

BỘ Y TẾ

NỘI BỆNH LÝ

PHẦN DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG

SÁCH ĐÀO TẠO BÁC SĨ ĐA KHOA

Mã số: Đ. 01. Z. 05

Chủ biên: **GS.TSKH. NGUYỄN NĂNG AN**

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2007

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Vụ Khoa học và Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN:

GS.TSKH. Nguyễn Năng An

THAM GIA BIÊN SOẠN:

GS.TSKH. Nguyễn Năng An

PGS.TS. Phan Quang Đoàn

PGS.TS. Nguyễn Thị Vân

PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn

BSCKII. Đỗ Trương Thanh Lan

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO:

ThS. Phí Văn Thâm

BS. Nguyễn Ngọc Thịnh

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo bác sĩ đa khoa. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy - học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách *Nội bệnh lý, phần Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Y Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các Nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống, nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách *Nội bệnh lý, phần Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006, là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của ngành Y tế trong giai đoạn 2006 - 2010. Trong quá trình sử dụng sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các Nhà giáo, các chuyên gia của Bộ môn Dị ứng, Trường Đại học Y Hà Nội đã dành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách này; cảm ơn GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

**VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ**

LỜI NÓI ĐẦU

Chuyên ngành Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng đã được hình thành từ lâu ở nhiều nước công nghiệp phát triển (Hoa Kỳ, Anh, Pháp, Đức, Tây Ban Nha v.v....) vì số người mắc các bệnh dị ứng rất lớn, hiện nay chiếm tới 30% dân số các nước này. Trong mấy thập kỷ vừa qua, độ lưu hành các bệnh dị ứng và tự miễn (Miễn dịch lâm sàng) gia tăng rõ rệt ở các nước khu vực Đông Nam Á - Tây Thái Bình Dương do quá trình đô thị hoá, công nghiệp hoá, sử dụng nhiều hoá chất trong sinh hoạt, đời sống và điều trị.

Năm 1974, Đơn vị Dị ứng Trường Đại học Y Hà Nội đã biên soạn tập **Bài giảng Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng** để giảng dạy cho các lớp sinh viên Y6 đa khoa. Năm 1980, Bộ môn Dị ứng được chính thức thành lập tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Cuốn sách *Nội bệnh lý, phần Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng* lần này do tập thể các Giáo sư, Phó giáo sư, bác sĩ lâu năm của Bộ môn Dị ứng, Trường Đại học Y Hà Nội biên soạn để hướng dẫn sinh viên các lớp Y5 đa khoa cách tiếp xúc bệnh nhân thuộc chuyên ngành, khai thác tiền sử dị ứng cá nhân và gia đình, thăm khám lâm sàng, phát hiện các triệu chứng cơ năng và thực thể, hiểu rõ cơ chế bệnh sinh của các bệnh dị ứng và tự miễn, nắm vững các thăm dò, xét nghiệm cận lâm sàng, cách sử dụng những thuốc mới chống dị ứng trong chẩn đoán và điều trị các bệnh này.

Do khả năng và thời gian hạn chế, cuốn sách *Nội bệnh lý, phần Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng* không tránh khỏi thiếu sót, mong được bạn đọc góp ý kiến để có điều kiện hoàn chỉnh cho lần tái bản sau.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, Ngày 20 tháng 11 năm 2006

Chủ biên

GS.TSKH. Nguyễn Năng An

MỤC LỤC

Lời giới thiệu		3
Lời nói đầu		5
Chữ viết tắt		8
Đại cương về các phản ứng và bệnh dị ứng		9
	<i>GS.TSKH. Nguyễn Năng An</i>	
Dị nguyên		24
	<i>GS.TSKH. Nguyễn Năng An</i>	
Hen phế quản		37
	<i>GS.TSKH. Nguyễn Năng An</i>	
Dị ứng thuốc		51
	<i>GS.TSKH. Nguyễn Năng An</i>	
Sốc phản vệ		62
	<i>PGS.TS. Phan Quang Đoàn</i>	
Mày đay - phù Quincke		72
	<i>PGS.TS. Phan Quang Đoàn</i>	
Dị ứng thức ăn		81
	<i>PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn</i>	
Viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc		87
	<i>PGS.TS. Nguyễn Thị Vân</i>	
Viêm mao mạch dị ứng		97
	<i>PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn</i>	
Lupus ban đỏ hệ thống		104
	<i>BSCKII. Đỗ Trương Thanh Lan</i>	
Xơ cứng bì		114
	<i>PGS.TS. Nguyễn Thị Vân</i>	
Tài liệu tham khảo		126

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AA	Acid Arachidonic
BC	Bạch cầu
CS	Corticosteroid
DN	Dị nguyên
ĐTĐ	Đại thực bào
ECF	Eosinophil Chemotactic Factor (yếu tố hoá ứng động bạch cầu ái toan)
ECP	Eosinophil Cationic Peptid
EPO	Eosinophil Peroxidase
FEV ₁	Forced Expiratory Volume/ sec. (Thể tích thở ra gắng sức/ 1 giây)
GCSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GMCSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (Yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt)
Hen	Hen phế quản
5HT	Serotonin
HA	Huyết áp
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule (Phân tử kết dính kẽ liên bào)
ICS	Inhaled Cortico steroid (corticosteroid dạng hít)
Ig	Immunoglobulin (globulin miễn dịch)
IL	Interleukin
LLĐ	Lưu lượng đỉnh (xem PEF)
LT	Leucotrien
MBP	Major Basis Protein (Protein cơ bản)
PG	Prostaglandin
PAF	Platelet Activating Factor (Yếu tố hoạt hoá tiểu cầu)
PEF	Peak Expiratory Flow (Lưu lượng đỉnh)
PHMD	Phức hợp miễn dịch
SLE	Systemic Lupus Erythematosus (Lupus ban đỏ hệ thống)
SPV	Sốc phản vệ
tb B	Tế bào B
tb T	Tế bào T
tb Mast	tế bào mast/dưỡng bào
VMMĐƯ	Viêm mao mạch dị ứng
XCB	Xơ cứng bì

Bài 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ CÁC PHẢN ỨNG VÀ BỆNH DỊ ỨNG. MỘT SỐ KHÁI NIỆM VỀ CÁC PHẢN ỨNG VÀ BỆNH DỊ ỨNG

MỤC TIÊU

1. *Hiểu được sự phát hiện các hiện tượng dị ứng kinh điển, bản chất của các phản ứng và bệnh dị ứng.*
2. *Nắm được định nghĩa, phân loại, cơ chế các phản ứng dị ứng.*
3. *Hiểu rõ đáp ứng miễn dịch trong các phản ứng và bệnh dị ứng, các yếu tố tham gia đáp ứng miễn dịch trong viêm dị ứng.*

1. VÀI NÉT VỀ LỊCH SỬ PHÁT HIỆN CÁC HIỆN TƯỢNG DỊ ỨNG

1.1. Những nhận xét đầu tiên

Hiện tượng dị ứng được biết từ lâu đời, với những khái niệm khác nhau. Hippocrate (460-377 TCN) thời cổ La Mã, có lẽ là người đầu tiên chú ý đến biểu hiện dị ứng do thức ăn ở người bệnh: sau bữa ăn, xuất hiện mào đay, mẩn ngứa, rối loạn tiêu hoá, phù nề một vài vùng trên cơ thể. Ông gọi đây là những tình trạng đặc ứng (idiosyncrasie).

Areteus (87-130) đã phân biệt cơn khó thở do thay đổi thời tiết và cơn khó thở do làm việc quá sức. Ngày nay, ai cũng biết đó là hai bệnh khác nhau: trường hợp thứ nhất là hen phế quản dị ứng và trường hợp sau là cơn hen tim. Galen (126-199) đã lưu ý những trường hợp chảy máu nghiêm trọng ở người bệnh sau khi tiếp xúc với hoa hồng. Hiện tượng này mãi đến thế kỷ 16 mới được nhiều thầy thuốc khác chú ý, như Helmont (1577-1644) ở Bỉ và Botalius (1530-1582) ở Ý. Từ nhỏ, Helmont mắc bệnh hen phế quản. Dựa vào kinh nghiệm bản thân, ông cho rằng quá trình bệnh lý diễn ra trong phế quản. Ông đã thông báo nhiều trường hợp khó thở (hen phế quản) do thức ăn (cá) và bụi nhà. Botalius mô tả tỉ mỉ hội chứng dị ứng với hoa hồng: ngứa và chảy nước mắt, hắt hơi liên tục nhiều lần, nhức đầu, đôi khi ngạt thở và hôn mê.

Bostock (1773-1846) ở Anh đã nghiên cứu ảnh hưởng của thời tiết, khí hậu trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh dị ứng. Sức khoẻ của ông tốt về mùa đông, nhưng sút kém rõ rệt về mùa hè, nhất là vào mùa hoa nở: mi mắt lúc

nào cũng sụp xuống, nước mắt chảy giàn giụa vì ánh nắng mặt trời, nặng ngực. Năm 1828, Bostock mô tả lâm sàng của bệnh sốt ngày mùa, nhưng nguyên nhân chưa biết rõ. Mãi đến năm 1873, Blackley (1820-1900) mới làm thử nghiệm bì, ông đã tìm được nguyên nhân bệnh là phấn hoa cây, cỏ (bồ đề, thông, liễu, bạch dương, cỏ đuôi mèo, cỏ đuôi trâu, cỏ lông nhung..)

Ở châu Âu và châu Mỹ, hàng năm cứ đến cuối tháng 5, đầu tháng 6, khi hoa nở khắp nơi, cũng là mùa bệnh do phấn hoa: viêm màng tiếp hợp, viêm mũi dị ứng, hen ngày mùa; sốt ngày mùa v.v..., tỷ lệ mắc bệnh khá lớn như ở Mỹ - 3% dân số (Criep, 1966). Người đầu tiên làm thử nghiệm bì trước Blackley là Salter (1823-1871). Một hôm, ông đang ngồi nghỉ ở ngoại ô thành phố, trên đồi là con mèo đang nằm ngủ. Bỗng ông thấy khó thở, ngứa mắt. Bế con mèo và vuốt ve nó, đôi tay ông nổi mẩn ngứa và ngứa khắp người. Theo ông, nguyên nhân của hội chứng này do lông mèo. Bằng thử nghiệm bì, ông đã xác định được điều này. Tiếp tục công việc của Salter, ngoài các thử nghiệm bì, Blackley còn dùng các thử nghiệm kích thích (niêm mạc mũi, màng tiếp hợp) đã phát hiện nhiều loại phấn hoa, bụi lông súc vật là dị nguyên.

Bụi lông, biểu bì súc vật (ngựa, cừu, chó, mèo..) là những dị nguyên mạnh, gây nên hen phế quản và một số bệnh dị ứng khác ở công nhân các nhà máy thuộc da, nông trường chăn nuôi, xí nghiệp gà vịt, nhà máy lông vũ, các nhà chăn nuôi súc vật thí nghiệm, các trường đua ngựa

Cho đến thế kỷ 19, việc giải thích cơ chế bệnh sinh của các hiện tượng, phản ứng và bệnh dị ứng còn gặp nhiều khó khăn.

Những công trình nghiên cứu về sốc phản vệ, bắt đầu từ Magendie, đạt kết quả rõ rệt trong các thí nghiệm của Richet (1850-1935) và Portier (1866-1963), tiếp tục phát triển nhiều năm sau, đặt cơ sở khoa học cho dị ứng học và mở ra giai đoạn phát triển mạnh mẽ của môn khoa học này trong thế kỷ vừa qua.

2. MỘT SỐ HIỆN TƯỢNG DỊ ỨNG KINH ĐIỂN TRÊN THỰC NGHIỆM

2.1. Sốc phản vệ - một hiện tượng khoa học quan trọng

Năm 1839, Magendie tiêm một liều albumin vào tĩnh mạch thỏ, không có phản ứng gì xảy ra. Vài tuần sau, lần tiêm thứ hai làm con vật chết. Nhiều nhà vi sinh vật và sinh học ở một số nước có những nhận xét tương tự: Behring ở Đức khi nghiên cứu tác dụng của độc tố bạch hầu đối với chuột lang năm 1893; Flexner ở Mỹ - tiêm huyết thanh chó cho thỏ; Arloing và Courmont ở Pháp - tiêm huyết thanh lừa cho người.

Năm 1898, Richet và Hefricourt ở Pháp nghiên cứu tác dụng huyết thanh lươn đối với chó thí nghiệm. Lần tiêm thứ hai (sau lần tiêm thứ nhất vài tuần lễ) đã gây tử vong cho nhiều con vật thí nghiệm.

Mấy năm sau, Richet (1850-1935) và Portier (1866-1963) tiếp tục công trình nghiên cứu trên, tìm hiểu khả năng miễn dịch của chó đối với độc tố của hến biển trong chuyến đi khảo sát gần đảo Cáp Ve, trên con tàu mang tên

hoàng tử Alice II. Biên bản thí nghiệm ghi lại rằng: Ngày 14 tháng 1 năm 1902, chó Neptune được tiêm một liều độc tố của hến biển ở vùng dưới da (0,1mg độc tố/kg cân nặng của con vật thí nghiệm). Neptune là con chó to và khỏe. Không có phản ứng gì. Bốn tuần sau, ngày 10 tháng 2 năm 1902, tiêm lần thứ hai với liều lượng như trước. Mọi người hy vọng có tình trạng miễn dịch của chó đối với độc tố. Một cảnh tượng bất ngờ đã xuất hiện: chó Neptune lâm vào một cơn sốc trầm trọng, khó thở, nôn mửa, co giật, mất thăng bằng, ỉa đái bừa bãi và chết sau 25 phút.

Sau này, vào dịp kỷ niệm lần thứ 60 ngày phát hiện sốc phản vệ (1962) Portier đã kể lại như sau: Khi sự kiện khoa học mới được xác định là có thật, Richet đề nghị tôi đặt tên. Quả thật tôi chưa kịp nghĩ đến điều này. Richet tiến đến bảng đen, hỏi tôi: Từ Hy Lạp *bảo vệ* là gì?. Tôi biết từ này khi còn là sinh viên, nhưng khi ấy quên khuấy. Richet khẽ nhắc *Phylaxis*. Tôi bèn thêm tiền tố phủ định a - Aphyllaxis. Nhưng thuật ngữ này nghe không kêu lắm, vì vậy chúng tôi quyết định gọi là *Anaphylaxis* (phản vệ, không có bảo vệ) đối lập với trạng thái miễn dịch (Immunité).

Phản vệ là một mẫu hình nghiên cứu dị ứng trên thực nghiệm. Những năm sau đó, người ta đã biết thêm một số hiện tượng dị ứng khác.

2.2. Hiện tượng Arthus

Năm 1903, nhà sinh học Pháp Arthus (1862- 1945) thông báo một hiện tượng mới. Ông tiêm huyết thanh ngựa (5ml) nhiều lần vào vùng dưới da thỏ, mỗi lần cách nhau 6 ngày. Ba lần tiêm đầu không có phản ứng gì. Các lần tiêm thứ tư, năm, sáu làm xuất hiện ổ thâm nhiễm ngày một rắn chắc và kéo dài hơn, có phù nề và lan xuống các tổ chức dưới da. Đến lần tiêm thứ bảy, ổ thâm nhiễm trở thành hoại tử với diễn biến bệnh lý tri tri, lâu lành. Đây là hiện tượng ***phản vệ tại chỗ*** có tính đặc hiệu.

2.3. Hiện tượng Schultz-dale

Năm 1910, Schultz (ở Đức) và Dale (ở Anh) năm 1913 đã làm thí nghiệm như sau: hai ông gây mẫn cảm cho chuột lang cái bằng lòng trắng trứng (hoặc huyết thanh ngựa). Sau 3-4 tuần lễ, lấy đoạn hồi tràng hoặc sừng tử cung của chuột lang này, nuôi trong bình có dung dịch Tyrode. Khi cho một vài giọt dị nguyên đặc hiệu nói trên (lòng trắng trứng, huyết thanh ngựa ở nồng độ rất nhỏ (1/10.000-1/100.000), đoạn hồi tràng hoặc sừng tử cung sẽ co thắt lại. Đây là hiện tượng ***phản vệ in vitro*** theo phương pháp mẫn cảm tích cực. Schultz làm thí nghiệm này bằng đoạn hồi tràng, còn Dale thấy rằng sừng tử cung của chuột lang mẫn cảm có độ nhạy cảm 1500 lần lớn hơn với dị nguyên, so với thí nghiệm trên tử cung chuột bình thường.

Phản vệ *in vitro* được gọi là ***hiện tượng Schullz-Dale***.

2.4. Hiện tượng phản vệ thụ động

Sốc phản vệ là hình thái phản vệ tích cực, vì liều mẫn cảm bằng huyết thanh ngựa đã làm hình thành kháng thể trong cơ thể con vật thí nghiệm.

Các tác giả Xakharóp (1905), Rosenau và Anderson (1907), Nicolle (1910) đã chứng minh khả năng mẫn cảm thụ động bằng huyết thanh. Thí nghiệm tiến hành như sau: tiêm một liều dị nguyên (lòng trắng trứng) vào chuột lang A. Ba tuần sau, lấy huyết thanh của chuột lang A tiêm cho chuột lang B. Trong huyết thanh này đã có kháng thể phản vệ. Sau liều mẫn cảm này, sớm nhất là sau 4 giờ, trung bình sau 24-28 giờ, tiêm liều dị nguyên lòng trắng trứng (liều quyết định) vào tĩnh mạch chuột lang B sẽ thấy xuất hiện bệnh cảnh sốc phản vệ (phản vệ thụ động), tuy nhiên mức độ sốc yếu hơn so với phương pháp mẫn cảm tích cực.

Hiện tượng phản vệ thụ động là một bằng chứng quan trọng của thuyết thể dịch giải thích cơ chế các phản ứng phụ.

Những năm sau, người ta đã chứng minh được khả năng tạo được phản vệ *in vitro* thụ động. Lấy một đoạn hồi tràng (hoặc sừng tử cung) của chuột lang cái bình thường, đặt trong huyết thanh chuột lang A (đã mẫn cảm) trong thời gian 2 giờ. Sau đó đưa đoạn hồi tràng vào bình Schultz-Dale có dung dịch sinh lý (hoặc dung dịch Tyrode). Cho một vài giọt dị nguyên (lòng trắng nồng độ 1/1000-1/100), đoạn hồi tràng sẽ co thắt lại một cách đặc hiệu: đó là hiện tượng *Schultz-Dale thụ động* (phản vệ thụ động *in vitro*).

2.5. Hiện tượng Prausnitz - Kustner

Năm 1921, Prausnitz và Kustner đã chứng minh khả năng mẫn cảm thụ động ở người. Thí nghiệm tiến hành như sau: Kustner bị dị ứng với cá. Prausnitz lấy huyết thanh của Kustner, tiêm 0,05-0,1ml huyết thanh này vào da cẳng tay một người khỏe mạnh. 24 giờ sau, ông tiêm 0,02ml chiết dịch cá vào cẳng tay hôm trước. Xuất hiện phản ứng tại chỗ mạnh mẽ. Nó chứng tỏ kháng thể dị ứng của người bệnh (Kustner) đã gắn vào tế bào da của người khỏe và kết hợp với dị nguyên đặc hiệu.

Một số tác giả khác, Urbach (1934), Moro (1934) đã cải biên phương pháp Prausnitz - Kustner, mà ta gọi là "phản ứng kiểu khoảng cách". Theo dạng cải biên này, tiêm 0,05ml huyết thanh người mắc bệnh dị ứng vào trong cẳng tay trái của một người khỏe, còn dị nguyên (nghi ngờ) thì tiêm vào vùng da đối xứng của cánh tay phải.

Phản ứng Prausnitz - Kustner được ứng dụng để phát hiện dị nguyên và kháng thể dị ứng trong chẩn đoán và điều trị một số bệnh dị ứng.

2.6. Hiện tượng Ovary (phản vệ thụ động ở da)

Tiến hành như sau: Mẫn cảm chuột A (chuột lang, chuột cống trắng) bằng dị nguyên, ví dụ huyết thanh ngựa (0,2-0,5ml). Đến thời gian mẫn cảm

tối ưu, giết chuột A, lấy hết máu, phân lập huyết thanh. Tiêm 0,1-0,2ml huyết thanh này cho chuột B (trong da). Từ 3-12 giờ sau đó, tiêm chất xanh Evan (hoặc chất màu khác) vào tĩnh mạch chuột B. Đọc phản ứng sau 35-40 phút. Phản ứng dương tính nếu ở vùng da (quanh nơi tiêm trong da) có màu xanh. Xanh Evan đã gắn vào protein của huyết tương khuếch tán ra, vì tăng tính thấm mao mạch. Đo đường kính vùng bắt màu, có thể định mức độ phản ứng.

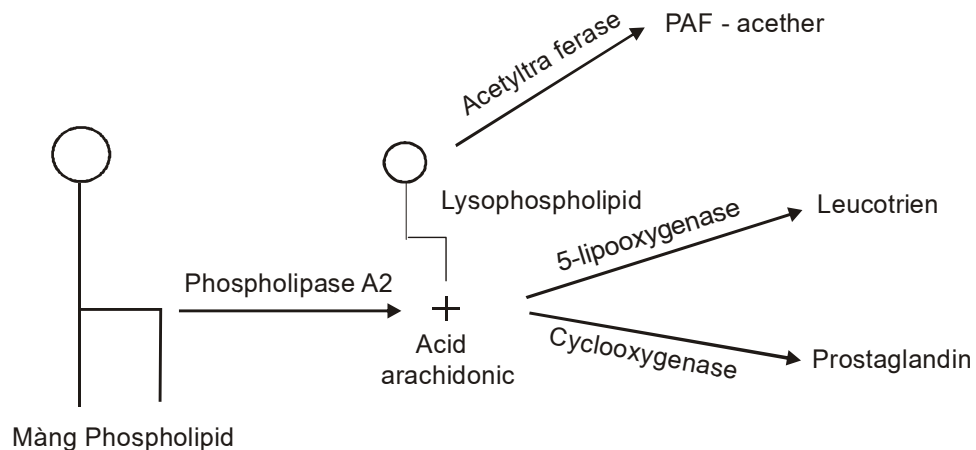
3. PHÂN LOẠI CÁC PHẢN ỨNG DỊ ỨNG

3.1. Ba giai đoạn trong các phản ứng dị ứng

Theo Adô (1978), các phản ứng dị ứng là bệnh lý **viêm** do sự kết hợp dị nguyên với kháng thể dị ứng (IgE, IgG). Sự kết hợp này trải qua 3 giai đoạn:

- **Giai đoạn thứ nhất** có tên là **giai đoạn mãn cảm** bắt đầu từ khi dị nguyên lọt vào cơ thể người bệnh (qua hệ hô hấp, hệ tiêu hoá, tiếp xúc, tiêm truyền) cho đến khi hình thành kháng thể dị ứng, chủ yếu là IgE, IgE gắn vào màng các tế bào: mast (dưỡng bào), eosinophil (bạch cầu ái toan), basophil (bạch cầu ái kiềm).
- **Giai đoạn thứ hai** còn gọi là **giai đoạn sinh hoá bệnh** xảy ra khi dị nguyên trở lại cơ thể người bệnh, kết hợp với IgE trên màng các tế bào kể trên, giải phóng một số chất trung gian hoá học (mediator) tiên phát: histamin, serotonin, bradykinin, PAF (Platelet activating factor - Yếu tố hoạt hoá tiểu cầu), ECF (eosinophil chemotactic factor - yếu tố hoá ứng động bạch cầu ái toan) và một số mediator thứ phát như prostaglandin, leucotrien, neuropeptid.

Trong giai đoạn thứ hai, có sự tham gia của một số enzym (histaminase, tryptase, chymase). Sự tổng hợp các mediator (leucotrien, prostaglandin) là những sản phẩm chuyển hoá của acid arachidonic (AA) do tác động của phospholipase A2. Cyclooxygenase chuyển dạng (AA) thành prostaglandin, còn 5 lipooxygenase chuyển AA thành leucotrien (sơ đồ 1.1).



Sơ đồ 1.1. Sự tổng hợp các leucotrien và prostaglandin.

Có 2 loại *leucotrien*: Loại 1 là LTB-4 có tác dụng hóa ứng động và kết dính neutrophil (bạch cầu trung tính) vào nội mạc thành mạch; loại 2 là LTC4, LTD4, LTE4 làm tăng tính thấm thành mạch, co thắt phế quản.

Các prostaglandin có tác động đến phế quản: PGD2 gây co thắt phế quản, PGE4 gây giãn phế quản.

Trong giai đoạn thứ hai, còn có sự tham gia của một loạt các cytokin là những phân tử nhỏ được giải phóng từ các tế bào T, đại thực bào, tế bào mast.

- **Giai đoạn thứ ba là giai đoạn sinh lý bệnh** với những rối loạn chức năng (co thắt phế quản, ban đỏ, phù nề) hoặc tổn thương tổ chức (tan vỡ hồng cầu, bạch cầu v.v...) do tác động của các mediator kể trên đến các tổ chức hoặc tế bào tương ứng.

3.2. Dị ứng loại hình tức thì và loại hình muộn

Các phản ứng dị ứng chia thành 2 loại hình gồm: Các phản ứng dị ứng **loại hình tức thì** (gọi tắt là dị ứng tức thì, dị ứng thể dịch), và các phản ứng **dị ứng loại hình muộn** (gọi tắt là dị ứng muộn, dị ứng tế bào).

Các đặc điểm của hai nhóm này (dị ứng tức thì và dị ứng muộn) được tóm tắt trong bảng 1.1 dưới đây:

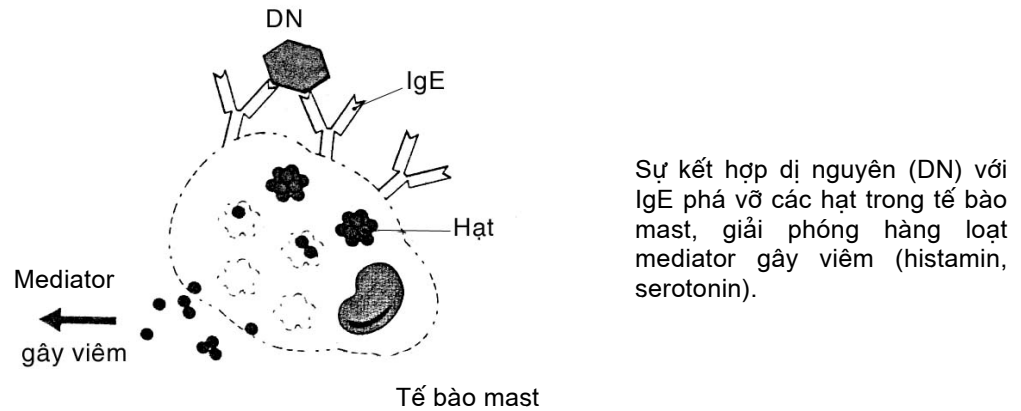
Bảng 1.1. So sánh những đặc điểm của hai loại hình dị ứng

Đặc điểm	Dị ứng tức thì	Dị ứng muộn
Hội chứng lâm sàng điển hình	Sốt ngày mùa, hen, bệnh huyết thanh, phù Quincke	Lao, bệnh do Brucella, viêm da tiếp xúc v.v...
Dị nguyên	Phấn hoa, huyết thanh, các dung dịch protein, thực phẩm	Vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng, hóa chất đơn giản, tổ chức và tế bào động vật
Kháng thể dị ứng	Có trong huyết thanh	Không có trong huyết thanh
Thời gian xuất hiện phản ứng	5-20 phút, có khi nhanh hơn (hàng giây) chậm nhất sau 3-4 giờ	Không sớm hơn 5-6 giờ, trung bình 24-72 giờ
Hình ảnh tổ chức học	Thâm nhiễm bạch cầu đa nhân	Thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân
Truyền miễn cảm thụ động	Bằng huyết thanh, đôi khi bằng môi trường tế bào	Chỉ bằng môi trường tế bào
Các chất trung gian hóa học (mediator)	Có vai trò quan trọng (histamin, serotonin, leucotrien, prostaglandin)	Lymphotoxin, yếu tố truyền lại, yếu tố ức chế di tản đại thực bào ...
Tác dụng nhiễm độc của dị nguyên	Không có	Có
Tác dụng của phương pháp miễn cảm	Rõ rệt	Không rõ rệt
Các chất ức chế phản ứng dị ứng	Kháng histamin	Corticoid, ACTH, các chất ức chế miễn dịch

3.3. Các loại hình dị ứng theo Gell và Coombs

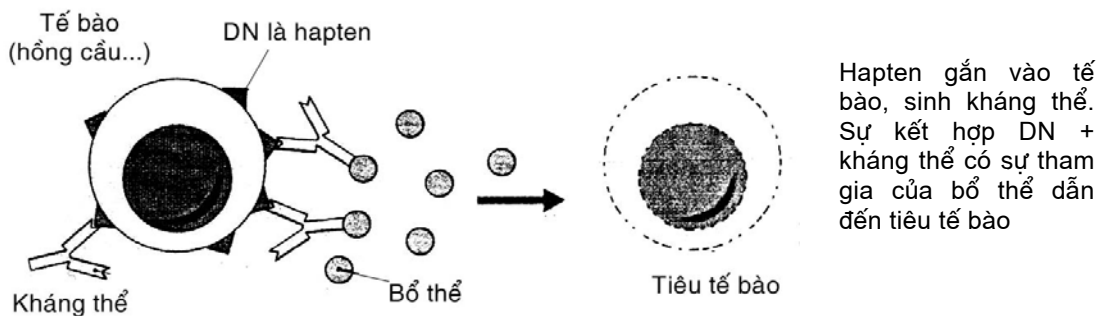
Gell và Coombs (1964) phân loại thành 4 loại hình dị ứng (hình 1.1-1.4)

- **Loại hình I** (loại hình phản vệ, loại hình IgE): Dị nguyên (phấn hoa, huyết thanh, lông vũ, bụi nhà) kháng thể lưu động IgE gắn vào tế bào. Hình thái lâm sàng dưới dạng sốc phản vệ, các bệnh dị ứng atopi như viêm mũi, sốt mùa, hen phế quản do phấn hoa, mày đay, phù Quincke. Người bệnh có cơ địa hoặc thể tạng dị ứng. Dị nguyên kết hợp kháng thể trên màng tế bào mast, phân huỷ các hạt của tế bào này, giải phóng các chất trung gian hoá học (histamin, serotonin, bradykinin). Các chất trung gian hoá học này, nhất là histamin làm co thắt mạch ở não (đau đầu, chóng mặt, hôn mê ...), co thắt phế quản (gây phù nề niêm mạc phế quản), phù nề ở lớp dưới da, kích thích các tận cùng thần kinh ở lớp dưới da (ngứa) co thắt và giãn động mạch lớn, làm sụt huyết áp (hình 1.1).



Hình 1.1. Cơ chế loại hình dị ứng I

- **Loại hình II** (loại hình gây độc tế bào): Dị nguyên (hapten), hoặc tế bào gắn trên mặt hồng cầu, bạch cầu. Kháng thể (IgG) lưu động trong huyết thanh người bệnh. Sự kết hợp dị nguyên với kháng thể trên bề mặt hồng cầu (bạch cầu), hoạt hóa bổ thể và dẫn đến hiện tượng tiêu tế bào (hồng cầu). Điển hình cho loại hình II là bệnh thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu do thuốc (hình 1.2).

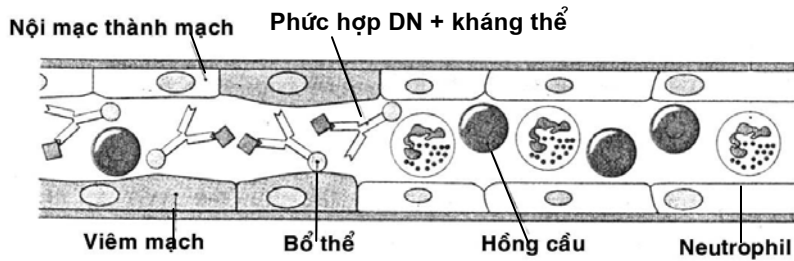


Hình 1.2. Cơ chế loại hình dị ứng II

- **Loại hình III** (loại hình Arthus, loại hình phức hợp miễn dịch): Dị nguyên là huyết thanh, hóa chất, thuốc. Kháng thể kết tủa (IgM, IgG1, IgG3). Dị nguyên kết hợp với kháng thể kết tủa, với điều kiện thừa dị nguyên trong dịch thể, tạo nên phức hợp miễn dịch, làm hoạt hóa bổ thể. Các phức hợp này làm tổn thương mao mạch, cơ trơn. Hiện tượng Arthus là điển hình của loại hình III (hình 1.3).

Bệnh cảnh lâm sàng thuộc loại hình III gồm các bệnh dị ứng sau: bệnh huyết thanh, viêm khớp dạng thấp, viêm cầu thận, ban xuất huyết dạng thấp (hội chứng Schönlein - Henoch), bệnh phổi do nấm quạ (aspergillus), viêm nút quanh động mạch, lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì...

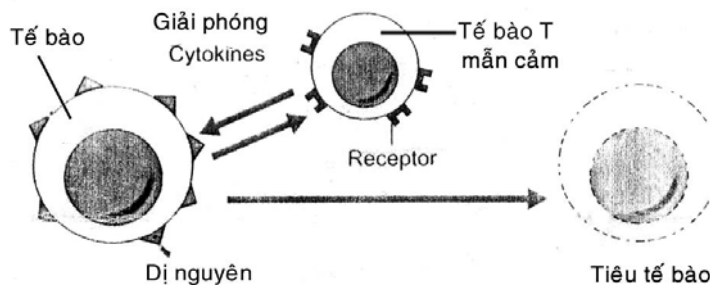
Hiện tượng Arthus và các bệnh dị ứng loại hình III xảy ra do sự kết tủa của các phức hợp miễn dịch (dị nguyên + kháng thể) trong bạch cầu đa nhân. Do hoạt hóa bổ thể làm vỡ các hạt trong bạch cầu, giải phóng các men của lysosom làm đứt hoặc hoại tử huyết quản. Sự thâm nhiễm bạch cầu hạt còn do bổ thể được hoạt hóa, nhất là phức hợp C5, C6, C7 gắn vào các thành phần C1, C2, C4 sau khi các thành phần này gắn vào phức hợp miễn dịch (dị nguyên, kháng thể).



Phức hợp DN (dị nguyên) + kháng thể lưu động trong huyết quản có sự tham gia của bổ thể, gây viêm mạch và tổn thương nội mạc thành mạch

Hình 1.3. Cơ chế loại hình dị ứng III

- **Loại hình IV** là loại hình dị ứng muộn do các dị nguyên: vi khuẩn, virus, hóa chất, nhựa cây với biểu hiện điển hình là các bệnh: lao, phong, viêm da tiếp xúc v.v... (hình 1.4).



Tế bào lympho T mẫn cảm làm nhiệm vụ kháng thể dị ứng. Sự kết hợp DN (trên mặt tế bào) làm hình thành tế bào T mẫn cảm dẫn đến giải phóng các cytokin làm tiêu tế bào

Hình 1.4. Cơ chế loại hình dị ứng IV

4. DỊCH TỄ HỌC CÁC BỆNH DỊ ỨNG

4.1. Theo số liệu nghiên cứu mới đây của Beasley và cộng sự (ISAAC, 2004) thấy có tới 30% dân số các nước phát triển có một hoặc nhiều hơn các bệnh dị ứng (bảng 1.2).

Bảng 1.2. Độ lưu hành các bệnh dị ứng ở các nước phương Tây

Độ lưu hành*	Tỷ lệ (%)
Hen	10 – 15
Viêm mũi dị ứng	20 – 22
Viêm da atopi	10 – 12
Dị ứng sữa bò	3
Tình trạng mẫn cảm	35 – 40

* Độ lưu hành là tỷ lệ % dân số có bệnh ở một thời điểm nhất định

4.2. Gần 40% dân số nhiều nước phương Tây có tình trạng mẫn cảm với một hoặc nhiều hơn các dị nguyên hay gặp (bụi nhà, phấn hoa, thức ăn v.v...).

Độ lưu hành các bệnh dị ứng có xu thế tăng 2-4 lần trong 2 thập kỷ vừa qua (1980-2000) theo ISAAC (International Study Allergy and Asthma Childhood), ở các nước phát triển phương Tây, cũng như ở các nước khu vực Đông Nam Á - Tây Thái Bình dương. Nguyên nhân chủ yếu của sự gia tăng độ lưu hành các bệnh dị ứng là do quá trình đô thị hóa, công nghiệp hóa và học đòi lối sống phương Tây ở các nước đang phát triển.

4.3. Độ lưu hành các bệnh dị ứng ở Việt Nam

Trong những năm 2000-2002, theo những số liệu khảo sát trên 8000 người ở 6 tỉnh thành phố của Việt Nam (Hà Nội, TP. Hồ Chí Minh, Hải Phòng, Hoà Bình, Nghệ An, Lâm Đồng) các bác sỹ Bộ môn Dị ứng và Khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai đã phát hiện tỷ lệ mắc các bệnh dị ứng như sau:

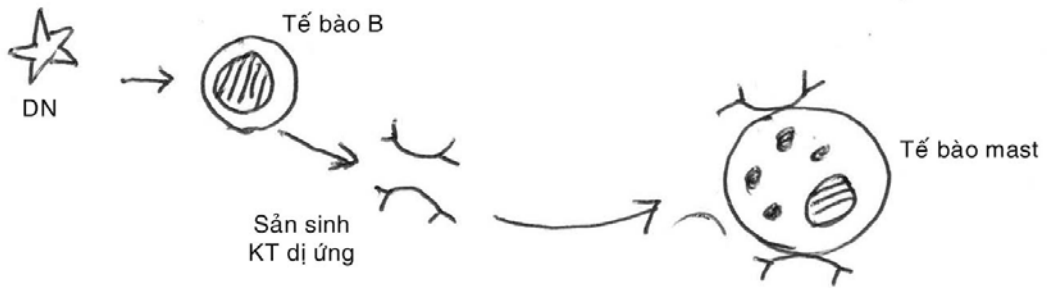
Hen	4,9%
Dị ứng thuốc	8,73%
Mày đay, phù Quincke	11,68%
Viêm mũi dị ứng	10,97%
Dị ứng thời tiết	9,81%
Dị ứng do thức ăn	6,02%

Theo những nghiên cứu mới đây nhất của Chương trình Hen phế quản Sở Y tế Hà Nội (2004) tỷ lệ các bệnh hen và viêm mũi dị ứng tiếp tục gia tăng trong dân cư. Số liệu đang được xử lý, tỷ lệ hen trên 5%. Tỷ lệ học sinh nội thành mắc hen phế quản là 12,56%, viêm mũi dị ứng là 15,8%.

5. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TRONG CÁC PHẢN ỨNG VÀ BỆNH DỊ ỨNG

Thực chất phản ứng dị ứng là **Viêm** do sự kết hợp của dị nguyên với kháng thể dị ứng (hoặc lympho bào mẫn cảm), có sự tham gia của nhiều yếu tố sau đây:

5.1. Dị nguyên lọt vào cơ thể dẫn đến sự hình thành kháng thể dị ứng (hoặc lympho bào mẫn cảm) (hình 1.5).

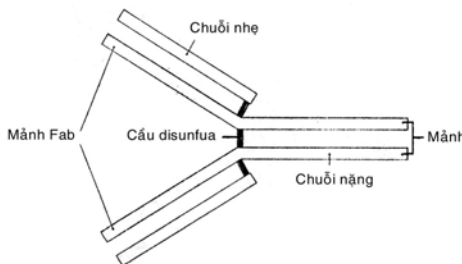


Hình 1.5. Quá trình hình thành kháng thể dị ứng

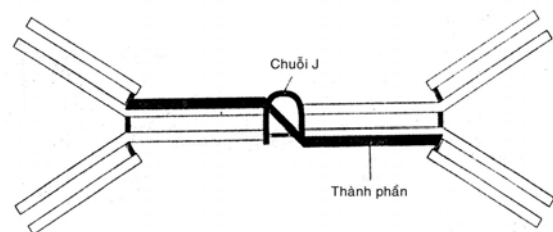
5.2. Kháng thể dị ứng là các globulin miễn dịch (5 loại) do tế bào lympho B và tương bào (plasmocyte) sản sinh.

Mỗi phân tử kháng thể có 2 chuỗi nặng và 2 chuỗi nhẹ (các hình 1.6-1.9).

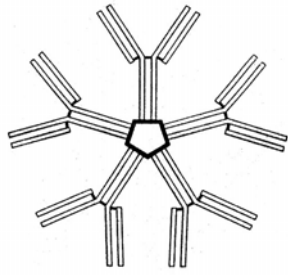
- **IgA**- phân tử lượng = IgG; hằng số 9 - 14s, có 10% đường; 1% IgA là IgA tiết dịch (IgAs). IgAs trong niêm dịch (phế quản, hệ tiêu hóa) và trong nước bọt.
- **IgG**: 70% các globulin miễn dịch, phân tử lượng 150.000; hằng số lắng 7S; có 2,5% đường; có 4 loại IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- **IgM**: có 5 phân tử kháng thể; phân tử lượng 900.000; 10% các globulin miễn dịch lưu động, là các kháng thể ngưng kết.
- **IgD**: 1% các globulin miễn dịch, chức năng chưa rõ.
- **IgE**: kháng thể dị ứng quan trọng nhất; phân tử lượng 190.000; hằng số lắng 8S. Trữ lượng IgE trong huyết thanh người 0,05 - 0,4 mg/l.



