

THIẾU HỤT ANTITHROMBIN: BÁO CÁO CA BỆNH TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Kiều Thị Vân Oanh¹
Nguyễn Tuấn Tùng¹
Nguyễn Tú Anh²
Đỗ Ngọc Sơn¹

¹ Bệnh viện Bạch Mai

² Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm

Kiều Thị Vân Oanh

Bệnh viện Bạch Mai

Email: Vanoanh.hhbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 29/08/2024

Ngày phản biện: 03/10/2024

Ngày đồng ý đăng: 11/10/2024

DOI: 10.52322/jocmbmh.143.0204

TÓM TẮT

Mục tiêu: Báo cáo một trường hợp bệnh thiếu hụt antithrombin III (AT) bẩm sinh có biểu hiện huyết khối và cung cấp tổng quan y văn về chẩn đoán và điều trị bệnh lý này.

Báo cáo ca bệnh: Bệnh nhân nam, 18 tuổi, nhập viện trong tình trạng hôn mê, thở máy, được chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu tĩnh mạch đùi phải và thuyên tắc động mạch phổi biến chứng ngừng tuần hoàn - nhiễm khuẩn huyết. Tiền sử gia đình có người thân bị huyết khối ở tuổi trẻ. Xét nghiệm cho thấy rối loạn đông máu nặng, AT III giảm còn 13%. Bệnh nhân được điều trị bằng ECMO, heparin tiêu chuẩn, truyền huyết tương tươi đông lạnh và sau đó chuyển sang rivaroxaban.

Kết luận: Thiếu hụt AT di truyền là nguyên nhân quan trọng gây huyết khối ở người trẻ tuổi. Chẩn đoán dựa vào tiền sử gia đình, xét nghiệm đông máu và định lượng hoạt tính AT III. Điều trị cần kết hợp chống đông và bổ sung AT. Theo dõi chặt chẽ và điều trị chống đông dài hạn là cần thiết do nguy cơ tái phát huyết khối cao.

Từ khóa: thiếu hụt antithrombin III, huyết khối tĩnh mạch, thuyên tắc động mạch phổi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu là một đặc tính vốn có của hệ thống huyết học, trong điều kiện bình thường quá trình đông máu và chống đông ở trạng thái cân bằng. Khi sự cân bằng bị phá vỡ, quá trình chống đông mạnh sẽ gây ra xuất huyết và ngược lại sẽ gây huyết khối.

Antithrombin III (AT) là một chất chống đông máu tự nhiên sinh lý, ức chế các protease serine tiền đông máu như: yếu tố II, IX, X và XI hoạt hóa. Năm 1965, Egeberg đã báo cáo về gia đình đầu tiên bị thiếu hụt AT có huyết khối tĩnh

mạch (venous thromboembolism -VTE), nồng độ AT hoạt hóa và cofactor heparin giảm dưới 50%. Sự thiếu hụt AT có liên quan đến việc tăng nguy cơ huyết khối, huyết khối tắc mạch và các biến chứng liên quan đến tình trạng tăng đông.

Thiếu hụt antithrombin III (AT) di truyền là một trong những nguyên nhân bệnh huyết khối di truyền nghiêm trọng nhất, với nguy cơ mắc huyết khối tĩnh mạch lên đến 85%. Bệnh có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, phụ thuộc vào đột biến gen, và thường gây huyết khối ở tuổi còn trẻ và ở các vị trí không điển hình. Chẩn đoán

và điều trị sớm rất quan trọng để ngăn ngừa các biến chứng nguy hiểm. Báo cáo này nhằm thảo luận về một trường hợp bệnh thiếu hụt AT bẩm sinh có biểu hiện huyết khối, đồng thời cung cấp tổng quan y văn về chẩn đoán và điều trị bệnh lý này.

2. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 18 tuổi, chuyển từ bệnh viện tỉnh lên trong tình trạng hôn mê đặt nội khí quản thở máy, được chẩn đoán: huyết khối tĩnh mạch sâu tĩnh mạch đùi P và thuyên tắc động mạch phổi biến chứng ngừng tuần hoàn-nhiễm khuẩn huyết

Tiền sử bản thân: Cách 2 tháng vào viện bệnh nhân có sưng đau chân (P), hạn chế vận động không rõ chẩn đoán và thuốc điều trị. 2 ngày trước vào viện bệnh nhân ngắt, chân P còn sưng đau, sau đó khó thở đau ngực nhiều và ngừng tuần hoàn.

