

THE RELATIONSHIP BETWEEN HYPERCOAGULABILITY IN PATIENTS WITH HEREDITARY ACUTE PANCREATITIS DUE TO MUTATIONS IN THE PRSS1 GENE ON THE BACKGROUND OF CUSHING'S SYNDROME

Dang Thuy Ha*, Vu Hai Yen, Luong Thi Minh, Nguyen Thi Thu Trang

** National Children's Hospital*

Received 4 December 2022

Accepted 20 December 2022

Abstract

To report a rare clinical case of a pediatric patient with PRSS1 gene-associated hereditary pancreatitis on the background of Cushing's syndrome with severe hypercoagulability who was successfully treated with nutritional therapy for acute pancreatitis, corticosteroids, antibiotic and anticoagulant Lovenox. Exploring the causal relationship of hypercoagulability between pancreatitis and Cushing's syndrome.

The study analysed a patient female 5-year-old with a history of drug-induced Cushing's syndrome from 2 years of age. At this time, the child developed an acute illness with symptoms of persistent abdominal pain and vomiting. Combined with elevated pancreatic enzymes, abdominal CT scan showed acute pancreatitis (CTSI = 6 points). The child was treated at the Department of Gastroenterology, National Children's Hospital with a diagnosis of severe acute pancreatitis/Cushing's syndrome. During the treatment, the child appeared hypercoagulable on the test, the D-Dimer index increased from the 3rd day of the disease; Fibrinogen increased above 5 g/l on day 7 of illness and clinical. However, the hypercoagulable state persisted, with continued thrombus formation in the right brachial vein on day 15 of illness while the pancreatitis improved. Coagulation tests showed elevated von Willebrand factor (233.8%). Hypercoagulability with increased vWF may be associated with Cushing's syndrome in comorbidities. Because of wanting to find out the relationship of blood clotting status of patients with acute pancreatitis on the background of Cushing's syndrome, the patient underwent genetic analysis and found a PRSS1 gene mutation, associated with hereditary pancreatitis. The child was treated with fasting, parenteral nutrition, antibiotics, and Lovenox anticoagulant. The patient was stable and discharged after 33 days of treatment.

The results of study showed that the Hypercoagulability may occur in the early phase of severe acute pancreatitis. However, Cushing's syndrome can also cause hypercoagulability with increased vWF factor. Treatment of severe acute pancreatitis along with Lovenox anticoagulant treatment helped the patient improve.

Keywords: Hypercoagulable state, acute pancreatitis, PRSS1 gene-associated pancreatitis, Cushing's syndrome, von Willebrand factor.

* Corresponding author

E-mail address: dr.dangthuyha@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v2i4.65>

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG TĂNG ĐÔNG MÁU TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM TỤY CẤP DI TRUYỀN DO ĐỘT BIẾN GEN PRSS1 TRÊN NỀN HỘI CHỨNG CUSHING

Đặng Thúy Hà*, Vũ Hải Yến, Lương Thị Minh, Nguyễn Thị Thu Trang

** Bệnh viện Nhi Trung ương*

Nhận ngày 4 tháng 12 năm 2022

Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 12 năm 2022

Tóm tắt

Báo cáo ca lâm sàng hiếm gặp một bệnh nhi bị viêm tụy di truyền liên quan đến gen PRSS1 trên nền hội chứng Cushing có tình trạng tăng đông nặng nề, được điều trị thành công bằng chế độ dinh dưỡng viêm tụy cấp, ostreotide, kháng sinh và chống đông Lovenox. Tìm hiểu mối quan hệ nhân quả của tình trạng tăng đông giữa bệnh viêm tụy và hội chứng Cushing.

Phân tích mô tả ca bệnh nhi nữ, 5 tuổi, tiền sử chẩn đoán hội chứng Cushing do thuốc từ 2 tuổi. Đợt này, trẻ diễn biến bệnh cấp tính với triệu chứng đau bụng từng cơn kéo dài và nôn nhiều. Kết hợp xét nghiệm có men tụy tăng cao, chụp CT ổ bụng có hình ảnh viêm tụy cấp (CTSI=6 điểm). Trẻ được điều trị tại khoa Tiêu hóa, bệnh viện Nhi Trung ương với chẩn đoán Viêm tụy cấp mức độ nặng/ Hội chứng Cushing. Quá trình điều trị, trẻ xuất hiện tình trạng tăng đông trên xét nghiệm, chỉ số D-Dimer tăng cao từ ngày thứ 3 của bệnh; Fibrinogen tăng trên 5 g/l vào ngày thứ 7 của bệnh và lâm sàng. Tuy nhiên, tình trạng tăng đông kéo dài, tiếp tục hình thành huyết khối ở tĩnh mạch nông cánh tay phải vào ngày thứ 15 của bệnh trong khi tình trạng viêm tụy đã cải thiện. Các xét nghiệm đông máu cho thấy yếu tố von Willerbrand tăng cao (233,8%). Tình trạng tăng đông với tăng yếu tố vWF có thể liên quan đến hội chứng Cushing bệnh nhân mắc kèm. Vì muốn tìm hiểu mối liên quan của tình trạng đông máu của bệnh nhân có viêm tụy cấp trên nền hội chứng Cushing, bệnh nhân đã được làm phân tích gen và tìm ra đột biến gen PRSS1, liên quan đến viêm tụy di truyền. Trẻ đã được điều trị nhịn ăn, truyền dịch nuôi dưỡng, kháng sinh, chống đông Lovenox. Bệnh nhân đã ổn định và ra viện sau 33 ngày điều trị.

Từ kết quả nghiên cứu trên cho thấy tình trạng tăng đông có thể xảy ra trong pha sớm của viêm tụy cấp nặng. Tuy nhiên, hội chứng Cushing cũng có thể gây tình trạng tăng đông với tăng yếu tố vWF. Điều trị viêm tụy cấp nặng cùng với điều trị thuốc chống đông Lovenox giúp bệnh nhân cải thiện bệnh.

