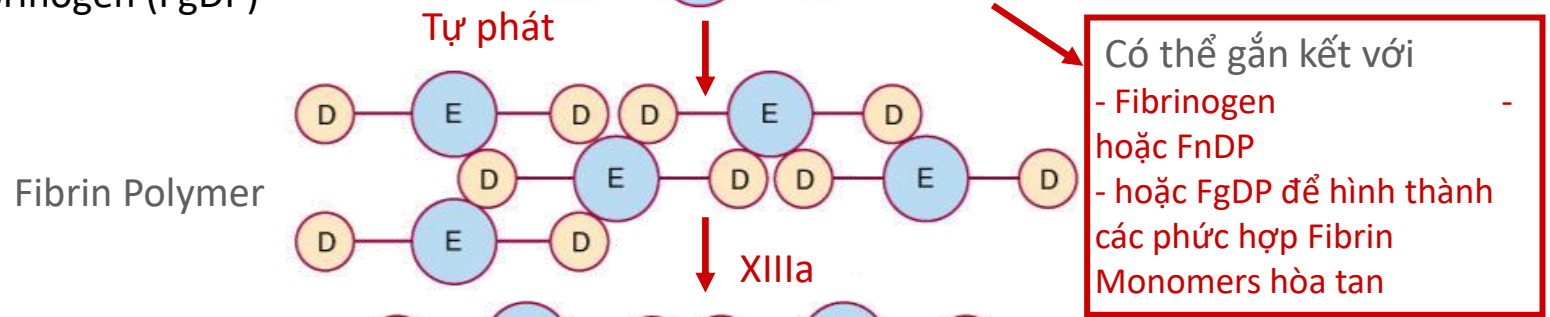
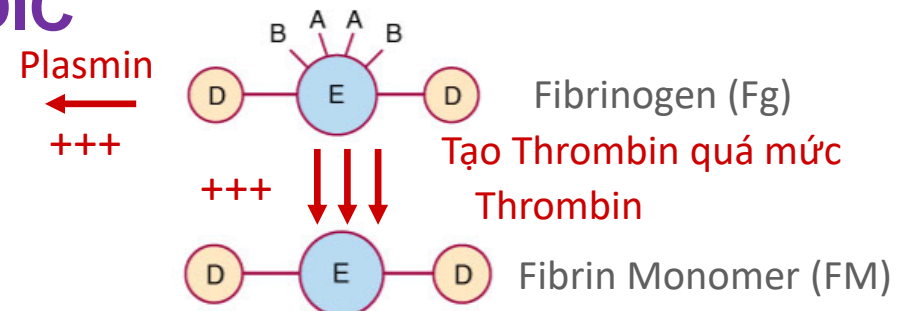
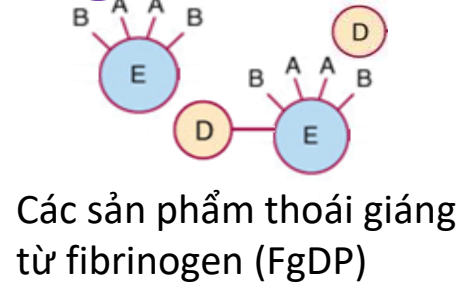
Fibrin Monomer là sản phẩm thoái giáng từ Fibrinogen