Tiền sử gia đình: Mẹ bị Huyết khối mạch não - Tắc động mạch chi dưới năm 45 tuổi, cậu bị huyết khối chi dưới 50 tuổi.

Siêu âm: Thất trái xẹp, dịch màng phổi (P) 0.5 cm (T) 2 cm, XQ phổi: đông đặc phổi (T).

Điện tim: Loạn nhịp hoàn toàn, blok nhánh Phải, ST chênh lên

Xử trí: Thở máy, ECMO, duy trì vận mạch. Khi chỉ số sinh tồn ổn định đã được can thiệp hút huyết khối ĐMP, phẫu thuật làm đường nuôi ĐM đùi trái. Và dùng heparin tiêu chuẩn, kháng sinh.

Xét nghiệm lúc vào viện:

Sinh hóa: Suy thận (creatinin tăng 244 $\mu\text{mol/L}$), suy gan: GOT/GPT 889/874U/l Bilirubin toàn phần/trực tiếp: 40,3/15,5 $\mu\text{mol/L}$ suy tim Troponin Ths: 3956 BNP: 10048 Procalcitonin 98,53.

Huyết học: Đông máu: rối loạn đông máu nặng PT: 26,5%; raPTT: 3,55, fibrinogen: 0.64g, Ddimer > 7.65.

Chống đông: heparin tiêu chuẩn nhưng không đạt liều, Heparin tăng liều lên nhưng không đạt được aPTT đích, định lượng aXa: 0,2.

Chẩn đoán: huyết khối tĩnh mạch chi dưới/huyết khối động mạch phổi- ngừng tuần hoàn-Viêm phổi suy hô hấp- Nhiễm khuẩn huyết.

AT III 13% tại thời điểm vào viện, Ps, Pc bình thường. Yếu tố V, VII bình thường.

Kháng thể kháng nhân dsADN, xét nghiệm kháng phospholipid âm tính.

Bệnh nhân được truyền Huyết tương tươi đông lạnh, sau 2 ngày, và dùng heparin tiêu chuẩn raPTT 2,5 theo dõi sau 1 tuần bn ổn định, cách ngày truyền HTTDL và bỏ ESMO, sau 2 ngày rút ống nội khí quản, thở oxy kính, khi ra viện điều trị rivaroxaban 20mg x 2 lần/ ngày sau 3 tháng duy trì rivaroxaban 20mg/ngày.

3. TỔNG QUAN

Thiếu hụt AT bẩm sinh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, gen mã hóa protein nằm trên nhiễm sắc thể 1 (1q25) với tỷ lệ mắc bệnh ước tính trong dân số nói chung từ 0,02% đến 0,2%. Ở những bệnh nhân mắc bệnh huyết khối tĩnh mạch (Deep venous thrombosis -DVT) hoặc thuyên tắc động mạch phổi (PE), tỷ lệ thiếu hụt AT từ 1% đến 5% [1].