Từ khóa: *Tình trạng tăng đông, viêm tụy cấp, viêm tụy di truyền liên quan gen PRSS1, hội chứng Cushing, yếu tố von Willerbrand.*

1. Đặt vấn đề

Hội chứng Cushing là một rối loạn nội tiết đặc trưng bởi một loạt các triệu chứng và bất thường xảy ra do cơ thể tiếp xúc lâu dài với hàm lượng glucocorticoid cao trong máu [1]. Các nghiên cứu lâm sàng gần đây đã chỉ ra nhiều bất thường trong các thông số đông máu và tiêu sợi huyết ở bệnh nhân CS, trong đó tình trạng tăng đông biểu hiện khuynh hướng xuất hiện huyết khối. Tình trạng tăng đông này liên quan đến dư thừa cortisol gây ra huyết khối theo một số cơ chế phức tạp bao gồm tăng nồng độ các yếu tố đông máu, chủ yếu là yếu tố VIII và yếu tố von Willerbrand (vWF) và suy giảm khả năng tiêu sợi huyết. Biểu hiện lâm sàng của tình trạng tăng đông có thể nhẹ nhưng cũng có thể rất nặng nề [2]. Viêm tụy di truyền (Hereditary Pancreatitis - HP) là một tình trạng liên quan đến viêm tụy tái phát và làm tăng nguy cơ ung thư tụy. Gen phổ biến nhất liên quan đến HP là gen PRSS1. Một đột biến (thay đổi) trong gen PRSS1 theo kiểu di truyền trội làm tăng nguy cơ viêm tụy và ung thư tụy ở cả trẻ em và người lớn. Về mặt lâm sàng, HP được đặc trưng hóa bởi viêm tụy cấp tái phát, khởi phát sớm bất

thường (5–23 tuổi) và cuối cùng phát triển thành viêm tụy mạn tính. Đáng lưu ý, nguy cơ tích ung thư tuyến tụy ở bệnh nhân HP là 44% ở độ tuổi 70. Ngoài ra, những cá nhân mang các biến thể PRSS1 p.N29I hoặc p.R122H có thể xuất hiện viêm tụy cấp ở mọi lứa tuổi từ 1 tuổi đến > 60 tuổi [3,4]. Ngoài ra, đột biến ở các gen khác cũng có mối liên quan với HP, chẳng hạn như SPINK1, CTSC, CASR và CFTR; tuy nhiên, hiện vẫn không rõ liệu đột biến trong các gen này có làm tăng nguy cơ ung thư tụy hay không [5]. Tình trạng tăng đông trên bệnh nhân viêm tụy cũng được mô tả trên y văn nhiều. Tương tác qua lại giữa tình trạng viêm, hệ thống đông máu và hoạt hóa tế bào nội mô mạch máu gây ra các biến chứng của viêm tụy cấp, trong đó có tình trạng tăng đông gây ra hình thành huyết khối trong pha sớm của viêm tụy cấp (6). Viêm tụy cấp được biết đến không phải là một biến chứng của hội chứng Cushing. Mối liên quan giữa hai bệnh này rất hiếm ở trẻ em [7]. Tuy nhiên, tại giai đoạn sớm của AP, cả phản ứng tại tụy và toàn thân có liên quan đến biến đổi mạch máu, bao gồm kích hoạt và tổn thương nội mô, rối loạn điều hòa trương lực mạch, tăng tính thấm thành mạch,

tăng di chuyển bạch cầu đến các mô và kích hoạt đông máu. Kết quả là tăng đông làm cho tình trạng viêm tụy nặng lên [6]. Cùng với tình trạng tăng đông do hội chứng Cushing gây ra, tính trạng viêm tụy không tự giới hạn được, sẽ trở nên nặng và kéo dài hơn, gây khó khăn trong điều trị.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nhi 5 tuổi bị viêm tụy di truyền liên quan đến gen PRSS1 trên nền hội chứng Cushing do thuốc từ 2 tuổi.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Nhi Trung ương

Thời gian tháng 8 năm 2022

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả ca bệnh

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu phỏng vấn và mô tả trực tiếp diễn tiến ca bệnh trong quá trình điều trị và phân tích so sánh với các nghiên cứu trước đã công bố.

3. Kết quả

3.1. Kết quả diễn tiến ca bệnh

Trẻ nữ 05 tuổi có tiền sử chẩn đoán hội chứng Cushing do thuốc từ khi trẻ 2 tuổi, Tiền sử gia đình có anh trai và em gái cũng có biểu hiện CS; trong vòng

18 tháng nay trẻ chỉ dùng thuốc Hydrocortisone khi sốt cao, nôn, tiêu chảy và trẻ không được tái khám. Cách vào viện 15 ngày trẻ biểu hiện ho, sốt, mẹ trẻ tự cho dùng Hydrocortisone 10mg (50mg/kg/ngày chia 3 lần) và kháng sinh Clarithromycin uống. Trước vào viện 1 ngày, trẻ xuất hiện đau bụng cấp tính vùng quanh rốn và thượng vị từng cơn dữ dội kèm theo nôn nhiều.

* Khi trẻ nhập viện (D1): Tình trạng tinh thần tỉnh nhưng mệt, đau nhiều vùng quanh rốn và thượng vị. Các dấu hiệu sinh tồn ban đầu: huyết áp 115/60 mm Hg, nhịp tim 125 CK/phút, SpO₂: 95%, nhiệt độ cơ thể 37,1°C.

Trọng lượng cơ thể của bệnh nhân là 23 kg và chiều cao là 100 cm (BMI: 23 kg/m²).

