

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN NGỌC ÁNH

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG
VÀ TỰ KHÁNG THỂ CỦA MỘT SỐ BỆNH DA
BỌNG NƯỚC TỰ MIỄN TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

Chuyên ngành : DA LIỄU

Mã số : 62.72.35.01

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2010

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. PHẠM HOÀNG PHIỆT**
- 2. PGS.TS. TRẦN LAN ANH**

Phản biện 1: PGS.TS. PHẠM VĂN HIỂN

Phản biện 2: PGS.TS. LÊ ĐÌNH ROANH

Phản biện 3: PGS.TS. ĐẶNG VĂN EM

Luận án được bảo vệ trước hội đồng chấm Luận án cấp Nhà nước họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi 14 giờ ngày 14 tháng 7 năm 2010.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Viện Thông tin – Thư viện Y học Trung ương

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Ngọc Ánh, Trần Lan Anh (2008), "Đối chiếu lâm sàng và xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang của một số bệnh da bong nước tự miễn", *Y học thực hành*, 1, 24 - 27.
2. Trần Ngọc Ánh, Trần Lan Anh (2008), "Đặc điểm lâm sàng và kết quả xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang trong bệnh da bong nước tự miễn dưới thượng bì", *Y học thực hành*, 2, 73-76.

CHỮ VIẾT TẮT

BP	: Bullous pemphigoid
CP	: Cicatrical pemphigoid: Pemphigoid thể sẹo
DH	: Dermatitis herpetiformis: viêm da dạng herpes
DIP	: Drug – induced Pemphigus: Pemphigus do thuốc
EBA	: Epidermolysis bullosa acquisita: ly thượng bì bỏng nước mắt phải
GP	: Gestational pemphigoid: Pemphigoid thai nghén
KN	: Kháng nguyên
KT	: Kháng thể
LP	: Lichen plan: lichen phẳng
LAD	: Linear IgA disease: Bệnh da tăng IgA thành dải
MDHQ	: Miễn dịch huỳnh quang
MDHQGT	: Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp
MDHQTT	: Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp
PE	: Pemphigus erythematosus: Pemphigus thể đỏ da
PF	: Pemphigus foliaceus: Pemphigus thể vẩy lá
PH	: Pemphigus herpetiformis: Pemphigus dạng herpes
PNP	: Paraneoplastic pemphigus: Pemphigus thể á u
Pvul	: Pemphigus vulgaris: Pemphigus thể thông thường
PVe	: Pemphigus vegetans: Pemphigus sùi
PS	: Pemphigus seborrheic: Pemphigus tiết bã hay da mỡ
SLE	: Systemic lupus erythematosus: Lupus ban đỏ hệ thống
Tp HCM	: Thành phố Hồ Chí Minh
XN	: Xét nghiệm

Đặt vấn đề

1. Tính cấp thiết của đề tài

Bệnh da bọng nước tự miễn (BDBNTM) là nhóm bệnh da bọng nước có cơ chế bệnh sinh liên quan quá trình tự miễn. Bệnh xảy ra khắp nơi trên thế giới. Tỷ lệ và tần suất từng thể bệnh thay đổi từ 0,5 – 4/100.000 dân tùy từng vùng, từng quốc gia.

Số liệu hàng năm của bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ BDBNTM có khuynh hướng tăng trong những năm gần đây. Năm 2005, tỷ lệ pemphigus, pemphigoid là 0,20%, tỷ lệ viêm da dạng herpes là 0,004% trên tổng số bệnh nhân đến khám. Năm 2006, tỷ lệ này là 0,20% và 0,0059%. Tuy tỷ lệ BDBNTM không cao như nhiều bệnh ngoài da khác nhưng diễn biến bệnh phức tạp và việc chẩn đoán cũng như điều trị gặp nhiều khó khăn.

Việc chẩn đoán phân biệt các BDBNTM còn chưa rõ ràng do thiếu tiêu chuẩn. Từ trước đến nay, chẩn đoán các BDBNTM chủ yếu dựa vào các đặc điểm lâm sàng và các xét nghiệm mô bệnh học. Tuy nhiên, từ khi xét nghiệm miễn dịch, đặc biệt là các xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) trực tiếp (TT) và gián tiếp (GT) phát triển trong BDBNTM, người ta mới biết được sự thay đổi miễn dịch trên từng bệnh cụ thể, từ đó có thể chẩn đoán chính xác thể bệnh, nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh, đánh giá về mức độ tiến triển cũng như hiệu quả điều trị trên lâm sàng.

Do tính khoa học và vai trò quan trọng trong chẩn đoán, ở nhiều nước trên thế giới, các xét nghiệm MDHQTT và MDHQGT đã được thực hiện thường quy tại các phòng xét nghiệm. Tuy nhiên, ở Việt Nam, cho đến nay sự hiểu biết về hai kỹ thuật xét nghiệm này cũng như giá trị của nó trong chẩn đoán BDBNTM còn rất hạn chế. Vì thế, đề tài “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và tự kháng thể của một số bệnh da bọng nước tự miễn tại bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh**” được tiến hành nhằm mục tiêu:

2. Mục tiêu của đề tài

- 1) Khảo sát đặc điểm lâm sàng của một số bệnh da bọng nước tự miễn tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh.
- 2) Xác định tự kháng thể tại mô da và trong máu bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trên bệnh nhân BDBNTM.
- 3) So sánh kết quả xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang với hình ảnh lâm sàng và mô bệnh học trong chẩn đoán BDBNTM.

3. Ý nghĩa thực tiễn và những đóng góp mới của luận án

BDBNTM có cơ chế phức tạp, nhiều hình thái và việc chẩn đoán xác định các thể bệnh khó chính xác. Việc áp dụng một số kỹ thuật hiện đại để

nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị tại nhiều nước trên thế giới đã trở thành thường qui, trong đó có vai trò quan trọng của xét nghiệm mô bệnh học và MDHQ. Tuy nhiên ở Việt nam, cho đến nay hầu như chưa có công trình nào nghiên cứu và công bố. Luận án đã có những đóng góp mới:

- Tổng kết được một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của nhóm BDBNTM đến khám tại bệnh viện Da liễu thành phố HCM từ 2004 đến 2006.

- Góp phần phát hiện được sự hiện diện của kháng thể (KT) trong các BDBNTM bằng kỹ thuật MDHQTT và MDHQGT. Kết quả cho thấy sự hiện diện của KT tại mô da và máu trong các BDBNTM cao, có giá trị chẩn đoán xác định bệnh chính xác.

- So sánh được giá trị của các phương pháp chẩn đoán BDBNTM bằng lâm sàng, mô bệnh học và MDHQ, trong đó cho thấy MDHQ có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn cả. Ngoài ra cho thấy ưu điểm của MDHQ là tiến hành đơn giản hơn so với mô bệnh học và có độ chính xác cao hơn.

4. Cấu trúc của luận án

Luận án được trình bày trong 130 trang (không kể phần tài liệu tham khảo và phụ lục). Luận án gồm 7 phần:

Đặt vấn đề:	2 trang
Chương 1: Tổng quan tài liệu	40 trang
Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	13 trang
Chương 3: Kết quả nghiên cứu	31 trang
Chương 4: Bàn luận	41 trang
Kết luận:	2 trang
Kiến nghị:	1 trang

Luận án có: 149 tài liệu tham khảo, 13 hình, 2 biểu đồ, 44 bảng, 5 phụ lục.

Chương 1: Tổng quan

1.1. Lịch sử nghiên cứu và các thuật ngữ liên quan đến bệnh da bọng nước tự miễn

Bệnh da bọng nước tự miễn (BDBNTM) là một nhóm bệnh da bọng nước có cơ chế bệnh sinh do rối loạn liên quan quá trình tự miễn.

1.2. Cấu trúc da

Thượng bì gồm 4 lớp: lớp sừng, lớp hạt, lớp gai và lớp đáy.

1.3. Phân loại bệnh da bọng nước tự miễn

Các tác giả Fitzpatrick, Bologna, Saurat dựa vào vị trí hình thành bọng nước trong các lớp của da đã phân bệnh này thành 2 nhóm.

1.3.1. Nhóm bệnh PEMPHIGUS: bọng nước trong thượng bì, gồm các thể: pemphigus thể thông thường (pemphigus vulgaris - Pvul); pemphigus thể sùi

(pemphigus vegetans - PVe); pemphigus thể vẩy lá (pemphigus foliaceus - PF); pemphigus thể đỏ da (pemphigus erythematosus - PE); pemphigus do thuốc (drug induced pemphigus - DIP); Fogo Selvagem (pemphigus ở Brasil); pemphigus thể á u (paraneoplastic pemphigus - PNP); pemphigus dạng herpes (pemphigus herpetiformis - PH); IgA pemphigus.