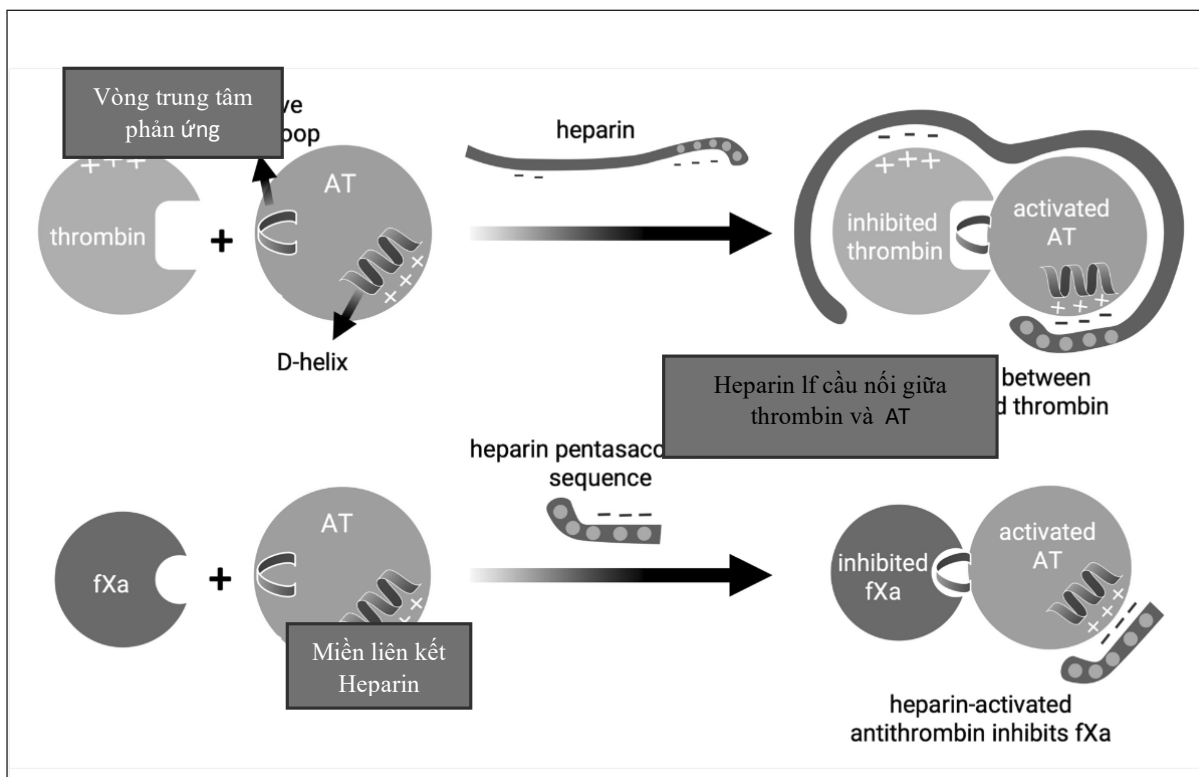
AT có cấu trúc gồm 2 phần quan trọng là: vòng trung tâm phản ứng (RCL) và miền liên kết Heparin. Vòng trung tâm phản ứng là vị trí phản ứng tương tác với các protease, đây là vùng tạo ra phức hợp antithrombin-protease để ức chế protease.[2] Miền liên kết Heparin là vị trí liên kết với Heparin, khi có liên kết sẽ làm tăng ái lực của antithrombin với serine protease lên đến 1000 lần, tăng cường hiệu quả chức năng của

antithrombin để ức chế sự hình thành cục máu đông [2, 3].

3.1. Cơ chế hoạt động của AT

AT nhằm mục tiêu và ức chế là các serine protease hoạt hóa yếu tố II (thrombin), Xa, cũng như IXa, XIa, XIIa và VIIa. Heparin tiêu chuẩn hay trọng lượng phân tử thấp, đơn độc không có tác dụng chống đông máu trực tiếp mà phải thông qua AT. Heparin gắn với AT ở miền liên kết qua một pentasaccarit đặc hiệu theo trình tự nhất định, gây ra thay đổi cấu hình trong AT

ở vòng trung tâm và kích hoạt AT. Heparin tạo thành cầu nối giữa AT và thrombin, thúc đẩy quá trình ức chế nhanh chóng các serine protease hoạt hóa (hình 1). AT ngăn cản quá trình chuyển đổi prothrombin thành thrombin và fibrinogen thành fibrin do đó ngăn chặn quá trình hình thành cục máu đông. Ngoài ra AT có tác dụng chống viêm với 2 cơ chế: giảm tiết cytokine và prostaglandin I₂, giảm thiểu tương tác bạch cầu trung tính-nội mô, ức chế hoạt hóa tiểu cầu và tế bào nội mô.



Hình 1. Tác dụng chống đông máu của heparin xảy ra thông qua sự liên kết của antithrombin với thrombin và yếu tố X hoạt hóa [4]

Có 2 loại thiếu hụt AT bẩm sinh đã được mô tả [5]

Loại I: đặc trưng là cấu trúc phân tử AT bình thường nhưng nồng độ giảm cả kháng nguyên và hoạt tính.