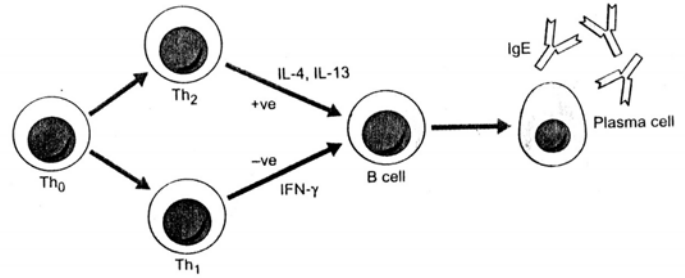
Hình 1.6. Phân tử globulin miễn dịch IgG



Hình 1.7. IgA có chuỗi J



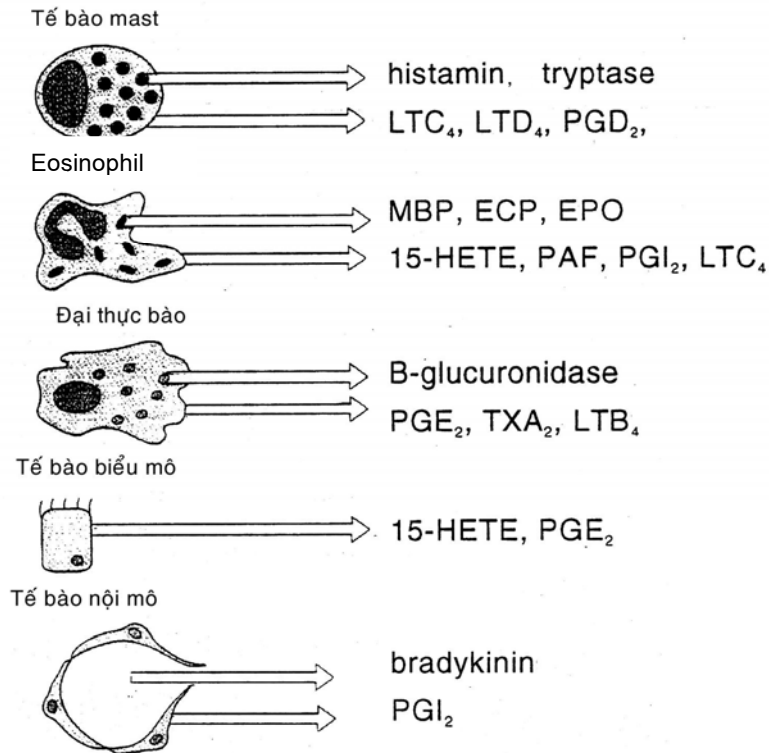
Hình 1.8. Phân tử IgM (5 phân tử)



Hình 1.9. Sự điều hòa và tổng hợp IgE từ Th2 → tế bào B → tế bào plasma → IgE

5.3. Các tế bào viêm: đại thực bào, tế bào T và B, tế bào mast, eosinophil, tế bào biểu mô, tế bào nội mô v.v...

Các tế bào viêm giải phóng các cytokin, mediator thứ phát (hình 1.10).



Hình 1.10. Tế bào viêm và các mediator

Chú thích:

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| LT (leucotrien) | EPO (Eosinophil Peroxidase) |
| PG (prostaglandin) | TXA ₂ (Thromboxan A ₂) |
| MBP (Major Basic Protein) | HETE (Hydroxyeicosatetraanoic acid) |
| ECF (Eosinophil Chemotactic Factor) | |

5.4. Tác dụng của cytokin trong đáp ứng miễn dịch và cơ chế các bệnh dị ứng

Cytokin là những protein hòa tan góp phần điều hòa đáp ứng miễn dịch, được sản sinh từ các tế bào gây viêm (đại thực bào - ĐTB, các tế bào: Th1, Th2, B, mast, eosinophil) làm chức năng thông tin giữa các tế bào. Nguồn gốc và tác dụng của các cytokin trong cơ chế các bệnh dị ứng được tóm tắt trong bảng 1.3.

Bảng 1.3. Cytokin và cơ chế các bệnh dị ứng

Cytokin	Nguồn gốc	Tác dụng
IL1	BC đơn nhân, ĐTB	Hoạt hóa, tăng sinh các tb T, tb B, giãn mạch, kháng virus, kháng U
IL2	tb T, eosinophil	Tăng sinh tb T, hoạt hóa tb B, tb NK, ĐTB
IL3	tb T, tb mast, eosinophil	Biệt hóa, tăng trưởng BC đơn nhân, tb mast
IL4	tb T, tb mast, eosinophil, basophil	Kích thích, biệt hóa tb B → sản sinh IgE và IgG, ức chế dị ứng tế bào
IL5	tb T, tb mast, eosinophil	Tăng trưởng tb B, hoạt hóa + tăng sinh eosinophil, basophil.
IL6	tb T, ĐTB	Biệt hóa tb B → tương bào → sản sinh IgE
IL7	tủy xương	Tăng sinh, hoạt hóa tb B và eosinophil
IL8	BC đơn nhân, ĐTB	Hoá ứng động và hoạt hóa neutrophil
IL9	tb T	Tăng trưởng tb T và tb mast
IL10	tb T, tb mast	Ức chế sự tổng hợp các cytokin và tăng sinh tb mast
IL11	tủy xương	Tăng trưởng tb B
IL12	ĐTB, BC đơn nhân	Tăng sinh và hoạt hóa tb NK
IL13	tb T	Kích thích tb B sản sinh IgE, ức chế Th1
IL14	tb T	Kích thích sản sinh IgE
IL15	ĐTB	Tăng trưởng và tăng sinh các tb T, tb B
IL16	tb T, tb mast, eosinophil	hoạt hoá BC đơn nhân, tb T
IL18	ĐTB, tb biểu mô	hoạt hoá tb B sản xuất IFN γ
GMCSF	tb T, tb biểu mô	Tăng trưởng, biệt hóa BC đơn nhân
IFN γ	tb T	Hoá ứng động, kích thích, hoạt hoá ĐTB
TGF β	Tổ chức liên kết	Ức chế tb T, tb B; kích thích; hoạt hoá ĐTB
TNF α và β	BC, tb biểu mô	Tăng sinh các tb T, tb B; hoá ứng động + hoạt hoá BC trung tính, tb NK, kháng virus và khối u.

5.5. Vai trò các tế bào T và B sản sinh các cytokin chủ yếu trong đáp ứng miễn dịch (bảng 1.4)

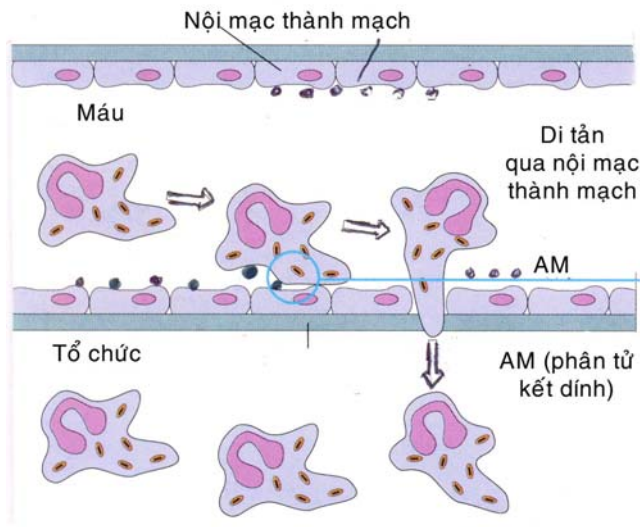
Bảng 1.4. Vai trò các tế bào T và B

Đáp ứng miễn dịch	Cytokin kích thích	Cytokin ức chế
Tế bào T	IL1, IL2, IL6, IL8, IL12, IL15, IFN γ , TNF	IL10, IL4, TGF β
Tế bào B	IL1, IL2, IL5, IL6, IL7, IL10, IL11, IFN γ	TGF β
Dị ứng	IL3, IL4, IL5, IL13, IL14	IFN γ , IL12

5.6. Các phân tử kết dính (Adhesion Molecules - AM)

Các phân tử kết dính là những phân tử protein trên bề mặt các màng tế bào, có chức năng gắn kết các tế bào với nhau ở trong các mô, tổ chức và tạo điều kiện cho các tế bào di tản đến vị trí viêm dị ứng (hình 1.11).

Các phân tử kết dính có 3 loại: globulin miễn dịch; integrin và selectin, nhưng chủ yếu là các globulin miễn dịch (ICAM1 - ICAM2 - ICAM3: Intercellular adhesion molecule 1, 2, 3).



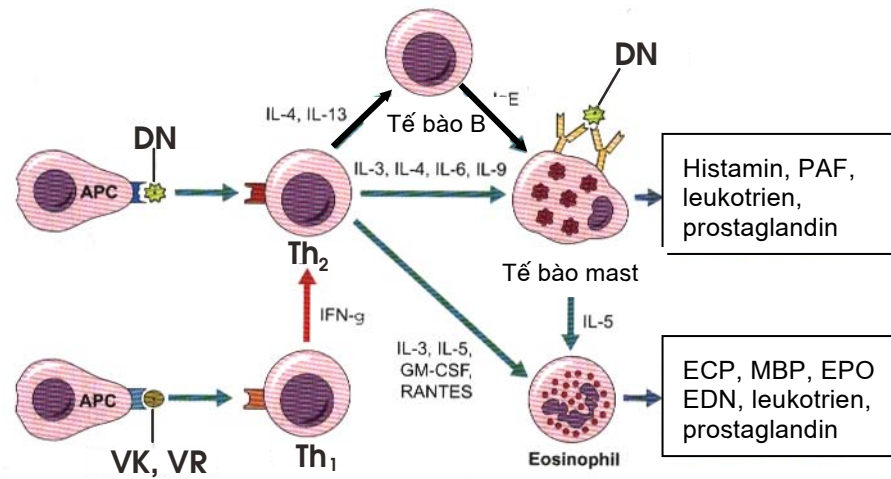
Hình 1.11. Eosinophil trong lòng mạch, do tác động của yếu tố hoá ứng động (ECP) chuyển động đến nội mạc thành mạch, ở đây có các phân tử kết dính (AM) làm cho eosinophil di tản qua nội mạc thành mạch. Các mediator từ tế bào mast (histamin, ECP) và các cytokin IL $_1$ (từ ĐTB), TNF α (từ tế bào mast) là những yếu tố hoá ứng động có ảnh hưởng đến các phân tử kết dính (AM)

5.7. Đáp ứng miễn dịch và viêm dị ứng

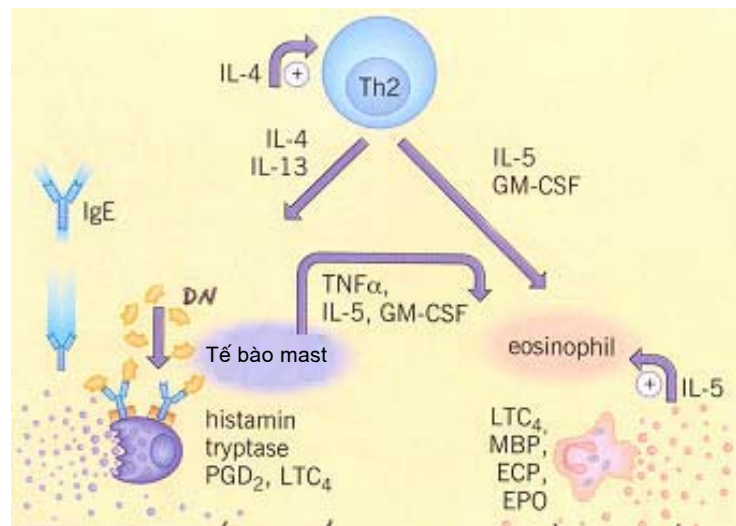
Thực chất các phản ứng dị ứng là viêm dị ứng với cơ chế phức tạp hơn so với bất cứ loại hình dị ứng theo cách phân loại của Gell và Coombs (các hình 1.1-1.4).

Viêm dị ứng là sự kết hợp các kháng thể dị ứng với phân dị nguyên trên bề mặt các tế bào mast và eosinophil, có sự tham gia của các tế bào T, B và các cytokin do các tế bào T, B sản sinh; đáng lưu ý *đáp ứng dị ứng sớm* và *đáp ứng dị ứng muộn*.

Cơ chế viêm dị ứng có thể tóm tắt trong hình 1.12 và các đáp ứng dị ứng sớm và muộn tóm tắt trong hình 1.13.



Hình 1.12. Cơ chế viêm dị ứng



Đáp ứng dị ứng sớm

Đáp ứng dị ứng muộn

Hình 1.13. Cơ chế đáp ứng dị ứng sớm và muộn

Đáp ứng miễn dịch trong các phản ứng và bệnh dị ứng có sự tham gia của nhiều yếu tố khác nhau:

- Vai trò của dị nguyên dẫn đến sự hình thành kháng thể (KT) dị ứng.
- Các tế bào viêm, chủ yếu là ĐTB, tb Th₂, tb B, tương bào, tb mast, eosinophil.
- Các mediator tiên phát (histamin, tryptase, PAF, ECP).
- Các mediator thứ phát (cytokin, ECP, EPO, MPB, PG, LT).

- Các cytokin bao gồm IL_1 - IL_{18} , GMCSF, INF, TNF.
- Phân tử kết dính có 3 loại, chủ yếu là $ICAM_1$, $ICAM_2$, $ICAM_3$.

Phản ứng dị ứng thực chất là viêm mạn tính do sự kết hợp của DN+KT dị ứng qua 3 giai đoạn.

Trong viêm dị ứng có đáp ứng dị ứng sớm và đáp ứng dị ứng muộn.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Việc phát hiện sốc phản vệ có ý nghĩa gì?
2. Nêu những hiện tượng dị ứng kinh điển?
3. Phân loại các phản ứng dị ứng ?
4. Phân biệt dị ứng tức thì và dị ứng muộn?
5. Những yếu tố tham gia đáp ứng miễn dịch trong các phản ứng và bệnh dị ứng ?
6. Phân biệt mediator tiên phát và mediator thứ phát?
7. Tác dụng cytokin trong đáp ứng miễn dịch và cơ chế các bệnh dị ứng?
8. Viêm dị ứng khác viêm ở những đặc điểm gì?
9. Đặc điểm dị ứng tức thì và dị ứng muộn?

DỊ NGUYÊN

MỤC TIÊU

1. *Nắm vững các đặc điểm của dị nguyên.*
2. *Hiểu cách phân loại dị nguyên.*
3. *Nắm được những dị nguyên hay gặp trong bệnh nguyên và bệnh sinh các bệnh dị ứng.*
4. *Trình bày được vai trò và phân loại tự dị nguyên trong các bệnh tự miễn.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Dị nguyên là những chất có tính kháng nguyên, khi lọt vào cơ thể, sinh ra các kháng thể dị ứng như IgE, IgG, IgM ở những bệnh nhân có yếu tố di truyền, cơ địa dị ứng trong môi trường sống và sản xuất, có hàng vạn loại dị nguyên khác nhau, chúng là nguyên nhân gây nên nhiều bệnh dị ứng hệ hô hấp và các hệ cơ quan khác.

1.2. Một số đặc điểm của dị nguyên

Dị nguyên có tính kháng nguyên nghĩa là có khả năng kích thích cơ thể sinh ra kháng thể và kết hợp đặc hiệu với kháng thể đó. Sự kết hợp này tạo nên tình trạng dị ứng. Dị nguyên có thể là những phức hợp: protein, protein + polysaccharid, protein + lipid; lipid + polysaccharid; protein + hoá chất đơn giản.

Những phức hợp này có tính kháng nguyên đầy đủ. Một vài protein không có tính kháng nguyên, hoặc có tính kháng nguyên không hoàn toàn. Một số phức hợp lipid + polysaccharid có tính kháng nguyên mạnh, như nội độc tố của nhiều vi khuẩn gram âm. Phần lớn các protein của người, động vật và một vài loại polysaccharid có tính kháng nguyên hoàn toàn. Hầu hết các polysaccharid, một vài loại lipid và hoá chất đơn giản có tính kháng nguyên không hoàn toàn. Đó là những hapten có chức năng là nhóm cấu thành kháng nguyên của phân tử protein, ví dụ nhân amin thơm, làm cho cấu trúc dị nguyên có những thay đổi nhất định.

Landsteiner K (1936) đã dùng dây nối azoprotein và một vài kỹ thuật khác để tìm hiểu tính đặc hiệu của dị nguyên. Tính đặc hiệu này do một cấu trúc đặc biệt trên bề mặt phân tử của dị nguyên. Theo Landsteiner, việc gắn các nhân thơm vào protein làm cho protein có tính kháng nguyên mới.

Cấu trúc hoá học, vị trí cấu thành kháng nguyên, cách sắp xếp acid amin trong dãy polypeptid là điều kiện quyết định tính đặc hiệu của kháng nguyên là sinh ra kháng thể, có thể phản ứng với kháng thể đó. Điều này giải thích sự tồn tại của phản ứng dị ứng chéo. Dẫn chứng là các phản ứng dị ứng giữa các chất: anhydrid citraconic; clorua ftalic; O.clorua clorobenzoil; clorua picrin. Mẫn cảm chuột lang bằng anhydrid citraconic, làm thử nghiệm bì với clorua ftalic, anhydrid. Mayer (1954) cho rằng tác dụng gây mẫn cảm của các hoá chất do sản phẩm chuyển hoá của các chất này trong cơ thể. Như trường hợp paraphenylendiamin, acid paraamonbenzoic, sunfanilamit, procain chuyển hoá trong da và tổ chức thành amin quinonic hoặc dẫn xuất phenylhydroxylamin, các chất chuyển hoá đã kết hợp với protein, chúng có tác dụng mẫn cảm da và tổ chức, các hoá chất amino, nitro, diazo, COHN₃. Những nhóm cấu thành tương tự của phân tử protein sẽ là các nhóm phenol, cacboxyl... Những gốc hoạt động của protein, kết hợp với dị nguyên là: - COOH - SH - NH₂ - NHCNH₂.

Tính kháng nguyên của dị nguyên phụ thuộc vào một số điều kiện

- **Có bản chất “lạ” đối với cơ thể.** Phân tử dị nguyên không được giống bất cứ thành phần nào của cơ thể. Đây là điều kiện tuyệt đối cần thiết đối với dị nguyên. Cơ thể không bao giờ tổng hợp kháng thể chống lại những thành phần của bản thân nó, trừ một vài trường hợp ngoại lệ.
- **Phân tử lượng của dị nguyên phải lớn.** Các chất có phân tử lượng nhỏ không có tính kháng nguyên. Theo quy luật, chỉ có những chất có phân tử lượng lớn hơn 10.000- 20.000 mới bắt đầu có tính kháng nguyên, nhưng tính kháng nguyên này còn yếu, ngay với các chất có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 40 nghìn. Những chất có cấu trúc hoá học phức tạp, phân tử lượng càng lớn hơn (hơn 600.000) thì tính kháng nguyên càng mạnh. Tuy nhiên cũng có những ngoại lệ. Ví dụ dextran có phân tử lượng 100.000, nhưng tính kháng nguyên của chất này khá yếu.

Một số hoá chất có phân tử lượng nhỏ (clorua picrin, focmol...) vẫn có tính kháng nguyên và gây nên tình trạng dị ứng như viêm da tiếp xúc. Các chất này làm biến chất protein của cơ thể. Chính các protein biến chất này mới có tính kháng nguyên đầy đủ, còn các hóa chất kể trên chỉ tham gia với tư cách là hapten.

Bản chất và cấu trúc hoá học của dị nguyên: hầu hết các protein đều có tính kháng nguyên, trừ một số ít gelatin, fibrinogen, casein. Tính kháng nguyên của protein phụ thuộc vào cấu trúc hoá học, vị trí các nhóm hoá học nhất định trong protein.

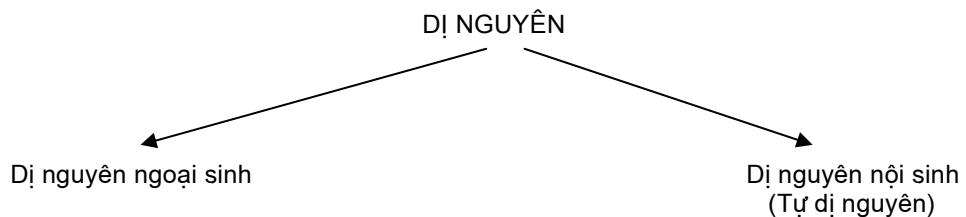
Chiết dịch của giun sán (giun đũa, giun chỉ...) có tính kháng nguyên cực mạnh, cũng như một số protein và độc tố vi khuẩn. Protein nguồn gốc thực vật (phấn hoa, trái quả, nhựa cây) cũng là những dị nguyên mạnh đối với động vật có vú. Phân tử dị nguyên protein có nhiều dãy peptid cấu thành. Mỗi dãy polypeptid gồm nhiều acid amin nối với nhau bằng nhóm - C-NH =O

Dị nguyên có cấu trúc hoá học là polysaccharid, lipid, acid nucleic có tính kháng nguyên không đồng đều, nói chung là yếu.

1.3. Phân loại dị nguyên

Dị nguyên chia làm 2 nhóm lớn (sơ đồ 2.1):

- Dị nguyên từ môi trường bên ngoài lọt vào cơ thể là **dị nguyên ngoại sinh**.
- Dị nguyên hình thành trong cơ thể là **dị nguyên nội sinh** (tự dị nguyên).

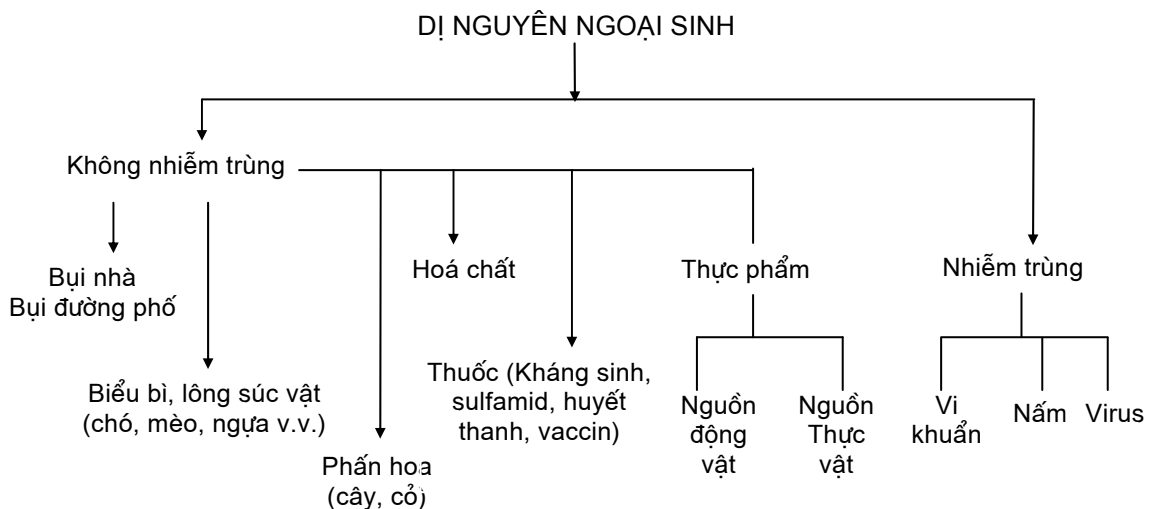


Sơ đồ 2.1. Các loại dị nguyên

2. DỊ NGUYÊN NGOẠI SINH

Dị nguyên ngoại sinh lại chia làm 2 thứ nhóm (sơ đồ 2.2)

- Dị nguyên ngoại sinh không nhiễm trùng.
- Dị nguyên ngoại sinh nhiễm trùng.



Sơ đồ 2.2. Phân loại dị nguyên ngoại sinh

2.1. Dị nguyên ngoại sinh không nhiễm trùng

Dị nguyên ngoại sinh không nhiễm trùng bao gồm:

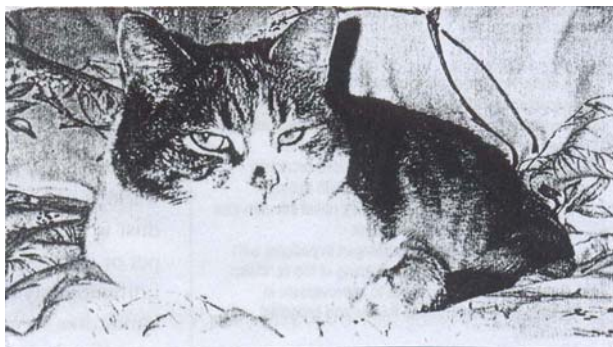
- **Bụi:** Bụi nhà, bụi đường phố, bụi thư viện. Bụi nhà được nghiên cứu nhiều hơn cả, có nhiều thành phần phức tạp, hoạt chất chủ yếu là các con mạt (ve) trong bụi nhà (xem hình 2.1) có nhiều loại mạt trong bụi nhà, hay gặp hơn cả là *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, tiếp theo là các loại mạt khác.

Trong 1g bụi nhà có từ 50 - 500 con mạt. Nồng độ mạt từ 2mcg đến 10mcg trong 1g bụi nhà là yếu tố nguy cơ gây mẫn cảm, dẫn đến gây hen ở người. Bụi nhà cũng có thể gây viêm mũi dị ứng với độ lưu hành khá cao (trên 20% dân số).



Hình 2.1. Mạt *Dermatophagoides pteronyssinus* trong bụi nhà (hình ảnh dưới kính hiển vi điện tử)

- **Các dị nguyên là biểu bì, vảy da, lông súc vật.** Tế bào động vật lọt vào cơ thể theo nhiều đường khác nhau và có tính kháng nguyên. Chúng là nguyên nhân của nhiều phản ứng và bệnh dị ứng hay gặp. Những dị nguyên nguồn động vật phổ biến là biểu bì, lông vũ, bụi lông gia súc (ngựa, chó, cừu, mèo), côn trùng (ong mật, ong vè, bướm, châu chấu, bọ hung, rệp v.v...). Vảy da, móng vuốt, mỏ của nhiều động vật khác, bộ lông súc vật (cừu, chôn) là đồ trang sức, quần áo, lông gà, lông vịt, lông chim làm gối đệm. Hoạt chất các dị nguyên kể trên chưa rõ. Thành phần chủ yếu của tóc, lông vũ, vảy da, là chất sừng có nhiều nguyên tố S (lưu huỳnh) trong các phần tử acid amin (cystein, methionin). Chất sừng không tan trong nước và không chiết xuất được bằng Coca. Lưu ý những dị nguyên của mèo, chó (lông, biểu bì), nước bọt của mèo là những nguyên nhân gây các bệnh dị ứng đường hô hấp ở người (hình 2.2).



Hình 2.2. Lông và nước bọt của mèo có thể gây viêm mũi dị ứng và hen

Trong vảy da ngựa có 2 thành phần: thành phần có sắc tố và thành phần không có sắc tố. Theo Silwer (1956) trong vảy da ngựa có loại dị nguyên protein (phân tử lượng 40 nghìn) còn Stanworth (1957) tìm thấy 7 thành phần protein, trong đó có một thành phần protein có tính kháng nguyên mạnh nhất và kết tủa trong dung dịch ammoni sulfat 55- 85% bão hòa. Trong điện di, thành phần protein nói trên di chuyển trong vùng beta-globulin, có 9% hexose ở dạng galactose, monose mà phân tử lượng là 34 nghìn.

Người ta hay gặp các hội chứng dị ứng (hen, viêm mũi, mày đay, chàm) do **lông vũ, lông súc vật, vảy da động vật**, trong công nhân các trang trại chăn nuôi (bò, cừu, lợn), xí nghiệp gà vịt, nhà máy chăn nuôi súc vật thí nghiệm (chuột bạch, chuột cống, thỏ, khỉ, gà sống). Nhiều người mặc quần áo có lông bị dị ứng: áo măng tô có lông. Áo lông, khăn quàng lông, tất tay lông. áo len đan, mũ có lông chim cũng có thể là nguyên nhân gây bệnh, đã có nhiều thông báo về những người bệnh hen phế quản do lông chim (vẹt, bạch yến, bồ câu).

Nọc ong (ong mật, ong vè) là dược liệu quý để chữa bệnh. Trong nọc ong có 2 loại protein: Protein I có 18 acid amin, có độc tính, không có enzym, phân tử lượng là 35 nghìn, làm tan hồng cầu, giảm huyết áp ngoại vi, tác động đến thành mạch và gây nên phản ứng viêm tại chỗ. Protein II có 21 acid amin và 2 loại enzym: hyaluronidase và phospholipase A. Hyaluronidase làm tiêu chất cơ bản của tổ chức liên kết, tạo điều kiện cho nọc ong lan truyền trong da và dưới da, tăng tác dụng tại chỗ của nọc. Phospholipase A tách lecithin thành mấy thành phần khác nhau, trong đó có sản phẩm isolecithin làm tan huyết và tiêu tế bào. Chính thành phần protein II là nguyên nhân làm giảm độ đông máu khi nhiều con ong đốt một lúc. Ở Hoa Kỳ hàng năm có trên 500 trường hợp sốc phản vệ tử vong do ong đốt.

Bướm, rệp, châu chấu, bọ hung cũng là những dị nguyên hay gặp. Khi bướm vẫy cánh, lớp phấn trên thân vung ra, rơi xuống được gió cuốn đi xa. Đó là những dị nguyên rất mạnh. Những người bị dị ứng có thể lên cơn hen, viêm mũi dị ứng, mày đay, mẩn ngứa.

- **Dị nguyên là phấn hoa:** Phấn hoa thường có màu vàng, đôi khi màu tím hoặc màu khác. Các hạt phấn dính liền nhau thành khối phấn như hoa lan, hoa thiên lý. Nhìn qua kính hiển vi, ta thấy: hạt phấn có hai nhân: nhân ngoài hoá cutin, rắn không thấm, tua tua những cái gai, mào v.v... Từng quầng có những chỗ trống gọi là lỗ nảy mầm. Màng trong bằng cellulose dày lên ở phía trước các lỗ này. Kích thước của màng hạt phấn thay đổi theo từng loại cây, cỏ, trung bình từ 0,01 - 0,02 mm.

Phấn hoa gây bệnh có kích thước rất nhỏ, dưới 0,05mm; lượng phấn hoa lớn nghĩa là thuộc về các cây có trồng nhiều ở địa phương, thụ phấn nhờ gió. Một gốc lúa cho tới 50 triệu hạt phấn; hạt phấn thông thường có hai quả bóng nhỏ chứa đầy khí hai bên, nên rất nhẹ và bay xa khi có gió, một cụm Ambrosia cho 8 tỷ hạt phấn trong 1 giờ, mỗi năm ở Hoa Kỳ có tới một triệu tấn hạt phấn loại này (hình 2.3).

Các nhà dị ứng học Hoa Kỳ, Pháp, Nga và nhiều nước khác, quan tâm đến phấn hoa các loại Ambrosia vì bệnh do phấn hoa gây ra ở mức nghiêm trọng. Heyl (1982) đã phân tích phấn hoa Ambrosia và phát hiện nhiều thành phần khác như: protein 24,4%, cellulose 12,2%, pentose 7,3%, dextrin 2,1% phospho 0,37%, tro thực vật 5,4%.

Sau phấn hoa Ambrosia, phấn hoa họ lúa là dị nguyên gây bệnh hay gặp. Họ lúa có 313 loài với 3300 loại do gió thụ phấn, kích thước hạt phấn từ 0,01-0,02mm, đáng chú ý là các loại hạt phấn: cỏ đuôi mèo, cỏ chân vịt, loại hoa đồng cỏ, loại mạch đen... Phấn hoa ở một số cây khác như phấn cây bạch dương có kích thước 0,02mm; phấn cây sồi 0,02mm và nhiều loại cây cỏ khác như cỏ cựa gà, phấn các loại hoa hồng cúc, thực dục, layơn, đào, tử linh hương... có hạt phấn nhỏ hơn 0,05mm. Đó là nguyên nhân của nhiều hội chứng dị ứng do phấn hoa (viêm mũi mùa, sốt mùa, viêm kết mạc mùa xuân, hen mùa), mà đôi khi chẩn đoán nhầm là cúm.



Hình 2.3. Phấn hoa *Ambrosia* có tính kháng nguyên rất mạnh

- **Dị nguyên là thực phẩm:** Dị ứng với thực phẩm đã được biết từ mấy nghìn năm trước đây với tên gọi là "đặc ứng" (idiosyncrasie) có nhiều biểu hiện ở mức độ khác nhau, từ nhẹ đến nặng, mà hay gặp là các bệnh viêm mũi, viêm da, mày đay, phù Quinke, hen phế quản, sốc phản vệ. Thực phẩm chia làm 2 loại hình: nguồn động vật (tôm, cua, thịt, ốc) và nguồn gốc thực vật (rau quả), trong đó có những chất cần chú ý là trứng sữa và bột trẻ em.

Dị ứng với trứng hay gặp hàng ngày với các biểu hiện: ban, mày đay, khó thở, rối loạn tiêu hoá. Các loại trứng gà vịt, ngan... có những kháng nguyên chung. Hoạt chất của trứng là lòng trắng trứng và ovomucoid trong lòng đỏ.

Sữa bò là nguyên nhân dị ứng ở trẻ em, chiếm tỷ lệ trung bình 0,3-0,5% nhất là trẻ sơ sinh và lứa tuổi mẫu giáo. Đây là loại protein "lạ" vào cơ thể sớm nhất. Sữa bò có nhiều thành phần khác nhau như: β -lactoglobulin (A và B), α -lactoalbumin, casein (β, γ, α) trong đó có β -lactoglobulin có tính kháng nguyên mạnh. Sữa bò có thể là nguyên nhân của nhiều hội chứng dị ứng: sốc phản vệ, cơn khó thở, phù nề niêm mạc mũi, hen, rối loạn tiêu hoá, nôn mửa, co thắt môn vị, viêm đại tràng, hội chứng dạ dày - tá tràng, mày đay, phù Quincke .

Thực phẩm nguồn thực vật bao gồm nhiều loại có khả năng gây dị ứng, có thể từ 265 loại nấm đến các họ lúa: bột mì, bột gạo, lúa mì, ngô khoai v.v.. và dầu các cây công nghiệp (dừa, lạc) và các loại quả (cam, quýt, chanh, đào, lê, mận, dưa hấu, dưa bở, đu đủ, dưa v.v...), nhiều loại rau (mồng tơi, dọc mùng, khoai tây, cà phê, sắn,, cà chua...).

Thực phẩm nguồn gốc động vật có nhiều loại là những dị nguyên mạnh như thịt gà, vịt, trâu, bò, lợn, thỏ, ếch, nhái và tôm, cua, cá, ốc, nhộng v.v...

Một số bánh kẹo như sôcôla, kẹo vừng, đồ uống như nước chanh, nước cam, bia v.v... đã gây dị ứng.

- **Dị nguyên là thuốc:** Những tai biến dị ứng thuốc xảy ra ngày một nhiều sử dụng thuốc không đúng chỉ định. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới ở 17 nước trên thế giới, dị ứng với kháng sinh, đặc biệt với Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin... là nhiều nhất. Ngoài ra, các thuốc khác như Sulfamid, an thần, giảm đau, hạ nhiệt, vitamin... cũng gây nên những tai biến đáng tiếc.

Những biểu hiện dị ứng do thuốc trên lâm sàng rất đa dạng. Hay gặp nhất là các triệu chứng mệt mỏi, bồn chồn, khó thở, chóng mặt, sốt, mạch nhanh, mạch chậm, tụt huyết áp... Số tai biến do huyết thanh, vaccin các loại cũng xảy ra do tiêm chủng chưa đúng sơ đồ, liều lượng. Tai biến sau tiêm vaccin phòng dại xảy ra với tỷ lệ 1/16.000 - 1/17.000 và có xu hướng tăng thêm.

Bệnh cảnh của dị ứng thuốc rất phong phú, có thể là nguyên nhân sốc phản vệ, bệnh huyết thanh, viêm da tiếp xúc, hen, đỏ da toàn thân, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

- **Dị nguyên là hoá chất:** Nhiều hoá chất đơn giản có khả năng gắn với protein và trở thành dị nguyên hoàn chỉnh mới có tính kháng nguyên mạnh và là nguyên nhân của nhiều hội chứng và bệnh dị ứng. Hàng năm, công nghiệp có thêm hàng vạn hoá chất mới, trong số đó có nhiều chất là dị nguyên, đáng chú ý những hoá chất sau đây: nhóm các kim loại

nặng (kẽm, crôm, bạch kim), nhóm hoá chất hữu cơ tổng hợp hoặc tự nhiên; nhóm dầu nguồn thực vật, nhóm các phân bón hoá học, thuốc trừ sâu, diệt cỏ, các chất dầu sơn... (xem thêm bảng 2.1).

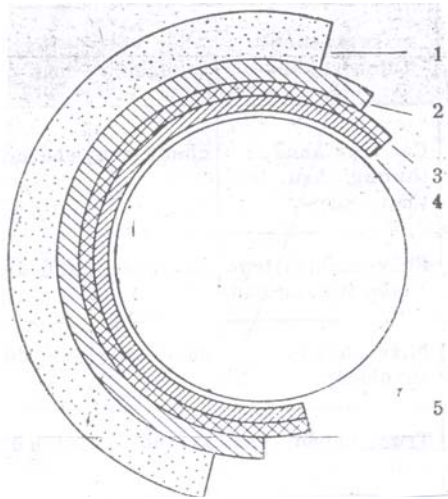
Bảng 2.1. Một số dị nguyên là hoá chất

Hoá chất	Biểu hiện dị ứng
Phân bón hoá học có nitơ	Viêm da thể chàm, viêm màng tiếp hợp, viêm mũi, rối loạn tiêu hoá, hen
Phân bón hoá học có ure dinitrotoluen	Rối loạn hô hấp, dị ứng da toàn thân
Nitrat, vôi, kali, ure	Viêm da tiếp xúc
Phân bón hoá học phosphat	Rối loạn hô hấp và dị ứng ở da
Phân bón kali	Chàm
Phân bón thiên nhiên	Hen
Các thuốc trừ sâu:	
DD (Dicloropropan, Dicloropropen)	Hen, viêm màng tiếp hợp
Cloropicrin	Viêm mũi, hen, chàm
Acid cyanhydric và muối	Viêm màng tiếp hợp
Hydrocacbua không có halogen	Chàm, viêm da atopi
Sulfua cacbon	Chàm, rối loạn tiêu hoá
Hữu cơ:	
- thơm (diclorobenzen)	Hen, phù Quincke
- vòng DDT	Hồng ban
- có brom, có lưu huỳnh, có nitơ	Chàm
- có phosphat	Hen, viêm khí quản
Aramit	Chàm

2.2. Dị nguyên ngoại sinh nhiễm trùng

Trong nhóm này các loại dị nguyên thường gặp là vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng.

- **Vi khuẩn có cấu trúc kháng nguyên.** Ví dụ: *liên cầu khuẩn tan huyết nhóm A*: vỏ vi khuẩn có acid hyaluronic, vách vi khuẩn có 3 loại protein: M, T, R, trong đó, M là kháng nguyên mạnh. Sau vách vi khuẩn là lớp carbohydrat có chuỗi polysaccharid-N-acetylglucosamin (30%) và ramnose (60%), tiếp theo là lớp mucopetid có N-acetylglucosamin, acid N-acetylmuraminic, alanin, lysin, glycin (hình 2.4).



1. Vỏ vi khuẩn, có acid hyaluronic
2. Vách vi khuẩn, có 3 loại protein M,T,R
3. Lớp carbohydrat có chuỗi polysaccharid-N-acetylglucosamin và ramnose
4. Lớp mucopetit có N-acetylglucozamin, acid N-acetylmuraminic...
5. Màng bào tương

Hình 2.4. Sơ đồ cấu trúc kháng nguyên của liên cầu khuẩn tan huyết nhóm A

Phế cầu khuẩn có 2 loại kháng nguyên: Polysaccharid gây dị ứng tức thì, nucleoprotein gây dị ứng muộn.

Độc tố bạch hầu có các đặc điểm của phản vệ nguyên.

Trong các bệnh dị ứng đường hô hấp, người ta đã phát hiện trong phế quản hay gặp các vi khuẩn *Neisseria catarrhalis*, liên cầu khuẩn xanh, *Klebsiella*, phế cầu khuẩn v.v... còn ở trong họng là tụ cầu khuẩn vàng, tụ cầu khuẩn trắng v.v...

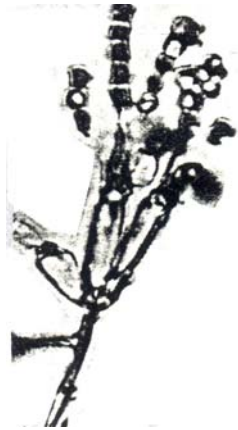
Nhiều dị nguyên từ nguồn vi khuẩn được sử dụng để chẩn đoán. Antraxin (dị nguyên từ trực khuẩn than) là phức hợp nucleosaccarid + protein; Dysenterin là dung dịch protein các vi khuẩn *Flexner* hoặc *Sonne*; Brucellin là nước lọc canh khuẩn *Brucella*; Lepromin là kháng nguyên lấy từ bệnh phẩm người phong. Phản ứng Shick tiến hành bằng độc tố bạch cầu.

- **Dị nguyên là virus:** Virus có nhiều cấu trúc kháng nguyên, miễn cảm và tác động đến cơ thể theo những quy luật nhất định, là nguyên nhân của nhiều phản ứng dị ứng trong một số bệnh do virus (sởi, herpes, quai bị, viêm não tuỷ cấp tính, bệnh dại v.v...). Những virus hay gặp trong một số bệnh dị ứng: *Arbovirus*, *VRS (Virus Respiratory Synticial-* virus hợp bào hô hấp), *Rhinovirus*, *Coronavirus* v.v....

Virus có 3 loại kháng nguyên: *kháng nguyên hữu hình* là những vùng virus nguyên vẹn, có acid nucleic và protein của bào tương trong virus, *kháng nguyên hoà tan* là thành phần kháng nguyên bề mặt có tính đặc hiệu theo nhóm, *kháng nguyên ngưng kết hồng cầu* có bản chất lipoprotein.

- **Dị nguyên là nấm:** Trong thiên nhiên có khoảng 8 vạn loại nấm nhưng chỉ có hơn một nghìn loại có khả năng gây dị ứng. Có thể phân biệt: nấm "hoàn chỉnh" và nấm "không hoàn chỉnh".