1.3.2. Nhóm bệnh PEMPHIGOID: bọng nước dưới thượng bì, gồm những bệnh: Bệnh pemphigoid (bullous pemphigoid - BP); viêm da dạng herpes (dermatitis herpetiformis - DH); pemphigoid ở phụ nữ có thai (gestational pemphigoid - PG); pemphigoid thể sẹo (cicatrical pemphigoid - CP); ly thượng bì bọng nước mắc phải (epidermolysis bullosa acquisita - EBA); IgA thành dải (linear IgA disease - LAD); luput ban đỏ hệ thống bọng nước (bullous systemic lupus erythematosus - SLE bọng nước); lichen phẳng pemphigoid (lichen plan pemphigoid - LP pemphigoid).

1.4. Đặc điểm các BDBNTM

1.4.1. Nhóm pemphigus: lâm sàng có bọng nước trên da; mô bệnh học có bọng nước trong thượng bì và miễn dịch học có tự KT kháng gian bào thượng bì.

1.4.2. Nhóm pemphigoid: lâm sàng có bọng nước trên da; mô bệnh học có bọng nước dưới thượng bì và miễn dịch học có tự KT kháng màng đáy.

1.5. Miễn dịch

1.5.1. Bệnh tự miễn: xảy ra do sự tương tác giữa tự KT hoặc lympho T miễn cảm với các thành phần bản thân. Bệnh tự miễn cơ quan xảy ra khi tự KT chống lại các KN đặc hiệu cho một cơ quan nhất định.

BDBNTM là bệnh tự miễn cơ quan, xảy ra ở da và niêm mạc.

1.5.2. Cơ chế bệnh sinh BDBNTM

1.5.3. Miễn dịch huỳnh quang

1.5.2.2. Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp (MDHQTT): phát hiện KT đặc hiệu lắng đọng ở da.

1.5.2.3. Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (MDHQGT): phát hiện tự KT kháng các thành phần của da trong huyết thanh người bệnh.

1.5.4. Một số xét nghiệm miễn dịch mới trong chẩn đoán BDBNTM

MDHQTT, GT trên da được tách bằng NaCl, Immunoelectron microscopy (kính hiển vi điện tử miễn dịch), Western blot, ELISA.

1.5.5.. Một số nghiên cứu áp dụng MDHQ trong BDBNTM tại Việt nam

1.5.5.1. MDHQTT

Trần Ngọc Ánh (1990) nghiên cứu MDHQTT trên 21 bệnh nhân BDBNTM tại bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh (Tp HCM) cho

thấy: tỉ lệ xác định được tự KT ở bệnh nhân pemphigus là 66,7%; pemphigoid là 100% và DH là 62,5% với hình ảnh đặc trưng cho mỗi loại bệnh.

1.5.5.2. MDHQGT: hiện nay chưa có tác giả nào công bố.

Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu.

120 bệnh nhân có bọng nước trên da và niêm mạc, lâm sàng hướng đến chẩn đoán BDBNTM nằm điều trị nội trú tại Bệnh viện Da Liễu Thành Phố Hồ Chí Minh từ 6/2004 đến 6/2006.

2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán: chẩn đoán BDBNTM dựa vào các tiêu chuẩn:

- Lâm sàng: da có bọng nước căng hoặc nhẽo, dấu hiệu Nikolsky (+) hoặc (-), có tổn thương niêm mạc hoặc không; trên bệnh nhân mọi lứa tuổi, ở cả hai giới.
- Xét nghiệm mô bệnh học: có bọng nước trong hoặc dưới thượng bì, có hiện tượng tiêu gai hoặc không.
- Xét nghiệm MDHQTT: có sự lắng đọng của tự KT tại mô da ở gian bào thượng bì hoặc màng đáy.
- Xét nghiệm MDHQGT: có sự lắng đọng của KT tuần hoàn trong máu tại gian bào thượng bì hoặc màng đáy.

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định BDBNTM khi lâm sàng kết hợp mô bệnh học hoặc lâm sàng kết hợp MDHQ hoặc kết hợp cả lâm sàng, mô bệnh học, MDHQ phù hợp với các tiêu chuẩn nêu trên.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: bệnh nhân được chẩn đoán BDBNTM và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu, bệnh nhân đã được chỉ định sử dụng corticoid uống hay tiêm hoặc thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 1 tháng trước khi vào viện, bệnh nhân có mắc kèm các bệnh nội, ngoại khoa khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu: nghiên cứu trên 120 bệnh nhân.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Các thông tin cá nhân: tuổi, giới, nơi ở, nghề nghiệp, trình độ học vấn.

2.2.3.2. Các đặc điểm lâm sàng: ngứa, tổn thương niêm mạc, thương tổn da, dấu hiệu Nikolsky (+) hoặc (-) và đánh giá bọng nước theo những tiêu chuẩn sau:

- + Số lượng bọng nước: ít: khi tổng số bọng nước < 5; vừa: khi tổng số

bọng nước từ 5 – 20; nhiều: khi tổng số bọng nước > 20.

+ Kích thước bọng nước: nhỏ: đường kính bọng nước to nhất < 1 cm; vừa: đường kính bọng nước to nhất từ 1 – 2 cm; lớn: đường kính bọng nước to nhất > 2 cm.

+ Tính chất bọng nước: căng, nhẽo.

2.2.3.3 Các xét nghiệm cận lâm sàng: mô bệnh học, MDHQT, MDHQT.

2.2.4. Kỹ thuật thu thập số liệu

2.2.4.1. Phỏng vấn: bệnh sử, các yếu tố dịch tễ như tuổi, giới, nơi ở, nghề nghiệp, trình độ học vấn, các thuốc được sử dụng trước khi nhập viện.

2.2.4.2. Khám lâm sàng: triệu chứng ở da và niêm mạc: mụn nước, bọng nước, hồng ban, mề đay, sẩn, vảy, trợt, vảy tiết, sẹo,...; dấu Nikolsky.

Bảng 2.1: Cách đánh giá mức độ bệnh của các BDBNTM

Bệnh / Mức độ bệnh	P	BP	DH
Nhẹ	- Toàn trạng bình thường - Vài bọng nước rải rác. - Niêm mạc miệng 1-2 tổn thương	-Toàn trạng bình thường -Ít bọng nước	-Ít ngứa hay không ngứa -Số lượng bọng nước, mụn nước ít
Vừa	- Nhiều bọng nước tập trung thành đám - Tổn thương niêm mạc miệng, trợt, đau rát.	- Bọng nước tập trung thành đám, mảng, trợt, bọng mủ, lâu lành.	- Ngứa. - Mụn nước, bọng nước lan rộng nhưng chưa toàn thân.
Nặng	- Toàn trạng kém, suy kiệt. - Bọng nước, trợt lan rộng gần toàn thân, đau rát, kèm tổn thương nội tạng.	- Toàn trạng kém. - Bọng nước liên kết rộng, trợt, niêm mạc miệng tổn thương.	- Ngứa dữ dội. - Nhiều tổn thương đa dạng: mụn nước, bọng nước, mề đay, xuất huyết...lan rộng.

2.2.4.3. Xét nghiệm

- Mô bệnh học: sinh thiết bọng nước còn nguyên vẹn. Đọc kết quả: xác định bọng nước trong hay dưới thượng bì, có kèm hiện tượng tiêu gai hay không.

- MDHQT

* Nguyên tắc: KT hoặc KN đã được gắn chất màu huỳnh quang kết hợp với KN hoặc KT đặc hiệu trên mẫu sinh thiết theo nguyên tắc kết hợp KN - KT. Dưới kính hiển vi huỳnh quang sẽ bắt màu xanh lá mạ.

* Kỹ thuật: cắt bệnh phẩm là vùng da lành cạnh bên bọng nước, xử lý bệnh phẩm, sử dụng kỹ thuật MDHQT để phát hiện sự lắng đọng của các phức hợp MD trên tổ chức.

* Nhận định kết quả:

Kiểu phát huỳnh quang	Kết quả	Kết luận
Hình mạng lưới ở gian bào	(+)	P
Dải phát sáng liên tục ở màng đáy	(+)	DH, BP, LAD
Đứt khúc dạng hạt chỗ nối bì-thượng bì	(+)	DH
Không phát sáng	(-)	

- MDHQGT:

* Nguyên tắc: KT gắn huỳnh quang phản ứng với KN hoặc KT định tìm của tổ chức qua một khâu trung gian là KT hoặc KN tương ứng.

MDHQGT cho phép chuẩn độ được hiệu giá KT.

* Kỹ thuật: Rút 5ml máu của bệnh nhân, để đông, quay ly tâm, tách huyết thanh, bảo quản ở nhiệt độ -20 độ C. Xử lý bệnh phẩm bằng kỹ thuật MDHQGT.

* Xem dưới kính hiển vi huỳnh quang. Đọc kết quả:

+ Mẫu gian bào: KT kháng gian bào (+) thể hiện bằng mạng lưới phát sáng huỳnh quang ở gian bào thượng bì => nhóm bệnh pemphigus.

+ Mẫu màng đáy: KT kháng màng đáy (+) thể hiện bằng dải phát sáng huỳnh quang dọc chỗ nối bì - thượng bì => nhóm bệnh pemphigoid.