Loại II: đặc trưng cấu trúc phân tử AT biến đổi dẫn đến mất hoặc giảm chức năng của nó. Vị trí protein bị biến đổi có thể vùng gắn protease serin hoặc miền liên kết heparin. Tần suất và đặc điểm đột biến của 2 loại được nêu ở bảng 1

Bảng 1. Thiếu hụt AT di truyền

Loại	Các loại thiếu hụt AT	Tần suất trong dân số giảm AT (%)	Tần suất trong người bệnh huyết khô do thiếu AT di truyền (%)	Đột biến Serpinc1
I	Nồng độ kháng nguyên giảm Nồng độ hoạt hóa giảm	12	60	Đột biến điểm codon 244–245, 81, 106–107
II	Kháng nguyên bình thường, hoạt hóa giảm	88	40	
	IIa. Đột biến ở phần gen mã hóa vị trí gắn protease			
	IIb. Đột biến nằm ở đoạn gen mã hóa vùng liên kết heparin, làm rối loạn tương tác với heparin			41, 47, 99 và 129
	IIc. Phối hợp cả 2 nhóm			402, 404–407 và 429

- Thiếu AT nhóm I: thường có huyết khối khi trẻ và có xu hướng tái phát, tuổi gặp nhiều nhất là 15-40 tuổi. Nếu dạng đồng hợp tử, huyết khối xuất hiện thời kỳ sơ sinh. Trẻ em bị thiếu hụt antithrombin III huyết khối có thể ở vị trí bất thường khác nhau (ví dụ, tĩnh mạch mạc treo, tĩnh mạch lách...).

- Thiếu AT nhóm II có biểu hiện đa dạng, từ nhẹ đến nặng, loại đột biến vị trí liên kết Heparin có nguy cơ huyết khối thấp hơn, ngay cả khi nó ở dạng đồng hợp tử thì cũng ở thể nhẹ.

Thiếu hụt antithrombin mắc phải nguyên nhân có thể là: do giảm sản xuất, quá trình tổng hợp protein của cơ thể bị suy yếu trong trường hợp suy gan cấp, xơ gan, suy dinh dưỡng... do mất antithrombin trực tiếp trong hội chứng thận hư, viêm ruột hoặc do tăng tiêu thụ. Antithrombin bị mất do tiêu thụ nhanh, bao gồm hội chứng đông máu nội mạch rải rác (DIC), phẫu thuật, thiếu máu tan máu vi mạch, bệnh tắc tĩnh mạch gan (VOD) sau ghép TBG, khối u ác tính và phản ứng truyền máu, sử dụng thuốc tránh thai đường uống, điều trị heparin.

AT tham gia vào nhiều phản ứng trong cơ thể đặc biệt là phản ứng viêm. Trong nhiễm khuẩn huyết nồng độ antithrombin dưới 60% thường có tiên lượng xấu và giảm dưới 20% có nguy cơ tử vong cao. AT ngoài tham gia trong quá trình đông máu còn làm ức chế tổng hợp AT.

3.2. Chẩn đoán thiếu hụt ATIII

Trước bệnh nhân huyết khối, việc điều trị cấp cứu về tim mạch, nhiễm khuẩn rất quan trọng, cần ưu tiên hàng đầu để cứu sống người bệnh; tuy nhiên cũng cần tìm nguyên nhân và điều trị ngăn chặn huyết khối không gây ra các biến chứng lâu dài và tái phát.

Do bệnh nhân có tiền sử theo dõi huyết khối chi dưới lúc còn trẻ (18 tuổi) và gia đình có mẹ và cậu đều có huyết khối khi dưới 50 tuổi, vì vậy yếu tố di truyền cần được nghĩ tới. Nhận định đây là 1 trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu có biến chứng thuyên tắc đông mạch phổi theo dõi do giảm AT III bẩm sinh, chúng tôi xét nghiệm và kết quả cho thấy giảm đông và biểu hiện huyết khối (PT, aPTT kéo dài, giảm nặng

fibrinogen và tăng cao D-Dimer), định lượng hoạt tính ATIII còn 13%.

Tất cả bệnh nhân huyết khối tiền sử cá nhân và gia đình cần được theo dõi đầy đủ. Dựa trên đó sẽ đưa ra quyết định xem bệnh nhân có nên làm các xét nghiệm về tình trạng thiếu hụt AT hay tìm thêm các yếu tố nguy cơ khác hoặc định hướng bệnh lý bẩm sinh hoặc mắc phải.