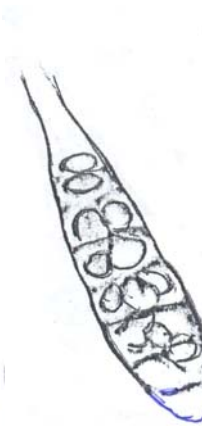
Nấm "không hoàn chỉnh" có 2 nhóm: Nhóm nấm không có đính bào tử màu sẫm. Chính loại nấm có đính bào tử màu sẫm có tính kháng nguyên mạnh, là nguyên nhân của nhiều phản ứng và bệnh dị ứng như viêm mũi, hen phế quản, dị ứng da. Đáng chú ý dị nguyên là các nấm sau đây: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Hermodendrum*, *Cladosporium*, *Trichophyton*, *Candida* v.v... (các hình 2.5-2.8) bào tử nấm nằm trong bụi đường phố, bay trong không khí, mật độ khác nhau theo từng loại nấm và theo mùa, quanh năm lúc nào cũng có.



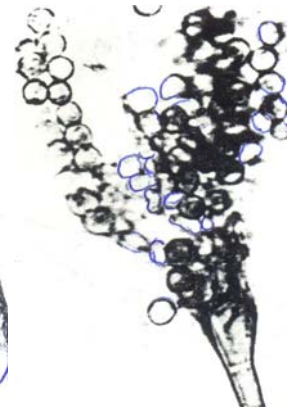
Hình 2.5
Nấm *Penicillium*



Hình 2.6
Nấm *Cladosporium*

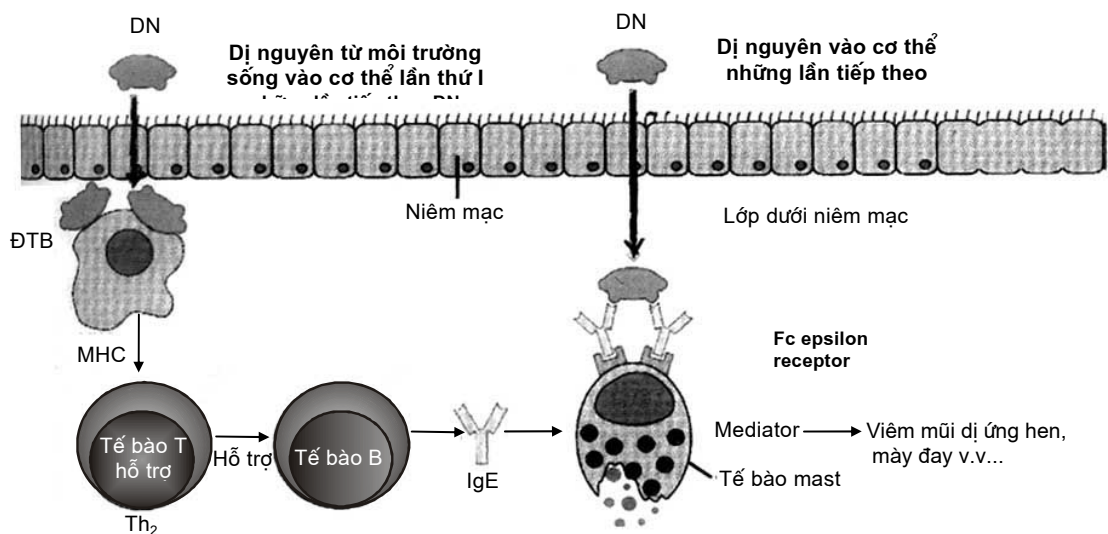


Hình 2.7
Nấm *Alternaria*



Hình 2.8
Nấm *Aspergillus*

Dị nguyên từ môi trường sống và lao động là một trong những yếu tố gây bệnh dị ứng. Vai trò dị nguyên trong cơ chế sinh các bệnh dị ứng có thể tóm tắt trong hình 2.9.



Hình 2.9. Dị nguyên và bệnh dị ứng

3. DỊCH NGUYÊN NỘI SINH (TỰ DỊCH NGUYÊN)

3.1. Đại cương

Dịch nguyên nội sinh (thường gọi là tự dịch nguyên): Tự dịch nguyên là những dịch nguyên hình thành trong cơ thể. Protein của cơ thể trong những điều kiện nhất định, trở thành protein "lạ" đối với cơ thể và có đầy đủ những đặc điểm của dịch nguyên. Những điều kiện đó là: ảnh hưởng của nhiệt độ cao, thấp; tác động của vi khuẩn, virus và độc tố của chúng; ảnh hưởng của các yếu tố lý hoá như acid, base, tia phóng xạ v.v... **Tự dịch nguyên** đương nhiên có tính kháng nguyên, có khả năng làm hình thành các tự kháng thể. Tự dịch nguyên và tự kháng thể có vai trò rõ rệt trong cơ chế nhiều phản ứng, hội chứng miễn dịch bệnh lý (nhược cơ, vô sinh do mất sản xuất tinh trùng...) trên lâm sàng là các bệnh tự miễn (viêm não tuỷ, thiếu máu tán huyết, bệnh tuyến giáp...).

Khi nào trong cơ thể xuất hiện tình trạng tự dị ứng? Tình trạng này xuất hiện cùng với các tự dịch nguyên. Tự dịch nguyên là những thành phần của tế bào và tổ chức của bản thân cơ thể, trong những điều kiện nhất định, tạo ra những tự kháng thể và lympho bào mẫn cảm chống lại bản thân cơ thể, cuối cùng là xuất hiện tình trạng tự dị ứng (miễn dịch bệnh lý) dẫn đến sự hình thành các hội chứng và bệnh tự miễn ở nhiều hệ cơ quan (hệ nội tiết, hệ máu, hệ thần kinh v.v...).

3.2. Phân loại tự dịch nguyên (dịch nguyên nội sinh)

Tự dịch nguyên có 2 phân nhóm: tự dịch nguyên là tế bào tự nhiên và tự dịch nguyên là tế bào bệnh lý (sơ đồ 2.3).

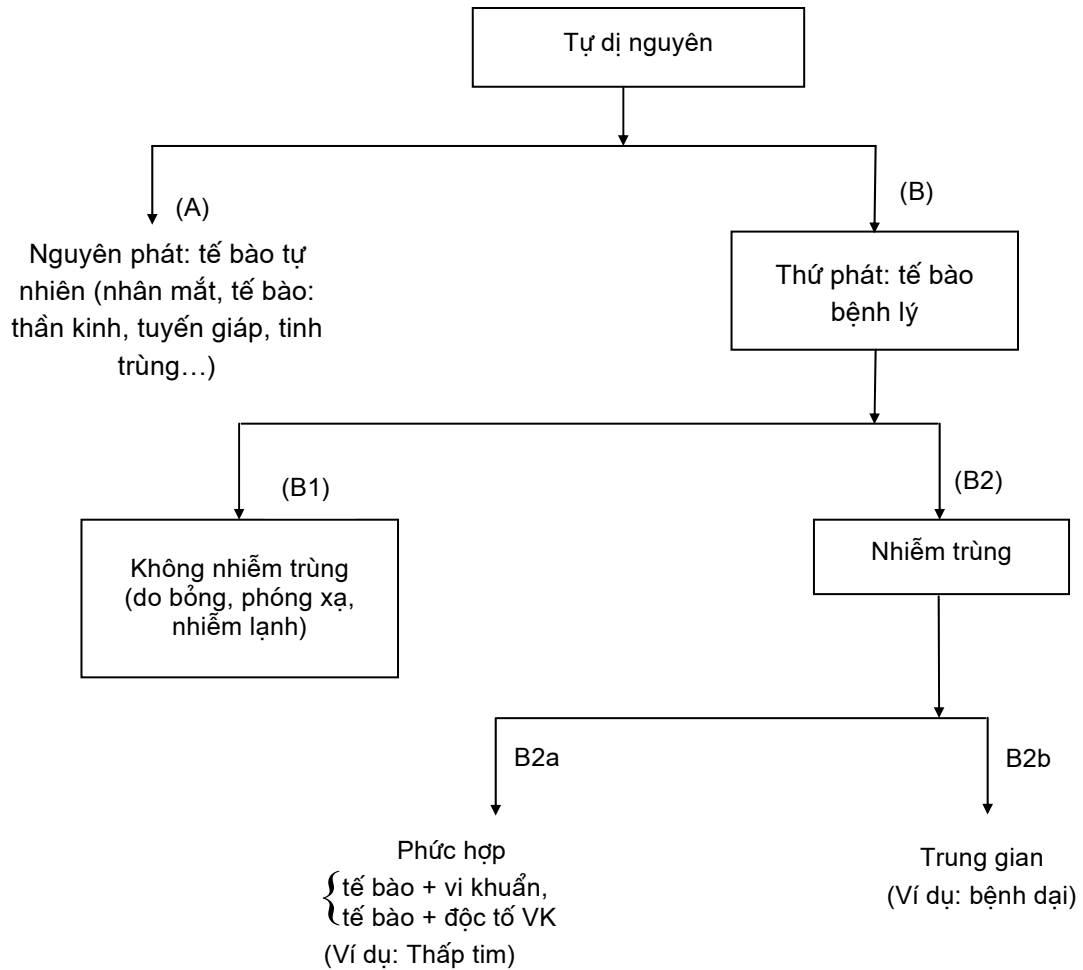
Thực chất của hội chứng tự dị ứng: lympho bào mẫn cảm và tự kháng thể chống lại các tổ chức của bản thân cơ thể, gây tổn thương cho các tổ chức này. Hội chứng tự dị ứng đó là: hội chứng sau nhồi máu cơ tim, loạn dưỡng gan cấp trong viêm gan nhiễm trùng, trong các bệnh phóng xạ, bỏng v.v...

Các tự dịch nguyên nhóm A là các **tế bào nguyên phát** bình thường (nhân mắt, tế bào thần kinh...). Ở vị trí cách biệt với hệ máu khi có chấn thương, đi vào máu, gặp tế bào lympho lần đầu, trở thành tự dịch nguyên, làm xuất hiện tự kháng thể.

Còn các tự dịch nguyên nhóm B có 2 thứ nhóm. Thứ nhóm thứ nhất (B1) là các tế bào bệnh lý do các yếu tố lý hoá (bỏng, phóng xạ) là **tự dịch nguyên thứ phát không nhiễm trùng**.

Các tự dịch nguyên thứ phát nhiễm trùng (nhóm B₂) có thể phân 2 loại:

- **Phức hợp (B2a)** do sự kết hợp tế bào + vi khuẩn hoặc độc tố vi khuẩn, như trong bệnh thấp tim.
- **Trung gian (B2b)** như trong bệnh dại.



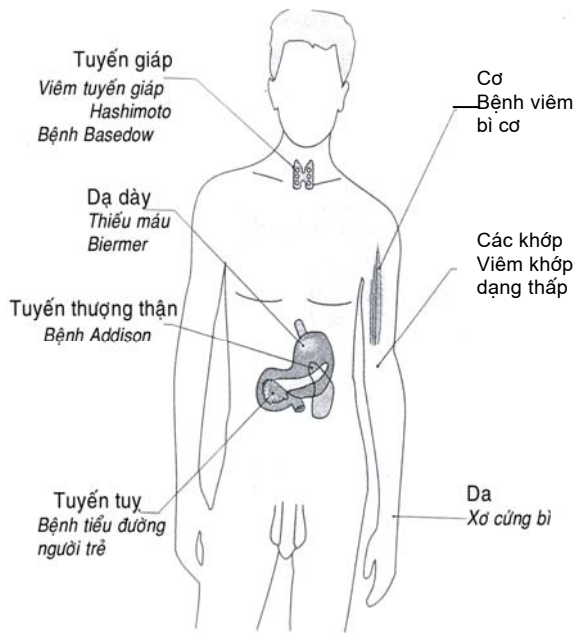
Sơ đồ 2.3. Phân loại tự dị nguyên

Tự dị nguyên thứ phát nhiễm trùng trung gian hình thành trong tế bào thần kinh do tác động của virus bệnh dại đến tế bào này. Nó có bản chất hoàn toàn khác với bản chất của virus, cũng như của tế bào thần kinh.

Nhiễm virus có thể dẫn đến sự hình thành những dị nguyên có phản ứng chéo với tổ chức của bản thân cơ thể, hậu quả là phát sinh bệnh tự miễn (tự dị ứng).

Nhiều tác giả Fridman W.H Daeron M. (1995) nhấn mạnh: các bệnh tự miễn có 2 loại: tính đặc hiệu đối với 1 cơ quan, hoặc với nhiều cơ quan.

Khi tự dị nguyên có phạm vi hạn chế, bệnh tự miễn cũng có phạm vi thu hẹp. Hình 2.10 dẫn chứng một số bệnh tự miễn đặc hiệu đối với một cơ quan hoặc với nhiều cơ quan.



Những năm gần đây (1995, 2000) các tác giả Wallace D.J, Metger A., Ashman R.F thông báo vai trò nhiều yếu tố khác (gen HLA, yếu tố di truyền, tia U.V, tế bào TCD8, tế bào T ức chế trong cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh tự miễn, cùng với vai trò các tự dị nguyên và tự kháng thể (kháng thể kháng nhân v.v...).

Hình 2.10. Một số bệnh tự miễn đặc hiệu theo cơ quan

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Dị nguyên là gì? Có mấy loại?
2. Dị nguyên có những đặc điểm gì?
3. Các dị nguyên ngoại sinh không nhiễm trùng phổ biến nhất là những loại gì?
4. Hoạt chất của bụi nhà là gì?
5. Những phấn hoa là dị nguyên phải có những đặc điểm gì?
6. Những thức ăn là dị nguyên có thể gây những bệnh gì?
7. Vai trò vi khuẩn và virus gây các bệnh dị ứng?
8. Cách phân loại tự dị nguyên?
9. Vai trò tự dị nguyên và tự kháng thể trong các bệnh tự miễn?

HEN PHẾ QUẢN (HEN)

MỤC TIÊU

1. Hiểu được khái niệm mới về hen, những nguyên nhân gây hen, cơ chế hen.
2. Biết cách chẩn đoán, điều trị và xử trí các cơn hen.
3. Nắm vững phác đồ 4 bậc, cách sử dụng thuốc cắt cơn và dự phòng hen.

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HEN

Hen là bệnh được nói đến từ lâu đời, 5000 năm trước đây, những hiểu biết về hen phế quản được tích lũy ngày một nhiều, nhất là mấy thập kỷ vừa qua, được sự quan tâm to lớn của nhiều chuyên ngành y học (dị ứng học, miễn dịch học, phổi học, nhi khoa, nội khoa...), vì kết quả điều trị chưa đạt kết quả mong muốn, tỷ lệ tử vong cao.

1.1. Vài dòng lịch sử

Thời kỳ cổ đại:

- Người Trung Quốc (3000 TCL) đã thông báo về hen.
- Hippocrate: (400TCL) đề xuất và giải thích thuật ngữ asthma (có nghĩa là thở vội vã).
- Celsus (thế kỷ 1) nêu các thuật ngữ dyspnea, asthma.
- Areteus (thế kỷ 1) mô tả cơn hen.
- Galen (thế kỷ 2) nói tới bệnh do phấn hoa.

Thời kỳ trung cổ: (Từ thế kỷ 3 đến thế kỷ 17) không có tài liệu và tiến bộ.

- Helmont (1615) nói về khó thở do mùa hoa.
- Floyer (1698) nêu khó thở do co thắt phế quản.
- Cullen (1777) nói về cơn khó thở về đêm, vai trò di truyền và thời tiết trong quá trình sinh bệnh hen.

Thời kỳ cận và hiện đại:

- Laennec (1860) thông báo hen do lông mèo.
- Blackley (1873) nói về hen và một số bệnh do phấn hoa.
- Widal (1914) đề xuất Thuyết dị ứng về hen.
- Besançon (1932) - Đại hội Hen toàn cầu lần thứ I.
- Nhiều tác giả (1936-1945) phát hiện thuốc kháng histamin.
- Burnet, Miller, Roitt (1962-1972) nêu vai trò tuyến ức, các tế bào T và B trong hen.
- Ishizaka (1967) phát hiện IgE.

Từ năm 1975 đến nay, nhiều tác giả nghiên cứu phát hiện một số mediator trong hen như prostaglandin, leucotrien, cytokin.

- **Các thuốc cắt cơn hen** (salbutamol, terbutalin, fenoterol).
- **Các thuốc dự phòng hen** (corticoid khí dung: beclometason, budesonid, fluticason).
- **Các thuốc phối hợp** trong điều trị hen: cường beta 2 tác dụng kéo dài (salmeterol, formoterol) + corticoid khí dung (fluticason, budesonid) được sử dụng trong phác đồ 4 bậc theo GINA (Chương trình quốc tế phòng chống hen 2000,2005).

2. ĐỊNH NGHĨA, ĐỘ LƯU HÀNH, NGUYÊN NHÂN, PHÂN LOẠI HEN

2.1. Định nghĩa theo Chương trình quốc tế phòng chống hen (2002)

Hen là bệnh lý viêm mạn tính đường thở (phế quản) có sự tham gia của nhiều loại tế bào, nhiều chất trung gian hoá học (mediator), cytokin... Viêm mạn tính đường thở, sự gia tăng đáp ứng phế quản với các đợt khô khè, ho và khó thở lặp đi lặp lại, các biểu hiện này nặng lên về đêm hoặc sáng sớm. Tác nhân đường thở lan toả, thay đổi theo thời gian và hồi phục được.

2.2. Về độ lưu hành và tử vong của hen

Độ lưu hành hen thấp nhất là 1,4% dân số ở Uzobekistan, 15 nước có độ lưu hành < 6% (Trung Quốc, Việt Nam...), 16 nước có độ lưu hành 6-9% (Phần Lan, Indonesia...), 14 nước có độ lưu hành 9-12% (Malaysia, Thái Lan, Philippin, Đài Loan...), 14 nước có độ lưu hành 12-20% (Colombia, Braxin, Hà Lan, Anh...), độ lưu hành hen cao nhất ở Peru 28%.

Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới (2004), hiện nay trên thế giới có 300 triệu người hen. Đến năm 2025, con số này sẽ tăng lên 400 triệu người. Đông Nam châu Á là khu vực có độ lưu hành gia tăng nhanh nhất. Malaysia 9,7%, Indonesia 8,2%, Philippin 11,8%, Thái Lan 9,2%, Singapore 14,3%, Việt Nam (2002) khoảng 5%, con số này tiếp tục gia tăng.

Tỷ lệ mắc hen ở trẻ em

Tỷ lệ mắc hen ở trẻ em đã tăng 2-10 lần ở một số nước châu Á Thái Bình Dương, Australia.

Bảng 3.1. Tỷ lệ mắc hen ở trẻ em của một số nước

Nước	Năm 1984 (tỷ lệ %)	Năm 1995 (tỷ lệ %)
Nhật Bản	0,7	8
Singapore	5	20
Indonesia	2,3	9,8
Philippin	6	18,5
Malaysia	6,1	18
Thái Lan	3,1	12
Việt Nam	4	11,6

Tử vong do hen

Trên phạm vi toàn cầu, tử vong do hen có xu thế tăng rõ rệt. Mỗi năm có khoảng 200.000 trường hợp tử vong do hen (Beasley, 2003), 85% những trường hợp tử vong do hen có thể tránh được bằng cách chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời, tiên lượng đúng diễn biến của bệnh.

Phí tổn do hen ngày một tăng, bao gồm chi phí trực tiếp (tiền, thuốc, xét nghiệm, viện phí) và chi phí gián tiếp (ngày nghỉ việc, nghỉ học, giảm năng suất lao động, tàn phế, chết sớm). Theo Tổ chức Y tế Thế giới (1998), hen gây tổn phí cho nhân loại lớn hơn chi phí cho 2 căn bệnh hiểm nghèo của thế kỷ là lao và HIV/AIDS cộng lại.

2.3. Những nguyên nhân chính gây hen

- Hàng nghìn loại dị nguyên (bụi nhà, phấn hoa, lông thú, vi khuẩn, virus, thực phẩm, nấm, mốc...).
- Tình trạng gắng sức quá mức...
- Cảm cúm, nhiễm lạnh.
- Các chất kích thích: khói các loại (khói xe động cơ, bếp ga, than củi v.v...), những chất có mùi vị đặc biệt (nước hoa, mỹ phẩm...).
- Thay đổi nhiệt độ, thời tiết, khí hậu, không khí lạnh.
- Những yếu tố nghề nghiệp: bụi (bông, len, hoá chất...).
- Thuốc (aspirin, penicillin v.v...).
- Cảm xúc âm tính: lo lắng, stress...

2.4. Những yếu tố kích phát cơn hen

- Nhiễm trùng đường hô hấp, đáng chú ý là vai trò của các virus: *Arbovirus*, *VRS (Virus Respiratory Syncytial- virus hợp bào hô hấp)*, *Rhinovirus*, *Adenovirus*, *Coronavirus*.
- Suy dinh dưỡng, trẻ sơ sinh nhẹ cân (<2,5kg); béo phì.
- Ô nhiễm môi trường (trong nhà, ngoài nhà).
- Hương khói các loại, đặc biệt là khói thuốc lá (trong khói thuốc lá có hàng trăm thành phần làm phát sinh cơn hen). Trẻ nhỏ rất nhạy cảm với khói thuốc lá.

2.5. Phân loại hen (sơ đồ 3.1)

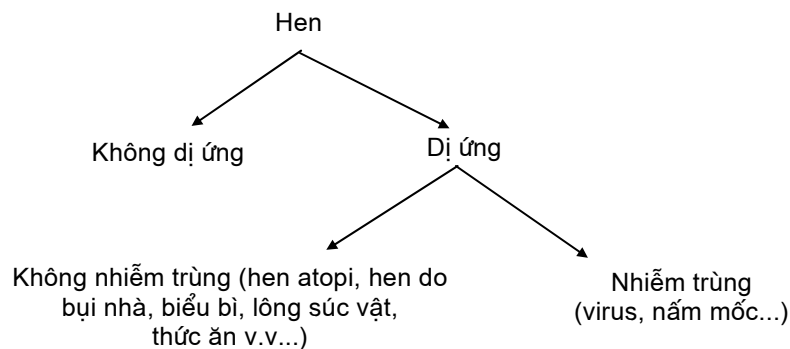
Có nhiều cách phân loại hen: theo nguyên nhân, theo mức độ nặng, nhẹ của hen.

Phân loại theo nguyên nhân: hen không dị ứng và hen dị ứng.

Hen dị ứng có 2 loại:

- *Hen dị ứng không nhiễm trùng* do các dị nguyên:
 - + Bụi nhà, bụi đường phố, phấn hoa, biểu bì, lông súc vật (chó, mèo, ngựa...), khói bếp (than, củi...), hương khói, thuốc lá.
 - + Thức ăn (tôm, cua).
 - + Thuốc (aspirin...).
- *Hen dị ứng nhiễm trùng* do các dị nguyên:
 - + Virus (*Arbovirus*, *Rhinovirus*, *VRS - Virus Respiratory Syncytial*, *Coronavirus*).
 - + Nấm mốc (*Penicillum*, *Aspergillus*, *Alternaria*...).

Hen không dị ứng do các yếu tố: di truyền, gắng sức, rối loạn tâm thần, rối loạn nội tiết, thuốc (aspirin, penicillin..), cảm xúc âm tính mạnh (stress).



Sơ đồ 3.1. Phân loại hen dị ứng và không dị ứng

Phân loại hen theo bậc nặng nhẹ: Có 4 bậc hen theo mức độ nặng, nhẹ (bảng 3.2).

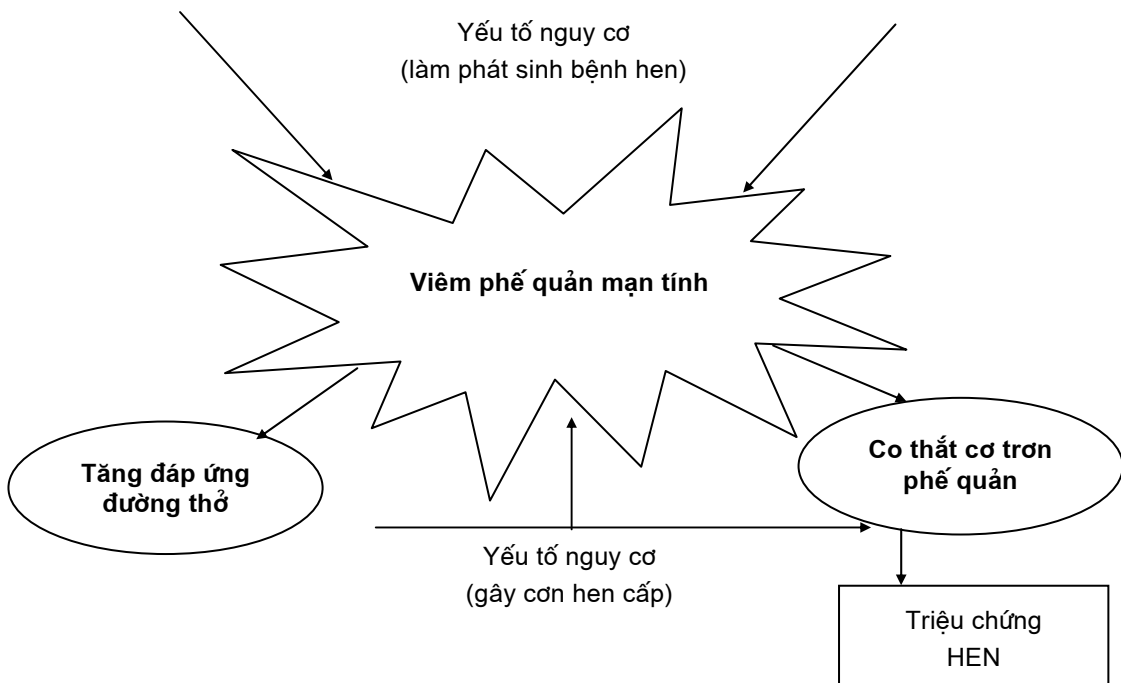
Bảng 3.2. Phân loại 4 bậc hen

Bậc hen	Triệu chứng ban ngày	Triệu chứng ban đêm	Mức độ cơn hen ảnh hưởng hoạt động	Lưu lượng đỉnh (PEF)	Giao động PEF
I Nhẹ, ngắt quãng	<1 lần/tuần	≤2lần/tháng	Không giới hạn hoạt động thể lực	>80%	≤ 20%
II Nhẹ, dai dẳng	>1lần/tuần	>2lần/tháng	Có thể ảnh hưởng hoạt động thể lực	80%	20%-30%
III Trung bình	Hàng ngày	>1lần/tuần	Ảnh hưởng hoạt động thể lực	60%-80%	>30%
IV Nặng	Thường xuyên, liên tục	Thường có	Giới hạn hoạt động thể lực	≤60%	>30%

3. NHỮNG HIỂU BIẾT MỚI VỀ CƠ CHẾ HEN

Những nghiên cứu mới nhất về hen, cho thấy cơ chế phát sinh của bệnh này rất phức tạp, có sự tham gia của 3 quá trình bệnh lý và nhiều yếu tố khác nhau:

3.1. Ba quá trình bệnh lý trong hen (sơ đồ 3.2)



Sơ đồ 3.2. Ba quá trình bệnh lý trong hen

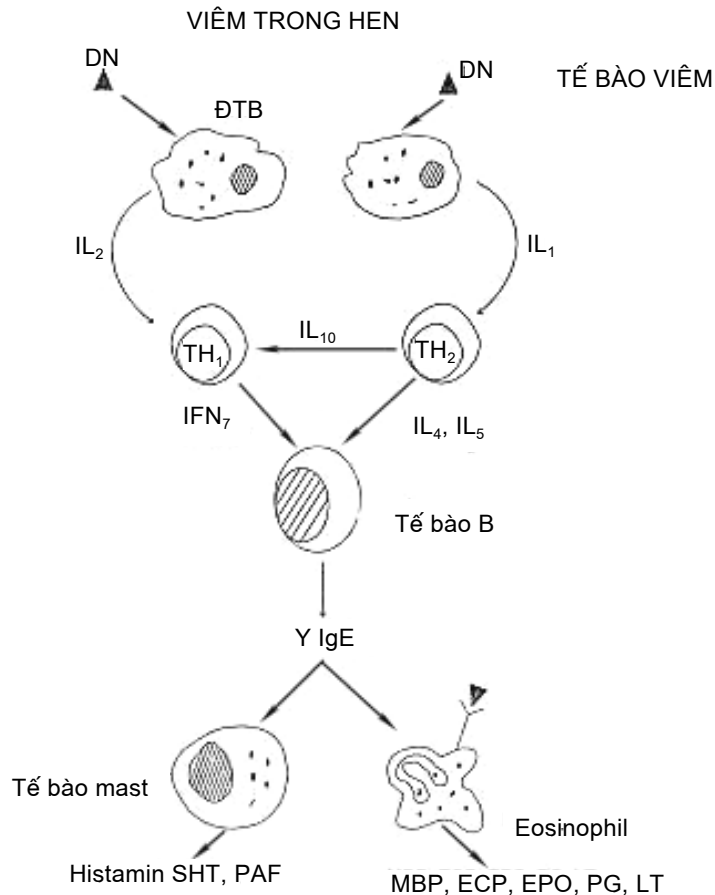
3.2. Trong cơ chế bệnh sinh của hen có nhiều yếu tố tham gia

Trước hết là **nhiều loại tế bào viêm**. Những tế bào này (tế bào mast, eosinophil, đại thực bào, tế bào biểu mô, tế bào nội mạc, tế bào lympho T và B) lại giải phóng hàng loạt chất trung gian hoá học khác nhau.

Nhóm chất trung gian hoá học (mediator) được giải phóng trong cơ chế bệnh sinh hen, bao gồm các mediator tiên phát (histamin, serotonin, bradykinin, PAF, ECF...) và các mediator thứ phát (leucotrien, prostaglandin, neuropeptid, cytokin; interferon (các yếu tố tăng trưởng tế bào và bạch cầu hạt, bạch cầu đơn nhân (G-CSF, GMCSF), yếu tố hoại tử u (TNF α)...). Xem bảng 1.4 bài 1).

Ngoài các chất trung gian hoá học kể trên, còn các phân tử kết dính (Adhesion, molecules): ICAM1, ICAM2, VCAM và nhiều enzym (histaminase, tryptase, chymase) tham gia cơ chế hen.

3.3. Cơ chế hen, thực chất là cơ chế viêm dị ứng trong bệnh sinh của hen. Cơ chế hen được tóm tắt trong sơ đồ 3.3



Sơ đồ 3.3. Viêm trong hen phế quản

4. CHẨN ĐOÁN HEN

4.1. Chẩn đoán xác định

Trong nhiều trường hợp, chẩn đoán xác định hen không khó khăn

Khi nào nghĩ đến hen? Khi có một trong 4 triệu chứng sau:

- Ho thường tăng về đêm;
- Thở rít, khò khè tái phát;
- Khó thở tái phát;
- Cảm giác nặng ngực tái phát.

Các triệu chứng trên xuất hiện hoặc nặng lên về đêm và sáng sớm làm người bệnh thức giấc, hoặc xuất hiện sau khi vận động, gắng sức, xúc động, thay đổi thời tiết, tiếp xúc với một số dị nguyên đường hô hấp (khói bụi, phấn hoa)...

Thường người bệnh có tiền sử bản thân hoặc gia đình mắc các bệnh dị ứng như hen, chàm, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc mùa xuân.

Để chẩn đoán hen, cần khai thác tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, thăm dò chức năng hô hấp, X quang phổi và các xét nghiệm đặc hiệu khác.

Có thể chẩn đoán xác định nếu thấy cơn hen điển hình được mô tả như sau:

- *Tiền triệu*: Hắt hơi, sổ mũi, ngứa mắt, buồn ngủ, ho khan...
- *Cơn khó thở*: Khó thở chậm, khó thở ra, có tiếng cò cữ, tiếng rít (bản thân bệnh nhân và người xung quanh có thể nghe thấy), khó thở tăng dần, có thể kèm theo vã mồ hôi, khó nói. Cơn có thể ngắn 5-15 phút có thể kéo dài hàng giờ hàng ngày hoặc hơn. Cơn hen có thể tự hồi phục được, kết thúc bằng khó thở giảm dần, ho và khạc đờm trong, quánh dính.
- *Nghe phổi* trong cơn hen thấy có ran rít ran ngáy. Ngoài cơn hen phổi hoàn toàn bình thường.
- *Đo chức năng thông khí phổi* giúp cho khẳng định khả năng hồi phục phế quản, biểu hiện bằng tăng >15% (hoặc >200ml) FEV1, hoặc lưu lượng đỉnh (LLĐ) sau hít 400mcg salbutamol 10 đến 20 phút.
- *Chụp X quang phổi và ghi điện tim* có thể giúp các thông tin cho chẩn đoán phân biệt.

4.2. Chẩn đoán phân biệt

- Khi chẩn đoán hen cần chú ý thăm khám đường hô hấp trên để chẩn đoán phân biệt hen với: amidan quá phát trẻ em, các tắc nghẽn do u chèn ép khí quản, bệnh lý thanh quản...
- Các tắc nghẽn khu trú khí phế quản như khối u chèn ép, dị vật đường thở... tạo ra tiếng thở rít cố định và không đáp ứng với thuốc giãn phế quản.

- *Hen tim*: là biểu hiện của suy tim trái do hẹp hở van hai lá hoặc cao huyết áp. Cần hỏi tiền sử, khám lâm sàng, chụp X quang phổi và ghi điện tim, siêu âm tim giúp cho xác định chẩn đoán.
- *Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*: thường ở người bệnh trên 40 tuổi có hút thuốc lá thuốc lào, ho khạc đờm nhiều năm. Đo chức năng thông khí có rối loạn tắc nghẽn không hồi phục hoàn toàn với thuốc giãn phế quản.

4.3. Chẩn đoán nguyên nhân gây hen và các yếu tố kích phát cơn hen

Chẩn đoán đặc hiệu: Tìm nguyên nhân (dị nguyên gây bệnh), xác định IgE toàn phần và IgE đặc hiệu sau khi đã khai thác tiền sử dị ứng và làm các thử nghiệm lấy da, thử nghiệm kích thích với các dị nguyên đặc hiệu.

Lâm sàng có thể dự đoán được các yếu tố kích phát (gây cơn hen, làm cơn hen nặng hơn): lông súc vật; hương khói các loại; khói than, củi; bụi ở đệm giường, gối; bụi nhà; hoá chất; phấn hoa; thay đổi thời tiết; cảm cúm; chạy, nhảy, đá bóng và các loại hình thể thao có thể gây hen do gắng sức.

4.4. Chẩn đoán phân biệt hen

Phân biệt hen chỉ cần dựa vào một đặc tính thuộc bậc cao nhất của bệnh nhân mặc dù các đặc tính khác có thể ở bậc nhẹ hơn (bảng 3.2).

Phân biệt hen có ý nghĩa quan trọng trong việc chỉ định điều trị duy trì. Tuy nhiên cần chú ý một số điểm sau đây:

- Tất cả mọi trường hợp ở mọi bậc đều có thể bị cơn hen nặng và nguy hiểm tính mạng do vậy việc chuẩn bị xử trí các cơn hen cấp đều cần được đặt ra với mọi trường hợp bệnh nhân.
- Phân biệt có thể thay đổi trong quá trình điều trị, cả thầy thuốc và bệnh nhân đều cần lưu ý để có sự điều chỉnh thích hợp. Nếu trong 1 tháng hen chưa kiểm soát được cần tăng bậc, và nếu hen được kiểm soát ổn định trong 3 tháng thì có thể thử giảm bậc điều trị để tìm chế độ tối thiểu kiểm soát được.

5. ĐIỀU TRỊ HEN

5.1. Thuốc điều trị hen có 3 nhóm chính

- **Thuốc cắt cơn (giãn phế quản)**

Trong các thuốc cắt cơn, có mấy loại sau:

- Thuốc cường beta 2 tác dụng nhanh và tác dụng kéo dài.
- + Thuốc cường beta 2 tác dụng nhanh cắt cơn sau 3-5 phút nhưng chỉ tồn tại trong cơ thể người bệnh hen 4 giờ (gọi tắt là SABA - Short acting beta 2 agonist): salbutamol, terbutalin.

- + Thuốc cường beta 2 tác dụng kéo dài, tồn tại trong cơ thể 12 giờ (gọi tắt là LABA - Long acting beta 2 agonist): salmeterol, formoterol.
- Thuốc kháng tiết cholin (Ipratropium) cắt cơn sau 1 giờ.
- Thuốc corticoid uống (prednisolon 5mg) cắt cơn sau 6 giờ.
- Theophyllin viên 100mg hiện nay ít dùng vì liều điều trị hen và và liều gây độc gần kề nhau.

Trong các thuốc cắt cơn nói trên, **tốt nhất là các thuốc cường beta 2 tác dụng nhanh.**

- **Thuốc dự phòng hen:**

- Thuốc corticoid dạng khí dung (gọi tắt ICS-Inhaled corticosteroid): beclometason, budesonid, fluticason.
- Ngoài corticoid dạng khí dung, thuốc dự phòng hen còn có: LABA, thuốc kháng leucotrien (Montelukast, Zafirlukast) *nhưng dự phòng hen tốt nhất là corticoid khí dung (ICS).*
- *Thuốc phối hợp:* LABA + ICS là thuốc có nhiều ưu điểm nhất, dễ đạt kiểm soát hen triệt để.

5.2. Mục tiêu điều trị hen theo GINA (Chương trình phòng chống hen toàn cầu năm 2002, 2004):

- Không có các triệu chứng hen (hoặc giảm tối đa).
- Không cấp cứu, không nhập viện (ít khi xảy ra).
- Không dùng thuốc cắt cơn (hãn hữu).
- Không nghỉ học, không nghỉ việc.
- Lưu lượng đỉnh gần như bình thường.
- Không có phản ứng phụ của thuốc.

5.3. Những thay đổi cơ bản trong điều trị hen

- *Corticoid hít (ICS) là thuốc tốt nhất kháng viêm trong hen.* ICS có tác dụng:
 - + Giảm sự gia tăng đáp ứng quá mức của đường thở với các yếu tố gây hen.
 - + Kiểm soát tình trạng viêm đường thở.
 - + Làm giảm triệu chứng của hen.
 - + Làm giảm số cơn hen nặng đến tối thiểu.
 - + Cải thiện chất lượng cuộc sống của người hen.
- *Cách tiếp cận điều trị hen hiện nay (các bảng 3.3 - 3.5).*

"Bắt đầu bằng liều cao, rồi giảm dần khi tình hình được cải thiện". Khởi đầu với liều 800mcg/ngày, một khi triệu chứng hen đã cải thiện thì giảm liều đến mức thấp nhất mà vẫn đảm bảo kiểm soát được bệnh.

• Ở những bệnh nhân hen chưa được kiểm soát tốt với corticoid hít, thì không nên tăng liều thuốc này, mà kết hợp với một thuốc khác (như LABA) sẽ có hiệu quả hơn là tăng liều ICS.

Sự kết hợp ICS với LABA (thuốc giãn phế quản cường beta 2 tác dụng dài) trong cùng một dụng cụ hít ("2 trong 1") là bước tiến lớn trong điều trị hen, vì nó giúp kiểm soát hen một cách hiệu quả bằng một liệu pháp đơn giản, liệu pháp kết hợp LABA + ICS (Seretide và Symbicort) trong một dụng cụ hít, có hiệu quả tương đương với dùng 2 thuốc trong 2 dụng cụ hít riêng biệt, với khả năng ngăn ngừa cơn hen nặng, cải thiện chất lượng cuộc sống bệnh nhân, linh động về hàm lượng thuốc, giúp đơn giản hoá việc điều trị bệnh hen. Hiện nay, có 2 loại thuốc phối hợp trong điều trị hen: Salmeterol (Serevent) + Fluticason (Flixotide) = Seretide và Formoterol + Pulmicort = Symbicort.

Liệu pháp điều trị kết hợp LABA + ICS sẽ là nền tảng cho điều trị hiện hen trong tương lai 15 -20 năm tới.

Các bước điều trị hen tại nhà và tại bệnh viện được tóm tắt trong sơ đồ 3.4 và 3.5.