Hiệu giá KT (+) xác định bằng độ pha loãng 1/2 cao nhất mà kết quả còn (+).

2.2.4.4. Thu thập số liệu: Dữ kiện được thu thập bằng một bảng câu hỏi đã được soạn sẵn theo mục tiêu nghiên cứu đã đề ra.

2.3. Xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 11.5 for Windows.

- Kết quả thống kê mô tả được tính theo tần số, tỉ lệ % và được trình bày dưới hình thức bảng, biểu: tỉ lệ từng loại bệnh trên tổng số BDBNTM; một số đặc điểm dịch tễ trong BDBNTM; một số đặc điểm lâm sàng của BDBNTM; tỉ lệ dương tính của xét nghiệm MDHQTT; tỉ lệ dương tính của xét nghiệm MDHQGT; phân bố những dạng phát huỳnh quang của BDBNTM; hiệu giá kháng thể thường gặp trong các BDBNTM.

- Kết quả thống kê phân tích: sử dụng phép tính thống kê χ^2 với độ tin cậy 95% rút ra kết luận, đối chiếu lâm sàng – mô bệnh học – MDHQTT và MDHQGT.

2.4. Hạn chế sai số: xét nghiệm thử, dùng hóa chất, dấu ấn MD của công ty BIO- RAT.

2.5. Địa điểm nghiên cứu: bệnh viện Da liễu Tp Hồ Chí Minh, trường Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh.

2.6. Thời gian nghiên cứu: từ 6/2004 đến 6/2006.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu: bí mật thông tin của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2.8. Hạn chế của đề tài: chưa xác định cụ thể loại Ig nên chưa chẩn đoán chính xác thể bệnh.

Chương 3: Kết quả nghiên cứu

3.1. Tình hình, đặc điểm lâm sàng của BDBNTM tại bệnh viện Da Liễu Tp HCM

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ của bệnh da bong nước tự miễn tại bệnh viện Da liễu Tp HCM: Mẫu nghiên cứu gồm 120 bệnh nhân BDBNTM nằm điều trị nội trú tại bệnh viện Da liễu Tp HCM từ 6/2004 đến 6/2006.

Bảng 3.1: Phân bố tỉ lệ các BDBNTM (n = 120)

Bệnh		n	%
Pemphigus 85/120 (70,8%)	PF	2	2,3
	PS	14	16,5
	Pvul	62	73
	PH	5	5,9
	PVe	2	2,3
	Bệnh khác*	0	0
	Tổng	85	100
Pemphigoid 35/120 (29,2%)	BP	23	65,7
	DH	9	25,7
	LAD	3	8,6
	Bệnh khác**	0	0
	Tổng	35	100

* gồm: DIP, IgA P, PNP ** gồm: GP, CP, EBA, SLE bong nước, LP bong nước

85 bệnh nhân nhóm pemphigus gồm 5 thể bệnh: Pvul, PF, PS, PH, PVe.

35 bệnh nhân nhóm pemphigoid gồm 3 thể bệnh: BP, DH, LAD.

- Tuổi: 58,3% số bệnh nhân trong độ tuổi 31 - 60. Nhóm pemphigus, Pvul tập trung ở độ tuổi 31 - 60 chiếm 67,7%. Nhóm pemphigoid, đa số bệnh nhân BP (47,8%) trên 60 tuổi. Ngược lại, ở DH, dưới 30 tuổi chiếm 88,9%.

- Giới: mẫu nghiên cứu có 75 bệnh nhân nữ, chiếm 62,5% và 45 bệnh nhân nam, chiếm 37,5%. Trong từng thể bệnh, nữ thường cao hơn nam.

- Địa dư: bệnh nhân ở thành thị chiếm tỉ lệ cao nhất 46,7%.

- Nghề nghiệp: Đa số bệnh nhân không nghề nghiệp, làm nghề tự do (44,2%).

- Trình độ học vấn: Phần lớn bệnh nhân có trình độ cấp II, III (70%).

- Số lần nhập viện: trong 120 bệnh nhân, có 90 trường hợp (75%) vào viện lần 1, lần 2 là 14 trường hợp (11,7%), trên 2 lần có 16 trường hợp (13,3%).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của BDBNTM

3.1.2.1. Ngứa

Chỉ 15% bệnh nhân có ngứa. Những bệnh không ngứa là BP, PS và PVe. Nhóm pemphigus có PH (80%) ngứa nhiều. Đa số Pvu (96,8%) không ngứa. Nhóm pemphigoid có DH (100%) và LAD (66,7%) ngứa nhiều.

3.1.2.2. Tổn thương niêm mạc miệng

Các BDBNTM (trừ PF) đều gặp tổn thương niêm mạc miệng, chiếm 51,7%. Nhóm pemphigus, Pvu có tổn thương niêm mạc miệng nhiều nhất, chiếm 61,3%; PH gặp ít, chỉ 20%. Nhóm pemphigoid, BP (39,1%) và DH (33,3%) ít gặp, LAD gặp nhiều 66,7%.

3.1.2.3. Số lượng bọt nước

Thường gặp số lượng bọt nước vừa (45,8%) và ít (31,7%).

3.1.2.4. Kích thước bọt nước

Thường gặp bọt nước kích thước nhỏ và vừa (65,8%).

3.1.2.5. Tính chất bọt nước

Bọt nước nhẽo gặp nhiều (60%) hơn bọt nước căng (40%). Nhóm pemphigus thường gặp bọt nước nhẽo. Ngược lại, hầu hết những bệnh nhân nhóm pemphigoid gặp bọt nước căng.

3.1.2.6. Dấu hiệu Nikolsky

Dấu Nikolsky (+) gặp chủ yếu trong nhóm pemphigus, nhiều nhất ở Pvu (56,5%). Nhóm pemphigoid, dấu Nikolsky thường (-), chiếm 71,4%.

3.1.2.7. Mức độ bệnh

BDBNTM ở mức độ vừa chiếm đa số 66,7%. Nhóm pemphigus có mức độ bệnh thường nặng hơn nhóm pemphigoid.

3.1.2.8. Mối liên quan giữa số lượng bọt nước và mức độ bệnh

Bệnh nhẹ thường có số lượng bọt nước ít (86,7%), phần lớn bệnh nhân mức độ vừa có số lượng bọt nước vừa (65%), đa số bệnh nặng có số lượng bọt nước nhiều (96%). Số lượng bọt nước càng nhiều thì mức độ bệnh càng nặng.

3.2. Kết quả phát hiện tự kháng thể tại mô da và trong máu bệnh nhân BDBNTM bằng kỹ thuật MDHQ

3.2.1. Kết quả phát hiện tự KT trong mô da bằng XN MDHQTT

Bảng 3.16: Kết quả phát hiện tự KT bằng MDHQTT theo nhóm bệnh (n=120)

		Pemphigus		Pemphigoid		Tổng		p- value
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
MDHQTT	(+)	77	90,6	24	68,6	101	84,2	$\chi^2 = 9,02$ $p = 0,0026$
	(-)	8	9,4	11	31,4	19	15,8	
Tổng		85	100	35	100	120	100	

Hầu hết các BDBNTM có kết quả phát hiện được tự KT (MDHQTT (+)), chiếm 84,2%.

Bảng 3.17: Kết quả vị trí lắng đọng của tự KT theo từng bệnh được phát hiện bằng MDHQTT (n = 120)

BDBNTM		MDHQTT						Tổng
		Âm tính		Dương tính				
				Gian bào		Màng đáy		
n	%	n	%	n	%			
Pemphigus (n =85)	Pvul	3	4,8	59	95,2	0	0	62
	PS	3	21,4	11	78,6	0	0	14
	PH	0	0	5	100	0	0	5
	PF	1	50	1	50	0	0	2
	PVe	1	50	1	50	0	0	2
Pemphigoid (n =35)	BP	7	30,4	0	0	16	69,9	23
	DH	4	44,4	0	0	5	55,6	9
	LAD	0	0	0	0	3	100	3
Tổng		19	15,8	77	64,2	24	20	120

Nhóm pemphigus: tất cả các trường hợp phát hiện được KT đều ở gian bào thượng bì, Nhóm pemphigoid: tất cả các trường hợp phát hiện được KT đều ở màng đáy.