Trong điều kiện sinh lý



Fibrin Monomer là sản phẩm thoái giáng từ Fibrinogen

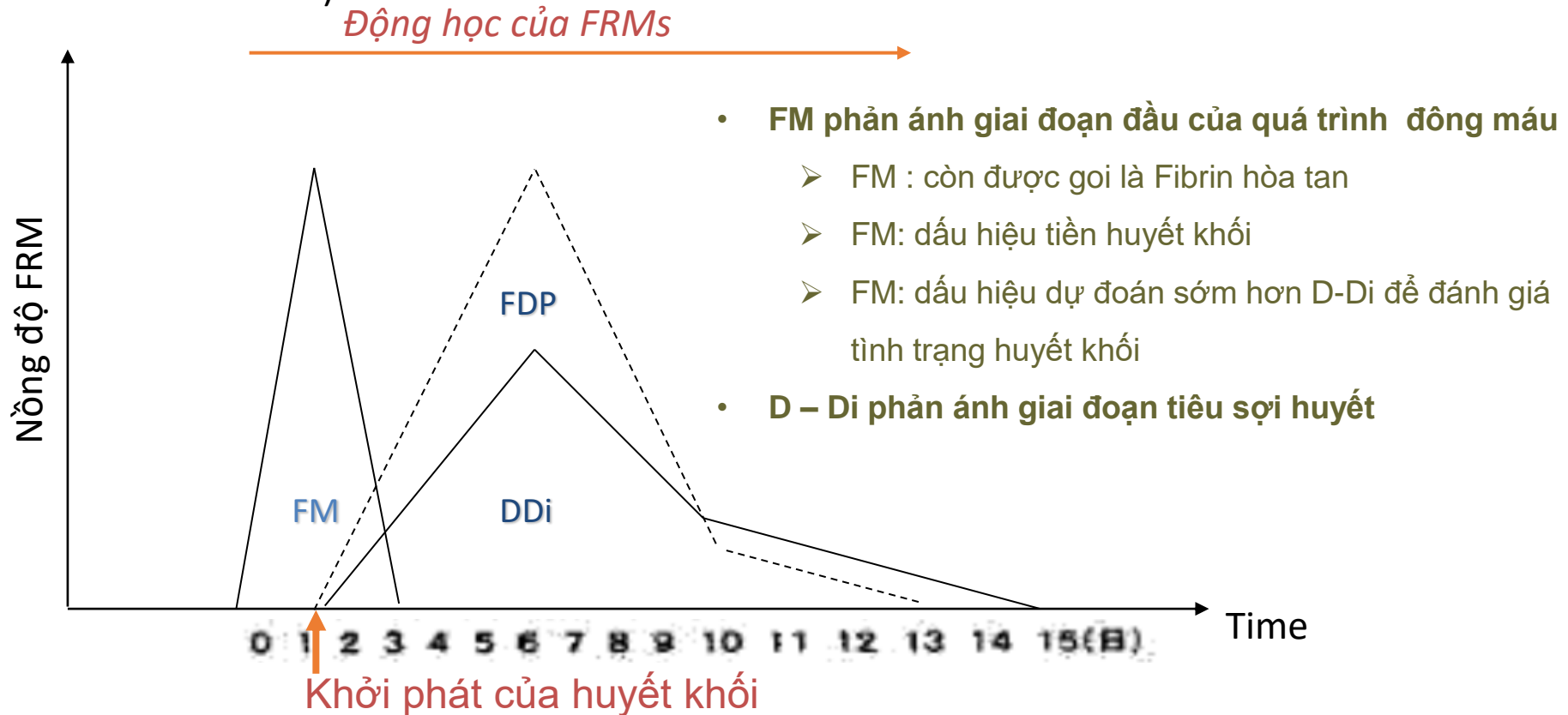
Trong điều kiện DIC



Are Fibrin-Related Markers Useful for the Diagnosis of Thrombosis?

Hideo Wada, M.D., Ph.D.,¹ and Nobuo Sakuragawa, M.D., Ph.D.^{2,3}

FRMs (Fibrin-related marker)

