BỘ Y TẾ	CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Số: 3592 /QĐ-BYT	*Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2026*

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng"

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật Khám bệnh, chữa bệnh năm 2023;

Căn cứ Nghị định số 313/2026/NĐ-CP ngày 08 tháng 08 năm 2026 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng".

Điều 2. Tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng" được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trong cả nước.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành và thay thế Quyết định số 3942/QĐ-BYT ngày 02/10/2014 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng".

Điều 4. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Cục trưởng và Vụ trưởng các Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Giám đốc các Bệnh viện trực thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng Y tế các ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:
- Như Điều 4;
- Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các Thứ trưởng;
- BHXHVN - Bộ Tài chính;
- Hội Hen, Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng Việt Nam;
- Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế;
- Website Cục QLKCB;
- Lưu: VT, KCB.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Đào Xuân Cơ

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH VỀ DỊ ỨNG – MIỄN DỊCH LÂM SÀNG

(Ban hành kèm theo Quyết định số 3592/QĐ-BYT ngày 20 tháng 11 năm 2026 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Hà Nội, 2026

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN	
PGS.TS Đào Xuân Cơ	Thứ trưởng Bộ Y tế
TS. Hà Anh Đức	Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh
CHỦ BIÊN	
PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn	Nguyên Trưởng Bộ môn Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Trường Đại học Y Hà Nội
TS. Nguyễn Trọng Khoa	Phó Cục trưởng Cục QLKCB
TS.BSCC. Nguyễn Hoàng Phương	Chủ tịch Hội Hen, Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Việt Nam
THAM GIA BIÊN SOẠN VÀ THẨM ĐỊNH	
GS.TS. Vũ Thị Minh Thục	Phó Chủ tịch Hội Hen, Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Việt Nam
PGS.TS. Trần Thúy Hạnh	Phó Chủ tịch Hội Hen, Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Việt Nam
GS.TS. Nguyễn Hữu Sáu	Phó Giám đốc Bệnh viện Da liễu Trung ương
PGS.TS. Cung Hồng Sơn	Phó Giám đốc Bệnh viện Mắt Trung ương
PGS. TS. Nguyễn Viết Nhung	Chủ tịch Hội Phổi Việt Nam, Phó chủ tịch Tổng hội Y học Việt Nam
GS.TS. Phạm Văn Thức	Chủ tịch Hội Miễn dịch trị liệu ung thư Việt Nam
PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh	Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội
PGS.TS. Nguyễn Đình Khoa	Trưởng khoa Nội Cơ xương khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy
PGS.TS Đặng Văn Em	Chủ nhiệm Bộ môn Da liễu, Nguyên Chủ nhiệm khoa Da liễu và dị ứng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
PGS.TS. Phan Quang Đoàn	Nguyên Trưởng Bộ môn Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Trường Đại học Y Hà Nội
PGS.TS. Trịnh Mạnh Hùng	Nguyên Trưởng Khoa Hô Hấp - Dị ứng, Bệnh viện Hữu nghị Việt Xô
PGS.TS. Nguyễn Thị Vân	Nguyên giảng viên Bộ môn Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Trường Đại học Y Hà Nội
TS. Trương Thái Phương	Trưởng khoa Vi sinh, Bênh viện Bạch Mai
TS. Nguyễn Lan Anh	Chủ nhiệm khoa Dị ứng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
TS. Lê Quỳnh Chi	Trưởng khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương

BSCKII. Hà Minh Lợi	Trưởng khoa Mũi xoang, Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương
TS. Bùi Văn Dân	Phụ trách khoa Dị ứng miễn dịch & Da liễu, Bệnh viện E
TS.BSCC. Phạm Huy Thông	Tổng thư ký Hội Hen, Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Việt Nam
ThS. Nguyễn Xuân Thọ	Phó Trưởng khoa Gây mê hồi sức, Bệnh viện Mắt Trung ương
ThS. Trần Thiên Tài	Trưởng Đơn vị Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện ĐHYD TP.HCM
TS. Trần Anh Tuấn	Trưởng khoa Hô hấp, Bệnh viện Nhi đồng 1
BSCKII. Nguyễn Thanh Hải	Trưởng khoa Khám bệnh, Bệnh viện Nhi đồng 2
TS. Nguyễn Hữu Trường	Phó Giám đốc Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai
TS. Bùi Văn Khánh	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Vi Thị Minh Hằng	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Đinh Thanh Điệp	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSCKII. Trần Thị Mùi	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSCKII. Nguyễn Thị Mai Hương	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSCKII. Nguyễn Anh Minh	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Phùng Thị Phương Tú	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Nguyễn Ngọc Hải	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Vũ Thị Hằng	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Lê Thị Lan Thủy	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Lê Việt Dũng	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Đào Sang Mỹ	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai

ThS.BSNT. Thái Nguyễn Hoàng	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Nguyễn Minh Hoàng	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Lê Văn Hiệp	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
BS. Chu Chí Hiếu	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Nguyễn Thị Liên	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Phạm Thị Vân Anh	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
TỔ THƯ KÝ	
TS. Nguyễn Hữu Trường	Phó Giám đốc Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS.BSNT. Lê Việt Dũng	Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
KS. Phan Ngọc Bích	Kỹ thuật viên trưởng Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai
ThS. Trương Lê Vân Ngọc	Trưởng phòng Nghiệp vụ, Cục QLKCB
BS. Nguyễn Thị Dung	Chuyên viên Phòng Nghiệp vụ, Cục QLKCB

LỜI NÓI ĐẦU

Các bệnh lý dị ứng và tự miễn có biểu hiện lâm sàng đa dạng, với mức độ từ nhẹ đến nặng. Một số phản ứng dị ứng cấp tính, như phản vệ, có thể đe dọa tính mạng. Nhiều bệnh tự miễn có diễn biến kéo dài, có thể ảnh hưởng đến nhiều cơ quan và cần được theo dõi, điều trị lâu dài.

Biểu hiện lâm sàng của các bệnh lý dị ứng và tự miễn có thể tương đồng với nhiều bệnh lý khác, gây khó khăn cho việc chẩn đoán phân biệt. Việc chẩn đoán sớm và chính xác giúp lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp và nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh.

"Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng" (bản cập nhật năm 2026) được xây dựng với sự tâm huyết và nỗ lực của các chuyên gia trong lĩnh vực dị ứng và miễn dịch lâm sàng. Tài liệu gồm ba phần, đề cập đến các bệnh lý dị ứng, một số bệnh tự miễn và một số phương pháp chẩn đoán, điều trị các bệnh dị ứng và tự miễn.

Về nguyên tắc áp dụng: Các thuốc, vắc xin, sinh phẩm được đề cập trong Hướng dẫn này phải được phép lưu hành tại Việt Nam theo quy định của pháp luật về Dược. Việc chỉ định, kê đơn, sử dụng thuốc phải phù hợp với chỉ định, liều dùng, đường dùng, chống chỉ định và các nội dung khác được Bộ Y tế phê duyệt.

Cục Quản lý Khám, chữa bệnh trân trọng cảm ơn sự đóng góp công sức và trí tuệ của lãnh đạo các bệnh viện, các giáo sư, phó giáo sư, tiến sĩ, bác sĩ chuyên khoa đã tham gia góp ý cho tài liệu này. Trong quá trình biên tập, in ấn tài liệu khó có thể tránh được các sai sót, chúng tôi rất mong nhận được sự đóng góp từ quý độc giả và đồng nghiệp để tài liệu ngày một hoàn thiện hơn. Mọi ý kiến góp ý xin gửi về Cục Quản lý Khám, chữa bệnh – Bộ Y tế, 138A Giảng Võ, phường Giảng Võ, Hà Nội.

Trân trọng cảm ơn!

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

PHẦN 1. CÁC BỆNH LÝ DỊ ỨNG.....1

1. DỊ ỨNG THUỐC 1

2. CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ CƠN HEN PHẾ QUẢN CẤP 23

3. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ DÀI HẠN HEN PHẾ QUẢN 33

4. MÀY ĐAY- PHÙ QUINCKE.....45

5. DỊ ỨNG THỨC ĂN 53

6. VIÊM MŨI DỊ ỨNG.....59

7. VIÊM KẾT MẠC DỊ ỨNG.....65

8. VIÊM DA CƠ ĐỊA 71

9. CÁC PHẢN ỨNG QUÁ MẪN VỚI VẮC XIN 77

10. DỊ ỨNG NỌC CÔN TRÙNG 85

11. PHÙ MẠCH DI TRUYỀN.....91

PHẦN 2. MỘT SỐ BỆNH TỰ MIỄN DỊCH 97

12. LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG.....97

13. XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG 114

14. VIÊM DA CƠ, VIÊM ĐA CƠ.....128

15. HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID.....145

16. VIÊM MẠCH SCHÖNLEIN - HENOCH 153

17. VIÊM MẠCH ANCA.....158

18. VIÊM GAN TỰ MIỄN 164

19. HỘI CHỨNG SJÖGREN 171

20. BỆNH MÔ LIÊN KẾT HỖN HỢP 177

PHẦN 3. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH.....181

21. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH DỊ ỨNG VÀ TỰ MIỄN 181

22. THUỐC KHÁNG HISTAMINE H1 TRONG MỘT SỐ BỆNH DỊ ỨNG.....202

23. CÁCH SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID TRONG ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH DỊ ỨNG - TỰ MIỄN 209

24. THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH TRONG BỆNH DỊ ỨNG VÀ TỰ MIỄN.....215

25. KHUYẾN NGHỊ TIÊM PHÒNG VẮC XIN Ở NGƯỜI BỆNH TỰ MIỄN 220

26. LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN.....225

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

STT	Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
1	aCL	*Anticardiolipin*	Kháng cardiolipin
2	ACR	*American College of Rheumatology*	Hội Thấp Khớp học Hoa Kỳ
3	AGEP	*Acute generelized exanthematous pustulosis*	Ban mụn mủ cấp tính toàn thân
4	AERD	*Aspirin exacerbated respiratory disease*	Bệnh hô hấp tăng nặng do aspirin
5	ANA	*Anti nuclear antibody*	Kháng thể kháng nhân
6	ANCA	*Antineutrophilic cytoplasmic antibody*	Kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính
7	Anti-Sm	*Anti-Smith antibody*	Kháng thể kháng Smith
8	aPL	*Antiphospholipid*	Kháng phospholipid
9	APS	*Antiphospholipid syndrome*	Hội chứng kháng phospholipid
10	ß$_2$GP	*β_2 - glycoprotein*	
11	BC		Bạch cầu
12	BEC	*Blood Eosinophil Count*	Số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi
13	BSA	*Body surface area*	Diện tích bề mặt cơ thể
14	C	C*omplement*	Bổ thể
15	CAPS	*Catastrophic APS*	Hội chứng kháng phospholipid nguy kịch
16	CK	*Creatine kinase*	
17	CMV	*Cytomegalovirus*	
18	COPD	*Chronic obstructive pulmonary disease*	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
19	COX-2	*Cyclooxygenase-2*	
20	DiHS/DRESS	*Drug induced hypersensitivity syndrome/ Drug reaction with eosinophilia systemic syndromes*	Hội chứng quá mẫn do thuốc/ Hội chứng phản ứng thuốc có tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân
21	DILE	*Drug-induced lupus erythematosus*	Bệnh lupus ban đỏ do thuốc

STT	Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
22	DLCO	*Diffusing lung CO*	Khả năng khuếch tán carbon monoxide qua phổi
23	DN		Dị nguyên
24	DF	*Dermatophagoides farinae*	
25	DP	*Dermatophagoides pteronyssinus*	
26	ds-DNA	*Double strains - desoxyribonucleic acid*	Chuỗi kép DNA
27	EBV	*Epstein Barr Virus*	
28	EGPA/CSS	*Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis /Churg - Strauss syndrome*	Bệnh u hạt tăng bạch cầu ái toan kèm viêm đa mạch / Hội chứng Churg - Strauss
29	ELISA	*Enzyme-linked immunosorbent assay*	Xét nghiệm miễn dịch gắn enzyme
30	EULAR	*European League Against Rheumatism*	Liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu
31	FEV1	*Forced expiratory volume in one second*	Thể tích khí thở ra tối đa trong giây đầu tiên
32	GC	*Glucocorticoid*	
33	GINA	*Global Initiative for Asthma*	Tổ chức toàn cầu phòng chống hen
34	GPA	*Granulomatosis with polyangiitis*	Bệnh viêm u hạt kèm viêm đa mạch
35	GTLT		Giá trị lý thuyết
36	HC		Hồng cầu
37	HIV	*Human Immunodeficiency Virus*	
38	HLA	*Human Leukocyte Antigen*	Kháng nguyên bạch cầu người
39	HPQ		Hen phế quản
40	ICS	*Inhaled corticosteroid*	Corticosteroid dạng hít
41	Ig	*Immunoglobulin*	Globulin miễn dịch
42	IL	*Interleukin*	
43	IVIg	*Intravenous Immunoglobulin*	Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch

STT	Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
44	KT		Kháng thể
45	LA	*Lupus anticoagulant*	Chất chống đông lupus
46	LABA	*Long acting β-agonists*	Thuốc cường β2 tác dụng kéo dài
47	LP	*Liver-pancreas*	Gan - tụy
48	LT	*Leukotriene*	
49	LTT	*Lymphocyte transformation test*	Xét nghiệm chuyển dạng lympho bào
50	MCTD	*Mixed connective tissue disease*	Bệnh mô liên kết hỗn hợp
51	MDĐH		Miễn dịch đặc hiệu
52	MDP	*Metered Dose Inhaler*	Bình xịt định liều
53	MHC	*Major Histocompatibility Complex*	Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu
54	MLCT		Mức lọc cầu thận
55	MPA	*Microscopic polyangiitis*	Viêm đa động mạch vi thể
56	MPE	*Maculopapular Eruption*	Ban dạng sẩn
57	MRI	*Magnetic resonance imaging*	Hình ảnh cộng hưởng từ
58	NSAIDs	*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*	Các thuốc chống viêm không steroid
59	PEF	*Peak expiratory flow*	Lưu lượng đỉnh
60	PM	*Polymyositis*	Viêm đa cơ
61	SABA	*Short acting β2-agonists*	Thuốc cường β2 tác dụng ngắn
62	SGOT	*Serum Glutamic-oxaloacetic Transaminase*	
63	SGPT	*Serum Glutamate pyruvate Transaminase*	
64	SJS/TEN	*Stevens-Johnson syndrome/ Toxic epidermal necrolysis*	Hội chứng Stevens-Johnson /Ly thượng bì hoại tử nhiễm độc
65	SLA	*Soluble liver antigen*	Kháng nguyên gan hòa tan
66	SLE	*Systemic lupus erythematosus*	Lupus ban đỏ hệ thống
67	SMA	*Smooth muscle antibody*	Kháng thể kháng cơ trơn