3.2.2. Kết quả phát hiện tự KT trong máu bằng XNMDHQGT

Bảng 3.18: Kết quả phát hiện tự KT bằng XNMDHQGT theo nhóm bệnh (n =120)

XN		Pemphigus		Pemphigoid		Tổng		p- value
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
MDHQGT	(+)	79	92,9	22	62,9	101	84,2	$\chi^2 = 16,84$ $p = 0,00004$
	(-)	6	7,1	13	37,1	19	15,8	
Tổng		85	100	35	100	120	100	

Tỉ lệ phát hiện được KT lưu hành trong máu ở nhóm pemphigus là 92,9%, ở nhóm pemphigoid chỉ 62,9%. Tỉ lệ phát hiện được KT lưu hành ở nhóm pemphigus cao hơn nhóm pemphigoid một cách có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.19: Phân bố kết quả XN MDHQGT theo từng nhóm bệnh

BDBNTM	MDHQGT	Tổng
--------	--------	------

		Âm tính (-)		Dương tính (+)				
				Gian bào		Màng đáy		
		n	%	n	%	n	%	
Pemphigus (n =85)	Pvul	2	3,2	60	96,8	0	0	62
	PS	2	14,3	12	85,7	0	0	14
	PH	1	20	4	80	0	0	5
	PF	0	0	2	100	0	0	2
	PVe	1	50	1	50	0	0	2
Pemphigoid (n =35)	BP	3	13	0	0	20	87	23
	DH	9	100	0	0	0	0	9
	LAD	1	33,3	0	0	2	66,7	3
Tổng		19	15,8	79	65,8	22	18,4	120

- Nhóm pemphigus: tỉ lệ phát hiện được KT lưu hành trong máu đều cao ở các bệnh.

- Nhóm pemphigoid: không phát hiện được KT trong các trường hợp DH (0%).

3.2.3. Đối chiếu kết quả MDHQT và MDHQT

Bảng 3.20: Đối chiếu kết quả dương tính MDHQT với MDHQT (n = 101)

BDBNTM		MDHQT (+)		MDHQT		
		Gian bào	Màng đáy	(-)	(+) gian bào	(+) màng đáy
Pemphigus (n=85)	Pvul	59	0	2	57	0
	PS	11	0	2	9	0
	PH	5	0	1	4	0
	PF	1	0	0	1	0
	PVe	1	0	0	1	0
Pemphigoid (n=35)	BP	0	16	2	0	14
	DH	0	5	5	0	0
	LAD	0	3	1	0	2
Tổng		77	24	13	72	16
		101			88	
				101		

Trong 101 trường hợp có phát hiện được KT tại mô da (MDHQT dương tính) thì chỉ có 88 trường hợp cũng phát hiện được KT trong máu (MDHQT dương tính). Còn 13 trường hợp không thấy KT lưu hành (MDHQT âm tính).

Bảng 3.21: Đối chiếu kết quả âm tính MDHQT với MDHQT (n = 19)

BDBNTM		MDHQT (-)	MDHQT		
			(-)	(+) gian bào	(+) màng đáy
Pemphigus (n=85)	Pvul	3	0	3	0
	PS	3	0	3	0
	PH	0	0	0	0

	PF	1	0	1	0
	PVe	1	1	0	0
Pemphigoid (n=35)	BP	7	1	0	6
	DH	4	4	0	0
	LAD	0	0	0	0
Tổng		19	6	7	6
				13	

Trong 19 trường hợp không phát hiện thấy KT tại mô da (MDHQT âm tính) thì có 6 trường hợp cũng không phát hiện được KT trong máu. Tuy nhiên vẫn có 13 trường hợp khác có KT lưu hành.

3.2.4. So sánh kết quả MDHQT và MDHQT

Trong BDBNTM, tỉ lệ dương tính của MDHQT cao hơn MDHQT nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.5. Liên quan giữa mức độ bệnh và hiệu giá kháng thể: mức độ bệnh và hiệu giá KT không tương quan với nhau (với $\chi^2 = 5,02$ và $p = 0,28$).

3.2.5.1. Mỗi liên quan giữa mức độ bệnh với hiệu giá KT trong nhóm pemphigus: hiệu giá KT không tương quan với mức độ bệnh ($\chi^2 = 5,45$ và $p = 0,24$).

3.2.5.2. Mỗi liên quan giữa mức độ bệnh với hiệu giá KT trong nhóm pemphigoid

Trong BP, hiệu giá KT không tương quan với mức độ bệnh.

3.3. So sánh kết quả MDHQ với hình ảnh lâm sàng, mô bệnh học

3.3.1 So sánh kết quả MDHQ với hình ảnh lâm sàng

Bảng 3.28: So sánh kết quả MDHQ với chẩn đoán lâm sàng trên từng bệnh cụ thể (n=120)

Lâm sàng	MDHQ								Tổng	
	Dương tính							Âm tính		
	BP	DH	LAD	PF	PS	Pvul	PH			PVe
BP	12					6			1	19
DH	5	5	2			8	4		4	28
LAD			1							1
PF				1	1	2				4
PS					13	9				22
Pvul	5			1		35				41
PH	0									0
PVe								1	1	2
Khác						2	1			3
Tổng	22	5	3	2	14	62	5	1	6	120

Chẩn đoán lâm sàng chính xác 56,7% trường hợp BDBNTM (68/120)

3.3.1.1. So sánh kết quả MDHQ với chẩn đoán lâm sàng

Tỉ lệ phát hiện bệnh bằng phương pháp MDHQ cao hơn chẩn đoán lâm sàng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$

3.3.1.2. So sánh kết quả MDHQ với chẩn đoán lâm sàng trong từng nhóm BDBNTM

Trong cả 2 nhóm pemphigus và pemphigoid, tỉ lệ phát hiện bệnh bằng

MDHQ cao hơn chẩn đoán lâm sàng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.3.2. So sánh kết quả MDHQ với mô bệnh học

Bảng 3.30: So sánh kết quả MDHQ với mô bệnh học từng bệnh cụ thể (n = 120)

Mô bệnh học	MDHQ									Tổng
	Dương tính								Âm tính	
	BP	DH	LAD	PF	PS	Pvul	PH	PVe		
BP	17		1			4			1	23
DH	1	2	1						4	8
LAD	0	0	0	0	0	0	0	0		0
PF				2		2				4
PS					9	1				10
Pvul	1					44	1			46
PVe								1	1	2
PH	0	0	0	0	0	0	0	0		0
Khác	3	3	1		5	11	4			27
Tổng	22	5	3	2	14	62	5	1	6	120

Mô bệnh học chẩn đoán chính xác 81/120 trường hợp BDBNTM (67,5%).

MDHQ dương tính trong 114 trường hợp.

3.3.2.1. So sánh kết quả MDHQTT với chẩn đoán mô bệnh học:

Trong 120 trường hợp, mô bệnh học chẩn đoán đúng 81 trường hợp, MDHQTT (+) trong 101 trường hợp. Tỷ lệ phát hiện bệnh của MDHQTT cao hơn mô bệnh học. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Nhóm pemphigus, tỷ lệ phát hiện của MDHQTT cao hơn mô bệnh học một cách có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Nhóm pemphigoid, tỷ lệ phát hiện của mô bệnh học tương đương MDHQTT.

3.3.2.2. So sánh kết quả MDHQGT với chẩn đoán mô bệnh học: Trong 120 trường hợp nghiên cứu, mô bệnh học chẩn đoán đúng 81 trường hợp, MDHQGT âm tính hoàn toàn trong 9 trường hợp DH. Trong 111 trường hợp BDBNTM còn lại, MDHQGT dương tính trong 101 trường hợp. Tỷ lệ phát hiện bệnh của MDHQGT cao hơn mô bệnh học và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Trong nhóm pemphigus, tỷ lệ phát hiện bệnh của MDHQGT cao hơn mô bệnh học một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong nhóm pemphigoid, tỷ lệ phát hiện bệnh của MDHQGT cao hơn mô bệnh học nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,25$.

3.4. Chẩn đoán lâm sàng và mô bệnh học trong các trường hợp MDHQ âm tính: Khi MDHQ (-), chẩn đoán xác định dựa trên kết quả mô bệnh học.

Chương 4: Bàn luận

4.1. Tình hình, đặc điểm lâm sàng của BDBNTM tại bệnh viện Da Liễu Tp HCM

4.1.1. Đặc điểm dịch tễ của mẫu nghiên cứu

4.1.1.1. Phân bố dịch tễ các loại BDBNTM

Trên bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Da liễu Tp HCM từ 6/2004 đến 6/2006, BDBNTM chiếm 0,03% trong tổng số bệnh da và chiếm 3.6% bệnh da bong nước chung. Vậy BDBNTM chiếm tỉ lệ thấp.

Tỉ lệ các loại BDBNTM:

Mẫu nghiên cứu gồm 120 BDBNTM, nhóm pemphigus chiếm đa số 85 bệnh nhân (70,8%), gồm 5 thể bệnh là Pvul, PS, PF, PVe và PH. Trong đó nhiều nhất là Pvul (73%). Theo Joly và Martel thì Pvul chiếm 70% các trường hợp pemphigus. Amagai, Stanley, Habif, Saurat cũng ghi nhận Pvul chiếm đa số trong các bệnh pemphigus.

Nhóm pemphigoid chỉ gồm 35 bệnh nhân (29,2%), gồm 3 thể bệnh. Trong đó BP gặp nhiều nhất, chiếm tỉ lệ 65,7%, gấp đôi DH. Ít nhất là LAD, chiếm 8,6%. Cũng theo Amagai, Stanley, Habif, Saurat thì ở châu Âu, BP là BDBNTM dưới thượng bì hay gặp nhất, còn LAD ít gặp. Kết quả nghiên cứu phù hợp với các tác giả trên.