Theo các tài liệu, xét nghiệm đo hoạt độ AT cần được tiến hành ở tất cả bệnh nhân VTE dưới 40 tuổi. Nồng độ AT cho là thiếu hụt khi thấp hơn giới hạn bình thường < 80%, nếu < 70% gợi ý cao là thiếu hụt AT. Cần đo hoạt độ AT lại sau vài tuần nếu nồng độ AT ở giá trị ranh giới 70-80%, cân nhắc xét nghiệm di truyền hoặc nồng độ AT ở những người thân gia đình có nguy cơ. Với kết quả xét nghiệm trên, có thể chẩn đoán bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu có biến chứng thuyên tắc đông mạch phổi, và căn cứ tiền sử thì nghĩ tới do giảm AT III bẩm sinh. (Xét nghiệm gen tăng đông cũng đã được làm, bệnh nhân có đột biến gen AT)

Chẩn đoán phân loại dựa trên việc phát hiện đột biến ở *SERPINC1* sẽ xác nhận tình trạng thiếu hụt AT và chẩn đoán phân nhóm. Khoảng hơn 200 đột biến đã được báo cáo liên quan đến nguy cơ huyết khối. Các đột biến vô nghĩa dẫn đến thiếu hụt AT loại I liên quan đến nguy cơ VTE cao hơn ở đột biến sai nghĩa loại II.

Các nghiên cứu chỉ ra rằng những bệnh nhân có đột biến AT có xác suất sống không bị VTE trong 5 năm là 66,7%, trong khi nhóm không có đột biến là 92%. Trong các nghiên cứu hồi cứu, 50% bệnh nhân thiếu hụt AT được phát hiện có huyết khối tĩnh mạch là <50 tuổi. Khuyến cáo của hiệp hội huyết khối cần xét nghiệm phát hiện đột biến gen tăng đông ở những người bệnh: có huyết khối dưới 40 tuổi, hoặc tiền sử gia đình có người thân bị huyết khối < 50 tuổi hoặc có huyết khối tuổi dưới 50 kèm theo có yếu tố nguy cơ thấp.[6] Tiếc rằng với bệnh nhân này chúng tôi chưa thực hiện được xét nghiệm đột biến gen!

Mana Mitsuguro và cộng sự (2010) đánh giá nguy cơ huyết khối ở người bệnh có thiếu hụt AT thấy rằng những bệnh nhân bị thiếu hụt loại I (n = 21) có nhiều biến cố VTE hơn và khởi phát VTE sớm hơn những bệnh nhân bị thiếu hụt loại II (n = 10). Phân tích tỷ lệ sống không có VTE cho thấy nguy cơ VTE ở những bệnh nhân bị thiếu hụt loại I cao gấp bảy lần so với những bệnh nhân bị thiếu hụt loại II (tỷ lệ nguy cơ: 7,3; khoảng tin cậy 95%: 1,9-12,2; P = 0,0009). Tỷ lệ thiếu hụt loại I ở nhóm VTE (5,6%, 6/108) cao hơn so với dân số nói chung (0,04%, 2/4.517) (tỷ lệ chênh lệch: 132,8; khoảng tin cậy 95%: 26,5-666,1; P < 0,0001).[7]

Alhenc-Gelas và cộng sự đã báo cáo nghiên cứu đoàn hệ trên 540 người mang đột biến *SERPINC1* dị hợp tử và chỉ ra rằng đột biến loại I cho thấy khả năng gặp phải VTE đầu tiên cao hơn rõ rệt so với loại về cả nguy cơ mắc PE và DVT [8]. Với các phân tích trên, kết hợp tiền sử và diễn biến ở bệnh nhân thì có thể bệnh nhân bị thiếu ATIII loại 1 (giảm nồng độ kháng nguyên và hoạt tính ATIII)

De la Morena-Barrio và cộng sự cũng thiết kế 1 nghiên cứu đa trung tâm ở bệnh nhi bị thiếu hụt AT di truyền. Tỷ lệ huyết khối ở quần thể này là 4,32 ca/1000 bệnh nhân mỗi năm (7,5%), cao hơn nhiều so với tỷ lệ được mô tả ở quần thể nói chung (0,014%/năm). Họ quan sát thấy huyết khối ở những vị trí không điển hình như tĩnh mạch tạng, xoang tĩnh mạch não hoặc tĩnh mạch chủ dưới, chủ yếu ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (<6 tuổi). [9]

Nguyên nhân làm cho nồng độ AT giảm trầm trọng hơn có thể do AT bị tiêu thụ quá mức: rối nội mạch rải rác (DIC) khi có ngừng tuần hoàn, và AT tham gia phản ứng viêm quá mạnh, và làm ECMO tuần hoàn ngoài cơ thể. Ngay lúc vào viện bệnh nhân có tình trạng rối loạn đông máu và được can thiệp ECMO. Xét nghiệm nồng độ AT hoạt hóa lúc đó 13%