Kết quả ngày đầu nhập viện (D1) cho thấy WBC 15,97 G/L (TT 64,6%), Hgb 129 g/L (Hct 36%), Tiểu cầu 317 G/L; GOT 55,4 U/L, GPT 173,1 U/L, lipase 1201,6 U/L, p-Amylase 270,71 U/L, Ure 7,6 mmol/L, Creatinin 36,3 umol/l, glucose 6,50 mmol/L, Na⁺ / K⁺ / Cl⁻ 138 / 3,2 / 106 mEq /L, total cholesterol 2,61 mmol/L, HDL-cholesterol 1,110 mmol/L, LDL-cholesterol 1,26 mmol/L, triglyceride 0,55 mmol/L, CRP: 20,08 mg/L, định lượng Cortisol 169,02 nmol/L (bình thường 69-

630 nmol/L), định lượng ACTH 0,220 pmol/L (bình thường 1,6-13,9 pmol/L); BE -5,6 mmol/l, pO₂ 197 mmHg (không thở oxy). Tổng phân tích nước tiểu cho thấy không có đường niệu hoặc protein niệu. Kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng ty thể và yếu tố dạng thấp âm tính. Điện tâm đồ và siêu âm tim bình thường, X-quang phổi có hình ảnh tràn dịch màng phổi 2 bên (10-15 mm). Chụp CT ổ bụng sau khi nhập viện 12 giờ đã được thực hiện cho thấy tụy to, đầu tụy 26 mm, thân 17 mm, đuôi 28 mm, bờ tụy mờ, ống tụy không đều 2-5 mm, không có sỏi, nhu mô không đồng nhất, có các vùng nhỏ rải rác vùng đầu, thân và đuôi tụy ngấm thuốc kém sau tiêm, quanh tụy thâm nhiễm và tụ dịch dày 20 mm, dịch lan quanh tụy vào gốc rễ mạc treo và rãnh đại tràng 2 bên, không thấy huyết khối tĩnh mạch lách và tĩnh mạch cửa; gan, túi mật, lách, thận và tuyến thượng thận của bệnh nhân bình thường (hình 1).

* Bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy cấp dựa trên các triệu chứng lâm sàng, p-Amylase và lipase tăng cao, và kết quả CT ổ bụng. Mức độ nghiêm trọng bệnh viêm tụy cấp của bệnh nhân đã được ước tính theo điểm số Pediatric JPN của trẻ em là 3 điểm, kết quả chụp CT điểm CTSI là 6 điểm. Trẻ

đã được điều trị giảm đau, bù dịch – cân bằng điện giải, kháng sinh dự phòng (Cephalosporin), Hydrocortisone đường tĩnh mạch và nhịn ăn uống đường miệng. Tuy nhiên, các triệu chứng và dấu hiệu của bé gái đã không cải thiện trong hai ngày đầu.

* Vào viện ngày thứ 3 (D3): Bệnh nhân vẫn còn than phiền về những cơn đau bụng nhiều dữ dội, sốt bắt đầu cao sau khi nhập viện (nhiệt độ cao nhất 39,4°C). Các dấu hiệu sinh tồn: huyết áp 100/70 mm Hg, nhịp tim 140 CK/phút, SpO₂: 95%, nhiệt độ cơ thể 38-39,4°C. Các xét nghiệm cho thấy: WBC 28,3 G/L (TT: 20,9 G/L), hemoglobin 130 g/L (hematocrit 36,9%), tiểu cầu 145 G/L, GOT 29,8 U/L, GPT 55,4 U/L, p-Amylase 77,63 U/L, Lipase 232,1 U/L, Ure 2,2 mmol/L, Creatinin 32,0 umol/l, glucose 5,50 mmol/L, Na + / K + / Cl⁻ 133 / 3,8 / 104 mEq /L, calcium 1,92 mmol/l, LDH 422,7 U/L, CRP: 159,64 mg/L; PT 19,2 s, (chúng 13s) APTT 31,3s (chúng 25,1-35,5s), Fibrinogen 2,80 g/L (bình thường 1,88-4,13 g/L). Sau 48 giờ nhập viện CRP tăng > 150 mg/l và hội chứng đáp ứng viêm toàn thân ≥ 2 tiêu chuẩn vì vậy trẻ đã được thêm kháng sinh metronidazole, trẻ vẫn tiếp tục điều trị giảm đau, Hydrocortisone đường tĩnh mạch (25 mg/lần x 3 lần/ngày), và tiếp tục nhịn ăn uống đường miệng.

* Ngày viện ngày thứ 5 (D5): Bệnh nhân còn mệt, đau bụng và sốt cao. Các xét nghiệm cho thấy: WBC 19,72 G/L (TT: 15,52 G/L), hemoglobin 117 g/L (hematocrit 35,4%), tiểu cầu 370 G/L, GOT 24 U/L, GPT 42,1 U/L, protein 53,2 g/l, Albumin 29,2 g/l, p-Amylase 118,6 U/L, Lipase 648,5 U/L, Ure 2,9 mmol/L, Creatinin 30,7 umol/l, glucose 5,04 mmol/L, Na + / K + / Cl⁻ 139/3,9 /108 mEq /L, calcium 2,13 mmol/l, LDH 457,1 U/L, CRP: 100,02 mg/L, định lượng Cortisol 3902,8 nmol/L, PT 18,3s, APTT 36,7s, Fibrinogen 3,27 g/L, D-Dimer 16598 ng/ml (DIC 4 điểm). Để loại trừ sự tiến triển các biến chứng tại chỗ của viêm tụy cấp như áp-xe, nang giả tụy và tụ máu, CT bụng đã được thực hiện cho thấy tụy nhu mô giảm tỷ trọng lan tỏa, không rõ ổ hoại tử, còn phần mô ngấm thuốc rõ vùng thân tụy, ống tụy không thấy giãn, có dịch quanh tụy và rãnh đại tràng trái, dịch khoang màng phổi hai bên 7 mm. Trẻ đã được giảm liều Hydrocortisone đường tĩnh mạch (10 mg/lần x 3 lần/ngày), kháng sinh chuyển sang carbapenem phối hợp metronidazole, Octreotide (2ug/kg/giờ) và tiếp tục nhịn ăn uống đường miệng do dịch dạ dày vẫn ra dịch xanh vàng.