Bảng 3.3. Thuốc điều trị hen theo phác đồ 4 bậc

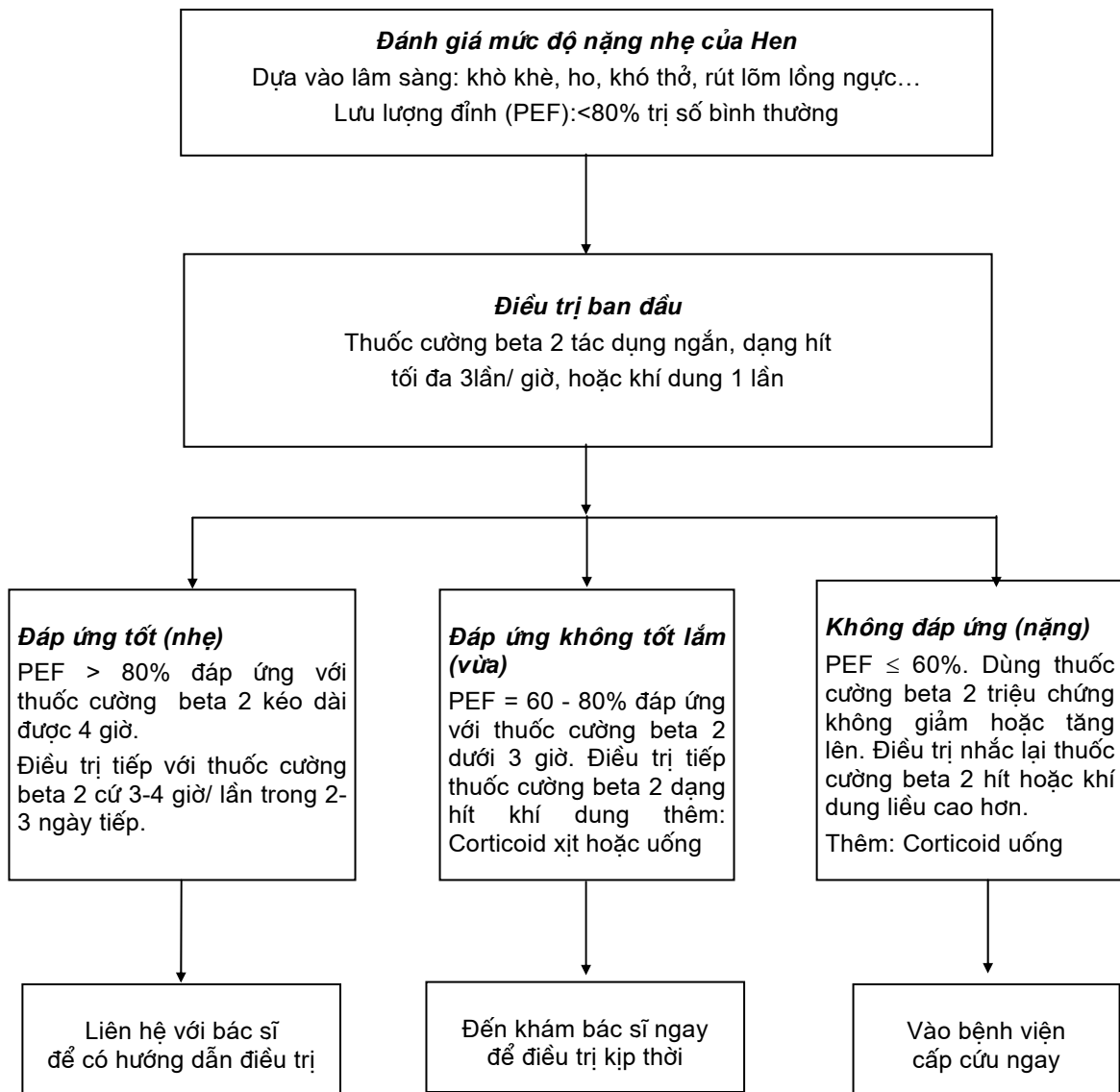
Bậc	Thuốc cắt cơn	Dự phòng dài hạn	Giáo dục người bệnh
1	SABA khi cần	- Không cần điều trị dự phòng - Khi phải dùng thuốc cắt cơn ≥ 2 lần / tuần thì dùng như bậc 2	Hướng dẫn các vấn đề căn bản của hen - Hướng dẫn cách sử dụng các dụng cụ - Hướng dẫn cách nhận biết các triệu chứng nặng và khi nào cần phải nhập viện.
2	SABA khi cần	ICS liều thấp	
3	SABA khi cần	ICS liều trung bình + LABA	SABA - Cường beta 2 tác dụng ngắn;
4	SABA khi cần	ICS liều cao + LABA \pm CS uống hay tiêm truyền	LABA - Cường beta 2 tác dụng dài; ICS - corticosteroid hít; CS - corticosteroid; Anti LT - antileukotrien.

Bảng 3.4. Bậc điều trị hen

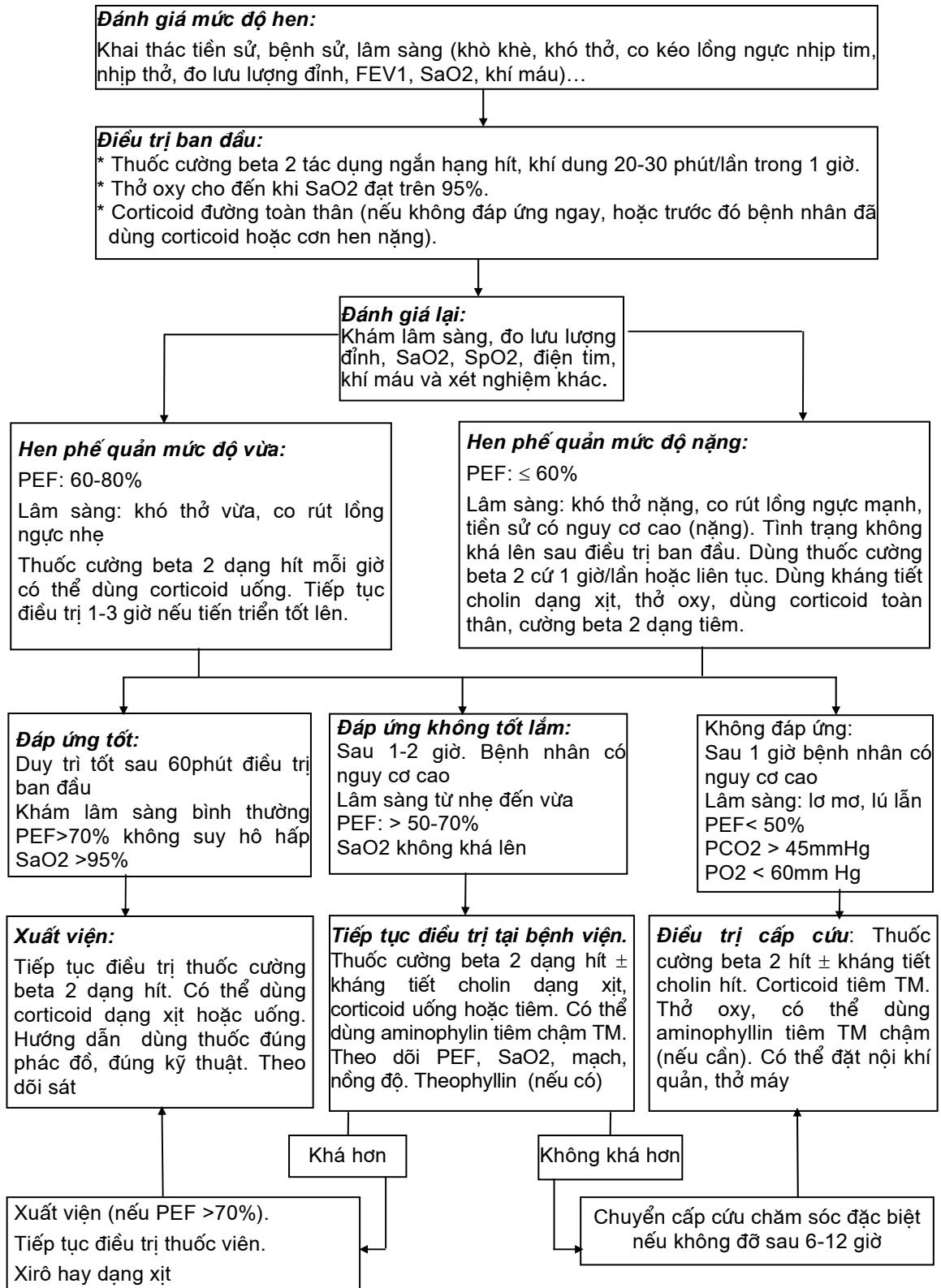
Tăng và giảm bậc điều trị	
Tăng bậc	Giảm bậc
Chỉ định Không kiểm soát được triệu chứng trong 1 tháng với mức điều trị hiện tại	Kiểm soát và ổn định được triệu chứng ít nhất 3 tháng
Xử trí - Tránh yếu tố kích phát - Đảm bảo sự tuân thủ điều trị, sử dụng thuốc đúng cách - Liều cao ICS phối hợp với LABA	Liều tối thiểu có hiệu quả để tránh tác dụng phụ

Bảng 3.5. Điều trị hen theo phác đồ 4 bậc

	Điều trị dự phòng- Duy trì lâu dài	Điều trị cắt cơn
Bậc 1 Nhẹ (cách quãng)	Không cần điều trị dự phòng	Thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn: Cường beta 2 dạng hít khi cần, nhưng < 1 lần/ tuần hoặc Cromoglycat.
Bậc 2 Nhẹ (dai dẳng)	Bắt đầu điều trị dự phòng với liều thấp corticoid, khí dung	Thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn: Cường beta 2 dạng hít. Không nên dùng quá 3lần/ ngày
Bậc 3 Trung bình (dai dẳng)	Bắt đầu điều trị dự phòng với liều vừa corticoid, khí dung	Thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn: Cường beta 2 dạng hít nếu cần. Nhưng không quá 3lần/ ngày
Bậc 4 Nặng (dai dẳng)	Điều trị hàng ngày: Corticoid dạng hít: 800-2.000mcg. Thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài: Cường beta 2 dạng hít tác dụng kéo dài và/hoặc theophyllin phòng thích chậm và/hoặc cường beta 2 dạng uống. Corticoid dạng uống hoặc tiêm	Thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn: Cường beta 2 dạng hít.



Sơ đồ 3.4. Điều trị hen tại nhà



Sơ đồ 3.5. Điều trị hen tại bệnh viện

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hen là gì?
2. Vì sao độ lưu hành hen ngày càng tăng ?
3. Những nguyên nhân gây hen hay gặp ở nước ngoài? ở nước ta?
4. Vì sao gọi hen là gánh nặng toàn cầu?
5. Phân loại hen có mấy cách?
6. Khái niệm mới về hen có từ bao giờ? Nội dung chủ yếu là gì?
7. Cách điều trị dự phòng hen là chủ yếu? Tại sao? Dùng thuốc gì?
8. Cắt cơn hen bằng thuốc gì?
9. Phác đồ 4 bậc là gì?
10. Hen có thể điều trị hoàn toàn? Tại sao?

DỊ ỨNG THUỐC

MỤC TIÊU

1. *Biết phân biệt các tai biến dị ứng thuốc với các tai biến khác do thuốc gây ra.*
2. *Hiểu rõ những thuốc hay gây dị ứng và cơ chế dị ứng thuốc.*
3. *Biết rõ những biểu hiện lâm sàng dị ứng thuốc, cách chẩn đoán, xử trí và dự phòng các tai biến dị ứng thuốc.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Theo cách phân loại của nhiều tác giả (Charpin, 1981, Vervloet, 1995) những tai biến do dùng thuốc có thể bao gồm nhiều nhóm với các nguyên nhân sau đây:

- Quá liều.
- Tình trạng không dung nạp thuốc.
- Tình trạng đặc ứng (idiosyncrasie).
- Tác dụng phụ.
- Các phản ứng dị ứng hay gặp hơn cả và có cơ chế miễn dịch do sự kết hợp dị nguyên (thuốc) với kháng thể dị ứng.

2. NHỮNG CƠ CHẾ DỊ ỨNG THUỐC

Bất kỳ thuốc nào cũng có thể gây dị ứng. Phân tử thuốc có thể là protein hoặc hapten khi vào cơ thể có thể gây ra tình trạng mẫn cảm cơ thể, làm hình thành các kháng thể IgE hoặc tế bào T ký ức, hậu quả là phát sinh phản ứng dị ứng trên lâm sàng.

Cơ chế dị ứng thuốc: Thuốc kết hợp với phân tử protein kích thích dị ứng tức thì với IgE hoặc dị ứng muộn với tế bào T. Dị ứng thuốc có thể là một trong 4 loại hình (typ) dị ứng theo cách phân loại của Gell và Combs (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Phân loại miễn dịch bệnh lý của dị ứng thuốc

Loại hình dị ứng	Ví dụ thuốc	Thể lâm sàng điển hình
Loại hình I (dị ứng tức thì)	Betalactam, insulin	Sốc phản vệ, mày đay, phù Quincke
Loại hình II (gây độc tế bào)	Methyldopa	Thiếu máu tán huyết, xuất huyết giảm tiểu cầu
Loại hình III (phức hợp miễn dịch)	Globulin kháng lympho	Bệnh huyết thanh, viêm mạch
Loại hình IV (dị ứng muộn)	Kem corticoid	Viêm da tiếp xúc
Loại hình dị ứng giả hiệu	Chất cản quang, aspirin	Ban, sốc phản vệ, co thắt phế quản, viêm mũi

Ngoài 4 loại hình dị ứng (I, II, III, IV) theo Gell và Coombs, còn một loại hình dị ứng giả hiệu (pseudoallergic) do các thuốc: aspirin, chống viêm không steroid (non steroid anti inflammatory drug - NSAID).

3. NHỮNG THUỐC HAY GÂY DỊ ỨNG

Theo những thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (1990) ở 17 nước cho thấy tất cả các loại thuốc đều có thể gây dị ứng, nhiều nhất là kháng sinh. Trong các kháng sinh gây dị ứng, penicillin đứng hàng đầu, tỷ lệ sốc phản vệ do dùng penicillin là 1/70000.

Ở Đan Mạch, cứ 10 triệu người dùng kháng sinh có 1 người tử vong do sốc phản vệ. Ở Hoa Kỳ, từ 1954-1960, tỷ lệ tử vong do dị ứng kháng sinh tăng 12 lần.

Ở Liên Xô (cũ), trong 10 năm 1971-1980, đã xảy ra 12.238 tai biến do dùng thuốc, trong đó dị ứng với kháng sinh là 9.400 trường hợp (71,05%), hàng năm tỷ lệ tử vong do dị ứng với kháng sinh là 2 trường hợp/1 triệu người.

Hurwite (1969) cho biết dị ứng thuốc chiếm 2,9% các trường hợp vào viện điều trị. Arsdel (1978) cho biết tới 10% số người dùng sulfamid bị dị ứng với loại thuốc này. Kết quả điều tra cơ bản của Bộ môn Dị ứng, Đại học Y Hà Nội những năm 1980-1984 ở Hà Nội cho thấy tỷ lệ dị ứng thuốc là 2,5% và có xu hướng gia tăng cao trong những năm gần đây, tăng 2-3 lần, đạt tới 8,73% (2000-2001).

Nghiên cứu về tình hình dị ứng thuốc ở Khoa Dị ứng - MDLS Bệnh viện Bạch Mai những năm từ 1980-1991 và 1991-1994 cho thấy số người dị ứng với kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất (80,3%), tiếp theo là thuốc chống viêm, giảm đau, hạ sốt... (bảng 4.2). Trong số những người bị dị ứng với kháng sinh, số dị ứng với penicillin và ampicillin chiếm tỷ lệ cao nhất (bảng 4.3 và 4.4).

Bảng 4.2. Tỷ lệ người bệnh bị dị ứng thuốc

TT	Tên thuốc gây dị ứng	Người bệnh	Tỷ lệ (%)
1	Kháng sinh và sulfamid chậm	237	80,3
2	Chống viêm, giảm đau, hạ sốt	25	8,5
3	Vitamin	10	3,4
4	An thần	7	2,4
5	Vaccin, huyết thanh	6	2,0
6	Thuốc đông y	5	1,7
7	Thuốc chống dị ứng	2	0,7
8	Các thuốc khác	3	1,0
	Tổng số	295	100

Bảng 4.3. Số người bệnh bị dị ứng kháng sinh

TT	Tên kháng sinh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%) trong kháng sinh	Tỷ lệ (%) chung
1	Penicillin	86	36,3	29,2
2	Ampicillin	45	19	15,2
3	Streptomycin	38	16	13
4	Tetracyclin	30	12,6	10,2
5	Sulfamid chậm	17	7,2	5,7
6	Cloramphenicol	10	4,2	3,4
7	Rifampicin	4	1,7	1,3
8	Gentamycin	3	1,3	1
	Tổng cộng	237	100	80,3

Bảng 4.4. Tình hình dị ứng kháng sinh tại Khoa Dị ứng - MDLS
Bệnh viện Bạch Mai 1981-1990 và 1991-1994

Tên kháng sinh	1981-1990		1991-1994	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Penicillin	86	36,3	32	21,34
Ampicillin	45	19	72	48
Streptomycin	38	16	5	3,34
Tetracyclin	30	12,6	6	4
Sulfamid chậm	17	7,2	15	10
Cloramphenicol	10	4,2	4	2,66
Rifampicin	4	1,7	6	4
Gentamycin	3	1,3	6	4
Kháng sinh khác	4	1,7	4	2,66
	237	100	150	100

4. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊ ỨNG THUỐC

- **Tính kháng nguyên không đồng đều giữa các loại thuốc**, do bản chất cấu trúc hoá học, phân tử lượng của thuốc, sự chuyển hoá của thuốc trong cơ thể, sự hình thành các sản phẩm trung gian và sự liên kết của các sản phẩm trung gian này với thành phần protein của cơ thể.
- **Tính miễn cảm chéo giữa các thuốc** có cấu trúc hoá học gần giống nhau như penicillin và ampicillin, sulfamid và procain... đã gây nên những tai biến bất ngờ cho thầy thuốc.
- **Tính đa giá (polyvalent)** của dị ứng thuốc được thể hiện ở những mức độ khác nhau, một loại thuốc có thể gây ra nhiều triệu chứng lâm sàng và ngược lại, một hội chứng lâm sàng có thể do nhiều loại thuốc. Ví dụ, penicillin có thể gây ra sốc phản vệ, bệnh huyết thanh, viêm da tiếp xúc, hen, đỏ da toàn thân, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell... Ngược lại, sốc phản vệ không phải chỉ do kháng sinh mà còn do nhiều loại thuốc và các sản phẩm khác (vitamin B1, vitamin B12, procain, vaccin, huyết thanh, trứng, sữa, nọc côn trùng...). Người bệnh dị ứng với thuốc thường hay kèm theo các bệnh dị ứng khác (dị ứng thời tiết, dị ứng thức ăn, hen v.v...).
- **Yếu tố di truyền, cơ địa và thể tạng dị ứng** của người bệnh và cách sử dụng thuốc có vai trò rất quan trọng trong cơ chế bệnh sinh dị ứng thuốc (vấn đề này sẽ được đề cập trong mục những yếu tố nguy cơ dị ứng thuốc).

5. NHỮNG BIỂU HIỆN LÂM SÀNG DỊ ỨNG THUỐC

5.1. Những biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất phong phú và đa dạng (bảng 4.5), các biểu hiện này có thể xuất hiện toàn thân, hoặc từng hệ cơ quan (da, phổi, gan, thận, máu...).

Bảng 4.5. Những biểu hiện lâm sàng dị ứng thuốc

Vị trí xuất hiện	Biểu hiện lâm sàng
Toàn thân	Sốc phản vệ, hạ huyết áp, sốt, viêm mạch, sung hạch, bệnh huyết thanh
Da	Mày đay, phù Quincke, sẩn ngứa, viêm da tiếp xúc, mẫn cảm ánh sáng, đỏ da toàn thân, hồng ban nhiễm sắc cố định, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell
Phổi	Khó thở, viêm phế nang
Gan	Viêm gan, tổn thương tế bào gan
Tim	Viêm cơ tim
Thận	Viêm cầu thận, hội chứng thận hư
Máu	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu trung tính.

5.2. Một số bệnh cảnh lâm sàng hay gặp do dị ứng thuốc

- **Mày đay**

Mày đay thường là biểu hiện hay gặp và ban đầu của phần lớn các trường hợp dị ứng thuốc.

Các loại thuốc đều có thể gây mày đay, hay gặp hơn là do kháng sinh, huyết thanh, vaccin, thuốc chống viêm, giảm đau, hạ sốt...

Sau khi dùng thuốc từ 5 - 10 phút đến vài ngày, bệnh nhân có cảm giác nóng bừng, ngứa, trên da nổi ban cùng sẩn phù. Sẩn có màu hồng, xung quanh viền đỏ, hình thể tròn, bầu dục, to bằng hạt đậu, đồng xu, có thể liên kết thành từng mảng, càng gãi càng tiến triển nhanh và lan rộng. Trường hợp nặng, kèm theo với mày đay có thể đau bụng, đau khớp, chóng mặt, buồn nôn, đau đầu, mệt mỏi, sốt cao...

- **Phù Quincke**

Phù Quincke là một dạng mày đay khổng lồ, nguyên nhân có thể do nhiều loại thuốc khác nhau gây nên như kháng sinh, huyết thanh, hạ sốt, chống viêm, giảm đau...

Phù Quincke thường xuất hiện nhanh sau khi dùng thuốc ở những vùng da mỏng, môi, cổ, quanh mắt, bụng, các chi, bộ phận sinh dục... Kích thước phù Quincke thường to, có khi bằng bàn tay, nếu ở gần mắt có thể làm mắt híp lại, ở môi làm môi sưng to biến dạng, màu da phù Quincke bình thường hoặc hồng nhạt, đôi khi phối hợp với mày đay, trường hợp phù Quincke ở họng,

thanh quản có thể làm bệnh nhân nghẹt thở; ở ruột-dạ dày gây đau quặn bụng; ở não gây đau đầu...

- **Sốc phản vệ**

Sốc phản vệ là tai biến dị ứng nghiêm trọng nhất, dễ gây tử vong. Khả năng nhiều loại thuốc có thể gây sốc phản vệ như kháng sinh, huyết thanh, thuốc chống viêm, giảm đau, hạ sốt, tinh chất gan, một số loại vitamin, thuốc gây tê...

Bệnh cảnh lâm sàng của sốc phản vệ khá đa dạng, thường có thể xảy ra sau khi dùng thuốc từ vài giây đến 20-30 phút, khởi đầu bằng cảm giác lạ thường (bồn chồn, hoảng hốt, sợ chết...). Sau đó là sự xuất hiện nhanh các triệu chứng ở một hoặc nhiều cơ quan như tim mạch, hô hấp, tiêu hoá, da... với những biểu hiện như mạch nhanh, nhỏ, huyết áp tụt, không đo được, khó thở, ngứa ran khắp người, đau quặn bụng, ỉa đái không tự chủ. Thể tối cấp người bệnh hôn mê, nghẹt thở, rối loạn tim mạch, ngừng tim và tử vong sau ít phút.

- **Chứng mất bạch cầu hạt**

Chứng mất bạch cầu hạt có thể xuất hiện sau khi bệnh nhân dùng các loại thuốc như sulfamid, penicillin liều cao, streptomycin, cloramphenicol, pyramidon, analgin... với bệnh cảnh lâm sàng điển hình: sốt cao đột ngột, sức khoẻ giảm sút nhanh, loét hoại tử niêm mạc mắt, miệng, họng, cơ quan sinh dục; viêm phổi, viêm tắc tĩnh mạch, nhiễm khuẩn huyết, dễ dẫn tới tử vong.

- **Bệnh huyết thanh**

Bệnh huyết thanh là một loại tai biến dị ứng hay gặp, gây ra do các loại kháng sinh như penicillin, ampicillin, streptomycin... và một số thuốc khác nhưng ít được chú ý. Bệnh xuất hiện từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 14 sau khi dùng thuốc, bệnh nhân mệt mỏi chán ăn, mất ngủ, buồn nôn, đau khớp, sưng nhiều hạch, sốt cao 38 - 39⁰, gan to hơn bình thường, mày đay nổi khắp người, nếu phát hiện kịp thời, ngừng ngay thuốc, các triệu chứng trên sẽ mất dần.

- **Viêm da dị ứng**

Viêm da dị ứng thực chất là chàm (eczema), thương tổn cơ bản là mụn nước kèm theo có ngứa và tiến triển qua nhiều giai đoạn. Viêm da dị ứng thường xảy ra nhanh ít giờ sau tiếp xúc với thuốc, người bệnh thấy ngứa dữ dội, nổi ban đỏ, mụn nước, phù nề các vùng da hở, vùng tiếp xúc với thuốc.

- **Đỏ da toàn thân**

Đỏ da toàn thân thường xảy ra do thuốc như penicillin, ampicillin, streptomycin, sulfamid, cloramphenicol, tetracyclin, các thuốc an thần, giảm đau hạ sốt... Bệnh xuất hiện 2-3 ngày, trung bình 6-7 ngày, đôi khi 2-3 tuần lễ sau khi dùng thuốc. Bệnh nhân thấy ngứa khắp người, sốt cao, rối loạn tiêu hoá, nổi ban và tiến triển thành đỏ da toàn thân, trên da có vẩy trắng, kích thước không đều, từ hạt phấn đến hạt dưa, các kẽ tay kẽ chân nứt chảy nước vàng, đôi khi bội nhiễm có mủ.

- **Hội chứng hồng ban đa dạng có bọt nước (Hội chứng Stevens - Johnson)** xem hình 4.2 và 4.3 ở phụ bản.

Do các thuốc như penicillin, streptomycin, sulfamid chậm, tetracyclin thuốc an thần, thuốc chống viêm, giảm đau, hạ sốt... Sau khi dùng thuốc vài giờ đến 15-20 ngày, bệnh nhân thấy mệt mỏi, ngứa khắp người, có cảm giác nóng ran, sốt cao, nổi ban đỏ, nổi các bọt nước trên da, các hốc tự nhiên (mắt, miệng, họng, bộ phận sinh dục) dẫn tới viêm loét, hoại tử niêm mạc các hốc này, có thể kèm theo tổn thương gan thận, thể nặng có thể gây tử vong.

- **Hội chứng Lyell (Hội chứng hoại tử tiêu thượng bì nhiễm độc - Toxic epidermal necrolysis)** xem hình 4.4 ở phụ bản.

Là tình trạng nhiễm độc da nghiêm trọng nhất gây ra do các thuốc như sulfamid chậm, penicillin, ampicillin, streptomycin, tetracyclin, analgin, phenacetin... Bệnh diễn biến vài giờ đến vài tuần sau khi dùng thuốc, bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, bàng hoàng, mất ngủ, sốt cao, ngứa khắp người, trên da xuất hiện các mảng đỏ, đôi khi có các chấm xuất huyết, vài ngày sau, có khi sớm hơn, lớp thượng bì tách khỏi da, kẽ động tới là trợt ra từng mảng (dấu hiệu Nikolski dương tính), tương tự như hội chứng bỏng toàn thân, cùng với tổn thất da có thể viêm gan, thận, tình trạng người bệnh thường rất nặng, nhanh dẫn tới tử vong.

5.3. Những yếu tố nguy cơ gây dị ứng thuốc

- **Người sử dụng thuốc có cơ địa, tiền sử dị ứng:** bản thân và gia đình (bố, mẹ, anh chị em ruột, con cái) đã từng bị dị ứng thuốc hoặc có bệnh dị ứng (viêm mũi dị ứng, hen, dị ứng thức ăn, hoá chất, dị ứng tiêm chủng...).

Tuổi và giới có vai trò rõ rệt trong bệnh sinh dị ứng thuốc: nữ bị nhiều hơn nam, tuổi 20 - 40.

- **Dùng thuốc có nhóm đặc hiệu** (NH_2 , CONH_2 , NHOH , COOH ...) dễ gắn vào gốc hoạt động của phân tử protein cơ thể (COOH , SH , NH_2 , NHCNH_2).
- **Sử dụng thuốc không đúng chỉ định**, dùng nhiều loại thuốc cùng lúc, dùng thuốc kéo dài; kết hợp nhiều loại một lần, không biết chúng có thể *mẫn cảm chéo, tương tác, tương kỵ, phản chỉ định* với nhau (xem các bảng 4.6-4.9).

Bảng 4.6. Mẫn cảm chéo trong dị ứng thuốc

Thuốc	Những thuốc giống nhau về đặc tính kháng nguyên
Penicillin	Bicillin, phenoxymethyl penicillin, penicillin G, các loại penicillin bán tổng hợp: methycillin, ampicillin, oxacillin.
Levomyclin	Syntomycin (chloramphenicol)
Streptomycin	Colimycin
Neomycin	Kanamycin, monomycin
Colimycin	Gentamycin, dicain, acid paraaminobenzoic
Sulfamid	Novocain, dicain, acid paraaminobenzoic
Amidopyrin (Pyramidon)	Butadion, analgin, antipyrin, areopyrin
Pipolphone	Aminazin, phenergan
Veronal	Medinal, luminal, theophedrin

Bảng 4.7. Phản ứng tương tác kháng sinh (A) với thuốc (B)

Kháng sinh (A)	Thuốc (B)	Biểu hiện
Cephalosporin Chlorocid Sulfamid Griseofulvin	Rượu ethylic	Người nóng, ra mồ hôi, tim đập nhanh, chóng mặt, dùng (A) để cai nghiện rượu
Rifampicin	Corticoid, theophyllin	(A) làm giảm (B)
Erythromycin	Theophyllin	(A) tăng tính độc của (B)
Aminoglucozid	Lasix	Tăng độc tính trên thận và thính giác
Rifampicin	Quinidin	(A) làm giảm tác dụng (B)
Tetracyclin	Polymycin	Tăng độc tính với thận
	Muối sắt (uống) Hydroxyt nhôm	(A) và (B) giảm tác dụng lẫn nhau: Uống cách (A) 3 giờ.

Bảng 4.8. Phản ứng tương kỵ của kháng sinh (không trộn lẫn)

Streptomycin	Ampicillin, penicillin G, procain
Penicillin G	Vitamin C, tetracyclin, aminophyllin, nabica, erythromycin, lyncomycin, streptomycin
Tetracyclin	Aminophyllin, ampicillin, penicillin G, chlorocid, phức hợp vitamin B, vitamin B12, heparin, methycillin, oxacillin, amphotericin
Gentamycin	Ampicillin, penicillin G, erythromycin, nabica, chlorocid, lasix, heparin, carbenicillin
Clindamycin	Aminophyllin, ampicillin, barbiturat, calci gluconat, magnesi sulfat, tobramycin

Bảng 4.9. Phản chỉ định kết hợp thuốc

1. Betalactam	≈	Allopurinol
2. Isoniazid	≈	Carbamazepin
3. Rifampicin	≈	Thuốc ngừa thai
4. Macrolid	≈	Ergotamin
5. Trimethoprim	≈	Methotrexat
6. Corticoid	≈	Erythromycin
7. Các kháng histamin	≈	Rượu, cồn

6. CHẨN ĐOÁN, PHÁT HIỆN SỚM DỊ ỨNG THUỐC

Những phương pháp đơn giản, dễ làm để dự phòng và phát hiện sớm dị ứng thuốc.

- **Trước hết là khai thác tiền sử dị ứng**

Làm rõ các câu hỏi:

A. Người bệnh đã dùng thuốc nào lâu và nhiều nhất?

B. Loại thuốc đã gây phản ứng? Biểu hiện?

C. Những bệnh trước đây và hiện nay: Viêm phổi, viêm phế quản, viêm họng, viêm tai, ho gà, viêm mũi, viêm xoang mũi, hen, sốt mùa, mày đay, phù Quincke, thấp (khớp, tim), lao, bệnh do nấm, bệnh thần kinh và tâm thần, tiểu đường, HA cao v.v...

D. Đã tiêm chủng những loại vaccin và huyết thanh nào?

E. Ảnh hưởng của các yếu tố nhiễm lạnh, độc hại, thực phẩm, stress, thay đổi nơi ở và làm việc, côn trùng đốt, tiếp xúc với phấn hoa, hoá chất, gia súc.

F. Bố mẹ, con cái, anh chị em ruột: Ai có những phản ứng và bệnh kể trên (A, B, C, D, F).

- **Test lấy da**

Nhỏ giọt kháng sinh (penicillin, streptomycin) nồng độ 1/10 vụn, 1/vụn. Lấy kim đặt góc 45⁰ và lấy ngược lên. Sau 10 - 20 phút, đọc kết quả.

- **Test kích thích**

Test nhỏ mũi:

Nhỏ một giọt dị nguyên vào một bên mũi. Phản ứng dương tính xuất hiện khi có hắt hơi, ngứa mũi, khó thở một bên mũi.

Test kích thích dưới lưỡi:

Ngậm 1/4 viên thuốc, hoặc gạc có tẩm thuốc. Sau 10 - 15 phút, nếu người bệnh có: phù lưỡi, phù môi, ban, mày đay là thử nghiệm dương tính. Khi đó người bệnh cần súc miệng để loại bỏ thuốc.

- **Các phản ứng in vitro ở phòng thí nghiệm** (xem tập thực hành dị ứng), chủ yếu là:
 - Phản ứng phân huỷ tế bào mast.
 - Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu.
 - Phản ứng xác định IgE đặc hiệu và toàn phần.
 - Xét nghiệm công thức máu: có trường hợp giảm tiểu cầu và bạch cầu.

7. ĐIỀU TRỊ DỊ ỨNG THUỐC

- **Nguyên tắc chung**

- Không để bệnh nhân tiếp xúc với thuốc đã gây dị ứng cho họ, hạn chế dùng các thuốc khác.
- Sử dụng các thuốc chống dị ứng: Kháng histamin anti H1 thế hệ 2 (cetirizin, fexofenadin, astemizol, loratadin...). Trường hợp dị ứng thuốc nặng hơn: kết hợp dùng corticoid (prednisolon, methyl prednisolon) tiêm truyền, phối hợp với các thuốc chữa triệu chứng.
- Bù nước và điện giải (khi có yêu cầu), thuốc lợi tiểu.
- Chống bội nhiễm (nếu có), lựa chọn kháng sinh thích hợp đảm bảo sử dụng hợp lý, an toàn.
- **Dự phòng sốc phản vệ** (xem bài 5. Sốc phản vệ).
- **Xử lý các trường hợp:** đỏ da, hội chứng Stevens - Johnson, hội chứng Lyell. Xử lý như với các trường hợp nặng do dị ứng thuốc, chú ý công tác hộ lý.

8. DỰ PHÒNG DỊ ỨNG THUỐC

- Tuyên truyền sử dụng thuốc an toàn, hợp lý trong cán bộ y tế, dùng thuốc đúng chỉ định, đúng liều. Hạn chế nạn tự điều trị trong nhân dân.
- Trước khi sử dụng thuốc, kiểm tra chất lượng thuốc; khai thác tiền sử dị ứng, thử test theo thông tư bộ y tế, chuẩn bị túi chống sốc.
- Tiêm kháng sinh phải dùng dụng cụ riêng.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Vì sao dị ứng thuốc xảy ra ngày càng nhiều?
2. Những thuốc nào hay gây dị ứng?
3. Dị ứng thuốc có những cơ chế gì là chủ yếu?
4. Phân loại dị ứng do thuốc?
5. Vì sao nói lâm sàng dị ứng thuốc rất phong phú và đa dạng?
6. Những yếu tố nguy cơ gây dị ứng thuốc là những yếu tố gì?
7. Có thể dự phòng và phát hiện sớm dị ứng thuốc không?
8. Những thuốc dùng để điều trị, xử lý dị ứng thuốc?
9. Hội chứng Stevens - Johnson có những biểu hiện gì?
10. Hội chứng Lyell - Bệnh cảnh lâm sàng - Điều trị như thế nào?

SỐC PHẢN VỆ

MỤC TIÊU

1. Hiểu được cơ chế bệnh sinh của sốc phản vệ (SPV).
2. Nắm được các nguyên nhân gây SPV.
3. Nắm chắc các triệu chứng lâm sàng của SPV.
4. Biết cách xử trí sốc phản vệ và các biện pháp dự phòng SPV.

1. VÀI NÉT ĐẠI CƯƠNG

Sốc phản vệ (SPV) là tai biến dị ứng nghiêm trọng nhất, dễ gây tử vong nếu không được chẩn đoán và xử lý kịp thời. Tính chất nguy kịch của SPV gây hoang mang cho mọi người kể cả thầy thuốc và thân nhân bệnh nhân. Bệnh xuất hiện nhanh, ngay lập tức hoặc 30 phút sau khi dùng thuốc, thử test, bị ong đốt hoặc sau khi ăn một loại thức ăn lạ. Triệu chứng bệnh xuất hiện càng sớm thì bệnh càng nặng, tỉ lệ tử vong càng cao. Các đường đưa thuốc vào cơ thể: tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, dưới da, trong da, uống, xông, bôi ngoài da, nhỏ mắt, đặt âm đạo.v.v... đều có thể gây SPV, tuy nhiên đường tiêm tĩnh mạch là nguy hiểm nhất. Các loại thuốc, nhất là các thuốc kháng sinh là nguyên nhân chính gây SPV. Vì vậy SPV là một cấp cứu cần được xử trí nhanh, kịp thời vì dễ dẫn đến tử vong do suy hô hấp cấp và tụt huyết áp.

Vậy SPV là gì? Đó là một dạng của phản ứng dị ứng typ nhanh (typ reagin, typ phản vệ) phát sinh khi có sự xâm nhập lần thứ hai của dị nguyên vào cơ thể. SPV có đặc điểm tụt huyết áp, hạ thân nhiệt, trụy tim mạch, tăng tính thấm thành mạch và co thắt cơ trơn. Tuy nhiên trong thực tế có nhiều trường hợp bệnh nhân mới dùng thuốc lần đầu nhưng đã bị SPV là do họ đã bị mẫn cảm trước với một loại dị nguyên nào đó có cấu trúc giống với cấu trúc của thuốc, ví dụ người bệnh đã bị nhiễm nấm *penicillinum* từ môi trường do ăn hoặc hít phải loại nấm này.

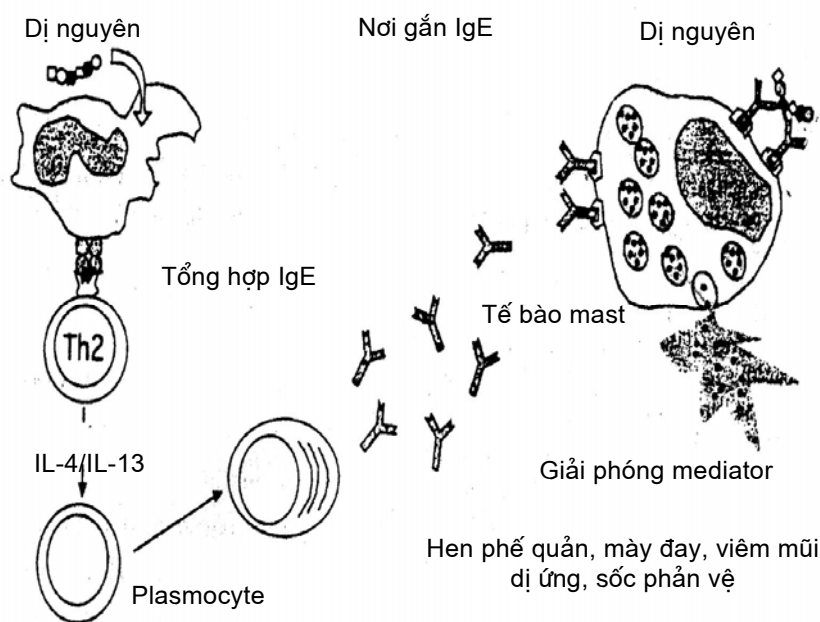
2. CƠ CHẾ VÀ NGUYÊN NHÂN GÂY SỐC PHẢN VỆ

2.1. Cơ chế bệnh sinh

Phản ứng quá mẫn tức thì thường kéo theo sự giải phóng các chất trung gian hoá học (mediator) từ tế bào mast và basophil mà cơ chế là do sự kích thích của dị nguyên với kháng thể IgE.

Dị nguyên là những chất có bản chất kháng nguyên hoặc không kháng nguyên có khả năng gây nên trạng thái dị ứng (kích thích tạo kháng thể đặc hiệu IgE).

Kháng thể IgE là kháng thể quan trọng nhất tham gia cơ chế dị ứng được Coca phát hiện năm 1925. Các reagin của người là IgE được Ishizaka tìm ra năm 1967. Trong các bệnh dị ứng hàm lượng IgE trong huyết thanh tăng rất cao. Kết quả sự kết hợp của dị nguyên với kháng thể IgE trên màng tế bào mast là hàng loạt các chất trung gian hoá học được giải phóng (hình 5.1. Xem thêm hình 5.2 ở phụ bản).



Hình 5.1. Cơ chế sốc phản vệ (cơ chế dị ứng typ I)

Kết quả của phản ứng dị ứng nêu trên là hàng loạt các chất trung gian hoá học (mediator) được thoát ra từ tế bào mast và basophil như histamin, serotonin, bradykinin, leucotrien, chất tác dụng chậm của phản vệ (SRS-A: slow reacting substances of anaphylaxis), các prostaglandin, yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (PAF - platelet activating factor)... các chất này làm giãn mạch, co thắt cơ trơn phế quản, mày đay, phù Quincke... tạo ra bệnh cảnh lâm sàng của SPV.

Sau đây là tác dụng sinh lý của một số chất trung gian hoá học từ tế bào mast và basophil trong sốc phản vệ:

- **Histamin:** Kích thích receptor H1:
 - Co mạch.
 - Giãn mạch, phù niêm mạc phế quản.
 - Tăng tính thấm thành mạch, tăng tiết dịch.

- Co thắt cơ trơn phế quản.
- Mày đay, phù Quincke, ban đỏ.

Kích thích receptor H₂:

- Giãn mạch
- Tăng nhịp tim
- Tăng co bóp cơ tim
- Tăng tiết dịch dạ dày
- **Serotonin:** có vai trò quan trọng trong phản ứng SPV của người và động vật. Chất này gây co thắt cơ trơn phế quản, tăng tính thấm thành mạch, co thắt các mạch máu tim, phổi, não, thận, kích thích các đầu mút thần kinh gây ngứa.
- **Bradykinin:** co cơ trơn chậm hơn histamin, giãn mạch, hạ huyết áp, tăng tính thấm thành mạch.
- **Các prostaglandin:** co thắt cơ trơn phế quản, tăng tính phản ứng phế quản (PGD₂ gây co phế quản).
- **PAF** (yếu tố hoạt hoá tiểu cầu): ngưng kết tiểu cầu, kích thích tiểu cầu giải phóng histamin và các mediator khác, làm tăng tính thấm thành mạch, co thắt cơ trơn và phế quản.
- **SRS.A:** tăng tính thấm thành mạch và sản sinh IL1, co thắt phế quản.
- **Leucotrien:**
 - Co cơ trơn phế quản.
 - Tăng tác dụng của histamin.

Sốc phản vệ xảy ra ở nhiều cơ quan nội tạng trong cơ thể do sự tác động của các chất trung gian hoá học kể trên:

- Trên hệ tim mạch làm giãn mạch, tụt huyết áp, trụy tim mạch.
- Trên hệ hô hấp: co thắt phế quản gây nghẹt thở.
- Trên hệ thần kinh: co mạch não gây đau đầu, hôn mê.
- Trên hệ tiêu hoá: tăng tiết dịch, tăng nhu động ruột gây ra ỉa chảy, đau bụng. Làm rối loạn vận động cơ trơn bàng quang, hậu môn gây đái ỉa không tự chủ.
- Trên da: gây mày đay, phù Quincke, mẩn ngứa.