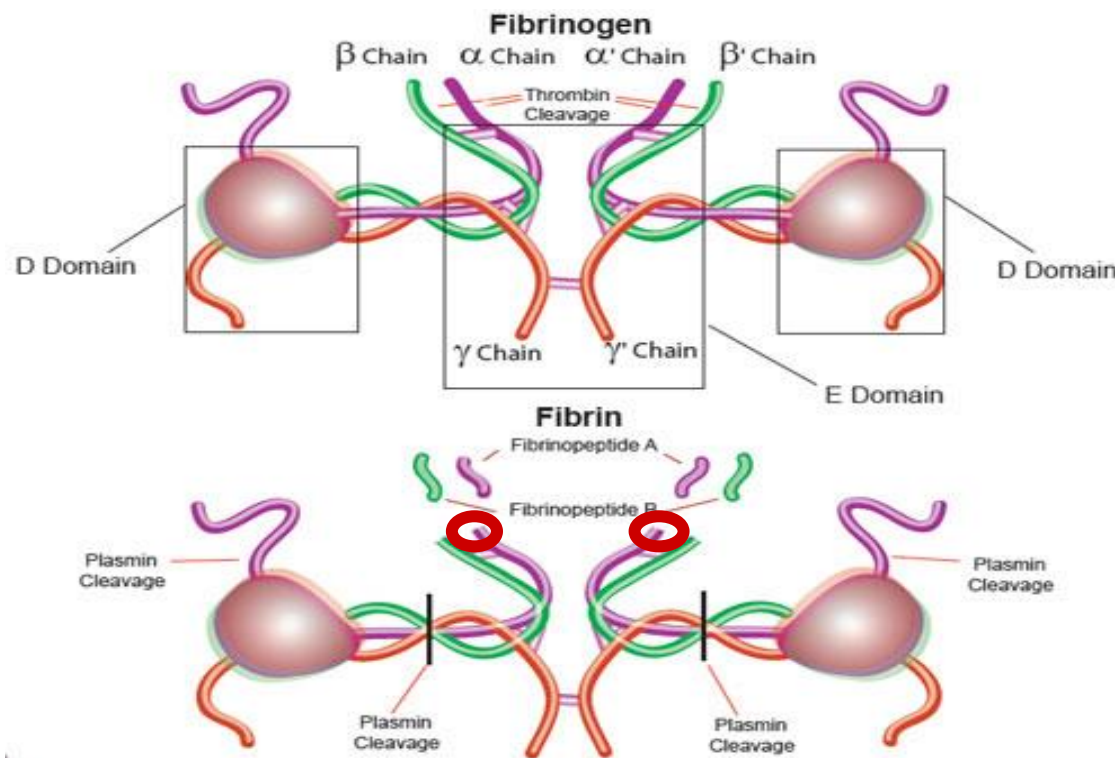


Tất cả các FRMs không xuất hiện cùng thời điểm
D-Dimer và FDP phản ánh sự phân hủy thứ cấp sau khi hình thành cục máu đông
FM phản ánh giai đoạn đầu của pha đông máu (có thể là một dấu hiệu chẩn đoán sớm)

STA[®]-Liatest[®] FM (Cat. Nr 00543)

F405: kháng thể đơn dòng đặc hiệu

- Epitope: chuỗi α – nhóm Amino đầu tận của desA-fibrin (Lộ ra sau khi tách đoạn fibrinopeptide A từ fibrinogen bởi thrombin)



Là xét nghiệm duy nhất hiện nay có khả năng định hướng chẩn đoán DIC

Authors	Type of study	Outcome
FM and disseminated intravascular coagulation (DIC)		
Dempfle et al[10]	Prospective	FM improves the prognostic performance of the overt DIC score (N = 359)
Wada et al[7]	Retrospective	FM could be used to help distinguish patients with non-DIC, pre-DIC and DIC (N = 149)
Singh et al[8]	Prospective	FM are superior to DD in detecting DIC severity (N = 70)
Selim et al[9]	Prospective	FM could help identify septic neonates at risk of developing DIC (N = 23)
Park et al[6]	Retrospective	FM is comparable to DD at predicting DIC (N = 139)
Okamoto et al[12]	Prospective	No appropriate cut-off value for FM exists to distinguish patients with 'pre-DIC' from those 'without DIC' (N = 613)

Sử dụng kháng nguyên Fibrin hòa tan thay vì D-Dimer khi Dấu ấn liên quan đến Fibrin có thể tăng cường khả năng tiên lượng của thang điểm chẩn đoán DIC quá phát theo ISTH