* Vào viện ngày thứ 7 (D7): Bệnh nhân còn đau bụng ít, không nôn, sốt giảm, bụng chướng nhẹ. Các xét nghiệm cho thấy WBC 20,44 G /L (TT: 14,44 G/L), hemoglobin 116 g/L (hematocrit 34,3%), tiểu cầu 463 G/L, GOT 26,8 U/L, GPT 27,4 U/L, protein 55,8 g/l, Albumin 29,9 g/l, p-Amylase 76,02 U/L, Lipase 411,6 U/L, Ure 2,3 mmol/L, Creatinin 30,7,0 umol/l, glucose 4,40 mmol/L, Na + / K + / Cl⁻ 134/4,2/103 mEq /L, calcium 2,10 mmol/l, LDH 487,5 U/L, CRP: 70,32 mg/L, định lượng Cortisol 1773,38 nmol/L, định lượng Pro-calcitonin 0,0672 ng/ml, BE 0,2 mmol/l, pO₂ 106,5 mmHg, PT 18,2 s, APTT 36,1s, Fibrinogen 4,07 g/L, D-dimer 15953 ng/ml. Ngày thứ 10 (D10) trẻ đau bụng khi thăm khám, không sốt, xuất huyết dưới da dạng mảng ở cẳng tay và thành bụng. Các xét nghiệm: WBC 20,73 G /L (TT: 14,97 G/L), hemoglobin 123 g/L (hematocrit 37,9%), tiểu cầu 145 G/L, GOT 26,2 U/L, GPT 18,5 U/L, protein 62,8 g/l, Albumin 31,2 g/l, p-Amylase 62,03 U/L, Lipase 263,6 U/L, Ure 3,1 mmol/L, Creatinin 34,4 umol/l, glucose 4,40 mmol/L, Na + / K + / Cl⁻ 134/4,2/103 mEq /L, calcium 2,10 mmol/l, LDH 490,6 U/L, CRP 49,52 mg/L, định lượng Cortisol 1773,38 nmol/L; PT 13,8 s, APTT 30,2 s, Fibrinogen 6,70 g/L, D-dimer 10700 ng/ml.

Trẻ được điều trị phối hợp thêm Lovenox 400UI/0,4 ml x 100 UI/kg x 2 lần/ngày. Trẻ đã được theo dõi yếu tố Xa (duy trì 0,5-1UI/ml) 4 tiếng sau mũi thứ 3, tiếp tục dùng kháng sinh, giảm liều Octreotide, chuyển Hydrocortisol sang đường uống (Hydrocortisol viên 10 mg x ½ viên chia 3 lần) và cho ăn trở lại (sữa Peptamen) và phối hợp Creon uống (do định lượng pancreatic elastase trong phân: 75.5 ug/ml (bình thường: >200ug/ml), chymotrypsin: 12,5 ug/ml (bình thường ≥6,4 ug/ml).

* Vào viện ngày thứ 15 (D15): Bệnh nhân không còn đau bụng, không nôn nhưng xuất hiện khối đặc ở cánh tay phải. Các xét nghiệm cho thấy WBC 12,41 G/L (TT: 7,58 G/L), hemoglobin 127 g/L (hematocrit 38,9%), tiểu cầu 314 G/L, GOT 26,2 U/L, GPT 18,5 U/L, protein 70,6 g/l, Albumin 35,6 g/l, p-Amylase 24,3 U/L, Lipase 120,5 U/L, Ure 4,1 mmol/L, Creatinin 37,5 umol/l, glucose 4,40 mmol/L, Na + / K + / Cl- 134/4,2/102 mEq /L, calcium 2,03 mmol/l, LDH 590,8 U/L, CRP: 49,52 mg/L, định lượng Cortisol 706,8 nmol/L, định lượng Pro-calcitonin 0,282 ng/ml, PT 13,7 s, APTT 39,5 s, Fibrinogen 4,36 g/L, D-

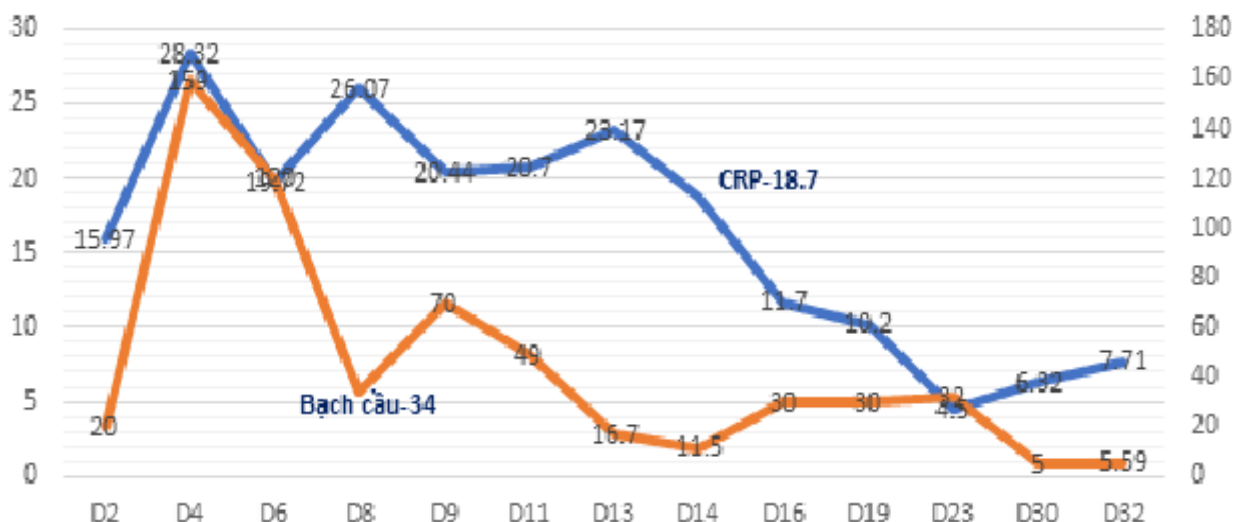
dimer 8030 ng/ml. Siêu âm phần mềm cánh tay phải nhận thấy có huyết khối tĩnh mạch nền, trẻ vẫn tiếp tục điều trị Lovenox.