2.2. Nguyên nhân gây sốc phản vệ: Có rất nhiều nguyên nhân, trong đó thuốc là nguyên nhân hàng đầu, tiếp đến là thức ăn, nọc côn trùng.

- **Danh mục các thuốc gây sốc phản vệ:** SPV và những tai biến do dị ứng thuốc xảy ra ngày một nhiều với những hậu quả nghiêm trọng nhiều

trường hợp tử vong. Các thuốc khi vào cơ thể (đều là hapten) phải kết hợp với protein trong huyết thanh hoặc mô mới trở thành dị nguyên hoàn chỉnh có đặc tính kháng nguyên gây nên phản ứng phản vệ.

- Các thuốc gây SPV ngày càng nhiều, sau đây là những thuốc hay gặp:

Penicillin	Streptomycin
Ampicillin	Vancomycin
Amoxycillin	Chloramphenicol
Cephalosporin	Tetracyclin
Claforan	Trimazon
Neomycin	Nevigram
Kanamycin	Erythromycin
Lincomycin	Polymycin B
Gentamycin	

- Các thuốc chống viêm không steroid: salicylat, colchicin, mofen, indomethacin.
- Các vitamin: vitamin C tiêm tĩnh mạch là nguyên nhân gây SPV hay gặp ở nước ta, tiếp sau là vitamin B1, vitamin B12 dạng tiêm.
- Các loại dịch truyền: glucose, nutrisol, alvesin, bestamin, tryphosan.
- Thuốc gây tê: procain, novocain, lidocain, thiopental.
- Thuốc cản quang có iôt: visotrat.
- Các hormon: insulin, ACTH, vasopressin.
- Các loại vaccin, huyết thanh: vaccin phòng dại, phòng uốn ván, huyết thanh kháng bạch cầu, uốn ván.
- Các thuốc có phân tử lượng thấp: dextran, gamma globulin, dịch chiết phủ tạng.
- Các enzym: trypsin, chymotrypsin.
- Các thuốc khác: visceralgin, aminazin, paracetamol, efferalgan-codein.

- **Các nguyên nhân khác gây sốc phản vệ**

- Thức ăn: Có nhiều loại thức ăn nguồn gốc động vật, thực vật, gây SPV như: cá thu, cá ngừ, xôi gấc, tôm, tép, ốc, trứng, sữa, nhộng, dứa, khoai tây, xoài, lạc, đậu nành, chất phụ gia v.v...
- Nọc côn trùng: sốc phản vệ xảy ra do ong đốt, rắn, nhện, bọ cạp cắn.

Bệnh cảnh lâm sàng của SPV do côn trùng và do các nguyên nhân khác (thuốc - thực phẩm) về cơ bản giống nhau.

3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA SỐC PHẢN VỆ

Sốc phản vệ liên quan đến phản ứng quá mẫn tức thì có thể xảy ra ở những người bị mẫn cảm, có thể tạng dị ứng (atopy) phản ứng quá mẫn tức thì có thể xảy ra tại chỗ hoặc toàn thân ở tất cả các loài với đặc điểm hay gặp nhất là co thắt cơ trơn phế quản và tăng tính thấm thành mạch.

3.1. Triệu chứng lâm sàng của SPV rất đa dạng, xuất hiện ở nhiều cơ quan nội tạng.

3.2. Độ nặng của sốc phụ thuộc vào mức độ nhạy cảm của từng cá thể, số lượng và tốc độ hấp thụ các dị nguyên hay chất lạ vào cơ thể, mặt khác chủ yếu phụ thuộc vào thời gian xử trí điều trị đúng. Những dấu hiệu sớm cần lưu ý: ngứa bàn tay, chân, tê môi, lưỡi, khó thở, nhịp tim nhanh, cảm giác bồn chồn, hốt hoảng.

3.3. Các triệu chứng lâm sàng hay gặp ở một số cơ quan.

- **Hệ hô hấp:** phù thanh hầu, dây thanh đối, phù khí quản, co thắt khí quản, phế quản, nghe phổi có ran rít, ran ngáy giống như hen phế quản. Bệnh nhân thấy khó thở, ngạt, tím, suy hô hấp cấp, giảm thông khí phế nang. Một vài trường hợp có thể có phù phổi cấp do tổn thương tăng tính thấm thành mạch.
- **Hệ tuần hoàn và huyết động:** tình trạng giãn mạch thường có sớm trong SPV do hậu quả tác dụng của các chất trung gian hoá học, giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch nhanh dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (thể tích máu toàn phần và thể tích huyết tương đều giảm rõ rệt trong SPV), nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp, áp lực động mạch giảm do giảm thể tích tổng máu.

Sự thiếu ôxy máu, giảm thể tích tuần hoàn dẫn đến toan máu và giảm co bóp cơ tim là giai đoạn nặng của SPV. Vì thế cấp cứu giảm thể tích máu là một yếu tố chính trong SPV.

- **Thần kinh:** đau đầu, chóng mặt, run chân tay, lơ mơ, vật vã, nói lảm nhảm, co giật toàn thân, có thể ngất xỉu hoặc hôn mê.
- **Tiêu hoá:** các chất gây SPV là thức ăn, hoa quả và thuốc uống, bệnh nhân đau bụng dữ dội, nôn, buồn nôn, ỉa chảy, đái ỉa không tự chủ, có khi chảy máu tiêu hoá.
- **Ngoài da:** mào đay toàn thân, phù Quincke, hoặc ban đỏ ngứa.
- **Toàn thân:** có thể có sốt, vã mồ hôi, rét run, mệt lả v.v...

3.4. Những triệu chứng chung là như vậy, nhưng tùy theo mức độ tiến triển, SPV được chia ra 3 mức độ diễn biến là nhẹ, trung bình và nặng.

- *Diễn biến nhẹ:* với những triệu chứng đau đầu, sợ hãi, chóng mặt, có thể có nổi mề đay, mẩn ngứa, phù Quincke, nôn hoặc buồn nôn, đau bụng, đái ỉa không tự chủ, nhịp tim nhanh, huyết áp tụt, khó thở.
- *Diễn biến trung bình:* bệnh nhân hoảng hốt, sợ chết, choáng váng, ngứa ran khắp người, khó thở, co giật, đôi khi hôn mê, đau bụng, da tím tái, niêm mạc nhợt, đồng tử giãn, mạch nhanh nhỏ, huyết áp tụt hoặc không đo được.
- *Diễn biến nặng:* xảy ra ngay trong những phút đầu tiên với tốc độ chớp nhoáng. Người bệnh hôn mê, nghẹt thở, da tím tái, mạch huyết áp không đo được, tử vong sau vài phút, hãn hữu kéo dài vài giờ.

3.5. Dù diễn biến nhẹ hay trung bình, nặng đều phải dùng ngay adrenalin

Chú ý những diễn biến muộn xảy ra sau SPV như viêm cơ tim dị ứng, viêm thận, viêm cầu thận. Những biến chứng này có thể dẫn đến tử vong. Có trường hợp SPV đã được xử lý nhưng 1-2 tuần sau đó xuất hiện hen phế quản, mề đay, phù Quincke tái phát nhiều lần.

Tóm lại SPV là hậu quả của thiếu oxy máu, giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch ô ạt cấp tính và co thắt cơ trơn phế quản. Vì vậy nguyên nhân tử vong nhanh là do co thắt phế quản gây suy hô hấp và tụt huyết áp kéo dài.

MỘT TRƯỜNG HỢP SỐC PHẢN VỆ DO AMPICILLIN

Bệnh nhân nữ, 24 tuổi, vào bệnh viện phụ sản Hải Phòng với lý do chuyển dạ đẻ lần 1, thai đủ tháng nhưng vỡ ối non. Tiên lượng đẻ đường dưới khó vì có dấu hiệu suy thai.

Bệnh nhân được mổ đẻ với mạch 95 lần/phút, huyết áp 120/80mmHg, và lấy được thai nhi 3.400g, có một vòng rau quấn cổ. Sau mổ tình trạng sản phụ và thai nhi ổn định. Bác sĩ trực chỉ định cho tiêm ampicillin 1g (3 lọ) tiêm tĩnh mạch 23h, 6h, 12h để chống nhiễm khuẩn. Trước khi tiêm bệnh nhân được thử test lấy da âm tính với ampicillin. Sau khi tiêm ampicillin vào tĩnh mạch được 3 phút, bệnh nhân thấy khó chịu, ngứa toàn thân, chỉ nói với bác sĩ là khó thở rồi hôn mê ngay. Da toàn thân tím tái, đặc biệt là vùng mặt và đầu chi. Huyết áp không đo được, mạch không bắt được. Bệnh nhân được kịp trực đặt nội khí quản, bóp bóng, đồng thời tiêm adrenalin 1mg trực tiếp vào tĩnh mạch liên tục tới ống thứ 30 thì bắt được mạch nhanh, nhỏ, huyết áp 40/20mmHg. Tiếp tục duy trì truyền adrenalin tĩnh mạch: 10 ống/lần + 50ml glucose 5% (5-6 ống/giờ), 1 giờ sau sốc huyết áp bệnh nhân tăng dần đến 120/60 mmHg, có lúc vọt lên 180/110mmHg, có lúc huyết áp tối đa lại giảm dưới 90mmHg, nhất là lúc thay dịch truyền mới. Sau khi dùng adrenalin được phối hợp truyền dopamin, solumedrol tĩnh mạch kèm theo thở máy PEEP: 5cm H₂O. Sau sốc 5

giờ bệnh nhân có nhịp thở ổn định, chỉ định thổi thở máy, mạch 120 lần/phút; huyết áp 100/60mmHg. Sau 7 giờ sốc bệnh nhân tỉnh, gọi biết, mạch 125 lần/phút, huyết áp 100/50 mmHg, SpO₂: 98%, nước tiểu 3.000ml. Chỉ định giảm liều adrenalin truyền 1mg/giờ. Như vậy tổng liều adrenalin sử dụng là 80 ống và đã cứu sống sản phụ (Công trình NCKH Hội nghị khoa học chuyên ngành dị ứng - miễn dịch lâm sàng - NXB Y học 2004. trang 92-95).

4. CHẨN ĐOÁN SỐC PHẢN VỆ

Phải nhanh chóng, kịp thời, chủ yếu dựa vào sự xuất hiện nhanh trong vòng vài phút của các triệu chứng kể trên sau khi tiếp xúc với dị nguyên gây phản ứng phản vệ (thuốc, thức ăn, hoá chất đã dùng hay bị côn trùng đốt). Tuy nhiên chẩn đoán sẽ gặp khó khăn khi các triệu chứng này không đủ như chỉ có nổi mào đay hoặc co thắt phế quản cấp trên một bệnh nhân hen. Vì vậy khi chẩn đoán cần lưu ý tới tất cả các triệu chứng nhất là truy tìm mạch, huyết áp tụt sau khi đưa thuốc hoặc dị nguyên lạ vào cơ thể.

5. ĐIỀU TRỊ SỐC PHẢN VỆ

5.1. Nguyên tắc

Khẩn cấp, tại chỗ và dùng ngay adrenalin

Phải dùng ngay adrenalin càng nhanh càng tốt vì adrenalin làm thay đổi ngay tức khắc các dấu hiệu nặng do SPV gây ra như co thắt phế quản và tụt huyết áp bằng cách làm tăng cAMP trong tế bào mast và basophil. Sự tăng cAMP sẽ ức chế giải phóng các chất trung gian hoá học từ những tế bào này. Adrenalin còn kích thích trên hệ β và α . Kích thích β_1 của adrenalin làm tăng lực co bóp cơ tim, tăng khối lượng tuần hoàn và điều hoà nhịp tim. Kích thích α làm tăng sức cản ngoại vi, tăng áp lực tâm trương, tăng tưới máu tới động mạch vành, kết quả adrenalin làm tăng lưu lượng tim, tăng huyết áp, tăng cường vận chuyển oxy tới các tổ chức.

5.2. Phác đồ cấp cứu sốc phản vệ (theo Thông tư 08 ngày 4-5-1989 của Bộ Y tế).

5.2.1. Xử trí ngay tại chỗ

- Ngừng ngay tiếp xúc với dị nguyên!
(thuốc đang dùng tiêm, uống, bôi, nhỏ mắt, mũi).
- Cho bệnh nhân nằm tại chỗ.
- Dùng thuốc:
 - Adrenalin là thuốc cơ bản để chống sốc phản vệ.
 - Adrenalin dung dịch 1/1.000, ống 1ml =1mg, tiêm dưới da ngay sau khi xuất hiện sốc phản vệ với liều như sau:
1/2 - 1 ống ở người lớn.

Không quá 0,3ml ở trẻ em (ống 1ml (1mg) + 9ml nước cất = 10ml sau đó tiêm 0,1 ml/kg).

Hoặc adrenalin 0,01mg/kg cho cả trẻ em lẫn người lớn.

- Tiếp tục tiêm adrenalin liều như trên 10-15 phút/lần cho đến khi huyết áp trở lại bình thường.
- Ủ ấm, đầu thấp chân cao, theo dõi huyết áp 10-15 phút/lần (nằm nghiêng nếu có nôn).

Nếu sốc quá nặng đe dọa tử vong, ngoài đường tiêm dưới da có thể tiêm adrenalin dung dịch 1/10.000 (pha loãng 1/10) qua tĩnh mạch, bơm qua ống nội khí quản hoặc tiêm qua màng nhĩ gấp.

5.2.2. Các biện pháp khác

Tuỳ theo điều kiện trang thiết bị y tế và trình độ chuyên môn kỹ thuật của từng tuyến có thể áp dụng các biện pháp sau:

- *Xử trí suy hô hấp:*

Tuỳ theo tuyến và mức độ khó thở có thể sử dụng các biện pháp sau đây:

- Thở oxy mũi, thổi ngạt.
- Bóp bóng ambu có oxy.
- Đặt ống nội khí quản, thông khí nhân tạo. Mở khí quản nếu có phù thanh môn.
- Truyền tĩnh mạch chậm aminophyllin 1mg/kg/giờ hoặc terbutalin 0,2mcg/kg/phút.

Có thể dùng:

- Terbutalin 0,5mg, 1 ống dưới da ở người lớn và 0,2ml/10kg ở trẻ em. Tiêm lại sau 6-8 giờ nếu không đỡ khó thở.
- Xịt họng terbutalin, salbutamol mỗi lần 4-5 nhát bóp, 4-5 lần trong ngày.

- *Thiết lập một đường truyền tĩnh mạch*

Adrenalin để duy trì huyết áp bắt đầu bằng 0,1mg/kg/phút, điều chỉnh tốc độ theo huyết áp (khoảng 2mg adrenalin/ giờ cho người lớn 55kg).

- *Các thuốc khác*

- Methylprednisolon 1-2mg/kg/4 giờ hoặc:
- Hydrocortison hemisuccinat 5mg/kg/giờ tiêm tĩnh mạch (có thể tiêm bắp ở tuyến cơ sở). Dùng liều cao hơn nếu sốc nặng (gấp 2-5 lần).
- NaCl 0,9% 1-2 lít ở người lớn, không quá 10ml/kg ở trẻ em.
- Diphenhydramin 1-2mg, tiêm bắp hay tĩnh mạch.

5.2.3. Điều trị phối hợp

- Uống than hoạt 1g/kg cân nặng nếu dị nguyên qua đường tiêu hoá.
- Băng ép chi phía trên chỗ tiêm hoặc đường vào của nọc độc.
- *Chú ý:*
 - Theo dõi bệnh nhân ít nhất 24 giờ sau khi huyết áp đã ổn định.
 - Sau khi sơ cứu nên tạm dừng đường tiêm tĩnh mạch đùi (vì tĩnh mạch to, nằm phía trong động mạch đùi, dễ tìm).
 - Nếu huyết áp vẫn không lên sau khi truyền đủ dịch và adrenalin, thì có thể truyền thêm huyết tương, albumin (hoặc máu nếu mất máu) hoặc bất kỳ dung dịch cao phân tử nào sẵn có.
 - Điều dưỡng viên có thể sử dụng adrenalin dưới da theo phác đồ khi y, bác sỹ không có mặt.
 - Hỏi kỹ tiền sử dị ứng và chuẩn bị hộp thuốc cấp cứu sốc phản vệ trước khi dùng thuốc là cần thiết.

6. NHỮNG BIỆN PHÁP HẠN CHẾ DỊ ỨNG THUỐC VÀ SỐC PHẢN VỆ

6.1. Tuyên truyền việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn đúng chỉ định.

6.2. Trước khi kê đơn thuốc, người thầy thuốc phải khai thác kỹ tiền sử dị ứng của người bệnh. Ở người bệnh có tiền sử dị ứng với thuốc, thức ăn, sẽ rất dễ bị dị ứng khi dùng thuốc.

Phải dự phòng SPV trên những bệnh nhân có mẫn cảm, cân nhắc về liều lượng, đường dùng và tốc độ hấp phụ của thuốc dùng trong điều trị và chẩn đoán. Khi một bệnh nhân đã có tiền sử phản ứng phản vệ với một thuốc nào đó dù nhẹ cũng phải cố gắng tránh dùng lại, cần hiểu rõ các phản ứng chéo giữa các loại thuốc (ví dụ: penicillin và cephalosporin đều có chung vòng lactam).

6.3. Trước khi tiêm kháng sinh phải thử test lấy da, test âm tính mới được tiêm. Phải chuẩn bị sẵn thuốc và dụng cụ cấp cứu SPV.

6.4. Khi đang tiêm thuốc, nếu thấy có những cảm giác khác thường (bồn chồn, hốt hoảng, sợ hãi...) phải ngừng tiêm và kịp thời xử lý như sốc phản vệ).

6.5. Sau khi tiêm thuốc để người bệnh chờ 10-15 phút để đề phòng SPV xảy ra muộn hơn.

6.6. Nội dung hộp thuốc cấp cứu sốc phản vệ

- Adrenalin 1mg - 1ml: 2 ống.
- Nước cất 10ml: 2 ống.
- Bơm kim tiêm vô khuẩn 10ml: 2 cái; 1ml: 2 cái.

- Hydrocortison hemisuccinat 100mg hoặc methyl prednisolon (SoluMedrol 40mg hoặc depersolon 30mg: 2 ống).
- Phương tiện khử khuẩn (bông, băng gạc cồn).
- Dây garô.
- Phác đồ cấp cứu SPV.

Các trang thiết bị khác: tùy theo điều kiện trang thiết bị y tế và trình độ chuyên môn của từng tuyến, các phòng điều trị nên có các thiết bị y tế sau:

- Bơm xịt salbutamol hoặc terbutalin.
- Bóngambu và mặt nạ.
- Ống nội khí quản.
- Than hoạt.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Định nghĩa sốc phản vệ?
2. Trình bày cơ chế bệnh sinh của sốc phản vệ?
3. Nêu những tác dụng sinh lý của các chất trung gian hoá học?
4. Trình bày các nguyên nhân gây sốc phản vệ?
5. Các triệu chứng lâm sàng của sốc phản vệ?
6. Chẩn đoán sốc phản vệ?
7. Nguyên tắc điều trị sốc phản vệ. Tại sao adrenalin lại là thuốc đầu tay trong điều trị sốc phản vệ?
8. Trình bày thứ tự các bước trong xử lý sốc phản vệ?
9. Nêu những biện pháp hạn chế dị ứng thuốc và sốc phản vệ?
10. Nội dung hộp cấp cứu sốc phản vệ gồm những thứ gì?

MÀY ĐAY - PHÙ QUINCKE

MỤC TIÊU

5. *Nắm được các nguyên nhân hay gặp gây mày đay - phù Quincke.*
6. *Trình bày được cơ chế bệnh sinh mày đay - phù Quincke.*
7. *Nắm vững hình ảnh lâm sàng và biết cách điều trị mày đay - phù Quincke.*

Trong các bệnh dị ứng thì mày đay và phù Quincke là bệnh phổ biến và hay gặp nhất, tỉ lệ mắc bệnh này trong cộng đồng dân cư ở nước ta khoảng 19-24%. Các bệnh này do nhiều nguyên nhân gây nên, triệu chứng lâm sàng của mày đay chủ yếu biểu hiện ngoài da, tiến triển từng đợt ở nhiều vùng trên cơ thể thì phù Quincke có thể xuất hiện không những trên da mà còn ở niêm mạc các cơ quan nội tạng (thanh quản, dạ dày, ruột v.v...).

1. PHÂN LOẠI MÀY ĐAY: Có 2 cách phân loại mày đay.

1.1. Phân loại theo diễn biến lâm sàng

- Mày đay cấp: xuất hiện vài phút sau khi tiếp xúc với dị nguyên, kéo dài nhiều giờ, nhiều ngày, thường dưới 6 tuần.
- Mày đay mạn: xuất hiện trong thời gian trên 6 tuần, có thể kéo dài trong nhiều năm. Theo nghiên cứu của nhiều tác giả, mày đay mạn tính thường không rõ nguyên nhân.

1.2. Phân loại theo nguyên nhân: Mày đay có cơ chế dị ứng và không dị ứng.

1.2.1. Mày đay dị ứng: Do rất nhiều nguyên nhân gây nên, trước hết là các loại thuốc, tiếp đến là thức ăn, hoá mỹ phẩm, bụi, nấm mốc, lông súc vật, v.v...

- *Thuốc là nguyên nhân chính* gây mày đay trong các trường hợp dị ứng thuốc. Tất cả các loại thuốc và các đường đưa thuốc vào cơ thể như uống, tiêm, xông, hít, đặt dưới lưỡi, bôi ngoài da v.v... đều có thể gây mày đay - phù Quincke. Trong các thuốc gây mày đay- phù Quincke, đứng đầu là nhóm kháng sinh, trong đó Beta-lactam chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp đến là nhóm Cyclin, Macrolid, Chloramphenicol, Aminosit, Quinolon, kháng sinh chống nấm, chống lao.v.v...

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (aspirin, decolgen, Mofen, Profenid, Diclofenac...), các vitamin (B1, B2, B12, PP, C...), các loại vaccin, huyết thanh, các thuốc chữa tiêu hoá, thần kinh, các loại giảm đau, gây tê, gây mê, thuốc điều trị bướu cổ, thuốc chống sốt rét, thuốc tránh thai, thuốc điều trị tiểu đường, thuốc cản quang có iod, thuốc hạ huyết áp, các thuốc có nguồn gốc động vật, thực vật. Đáng lưu ý nhất là các thuốc chống dị ứng cũng gây dị ứng như các loại glucocorticoid: prednisolon, dexamethason, hydrocortison, flucinar v.v..., các thuốc kháng histamin tổng hợp: Clarityne, Theralen, Pamin, promethazin, Pipolphen v.v...

Các loại thuốc đều là hapten, khi vào cơ thể chúng có thể kết hợp với protein huyết thanh hoặc protein các mô và trở thành các dị nguyên (DN) hoàn chỉnh (kháng nguyên toàn phần). Các kháng nguyên này kích thích cơ thể tạo kháng thể (KT) dị ứng và gây nên trạng thái mẫn cảm với thuốc.

Người ta đã phát hiện được các nhóm đặc hiệu của một số hoá chất có thể gắn được vào protein cơ thể như: $\text{NH}_2\text{-NO-N=}$; $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHOH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$.

Và các nhóm đặc hiệu trên phân tử protein có thể kết hợp với hoá chất: $-\text{COOH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCNH}_2$, $-\text{NH-}$

- *Nguyên nhân là thức ăn*

Có nhiều thức ăn nguồn gốc động vật, thực vật gây mày đay - phù Quincke, có loại thức ăn có khả năng giải phóng histamin: tôm, cua, cá, ốc, lòng trắng trứng, phủ tạng động vật có vú, nọc ong, dứa, dâu tây, cà chua, ngũ cốc, hạt dẻ, lạc, rượu, vừng, kẹo socola v.v... Có loại thức ăn làm giàu histamin như: pho mát, các loại cá, thịt hun khói, xúc xích, đồ uống lên men, cà chua, cải xoong, đồ hộp, dưa bắp cải, dưa chuột, khoai tây v.v... Các loại thức ăn giàu protein dễ gây mày đay - phù Quincke hơn các loại thức ăn khác.

- *Nguyên nhân là hoá chất*

Trước hết phải kể đến các loại mỹ phẩm: phấn, son, nước hoa, thuốc đánh răng, xà phòng các loại, thuốc nhuộm tóc, thuốc nhuộm móng tay, móng chân v.v... Các loại này là nguyên nhân chính gây mày đay, nhất là phù Quincke ở mặt cho phụ nữ. Trong công nghiệp thực phẩm sản xuất đồ hộp, bánh kẹo, thức ăn người ta sử dụng nhiều thuốc nhuộm màu có nguy cơ gây mày đay như Tartrazin, và một số chất khác.

- *Các nguyên nhân khác: Bụi nhà, bụi bông, len, bụi thư viện, bụi kho...*

Các loại phấn hoa, nấm mốc, biểu bì lông súc vật ... cũng là những tác nhân gây mày đay - phù Quincke.

1.2.2. Mày đay không dị ứng: Đây là dạng mày đay - phù Quincke xảy ra không theo cơ chế dị ứng. Trường hợp này thường do các yếu tố vật lý (nóng, lạnh, ánh nắng mặt trời, áp lực, chấn thương...) gây nên.

Cơ chế có thể do các tế bào mast ở tổ chức dưới da của những cá thể quá mẫn cảm, các tế bào này dễ dàng thoát bọng (degranulation), phóng thích các chất hoá học trung gian khi tiếp xúc với những yếu tố nêu trên và gây nên bệnh cảnh lâm sàng của mày đay - phù Quincke.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Theo phân loại của Gell và Coombs, cơ chế bệnh sinh Mày đay - Phù Quincke thuộc phản ứng dị ứng typ nhanh (typ I).

Cơ chế phản ứng dị ứng typ I

Khi dị nguyên lọt vào cơ thể, dị nguyên bị các tế bào trình diện kháng nguyên tiếp nhận. Các tế bào này truyền đặc điểm cấu trúc của dị nguyên đến tế bào Th_2 . Th_2 dưới tác động của IL_4 và IL_{13} (interleukin 4,13) làm tế bào lympho B biệt hoá thành plasmocyte (tương bào). Tế bào plasmocyte này tổng hợp kháng thể IgE. Các KT IgE gắn trên bề mặt tế bào mast nhờ tận cùng Fc (constant - fragment) nằm ở domen C_4 và gây nên trạng thái mẫn cảm của cơ thể.

Khi dị nguyên lọt vào cơ thể lần thứ hai, ngay lập tức các KT này liên kết với DN phù hợp nhờ tận cùng khác của IgE - Fab (antigen - binding fragment), khi đó một phân tử IgE có thể kết hợp với 2 phân tử dị nguyên. Chính vì khả năng này nên một phân tử DN ở một vài vị trí quyết định có thể liên kết với một vài phân tử IgE tạo thành vòng nối giữa chúng với nhau. Sự tạo thành phức hợp DN- IgE trên bề mặt tế bào nhờ Fc - receptor đã gây nên hiện tượng thoát bọng (degranulation) từ tế bào mast giải phóng hàng loạt các chất trung gian hoá học (mediator): histamin, serotonin, bradykinin, leucotrien, prostaglandin, chất tác dụng chậm của phản vệ SRS.A (Slow reacting substance of anaphylaxis)... Các chất này, đặc biệt là histamin làm tăng tính thấm thành mạch, gây phù nề, ban đỏ dưới da và kích thích các tận cùng thần kinh cảm giác dưới da gây ngứa.

Ngày nay nhiều tác giả đã xác định rằng còn nhiều tế bào khác như tế bào đơn nhân, bạch cầu ái toan, tiểu cầu cũng tham gia phản ứng dị ứng typ I. Trên bề mặt các tế bào này cũng có các receptor dành cho Fc của IgE. DN kết hợp với IgE này cũng làm giải phóng hàng loạt các chất trung gian hoá học khác nhau có tác dụng chống viêm.

Theo phân loại kinh điển, phản ứng dị ứng typ I xảy ra ngay trong nửa giờ đầu tiên hoặc sớm hơn nữa. Phản ứng dị ứng cũng có thể xảy ra muộn hơn từ 4 đến 8 giờ sau khi tiếp xúc với DN, tuy nhiên mức độ biểu hiện của phản ứng muộn có thể khác nhau.

Nhóm các bệnh dị ứng atopy (hen phế quản, bệnh phấn hoa, viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng, mày đay- phù Quincke, dị ứng thuốc...) thường có nồng độ IgE toàn phần tăng cao, đôi khi rất cao. Cùng với sự tăng nồng độ của IgE toàn phần, thì có một số lượng IgE đặc hiệu, các KT này là KT kết hợp với DN

phù hợp. Trong rất nhiều trường hợp cùng với sự tăng IgG toàn phần người ta còn thấy sự có mặt của IgG4 cũng có khả năng gắn trên bề mặt tế bào mast và basophil.

KT IgE lưu hành được tổng hợp rất nhanh, nửa đời sống của chúng là 2-4 ngày. Khi IgE gắn trên tế bào tồn tại lâu hơn nhiều, khoảng 28 ngày.

Các tế bào sản xuất IgE thuộc loại có đời sống dài. Các tế bào này chủ yếu ở các tổ chức lympho của niêm mạc, các hạch lympho (mảng pay-e), các hạch lympho phế quản.

3. HÌNH ẢNH LÂM SÀNG

3.1. Mày đay dị ứng

Sau khi dùng thuốc, thức ăn hoặc tiếp xúc với dị nguyên (nhanch có thể vài phút, chậm có thể hàng ngày) người bệnh có cảm giác nóng bừng, râm ran một vài chỗ trên da như côn trùng đốt, rất ngứa và ở những vùng đó xuất hiện những sẩn phù màu hồng hoặc đỏ đường kính vài milimet đến vài centimet, ranh giới rõ, mật độ chắc, hình tròn hoặc bầu dục, xuất hiện ở nhiều nơi, có thể chỉ khu trú ở đầu, mặt cổ, tứ chi hoặc bị toàn thân. Ngứa là cảm giác khó chịu nhất, xuất hiện sớm, thường làm người bệnh mất ngủ, càng gãi càng làm sẩn phù to nhanh hoặc xuất hiện những sẩn phù khác. Các triệu chứng kèm theo đôi khi có khó thở, đau bụng, đau khớp, chóng mặt, buồn nôn, sốt cao. Mày đay dễ tái phát trong thời gian ngắn, ban vừa mất đi đã xuất hiện trở lại. Mày đay mạn tính thường kéo dài nhiều tháng, có khi nhiều năm, rất khó chịu cho sinh hoạt và lao động.

3.2. Mày đay tiếp xúc

Khi tiếp xúc với những chất khác nhau như amoni, persulfat (dung dịch uốn tóc), aldehyd cinnamic, acid benzoic (thường thấy trong mỹ phẩm và thực phẩm) và các hoá chất khác có thể gây nổi mày đay tại chỗ trong vòng vài phút đến vài giờ. Các chất nêu trên hoặc khi mang găng tay cao su latex là những nguyên nhân thường gặp của mày đay tiếp xúc ở bàn tay. Về cơ chế nó có thể xảy ra dưới dạng phản ứng miễn dịch hoặc không miễn dịch, các phản ứng này thường nhẹ.

3.3. Mày đay do côn trùng đốt

Đây là mày đay dạng sẩn do tăng mẫn cảm với các vết đốt của một số côn trùng như muỗi, mòng, bọ chét, mạt, kiến, ong, sâu róm... Triệu chứng là những dát hoặc nốt sẩn tụ thành từng đám chủ yếu ở vùng da trần, đặc biệt là tay, chân và vùng đầu, mặt, cổ, rất ngứa và thường bị gãi trầy xước.

3.4. Mày đay vật lý

Mày đay vật lý được đặc trưng bởi những dát sẩn xảy ra sau một tác nhân vật lý nào đó. Chúng xảy ra ở khoảng 50% số bệnh nhân mày đay mạn tính. Loại mày đay này có thể chia ra các dạng như sau:

3.4.1. Chứng da bản đồ, mày đay do sức ép hoặc rung động

Các tình trạng này có thể do sang chấn cơ học như cọ xát (ví dụ lên da), sức ép và rung động. Chứng da bản đồ có triệu chứng làm xuất hiện những dát, sẩn ngứa khoảng 5-10 phút sau khi chà nhẹ lên da, phản ứng này cũng có thể xảy ra ở những nơi quần áo cọ xát vào da làm da rất ngứa. Mày đay muộn do sức ép xảy ra sau một giờ trở lên khi một vùng trên cơ thể phải chịu sức ép kéo dài, mặc quần áo bó sát là một nguyên nhân chính hay gặp của mày đay muộn do sức ép - các dát, sẩn trong dạng mày đay này tồn tại dai dẳng. Mày đay do rung động ít gặp hơn, trong đó triệu chứng sưng, ngứa ở tay là chính, ví dụ khi nắm chặt tay điều khiển máy cần cẩu, lái xe ô tô...

3.4.2. Mày đay do lạnh: triệu chứng xảy ra trong vòng vài phút bị lạnh da. Thời tiết lạnh, nước lạnh, hoặc cầm nắm đồ vật lạnh thường làm khởi phát bệnh với các biểu hiện sẩn sưng đỏ hoặc tái, ngứa ở nơi tiếp xúc với lạnh.

3.4.3. Mày đay do nóng: Các sẩn đỏ hoặc tái, ngứa thường xuất hiện ở những vùng da hở do phơi nhiễm với ánh nắng mặt trời hoặc do nóng.

3.5. Mày đay do gắng sức: do tăng tiết cholin khi vận động mạnh, các sẩn thường nhỏ (2-4mm), ngứa và xung quanh có quầng đỏ. Chúng có thể xảy ra ở bất cứ nơi nào trên cơ thể và xuất hiện trong vòng vài phút sau khi có kích thích.

3.6. Mày đay mạn tính không rõ nguyên nhân: là thể bệnh hay gặp, hay tái phát và không tìm được nguyên nhân gây bệnh. Biểu hiện lâm sàng là những dát hoặc sẩn sưng nề, màu hồng hoặc tái nhợt.

Mày đay mạn tính chủ yếu xảy ra ở người lớn, có đến 40% số bệnh nhân mày đay mạn tính kéo dài hơn 6 tháng, đến 10 năm sau vẫn sẽ bị nổi mày đay. Bệnh có xu hướng diễn biến lui bệnh rồi lại tái phát, triệu chứng nặng hơn về đêm. Mày đay mạn tính thường gây cho người bệnh cảm giác khó chịu, buồn bực, ảnh hưởng đến sinh hoạt và lao động, học tập.

Dưới đây là bảng câu hỏi dùng cho người bệnh bị mày đay:

- Thời gian xuất hiện của mày đay < 6 tuần ≥ 6 tuần
- Kích thước của sẩn mày đay.....
- Màu sắc
- Bề ngoài của da sau khi sẩn đã lặn
- Số lần nổi sẩn
- Có sưng nề ở mặt (mí mắt, môi), miệng
- Tổn thương xuất hiện khi:
 - Dùng thuốc
 - Thức ăn
 - Tiếp xúc bụi nhà

Hoá chất (phụ gia, latex, mỹ phẩm)

Côn trùng đốt

Chà xát

Đè ép

Gắng sức

Nóng

Lạnh

Nhúng trong nước ấm hoặc nước lạnh

Ánh nắng mặt trời

– Có triệu chứng đi kèm:

Sốt

Ngứa

Đau bụng

Đau đầu...

3.7. Phù Quincke

Phù Quincke là bệnh dị ứng có đặc điểm phù cục bộ ở da và dưới da do nhiều nguyên nhân gây nên. Bệnh này do H.Quincke mô tả lần đầu tiên vào năm 1882. Ông viết: “Trong da và tổ chức dưới da của người bệnh xuất hiện từng đám sưng nề, đường kính từ 2-10cm, thường ở các vùng da trên khớp, trên thân mình, ở mặt, đặc biệt ở mi mắt và môi. Màu sắc những đám sưng nề đó không có gì đặc biệt, có thể như màu da bình thường, đôi khi hơi tái hoặc hơi hồng, có thể ngứa hoặc cảm giác căng da. Miệng, thanh quản sưng, phù nề, dấu hiệu này xuất hiện nhanh chóng sau một vài giờ, gây khó thở, đôi khi nguy kịch. Người bệnh mệt mỏi và khát, đặc biệt không sốt. Bệnh tái phát nhiều lần cũng tại những vùng đã xuất hiện trước đây trên cơ thể”.

Phù Quincke là một bệnh rất phổ biến, tỉ lệ mắc bệnh này ở một số nước là 25-30%. Ở Việt Nam theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Năng An và cộng sự ở một số vùng dân cư Hà Nội, Hải Phòng, Hoà Bình, Nghệ An, TP. Hồ Chí Minh, Lâm Đồng là 20%. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, nhiều nhất ở nhóm tuổi từ 19-40, nữ mắc nhiều hơn nam. Ở những người có “thể tạng dị ứng” tỉ lệ mắc bệnh khoảng 25-60%.

Phù Quincke thường đi kèm với mày đay nhưng cũng có nhiều trường hợp chỉ có phù Quincke đơn thuần.

Những vị trí hay gặp khi bị phù Quincke là môi, mi mắt, cổ, niêm mạc miệng, họng, thanh quản, ruột (xem hình 6.1 ở phụ bản)

Phù Quincke điển hình thường gặp thấy ở mặt với hai mi mắt sưng mọng, đôi môi to, da mặt căng nề, làm biến dạng khuôn mặt, có thể kèm theo đau đầu, buồn nôn.

Phù Quincke thanh quản là nguy hiểm nhất, ở nhiều nước tỉ lệ mắc khoảng 25% các trường hợp phù Quincke. Khi bị phù Quincke thanh quản triệu chứng xuất hiện đầu tiên là ho khan, nói giọng khàn, sau đó xuất hiện khó thở cả thì thở vào và thở ra, về mặt tím tái, bệnh nhân hốt hoảng, lo lắng.

Khi bị phù Quincke niêm mạc phế quản gây nên triệu chứng khó thở kiểu hen, nghe phổi có ran rít, ran ngáy.

Các trường hợp trên đều phải được nhanh chóng cấp cứu. Trường hợp hay gặp nữa là phù Quincke niêm mạc đường tiêu hoá với triệu chứng buồn nôn, rồi nôn ra thức ăn, sau nôn ra cả mật. Lúc đầu đau bụng cấp khu trú, sau lan ra khắp bụng, kèm theo có tăng nhu động ruột, ỉa chảy, có khi kèm theo ban mày đay ngoài da.

Phù Quincke đường tiết niệu có triệu chứng của viêm bàng quang cấp, đái buốt, đái rắt. Phù Quincke niêm mạc tử cung cũng có các triệu chứng tương tự, chú ý hai triệu chứng đau bụng dưới, ra máu dễ nhầm với chửa ngoài dạ con.

4. CHẨN ĐOÁN MÀY ĐAY - PHÙ QUINCKE

Chẩn đoán xác định

Không khó khi dựa vào các biểu hiện lâm sàng. Để bước đầu xác định sơ bộ nguyên nhân gây bệnh người thầy thuốc cần khai thác tỉ mỉ tiền sử dị ứng bản thân, gia đình người bệnh, trước tiên phải hỏi kỹ người bệnh các loại thuốc, thức ăn, hoá mỹ phẩm.v.v... đã dùng trước khi bị mày đay- phù Quincke. Ảnh hưởng của lao động gắng sức, môi trường sống và làm việc. Điều kiện nhà ở, thời gian xuất hiện cơn mày đay đầu tiên. Mối quan hệ giữa mày đay - phù Quincke với chế độ ăn, nghề nghiệp, mùa trong năm. Các bệnh nhiễm khuẩn mạn tính như viêm đại tràng, viêm gan mật, viêm đường tiết niệu, viêm xoang liên quan đến sự xuất hiện mày đay, phù Quincke. Xem xét kỹ hình thức bên ngoài của tổn thương: kích thước, màu sắc, vị trí của các sẩn mày đay trên cơ thể (xem hình 6.2 ở phụ bản).

Chẩn đoán nguyên nhân

Để xác định nguyên nhân gây bệnh phải dùng các phương pháp chẩn đoán dị ứng đặc hiệu, bao gồm: khai thác tiền sử dị ứng cá nhân và gia đình, test lấy da, test kích thích với dị nguyên nghi ngờ, phản ứng in vitro xác định kháng thể dị ứng trong huyết thanh người bệnh.

Đối với mày đay do yếu tố vật lý làm thử nghiệm với nước nóng, cục đá tác động trên da (thường là mặt trước trong cẳng tay).

5. ĐIỀU TRỊ MÀY ĐAY - PHÙ QUINCKE

5.1. Nguyên tắc điều trị

Bước đầu tiên trong điều trị mày đay dù là mày đay dị ứng hoặc không dị ứng là làm giảm triệu chứng bằng cách cho dùng thuốc kháng histamin H₁.

Trong tất cả mọi trường hợp, ngoại trừ những trường hợp nặng nhất, nên bắt đầu với các thuốc kháng histamin H₁ ít hoặc không gây buồn ngủ hay còn gọi là các thuốc thế hệ thứ hai như loratadin, fexofenadin hay cetirizin. Trên lâm sàng fexofenadin hoàn toàn không gây buồn ngủ và rất hiệu quả, loratadin cũng không gây buồn ngủ ở liều thông thường, trong khi cetirizin có gây buồn ngủ trên khoảng 20-30% bệnh nhân, đây là chất chuyển hoá của hydroxyzin, một thuốc kháng histamin có tác dụng gây ngủ cao.

Những bệnh nhân mày đay mạn tính hay bị ngứa vào buổi tối, ngứa cũng xảy ra ban ngày nhưng tỉ lệ thấp hơn, do đó buổi tối nên cho dùng các thuốc kháng histamin gây buồn ngủ như hydroxyzin, chlorpheniramin. Với mày đay mạn tính sự kết hợp giữa thuốc kháng histamin H₁ và H₂ như cimetidin có thể có tác dụng cộng lực và hiệu quả hơn khi dùng thuốc kháng histamin H₁ đơn thuần.