Chưa phát hiện được các thể bệnh DIP, IgA P, PNP, GP, CP, EBA, SLE bong nước, LP bong nước trong thời gian nghiên cứu.

4.1.1.2. Tuổi

Tuổi thường gặp từ 31 – 60 tuổi, chiếm 58,3%. Lứa tuổi trên 60 chiếm tỉ lệ thấp 16,7%. Tuổi trung bình là 42,5.

Nhóm pemphigus, Pvul có độ tuổi trung bình 31 – 60 (67,7%). Theo giáo trình của Học viện Quân y 2001 cũng như theo Amagai, Martel và Joly thì ở châu Âu và bắc Mỹ, độ tuổi trung bình ở nhóm này từ 40 – 60; ở Việt nam là 44,38 tuổi. Theo Sothea là từ 31 – 50 tuổi.

Nhóm pemphigoid, đa số bệnh nhân BP trên 60 tuổi (11/23 trường hợp). Ngược lại, với bệnh DH, tuổi mắc bệnh chủ yếu là trẻ dưới 30 tuổi (8/9 trường hợp). Theo các y văn kinh điển, tuổi thường gặp trong BP là 60 - 80, bệnh hiếm gặp ở trẻ em; DH thường gặp ở tuổi vị thành niên, ở Việt Nam hay gặp dưới 5 tuổi (40,7%). Nhưng theo Amagai, Stanley tuổi mắc bệnh có thể thay đổi từ 2 – 90 tuổi; ở nam là 40,1; nữ là 36,2. Gần đây, theo Arnold, Skripkin, bệnh xảy ra chủ yếu ở 20 – 40 tuổi.

Vậy tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu phù hợp với y văn.

4.1.1.3. Giới

Nữ gần gấp đôi nam, không phân biệt thể bệnh.

Nhóm pemphigus, tỉ lệ nữ /nam là 57/28. Theo Martel và Joly thì tỉ lệ giới tính trên các bệnh pemphigus không khác biệt nhiều như ở Pháp, nữ/nam là 1/1, Trung quốc là 1,2/1. Ở Việt nam, nữ/nam là 62/37. Như vậy,

kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong nước, nhưng có khác so với nghiên cứu của các nước khác.

Nhóm pemphigoid, Amagai, Stanley ghi nhận tỉ lệ nam /nữ trong bệnh BP gần 1/1. Còn trong nghiên cứu này, nữ gần gấp đôi nam (60,9% so với 39,1%). Do đó, kết quả này có khác so với các tác giả khác. Riêng DH, trong mẫu nghiên cứu, tỉ lệ nam/nữ là 7/2. Như vậy kết quả nghiên cứu phù hợp với tác giả Amagai, Stanley nghĩa là bệnh DH xảy ra chủ yếu ở nam.

4.1.1.4. Địa dư, nghề nghiệp, học vấn:

Nơi ở, nghề nghiệp, trình độ học vấn không ảnh hưởng tần suất mắc bệnh.

4.1.1.5. Số lần nhập viện: Đa số bệnh nhân mới nhập viện lần đầu (75%).

Số lần nhập viện liên quan đến số lần tái phát và mức độ trầm trọng của bệnh. Nhóm pemphigus nhập viện nhiều lần hơn nhóm pemphigoid.

- Trong nhóm pemphigus, tất cả các trường hợp PH và PVe đều chỉ nhập viện 1 lần do bệnh không nặng. Nhập viện nhiều lần nhất là PS và Pvul, đều ở mức độ bệnh vừa và nặng. Vậy tỉ lệ tái phát ở PS và Pvul cao. Điều này phù hợp với ghi nhận của các tác giả Amagai, Stanley, Saurat là Pvul thường nặng và dễ tái phát.

- Trong bệnh BP, chỉ có 2/23 trường hợp nhập viện lần thứ 2, điều này có thể do BP là bệnh ít khả năng tái phát, hoặc bệnh không trầm trọng, hay do bệnh xảy ra ở người già, bệnh nhân mắc kèm nhiều bệnh lý khác, gặp nhiều khó khăn khi nhập viện. Trong bệnh DH, tỉ lệ nhập viện nhiều lần cao hơn. Có thể do bệnh DH hay tái phát hơn, cũng có thể bệnh xảy ra chủ yếu ở trẻ nhỏ nên gia đình quan tâm hơn.

Những trường hợp nhập viện nhiều lần thường là bệnh có mức độ vừa hoặc nặng. Vậy số lần nhập viện cũng là một yếu tố tiên lượng. Bệnh nhân nhập viện càng nhiều lần tiên lượng càng dè dặt.

4.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng.

4.1.2.1. Ngứa: chỉ 15% BDBNTM có ngứa. Những bệnh không ngứa là BP, PS và PVe.

- Nhóm pemphigus: 80% PH có ngứa. Theo Amagai, Stanley, Saurat thì nhóm pemphigus thường không ngứa trừ PH. Theo Sothea, ngứa gặp trong 17,1% bệnh P.

- Nhóm pemphigoid: DH và LAD ngứa nhiều (theo thứ tự là 100% và 66,7%). Theo Amagai, Stanley, Saurat thì DH rất ngứa, LAD ngứa nhiều nhưng ít hơn DH, trong BP ngứa thay đổi từ không ngứa đến ngứa nhiều.

Vậy triệu chứng ngứa trong nghiên cứu phù hợp với các tác giả trên và có

giá trị trong chẩn đoán BDBNTM: nhóm pemphigoid có DH và LAD ngứa nhiều; nhóm pemphigus thường ít ngứa.

4.1.2.2. Tổn thương niêm mạc miệng: Các thể BDBNTM trong nghiên cứu trừ PF đều gặp tổn thương niêm mạc miệng. Số có và không tổn thương niêm mạc là tương đương (51,7% so với 48,3%).

Theo các tài liệu kinh điển, trong nhóm pemphigus, hầu hết bệnh nhân Pvul, PVe đều có tổn thương niêm mạc miệng, riêng PF không gặp, PS và PH ít gặp. Theo Tim Sothea tổn thương niêm mạc miệng gặp trong 77,3% trường hợp P. Trong kết quả nghiên cứu, tỉ lệ này trong Pvul là 61,3%, thấp hơn so với y văn, PF không gặp trường hợp nào, PH chỉ có 1/5 trường hợp có tổn thương niêm mạc, phù hợp với các tác giả khác. Với PS, kết quả nghiên cứu này lại cao hơn, chiếm tới 50%.

Nhóm pemphigoid, theo Amagai, Stanley, Saurat, triệu chứng này trong BP là 8 – 39%, trong DH là 4,6% và LAD là 70%. Trong mẫu nghiên cứu, tỉ lệ này ở BP là 39,1%, DH là 33,3% và LAD là 66,7%.

Vậy, trong nhóm pemphigoid, tỉ lệ tổn thương niêm mạc của BP và LAD tương đương các tác giả khác. Riêng trong DH, tỉ lệ của nghiên cứu cao hơn, không loại trừ có dị ứng thuốc kèm theo. Ngược lại trong nhóm pemphigus, kết quả của nghiên cứu ở PF và PH là phù hợp, ở Pvul lại thấp hơn, ở PS lại cao hơn, có thể do tại lúc khám tổn thương đã lành hoặc chưa xuất hiện.

4.1.2.3. Số lượng bọt nước

BDBNTM thường gặp số lượng bọt nước vừa và ít (45,8% và 31,7%).

Nhóm pemphigus lại thường gặp số lượng bọt nước vừa và nhiều. Nhóm pemphigoid thường gặp số lượng bọt nước vừa và ít. Các tài liệu kinh điển không đề cập đến số lượng bọt nước khi mô tả các thể bệnh.

4.1.2.4. Kích thước bọt nước

BDBNTM thường gặp bọt nước kích thước nhỏ và vừa, chiếm 65,8%. Trong nhóm pemphigus, tất cả bệnh nhân PF, PH, PVe và đa số bệnh nhân PS (85,7%), Pvul (67,7%) có bọt nước kích thước nhỏ và vừa. Trong nhóm pemphigoid, bọt nước nhỏ và vừa cũng chiếm tỉ lệ cao, DH 77,8%, LAD 66,7%. Bọt nước lớn gặp chủ yếu ở BP, chiếm 69,6%.

Theo y văn, bọt nước lớn gặp chủ yếu trong BP, còn những BDBNTM khác thường chỉ thấy bọt nước nhỏ và vừa, ít gặp bọt nước lớn. Vậy kết quả nghiên cứu là khá phù hợp. Riêng Pvul số lượng bọt nước lớn gặp nhiều hơn (32,3%), khác với y văn. Có thể do những trường hợp bệnh Pvul này đang trong giai đoạn vượng bệnh, hoặc một số trường hợp Pvul là thể lâm sàng của pemphigus do thuốc.