* Vào viện ngày thứ 24 (D24): Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm PT 19,9s, APTT 30,2 s, Fibrinogen 3,20 g/L, D-dimer 1536 ng/ml, định lượng VonWillebrand 223,8 % (43,6 – 155,8%), yếu tố VIII – C 167,8% (59,6 -167%), định lượng anti Thrombin III 129% (60,5-128,3%), Protein C 102% (59,1-147,5%), Protein S 99% (53,0-134,9%). Ngày thứ 30 của bệnh PT 12,3s (chúng 13,3s), APTT 29,6s, Fibrinogen 4,36 g/L, D-dimer 670 ng/ml, siêu âm ổ bụng không thấy bất thường. Định lượng pancreatic elastase trong phân 246,11 (>200 ug/mL), định lượng Chymotrypsin trong phân 19,94 (≥ 6,4 ug/mL).

* Ngày thứ 29 (D29): Bệnh nhân phục hồi, hết đau bụng và có thể ăn uống bình thường và bệnh nhân được xuất viện vào ngày 33 (D33) và được chuyển đến bác sĩ nội tiết để điều trị và theo dõi thêm.

3.2. Kết quả theo dõi chỉ số Bạch cầu và CRP theo thời gian

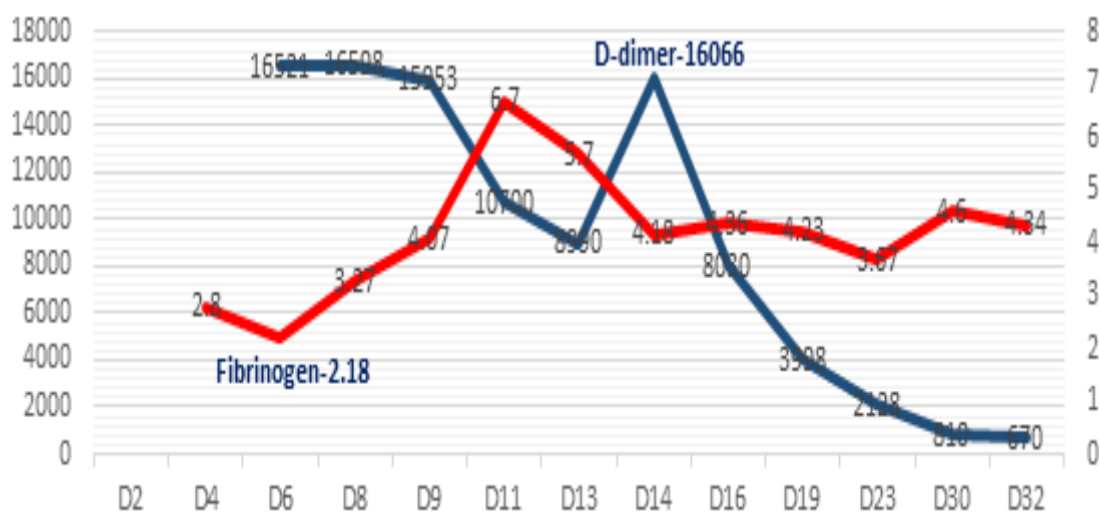
Qua kết quả hình 3.1 cho thấy chỉ số Bạch cầu và CRP bệnh nhân trở về bình thường sau 30 ngày điều trị.



Hình 1. Kết quả diễn biến các chỉ số Bạch cầu và CRP theo thời gian

3.3. Kết quả theo dõi chỉ số D-dimer và Fibrinogen theo thời gian

Kết quả theo dõi chỉ số D-dimer và Fibrinogen theo thời gian cho kết quả ở hình 2. Chỉ số D-dimer tăng cao ngày thứ 3 đến thứ 7 và 13 sau đó trở về bình thường. đối với chỉ số Fibrinogen tăng cao vào ngày 11 và giảm dần.



Hình 2 . Kết quả diễn biến chỉ số D-dimer và Fibrinogen theo thời gian

4. Bàn luận

Viêm tụy ở trẻ em ngày càng gia tăng tỷ lệ mắc bệnh trong những thập kỷ

qua và 1/10.000 trẻ em mỗi năm bị ảnh hưởng do các yếu tố nguy cơ như đột biến gen và các bất thường bẩm sinh [8].

Nhiều bài báo cáo về các biến chứng liên quan đến viêm tụy như viêm tụy hoại tử, nang giả tụy, giãn ống tụy, xuất huyết thứ phát do vỡ giả phình mạch hay biến chứng thiếu máu cục bộ và tình trạng rối loạn đông máu gây ra huyết khối tĩnh mạch (chủ yếu liên quan đến huyết khối tĩnh mạch lách) là nguyên nhân chính gây ra bệnh tật và tử vong [9]. Hội chứng Cushing được đặc trưng bởi nồng độ của hormone cortisol cao quá mức, tiếp xúc kéo dài với corticosteroid có thể làm tăng nguy cơ viêm tụy cấp. Tuy nhiên, hai tình trạng này hiếm khi xảy ra cùng nhau.

* Nghiên cứu này chúng tôi mô tả ca bệnh hiếm trên bệnh nhân nhi 5 tuổi, vào viện vì tình trạng đau bụng cấp tính mức độ nặng vùng thượng vị, kèm theo xét nghiệm men tụy P-Amylase = 270,71 U/L; Lipase = 1201,6 U/L; hình ảnh chụp CT – scanner ổ bụng vào ngày thứ 2 của bệnh có hình ảnh tụy to, đầu tụy 26 mm, thân 17 mm, đuôi 28 mm, bờ tụy mờ, ống tụy không đều 2-5 mm, không có sỏi, nhu mô không đồng nhất, có các vùng nhỏ rải rác vùng đầu, thân và đuôi tụy ngấm thuốc kém sau tiêm, quanh tụy thâm nhiễm và tụ dịch dày 20 mm, dịch lan quanh tụy vào gốc rễ mạc treo và rãnh đại tràng 2 bên. Áp dụng tiêu chuẩn