NGHIÊN CỨU

331 bệnh nhân ICU – 58 bệnh nhân DIC

Các bệnh lý khác nhau (xuất huyết não, chấn thương nặng, biến chứng hô hấp hay sản khoa)

Theo dõi tỉ lệ tử vong trong vòng 28 ngày ở BN DIC từ ngày 1

Bảng điểm ISTH DIC được tính toán với kết quả XN D-Dimers hoặc FM

Giá trị < 25% (tứ phân vị dưới): 0 điểm / Giá trị > 75% (tứ phân vị trên): 3 điểm /

Giá trị >25% và <75%: 2 điểm

KẾT LUẬN

Việc thay thế DDi bằng FM trong thuật toán tính bảng điểm DIC dẫn đến xác định nhóm bệnh nhân có tỷ lệ tử vong 50%, cho thấy FM cải thiện việc xác định bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao

Xét nghiệm FM trong thuật toán tính bảng điểm DIC giúp cải thiện khả năng dự báo của điểm số overt DIC lúc nhập ICU

Thang điểm toàn phát DIC theo ISTH ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn huyết: xét nghiệm FM miễn dịch tự động so với xét nghiệm D-Di

NGHIÊN CỨU

350 bệnh nhân >18 tuổi nhập ICU bị sốc nhiễm khuẩn huyết cấp. Theo dõi tiên lượng sống của bệnh nhân trong 90 ngày.

Nghiên cứu tiến cứu để đánh giá sớm hơn FM, D-Di và bảng điểm toàn phát DIC theo ISTH tương ứng, giá trị tiên lượng

KẾT LUẬN

Điểm DIC FM hoặc DDi > bằng 4
Có sự tương quan giữa điểm DIC và tỉ lệ tử vong

Các BN có điểm DIC sử dụng FM cao hơn điểm DIC sử dụng Ddi thì có tỷ lệ tử vong cao hơn
Chứng tỏ FM là dấu ấn tiên lượng tốt hơn

Điểm DIC FM > Điểm DIC DDi => gợi ý kết quả không khả quan
Điểm DIC FM < Điểm DIC DDi => gợi ý khả năng hồi phục của BN

Đánh giá kết quả chẩn đoán FM trong DIC

Kim SH et al. Korean J Lab Med 2011;31:143-147

NGHIÊN CỨU

139 bệnh nhân có bệnh liên quan DIC – bệnh nhân được phân loại theo bảng điểm ISTH DIC: 16 DIC toàn phát – 80 DIC tiềm ẩn và 43 không DIC

Đánh giá hiệu quả chẩn đoán DIC dùng FM so với DD

KẾT LUẬN

FM có độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, và NPV cao hơn DD để phân biệt giữa DIC toàn phát và không DIC

Hiệu quả chẩn đoán điểm DIC dùng FM so với Ddi.

FM có thể nhạy hơn, đặc hiệu hơn so với DD trong chẩn đoán DIC toàn phát

Ứng dụng lâm sàng của dấu ấn sinh học liên quan đến Fibrin trong nhiễm trùng huyết

Julien M.H. Toh et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2013 Dec;24(8):839-43

NGHIÊN CỨU

105 mẫu huyết tương của bệnh nhân nhập ICU: 37 ca nhiễm trùng huyết, 35 ca SIRS và 15 ca khỏe mạnh

Tìm hiểu 3 dấu ấn FRMs có phản ánh mức độ kích hoạt đông máu trong cơ thể hay không và đánh giá lợi ích lâm sàng của chúng trong việc xác định cũng như theo dõi bệnh nhân nhiễm trùng huyết

KẾT LUẬN

D-DI và FDP có sự khác biệt giữa nhóm SIRS và nhóm nhiễm trùng huyết
FM ở nhóm nhiễm trùng huyết khác biệt với nhóm chứng