STT	Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
68	SLIT	*Sublingual immunotherapy*	Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dưới lưỡi
69	SCIT	*Subcutaneous immunotherapy*	Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu tiêm dưới da
70	SR	*Systemic reaction*	Phản ứng toàn thân
71	SS	*Sjögren syndrome*	Hội chứng Sjögren
72	SSLR	*Serum sickness like reactions*	Phản ứng giống bệnh huyết thanh
73	TC		Tiểu cầu
74	TEN	*Toxic Epidermal Necrolysis*	Ly thượng bì hoại tử nhiễm độc
75	TM		Tĩnh mạch
76	TSLP	*Thymic stromal lymphopoietin*	Lymphopoietin mô đệm tuyến ức
77	ƯCMD		Ức chế miễn dịch
78	VDCĐ		Viêm da cơ địa
79	VDDƯ		Viêm da dị ứng
80	VGTM		Viêm gan tự miễn
81	VIT	*Venom immunotherapy*	Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu với nọc côn trùng
82	VKDT		Viêm khớp dạng thấp
83	VKM		Viêm kết mạc
84	VMDƯ		Viêm mũi dị ứng
85	WAO	*World Allergy Organisation*	Tổ chức Dị ứng Thế giới
86	XCB		Xơ cứng bì hệ thống

PHẦN 1. CÁC BỆNH LÝ DỊ ỨNG

1. DỊ ỨNG THUỐC

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Dị ứng thuốc là một loại phản ứng có hại do thuốc (adverse drug reaction - ADR) không thể dự đoán trước, bao gồm một loạt các phản ứng quá mẫn qua trung gian miễn dịch với các cơ chế và biểu hiện lâm sàng khác nhau.

Dị ứng thuốc chiếm khoảng 5-10% tổng số các phản ứng có hại do thuốc. Mọi loại thuốc đều có thể gây dị ứng, tuy nhiên, thuốc kháng sinh, thuốc chống viêm giảm đau không steroid, thuốc chống co giật có vòng thơm và allopurinol là những thuốc có tỷ lệ gặp cao nhất gây ra các phản ứng dị ứng.

1.2. Cơ chế

Theo Gell và Coombs, phản ứng quá mẫn được phân loại thành bốn type: phản ứng tức thì qua trung gian kháng thể IgE (Type I); phản ứng gây độc tế bào qua trung gian kháng thể IgG hoặc IgM (Type II); phản ứng gây ra do lắng đọng phức hợp miễn dịch (Type III) và các phản ứng quá mẫn chậm qua trung gian miễn dịch tế bào (Type IV). Gần đây, với những tiến bộ mới đạt được trong việc hiểu biết về các đặc điểm và chức năng riêng biệt của phản ứng miễn dịch phức hợp type 1, type2 và type 3 và phản ứng thông qua mô, việc phân loại phản ứng dị ứng đã được mở rộng lên thành 7 type phản ứng.

Bảng 1. Phân loại cơ chế dị ứng thuốc theo Gell và Coombs

Loại hình phản ứng	Cơ chế	Biểu hiện lâm sàng
Type I (phản vệ)	Qua trung gian IgE, giải phóng chất trung gian từ tế bào mast	Mày đay, phù mạch, phản vệ
Type II	Hoạt hóa bổ thể qua trung gian IgG/IgM	Thiếu máu tan máu
Type III	Qua trung gian phức hợp miễn dịch, hoạt hóa bổ thể	Bệnh huyết thanh, viêm thận
Type IV	Hoạt hóa đại thực bào, qua trung gian tế bào T	Viêm da dị ứng tiếp xúc, DRESS, AGEP
Giả dị ứng	Giải phóng hoạt chất trung gian từ tế bào mast không qua IgE	Hội chứng Red man, phản ứng giả phản vệ do thuốc cản quang, morphin, NSAID

Các tác nhân trị liệu có trọng lượng phân tử cao như kháng thể đơn dòng (mAbs) thường chứa các cấu trúc có nguồn gốc từ chuột và là tác nhân ngoại lai với hệ miễn dịch, dẫn đến nguy cơ phản ứng dị ứng, chủ yếu là type I hoặc type III.

Phản ứng giả dị ứng không liên quan đến việc sản xuất kháng thể hoặc tế bào T mẫn cảm, nhưng thường không thể phân biệt được về mặt lâm sàng với phản ứng quá mẫn do thuốc. Trong các phản ứng này, thuốc có khả năng thông qua tác dụng hóa học hoặc dược lý kích thích trực tiếp giải phóng hoặc kích hoạt các chất trung gian gây viêm như histamine (từ tế bào mast, basophils), prostaglandin, leukotriene hoặc kinin. Thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAID), opioid và thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) là nguyên nhân phổ biến gây ra các phản ứng giả dị ứng.