INSPPIRE (8), bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán viêm tụy cấp. Các hệ thống thang điểm thường được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của viêm tụy cấp phổ biến như Ranson, Glasgow sửa đổi, DeBanto đã chứng minh còn nhiều hạn chế khi đánh giá mức độ nặng của viêm tụy cấp ở trẻ em. Năm 2014, Suzuki đã đưa ra thang điểm Pediatric JPN scoring system phù hợp để đánh giá mức độ nặng của viêm tụy ở trẻ em, giúp cải thiện điều trị [10]. Áp dụng thang điểm này, bệnh nhân chúng tôi được 3 điểm (BE= -5,6mmol/l; CRP = 20,08mg/l; tuổi <7 tuổi), vì vậy, bệnh nhân của chúng tôi bị viêm tụy cấp mức độ nặng. Bên cạnh đó, xét nghiệm men tụy Lipase trong 24 giờ đầu tiên của bệnh nhân là 1201,6 U/L (giá trị bình thường phòng xét nghiệm của chúng tôi là 5-31U/l) theo tác giả Coffey và cộng sự, nồng độ Lipase huyết thanh cao hơn gấp 7 lần giới hạn trên của mức bình thường trong vòng 24 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng dự đoán mức độ nghiêm trọng của viêm tụy cấp [11]. Chúng tôi đã điều trị bệnh nhân theo phác đồ viêm tụy nặng.

* Trong quá trình điều trị bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân xuất hiện tình trạng tăng đông, trên xét nghiệm, chỉ

số D-Dimer tăng cao từ ngày thứ 3 của bệnh; Fibrinogen tăng trên 5 g/l vào ngày thứ 7 của bệnh và lâm sàng, bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cánh tay phải vào ngày thứ 15 của bệnh. Trong AP thực nghiệm và trên người, các bất thường của quá trình đông cầm máu được báo cáo ở tất cả các giai đoạn [12]. Đây là kết quả sự tương tác qua lại giữa quá trình viêm, đông máu và rối loạn chức năng tế bào nội mô. Có một mối quan hệ mật thiết giữa con đường đông máu và quá trình viêm, sự phát triển của quá trình viêm dẫn đến kích hoạt con đường đông máu [13,14]. Tình trạng viêm gây tổn thương nội mô, tăng nồng độ fibrinogen và biểu hiện yếu tố hòa hợp mô trên bề mặt tế bào bạch cầu, điều chỉnh số lượng tiểu cầu và phản ứng tiểu cầu, giảm các yếu tố điều hòa chống đông máu [15]. Ngược lại, phức hợp TF/VIIa kích thích tín hiệu PAR (thụ thể hoạt hóa protease) gây giải phóng các cytokine gây viêm [16,17]. Ngoài tham gia quá trình đông máu, yếu tố Xa và thrombin (yếu tố IIa) cũng quay lại kích hoạt quá trình viêm [18]. Hoạt hóa PAR đóng vai trò quan trọng trong viêm tụy và các bệnh viêm nhiễm khác [19]. Kết quả của quá trình rối loạn đông máu là số lượng tiểu cầu giảm và tăng hoạt hóa

tiểu cầu, nồng độ TF trong huyết thương tăng, PT, fibrinogen và yếu tố X giảm xảy ra trong giai đoạn đầu. Nếu như quá trình viêm không được giới hạn, rối loạn đông máu tiêu thụ sẽ xảy ra, dẫn đến các sản phẩm phân giải của fibrin/fibrinogen, mà đáng chú ý nhất là D-Dimer tăng lên đáng kể, tiếp sau đó là tiến triển thành DIC [20]. Nồng độ D-dimer tăng cao trong SAP có thể xảy ra ngay khi nhận viện (1-2 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng), nồng độ D-Dimer càng cao, tiên lượng bệnh nhân viêm tụy cấp càng xấu [21]. Nồng độ D-dimer vẫn tiếp tục tồn tại trong các tuần tiếp theo của bệnh và ngay cả khi AP thuyên giảm [22]. Bệnh nhân của chúng tôi ngay trong những ngày đầu, PT% giảm (từ 46% - 67% trong 7 ngày đầu tiên của bệnh), D-dimer tăng rất cao từ ngày thứ 3 của bệnh (16521ng/ml), fibrinogen tăng dần (giá trị cao nhất là 6,7g/l). Chúng tôi cũng nhận thấy, tình trạng rối loạn đông máu này cũng tương ứng với thời điểm các phản ứng viêm của bệnh nhân diễn ra nặng nề (bệnh nhân sốt cao, BC luôn tăng trên 15 G/L và CRP đều tăng trên 15mg/l). Bệnh nhân của chúng tôi chưa tiến triển thành DIC.

Tuy nhiên, đến ngày thứ 14 của bệnh, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cải thiện,

bệnh nhân không đau bụng, ăn cháo chế độ viêm tụy tốt, xét nghiệm phản ứng viêm giảm rõ, những vẫn tồn tại tình trạng tăng đông, chúng tôi làm thêm các xét nghiệm để tìm kiếm nguyên nhân của tình trạng tăng đông. Kết quả là PT 19,9s, APTT 30,2 s, Fibrinogen 3,20 g/L, D-dimer 1536 ng/ml, định lượng VonWillebrand 223,8 % (43,6 – 155,8%), yếu tố VIII – C 167,8% (59,6 - 167%), định lượng anti Thrombin III 129% (60,5-128,3%), Protein C 102% (59,1-147,5%), Protein S 99% (53,0-134,9%). Nổi bật là tình trạng tăng yếu tố vWF. Von Willebrand là một trong các đa phân tử được dự trữ trong thể Weibel-Palade của tế bào nội mô, tham gia và quá trình đông cầm máu, nó được ghi nhận cũng tăng lên trong huyết tương trong quá trình SAP, đó là kết quả của quá trình viêm làm tổn thương nội mô gây giải phóng các hạt trong tế bào. Tăng vWF huyết tương được báo cáo ở những người bị SAP: nồng độ vWF tăng tương quan tỉ lệ thuận với mức độ nặng của suy các cơ quan, APACHE III và điểm SOPA, và dự đoán được đáng kể tổn thương phổi cấp tính trong AP. Morioka và cộng sự. đã phát hiện thấy nồng độ vWF tăng cao (trung bình khi nhập viện là 402%) [23]. Tuy nhiên, thời điểm chúng tôi định lượng yếu tố vWF tình trạng viêm tụy cấp bệnh