4.1.2.5. Tính chất bọt nước

Bọt nước nhẽo gặp nhiều hơn bọt nước căng (60% so với 40%), có

lẽ do số bệnh pemphigus chiếm đa số (trên 70%). Hầu hết bệnh nhân nhóm pemphigoid là BP (95,7%) và DH (100%) đều gặp bọng nước căng. Ngược lại, nhóm pemphigus thường gặp bọng nước nhẽo, trong đó nhiều nhất là Pve (100%) và Pvul (90,3%). Riêng PH lại chỉ gặp bọng nước căng.

Bọng nước căng hay nhẽo là do vị trí mô học hình thành bọng nước ở nông hay sâu trong da. Bọng nước trong thượng bì sẽ nhẽo, còn bọng nước dưới thượng bì thường căng. Kết quả nghiên cứu khá phù hợp với các tài liệu kinh điển, trừ PH.

4.1.2.6. Dấu hiệu Nikolsky

Dấu Nikolsky (+) gặp chủ yếu trong nhóm pemphigus, nhiều nhất là Pvul (56,5%). Trong nhóm pemphigoid, dấu Nikolsky thường (-) (71,4%), riêng LAD dấu Nikolsky âm tính hoàn toàn.

Nikolsky giới thiệu dấu Nikolsky là đặc trưng của bệnh pemphigus. Cơ chế của hiện tượng này là do sự tiêu gai và hình thành bọng nước ở trong thượng bì. Ngược lại, theo Lewis, Stanley, Asboe – Hansen, Sheklakov, thì còn có dấu Nikolsky giả, dấu Nikolsky “bờ” không chỉ gặp trong bệnh pemphigus mà còn gặp trong các bệnh BP, DH. Trong nghiên cứu này, những trường hợp BP và DH có dấu Nikolsky (+) tính là có thể giải thích được là Nikolsky giả, Nikolsky “bờ”. Còn những trường hợp pemphigus có dấu Nikolsky (-) tính có thể do được thực hiện trong giai đoạn lui bệnh hoặc bệnh nhân đang được điều trị bằng corticoid làm thay đổi tình trạng tiêu gai.

Theo Sothea, dấu Nikosky (+) tính trong 56,4% các thể pemphigus, Pvul là 60,2%, PS là 45,5%. Trong nghiên cứu này, dấu hiệu Nikolsky (+) tính trong ½ tổng số trường hợp pemphigus. Trong bệnh BP, dấu Nikolsky (-) tính chiếm 65,2%. Như vậy, tỉ lệ dương tính của dấu hiệu Nikolsky thấp hơn các tác giả khác và khi dấu hiệu Nikolsky (+) tính, chẩn đoán cũng không loại trừ được BP.

4.1.2.7. Mức độ trầm trọng của bệnh: đa số bệnh nhân có mức độ vừa (66,7%).

- Nhóm pemphigus thường gặp bệnh nặng hơn nhóm pemphigoid, trong đó Pvul có tỉ lệ bệnh nhân có mức độ vừa và nặng cao nhất (theo thứ tự là 64,5% và 28,8%). PH thường gặp bệnh nhẹ (80%). Theo các tài liệu, nhóm pemphigus thường gặp bệnh nặng, nhất là Pvul. Riêng PH là bệnh tương đối nhẹ, tiên lượng tốt. Theo Amagai, có lẽ hoạt động của tự KT IgG trong sự hình thành bọng nước của bệnh PH yếu hơn trong những bệnh pemphigus khác.

- Nhóm pemphigoid: bệnh DH, LAD không gặp bệnh nặng, đa số bệnh nhân BP có mức độ vừa (82,6%). Theo y văn, DH và LAD thường không nặng. Kết quả nghiên cứu khá phù hợp với y văn.

4.1.2.8. Mối liên quan giữa số lượng bọng nước với mức độ trầm trọng của bệnh

Số lượng bọng nước càng nhiều thì mức độ bệnh càng nặng. Nói cách

khác, số lượng bong nước tương ứng với mức độ trầm trọng của BDBNTM.

4.2. Kết quả phát hiện tự kháng thể tại mô da và trong máu bằng MDHQ trên BDBNTM

4.2.1. Kết quả phát hiện tự KT trong mô da bằng XN MDHQTT

Hầu hết các BDBNTM (84,2%) có kết quả phát hiện tự KT (+) tại mô da, chứng tỏ đây là những bệnh lý liên quan miễn dịch. Tỷ lệ phát hiện được KT trong nhóm pemphigus cao (90,6%), trong nhóm pemphigoid là 68,6%. Tỷ lệ MDHQTT (+) ở nhóm pemphigus cao hơn ở nhóm pemphigoid một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Nhóm pemphigus: tất cả các trường hợp phát hiện được KT đều là KT kháng gian bào thượng bì. Sự lắng đọng phức hợp MD ở gian bào thượng bì có màu xanh lá mạ thành hình mạng lưới. Hình ảnh này là đặc trưng.

So sánh với các tác giả khác: Amagai, Stanley, Habif, Anhalt, Martel & Joly, Saurat đều xác định tỷ lệ dương tính của XNMDHQTT trong bệnh Pvl thường đạt tới gần 100%. Trong nghiên cứu này, với $n = 85$, tỷ lệ MDHQTT (+) là 90,6%; thấp hơn một chút so với các tác giả nước ngoài. Tỷ lệ phát hiện KT cao nhất là ở PH (100%), đến Pvl (95,2%). Thấp hơn là PS (78,6%). Những trường hợp MDHQTT (-) có thể do vị trí sinh thiết không thích hợp, sinh thiết sau thời gian điều trị bằng corticoid, đang lui bệnh hoặc một số trường hợp là pemphigus do thuốc gây ra.

Tỷ lệ XNMDHQTT (+) cao trong bệnh pemphigus.

- Nhóm pemphigoid: tất cả các trường hợp phát hiện được KT đều là KT kháng màng đáy. MDHQTT (+) có dạng lắng đọng MD thành dải dọc màng đáy màu xanh lá, dạng hạt hoặc dạng dải liên tục. Kiểu lắng đọng MD dọc màng đáy này gặp trong nhiều bệnh thuộc nhóm pemphigoid như BP, DH, LAD, EBA, PG...và những bệnh da khác như lupus ban đỏ, bệnh da bong nước di truyền...

So sánh kết quả nghiên cứu với các tác giả khác:

-Bệnh BP

Bảng 4.1: So sánh kết quả MDHQT trong bệnh BP với các tác giả khác

Tác giả	Năm	Tỉ lệ (+)
Bernard	1998	90%
Habif	2005	90%
Stanley	2008	100%
Trần Ngọc Ánh	2006	69,6%(n = 23)

Kết quả dương tính của XN MDHQT trong nhóm bệnh này của chúng tôi thấp hơn nhiều so với các tác giả khác. Điều này có thể do xét nghiệm được thực hiện trong giai đoạn bệnh đang giảm do điều trị hoặc do sinh thiết ở vị trí không thích hợp.

- *DH*: MDHQT (+) trong 5/9 trường hợp *DH* (55,6%). Trong đó 2 trường hợp có hình ảnh dạng hạt, 3 trường hợp dạng dải liên tục.

Các tài liệu kinh điển đều xác định XNMDHQT là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định *DH*. Theo Herron, Zone, Hall thì tỉ lệ XN (+) là gần 100% và có 2 dạng phát quang: dạng hạt đứt khúc chiếm đa số 80 – 90%, dạng dải liên tục ít gặp. Kết quả nghiên cứu thấp hơn nhiều so với các tác giả khác. Nguyên nhân có thể do bệnh gặp nhiều ở trẻ em, khi sinh thiết thường gặp khó khăn. Về tỉ lệ dạng hạt / dạng dải liên tục là 2/5 cũng khác biệt với các tác giả khác. Hình ảnh lắng đọng MD kiểu hạt là đặc hiệu của *DH*. Lắng đọng MD dạng dải liên tục dọc màng đáy của *DH* tương tự hình ảnh lắng đọng MD của BP hay LAD nên không đặc hiệu cho *DH*.

Như vậy, tỉ lệ XNMDHQT (+) trung bình trong DH; Dạng lắng đọng MD kiểu hạt là đặc hiệu trong DH.

- *LAD*: y vẫn không ghi nhận tỉ lệ dương tính của MDHQT trong bệnh này. Kết quả MDHQT (+) trong nghiên cứu là 3/3 trường hợp (100%). Nhưng hình ảnh phát huỳnh quang của LAD không đặc hiệu.

MDHQT trong nhóm pemphigoid tuy không đặc hiệu cho chẩn đoán 1 bệnh cụ thể nhưng có giá trị trong chẩn đoán hướng về nhóm pemphigoid.