Các yếu tố liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển dị ứng thuốc bao gồm các yếu tố liên quan đến người bệnh (ví dụ: tuổi, giới tính, đa hình di truyền hoặc nhiễm một số loại virus) và các yếu tố liên quan đến thuốc (ví dụ: tần suất sử dụng, đường dùng, hoặc phân tử khối). Dị ứng thuốc thường xảy ra ở người trẻ và trung niên, phổ biến hơn ở phụ nữ. Các đa hình di truyền của kháng nguyên bạch cầu người (the human leukocyte antigen - HLA) cũng như các bệnh nhiễm trùng do một số loại virus như HIV và Epstein-Barr Virus (EBV) cũng có liên quan đến việc tăng nguy cơ phản ứng miễn dịch với thuốc. Tính nhạy cảm với dị ứng thuốc bị ảnh hưởng bởi tính đa hình di truyền trong quá trình chuyển hóa thuốc. Ngoài ra, các đường dùng tại chỗ, tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch có nhiều khả năng gây phản ứng dị ứng thuốc hơn so với dùng đường uống. Đường tiêm truyền tĩnh mạch cũng liên quan với các phản ứng nghiêm trọng hơn. Thuốc dùng liều cao kéo dài hoặc dùng thuốc thường xuyên có nhiều khả năng dẫn đến phản ứng quá mẫn hơn so với dùng liều lớn duy nhất. Các thuốc đa phân tử lớn (như insulin) hoặc các thuốc hapten như penicillin (liên kết với mô hoặc protein máu tạo ra phản ứng miễn dịch), cũng có khả năng gây ra phản ứng quá mẫn cao hơn. Tiền sử dị ứng không làm tăng nguy cơ dị ứng thuốc nhưng làm tăng nguy cơ phản ứng dị ứng nghiêm trọng.

Bảng 2. Các yếu tố liên quan với tăng nguy cơ dị ứng thuốc

Các yếu tố liên quan đến người bệnh
• Tuổi: thanh niên/trung niên > trẻ sơ sinh/người già
• Giới tính: Nữ > nam
• Đa hình di truyền
• Nhiễm virus: HIV, virus herpes
• Phản ứng trước đây với thuốc
Các yếu tố liên quan đến thuốc
• Các hợp chất có trọng lượng phân tử cao và thuốc tạo hapten có tính sinh miễn dịch cao hơn
• Đường dùng: bôi > đường tĩnh mạch/tiêm bắp > uống
• Liều lượng: thường xuyên/kéo dài > liều duy nhất

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA DỊ ỨNG THUỐC

2.1. Kiểu hình lâm sàng của dị ứng thuốc theo thời gian xảy ra phản ứng

Phản ứng dị ứng thuốc có thể được phân loại dựa trên trình tự thời gian, cơ chế và kiểu hình lâm sàng. Trình tự thời gian của các phản ứng dị ứng thuốc thường được đơn giản hóa thành dị ứng nhanh (quá mẫn tức thì) hoặc dị ứng chậm (quá mẫn muộn). Dị ứng nhanh thường xảy ra trong vòng 1 giờ nhưng trong một số trường hợp xảy ra dưới 6 giờ sau khi dùng thuốc.

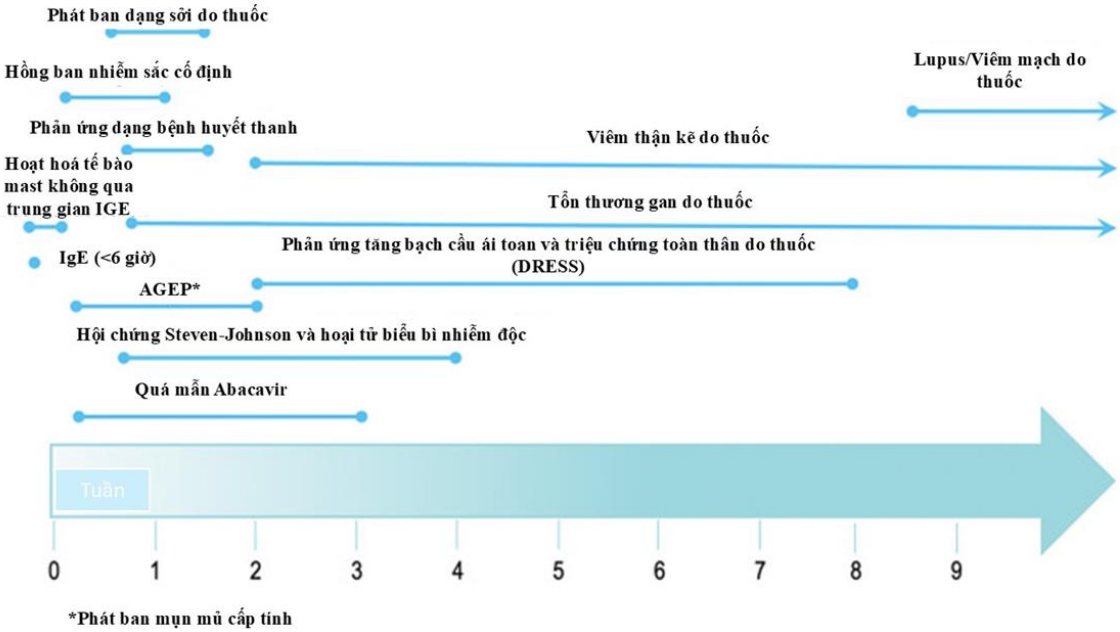
Về mặt kiểu hình, dị ứng nhanh có biểu hiện lâm sàng như nổi mày đay, phù mạch, co thắt phế quản hoặc trong trường hợp nặng là phản vệ. Dị ứng nhanh thường xảy ra qua trung gian IgE, nhưng cũng có thể không thông qua trung gian IgE.