nhân của chúng tôi đã cải thiện, nhưng tình trạng tăng đông còn tồn tại và bệnh nhân xuất hiện thêm huyết khối tĩnh mạch cánh tay phải, chúng tôi nghĩ rằng có thể tình trạng tăng đông này còn liên quan đến CS mà bệnh nhân đang mắc kèm theo. Hội chứng Cushing có liên quan đến tình trạng tăng đông máu và gây huyết khối tắc mạch được ghi nhận chủ yếu ở người lớn, dữ liệu về bệnh nhi còn ít. Những thay đổi này liên quan đến dư thừa cortisol gây ra những thay đổi tạo huyết khối trong máu theo một số cơ chế phức tạp bao gồm tăng nồng độ các yếu tố đông máu, chủ yếu là yếu tố VIII và yếu tố von Willebrand (vWF) và suy giảm khả năng tiêu sợi huyết [24]. Trong một nghiên cứu hệ thống của Bregje Van và cộng sự, các tác giả đã quan sát thấy rằng ngay cả khi tình trạng cường cortisol đã thuyên giảm thì các yếu tố vWF, VIII và IX vẫn ở mức cao [25]. Cortisol làm tăng vWF, tuy nhiên, sự tăng này phụ thuộc vào các đặc điểm di truyền trong promoter gen vWF. Haplotype 1 (-3268G / -2709C / -2661A / 2527G) có liên quan đến tăng vWF cao hơn so với Haplotype 2 (-3268C / -2709T / -2661G / -2527A) [26].

Để điều trị tình trạng tăng đông, ngoài điều trị theo các chiến lược của bệnh nhân viêm tụy cấp nặng, chúng tôi dùng cho

bệnh nhân thuốc chống đông Lovenox (heparin trọng lượng phân tử thấp). Heparin như một đồng yếu tố (cofactor) của antithrombin, ức chế hoạt động của thrombin cũng như yếu tố Xa. Heparin không chỉ làm giảm tác động chống đông máu mà còn làm giảm tác dụng tiền viêm của thrombin, hơn nữa trong viêm tụy cấp heparin còn làm giảm hoạt động của trypsin và chymotrypsin cũng như chuyển trypsinogen thành trypsin [27,28]. Tuy nhiên, tình trạng tăng đông trong hội chứng Cushing ngoài vấn đề điều trị Heparin trong thời kì có huyết khối thì vấn đề dự phòng huyết khối cũng được đặt ra [29]. Trong một nghiên cứu của Stuijver và cộng sự [TLTK], người lớn mắc hội chứng Cushing được phát hiện có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (VTE) tăng gấp 10 lần so với dân số bình thường. Trẻ em mắc hội chứng Cushing dễ bị rơi vào trạng thái đông máu; tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm để xây dựng các hướng dẫn điều trị dựa trên bằng chứng để phòng ngừa VTE trong hội chứng Cushing ở trẻ em. Đối với người lớn, điều trị dự phòng dường như có hiệu quả hơn, cho thấy không có trường hợp chảy máu nào được báo cáo ở các bệnh nhân dự phòng chống đông trên hội chứng Cushing [30].

Bệnh nhân của chúng tôi khởi phát bệnh viêm tụy sớm (5 tuổi), mức độ nặng, có tình trạng suy tụy ngoại tiết trên nền bệnh nhân có hội chứng Cushing, nhưng tiền sử gia đình bệnh nhân đặc biệt với 2 anh và em ruột cũng mắc hội chứng Cushing và nghi ngờ tình trạng tăng đông của bệnh nhân có thể liên quan đến hội chứng Cushing. Chúng tôi đã làm xét nghiệm gen cho bệnh nhân để tìm thêm mối liên quan giữa 2 bệnh cảnh này. Kết quả bệnh nhân có tìm ra đột biến gen PRSS1. Phân tích gen PRSS1 và các biến thể gen của viêm tụy di truyền được báo cáo bởi NCBI tìm kiếm cơ sở dữ liệu Clinvar tính đến cuối tháng 2 năm 2020. Các biến thể trong gen PRSS1 dẫn đến viêm tụy di truyền do đột biến axit đơn nhân. Đột biến gen PRSS1 gây ra chức năng trypsinogen bị chi phối bởi các đột biến sai lệch. Đánh giá từ các báo cáo của trẻ em bị viêm tụy di truyền do đột biến gen PRSS1, đột biến R122H và R122C chiếm ưu thế [18]. Đánh giá từ các báo cáo ở người lớn tài liệu Các đột biến trong gen PRSS1, mã hóa trypsin-1 (cation trypsinogen), hiện diện ở 80% bệnh nhân bị viêm tụy di truyền trội trên thể nhiễm sắc thể thường, khoảng 10% trẻ em bị viêm tụy cấp tái phát có đột biến PRSS1 [3,31]. Các vị trí đột biến được báo cáo

thường xuyên nhất là R122H, N29I, A16V và R122C. Trong nghiên cứu của tác giả Fu Gui nhận thấy rằng hoạt động trypsin tăng lên là cơ chế chính khiến cho chuột mang đột biến gen PRSS1- R122H dễ bị viêm tụy, đồng thời cũng chứng minh thêm rằng đông máu đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của viêm tụy di truyền (HP) [32]. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi bệnh nhân trong một thời gian dài nữa.