4.2.2. Kết quả phát hiện tự KT trong máu bằng XNMDHQT

MDHQT trong BDBNTM khi (+) xác nhận có sự hiện diện của KT lưu hành trong huyết thanh bệnh nhân. Tỉ lệ phát hiện KT lưu hành trong máu bằng MDHQT (+) 84,2%. Tỉ lệ phát hiện được KT lưu hành ở nhóm pemphigus cao hơn nhóm pemphigoid một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

-Trong nhóm pemphigus, MDHQT (+) tính 92,9%, cho thấy có sự

lắng đọng KT MD tuần hoàn ở gian bào thượng bì hình mạng lưới màu xanh lá, đây là loại KT kháng gian bào thượng bì. Hình ảnh đặc trưng này chỉ gặp trong bệnh pemphigus. Tỷ lệ phát hiện được KT lưu hành trong máu cao nhất ở PF (100%) và Pvul (96,8%), thấp hơn ở PS (85,7%), PH (80%).

So sánh với các tác giả khác

Bảng 4.2: So sánh tỷ lệ dương tính của MDHQGT bệnh pemphigus với các tác giả khác

Tác giả	Năm	Tỷ lệ (+)
Krasny	1987	90%
Nousari & Anhalt	1998	80%
Saurat	1999	80%
Habif	2005	Pvul 80 – 90%, PF 75%
Stanley	2008	> 80%
Trần Ngọc Ánh	2006	92,9% (n = 85)

Kết quả nghiên cứu này tương đương với kết quả của các tác giả khác.

Tỷ lệ MDHQGT (+) cao trong bệnh pemphigus.

-Trong nhóm pemphigoid, MDHQGT khi dương tính cho thấy có sự hiện diện của KT tuần hoàn kháng màng đáy lắng đọng tại màng đáy với dạng dải liên tục màu xanh lá. Hình ảnh này gặp trong nhiều bệnh pemphigoid như BP, LAD, EBA, PG...và những bệnh da khác như lupus ban đỏ dạng bong nước, bệnh da bong nước di truyền...

Tỷ lệ phát hiện được KT lưu hành trong máu là 22 trường hợp (62,9%)

So sánh tỷ lệ MDHQGT (+) trong từng thể bệnh với các tác giả khác:

- BP

Bảng 4.3: So sánh tỷ lệ (+) của MDHQGT bệnh BP với các tác giả khác

Tác giả	Năm	Tỷ lệ (+)
Saurat	1999	70% - 90%
Mutasim	2001	75%
Habif	2005	70%
Stanley	2008	70% - 80%
Bernard	2008	60% - 80%
Trần Ngọc Ánh	2006	87% (n = 23)

Kết quả MDHQGT (+) của chúng tôi tương đương các tác giả khác.

Tỷ lệ XNMDHQGT (+) cao trong BP.

- DH : không tìm thấy KT tuần hoàn, MDHQGT (+) 0%. Kết quả phù hợp với y văn.

- *LAD*: kết quả nghiên cứu MDHQGT (+) 66,7% là khá cao nhưng chỉ có 3 bệnh nhân, chưa đủ số liệu để so sánh.

MDHQGT trong bệnh pemphigoid tuy không đặc hiệu cho chẩn đoán 1 bệnh cụ thể nhưng có giá trị trong chẩn đoán hướng về nhóm pemphigoid.

4.2.3. Đối chiếu kết quả MDHQT và MDHQGT

Khi kết quả MDHQT (-) cần làm thêm MDHQGT để xác định chẩn đoán. Kết quả các XNMD khi (+) giúp chẩn đoán xác định thể BDBNTM trong hoặc dưới thượng bì. MDHQT và GT bổ sung nhau trong chẩn đoán BDBNTM. Khi thực hiện cả 2 XN, tỉ lệ (+) rất cao 95% (114/120) trừ DH.

Do XNMDHQ chỉ thực hiện trên KT tổng hợp, chưa xác định được loại IgG, IgM hay IgA nên chưa thể chẩn đoán chính xác thể bệnh pemphigus nào hay pemphigoid là BP, DH hay LAD, EBA,...

4.2.4. So sánh kết quả MDHQT và MDHQGT

Tất cả y văn đều khẳng định MDHQGT luôn âm tính trong DH. Do vậy nghiên cứu đã loại trừ 9 trường hợp DH khi tính tỉ lệ MDHQGT.

Trong BDBNTM chung và trong từng nhóm pemphigus, pemphigoid, tỉ lệ dương tính của MDHQGT đều cao hơn MDHQT nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

MDHQT đặc biệt có giá trị khi xác định một chẩn đoán còn nghi ngờ và để phân biệt với những bệnh da bong nước khác không liên quan miễn dịch. MDHQGT có ích khi MDHQT âm tính hay không đặc hiệu. Hai XNMDHQT và GT bổ sung cho nhau, làm tăng hiệu quả chẩn đoán BDBNTM.

Về mặt khoa học, MDHQT giá trị hơn MDHQGT vì xác định rõ bản chất bệnh lý MD trong BDBNTM là do lắng đọng phức hợp MD tại mô da. Tuy nhiên, việc thực hiện MDHQGT lại đơn giản hơn đối với bệnh nhân khi lấy bệnh phẩm vì chỉ cần lấy mẫu huyết thanh, không cần sinh thiết. Mỗi XN có giá trị khoa học và thực tiễn riêng.

4.2.5. Mối liên quan giữa mức độ bệnh và hiệu giá KT

Trong BDBNTM chung và trong từng nhóm bệnh pemphigus, pemphigoid đều không có sự tương quan giữa mức độ bệnh và hiệu giá KT nhưng bệnh nặng luôn gặp hiệu giá KT cao. Hiệu giá KT không phải là yếu tố giúp đánh giá mức độ bệnh. Theo y văn, trong nhóm pemphigus, hiệu giá KT tương ứng với mức độ bệnh; còn trong bệnh BP thì không. Kết quả nghiên cứu chỉ có bệnh BP phù hợp với y văn. Có thể do bệnh phẩm được lấy trong giai đoạn bệnh nhân đang được điều trị bằng corticoid hoặc thuốc ức chế miễn dịch nên làm thay đổi kết quả xét nghiệm.

4.3. So sánh kết quả XNMDHQ với hình ảnh lâm sàng, mô bệnh học

4.3.1. So sánh kết quả MDHQ với hình ảnh lâm sàng

Lâm sàng chẩn đoán chính xác 68/120 trường hợp, chiếm tỉ lệ 56,7%.

- *Nhóm pemphigus*: 50/85 trường hợp pemphigus (58,8%) được chẩn đoán chính xác bằng lâm sàng, nhưng dễ lẫn lộn giữa các thể bệnh (13 trường hợp). Không có trường hợp PH nào được nghĩ đến trên lâm sàng, mà thường nhầm với DH (4/5 trường hợp) hoặc chàm (1 trường hợp) do PH là bệnh mới, hiếm gặp, bệnh cảnh giống chàm hay DH. Vậy trên lâm sàng, chàm hay DH mà tái phát nhiều lần, có tổn thương niêm mạc, có bọt nước, nhất là dấu Nikolsky (+) thì nên nghĩ đến PH.

Lâm sàng chỉ chẩn đoán đúng 35/62 trường hợp Pvul (56,5%).

Bảng 4.4. Sự khác nhau về kết quả MDHQ với chẩn đoán lâm sàng trong các trường hợp Pvul

Miễn dịch huỳnh quang	Chẩn đoán lâm sàng				
	BP	DH	PF	PS	Khác
Pvul (n=27)	6	8	2	9	2

- *Trong nhóm pemphigoid*: chỉ 1/3 trường hợp LAD được chẩn đoán đúng và 2 trường hợp nhầm với DH vì biểu hiện 2 bệnh giống nhau và LAD ít gặp hơn. Chỉ có 13/23 trường hợp BP được chẩn đoán đúng bằng lâm sàng (56,5%). BP thường nhầm với DH và Pvul do lâm sàng không rõ.

Do bệnh cảnh không rõ nên ngoài BDBNTM, đôi khi lâm sàng đưa ra những chẩn đoán khác như dị ứng thuốc, bệnh bọt nước lạnh tính trẻ em, lupus đỏ....

Vậy chẩn đoán lâm sàng có độ tin cậy khá cao.

So sánh chẩn đoán lâm sàng với MDHQ: Tỉ lệ phát hiện bệnh bằng phương pháp MDHQ cao hơn chẩn đoán lâm sàng trong cả 2 nhóm pemphigus và pemphigoid. XNMDHQ hiệu quả hơn, có độ chính xác cao hơn chẩn đoán lâm sàng.

4.3.2. So sánh kết quả MDHQ với mô bệnh học

Mô bệnh học chẩn đoán chính xác 81/120 trường hợp (67,5%), không phát hiện được trường hợp LAD và PH nào.

Chẩn đoán mô bệnh học thường dựa theo hướng dẫn của chẩn đoán lâm sàng. Trong 3 trường hợp LAD, mô bệnh học chẩn đoán là DH, BP do các bệnh LAD, DH và BP đều là những bệnh nhóm pemphigoid. Tỉ lệ LAD thấp nên ít được nghĩ đến.