Dị ứng chậm thường xuất hiện sau nhiều ngày hoặc trong một số trường hợp là vài tuần đến vài tháng sau khi tiếp xúc với thuốc. Có rất nhiều kiểu hình lâm sàng của dị ứng chậm nhưng phần lớn không quá nghiêm trọng (ví dụ: ban dạng sởi do thuốc). Các biểu hiện dị ứng chậm nghiêm trọng hơn bao gồm: hội chứng phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS), Ban mụn mủ cấp tính toàn thân (acute generalized exanthematous pustulosis - AGEP) và hội chứng Stevens - Johnson (SJS)/hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN). Các hội chứng này được gọi chung là phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da (severe cutaneous adverse reaction - SCAR). Cơ chế miễn dịch đối với dị ứng chậm có thể liên quan đến các tế bào T đặc hiệu với thuốc bao gồm tế bào Th1, Th2 và tế bào T gây độc tế bào, tùy thuộc vào kiểu hình.

Phản ứng giống bệnh huyết thanh (serum sickness like reactions - SSLR) là một kiểu hình khác của dị ứng thuốc chậm có biểu hiện lâm sàng rất giống với bệnh huyết thanh qua trung gian phức hợp miễn dịch, nhưng bệnh lý miễn dịch của SSLR vẫn chưa hoàn toàn được hiểu rõ. SSLR có đặc điểm giống như mày đay (tổn thương kéo dài > 24 giờ) và tổn thương giống ban đỏ đa dạng, viêm khớp và sốt, nhưng không giống như bệnh huyết thanh, nhiễm độc thận và giảm bổ thể máu rất hiếm gặp. Ngoài ra còn có một số kiểu hình dị ứng thuốc chậm đặc hiệu ở cơ quan (thường không có biểu hiện ở da) bao gồm giảm ba dòng do thuốc, tổn thương gan, viêm thận kẽ và viêm mạch.

Trường hợp bệnh nhân tiếp xúc với thuốc lần đầu: phản ứng miễn dịch có thể chậm hơn, điển hình là 5-7 ngày đối với loại I-IV, với độ trễ phản ứng dị ứng là 1-3 ngày. Hồng ban đa dạng khởi phát sau 7-10 ngày. Tuy nhiên, các biểu hiện của SJS/TEN, DRESS có thể xảy ra sau nhiều tuần.

Hình 1. Biểu đồ thời gian phản ứng quá mẫn do thuốc



Bảng 3. Khoảng thời gian điển hình từ lúc dùng thuốc tới lúc xảy ra phản ứng

Kiểu phản ứng	Khoảng thời gian
Mày đay, hen phế quản, phản vệ	≤ 1 giờ, hiếm khi lên đến 6 giờ
Hồng ban nhiễm sắc cố định	≤ 48 giờ, hiếm khi muộn hơn sau khi bắt đầu phơi nhiễm
Phát ban dát sẩn do thuốc	4-14 ngày sau khi bắt đầu phơi nhiễm
AGEP	1-12 ngày sau khi bắt đầu phơi nhiễm
SJS/TEN	4-28 ngày sau khi bắt đầu phơi nhiễm
DRESS	2-8 tuần sau khi bắt đầu phơi nhiễm

2.2. Triệu chứng lâm sàng

Da là cơ quan bị ảnh hưởng thường xuyên và nổi bật nhất bởi các phản ứng dị ứng do thuốc gây ra. Biểu hiện ở da phổ biến nhất là phát ban dát sẩn toàn thân, đặc trưng bởi các tổn thương nổi lên, màu hồng hoặc ban đỏ xuất hiện trong vòng vài ngày đến 3 tuần sau khi tiếp xúc với thuốc. Các tổn thương thường bắt nguồn từ vùng thân mình và cuối cùng lan ra các chi. Mày đay và phù mạch cũng là những biểu hiện rất phổ biến. Khác với ở người trưởng thành, nguyên nhân có gây ban dát sẩn muộn và nổi mày đay/phù mạch cấp tính ở trẻ em thường do nhiễm virus, trẻ có những biểu hiện này thường có tỷ lệ dị ứng thuốc thấp hơn. Các dạng phản ứng thuốc ở da nghiêm trọng nhất là hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN). SJS bắt đầu bằng phát ban dát sẩn, thường tiến triển thành bọng nước, loét niêm mạc, viêm kết mạc, sốt, đau họng và mệt mỏi. TEN là một tình trạng hiếm gặp có đặc điểm tương tự như SJS, nhưng