FM là dấu ấn duy nhất có mối tương quan rõ với PT, FIB, và PLT

FM có thể là dấu ấn tốt hơn D-Di cần được đưa vào trong thuật toán tính thang điểm DIC

Đánh giá hiệu quả chẩn đoán của FM so sánh với D-Di ở bệnh nhân DIC toàn phát và không toàn phát

Saxena R et al. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2017, Vol. 23(5) 460-465

NGHIÊN CỨU

70 bệnh nhân nghi ngờ DIC – được phân loại thành 3 nhóm theo bảng điểm ISTH: 32 DIC toàn phát – 24 DIC tiềm ẩn và 14 không DIC

Đánh giá và so sánh hiệu quả chẩn đoán của fibrin monomer (FM) và D-dimer (DD) để chẩn đoán trước DIC trong giai đoạn sớm

KẾT LUẬN

FM là chỉ điểm tốt hơn DD trong phân biệt bệnh nhân DIC toàn phát / DIC tiềm ẩn với BN không DIC, hỗ trợ chẩn đoán sớm và can thiệp điều trị kịp thời

FM là chỉ điểm tốt hơn DD trong phân biệt bệnh nhân DIC toàn phát / DIC tiềm ẩn với BN không DIC, hỗ trợ chẩn đoán sớm và can thiệp điều trị kịp thời

Giá trị lâm sàng của các dấu hiệu tạo fibrin ở bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn huyết: một nghiên cứu phụ trợ SepsisCoag

Jean-Christophe Gris, Hematologie, Centre Hospitalier Universitaire, 30029 Nîmes Cedex 9, France , 2018

NGHIÊN CỨU

2.320 bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng, 8 ICU và 779 bệnh nhân (34%) cuối cùng đã được chọn lọc vào nghiên cứu.

Phân tích nghiên cứu quan sát tiến cứu đa trung tâm SepsisCoag trên bệnh nhân nhập ICU bị sốc nhiễm khuẩn huyết, đánh giá tiềm năng tiên lượng của các dấu ấn nguồn gốc từ fibrin (Fibrin Generation Markers) được thử nghiệm khi đưa vào nghiên cứu, về khả năng sống sót vào ngày 30

KẾT LUẬN

Ba dấu ấn tự động FGM được so sánh: DD, FDP, FM → FM là FGM độc lập cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân không sống sót.

Diện tích dưới đường cong (AUC_{ROC}): 0.617, P < 0.0001.

Chẩn đoán DIC toàn phát bằng cách sử dụng điểm ISTH được tính bằng FM là yếu tố dự đoán tử vong vào ngày 30, FM là FGM có ý nghĩa dự đoán tốt nhất với tiên lượng này.

Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy

Onishi H. et al, Ann Clin Biochem. 2007, 44: 449-454

87 phụ nữ mang thai không có bất kỳ biến chứng nào và 127 phụ nữ khỏe mạnh không mang thai. Bao gồm 1 sản phụ bị DVT sau khi sinh mổ.
Xét nghiệm FM, D-Di, và các thông số khác

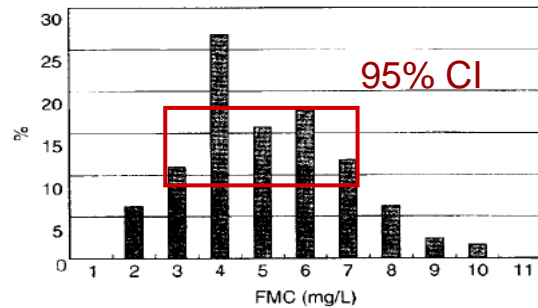


Figure 1 Distribution of fibrin monomer complex (FMC) concentrations in normal non-pregnant women. Each bar represents the percentage of women within the specific range of FMC indicated on the x-axis