Bảng 4.7: Sự khác nhau về kết quả MDHQ với chẩn đoán lâm sàng, mô bệnh học trong 5 trường hợp PH

Miễn dịch huỳnh quang	Chẩn đoán lâm sàng + Mô bệnh học				
	Pvul	Không xác định	Bọng nước lành tính	Mụn mủ dưới thượng bì	Viêm bì không đặc hiệu
PH (n=5)	1	1	1	1	1

PH là bệnh mới nên ít được nghĩ đến. Có 1 trường hợp PH mà mô bệnh học chẩn đoán là Pvul do PH và Pvul đều thuộc nhóm pemphigus. Hơn nữa, một số ít PH có thể tiến triển thành P nông hay hiếm hơn là Pvul. Có 2 trường hợp PH được chẩn đoán thành bệnh da bọng nước lành tính và bệnh mụn mủ dưới thượng bì có thể do đều là những bệnh da bọng nước dưới thượng bì. Còn 2 trường hợp mô bệnh học không xác định được bệnh lý, có thể do mẫu mô không đủ tiêu chuẩn.

- Trong 23 trường hợp BP, mô bệnh học chẩn đoán chính xác 18 trường hợp. 1 trường hợp nhầm với DH vì BP và DH cùng là nhóm pemphigoid. 3 trường hợp không xác định được BDBNTM, chỉ ghi nhận viêm bì không đặc hiệu, do mẫu cắt không đủ tiêu chuẩn. Riêng 1 trường hợp nhầm với Pvul là một BDBNTM trong thượng bì, có thể do bọng nước trong chốc hoặc do cọ sát hình thành.

- Trong 62 trường hợp Pvul, mô bệnh học chẩn đoán chính xác 44 trường hợp. 4 trường hợp nhầm với BP là BDBNTM dưới thượng bì, có thể do bệnh nhân bị dị ứng da do thuốc kèm theo. 2 trường hợp mô bệnh học xác định là PF và 1 trường hợp là PS, đều là những bệnh nhóm pemphigus. 11 trường hợp còn lại trên mẫu mô không thấy hình ảnh bọng nước trong thượng bì kèm hiện tượng tiêu gai nên thường được chẩn đoán là viêm bì cấp tính, dị ứng thuốc,...

- Trong 9 trường hợp DH, mô bệnh học chẩn đoán đúng 6 trường hợp. Còn lại 3 trường hợp chẩn đoán là dị ứng thuốc và bệnh da bọng nước lành tính do DH, dị ứng thuốc và bệnh da bọng nước lành tính đều là những BDBN dưới thượng bì.

Với tỉ lệ chẩn đoán chính xác 67,5%, mô bệnh học là một phương pháp chẩn đoán khá chính xác, đáng tin cậy trong các BDBNTM.

4.3.2.1. So sánh kết quả MDHQTT với chẩn đoán mô bệnh học

Tỉ lệ phát hiện bệnh của MDHQTT cao hơn mô bệnh học. Trong nhóm pemphigus, tỉ lệ phát hiện bệnh của MDHQTT cao hơn mô bệnh học nhưng trong nhóm pemphigoid, tỉ lệ phát hiện của mô bệnh học tương đương MDHQTT. Tuy nhiên, thực hiện XNMDHQTT có ưu điểm hơn XN mô bệnh học vì:

- Không cần lấy trọn bọng nước. Chỉ cần sinh thiết tại vùng da bình

thường cạnh bông nước. Điều này dễ thực hiện ngay cả khi bông nước đã xẹp hay vỡ. Do đó thuận lợi hơn đối với bệnh nhân khi lấy bệnh phẩm.

- Khi MDHQTT dương tính, xác định chắc chắn BDBNTM, không nhầm lẫn với những bệnh da bông nước không liên quan miễn dịch.

Tuy nhiên, kỹ thuật thực hiện MDHQTT khó hơn mô bệnh học.

4.3.2.2. So sánh kết quả MDHQTT với chẩn đoán mô bệnh học

Trong nhóm pemphigus, tỉ lệ phát hiện bệnh của XNMDHQTT cao hơn so với mô bệnh học. Trong nhóm pemphigoid, sự khác biệt không nhiều. Tuy nhiên XNMDHQTT thuận lợi hơn XN mô bệnh học đối với bệnh nhân khi lấy bệnh phẩm vì chỉ cần lấy mẫu máu mà không phải sinh thiết. Hơn nữa, khi kết quả (+) là chắc chắn là BDBNTM, không thể nhầm lẫn với các bệnh da bông nước khác.

Tuy nhiên, kỹ thuật thực hiện MDHQTT khó hơn mô bệnh học.

4.4. Đối chiếu chẩn đoán lâm sàng, mô bệnh học và chẩn đoán xác định trong trường hợp MDHQ âm tính: khi các kết quả MDHQ âm tính, chẩn đoán xác định dựa chủ yếu trên kết quả mô bệnh học.

Kết luận

1. Một số đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng của BDBNTM

1.1. Dịch tễ

- Trong 120 BDBNTM, nhóm pemphigus chiếm đa số 70,8%, gồm 5 thể bệnh Pvul, PS, PF, PVe và PH. Nhóm pemphigoid chiếm tỉ lệ thấp hơn 29,2%, gồm 3 thể bệnh là BP, DH và LAD.

- Tuổi BDBNTM thường gặp 31 – 60 tuổi, chiếm 58,3%. Bệnh Pvul có tuổi trung bình 31 – 60 tuổi, BP thường gặp ở người già trên 60 tuổi, DH thường trẻ, dưới 30 tuổi.

- Giới nữ /nam = 1,7/1. Riêng DH nữ lại ít hơn nam (nữ / nam = 1/3,3).

1.2. Lâm sàng

- Đa số bệnh nhân vào viện 1 lần (lần đầu) 75%. Nhóm pemphigus vào viện nhiều lần hơn nhóm pemphigoid.

- 15% BDBNTM có ngứa, nhóm pemphigoid có DH và LAD ngứa nhiều. Nhóm pemphigus ít bị ngứa hơn, trừ PH có 80% bị ngứa.

- Các thể bệnh trừ PF đều có tổn thương niêm mạc miệng, trong đó nhóm pemphigoid có LAD gặp nhiều 66,7%, nhóm pemphigus có Pvul gặp nhiều nhất 61,3%.

- 45,8% BDBNTM có số lượng bông nước vừa, 31,7% có số lượng bông nước ít.

- 65,8% BDBNTM có bông nước nhỏ và vừa, 34,2% có bông nước lớn.

- 60% bệnh nhân có bông nước nhỏ, 40% căng. Nhóm pemphigus

thường có bọt nước nhỏ, nhóm pemphigoid thường gặp bọt nước căng.

- Dấu Nikolsky (+) gặp chủ yếu ở nhóm pemphigus, nhiều nhất là Pvu1 56,5%. Nhóm pemphigoid, dấu Nikolsky thường (-) 71,4%.

- 66,7% BDBNTM có mức độ vừa; 20,8% nặng. Nhóm pemphigus thường gặp bệnh nặng hơn nhóm pemphigoid.

2. Phát hiện tự KT tại mô da và trong máu bằng MDHQ

Tỉ lệ phát hiện tự KT trong máu và mô da cao: MDHQTT (+) 84,2%, MDHQGT (+) 91%. Khi thực hiện cả 2 XN, tỉ lệ (+) đạt 95%, nhưng chưa xác định được chính xác thể bệnh.

+ Nhóm pemphigus: MDHQTT (+) 90,6%, MDHQGT (+) 92,9%. KT kháng gian bào phát quang hình mạng lưới màu xanh lá đặc trưng trong thượng bì.

+ Nhóm pemphigoid: MDHQTT (+) 68,6%, MDHQGT (+) 84,6%, (-) trong DH. KT kháng màng đáy lắng đọng dải liên tục hay dạng hạt dọc màng đáy màu xanh lá.

Hiệu giá KT không liên quan mức độ bệnh.

3. So sánh kết quả lâm sàng, XNMDHQ và mô bệnh học trong chẩn đoán BDBNTM.

Chẩn đoán lâm sàng chính xác 56,7%, chẩn đoán mô bệnh học chính xác 67,5%. Tỉ lệ phát hiện bệnh của XNMDHQ cao hơn lâm sàng và mô bệnh học. Tuy nhiên, kỹ thuật đòi hỏi trang thiết bị và kinh nghiệm thực hành cao hơn.

Kiến nghị

Do những giá trị thực tiễn của XNMDHQ trong BDBNTM, tôi đề xuất việc thực hiện XNMDHQTT và GT nên được triển khai tại các cơ sở chuyên khoa đầu ngành để góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị. Trong tương lai, khi điều kiện cho phép sẽ tiếp tục thực hiện những XNMD nâng cao hơn để tiếp cận trình độ y học thế giới và phục vụ việc đi sâu khám phá bản chất miễn dịch của các BDBNTM.