Cơ chế tác dụng của thuốc kháng histamin H₁ là làm giảm số lượng, kích thước và thời gian tồn tại của sẩn mày đay và giảm ngứa. Thuốc kháng histamin H₁ thế hệ thứ nhất và thứ hai có hiệu quả tương tự như trong điều trị mày đay mạn tính, tuy nhiên thuốc kháng histamin thế hệ thứ nhất gây buồn ngủ nên ngày nay ít được sử dụng.

Các thuốc kháng histamin thế hệ thứ hai có nhiều ưu điểm vượt trội:

- Hấp thu nhanh, khởi phát tác dụng nhanh.
- Hiệu quả điều trị cao.
- Không nhờn thuốc hoặc hết tác dụng nhanh sau khi ngừng thuốc.
- Không tích lũy thuốc, không gây tương tác thuốc.
- Không hoặc ít cần chỉnh liều ở những đối tượng đặc biệt (suy gan, suy thận, người già).
- Tác dụng kéo dài cho phép dùng thuốc 1 lần/ngày.
- Ít hoặc không có tác dụng phụ.
- Không gây buồn ngủ.

Trong trường hợp dùng thuốc kháng histamin mà không kiểm soát được bệnh thì nên phối hợp với các thuốc corticoid dạng tiêm hoặc uống.

5.2. Điều trị đặc hiệu: Loại bỏ dị nguyên gây bệnh bằng cách không dùng các loại thuốc, thức ăn, hoá mỹ phẩm... đã gây mày đay - phù Quincke, chuyển nơi ở, làm việc...

Khi vẫn phải tiếp xúc với các dị nguyên gây bệnh tức là khi không loại bỏ được dị nguyên thì tiến hành phương pháp điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu. Tuy nhiên phương pháp này ít được áp dụng đối với người bệnh mày đay - phù Quincke.

Nếu mày đay do lạnh cần chú ý mặc ấm, đi găng tay, tất, tất nóng, hạn chế ra lạnh quá sớm cũng phần nào hạn chế được mày đay. Chú ý không đi

tắm sông, biển một mình để phòng xuất hiện mày đay cấp, co thắt phế quản rất nguy hiểm. Với mày đay do nóng cũng hạn chế đến mức tối đa tác động của ánh nắng mặt trời lên da.

5.3. Điều trị triệu chứng

5.3.1. Mày đay

Đối với mày đay chỉ có biểu hiện nhẹ khu trú ở tay, chân, mặt, thân mình, có thể chỉ dùng một trong các thuốc kháng histamin tổng hợp sau: astemizol 10mg ngày uống 1 viên, loratadin 10mg x 1 viên, fexofenadin 180mg x 1 viên.

Đối với mày đay toàn thân, dùng kết hợp corticoid với kháng histamin.

Các glucocorticoid thường dùng dạng tiêm truyền hoặc uống. Các thuốc hay được sử dụng là deperolon 30mg, methylprednisolon 40mg, hoặc các thuốc dạng viên prednisolon 5mg, methylprednisolon 4mg và 16 mg.

Với mày đay mạn tính, nên dùng kết hợp glucocorticoid, kháng histamin H1 và kháng histamin H2. Trong trường hợp này kháng histamin H2 làm tăng và kéo dài tác dụng của kháng histamin H1.

5.3.2. Phù Quincke: Thuốc vẫn dùng là corticoid dạng tiêm truyền hoặc uống kết hợp với kháng histamin H1.

Với các trường hợp gây khó thở do phù Quincke nặng ở mặt, phù thanh quản nên dùng ngay adrenalin 1mg tiêm dưới da 1/3mg.

Ngoài việc dùng thuốc, người bệnh cần được biết những kiến thức về những tác nhân có thể làm cho mày đay nặng thêm hoặc tái phát như uống rượu, nhiễm trùng, ăn các thức ăn tanh, vận động quá sức... để dự phòng.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Có mấy cách phân loại mày đay?
2. Trình bày các nguyên nhân gây mày đay dị ứng?
3. Trình bày các nguyên nhân gây mày đay không dị ứng?
4. Hãy nêu cơ chế bệnh sinh của mày đay.
5. Mô tả triệu chứng mày đay do dị ứng thuốc.
6. Mô tả triệu chứng và các thể phù Quincke.
7. Sự khác nhau giữa mày đay - phù Quincke về mặt lâm sàng là gì?
8. Hãy mô tả các hình thái lâm sàng của mày đay?
9. Chẩn đoán mày đay - phù Quincke?
10. Điều trị mày đay - phù Quincke?

DỊ ỨNG THỨC ĂN

MỤC TIÊU

1. *Nắm được một số khái niệm về dị ứng và những phản ứng không mong muốn do thức ăn.*
2. *Nêu được một số loại thức ăn dễ gây dị ứng, các thể lâm sàng và triệu chứng thường gặp.*
3. *Biết được một số phương pháp chẩn đoán và nguyên tắc điều trị dị ứng thức ăn.*

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ DỊ ỨNG THỨC ĂN

1.1. Lịch sử: Ngay từ rất xa xưa, thời cổ La Mã, người ta đã chú ý đến những biểu hiện dị ứng do thức ăn ở một số người sau bữa ăn xuất hiện mày đay, mẫn ngứa, rối loạn tiêu hoá, phù nề. Hippocrate gọi đó là "đặc ứng" (idiosyncrasie). Đầu thập kỷ 20 với phát minh về sắc phản vệ của Richet và Portier đã giải thích được cơ chế các bệnh dị ứng trong đó có dị ứng thức ăn.

1.2. Khái niệm về dị ứng thức ăn: Có thể hiểu đơn giản dị ứng thức ăn là một phản ứng dị thường của cơ thể đối với một hoặc nhiều loại thức ăn. Các triệu chứng, hội chứng lâm sàng của bệnh xuất hiện sau khi ăn. Tình trạng dị ứng thức ăn là kết quả của một chuỗi các phản ứng của hệ thống miễn dịch, trong đó có sự kết hợp dị nguyên và kháng thể.

1.3. Các phản ứng á dị ứng do thức ăn: Dị ứng thức ăn là có thực. Vấn đề quan trọng là cần phải phân biệt với các phản ứng dị ứng giả: không dung nạp thức ăn, các phản ứng bất lợi do thức ăn và ngộ độc thức ăn.

1.3.1. Không dung nạp thức ăn phản ánh tình trạng bất bình thường trong chức năng chuyển hoá liên quan đến khả năng tiêu hoá thức ăn chứ không phải là các phản ứng bất thường của hệ miễn dịch. Không dung nạp lactose có lẽ là thí dụ điển hình về loại phản ứng này. Do tình trạng thiếu hụt loại enzym tiêu hoá đường lactose nên các cá thể này mắc phải chứng không dung nạp lactose trong sữa và trong các chế phẩm từ sữa. Bệnh nhân sẽ bị đau thắt ở vùng bụng và tiêu chảy sau khi ăn sữa và những chế phẩm từ sữa.

1.3.2. Phản ứng bất lợi do thực phẩm giống như phản ứng thuốc là phản ứng có tính chất dược lý xảy ra bất cứ lúc nào do có các chất đặc biệt nào đó trong thức ăn tác động đến cơ thể gây phản ứng có hại. Caffein trong trà và cà phê là thí dụ điển hình nhất về hoá chất trong thức ăn khi dùng quá mức, chất này lại gây đau đầu, chóng mặt, choáng váng, có khi gây rối loạn tiêu hoá. Về bản chất tác dụng này đơn thuần là phản ứng hoá học chứ không phải là dị ứng.

1.3.3. Nhiễm độc thức ăn còn gọi là ngộ độc thức ăn, có 2 loại: do mầm bệnh có trong thức ăn tác động trực tiếp lên các hệ cơ quan của con người hoặc do các loại hoá chất đặc biệt tiết ra bởi các mầm bệnh ấy gây ra tình trạng ngộ độc. Phản ứng nhiễm độc tác động đến bất kỳ người nào ăn phải thức ăn đó.

2. CÁC LOẠI THỨC ĂN GÂY DỊ ỨNG

Bất kỳ loại thực phẩm nào cũng có thể gây dị ứng. Thức ăn có nguồn gốc động vật hay gây dị ứng hơn thức ăn có nguồn gốc thực vật: sữa bò, trứng gà, tôm, cua, ốc... có khả năng gây sốc phản vệ vì chúng là những dị nguyên mạnh. Sữa bò có: beta lactoglobulin (A và B) alpha lactoglobulin casein (alpha, gamma), trong đó beta lactoglobulin có tính kháng nguyên mạnh có thể gây ra sốc phản vệ, hen phế quản, viêm mũi dị ứng, rối loạn tiêu hoá, mày đay, phù Quincke... Lòng trắng và ovomucoid (trong lòng đỏ) trứng gà là những protein có tính kháng nguyên mạnh. Những người dị ứng với trứng gà cũng dễ bị dị ứng với thịt gà và những vaccin có sử dụng phôi gà. Thức ăn có nguồn gốc thực vật: đậu phộng, đậu nành, các loại hạt, quả... có thể gây ra nhiều hội chứng dị ứng.

3. MỘT SỐ VẤN ĐỀ LIÊN QUAN ĐẾN DỊ ỨNG THỨC ĂN

3.1. Chất làm hỏng thực phẩm: Dị ứng với các chất làm ô nhiễm một số thức ăn phải được phân biệt với dị ứng với chính thức ăn ấy, thí dụ như dị ứng với phomat, trái cây tươi, trái cây khô hoặc rượu nho...có thể không thực sự là dị ứng với chính các món này, mà là dị ứng với một số nấm mốc hiện diện làm cho thức ăn bị hư hỏng, hoặc các mảnh xác côn trùng lẫn vào một số đồ gia vị hoặc rơi vào các thức ăn và các thứ này có thể khởi động các phản ứng dị ứng khiến người ta nhầm lẫn.

3.2. Các chất phụ gia: Chất phụ gia thực phẩm là gồm bất kỳ chất gì được trực tiếp hoặc gián tiếp đưa thêm vào quá trình chế biến thực phẩm và nó trở thành một thành phần của thực phẩm chế biến ấy. Theo Sở y tế công cộng Hoa Kỳ, xấp xỉ 2.800 chất được cố tình thêm vào thức ăn để tạo hiệu quả mong muốn. Ngoài ra có đến 10.000 phụ gia hoặc hỗn hợp phụ gia có thể được thêm vào thực phẩm trong quy trình chế biến, đóng gói, hoặc tồn trữ. Một số phụ gia thông dụng và các loại phản ứng thường do chúng gây ra: Chất aspartame (Nutrasweet), FD và Yellow 5 (Tartrazine), chất dậy mùi thông dụng

monosodium glutamat (MSG), các muối nitrat và nitrit được dùng là chất bảo quản, chất dậy mùi và chất tạo màu, các sulfit...

4. NHỮNG YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN DỊ ỨNG THỨC ĂN

4.1. Giới và tuổi: Chưa có thống kê cụ thể hoặc thông báo nào chỉ rõ có sự khác biệt về giới ở dị ứng thức ăn. Theo nghiên cứu của Kanny- G và cộng sự thì tỉ lệ dị ứng thức ăn ở phụ nữ là 50 - 63%, còn Spergel cho biết tỉ lệ nam/nữ ở 751 trẻ em dị ứng thức ăn là: nam 70%, nữ 30%. Dị ứng thức ăn có thể xảy ra ở bất cứ lứa tuổi nào, theo nhiều thông báo thì tỉ lệ gặp ở trẻ em cao hơn. Trung tâm Chăm sóc sức khỏe ban đầu Sharnbrook, UK (1996) cho biết, tỉ lệ dị ứng thức ăn ở trẻ em là 8% và dị ứng thức ăn ở người lớn là 2%. Nghiên cứu của chúng tôi với 70 bệnh nhân, 61,4% nữ, 38,6% nam, cho thấy nhóm tuổi nào cũng gặp dị ứng thức ăn, lớp tuổi 10-19 (22,9%) gặp nhiều hơn so với các lớp tuổi khác.

4.2. Tiền sử dị ứng của cá nhân, gia đình: Nhân tố di truyền và những người có tiền sử cá nhân hay gia đình về các bệnh dị ứng (cơ địa dị ứng) dễ bị dị ứng thức ăn hơn. Theo Jonathan nghiên cứu trên 751 trẻ thì tỉ lệ trẻ có tiền sử dị ứng gia đình và bản thân là 92%.

4.3. Địa giới và tập quán ăn uống: Tùy theo địa giới mà nguồn thức ăn phong phú về loại gì, thêm vào đó là tập quán ăn uống của từng vùng có thể dẫn tới tỉ lệ dị ứng khác nhau và tỉ lệ các loại thức ăn gây dị ứng khác nhau. Theo nhiều nghiên cứu nước ngoài thì các thức ăn phổ biến gây dị ứng ở Pháp, Hoa Kỳ, Hàn Quốc... là trứng, cá, sữa bò; ở Tây Ban Nha, phổ biến lại là hoa quả tươi, hải sản và rau...

5. CƠ CHẾ DỊ ỨNG THỨC ĂN

Dị ứng thức ăn diễn ra với cả 4 cơ chế theo phân loại của Gell và Coombs. Theo phân loại kinh điển thì dị ứng thức ăn cũng chia làm 2 nhóm lớn: dị ứng tức thì và dị ứng muộn. Dị ứng thức ăn chủ yếu là loại hình dị ứng tức thì. Thời gian xuất hiện phản ứng rất nhanh, từ vài ba phút đến vài giờ kể từ thời điểm tiếp xúc với thức ăn. Dị nguyên sẽ kết hợp với kháng thể dị ứng (IgE, IgG) trong huyết thanh đã gắn trên màng tế bào mast, bạch cầu ái kiềm làm giải phóng các chất hóa học trung gian như histamin, serotonin, nhiều loại bradykinin, leucotrien, yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, yếu tố hoá hướng động bạch cầu ái toan... và gây ra các biểu hiện lâm sàng dị ứng như ban đỏ, mày đay, sản ngứa, phù Quincke.

6. MỘT SỐ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG HAY GẶP TRONG DỊ ỨNG THỨC ĂN

6.1. Mày đay: Mày đay là biểu hiện lâm sàng hay gặp nhất của dị ứng thức ăn (nghiên cứu của chúng tôi là 71,4%). Bệnh thường xảy ra sau khi ăn vài phút có khi đến vài giờ, người bệnh có cảm giác nóng bừng, ngứa, trên da nổi

ban cùng sẩn phù. Sẩn có màu hồng, xung quanh có viêm đỏ, hình thể tròn, bầu dục, to bằng hạt đậu, đồng xu, có thể liên kết với nhau thành mảng, càng gãi càng tiến triển nhanh và lan rộng. Trường hợp nặng, mày đay có kèm theo khó thở, đau bụng, buồn nôn, đi ngoài phân lỏng, đau đầu, chóng mặt...Đôi khi mày đay là dấu hiệu sớm của sốc phản vệ.

6.2. Phù Quincke: Phù Quincke có thể do nhiều loại thức ăn gây ra, thường xuất hiện nhanh sau khi ăn, ở những vùng da mỏng như môi, cổ, quanh mắt, bụng, bộ phận sinh dục, các chi... Kích thước phù Quincke thường to có khi bằng bàn tay, nếu ở gần mắt làm cho mắt híp lại làm cho môi sưng to biến dạng, màu da vùng phù Quincke bình thường hoặc hồng nhạt, đôi khi trên lâm sàng kết hợp với mày đay. Trường hợp phù Quincke ở họng, thanh quản, người bệnh có thể bị nghẹt thở, nếu xảy ra ở ruột - dạ dày sẽ gây đau bụng.

6.3. Hen phế quản: Cơ hen phế quản cấp tính thường xuất hiện nhanh sau khi ăn, các thức ăn hay gây hen phế quản có nguồn gốc động vật như: tôm, cá, trứng, sữa... Bệnh nhân có thể khó thở nhẹ, trung bình và có thể biểu hiện khó thở dữ dội, tăng tiết đờm rãi, cò cữ, lúc này nghe phổi có rất nhiều ran rít, ran ngáy khắp hai phế trường. Có thể phối hợp với các triệu chứng khác như mày đay, đau bụng ...

6.4. Sốc phản vệ: Sốc phản vệ là bệnh cảnh lâm sàng nghiêm trọng nhất, dễ dẫn đến tử vong. Các thức ăn có tính kháng nguyên mạnh như sữa, trứng, gà, tôm, cua, cá, ốc...đều có thể gây nên sốc phản vệ. Bệnh cảnh lâm sàng sốc phản vệ khá đa dạng. Sốc phản vệ thường có thể xảy ra sau khi ăn từ vài giây cho đến 20-30 phút, khởi đầu bằng cảm giác lạ thường: bồn chồn, hốt hoảng, sợ hãi... và tiếp đó là sự xuất hiện nhanh các triệu chứng ở một hay nhiều cơ quan đích như tim mạch, hô hấp, da, tiêu hoá với các biểu hiện: mạch nhanh, nhỏ, huyết áp tụt, khó thở, ngứa ran khắp người, đau quặn bụng, ỉa đái không tự chủ, thể tối cấp người bệnh hôn mê, nghẹt thở, co giật, rối loạn nhịp tim, ngừng tim và tử vong sau ít phút.

6.5. Đỏ da toàn thân: Bệnh thường xuất hiện vài giờ sau khi ăn. Bệnh nhân thấy ngứa khắp người, sốt, rối loạn tiêu hoá, nổi ban và tiến triển thành đỏ da toàn thân, trên da có vảy trắng, kích thước không đều từ hạt phấn đến hạt dưa, các kẽ tay chân có thể bị nứt và chảy nước vàng. Khi khỏi, da ở tay chân thường bong ra từng mảng lớn như "bít tất rách". Tuy vậy, sau đó da sẽ trở lại trạng thái bình thường.

6.6. Ngoài ra còn một số bệnh cảnh lâm sàng khác như **viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng, hồng ban đa dạng, ban xuất huyết...**

7. CHẨN ĐOÁN DỊ ỨNG THỨC ĂN

Việc đầu tiên và quan trọng nhất trong chẩn đoán thức ăn gây dị ứng là khai thác tiền sử dị ứng và bệnh sử của bệnh nhân, xem xét hoàn cảnh xuất

hiện bệnh (sau khi ăn, uống hay tiếp xúc) để tìm ra thức ăn đã gây dị ứng. Từ đó sơ bộ nhận định thức ăn nào là nguyên nhân gây dị ứng rồi tiến hành các thử nghiệm nhằm chẩn đoán xác định.

7.1. Thử nghiệm thức ăn: Bệnh nhân được dùng các thức ăn dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ, thường trong bối cảnh bệnh viện, là thử nghiệm có tính quyết định để biết rõ thức ăn nào gây dị ứng. Thử nghiệm tiến hành theo một trong ba cách: công khai, mù đơn, mù kép. Thử nghiệm công khai, cả bác sĩ và bệnh nhân đều biết rõ đang thử nghiệm tác nhân dị ứng nào, loại thử nghiệm này có tính chủ quan cao nên ít chính xác nhất trong 3 cách thử nghiệm. Trong thử nghiệm mù đơn, chỉ bệnh nhân biết rõ mình đang ăn món gì nên thử nghiệm có phần khách quan hơn. Trong thử nghiệm mù kép, cả hai bên đều không biết rõ, là loại thử nghiệm khách quan nhất trong 3 cách. Loại thức ăn nghi ngờ dị ứng và chất giả hiệu đều được cho vào viên nang đông cứng, cả bác sĩ và bệnh nhân đều không biết rõ viên nào là tác nhân gây dị ứng hay là thuốc giả hiệu. Các triệu chứng dị ứng phát sinh được xem là chứng cứ xác thực về thức ăn gây dị ứng.

7.2. Chế độ ăn loại trừ: Thử nghiệm này yêu cầu loại trừ hẳn các loại thức ăn có thể gây dị ứng, rồi sau đó đưa chúng lại vào khẩu phần ăn trong một thời gian để quan sát. Nếu triệu chứng dị ứng vẫn xảy ra trong bối cảnh chế độ ăn loại trừ khắt khe thì rất có thể các thức ăn đã loại trừ khỏi chế độ ăn không phải là tác nhân gây dị ứng. Nhưng các triệu chứng biến mất sau khi loại trừ một thức ăn nào đó và sau đó chúng lại xuất hiện khi ăn trở lại thì thức ăn ấy chính là tác nhân gây dị ứng. Thử nghiệm này tuy mất nhiều thời gian, nhưng nó có ưu điểm an toàn hơn.

7.3. Khi thử nghiệm "nhỏ giọt" và thử nghiệm trong da: Khi thử nghiệm nhỏ giọt cho kết quả dương tính, có nghĩa là dị nguyên rất có khả năng gây sốc phản vệ. Khi thử nghiệm "nhỏ giọt" âm tính thì chuyển sang làm thử nghiệm lấy da, rạch bì, nội bì. Bác sĩ Nelson Lee Novick cho biết thử nghiệm lấy da với thức ăn cho kết quả dương tính giả tới 30%. Thử nghiệm tiêm trong da, ngày nay ít được sử dụng, vì không hiệu quả gì hơn thử nghiệm lấy da, mà đôi lúc có thể gây phản ứng dị ứng nghiêm trọng đe dọa đến tính mạng.

7.4. Theo dõi chỉ số giảm bạch cầu và tiểu cầu: Khi các thử nghiệm bì cho kết quả không rõ ràng thì người ta theo dõi chỉ số bạch cầu, tiểu cầu trước và sau khi các dị nguyên vào cơ thể. Sự kết hợp dị nguyên và kháng thể sẽ phân huỷ các tế bào máu. Phản ứng dương tính, khi số lượng của bạch cầu giảm trên 1.000 tế bào/ml máu, số lượng của tiểu cầu giảm quá 15% so với lần đếm đầu.

7.5. Các phương pháp phóng xạ miễn dịch: Phương pháp miễn dịch phóng xạ trên giấy (PRIST), huỳnh quang miễn dịch (RAST) để định lượng IgE đặc hiệu qua đó giúp cho chẩn đoán chính xác nguyên nhân dị ứng, tuy nhiên phương pháp nay đắt tiền ít được áp dụng.

8. ĐIỀU TRỊ

8.1. Điều trị đặc hiệu

Loại bỏ dị nguyên bằng cách ăn theo chế độ riêng, loại bỏ các thức ăn gây dị ứng ở trong chế độ ăn uống của người bệnh là phương thức điều trị và ngăn chặn an toàn và hữu hiệu nhất.

Phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu: được chỉ định khi không loại bỏ được dị nguyên. Thực chất của phương pháp này là đưa dị nguyên gây bệnh vào cơ thể nhiều lần với liều nhỏ tăng dần, làm hình thành trong cơ thể những kháng thể bao vây (IgG₄) ngăn cản dị nguyên kết hợp kháng thể dị ứng. Do đó bệnh dị ứng không phát sinh, nếu phát sinh chỉ ở mức độ nhẹ.

Ngoài ra còn có các phương pháp khác: ức chế sự hình thành kháng thể dị ứng, ức chế sự kết hợp dị nguyên với kháng thể dị ứng... Thực tế các phương pháp này ít được áp dụng.

8.2. Điều trị không đặc hiệu

Vô hiệu hoá các hoạt chất trung gian: histamin, serotonin, bradykinin, acetylcholin v.v... bằng các thuốc kháng histamin, kháng serotonin, tiêu acetylcholin (kháng cholin)... Corticoid được sử dụng nhiều trong việc điều trị các bệnh dị ứng, nhưng cần thận trọng, chỉ định đúng, dùng đủ liều, ngắn ngày...

Điều trị các rối loạn chức năng, tổn thương tổ chức, các triệu chứng dị ứng (mày đay, ngứa, khó thở, đau bụng, hạ huyết áp...).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân biệt dị ứng thức ăn thật và giả?
2. Nêu các loại thức ăn có thể gây dị ứng?
3. Trình bày cơ chế dị ứng thức ăn?
4. Một số vấn đề liên quan đến dị ứng thức ăn?
5. Nêu những yếu tố liên quan đến dị ứng thức ăn?
6. Trình bày thể lâm sàng và triệu chứng thường gặp của dị ứng thức ăn?
7. Nêu một vài phương pháp khả thi chẩn đoán dị ứng thức ăn?
8. Nêu nguyên tắc điều trị đặc hiệu và không đặc hiệu đối với dị ứng thức ăn?

VIÊM DA ATOPI VÀ VIÊM DA DỊ ỨNG TIẾP XÚC

MỤC TIÊU

1. *Nắm được định nghĩa, cơ chế tổn thương, các hình thái lâm sàng của viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.*
2. *Hiểu được các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.*
3. *Trình bày được các biến chứng, nguyên tắc điều trị viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.*

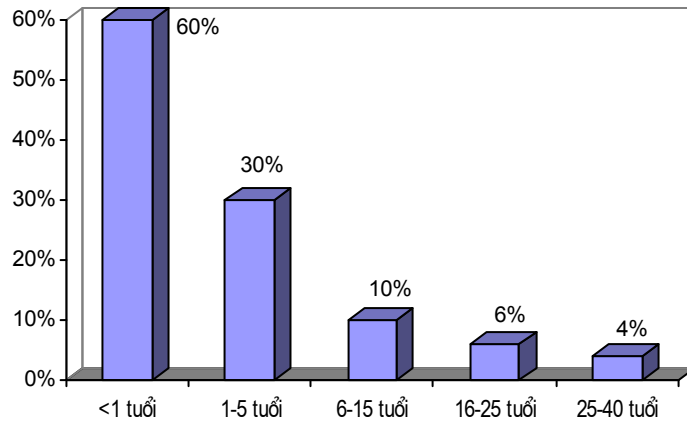
1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc là những biểu hiện tổn thương da trên một bệnh nhân có cơ địa dị ứng đặc trưng bởi những dấu hiệu lâm sàng của hiện tượng quá mẫn tức thì với sự có mặt của IgE hoặc hiện tượng quá mẫn muộn với sự tham gia của tế bào T đặc hiệu.

1.2. Phân loại: Tổn thương da theo cơ chế dị ứng được phân chia theo nhiều cách, tuy nhiên theo nhiều tác giả việc phân loại theo nguyên nhân ngoại sinh hoặc nội sinh được nhiều người công nhận:

- *Viêm da atopi là bệnh da có cơ địa dị ứng, khó xác định được nguyên nhân nhưng liên quan đến tuổi mắc bệnh của bệnh nhân. Tần suất gặp ở các lứa tuổi được thể hiện ở biểu đồ 8.1.*
- *Viêm da dị ứng tiếp xúc thường dễ phát hiện do có tác nhân bên ngoài rõ rệt. Tuy nhiên cả hai bệnh này đều có chung cơ chế tăng mẫn cảm nhanh hoặc chậm.*

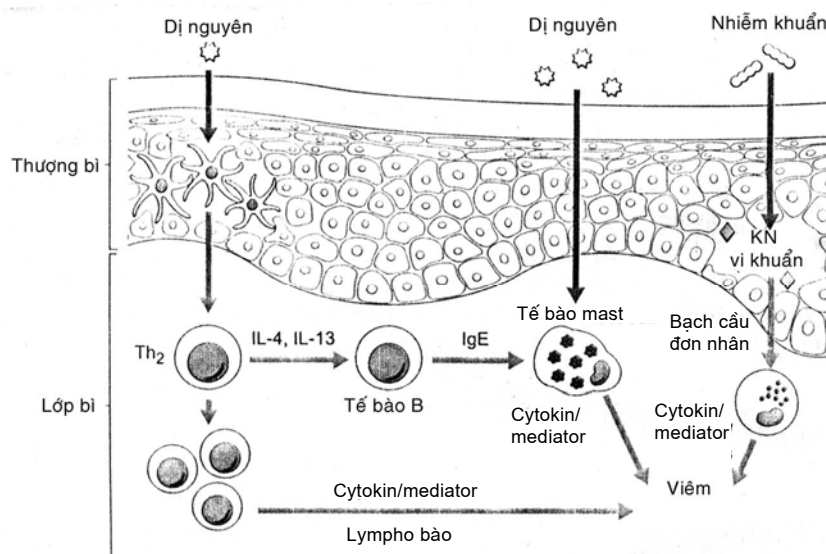


Biểu đồ 8.1. Tuổi mắc bệnh viêm da atopi

1.3. Cơ chế bệnh sinh

1.3.1. Viêm da atopi

Theo Gell và Coombs, phản ứng dị ứng có sự tham gia của IgE là hiện tượng tăng mẫn cảm typ I, xảy ra nhanh, bản chất của hiện tượng này là sự hoạt hoá tế bào mast bởi việc hình thành các cầu nối của 2 phân tử IgE kề nhau trên bề mặt tế bào mast làm thay đổi cấu trúc màng tế bào gây hiện tượng thoát bọng và giải phóng các hoá chất trung gian như histamin. Các yếu tố hoá ứng động, heparin và các protease gây ra một số biểu hiện như viêm da atopi. Tuy nhiên việc hoạt hoá các phospholipase A2 tại màng tế bào mast sẽ hình thành acid arachidonic để hình thành các prostaglandin, thromboxan A2 và các leucotrien. Bản thân các sản phẩm này sẽ gây ra nhiều phản ứng dị ứng khác nhau trong đó có viêm da atopi cấp (hình 8.1).



Hình 8.1. Cơ chế miễn dịch của viêm da atopi

1.3.2. Viêm da dị ứng tiếp xúc

Đây là cơ chế dị ứng muộn. Dị nguyên tiếp xúc trực tiếp trên mặt da, chui qua da vào tổ chức dưới da nhờ sự gắn với tế bào Langerhans của tổ chức nội bì. Chúng vận chuyển các thông tin về dị nguyên nhanh chóng di tản từ lớp thượng bì đến các hạch lympho vùng. Tại đây các thông tin về dị nguyên được truyền cho các tế bào lympho T ký ức. Từ các thông tin đặc hiệu này mà đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào được hình thành với sự sản xuất rất nhiều lymphokin từ tế bào lympho T miễn cảm. Các tế bào lympho T sẽ nhanh chóng di chuyển về vùng da có dị nguyên. Các lymphokin từ tế bào lympho miễn cảm sẽ kích thích, hoạt hoá, kết dính, hoá ứng động đối với các tế bào khác như bạch cầu đơn nhân trung tính di chuyển đến nơi có dị nguyên theo đường ống ngực rồi vào máu và cuối cùng đến tổ chức dưới da. Sự thâm nhiễm các tế bào được thu hút từ mạch máu đến tổ chức dưới da đã tạo nên tổn thương tổ chức học điển hình của viêm da dị ứng tiếp xúc.

1.4. Tổ chức học vùng da tổn thương: Sự thay đổi về tổ chức học của da trong viêm da atopi và viêm da tiếp xúc được quan sát thấy khoảng 4 giờ sau khi dị nguyên vào cơ thể qua da hoặc qua niêm mạc. Hình ảnh nổi bật là thâm nhiễm tế bào viêm tại tổ chức da (xem hình 8.2 ở phụ bản).

2. CHẨN ĐOÁN

Viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc đều có quá trình tiến triển lâm sàng qua 4 giai đoạn:

- Giai đoạn đỏ da: ngứa nhiều, ban đỏ rải rác và phù lớp thượng bì.
- Giai đoạn hình thành các bọt nước.
- Giai đoạn rỉ nước và bội nhiễm gây ra tổn thương chốc lở.
- Giai đoạn đóng vảy: tiến triển lâu dài và hình thành mảng liken hoá.

2.1. Viêm da atopi

2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán theo Hanifin và Rajka

Tiêu chuẩn chính: cần có đủ 3 trong 4 tiêu chuẩn sau đây:

- Ngứa.
- Hình thái và vị trí tổn thương điển hình:
 - + Liken hoá tại các nếp gấp nhất là ở trẻ em.
 - + Tổn thương ở mặt và mặt dưới của chi.
- Tiến triển mạn tính và tái phát.
- Tiền sử gia đình và bản thân có cơ địa dị ứng.

Tiêu chuẩn phụ: Cần có tối thiểu 3 trong số các tiêu chuẩn sau:

- Khô da.
- Có vảy, dày sừng.
- IgE toàn phần tăng cao.
- Xảy ra ở tuổi nhỏ.
- Có xu thế nhiễm trùng da.
- Viêm da dị ứng ở tay, chân.
- Chàm hoá núm vú.
- Viêm kết mạc tái phát.
- Dấu hiệu dày sừng hình nón.
- Nhiễm sắc tố xung quanh mắt.
- Đỏ da vùng mặt.
- Vảy phấn hồng.
- Tổn thương mặt trước cổ.
- Hay phản ứng với len dạ và các hoá chất.
- Dị ứng thức ăn.
- Các triệu chứng nặng lên khi xúc động.
- Có dấu hiệu vạch da đỏ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán theo Williams

Tiêu chuẩn chính: ngứa

Tiêu chuẩn phụ: kèm thêm 3 triệu chứng trong các triệu chứng sau đây:

- Tiền sử có bệnh lý da ở các nếp lằn da.
- Có tiền sử bản thân bệnh hen phế quản và viêm mũi dị ứng.
- Khô da trong thời gian trước đó.
- Có tổn thương chàm hoá ở các nếp gấp.
- Bệnh bắt đầu trước 2 tuổi.

Phương pháp chẩn đoán này đơn giản hơn và dễ áp dụng.

2.1.2. Hình thái lâm sàng

Viêm da dị ứng ở trẻ sơ sinh

- Là biểu hiện đầu tiên trên một cơ địa dị ứng. Chúng thường bắt đầu từ 3 tháng tuổi. Tuy nhiên 38% các trường hợp bệnh bắt đầu từ trước 3 tháng tuổi và 85% các trường hợp bệnh bắt đầu từ năm tuổi đầu tiên.

- Tổn thương là các mảng đỏ, phù, giới hạn rõ, xen kẽ là các mụn nước nhỏ li ti. Các bọt nước nhỏ này dễ vỡ, và sau đó đóng vảy. Hay bắt đầu ở mặt, các vùng gồ cao ở má, trán, cằm. Tổn thương tiến triển toàn thân, tập trung ở mặt dưới của chi. Đôi khi có hình thái tròn như đồng xu, ranh giới rõ.
- Ngứa nhiều gây rối loạn giấc ngủ của trẻ.
- Tổn thương ở lứa tuổi này hay kèm bội nhiễm da gây phản ứng toàn thân như sốt - hạch to đau ở ngoại vi.

Viêm da atopi ở trẻ em:

Sau 2 năm tuổi, các tổn thương có xu thế bán cấp và mạn tính, tổn thương không rậm rạp, tiến triển từ từ, tái phát.

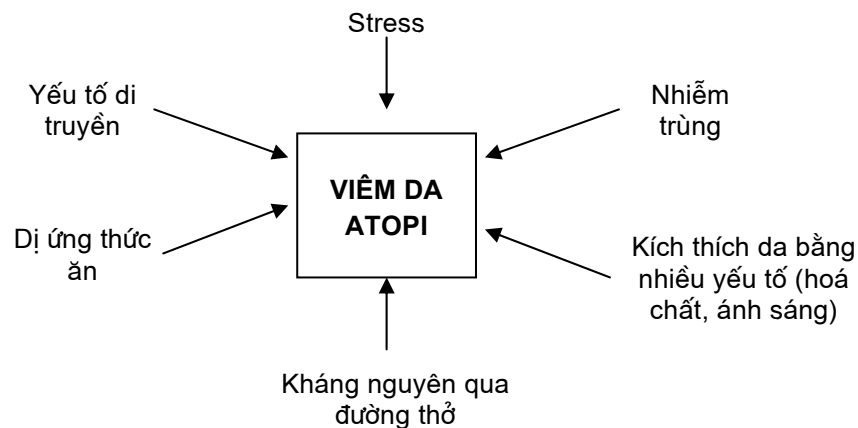
- Vị trí vẫn ở các nếp gấp như khoeo, khuỷu cổ tay, chân, mu bàn tay và các ngón. Đôi khi lan ra toàn thân.
- Tổn thương mụn nước, vỡ ra, hình thành mảng khô, ngứa nhiều. Dấu hiệu khô da trầm trọng hơn đôi khi phối hợp sừng hoá (xem hình 8.3 ở phụ bản).

Hình ảnh viêm da atopi ở trẻ lớn và người trưởng thành

- Viêm da atopi tồn tại dai dẳng từ nhỏ đến khi trưởng thành. Chiếm khoảng 10% trong dân số.

Tổn thương da hình thái hơn. Ngoài các hình thái đã nêu ở trên, còn có các tổn thương đặc biệt như chốc, lở ở các vùng mặt cổ, chàm hoá ở tay, gan bàn chân. Hiện tượng liken hoá ở các nếp gấp chi cũng phổ biến (xem hình 8.4 ở phụ bản).

2.1.3. Nguyên nhân của viêm da atopi (sơ đồ 8.1)



Sơ đồ 8.1. Nguyên nhân gây viêm da atopi

PHIẾU CHẨN ĐOÁN

Họ tên:

--	--	--	--	--	--

 Ngày sinh:

--	--	--	--	--	--

 Ngày khám:

--	--	--	--	--	--

Corticoid tại chỗ:

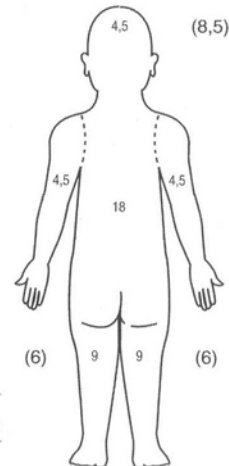
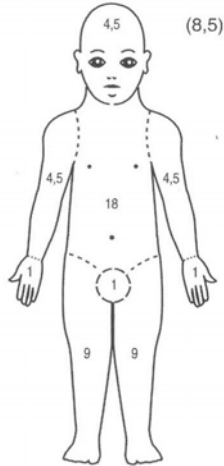
--

 Liều/ tháng:

--

 Đợt tái phát/tháng:

--



Số trong ngoặc dùng cho
TE < 2 tuổi

A (độ rộng vùng tổn thương)

--

B. Mức độ nặng		C.	Ngứa + rối loạn giấc ngủ
Tiêu chuẩn	Mức độ	Điểm	
- Đỏ da - Phù - Rỉ nước - đóng vảy - Chảy sứt da - Liken hoá - Khô da		0: không có 1: nhẹ 2: vừa 3: nặng	

SCORAD: $A/5+7B/2+C$

3 ngày hoặc đêm cuối	Ngứa (0-10)	0 ————— 10
	RL ngủ (0-10)	0 ————— 10
Điều trị		
Khám lại		

SCORAD: Hệ thống đánh giá của châu Âu để theo dõi và thử nghiệm điều trị viêm da atopi đối với trẻ sơ sinh < 2 tuổi.

2.2. Viêm da dị ứng tiếp xúc (xem các hình 8.5 – 8.8 ở phụ bản)

- Là bệnh lý theo cơ chế dị ứng muộn có vai trò tham gia của các lympho bào mẫn cảm gây ra phản ứng viêm tại tổ chức dưới da tiếp xúc với dị nguyên. Dị nguyên có vai trò như một hapten.

Tổn thương tổ chức học giống như trong viêm da atopi đã nói ở trên. Tuy nhiên, hiện tượng dày sừng lớp thượng bì xảy ra sớm hơn.

- Hình thái lâm sàng của viêm da dị ứng tiếp xúc phụ thuộc vào từng loại dị nguyên, vị trí tiếp xúc với dị nguyên. Tổn thương có ranh giới rõ rệt với vùng da lành, chỉ có ở vùng tiếp xúc với dị nguyên. Ban đầu là ngứa sau đó da, phù, xuất hiện mụn nước rồi vỡ ra, rỉ nước vàng, khô và tạo mảng tại nơi có dị nguyên.
- Nguyên nhân: thường do tiếp xúc với các đồ vật, sản phẩm, đồ dùng hàng ngày

2.3. Một số phương pháp chẩn đoán đặc hiệu

Tùy bản chất của dị nguyên mà người ta có thể dùng các phương pháp sau để chẩn đoán đặc hiệu tìm nguyên nhân trong viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.

- Định lượng IgE toàn phần: Nồng độ IgE toàn phần thường tăng rất cao trong các bệnh lý dị ứng cũng như các bệnh lý da dị ứng.
- Test lấy da (Prick test).
- Phản ứng phân huỷ tế bào mast hoặc tiêu bạch cầu đặc hiệu nhằm phát hiện kháng thể hoặc kháng nguyên đặc hiệu thông qua mức độ vỡ của các tế bào trên.
- Việc xác định dị nguyên gây bệnh đặc biệt trong viêm da dị ứng do tiếp xúc người ta sử dụng test áp. Đây là kỹ thuật đơn giản, dễ làm, an toàn và cho kết quả chính xác: dị nguyên nghi ngờ được hoà trong vaselin, áp trên da trong một loại đĩa nhỏ. Sau 24 giờ – 48 giờ mở ra kiểm tra vùng đó, nếu dương tính sẽ thấy trên da tại vùng có dị nguyên đỏ, ngứa, sẩn phù, ranh giới rõ, có thể có mụn nước. Người ta có thể đọc vào 48 giờ sau lần đọc thứ nhất có nghĩa là 96 giờ sau khi tiếp xúc dị nguyên. Hệ thống đĩa đựng dị nguyên áp da được dùng rộng rãi trên thế giới giúp chúng ta có thể làm nhiều dị nguyên một lúc (xem hình 8.9 và hình 8.10 ở phụ bản).

3. TIẾN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG

3.1. Tiến triển

- Trong thời gian đầu tiến triển thành từng đợt, có cơn cấp và cũng có đợt thuyên giảm. Các yếu tố tác động và thúc đẩy đợt tái phát đôi khi dễ phát hiện như nhiễm trùng mũi họng, viêm phế quản - phổi, bội nhiễm vi khuẩn, virus, tiêm phòng, trạng thái stress, thời tiết, thức ăn,... ảnh hưởng nhiều đến thúc đẩy tái phát viêm da dị ứng.