		FMC (mg/L)	TAT (μ g/L)	DD (mg/L)
Early pregnancy	Median	3.35	2.3	0.43
	Percentile [†]	2.74-3.95	1.7-3.2	0.28-0.57
	Range	0.91-8.14	0.9-8.8	0.22-1.64
Mid-pregnancy	Median	3.35*	3.7***	0.59**
	Percentile [†]	2.74-3.95	3.1-4.3	0.39-0.72
	Range	1.52-5.16	1.6-8.2	0.28-0.85
Late pregnancy	Median	3.95**	6.5***	0.91***
	Percentile [†]	2.74-5.16	4.3-9.8	0.57-1.52
	Range	1.52-19.5	1.8-13.8	0.33-3.90

*Not significant; ** $P < 0.05$; *** $P < 0.01$ (compared with early pregnancy); [†]Percentile 25th-75th. See Table 2 for abbreviations

Giá trị bình thường ở phụ nữ không mang thai 4.18 mg/L (CI: 2.69-7.09)

Nồng độ FM ở phụ nữ mang thai giống như phụ nữ không mang thai

D-Di tăng dần và tăng rõ trong giai đoạn giữa và cuối thai kỳ bình thường

Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy

Onishi H. et al, Ann Clin Biochem. 2007, 44: 449-454

87 phụ nữ mang thai không có bất kỳ biến chứng nào và 127 phụ nữ khỏe mạnh không mang thai. Bao gồm 1 sản phụ bị DVT sau khi sinh mổ.
Xét nghiệm FM, D-Di, và các thông số khác

FM ở phụ nữ có DVT

- DVT tiến triển 10 ngày sau khi trải qua sinh mổ
- [FM] tăng đáng kể lên đến 32.4 mg/L tại thời điểm chẩn đoán DVT.
 - Giá trị ngưỡng của FM để loại trừ DVT được xác định trước đó là 24.4 mg/L
- [FM] dần trở lại bình thường nhờ DVT được cải thiện

FM có thể là một thông số đáng quan tâm để cải thiện chẩn đoán DVT trong thai kỳ

Kết luận

- DIC là một bệnh cảnh phức tạp và nặng nề, hiện chưa có một xét nghiệm đơn độc nào có thể xác định hoặc loại trừ chẩn đoán, mà cần có một chiến lược chẩn đoán kết hợp các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng để kịp thời điều trị, cải thiện kết cục cho bệnh nhân.
- Có bằng chứng cho thấy FM có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn so với D-dimer và là yếu tố độc lập giúp phân biệt bệnh nhân DIC toàn phát và không toàn phát với bệnh nhân không DIC.
- FM còn giúp dự đoán nguy cơ tử vong tốt hơn.
- Nồng độ FM tương đồng giữa phụ nữ có thai và không có thai là một yếu tố thuận lợi cho việc phân tích kết quả.
- Vì vậy Việc triển khai xét nghiệm Fibrin monomer mang lại nhiều lợi ích trong chẩn đoán sớm DIC và huyết khối trong thai kỳ

Tài liệu tham khảo

- 1) Dempfle C. E., et al. (2004), "Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score", *Thromb Haemost*, 91(4), pp. 812-8.
- 2) Gris J. C., et al. (2011), "ISTH overt disseminated intravascular coagulation score in patients with septic shock: automated immunoturbidimetric soluble fibrin assay vs. D-dimer assay", *J Thromb Haemost*, 9(6), pp. 1252-5.
- 3) Onishi H., et al. (2007), "Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy", *Ann Clin Biochem*, 44(Pt 5), pp. 449-54.
- 4) Singh N., et al. (2017), "Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation", *Clin Appl Thromb Hemost*, 23(5), pp. 460-465.
- 5) TOH C. H., HOOTS W. K., ISTH SSC ON DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION OF THE (2007), "The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview¹", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(3), pp. 604-606.
- 6) Wada H., Sakuragawa N. (2008), "Are fibrin-related markers useful for the diagnosis of thrombosis?", *Semin Thromb Hemost*, 34(1), pp. 33-8.



Thank You