nó cũng khiến phần lớn lớp biểu bì (lớp ngoài cùng của da) bong ra khỏi các lớp bên dưới, dẫn đến bong tróc da trên diện rộng giống như bị bỏng. Do mức độ nghiêm trọng của những tình trạng này, bệnh nhân cần tuyệt đối tránh sử dụng các loại thuốc bị nghi ngờ gây ra SJS và TEN.

Mặc dù tổn thương ở da là biểu hiện phổ biến nhất của phản ứng dị ứng do thuốc gây ra, nhưng nhiều hệ cơ quan khác như thận, gan và huyết học cũng có thể bị tổn thương. Phản ứng đa cơ quan cũng có thể xảy ra bao gồm: phản ứng phản vệ, hội chứng phản ứng thuốc có tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), bệnh huyết thanh, bệnh lupus ban đỏ do thuốc (drug-induced lupus erythematosus - DILE) và viêm mạch do thuốc.

- DRESS là một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi phát ban lan rộng, sốt, nổi hạch (sưng to các hạch bạch huyết) và rối loạn chức năng gan.
- Bệnh huyết thanh là một phản ứng qua trung gian phức hợp miễn dịch biểu hiện bằng sốt, nổi hạch, đau khớp và tổn thương da. Bệnh huyết thanh cổ điển là do các protein khác loại gây ra, chẳng hạn như globulin kháng tế bào tuyến ức của thỏ hoặc các chất kháng độc tố có nguồn gốc từ ngựa, và phổ biến hơn ở người lớn. Phản ứng giống bệnh huyết thanh thường gặp hơn ở trẻ em và có xu hướng xảy ra sau khi bị nhiễm trùng hoặc tiêm một số loại vắc xin hoặc thuốc như cefaclor và penicillin.
- Lupus ban đỏ do thuốc (DILE) thường biểu hiện sốt đột ngột. Các triệu chứng đau cơ, đau khớp và viêm khớp cũng có thể xảy ra sau khi bắt đầu dùng thuốc vài tuần. Da cũng có thể bị ảnh hưởng trong khoảng 25% trường hợp.
- Bệnh huyết thanh và DILE thường tự giới hạn, với các triệu chứng tự khỏi trong vòng vài tuần sau khi ngừng dùng thuốc gây phản ứng. Tuy nhiên, các triệu chứng của DRESS có thể trầm trọng hơn hoặc kéo dài trong nhiều tuần, thậm chí nhiều tháng sau khi ngừng thuốc .

Do các biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng nên cần phải loại trừ các tình trạng khác có thể biểu hiện giống phản ứng dị ứng do thuốc gây ra.

Bảng 4. Biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc

Biểu hiện	**Đặc điểm lâm sàng**	**Thuốc gây dị ứng thường gặp**
Da		
Ngoại ban	– Dát và sẩn nhỏ, lan tỏa – Tiến triển qua nhiều ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc	Allopurinol, penicillin, cephalosporin, thuốc chống co giật, sulfonamid, kháng thể đơn dòng
Mày đay, phù mạch	– Khởi phát trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi dùng thuốc – Có khả năng bị phản vệ – Thường qua trung gian IgE	Kháng sinh, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chống co giật, thuốc ức chế thần kinh cơ, thuốc cản quang, NSAID, kháng thể đơn dòng