- Trong thời gian sau: phần lớn là tiến triển mạn tính.

Tuy nhiên 1/4 số bệnh nhân sơ sinh có thuyên giảm bắt đầu từ 3 tuổi đến 5 tuổi, chiếm 50% trong một số nghiên cứu. Tỷ lệ trẻ em tồn tại viêm da atopi đến tuổi trưởng thành khoảng 20% đến 25%. Mức độ râm rộ và diện tích tổn thương vào đợt tái phát thường tỷ lệ với mức độ nặng khi bắt đầu bị bệnh.

- Yếu tố tiên lượng xấu đối với viêm da atopi ở người lớn, đó là:
 - + Bệnh bắt đầu sớm (trước 1 năm tuổi).
 - + Mức độ tổn thương da sau khi sinh (1 tháng tuổi đầu tiên).
 - + Tiền sử bản thân và gia đình về dị ứng.
 - + Sự phối hợp với các bệnh dị ứng khác như hen phế quản, viêm mũi dị ứng.
 - + Bị nhiễm da và chất lượng chăm sóc da.

Các yếu tố này sẽ làm cho tình trạng bệnh nặng thêm hoặc hạn chế hiệu quả điều trị.

3.2. Biến chứng của viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc

3.2.1. Nhiễm vi khuẩn

Nhiễm tụ cầu vàng là rất hay gặp tại các vùng da tổn thương bị vỡ, rỉ nước. Việc xâm nhập dễ dàng của vi khuẩn qua da là do sự thay đổi thành phần lipid trên bề mặt da và tăng sự kết dính của vi khuẩn với lớp thượng bì.

Dấu hiệu lâm sàng thể hiện phản ứng viêm râm rộ trên da, tấy đỏ, đau, mụn nước có dịch đục, mủ. Hạch ngoại vi to và đau. Có thể có sốt.

3.2.2. Nhiễm virus

Tổn thương gồm nhiều bọng nước, đau, rát, dịch trong hoặc đục, có nhiều chỗ hoại tử.

Các biến chứng này làm ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ do mức độ nặng của tổn thương, các bệnh lý phối hợp, chế độ điều trị thuốc toàn thân hoặc tại chỗ không kiểm soát tốt, ngứa nhiều, mất ngủ và thiếu vitamin D.

3.2.3. Phối hợp với một số bệnh lý khác

Hen, viêm mũi dị ứng... cùng phát triển trên một cơ địa dị ứng như các bệnh lý viêm da atopi hoặc viêm da dị ứng tiếp xúc. Hen xuất hiện muộn hơn viêm da dị ứng khoảng từ 3-7 năm. Theo một số nghiên cứu thì 30% số bệnh nhân có viêm da dị ứng có kèm theo hen. Nguy cơ có cơn khó thở nặng ở người viêm da atopi hay viêm da dị ứng tiếp xúc là 50%.

Dị ứng thức ăn, dị ứng thuốc hay gặp ở trẻ em có viêm da atopi. Các tổn thương biểu hiện ở da như mày đay, phù Quincke cũng rất hay gặp.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Chống viêm

Corticoid tại chỗ (trừ các tổn thương có bội nhiễm) cho hiệu quả điều trị tốt trong nhiều trường hợp, an toàn và không có tai biến toàn thân cho bệnh nhân. Liều điều trị tùy vào mức độ tổn thương, mật độ tổn thương của mỗi đợt tái phát. Mục đích của điều trị tại chỗ là bảo vệ và hàn gắn hàng rào da bảo vệ cơ thể. Đối với trẻ nhỏ, việc dùng corticoid tại chỗ có liều cao sẽ ảnh hưởng đến tuyến thượng thận và sự phát triển của trẻ.

Dạng mỡ corticoid (điều trị tốt trong các thể dày sừng nặng) như Diflucortolon, Diprosalic, Betametason, Dermovat... bôi 1 đến 2 lần/24 giờ. Không dùng trên mặt vì gây teo da, sạm da khó phục hồi.

4.2. Chống nhiễm khuẩn

- Chăm sóc da sạch bằng các dung dịch sát trùng tại chỗ Hexamidin, Cytéal (1 thìa súp pha trong 5 lít nước dùng rửa những vùng tổn thương. Tắm nước khoáng, nóng là phương pháp được khuyến dùng.
- Kháng sinh toàn thân nếu bội nhiễm nặng (nhóm Macrolid hay được chỉ định vì ít gây phản ứng dị ứng).

4.3. Điều trị khô da

Đây là giai đoạn điều trị cần thiết. Khô da làm tăng tình trạng ngứa, nứt nẻ da sẽ tạo lối vào cho vi khuẩn cũng như dị nguyên. Bền vững lớp mỡ dưới da sẽ giữ nước và hạn chế tác động từ bên ngoài.

Sử dụng các dung dịch làm mềm da giàu chất béo như dầu tắm Dermagor, Balnéum.

Sau khi làm sạch da có thể bôi các thuốc giàu chất lipid như mỡ Atonyl...

Điều trị đều đặn hàng ngày khi có đợt cấp cũng như khi ổn định sẽ phục hồi và cải thiện cấu trúc da.

4.4. Điều trị khác: Các thuốc kháng histamin được sử dụng nhiều có tác dụng giảm phản ứng dị ứng và giảm ngứa giúp cải thiện tình trạng toàn thân.

4.5. Điều trị thể nặng

Một số thể viêm da atopi trở nên nặng và kháng điều trị. Cần lưu ý chẩn đoán phân biệt với một số tổn thương khác như suy giảm miễn dịch và một số bệnh lý rối loạn chuyển hoá khác.

Ciclosporin: dùng đường uống với liều bắt đầu 2-5mg/kg/24h. Sau đó giảm liều dần, thường dùng điều trị cho người lớn.

5. PHÒNG BỆNH

- Giáo dục cho bệnh nhân, cha mẹ bệnh nhân về cơ chế, các hình thái tổn thương, mức độ, nguyên nhân gây bệnh, quá trình tiến triển mạn tính, sự phối hợp có thể có với một số bệnh khác, theo dõi và kiên trì điều trị của bệnh nhân.
- Kết quả test áp, test lấy da và kết quả chẩn đoán trong phòng thí nghiệm sẽ là những thông tin cần cho bệnh nhân biết.
- Thông báo danh sách một số sản phẩm, dị nguyên thường gây bệnh để bệnh nhân biết cách phòng tránh tiếp xúc.
- Người có viêm da dị ứng tiếp xúc cần được theo dõi và quản lý để phòng tránh tiếp xúc lại bằng mọi cách nhất là tại nơi làm việc. Nếu không được thì cần sử dụng các biện pháp bảo hộ lao động để hạn chế đến mức thấp nhất sự tiếp xúc với dị nguyên.
- Phát hiện và điều trị các bệnh dị ứng kèm theo như hen, viêm mũi dị ứng và điều trị các ổ nhiễm trùng về răng, tai mũi họng.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế bệnh sinh của viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.
2. Trình bày hình thái tổn thương tổ chức học của viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.
3. Nêu quá trình tiến triển lâm sàng của viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.
4. Trình bày tiêu chuẩn chẩn đoán viêm da atopi theo Hanifin và Rajka.
5. Trình bày các tiêu chuẩn trong chẩn đoán viêm da atopi của Williams.
6. Mô tả các hình ảnh lâm sàng của viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.
7. Trình bày các phương pháp chẩn đoán đặc hiệu các bệnh lý da dị ứng.
8. Tiến triển và biến chứng của viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.
9. Nêu các phương pháp điều trị viêm da atopi và viêm da dị ứng tiếp xúc.
10. Trình bày các phương pháp phòng bệnh.

VIÊM MAO MẠCH DỊ ỨNG

MỤC TIÊU

1. *Nắm được triệu chứng chính của bệnh viêm mao mạch dị ứng (VMMDU).*
2. *Biết chẩn đoán phân biệt được VMMDU với một số bệnh khác.*
3. *Biết tiên lượng bệnh VMMDU.*
4. *Nắm được một số phương pháp điều trị VMMDU.*

1. VÀI NÉT VỀ LỊCH SỬ VIÊM MAO MẠCH DỊ ỨNG (hội chứng Schönlein - Henoch)

Lần đầu tiên Heberden (1801) đã thông báo một trường hợp bệnh nhân 5 tuổi bị đau bụng, nôn, phân đen, đau khớp, xuất huyết dạng chấm nốt ở hai chân và có máu trong nước tiểu. Sau đó Willan đã mô tả trường hợp tương tự với tiêu đề “*purpura urticans*”.

Năm 1837 Schönlein mô tả tình trạng gọi là “*peliosis rheumatica*” với các biểu hiện đau khớp, xuất huyết điển hình. 37 năm sau (1874) học trò cũ của Schönlein là Henoch mô tả hội chứng mới gồm xuất huyết, đau bụng dữ dội, ỉa phân đen ngoài những biểu hiện tương tự: thấp khớp ở các khớp cổ tay, bàn ngón tay, cổ chân.

Những năm 1895-1914 Osler đã công bố ở Anh nhiều bài báo về các biểu hiện của viêm mao mạch dị ứng (VMMDU) có liên quan đến các hiện tượng dị ứng. Sau đó Frank đề nghị đã được sử dụng rộng rãi ở Mỹ, các tác giả châu Âu và Nhật Bản thích dùng tên người tìm ra “*hội chứng Schönlein-Henoch*”.

Năm 1969, Berger phát hiện sự lắng đọng ở vùng gian mạch các phức hợp của IgA trong bệnh thận IgA tiên phát giống như viêm thận do VMMDU. Năm 1980, Conley dùng kỹ thuật kháng thể đơn dòng phát hiện sự lắng đọng gian mạch trong bệnh Berger và chủ yếu là dưới lớp IgA1. Hai năm sau, Severson thông báo sự xuất hiện đồng thời IgA và C3 trong các mạch của da, ruột và các vùng gian mạch ở một người lớn bị VMMDU.

2. DỊCH TỄ HỌC

2.1. Tuổi: VMMDU xuất hiện ở mọi lứa tuổi, nhưng chủ yếu ở trẻ 2-16 tuổi. Tỷ lệ trẻ em/người lớn thay đổi từ 16 - 22.

2.2. Giới: Bệnh gặp nhiều ở nam hơn nữ, người lớn tỷ lệ giới tính cũng giống như trẻ em: tỷ lệ nam/nữ = 1,5/1. Một số tác giả thông báo nam nữ có tỷ lệ ngang nhau, nhưng theo một nghiên cứu của Nhật Bản thì nữ lại chiếm ưu thế.

2.3. Mùa: Có thể gặp vào các tháng trong năm, nhưng hay xảy ra vào mùa đông xuân.

2.4. Chủng tộc: Bệnh gặp ở các chủng tộc, ở một số nước như Anh, Pháp, Phần Lan, Nhật Bản, Singapore, Đài Loan, số lượng bệnh nhân gặp nhiều so với Bắc Mỹ, châu Phi. Tại Nam Mỹ số lượng bệnh nhân bị viêm cầu thận do VMMDU hiếm gặp hơn, trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân bị viêm cầu thận ở khu vực này rất cao. VMMDU cũng như bệnh thận IgA tiên phát người da đen rất hiếm mắc. Sự khác nhau trên có thể do cả môi trường và chủng tộc.

3. NGUYÊN NHÂN VÀ SINH BỆNH HỌC

3.1. Nguyên nhân: Nguyên nhân của VMMDU đến nay chưa rõ, thường khởi phát sau nhiễm trùng đường hô hấp vài tuần trước khi bệnh bắt đầu. Sự phát hiện liên cầu khuẩn trong họng và sự tăng tỷ lệ streptolysin O góp phần sinh bệnh của liên cầu khuẩn. Ngoài ra, một số vi khuẩn khác cũng bị nghi ngờ là nguyên nhân như: tụ cầu khuẩn, trực khuẩn lao, varicella, adenovirus, nấm... Một số bệnh nhân sau khi dùng thuốc, tiêm phòng vaccin, côn trùng đốt.

3.2. Cơ chế bệnh sinh: Qua một số nghiên cứu thực nghiệm trên mô hình động vật và các quan sát ở người cho thấy: phức hợp miễn dịch có thể là cơ chế chủ yếu trong biểu hiện của các bệnh viêm mạch nhỏ, tuy nhiên sự khu trú phức hợp miễn dịch (PHMD) lưu hành ở các vị trí mạch đặc biệt của các bệnh vẫn còn là suy đoán. Sự phát hiện lắng đọng PHMD chứa IgA, C3, ít lắng đọng IgG và properdin tại các vùng gian mạch ở mao mạch da, hồng tràng của các trẻ em bị viêm thận do VMMDU kết hợp với các quan sát thấy nồng độ IgA huyết thanh tăng trong giai đoạn cấp của bệnh, các kết quả thu được này góp phần giải thích căn nguyên miễn dịch.

3.2.1. Mô hình động vật: Một bệnh giống VMMDU là Purpura hemorrhagica được quan sát thấy ở ngựa ngay sau một nhiễm trùng đường hô hấp trên do Streptococcus equi. Bệnh này bao gồm một xuất huyết trên da với hiện tượng viêm mạch Leucocytoclastic, thường có viêm cầu thận, tăng IgA huyết thanh và xuất hiện PHMD lưu hành mà thành phần bao gồm các kháng nguyên của Streptococcus và các IgA đặc hiệu.

3.2.2. Phức hợp miễn dịch chứa IgA: Vào năm 1971 Trygstad và Stiehm đã quan sát thấy sự tăng IgA huyết thanh liên quan đến dưới lớp IgA1 ở 50% số

bệnh nhân trẻ em của họ. Hai ông cũng nhận thấy sự giống nhau về lâm sàng giữa hội chứng VMMDU với các bệnh lý cầu thận trên thực nghiệm, trong đó có bệnh thận do IgA tiên phát, sự giống nhau này đã dẫn đến giả thiết cho rằng VMMDU dường như là một bệnh có liên quan đến lắng đọng PHMD chứa IgA 1 ở các mạch máu và ở cầu thận.

4. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

VMMDU là một bệnh hệ thống, triệu chứng đầu tiên xuất hiện sau nhiễm trùng đường hô hấp trên với các biểu hiện: mệt mỏi, sốt nhẹ, rối loạn tiêu hoá, tiếp đó là ban đặc hiệu và các triệu chứng lâm sàng khác.

4.1. Biểu hiện ở da: Xuất huyết là triệu chứng đầu tiên gặp trên 50% các trường hợp ở giai đoạn tiến triển.

- Vị trí: mặt dưới tứ chi (xem hình 9.1 ở phụ bản), quanh hai mắt cá trong và ngoài, đùi, mông, cánh tay, cẳng tay; Ít gặp ở thân mình, đôi khi ở tai, ống tai, mũi, bộ phận sinh dục ngoài.
- Tính chất: không ngứa; tổn thương là ban xuất huyết do thành mạch có dạng chấm, nốt, thường là gờ cao hơn mặt da (do thâm nhiễm) có thể có mày đay, bong nước hoặc bầm máu và ban hoại tử; tổn thương bị ảnh hưởng bởi tư thế đứng (tăng lên bởi tư thế đứng); có thể phát hiện phù: phù mềm, ấn lõm, thường khu trú ở da đầu, vùng quanh hố mắt, tai, mu tay, mu chân, gót, đôi khi ở bộ phận sinh dục, phù hay gặp ở trẻ nhỏ; tổn thương có tính đối xứng.

4.2. Biểu hiện tại khớp gặp trong 75% các trường hợp

- Vị trí: các khớp gần kề với vị trí của ban xuất huyết: cổ chân, gối, khuỷu, hiếm khi ở cổ tay và bàn tay. Vai, ngón chân và cột sống cũng có khi bị ảnh hưởng.
- Tính chất: đau khớp, viêm khớp mức độ trung bình, hạn chế cử động; tổn thương thường đối xứng; phù quanh khớp, đôi khi đau gân phối hợp; tổn thương khớp được điều trị khỏi trong vài giờ hoặc vài ngày, có thể tái phát; không làm biến dạng khớp; tổn thương cơ có thể thấy, sinh thiết cơ có thể phát hiện các tổn thương hoại tử trên một động mạch cơ.

4.3. Tiêu hoá gặp trong 37- 66% các trường hợp, đôi khi là khởi đầu của bệnh.

- Đau bụng vùng quanh rốn ít dữ dội, liên tục, trội lên khi ấn vào, có thể đau thượng vị lan toả hoặc khu trú, phối hợp với nôn và buồn nôn. Thời gian đau kéo dài vài giờ hoặc vài ngày, hay tái phát.
- Xuất huyết tiêu hoá có biểu hiện nôn ra máu, phân đen hoặc phân có máu, kèm theo đau bụng dữ dội.
- Lòng ruột cấp và thường ở vị trí hồi - hồi tràng là biến chứng trầm trọng nhất của tổn thương đường tiêu hoá có thể quan sát thấy trong 5% các trường hợp.

- Có thể xảy ra tắc ruột, nhồi máu, hoặc thủng đại tràng, giãn đại tràng.
- Có thể viêm tụy cấp.

4.4. Tổn thương thận gặp trong 25 - 50% trong giai đoạn cấp. Đái máu đại thể hoặc vi thể, protein niệu, trường hợp protein niệu kéo dài thường phối hợp với đái máu vi thể, đôi khi có bạch cầu niệu mà không có nhiễm trùng, xuất hiện sau 1 đến vài tuần hoặc muộn hơn một vài biểu hiện khác:

- Hội chứng thận hư không đơn thuần có các biểu hiện: protein niệu > 3g/24h ở người lớn và > 40mg/m² cơ thể/h ở trẻ em; phối hợp với albumin máu < 30g/l; dấu hiệu không đơn thuần biểu hiện bằng sự tăng huyết áp hoặc suy thận.
- Hội chứng viêm thận cấp cũng có thể gặp (được xác định bằng sự xuất hiện đái máu và protein niệu < 3g/24h ở người lớn, < 40mg/m²/h ở trẻ em đồng thời có thể có hoặc không suy thận và tăng huyết áp phối hợp).
- Một số trường hợp trẻ em có hội chứng viêm cầu thận tiến triển nhanh (protein niệu số lượng nhiều một cách không ổn định, đái máu và cơ bản là sự hư hỏng nhanh chóng chức năng thận). Những bệnh nhân có hội chứng này thì có tiên lượng rất xấu.
- Suy thận mạn là dấu hiệu nặng của bệnh.

4.5. Triệu chứng tại các cơ quan khác hiếm gặp hơn như:

- Viêm tinh hoàn: tinh hoàn đau và sưng, thường tự khỏi sau vài ngày.
- Tim: viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim; nhồi máu cơ tim trên động mạch vành bình thường có liên quan đến các viêm mạch nhỏ của cơ tim; rối loạn nhịp tim; suy tim sung huyết do VMMDU.
- Phổi: Xuất huyết trong các phế nang là biến chứng rất hiếm trong VMMDU, nhưng rất nặng. Dấu hiệu này không bao giờ là triệu chứng mở đầu của bệnh; tràn dịch màng phổi tơ huyết và xuất huyết.
- Thần kinh trung ương: Có thể chỉ là đau đầu hoặc rối loạn hành vi; trường hợp nặng hơn, có chảy máu màng não, co giật hoặc hôn mê.
- Mắt: Viêm mạch võng mạc với xuất huyết đáy mắt đã quan sát thấy ở một số bệnh nhân.

5. CHẨN ĐOÁN

5.1. Chẩn đoán xác định dựa vào lâm sàng là chủ yếu, dựa vào các triệu chứng đầy đủ và điển hình như: ban xuất huyết do mạch ở da, đau khớp, biểu hiện tiêu hoá, thận.

Năm 1990 Hội thấp khớp Hoa Kỳ (ARA) đã đưa 4 tiêu chuẩn chẩn đoán VMMDU (chẩn đoán VMMDU nếu bệnh nhân có từ 2 tiêu chuẩn trở lên).

- (1) Ban xuất huyết thành mạch.
- (2) Tuổi < 20 khi bắt đầu bệnh.
- (3) Đau bụng lan toả, tăng lên sau các bữa ăn, thường xuyên ỉa ra máu.
- (4) Hình ảnh viêm mạch leucocytoclastic trên sinh thiết da.

5.2. Chẩn đoán phân biệt

- *Ban xuất huyết*: Phân biệt với xuất huyết do nhiễm trùng: nhiễm trùng huyết do não mô cầu; xuất huyết giảm tiểu cầu: số lượng tiểu cầu giảm; Lupus ban đỏ hệ thống: nếu ban kết hợp với đau khớp; viêm nút quanh động mạch
- *Viêm khớp*: Phân biệt với bệnh Kawasaki, biểu hiện lâm sàng chủ yếu là ban ở niêm mạc phối hợp với hạch to nhiều nơi.
- *Biểu hiện bụng*: Cần phân biệt với các cấp cứu ngoại khoa và đôi khi một phẫu thuật mở bụng thăm dò là cần thiết để không tiến triển thành lồng ruột hoặc viêm phúc mạc.
- *Thận*: Có thể chẩn đoán nhầm với viêm thận do liên cầu khuẩn trong trường hợp tăng tỷ lệ Streptolysin O và tìm thấy liên cầu ở thanh quản.

6. TIẾN TRIỂN VÀ TIÊN LƯỢNG

6.1. Da: Tổn thương da thường kéo dài 2 - 3 tuần sau đó mờ dần đi và có thể tái phát vài đợt mới, các đợt nối tiếp nhau kéo dài khoảng 3 tháng hoặc có thể lâu hơn kể từ khi bắt đầu phát bệnh.

6.2. Khớp: Các triệu chứng về khớp xuất hiện thoáng qua và mất đi không để lại di chứng.

6.3. Tiêu hoá: Triệu chứng mở đầu và đôi khi là biến chứng nguy hiểm như lồng ruột, tắc ruột thủng ống tiêu hoá, giãn đại tràng, có trường hợp phải cấp cứu ngoại khoa.

6.4. Thận: Đa số là khỏi hoàn toàn, một số ít tiến triển thành suy thận mạn là giai đoạn cuối cùng của các loại tổn thương thận, do đó mức độ nặng của tổn thương thận là yếu tố quyết định tiên lượng của bệnh. Biểu hiện thận chung của VMMDU trên lâm sàng là:

- Hồng cầu niệu hoặc protein niệu hay gặp hơn là cả hai, trong đó 20% gặp đái máu đại thể.
- Một số trường hợp biểu hiện viêm thận cấp với triệu chứng: thiếu niệu, phù, tăng huyết áp, nitơ phi protein như ure và creatinin trong máu tăng cao.

Khoảng 10% các trường hợp có tổn thương thận với hội chứng thận hư là dấu hiệu tiến triển không thuận lợi. Bệnh nhân có tiên lượng nặng (nguy cơ tiến triển thành suy thận mạn: Hội chứng thận hư hoặc chủ yếu là có protein

niệu quá 1g/24h trên lâm sàng; Chức năng thận bị suy giảm một cách nhanh chóng ngay từ đầu; Tuổi > 50, tăng huyết áp; Trên vi thể tăng sinh tế bào cả trong và ngoài mạch với biến dạng hình liềm kèm theo).

7. MỘT SỐ VẤN ĐỀ VỀ ĐIỀU TRỊ

Không có liệu pháp điều trị đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng, các biện pháp điều trị bao gồm:

7.1. Nghỉ ngơi: Nghỉ ngơi 1- 2 tháng, ăn nhẹ (chia nhiều bữa, hạn chế chất xơ) nhất là các trường hợp có biểu hiện ở hệ tiêu hoá.

7.2. Dùng thuốc giảm đau và chống viêm không steroid: Thuốc giảm đau (paracetamol và dẫn chất) sử dụng trong các trường hợp đau khớp, đau cơ, sốt. Thuốc chống viêm không steroid được sử dụng để điều trị đau khớp nhiều khi không đáp ứng với giảm đau thông thường. Không dùng trong các trường hợp có biểu hiện tiêu hoá phối hợp.

7.3. Corticoid: Liều dùng: prednisolon 1 - 2mg/kg cân nặng/ngày trong 3- 4 tuần sau đó dùng cách ngày hoặc giảm dần liều. Có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Gần đây, một số tác giả khuyến cáo sử dụng corticoid liều cao ngắn ngày để điều trị bệnh này (pulse therapy), với các trường hợp tổn thương thận nặng như viêm cầu thận có hội chứng thận hư có thể dùng bolus corticoid (cả khối) liều 500-1.000mg methyl prednisolon/24h trong 3 ngày liên tiếp sau đó giảm xuống liều thông thường 2mg/kg/24h và giảm liều dần, phương pháp này có tác dụng tốt làm cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng cũng như trên vi thể, giảm tổng liều corticoid cũng như thời gian nằm viện.

7.4. Các thuốc ức chế miễn dịch: Dùng trong các trường hợp tổn thương thận nặng như viêm thận cầu thận có tăng sinh ngoài mạch ảnh hưởng tới > 75% số cầu thận. Các chế phẩm hay được dùng đó là azathioprin liều 3-4mg/kg/24h phối hợp với corticoid giảm dần liều trong 6 tháng đến 1 năm, hoặc có thể dùng cyclophosphamid.

7.5. Kháng sinh: Penicillin đôi khi tác dụng tốt trong trường hợp có nguyên nhân là nhiễm khuẩn liên cầu.

7.6. Ghép thận: Áp dụng cho các trường hợp suy thận giai đoạn cuối tuy nhiên có tái phát lại viêm thận do VMMDU ở một số trường hợp bệnh nhân đã được ghép thận.

7.7. Các biện pháp khác được sử dụng cho dù hiệu quả chưa rõ ràng: Lọc huyết tương, kháng histamin được dùng nhưng hiệu quả chưa được chứng minh, thuốc chống co thắt dùng bổ sung trong các trường hợp tổn thương hệ tiêu hoá.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vấn đề dịch tễ học trong bệnh VMMDU.
2. Trình bày nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của VMMDU.
3. Nêu 4 tiêu chuẩn chẩn đoán VMMDU của Hội Thấp khớp Hoa Kỳ năm 1990 .
4. Nêu một số bệnh cần chẩn đoán phân biệt với VMMDU.
5. Mô tả các biểu hiện lâm sàng của VMMDU.
6. Trình bày các biến chứng có thể gặp của VMMDU.
7. Nêu cách điều trị thông thường và các biện pháp có thể áp dụng trong điều trị VMMDU.
8. Trình bày tiến triển và tiên lượng của VMMDU.

LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

MỤC TIÊU

1. Hiểu được các yếu tố tham gia vào cơ chế bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống (SLE).
2. Nắm được các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm để chẩn đoán bệnh, chẩn đoán phân biệt.
3. Thuộc 11 tiêu chuẩn chẩn đoán SLE của ARA 1982.
4. Biết cách điều trị SLE.

I. ĐẠI CƯƠNG

“Lupus” đã được y học biết đến từ đầu thế kỷ XIX, nhưng mới chỉ được coi là bệnh ngoài da không nguy hiểm. Năm 1828, BieHe miêu tả “ban đỏ rải rác” đối xứng và phân biệt lupus “tổn thương sâu” với “tổn thương bề mặt”. Năm 1845, Hebra mô tả tổn thương ngoài da như hình cánh bướm ở mặt. Danh từ “*Lupus ban đỏ*” được Cazenave đưa ra năm 1851 với hai thể: thể nhẹ tổn thương ngoài da và thể nặng kèm theo các tổn thương nội tạng.

Đến năm 1872, Kaposi chia lupus ban đỏ hệ thống (SLE) thành hai thể lâm sàng: Lupus dạng đĩa và Lupus dạng lan toả. Ở dạng lan toả mà Kaposi miêu tả ngoài những biểu hiện ngoài da còn có các tổn thương khác như máu, thần kinh, nội tạng... kèm theo sốt mà ông gọi là *sốt nhiễm độc*.

Năm 1895 - 1904, Osler là người đầu tiên mô tả những biểu hiện toàn thân của bệnh lupus ban đỏ: viêm khớp, viêm phổi và các biểu hiện ở thận, ở hệ thần kinh... đồng thời ông cũng thông báo những tổn thương nội tâm mạc và ngoại tâm mạc trong nhóm bệnh đặc biệt có ban đỏ xuất hiện.

Nửa đầu thế kỷ XX ghi nhận những biểu hiện mô học của bệnh: các tổn thương cầu thận được thấy trên 23 ca bệnh và tới năm 1942 Klemperer và Bachs đã đưa hướng nghiên cứu theo bệnh tạo keo.

Năm 1948, Hargraves và cộng sự đã phát hiện ra tế bào LE. Năm 1950, Hassik tìm ra yếu tố miễn dịch có vai trò quan trọng trong sự hình thành tế bào LE, quan điểm về một bệnh tự miễn được hình thành.

Cuối cùng sự phát hiện kháng thể kháng nhân do Coons và Frison năm 1957 đã dẫn đến sự tìm ra một loạt các tự kháng thể khác, đánh dấu một mốc quan trọng khẳng định lupus ban đỏ là một bệnh tự miễn.

Sự xuất hiện và tác dụng tốt của corticoid đã kéo dài đời sống bệnh nhân và giúp cho tiên lượng của bệnh nhân thay đổi rất nhiều (Hench 1948 - 1949), Dubois đưa ra định nghĩa: bệnh lupus là một hội chứng nguyên nhân không rõ, đặc trưng bởi tổn thương nhiều cơ quan nội tạng, có những đợt tiến triển nặng xen kẽ đợt lui bệnh. Chẩn đoán bệnh dựa trên sự có mặt của các kháng thể kháng nhân và tế bào Hargraves trong huyết thanh của bệnh nhân. Năm 1968 Hội khớp học Hoa Kỳ (ARA) đưa ra 14 tiêu chuẩn chẩn đoán và ngày nay chỉ còn 11 tiêu chuẩn. Chỉ cần có 4/11 tiêu chuẩn là chẩn đoán dương tính.

Tỉ lệ mắc bệnh lupus hàng năm rất khó xác định. Theo một số tài liệu nghiên cứu, tỉ lệ đó giao động từ 1 đến 10 ca mới trong 100.000 dân (1955-1975) tại Mỹ và các nước Bắc Âu.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

2.1. Các bất thường về miễn dịch

2.1.1. Các tự kháng thể

- *Kháng thể kháng cấu trúc của nhân:*
 - Kháng thể kháng nhân (ANA) tỷ lệ dương tính cao tới 90% nhưng độ đặc hiệu thấp vì ANA có thể gặp trong các bệnh khác như xơ cứng bì, viêm đa khớp dạng thấp. Đặc biệt gặp dương tính từ 1- 3% ở người bình thường, nhất là ở người già.
 - Kháng thể kháng ADN gồm 03 typ:
 - + Typ I: Kháng thể kháng ADN tự nhiên chuỗi kép (ds ADN, db ADN, n ADN), tỷ lệ gặp là 60-70%, độ đặc hiệu cao.
 - + Typ II: Kháng thể kháng cả ADN chuỗi đơn và chuỗi kép.
 - + Typ III: Kháng thể kháng ADN chuỗi đơn (n-ADN), tỷ lệ gặp là 30%.
 - Kháng thể kháng Histone: gặp trong các trường hợp lupus do thuốc.
 - Kháng thể kháng nucleoprotein không hoà tan, được phát hiện bằng tế bào Hargraves.
- *Kháng thể kháng các kháng nguyên hoà tan:*
 - Kháng thể kháng Sm (là tên của bệnh nhân được phát hiện đầu tiên có kháng thể này), tỷ lệ gặp là 30 - 40%.
 - Kháng thể kháng RNP (kháng nguyên tương ứng là ribonucleo-protein) có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao. Hai kháng thể Sm và RNP thường đi kèm với nhau tuy kháng nguyên khác nhau.

- Kháng thể kháng SSA (kháng Ro) gặp 30% trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống, 60% trong hội chứng Sjögren - Gougerout. Rất đặc hiệu để chẩn đoán lupus bẩm sinh.
- *Kháng thể kháng các tế bào:*
 - Kháng thể kháng hồng cầu: nghiệm pháp Coombs dương tính với tỷ lệ 60% trong bệnh lupus và thường gây ra biểu hiện thiếu máu trên lâm sàng.
 - Kháng thể kháng bạch cầu: bạch cầu ngoại vi giảm. Các nghiên cứu cho thấy chủ yếu là lympho bào bị tổn thương, một phần nhỏ là bạch cầu đa nhân trung tính.
 - Kháng thể kháng tiểu cầu: là các kháng thể kháng lại các kháng nguyên trên bề mặt tiểu cầu, gây biểu hiện giảm tiểu cầu mức độ nhẹ và vừa; có thể gặp xuất huyết giảm tiểu cầu.
- *Kháng thể kháng phospholipid:* trên lâm sàng được biểu hiện bằng phản ứng giang mai dương tính giả.
- *Kháng thể kháng vi cơ quan:*
 - Kháng thể kháng ribosom: khi xuất hiện kháng thể này thường có biểu hiện tâm thần.
 - Kháng thể chống bộ máy Golgi: rất ít gặp.

2.1.2. Các phức hợp miễn dịch

- Phức hợp miễn dịch lưu hành: gặp trong hệ tuần hoàn.
- Phức hợp lắng đọng: trong các mô, các tổ chức dưới da, màng đáy cầu thận.

2.1.3. Bở thể

Các phức hợp miễn dịch (PHMD) khi lắng đọng sẽ hoạt hoá bổ thể theo con đường kinh điển. Sự hoạt hoá sẽ giải phóng ra các mảnh C3a - C5a. Đây là yếu tố hoá ứng động, sẽ lôi kéo các bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào đến thực bào với phức hợp miễn dịch. Trong quá trình thực bào sẽ giải phóng ra những chất gây viêm ở những nơi có PHMD lắng đọng.

Khi phản ứng viêm diễn ra kích thích quá trình oxy hoá tạo ra các gốc tự do, các ion có độc tính rất mạnh với mô liên kết.

Ngoài các tế bào, gốc tự do gây tổn thương còn có các enzym tiêu protein có nguồn gốc từ nhiều tế bào khác nhau tham gia vào quá trình huỷ hoại mô, các tổ chức liên kết...

2.2. Các yếu tố nguyên nhân

2.2.1. Yếu tố bẩm sinh (di truyền)

Có tính chất gia đình với tỷ lệ mắc bệnh tăng lên ở những người cùng huyết thống, đặc biệt ở thế hệ thứ nhất. Yếu tố di truyền càng rõ ở trẻ sơ sinh cùng trứng, chiếm tỷ lệ 63% trong khi ở trẻ sơ sinh khác trứng tỷ lệ mắc là 10%.

Ngày nay với kỹ thuật tiên tiến người ta thường thấy lupus kết hợp với HLA DR2 và HLA DR3.

2.2.2. Yếu tố mắc phải

- *Virus:*

Khi so sánh những người trẻ tuổi bị lupus với người lành thì thấy tần suất huyết thanh nhiễm Epstein - Barr tăng lên rõ rệt, tuy nhiên mọi cố gắng phân lập virus ở bệnh nhân lupus đều thất bại. Đã có giả thuyết coi virus như một yếu tố khởi phát gen trong cơ thể gây rối loạn hệ miễn dịch.

- *Thuốc:*

Các thuốc điều trị lao (INH, Rifampicin), hạ áp (Hydralazin, Procainamid), chống co giật (Phenintoin...), thuốc chống thụ thai... là những nguyên nhân gây lupus ban đỏ.

- *Hormon giới tính:*

Gặp ở nữ nhiều hơn nam (8-9/1), tần suất cao ở lứa tuổi sinh đẻ. Quá trình thai nghén ảnh hưởng rõ ràng tới bệnh, đặc biệt là 03 tháng cuối thời kỳ mang thai.

- *Tia cực tím*

3. LÂM SÀNG

3.1. Sốt: Thường sốt nhẹ 37^o5 C - 37^o6 C, nhưng cũng có trường hợp sốt cao tới 39 - 40^oC. Sốt kéo dài không rõ nguyên nhân, kèm theo các triệu chứng toàn thân như gày sút, mệt mỏi, kém ăn.

3.2. Biểu hiện ở da và niêm mạc

- Ban đỏ hình cánh bướm ở mặt. Ban thành mảng, vảy mịn, có khi phù nề, khu trú ở hai cánh mũi, gò má và dưới cằm (xem hình 10.1 ở phụ bản).
- Có thể gặp ban đỏ ở vùng trước ngực, lưng, ở đầu ngón tay xung quanh móng.
- Da nhạy cảm với ánh sáng.
- Loét miệng, họng (xem hình 10.2 ở phụ bản).
- Rụng tóc có thể lan toả hoặc khu trú thành mảng.

3.3. Các biểu hiện ở cơ xương khớp

- Đau cơ, đau khớp là dấu hiệu hay gặp và thường là dấu hiệu khởi phát bệnh.
- Viêm khớp đơn thuần: Có thể gặp ở một hay nhiều khớp, có thể di chuyển từ khớp này sang khớp khác. Không có cứng khớp buổi sáng, không có sưng nóng đỏ, không có biến dạng xương khớp. Trên X-quang không có hình ảnh mòn xương, gai xương hoặc hẹp dính khe khớp. Có thể gặp biến dạng ngón tay hình thoi, hoặc biến dạng cả trục khớp hình thành một bệnh thấp kiểu Jaccoud, nhưng rất ít gặp.
- Hoại tử xương vô khuẩn: Thường gặp ở cực trên xương đùi, lồi cầu xương đùi, thân xương chày hoặc đầu xương cánh tay mà không phải do corticoid.
- Viêm cơ, loạn dưỡng cơ: Có thể thấy xâm nhập bạch cầu qua sinh thiết cơ và có tăng men cơ qua xét nghiệm.
- Viêm khớp nhiễm trùng: Thường gặp ở khớp gối, do các chủng vi khuẩn sinh mủ gây nên.

3.4. Biểu hiện tại thận

Chủ yếu là tổn thương cầu thận, thường là nguyên nhân gây tử vong của bệnh. Tổn thương thận có đặc điểm sau:

- Là tổn thương sớm trong các tổn thương nội tạng.
- Không có sự phù hợp giữa tổn thương thận với bệnh cảnh lâm sàng.
- Không có sự phù hợp giữa giải phẫu bệnh với biểu hiện lâm sàng.

Các biểu hiện hay gặp: phù, đái ít, protein niệu, có thể có hồng cầu, bạch cầu, trụ niệu. Thường có viêm cầu thận cấp, hội chứng thận hư và suy thận.

Tổn thương cầu thận trên hình ảnh sinh thiết thận gồm:

- + Loại I: Thận bình thường về quang học, không có lắng đọng miễn dịch huỳnh quang.
- + Loại II: Viêm cầu thận giãn mạch.
- + Loại III: Viêm cầu thận đoạn và ổ tăng sinh.
- + Loại IV: Viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa.
- + Loại V: Viêm cầu thận ngoài màng.
- + Loại VI: Viêm thận xơ hoá.

Trên lâm sàng, tổn thương thận được biểu hiện bằng:

- Hội chứng viêm cầu thận cấp: đái máu đại thể hoặc vi thể, đái ít hoặc vô niệu kèm theo ure và creatinin tăng nhanh, có thể dẫn tới suy thận cấp.

- Hội chứng thận hư:
 - + Phù to.
 - + Protein/ niệu trên 3,5g/ 24h.
 - + Protein máu giảm dưới 60g/l trong đó albumin giảm dưới 30g/l.
 - + Tăng lipid (triglycerin, cholesterol).
- Suy thận mạn: vô niệu, huyết áp cao, thiếu máu, phù, creatinin máu tăng cao ở các mức độ khác nhau. Đây là nguyên nhân gây tử vong.
- Tổn thương bàng quang: rất hiếm gặp, biểu hiện chủ yếu là viêm bàng quang (thành bàng quang dày lên). Đây là loại tổn thương nặng với tiên lượng tử vong cao khi xuất hiện.

3.5. Biểu hiện tim mạch

3.5.1. Biểu hiện ở tim

- Viêm ngoại tâm mạc là biểu hiện hay gặp nhất trong các tổn thương tim, chiếm 20 - 40%. Tràn dịch màng ngoài tim thường không nhiều tới mức gây ép tim.
- Viêm nội tâm mạc kiểu Libman-Sacks: Sùi các van tim và vách thất. Lâm sàng nhiều khi khó phát hiện, phát hiện nhờ siêu âm tim, gặp ở 15 - 20% các trường hợp Osler.
- Viêm cơ tim: Trên lâm sàng gặp 10 - 15%, có biểu hiện rối loạn nhịp, block dẫn truyền, ít gặp loạn nhịp hoàn toàn.

3.5.2. Biểu hiện ở hệ mạch

- Hội chứng Raynaud gặp ở 20 - 30%.
- Tổn thương mạch vành: Biểu hiện bằng cơn đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim.
- Huyết khối tĩnh mạch: Gặp trong 8 - 20% trường hợp, thường dễ gây tắc mạch, hay gặp ở vùng tĩnh mạch các chi, nhưng cũng có thể ở tĩnh mạch các tạng hay tĩnh mạch chủ...thường liên quan đến các chất chống đông lưu hành.

3.6. Biểu hiện ở hệ hô hấp

- Viêm màng phổi: có thể bị một hoặc hai bên, gặp trong thời kỳ tiến triển của bệnh với tỷ lệ 25-50%. Có tràn dịch màng phổi nước thanh tố, số lượng dịch thường không nhiều.
- Tổn thương nhu mô: khó phát hiện và có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau.
- Viêm phổi Lupus: triệu chứng rất ồn ào, cấp tính nhưng tỉ lệ gặp không cao.

- Chảy máu phế nang: là tổn thương rất nặng gây suy hô hấp cấp và dẫn tới tử vong nhanh chóng, X quang phổi có hình ảnh “phôi trắng”.