3.3. Điều trị thiếu hụt ATIII

Lúc đầu khi điều trị heparin, dù tăng liều tối đa nhưng không đạt được mục tiêu (aXa là 0,2). Nếu tiếp tục tăng liều sợ bệnh nhân có nguy cơ chảy máu. Câu hỏi đặt ra liệu có tình trạng kháng heparin không? 50% bệnh nhân ECMO kháng heparin xảy ra khi dùng heparin kéo dài, nguyên nhân phổ biến của tình trạng này có thể do nồng độ chất liên kết heparin tăng hoặc heparin bị đào thải nhanh nên nồng độ thấp và nồng độ AT hoạt hóa giảm. Liều pháp AT đã được sử dụng và có hiệu quả.

Điều trị thiếu hụt AT phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng và phải được cá nhân hóa nhưng nhìn chung được chia thành 3 loại: điều trị VTE cấp tính, dự phòng huyết khối ngắn hạn trong các bối cảnh lâm sàng có nguy cơ cao và dự phòng huyết khối chống đông dài hạn ở những bệnh nhân có triệu chứng.

Đối với VTE cấp tính, liều pháp đầu tay là điều trị bằng heparin tiêu chuẩn hoặc trọng lượng phân tử thấp. Tuy vậy hiệu quả của heparin lại phụ thuộc vào hoạt động AT. Trong ca bệnh này nồng độ AT hoạt hóa thấp nên dùng heparin dù liều cao vẫn không đạt được thời gian aPTT đích. Nồng độ anti Xa là 0,2. Do đó việc điều trị VTE cấp tính ở những bệnh nhân bị thiếu hụt AT cần được cân nhắc đặc biệt. Một cách tiếp cận phổ biến ở những bệnh nhân này là dùng AT cô đặc hoặc truyền Huyết tương tươi đông lạnh (HTTDL). Hiện tại do chưa có AT cô đặc chúng tôi sử dụng HTTDL để truyền cho bệnh nhân. Khi bù đủ AT thì liều dùng heparin được giảm và đạt được hiệu quả mong muốn.

Dự phòng huyết khối ngắn hạn: cân nhắc trong các trường hợp thiếu hụt AT nguy cơ cao như phẫu thuật hoặc mang thai hoặc dùng thuốc progesterone. Do tính không đồng nhất về biểu hiện lâm sàng, tiền sử bệnh, bệnh đi kèm và các yếu tố nguy cơ, nên cần có một phương pháp tiếp cận cá nhân hóa để quản lý hiệu quả

nguy cơ huyết khối của từng người bệnh. FDA hoa kỳ đã thông qua dùng AT cô đặc để điều trị dự phòng huyết khối khi phẫu thuật hoặc mang thai.[10]

Bệnh nhân bị thiếu hụt AT di truyền bị huyết khối cần dùng thuốc chống đông kéo dài do tỷ lệ tái phát huyết khối cao. Nguy cơ tái phát hàng năm mà không dùng chống đông dài hạn là 8,8% (KTC 95% 4,6–14,1) đối với những bệnh nhân thiếu AT và 4,3% (KTC 95% 1,5–7,9) đối với những bệnh nhân VTE không thiếu AT (nhưng mắc các loại bệnh huyết khối khác).[9]

Trước đây kháng vitamin K sử dụng để điều trị cho bệnh nhân VTE thiếu hụt AT, tuy vậy khó kiểm soát, yêu cầu theo dõi xét nghiệm thường xuyên, nguy cơ chảy máu.

Thuốc chống đông đường uống (DOAC) không phải kháng vitamin K là liệu pháp thay thế an toàn hiệu quả. Campeio và cộng sự tiến hành nghiên cứu theo dõi 29 bệnh nhân bị thiếu hụt AT di truyền, chứng minh tính an toàn và hiệu quả của DOAC tương tự như heparin và kháng vitamin K trong điều trị VTE.[11] Một phân tích tổng hợp trước đó của 8 nghiên cứu ở 476 bệnh nhân, trong đó có 15 người là cá nhân bị thiếu hụt AT di truyền được điều trị bằng DOAC, đã báo cáo kết quả tương tự.[12]

Tuy vậy chưa có bằng chứng nào đủ mạnh để hướng dẫn đầy đủ về điều trị thiếu hụt AT. Theo dõi sát và tư vấn với từng trường hợp vẫn là điểm chính trong việc quản lý những người bệnh thiếu hụt AT.