Tài liệu tham khảo

- [1] Lacroix A FR, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386:913-27.
- [2] Coelho MC SC, Vieira Neto L, Gadelha MR. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. *Eur J Endocrinol*. 2015;174(4):11-21.
- [3] Abu-El-Haija M VC, Hornung L. Genetic variants in acute, acute recurrent and chronic pancreatitis affect the progression of disease in children. *Pancreatology*. 2019;19:535.
- [4] FU W. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. *Front Physiol*. 2014;5:70.
- [5] Koziel D GS, Kowalik A, Chlopek M, Pieciak L. Genetic mutations in SPINK1, CFTR, CTSC genes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2015(15):70.
- [6] Paulina Dumnicka DM, Piotr Ceranowicz, Rafał Olszanecki, Ryszard Drożdż, Beata Kuśnierz-Cabala. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial
- #### **5. Kết luận**
- Qua kết quả theo dõi và mô tả ca bệnh trên cho kết quả: tình trạng tăng đông có thể xảy ra trong pha sớm của viêm tụy cấp di truyền liên quan đến gen PRSS1 thể nặng. Tuy nhiên, hội chứng Cushing cũng có thể gây tình trạng tăng đông với tăng yếu tố vWF. Điều trị viêm tụy cấp nặng cùng với điều trị thuốc chống đông Lovenox giúp bệnh nhân cải thiện bệnh.
- Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):354.
- [7] Nango D NH, Hirose Y, Shiina M, Echizen H. Causal relationship between acute pancreatitis and methylprednisolone pulse therapy for fulminant autoimmune hepatitis: a case report and review of literature. *J Pharm Health Care Sci*. 2018;4:14.
- [8] John F. Pohl AU. Pediatric pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(5):380–6.
- [9] Paul Georg Lankisch MA, Peter A Banks. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386:85-96.
- [10] Mitsuyoshi Suzuki NS, Nakayuki Naritaka, Satoshi Nakano, Kei Minowa, Yuka Honda, Yoshikazu Ohtsuka, Atsuyuki Yamataka, Toshiaki Shimizu. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatrics International*. 2014;57(1):113-8.
- [11] Coffey MJ NS, Ooi CY. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute

pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:602–8.

[12] Anna Kakafika VP, Konstantinos Mimidis, Dimitri P. Mikhailidis. Coagulation, Platelets, and Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2007;34:15–20.

[13] Sven Danckwardt MWH, Andreas E. Kulozik. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. *J Mol Med.* 2013;91:1257–71.

[14] Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas* 2004;47:305–14.

[15] Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005;131:417–30.

[16] Camerer E HW, Coughlin SR. Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease- activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:5255–60.

[17] G D. Tissue factor-factor VIIa complex induces cytokine expression in coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2010;212:466–71.

[18] CT E. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost.* 2014;111:625–33.

[19] Posma JJ PJ, Spronk HM. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1908–16.

[20] Paulina Dumnicka DM, Piotr Ceranowicz, Rafał Olszanecki, Ryszard Drożdż, Beata

Kuśnierz-Cabala The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2017 Feb; 18(2): 354. 2017;18:345.

[21] Jianhua Wan XY, Wenhua He, Yin Zhu, Yong Zhu, Hao Zeng, Pi Liu, Liang Xia. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology.* 2019;19:67.

[22] Badhal S.S. SS, Saraya A., Mukhopadhyay K. Prognostic significance of d-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop Gastroenterol.* 2012;33:193–9.

[23] Morioka C. UM, Matsuyama T., Matsumoto M., Kato S., Ishikawa M., Ishizashi H., Fujimoto M., Sawai M., Yoshida M., . Plasma ADAMTS13 activity parallels the APACHE II score, reflecting an early prognostic indicator for patients with severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:1387–96.

[24] Maria Caroline Alves Coelho CVS, Leonardo Vieira Neto, Monica R Gadelha. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. *European Society of Endocrinology.* 2015;173:M11–M21.

[25] Bregje Van Zaane EN, Alessandro Squizzato, Olaf M. Dekkers, Marcel (Th) B. Twickler, Eric Fliers, Victor E. A. Gerdes, Harry R. Büller, Dees P. M. Brandjes. Hypercoagulable State in Cushing's Syndrome:

- A Systematic Review. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94:2743–50.
- [26] Daidone V BM, Pontara E, Cattini MG, Occhi G, Scaroni C, Mantero F, Casonato A. New insight into the hypercoagulability of Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2011;93:121–5.
- [27] Trzaskoma AK, M.; Rawski, B.; Poniewierka, E.; Kempíński, R. The use of heparin in the treatment of acute pancreatitis. Pol Przegl Chir 2013;85:223–7.
- [28] Ceranowicz PD, A.; Warzecha, Z.; Dembinski, M.; Cieszkowski, J.; Rembisz, K.; Konturek, S.J.; Kusnierz-Cabala, B.; Tomaszewska, R.; Pawlik, W.W. Protective and therapeutic effect of heparin in acute pancreatitis. J Physiol Pharmacol. 2008;59:103–25.
- [29] Stuijver DJ vZB, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, van den Berg G, Pereira AM, de Herder WW, Wagenmakers MA et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;96:3525–32.
- [30] P P. Prevention and treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: clinical implications of the recent European guidelines. Thrombosis Journal. 2008;6:13.
- [31] Howes N GW, Stocken DD, Neoptolemos JP. Cationic trypsinogen mutations and pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am. 2004;33:767.
- [32] Fu Gui YZ, Jianhua Wan, Xianbao Zhan, Yao Yao, Yinghua Li, Ashley N. Haddock, Ji Shi, Jia Guo, Jiayang Chen, Xiaohui Zhu,1 Brandy H. Edenfield,1 Lu Zhuang,1 Cheng Hu,2 Ying Wang,3 Debabrata Mukhopadhyay,3 Evette S. Radisky,1 Lizhi Zhang,4 Aurelia Lugea,2 Stephen J. Pandol,2 Yan Bi,5 and Baoan Ji1. Trypsin activity governs increased susceptibility to pancreatitis in mice expressing human PRSS1 R122H. J Clin Invest. 2020;130:189-202.