3.7. Biểu hiện ở hệ thần kinh – tâm thần

- Đau đầu, co giật kiểu động kinh toàn thể hoặc cục bộ là những triệu chứng hay gặp. Đáp ứng tốt với thuốc chống co giật và corticoid.
- Rối loạn tâm thần là một trong những biểu hiện nặng của bệnh, tiên lượng xấu. Cần phân biệt với rối loạn tâm thần do corticoid.

Ngoài ra có thể gặp viêm não, viêm màng não, hội chứng viêm tuỷ cắt ngang.

3.8. Biểu hiện ở máu và tổ chức tạo máu

- Thiếu máu gặp ở ít nhất 50% bệnh nhân, có thể là biểu hiện khởi phát của bệnh.
- Giảm tiểu cầu cũng là biểu hiện hay gặp.
- Rối loạn đông máu với nguy cơ tăng đông gây huyết khối tĩnh mạch.
- Lách và hạch to ở nhiều điểm.

3.9. Biểu hiện ở hệ tiêu hoá

- Thường gặp là chán ăn, buồn nôn, nôn trong đợt tiến triển của bệnh. Chảy máu tiêu hoá gặp 1,5 - 6,3%, trong đó có nguyên nhân do thuốc (corticoid), cũng có loét ruột non, đại tràng do thiếu máu cục bộ.
- Gan to gặp ở 8-12% bệnh nhân, thường không đau khi khám trừ một vài trường hợp trong giai đoạn tiến triển của bệnh.

Ngoài ra trên lâm sàng có thể gặp viêm tuỷ, hội chứng đau bụng giả ngoại khoa dễ gây chẩn đoán nhầm.

3.10. Biểu hiện ở mắt

- Viêm võng mạc, viêm kết mạc sung huyết.
- Tắc động mạch võng mạc, viêm thần kinh thị giác, hội chứng xơ teo tuyến lệ, teo tổ chức liên kết mắt.

4. CÁC BIỂU HIỆN CẬN LÂM SÀNG

4.1. Các xét nghiệm không đặc hiệu

- Công thức máu: Giảm nhẹ 3 dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Máu lắng tăng cao.
- Điện di protein: Tỷ lệ A/G đảo ngược, α -globulin tăng cao.
- Tổng phân tích nước tiểu thấy có protein - tế bào - trụ niệu.

4.2. Các xét nghiệm đặc hiệu

- Kháng thể kháng nhân ANA, ds ADN.
- Tế bào Hargraves.
- Kháng thể kháng phospholipid: kháng thể kháng Cardiolipin gây phản ứng giả với giang mai.
- Sinh thiết da bằng miễn dịch huỳnh quang thấy có lắng đọng các globulin miễn dịch và các bổ thể nối liền da - thượng bì.
- Sinh thiết thận.

5. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN CỦA HỘI KHỚP HỌC HOA KỲ (ARA) 1982

- (1) Ban hình cánh bướm ở mặt
 - (2) Ban dạng đĩa
 - (3) Nhạy cảm ánh sáng
 - (4) Loét miệng
 - (5) Viêm đa khớp
 - (6) Viêm màng tim hoặc màng phổi
 - (7) Tổn thương thận: Protein/niệu > 0,5 g/24 h ; hồng cầu niệu; trụ niệu
 - (8) Tổn thương thần kinh - tâm thần
 - (9) Rối loạn về máu
 - Thiếu máu huyết tán.
 - Bạch cầu dưới 4000/ mm³.
 - Tiểu cầu dưới 100.000/ mm³.
 - (10) Rối loạn miễn dịch
 - ANA; ds ADN.
 - Tế bào Hargraves.
 - Kháng thể kháng Sm.
 - Phản ứng giang mai dương tính giả kéo dài trên 6 tháng và trong 6 tháng đó phải không có biểu hiện của bệnh giang mai
 - (11) Kháng thể kháng nhân ở hiệu giá bất thường
- Chỉ cần có 4 trong 11 tiêu chuẩn là chẩn đoán dương tính.

6. CÁC THỂ BỆNH

- Thể mạn tính: lành tính vì tổn thương chỉ khu trú ngoài da, không có tổn thương nội tạng.

- Thể cấp tính: nặng vì có tổn thương nội tạng

Tuy nhiên thể mạn tính có thể chuyển thành cấp tính nếu có những yếu tố thuận lợi như stress, dị ứng thuốc...

7. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Sốt kéo dài trong một số bệnh khác như ung thư, nhiễm trùng, sốt rét, sốt virus ...
- Lupus kinh - lupus hình đĩa: lành tính vì tổn thương chỉ khu trú ngoài da
- Viêm khớp dạng thấp: trong giai đoạn đầu nếu chỉ có đau khớp và sốt rất dễ nhầm. Tuy nhiên trong viêm khớp dạng thấp tổn thương khớp rất đặc trưng, kèm theo có biến dạng xương khớp.
- Xơ cứng bì hệ thống tiến triển: để chẩn đoán dương tính có cứng da toàn thân và hội chứng Raynaud.

8. ĐIỀU TRỊ

8.1. Các thuốc chống viêm không phải steroid

Được dùng trong giai đoạn đầu của bệnh vì tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Thường sử dụng thuốc thuộc các nhóm salicylic, indomethacin, pyrazol, ibuprofen.

8.2. Thuốc chống sốt rét

Được sử dụng để điều trị lupus từ cuối thế kỷ XX. Rất có hiệu quả trong điều trị tổn thương da ở các trường hợp lupus kinh cũng như các triệu chứng toàn thân khác (sốt, mệt mỏi, gày sút...). Liều điều trị thường bắt đầu từ 200mg 2 lần trong một ngày, sau một tháng không có đáp ứng có thể tăng liều 600mg trong một ngày. Liều duy trì là 200mg. Tuy nhiên thuốc chống sốt rét có tác dụng phụ lên mắt nên khuyên bệnh nhân khám mắt 2 lần trong một năm.

8.3. Corticoid

Được đưa vào điều trị lupus từ 1950. Có tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch rõ rệt.

Trong giai đoạn đầu của bệnh, dùng liều thấp từ 5-15mg/24h, sau đó hạ liều cứ 15 ngày hạ 1mg. Trong các trường hợp nặng, dùng liều từ 1-2mg/kg/24h. Có thể dùng đường uống hoặc tiêm truyền. Dùng liều tấn công lúc dài 2-3 tuần, sau đó cứ 7 ngày giảm liều một lần, mỗi lần 5-10mg. Theo dõi kết quả điều trị dựa trên lâm sàng, xét nghiệm và các tác dụng phụ của thuốc.

8.4. Thuốc ức chế miễn dịch

Trong các trường hợp có tổn thương cầu thận nhưng dùng corticoid liều cao vẫn không có tác dụng có thể dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

Cyclophosphamid dùng đường uống, liều lượng từ 1-4mg/kg/24h. Người ta thấy có tiến triển tốt sau khi điều trị 10 tuần bằng cyclophosphamid. Tuy nhiên trong quá trình điều trị phải theo dõi chức năng thận và khi dùng thuốc có thể có đợt bùng phát bệnh nặng hơn.

8.5. Điều trị triệu chứng

- Kháng sinh nếu có nhiễm trùng.
- An thần nếu có tổn thương hệ thần kinh.
- Chống đông nếu có viêm tắc tĩnh mạch.
- Hạ áp trong trường hợp tổn thương thận nặng.
- Các thuốc bôi tại chỗ như kem Betnovat, kem Betamethason.

9. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng bệnh không rõ ràng, bệnh kéo dài nhiều năm, phải dùng thuốc liên tục và theo sự chỉ dẫn của bác sỹ.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy kể tên các tự kháng thể tham gia vào cơ chế bệnh lupus.
2. Trình bày vai trò của các tự kháng thể trong cơ chế bệnh SLE.
3. Trình bày vai trò của phức hợp miễn dịch và bổ thể trong cơ chế bệnh SLE.
4. Hãy nêu các yếu tố nguyên nhân làm phát sinh bệnh SLE.
5. Trình bày các xét nghiệm đặc hiệu và không đặc hiệu chẩn đoán SLE.
6. Trình bày các biểu hiện lâm sàng của bệnh SLE.
7. Hãy kể 11 tiêu chuẩn chẩn đoán theo ARA 1982.
8. Chẩn đoán phân biệt lupus ban đỏ với một số bệnh khác.
9. Điều trị lupus ban đỏ hệ thống.
10. Hãy nêu đặc điểm tiến triển bệnh SLE.

XƠ CỨNG BÌ

MỤC TIÊU

1. *Nắm được định nghĩa, phân loại và cơ chế bệnh sinh của bệnh xơ cứng bì (XCB).*
2. *Trình bày được biểu hiện lâm sàng và các xét nghiệm trên bệnh nhân XCB.*
3. *Hiểu được nguyên tắc cơ bản trong điều trị bệnh XCB.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Xơ cứng bì (XCB) là bệnh có tổn thương toàn bộ tổ chức liên kết, với tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau đặc trưng bằng các tổn thương ở động mạch, mao mạch nhỏ gây xơ cứng và làm tắc nghẽn các mạch máu ở da, ống tiêu hoá, tim, phổi, thận và các cơ quan khác nhau.

Tổn thương da thường khu trú, tại đó xuất hiện sự tăng sinh nhiều chất tạo keo ở tổ chức liên kết dưới da. Tổn thương nội tạng là điều kiện tiên lượng.

1.2. Phân loại

1.2.1. *Thể tổn thương da lan tỏa*

- Hội chứng Raynaud ít nhất có 1 năm trước khi có tổn thương da.
- Tổn thương da ở gốc chi và thân mình
- Hay gặp và có khi có rất sớm các dấu hiệu sau:
 - + Tổn thương tổ chức kẽ của phổi.
 - + Suy thận.
 - + Tổn thương dạ dày - ruột một cách lan tỏa.
 - + Tổn thương cơ tim.
- Giãn và phá huỷ các mao mạch.

1.2.2. Thể tổn thương khu trú

- Có hội chứng Raynaud từ nhiều năm trước.
- Tổn thương da khu trú ở đầu ngón (từ ngón tay lên đến cổ tay hoặc từ ngón chân đến đầu gối), đôi khi cứng da khu trú ở vùng dưới xương đòn).
- Có nguy cơ tăng áp lực động mạch phổi muộn.
- Có hoặc không có các biểu hiện sau:
 - + Tổn thương tổ chức kẽ của phổi.
 - + Đau dây thần kinh tam thoa.
- Xơ hoá và dẫn các mao mạch ở tổ chức dưới da.
- Hội chứng CREST: bao gồm 4 dấu hiệu là:
 - + Hội chứng Raynaud.
 - + Vôi hoá.
 - + Xơ cứng ngón chi.
 - + Giãn mạch và xơ cứng thực quản.

1.3. Dịch tế học

Là bệnh hiếm gặp, tần suất gặp thay đổi giữa các nghiên cứu. Nhưng người ta nhận thấy rằng tại Mỹ có từ 2,3 đến 16 trường hợp phát hiện mới trong 1 triệu dân mỗi năm.

Bệnh bắt đầu thường từ 40 - 50 tuổi, ở nữ xuất hiện sớm hơn khoảng 30-39 tuổi. Trước tuổi 20, người ta gặp với tỷ lệ 10% các trường hợp nghiên cứu. Tỷ lệ tử vong hàng năm trung bình ở Mỹ khoảng 2,1 đến 2,8 trường hợp trên 1 triệu dân. Tỷ lệ này thay đổi tùy theo tuổi.

Phần lớn bệnh nhân tử vong có thời gian tiến triển trung bình 5 năm. Đây là thời gian cho một quá trình tổn thương nội tạng tiến triển.

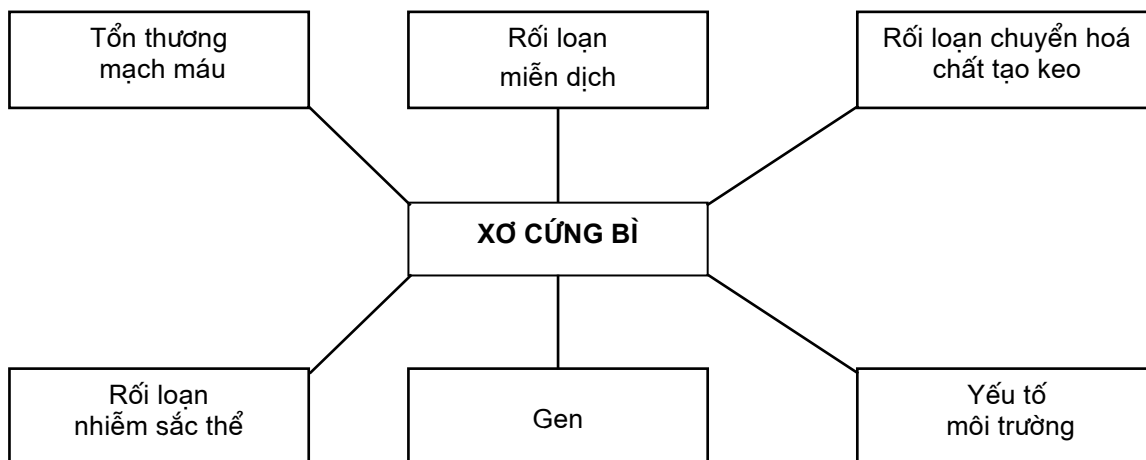
1.4. Cơ chế bệnh sinh

Xơ cứng bì là bệnh có cơ chế phức tạp. Tuy nhiên từ nhiều cơ chế đã biết qua nghiên cứu về sự tham gia của nhiều loại tế bào, về nhiều phân tử (kháng thể, hoạt chất trung gian)... Người ta đã mô hình hoá cơ chế bệnh sinh của xơ cứng bì (sơ đồ 11.1).

1.4.1. Bệnh lý về chất tạo keo

Tăng lượng chất tạo keo ngoài tế bào như proteoglycan, fibronectin, laminin... tạo nên các tổn thương về giải phẫu bệnh học cơ bản của XCB, đó là xơ cứng da và dày da.

Nghiên cứu qua kính hiển vi điện tử người ta nhận thấy xuất hiện sự tích tụ của các sợi fibrin xen với các sợi tạo keo. Điều này làm biến đổi cấu trúc của da do tăng lắng đọng và bám dính.



Sơ đồ 11.1. Mô hình hoá cơ chế bệnh sinh của xơ cứng bì

1.4.2. Bệnh lý tổn thương mạch máu

Trong XCB, tổn thương các mạch máu có kích cỡ nhỏ (50 - 500 micron). Hội chứng Raynaud rất hay gặp (90 - 95% số bệnh nhân), đây được coi là sự tổn thương vi mạch chủ yếu trong xơ cứng bì.

Có sự tăng sinh các tế bào nội mô, làm dày tổ chức trung mô, xơ hoá thứ phát và lắng đọng chất tạo keo gây ra tắc vi mạch do hẹp lòng mạch nhỏ.

Thoái hoá nhân và hoại tử nhân các tế bào nội mạch. Mất đi tình trạng liên kết chặt chẽ của thành mạch. Tăng quá trình thấm thấu thành mạch gây ra phù, thâm nhiễm tế bào viêm.

1.4.3. Bệnh lý hệ miễn dịch

Các tế bào của hệ miễn dịch như lympho, đại thực bào và các cytokin khác nhau đều tham gia trong cơ chế tổn thương của mạch máu và tổ chức liên kết.

Phối hợp với các tổn thương về gen riêng biệt tác động một cách gián tiếp bằng cách kích thích các nguyên bào sợi và các tế bào nội mô.

Trung tâm tổn thương da là sự thâm nhiễm các tế bào T- CD4 và T - CD8, nhiều nhất ở vùng xung quanh mạch máu và thần kinh.

Kích thích các tế bào lympho B sản xuất một lượng lớn kháng thể, chủ yếu là các tự kháng thể.

2. CHẨN ĐOÁN XƠ CỨNG BÌ LAN TOẢ

2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa vào các tiêu chuẩn lâm sàng của Hội Khớp Hoa Kỳ (ARA) đối với XCB hệ thống.

Tiêu chuẩn chính:

Xơ cứng da vùng chi: da căng cứng, dày, ấn không lõm.

Tiêu chuẩn phụ:

- Cứng ngón chi: cứng các ngón tay hoặc chân, hạn chế gấp, duỗi các ngón tay.
- Chạm lên sẹo vùng da ngón chi.
- Xơ phổi vùng đáy.

(*Lưu ý:* Để chẩn đoán bệnh XCB cần có 1 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ).

2.2. Triệu chứng lâm sàng thường gặp

2.2.1. Hiện tượng Raynaud (xem hình 11.1 ở phụ bản)

- Gặp ở 95% các trường hợp bệnh nhân XCB và 4% đến 5% trong dân cư. Là dấu hiệu có trước từ vài tháng hoặc vài năm trước khi có xơ cứng bì. Tiến triển một cách âm thầm.
- Đây là rối loạn quá trình vận mạch ở đầu chi do tác động của lạnh và tiến triển trong 3 giai đoạn.
 - + Giai đoạn đầu trong vài phút, xảy ra nhanh ở một hoặc nhiều ngón của hai bàn tay làm đầu ngón trắng, lạnh và giảm cảm giác. Đây là giai đoạn cần cho chẩn đoán.
 - + Giai đoạn 2: Vùng chi tím lại và đau do ứ trệ máu ở hệ tiểu tĩnh mạch.
 - + Giai đoạn 3: Bàn tay trở lại hồng do giãn nở các mao quản. Bàn tay trở nên nóng hơn.

Hiện tượng Raynaud ngày càng xuất hiện nhiều, mau hơn và rõ nét hơn cùng với quá trình tiến triển của bệnh. Giai đoạn nặng bàn tay luôn lạnh, tím và giảm cảm giác.

2.2.2. Tổn thương da và niêm mạc (da, niêm mạc, móng) trải qua 3 giai đoạn: phù, cứng, teo da, mất các nếp trên da.

- Da vùng trán, quanh mắt phẳng, mất nếp nhăn, môi mỏng căng, khuôn mặt vô cảm.
- Da cứng ở vùng ngón, dày lên tạo thành mảng da khô, dính sát vào lớp sâu làm hạn chế gấp duỗi, giảm tiết mồ hôi, rụng lông, móng khô cứng, gãy và có khía. Nhiều khi có teo da rõ ở ngón.
- Loét và hoại tử đầu ngón do loạn dưỡng và tắc mạch, đôi khi phải tháo đốt ngón đối với trường hợp nặng và đau. Loét có thể gặp ở các vùng da khác do loạn dưỡng (hình 11.2 ở phụ bản).

- Loét miệng, áp xe răng lợi cũng là dấu hiệu hay gặp. Hạn chế mở miệng do cứng, có hình khía da quanh miệng.
- Xuất hiện vùng mất sắc tố trên da (30%), đôi khi xuất hiện vùng calci hoá dưới da ở đầu ngón hoặc vùng da cẳng tay, cổ, đầu gối. Sự lắng đọng calci này không làm thay đổi màu da, tuy nhiên có mật độ chắc, không đều và có thể có loét.

2.2.3. *Tổn thương hệ tiêu hoá* (bảng 11.1)

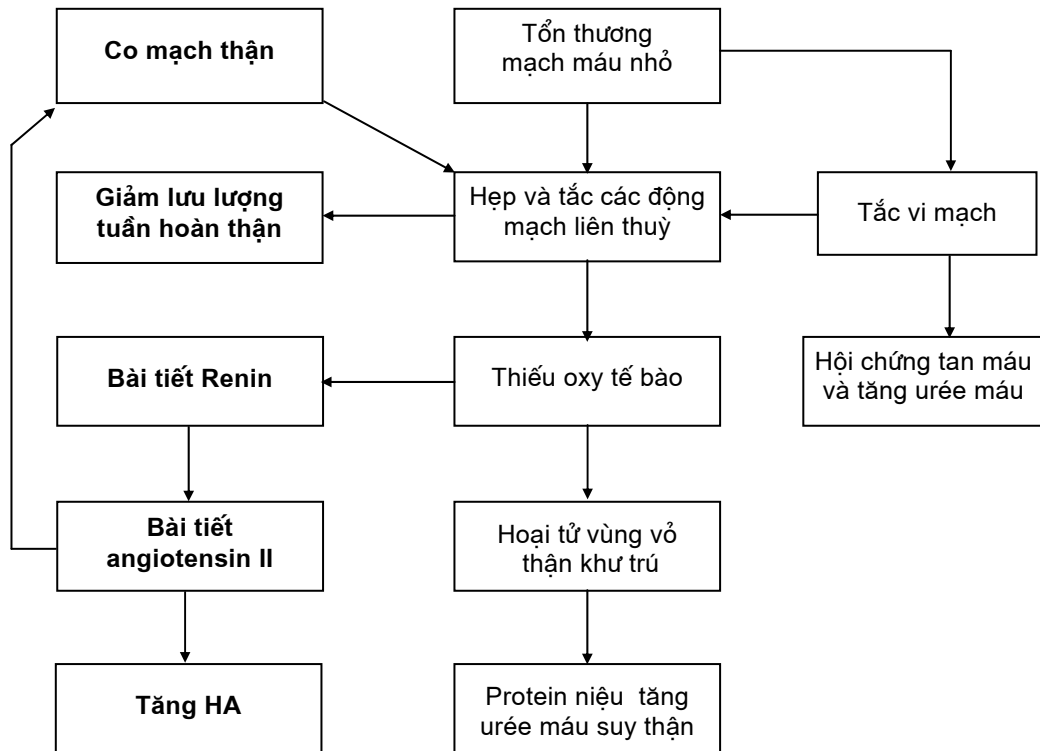
Bảng 11.1. Bệnh lý hệ tiêu hóa trong xơ cứng bì

Miệng	Thực quản	Dạ dày	Ruột
Loét miệng	Trào ngược thực quản	Giảm nhu động	Nhiễm khuẩn
Viêm gai lưỡi	Giảm nhu động	Giãn dạ dày	Loét hành tá tràng
Giãn mao mạch	Hẹp thực quản	ứ thức ăn	Giảm nhu động
Rối loạn về nuốt	Loét thực quản	Loét dạ dày	Loét ruột non
Teo gai lưỡi		Chảy máu dạ dày	Thủng ruột
Áp xe răng			Hoại tử ruột

2.2.4. *Tổn thương thận*

Là nguyên nhân tử vong của XCB . Các tổn thương thường là:

- Suy thận cấp (gặp với tần suất từ 15 - 20%).
- Protein niệu đơn thuần kèm tăng HA, thiếu máu.
- Tổ chức học của thận tổn thương có các biểu hiện sau:
 - + Quá sản lớp nội mạc các động mạch liên thuỳ.
 - + Hoại tử dạng fibrin tại các tiểu động mạch.
 - + Tăng sinh các tế bào màng đáy cầu thận.
 - + Có thể phát hiện sự lắng đọng của C3a và IgM bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang trên thành mạch máu tổn thương gây ra thiếu máu cục bộ tại các vùng vỏ thận, gây xơ hoá đơn vị cầu thận. Tổn thương thường lặng lẽ, âm thầm, nhưng tiên lượng rất nặng. Suy thận là nguyên nhân chính gây tử vong.
- Nguyên nhân của tổn thương thận chủ yếu là do giảm thể tích máu đến thận, một mặt do xơ cứng động mạch thận đặc biệt các mạch máu nhỏ, mặt khác có sự bài tiết renin tại tổ chức cận cầu thận gây co mạch và giảm lưu lượng tại thận (xem sơ đồ 11.2).



Sơ đồ 11.2. Sinh lý bệnh của tổn thương thận trong XCB

2.2.5. Tổn thương phổi

Xơ phổi do xơ hoá tổ chức kẽ là biến chứng hàng đầu trong xơ cứng bì. Biểu hiện khó thở khi gắng sức, ho khan không khạc đờm, giảm rì rào phế nang ở đáy phổi.

X quang phổi cho thấy hình ảnh “lưới” ở giai đoạn đầu, sau đó xuất hiện các nốt mờ xen lẫn, tập trung ở vùng rốn phổi trải dài xuống đáy phổi. Đôi khi xuất hiện hình ảnh bọt khí do dẫn phế nang.

Chụp cắt lớp phổi cho thấy rõ tổn thương ở giai đoạn sớm khi hình ảnh X quang còn trong giới hạn bình thường.

Thăm dò quá trình thông khí phổi cho phép phát hiện sớm dấu hiệu xơ tổ chức kẽ của phổi, trước khi có dấu hiệu trên X quang phổi, quá trình xơ phổi sẽ gây ra thông khí hạn chế (giảm các thể tích khí của phổi).

Tăng áp lực động mạch phổi: đo áp lực động mạch phổi là cần thiết trong các trường hợp XCB. Đây là biến chứng muộn và là nguyên nhân tử vong.

2.2.6. Tổn thương tim

Dấu hiệu lâm sàng không đặc hiệu cho riêng XCB đó là khó thở gắng sức, hồi hộp, tức ngực, tím môi và đầu chi.

Tổn thương tim hay gặp gồm:

- Viêm màng ngoài tim có thể cấp hoặc tiến triển mạn tính. Đối với thể mạn tính thường không có triệu chứng, chỉ phát hiện trên siêu âm tim... Có thể kèm theo tràn dịch màng ngoài tim với số lượng vừa hoặc nhiều.
- Bệnh cơ tim trong XCB rất hay gặp do rối loạn tuần hoàn vi mạch của động mạch vành nuôi dưỡng cơ tim. Do quá trình xơ cứng mao mạch, co thắt, hẹp mao mạch gây giảm quá trình tưới máu của cơ tim. Tình trạng này được cải thiện khi điều trị bằng các thuốc chẹn calci như nifedipin.
- Rối loạn dẫn truyền tự động gây ra các rối loạn về nhịp, bloc nhánh, bloc nhĩ thất.

2.2.7. Tổn thương xương và khớp: Gặp từ 45% - 90% các bệnh nhân bị XCB hệ thống tiến triển. Các biểu hiện ở xương khớp đôi khi là dấu hiệu đầu tiên của bệnh:

- Đau, viêm nhiều khớp đối xứng, cứng khớp vào buổi sáng làm người ta thường nghĩ đến viêm khớp dạng thấp.
- Thường đau, viêm ở các khớp đốt, bàn ngón, cổ tay, khớp gối, có thể kèm theo sưng, nóng, đỏ.
- Viêm bao hoạt dịch tại khớp đau, tràn dịch khớp, thâm nhiễm nhiều tế bào đơn nhân và lympho.
- Hạn chế vận động, có cảm giác cơ cứng khi vận động. Điều này đôi khi còn do cứng da làm nặng thêm.
- Trên phim X quang khớp người ta có thể quan sát thấy dày lên của phần mềm quanh khớp, hẹp khớp, loãng xương, huỷ đầu xương trong khớp.

2.2.8. Tổn thương cơ

- Bắt đầu bằng đau cơ tăng dần lên.
- Tăng vừa phải các men cơ trong huyết thanh, đây là dấu hiệu rất có ý nghĩa.
- Sinh thiết cơ tìm thấy xơ hoá tổ chức kẽ, giảm đường kính các sợi cơ, giảm số lượng mao mạch trong tổ chức cơ. Tuy nhiên sinh thiết cơ không phải là thủ thuật được khuyến dùng vì sau sinh thiết có hiện tượng chậm quá trình lên sẹo ở bệnh nhân XCB

2.2.9. Tổn thương hệ nội tiết

- Có thể gặp suy tuyến giáp hoặc cường giáp.
- Tìm thấy kháng thể kháng giáp ở những bệnh nhân suy giáp.
- Suy tuyến cận giáp do xơ hoá tuyến gây ra.
- Teo tuyến thượng thận được mô tả trong XCB có thể do quá trình điều trị bằng corticoid kéo dài hoặc do chính XCB gây ra.

2.2.10. Tổn thương thần kinh

- Có thể gây tổn thương dây tam thoa với các triệu chứng: dị cảm, đau đối xứng do tổn thương hai nhánh dưới của dây thần kinh này. Thường không có rối loạn vận động.
- Có thể có tổn thương hệ thần kinh trung ương, rối loạn tâm thần kèm theo. Người ta cũng mô tả đến các dấu hiệu tổn thương thần kinh ngoại biên. Các tổn thương thần kinh càng nặng lên khi có sự giảm vitamin B12 do quá trình kém hấp thu, calci hoá trong tuỷ hoặc chèn ép tuỷ.
- Tổn thương hệ thần kinh tự động rất hay gặp trong các tổn thương ở dạ dày và ruột gây ra rối loạn về nhu động của dạ dày và ruột.

2.3. Xét nghiệm

2.3.1 Các kháng thể kháng nhân trong XCB

Người ta phát hiện được một số kháng thể kháng nhân như: Anti - Histone trong XCB, tuy nhiên việc xác định hiệu giá trong chẩn đoán bệnh còn cần được nghiên cứu nhiều.

2.3.2. Các xét nghiệm khác

- Hội chứng viêm trên xét nghiệm: tăng tốc độ máu lắng, tăng gamma globulin, tăng ferritin, tăng CRP.
- Thiếu máu, thông thường là thiếu máu hồng cầu nhỏ, nhược sắc, đôi khi có thiếu máu tan máu tự miễn.
- Sinh thiết da cho thấy hình ảnh tăng sinh các nguyên bào sợi, chất tạo keo, dày thành mao mạch dưới da, tổn thương lớp tế bào nội mô, hình ảnh tắc vi mạch, thâm nhiễm các tế bào viêm xung quanh mạch máu.

2.4. Tiến triển và tiên lượng

Tiến triển của XCB hệ thống rất khác nhau và khó nhìn thấy trước được. Tiên lượng chung phụ thuộc vào mức độ tổn thương nội tạng. Yếu tố tiêu lượng xấu là mức độ tổn thương thận và tim, nó còn phụ thuộc vào sự lan toả nhanh chóng của tổn thương da.

Yếu tố tiêu lượng bệnh được đề cập nhiều đó là tổn thương phổi với FEV1 < 70% so với giá trị lý thuyết và các dấu hiệu xuất hiện sớm của viêm màng ngoài tim hoặc rối loạn sắc tố da ngay ở lần đầu khám bệnh.

2.5. Chẩn đoán phân biệt

Có nhiều tổn thương cứng da rất gần với tổn thương da trong XCB.

2.5.1. Cứng da phù niêm: bệnh hiếm gặp, với một số đặc điểm sau:

- Lắng đọng nhiều các phân tử mucopolysacarid ở lớp thượng bì, trung bì.
- Gia tăng nhiều nguyên bào sợi tại tổ chức dưới da.
- Có nhiều sẩn có đường kính 2 - 3mm ở da cổ tay, mặt mu tay, cánh tay và mặt. Thường phối hợp với cứng da toàn thể.
- Chẩn đoán dựa vào sinh thiết da.

2.5.2. Teo cứng da bẩm sinh

Hội chứng Werner: bệnh có tính gia đình. Xuất hiện teo da thể giống XCB, teo cơ, đục thủy tinh thể hai bên, phối hợp các bệnh lý về động mạch. Trên da có nhiều vết loét, loạn dưỡng ở chân hay phối hợp với loãng xương và đái tháo đường.

2.5.3. Các bệnh phối hợp

- Hội chứng Gougerot - Sjögren: thường gặp với tỷ lệ thấp 1,4 - 7,8%, người bệnh thường có phì đại tuyến mang tai, giảm tiết dịch nước bọt. Tại tuyến có thâm nhiễm các tế bào lympho.
- Viêm da cơ: Tổn thương cơ kèm với XCB là rất hay gặp. Thông thường có tăng men cơ (CK, CKMP, GOT, GPT...). Trên lâm sàng có hiện tượng yếu cơ, rối loạn điện cơ, có biểu hiện viêm cơ khi sinh thiết cơ. Đôi khi còn có biểu hiện lâm sàng của viêm da cơ.
- Lupus ban đỏ: Trong bệnh lý này cũng hay gặp các triệu chứng chung của XCB như đau cơ đau khớp. Tuy nhiên kháng thể kháng ADN gặp trong lupus ban đỏ hệ thống với tần suất cao hơn.
- Hội chứng Shapr: là hội chứng bao gồm các dấu hiệu của hội chứng Raynaud, ngón tay cứng, đau khớp không biến dạng và viêm cơ, trong huyết thanh xuất hiện kháng thể kháng nhân hoà tan typ anti - RNP với hiệu giá cao, kháng thể này ít có trong XCB.

3. ĐIỀU TRỊ XƠ CỨNG BÌ TOÀN THỂ

3.1. Điều trị toàn thân

3.1.1. Không dùng thuốc

- Cai thuốc lá nhằm chặn quá trình tác động đến phổi và mạch máu.
- Tập luyện thể lực hàng ngày, đặc biệt tập thở thường xuyên nhằm cải thiện thông khí của phổi.
- Xoa bóp, phục hồi chức năng bằng các phương pháp tắm nóng, bọc paraffin nhằm phục hồi vận động, tránh co cứng cơ, chống teo cơ, tăng cường tuần hoàn mao mạch nơi tổn thương.

3.1.2. Corticoid theo đường toàn thân: nhằm mục đích

- Làm thay đổi cấu trúc sợi tạo keo.
- Giảm phản ứng viêm tại da, khớp, cơ và phổi.
- Điều trị trong những thể XCB có kèm viêm đa cơ, viêm da cơ, lupus ban đỏ và trong những thể nặng của XCB khu trú.
- Corticoid không phải là phương tiện chủ yếu nhằm điều trị các tổn thương nội tạng nặng và góp vào việc quyết định tiên lượng của XCB.
- Liều dùng hàng ngày 0,5 - 1mg/kg/24, giảm liều sau đó.

3.1.3. Corticoid tại chỗ

Mỡ Dermovat hoặc Betamethason bôi trên da 1 lần/24h trong thể tổn thương da không nặng và không quá sâu.

3.1.4. D - penicillamin là thuốc điều trị viêm khớp dạng thấp, cũng có thể sử dụng điều trị XCB. Nó ức chế quá trình tổng hợp chất tạo keo của tổ chức liên kết. Liều dùng hàng ngày từ 300-600mg. Thời gian có thể đến 6 tháng. Người ta có thể phối hợp với corticoid trong điều trị XCB. Tác dụng không mong muốn hay gặp khi dùng D- penicillamin là rối loạn tiêu hoá, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, loạn sản tuỷ, suy thận, nhược cơ và dị ứng với các thành phần của thuốc.

3.1.5. Methotrexat

Được sử dụng với mục đích ức chế sản xuất các chất tạo keo từ các nguyên bào sợi. Người ta nhận thấy sự cải thiện có ý nghĩa về mức độ tổn thương da, diện tích tổn thương da, sự cải thiện nhu động của thực quản và hội chứng Raynaud. Ngoài ra thay huyết tương phối hợp với cyclophosphamid cũng được đề cập đến trong điều trị XCB toàn thể.

3.2. Điều trị tùy theo một số tổn thương

3.2.1. Điều trị hội chứng Raynaud: chủ yếu là điều trị tổn thương mạch máu ngoại vi, ngăn chặn quá trình sản xuất quá nhiều tổ chức sợi và chất tạo keo.

- *Đối với thể nhẹ:*
 - Nên tránh tiếp xúc lạnh, tránh chấn thương dễ gây loét.
 - Tránh dùng các thuốc dễ gây hội chứng Raynaud hoặc làm cho nó nặng lên: Thuốc chẹn beta, casein, nicotin, cocain và các thuốc co mạch khác.
 - Vệ sinh da tránh loét, tránh bội nhiễm. Đối với các thể loét nặng có thể dùng mỡ kháng sinh tại chỗ. Khi tay bị ẩm cần được làm khô.
 - Dùng mỡ nitroglycerin (Lenitral) trên vùng da ở ngón tại vị trí hai cạnh bên của ngón nơi có động mạch nhỏ đi qua nhằm làm giãn mao mạch, cải thiện sự tưới máu đến ngón chi.

- **Đối với thể nặng:**

- Uống chế kên calci được dùng phổ biến và có hiệu quả: Nifedipin từ 20mg đến 80mg/ngày trong thời gian dài. Biến chứng hay gặp là giảm trương lực cơ tâm vị nên gây trào ngược thực quản, dạ dày vì vậy cần phối hợp thêm thuốc anti - H2.
- Aspirin được dùng nhằm chống ngưng tập tiểu cầu.

3.2.2. Điều trị khớp

Giảm đau, chống viêm không steroid hoặc liều thấp của corticoid ($\leq 5-10\text{mg/ngày}$).

Vận động liệu pháp, vật lý trị liệu, chỉnh hình thay thế nếu biến dạng nặng và hạn chế vận động.

3.2.3. Tổn thương tim

Các thuốc chẹn kênh calci làm cải thiện rõ nét sự tưới máu cho cơ tim do giảm co thắt mạch máu nhỏ.

Corticoid được dùng trong tràn dịch hoặc viêm màng ngoài tim phổi hợp.

3.2.4. Điều trị ở bộ máy tiêu hoá

Điều trị tổn thương thực quản là chủ yếu:

- Dùng thuốc kháng acid rất có hiệu quả trong tổn thương niêm mạc thực quản.
- Ăn bữa nhỏ, nhiều bữa.
- Primperan được dùng trong việc cải thiện vận động thực quản.

3.2.5. Điều trị cơ co mạch thận

Đây là tổn thương cấp tính dễ gây tử vong. Có thể điều trị bằng propranolon kèm thêm các thuốc chống đông máu. Giảm huyết áp bằng thuốc ức chế men chuyển.

Nhóm thuốc captopril (Lopril) có hiệu quả trong điều trị cơ mạch thận và tăng áp động mạch phổi trong XCB.

3.2.6. Điều trị các biểu hiện ở phổi

- Không có điều trị thật hiệu quả cho xơ phổi. Tổn thương thường nặng dần và khó hồi phục, trong thể nhẹ có thể dùng D - penicillamin, với thể nặng dùng methotrexat.
- Với các thuốc corticoid, D - penicillamin và các thuốc ức chế miễn dịch cải thiện được dung tích sống trên thăm dò chức năng hô hấp.
- Trong trường hợp xơ phổi có thể dùng corticoid 20mg/24h sau đó giảm liều và 125mg methotrexat trong 3 tháng.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày chẩn đoán XCB dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội khớp Hoa Kỳ năm 1982.
2. Phân loại XCB và nêu rõ các dấu hiệu của hội chứng CREST?
3. Mô tả quá trình rối loạn hệ thống tạo keo của tổ chức liên kết trong bệnh XCB.
4. Biểu hiện tổn thương mạch máu trong XCB là gì? Những sự thay đổi về tổ chức học của mạch máu?
5. Trình bày thay đổi của hệ miễn dịch trong xơ cứng bì.
6. Quá trình tiến triển của hội chứng Raynaud và cách phát hiện?
7. Mô tả tổn thương da và niêm mạc trong XCB?
8. Trình bày các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương nội tạng trong XCB.
9. Điều trị và phòng bệnh XCB?
10. Điều trị hội chứng Raynaud trong bệnh XCB?

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Adô.A.D.** (1987) *Dị ứng học đại cương* (Bản tiếng Việt dịch từ bản tiếng Nga), 1968 - Nhà xuất bản MIR (Matxcôva).
2. **Nguyễn Năng An**, *Giáo trình Dị ứng học tập 1* (1974), tập 2 (1975), Đại học Y Hà Nội, tr. 81-90.
3. **Nguyễn Năng An** (1975), *Mấy vấn đề cơ sở trong các phản ứng và bệnh dị ứng*, NXB Y học Hà Nội, Tr. 9-90.
4. **Nguyễn Năng An** (1991), "Đại cương về các bệnh dị ứng", *Bách khoa thư bệnh học*, tập 1, NXB từ điển bách khoa Hà Nội, tr. 98-112.
5. **Nguyễn Năng An, Lê Văn Khang, Phan Quang Đoàn, Vũ Minh Thục** (2002), *Chuyên đề dị ứng học* (Tập 1), NXB Y học, Hà Nội, Tr. 5-89.
6. **Nguyễn Năng An** (2005), "Tổng quan về vấn đề hen phế quản", *Y học thực hành* số 513, tr. 7-18.
7. **Akdis. CA, Blaserk** (2003), *Histamin in the immune regulation of allergic inflammation* J. Allergy Clin Immunol, 112: 15 - 22.
8. **Belch J.J. Raynaud's phenomom** (1991): *its relevance to scleroderma*. Ann, Rheum Dis, 50: 839-45.
9. **Bousquet J., Dutau G., Grimfeld A., Yves de Prost** (2000), "*De la dermite atopique à l'asthme*", Expansion scientifique Française, 29-65
10. **Clark J.H., Busse W., Lenfant C. and others** (2004), *Global Strategy for Asthma. Management and Prevention*, National Institutes of Health, USA, P.2-137.
11. **Estelle F., Simons, MD** (2004) - "Advances in H₁-Antihistamines", *the new England Journal of medicine*; P. 2203-2214.
12. **Grammer L.C, Greenberger P.A** (2002) - *Patterson's Allergic Diseases*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 6th Edition, P. 81 -144.
13. **Holgate S.T. and Church M. K., Lichtenstein L.M.** (2002) "*Allergy*" 2nd Mosby, P105-126.
14. **Kahn. M.F, Peltier A.P** (1992) - "*Maladies systemiques Flammarion*" *Medecine - Sciences* - 3^{eme} Edition revue et augmentée - P. 202 - 296.
15. **Kanny G, Moneret, Vautin D.A** (2001). "Population study of food allergy in France" - *The Journal of Allergy and Clinical immunology* - July, vol 108 (1): 133-40.
16. **Leroy EC et Coll** (1988) *Scleroderma (Systemic Sclerosis). Classification, subsets and pathogenesis*: J. Rheumatol, 15: 202 - 205.
17. **Rostoker G.** (2000) *Purpura rhumatoide* (syndrome de Schönlein - Henoch), in: Kahn MF., Peltier A.P., Meyer O., et al (eds). *Maladies et Syndromes systemiques*. Medecine Sciences Flammarion, p. 801-36.
18. **Sabbah A., Bonnaud F.** (1994), *Allergologie et Immunologie clinique*, L'autoimmunité et les maladies autoimmunes, Editions Medicales Internationales - Paris, p. 199 - 219.