4. KẾT LUẬN

Qua trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị giảm AT III trên có thể thấy với bệnh nhân tiền sử huyết khối lúc trẻ, yếu tố gia đình có người trẻ tuổi bị huyết khối, thì xét nghiệm đông máu và định lượng hoạt tính ATIII giúp chẩn đoán bệnh và định hướng điều trị. Vai trò của AT trong hệ thống đông máu là rất quan

trọng và sự rối loạn hoặc mất chức năng của nó có nguy cơ hình thành VTE của người bệnh. Điều trị chống đông bằng heparin ở bệnh nhân giảm ATIII có thể đạt kết quả khi kết hợp truyền huyết tương tươi đông lạnh

Hoạt động chống đông của Heparin phụ thuộc rất nhiều vào sự hiện diện của AT. Thiếu hụt AT di truyền có nguy cơ gây huyết khối nghiêm trọng và có thể tái phát nhiều lần. Chẩn đoán thiếu hụt AT còn nhiều hạn chế vì yêu cầu các xét nghiệm chuyên sâu chỉ được thực hiện ở một vài cơ sở y tế nhất định. Quản lý bệnh nhân thiếu hụt AT bẩm sinh cần được theo dõi chặt chẽ đặc biệt là khi phẫu thuật, làm ECMO, nhiễm khuẩn, sử dụng hormone estrogen/progesterone hay mang thai. Dùng thuốc chống đông dài hạn cho những trường hợp thiếu hụt AT có huyết khối.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618-629.
- Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev*. 1994;8(1):37-55.
- Hsu E, Miao L. *Biochemistry, Antithrombin III*. National Library of Medicine; 2023.
- Olson ST, Richard B, Izaguirre G, Schedin-Weiss S, Gettins PG. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases. A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. *Biochimie*. 2010;92(11):1587-1596.
- Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. *Blood*. 2019;134(26):2346-2353.
- Kumar R, Bansal N, Dawson J, et al. Impact of SERPINC1 mutation on thrombotic phenotype in children with congenital antithrombin deficiency-first analysis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis pediatric antithrombin deficiency database and biorepository. *J Thromb Haemost*. 2023;21(2):297-307.
- Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, Kameda S, Kokubo Y. Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Int J Hematol*. 2010;92(3):468-473.
- Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou MH; GFHT study group on Genetic Thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1040-1051.
- de la Morena-Barrio B, Ordóñez A, de la Morena-Barrio ME, Vicente V. Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica*. 2019;104(12):2512-2518.
- Luo JQ, Ma SJ, Chen JY, et al. Antithrombin III deficiency in a patient with recurrent venous thromboembolism: A case report. *World J Clin Cases*. 2023;11(20):4956-4960.
- Campello E, Spiezia L, Simion C, et al. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e018917.
- Elsebaie MA, van Es N, Langston A, Büller HR, Gadh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(4):645-656.

ABSTRACT

ANTITHROMBIN DEFICIENCY: A CASE REPORT
AT BACH MAI HOSPITAL AND LITERATURE REVIEW

Objective: To report a case of congenital antithrombin III (AT) deficiency presenting with thrombosis and provide a literature review on the diagnosis and treatment of this condition.

Case report: An 18-year-old male was admitted to the hospital in a comatose state, on mechanical ventilation, diagnosed with deep vein thrombosis of the right femoral vein and pulmonary embolism complicated by cardiac arrest and sepsis. Family history revealed relatives with thrombosis at a young age. Laboratory tests showed severe coagulation disorder with AT III decreased to 13%. The patient was treated with ECMO, standard heparin, fresh frozen plasma transfusion, and later transitioned to rivaroxaban.

Conclusion: Hereditary AT deficiency is an important cause of thrombosis in young individuals. Diagnosis is based on family history, coagulation tests, and AT III activity quantification. Treatment requires a combination of anticoagulation and AT supplementation. Close monitoring and long-term anticoagulation therapy are necessary due to the high risk of thrombosis recurrence.

Keywords: *antithrombin III (AT) deficiency, venous thromboembolism -VTE.*