Biểu hiện	Đặc điểm lâm sàng	Thuốc gây dị ứng thường gặp
Hồng ban nhiễm sắc cố định	Mảng tăng sắc tố xuất hiện ở cùng một vị trí khi tái tiếp xúc với loại thuốc thủ phạm	Kháng sinh sulfonamide, tetracycline, NSAID, aspirin, thuốc an thần, hóa chất chống ung thư, thuốc chống co giật
AGEP	Các mụn mủ vô khuẩn, không có nang lông trên nền ban đỏ, phát triển và nhanh lan rộng	Kháng sinh nhóm beta-lactam, macrolide, thuốc chống ung thư, thuốc chống viêm, thuốc chống thấp khớp, hydroxychloroquine
SJS	– Sốt, đau họng, mệt mỏi, tổn thương mắt – Loét và các tổn thương khác trên niêm mạc, đặc biệt là ở miệng và môi, cũng như ở vùng thân (<10% diện tích bề mặt da cơ thể)	Sulfonamides, nevirapine, corticosteroid, thuốc chống co giật, NSAID (oxicam), allopurinol, phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, barbiturate, thuốc hướng thần, pantoprazole, tramadol, kháng thể đơn dòng
TEN	– Tương tự như SJS, nhưng hoại tử thượng bì rộng hơn (>30% diện tích bề mặt cơ thể) – Có khả năng đe dọa tính mạng	Tương tự với SJS
Huyết học	Thiếu máu tán máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Penicillin, sulfonamid, cephalosporin, thuốc chống co giật, quinine, heparin, thiazide,
Gan	Viêm gan, vàng da ứ mật	Sulfonamides, phenothiazines, carbamazepine, erythromycin, thuốc chống lao, allopurinol
Thận	Viêm thận kẽ, viêm cầu thận	Penicillin, sulfonamid, allopurinol, thuốc ức chế bơm proton, thuốc ức chế men chuyển, NSAID
Phản ứng đa cơ quan		
Phản vệ	Mày đay/phù mạch, co thắt phế quản, các triệu chứng tiêu hóa, hạ huyết áp	Kháng sinh, thuốc ức chế thần kinh cơ, thuốc gây mê, thuốc cản quang, protein tái tổ hợp (ví dụ: omalizumab)
DRESS	Phát ban ở da, sốt, tăng bạch cầu ái toan, rối loạn chức năng gan, bệnh hạch bạch huyết	Thuốc chống co giật, sulfonamid, minocycline, allopurinol, strontium ranelate, kháng thể đơn dòng

Biểu hiện	Đặc điểm lâm sàng	Thuốc gây dị ứng thường gặp
Bệnh huyết thanh	Mày đay, đau khớp, sốt	Kháng thể dị loại, infliximab, allopurinol, lợi tiểu thiazide, kháng sinh (ví dụ: cefaclor), bupropion, kháng thể đơn dòng
DILE	Đau khớp, đau cơ, sốt, khó chịu	Hydralazine, Procainamide, isoniazid, quinidine, minocycline, kháng sinh và thuốc kháng TNF-α
Viêm mạch	Viêm mạch máu ở da hoặc nội tạng	Kháng sinh và thuốc lợi tiểu Sulfonamide, hydralazine, penicillamine, propylthiouracil, kháng thể đơn dòng

3. CHẨN ĐOÁN

Việc chẩn đoán dị ứng thuốc đòi hỏi phải khai thác kỹ bệnh sử, xác định các dấu hiệu và triệu chứng thực thể tương thích với đặc điểm và thời điểm xảy ra phản ứng dị ứng do thuốc. Tùy thuộc vào bệnh sử và kết quả khám thực thể, có thể cần phải thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán dị ứng đặc hiệu như định lượng IgE đặc hiệu, test da và test kích thích với thuốc.

Đánh giá bệnh nhân nghi ngờ dị ứng thuốc phải bao gồm tiền sử chi tiết về tất cả các loại thuốc kê đơn và không kê đơn mà bệnh nhân đã sử dụng, bao gồm ngày dùng, công thức thuốc, liều lượng và đường dùng, các triệu chứng lâm sàng, thời gian và khoảng thời gian sử dụng thuốc, cũng như việc sử dụng thuốc từ trước và phản ứng thuốc trước và sau.

Ngoài bệnh sử chi tiết, việc khám thực thể cẩn thận có thể giúp xác định các cơ chế có thể gây ra phản ứng và định hướng các xét nghiệm chẩn đoán tiếp theo.

3.1. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán dị ứng thuốc

3.1.1. Phản ứng phản vệ

Chẩn đoán xác định phản vệ theo hướng dẫn tại Thông tư 51/2017/TT-BYT của Bộ Y tế về "Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ". Bệnh nhân được chẩn đoán phản vệ khi có một trong ba bệnh cảnh lâm sàng sau:

Bệnh cảnh lâm sàng 1: Các triệu chứng xuất hiện trong vài giây đến vài phút) ở da, niêm mạc hoặc cả hai (mày đay, phù mạch, ngứa…) và ít nhất 1 trong 2 triệu chứng sau:

a. Các triệu chứng hô hấp (khó thở, thở rít, ran rít).

b. Tụt huyết áp hay các hậu quả của tụt huyết áp (rối loạn ý thức, đại tiện,tiểu tiện không tự chủ...)

Bệnh cảnh lâm sàng 2: Ít nhất 2 trong 4 triệu chứng sau xuất hiện trong vài giây đến vài giờ sau khi người bệnh tiếp xúc với yếu tố nghi ngờ:

a. Biểu hiện ở da - niêm mạc (mày đay, phù mạch, ngứa).

b. Các triệu chứng hô hấp (khó thở, thở rít, ran rít).

c. Tụt huyết áp hoặc các hậu quả của tụt huyết áp (ngất, đại tiểu tiện không tự chủ...)

d. Các triệu chứng tiêu hóa (nôn, đau bụng...)

Bệnh cảnh lâm sàng 3: Tụt huyết áp xuất hiện trong vài giây đến vài giờ sau khi tiếp xúc với yếu tố nghi ngờ mà người bệnh đã từng bị dị ứng:

a. Trẻ em: giảm ít nhất 30% HA tâm thu (HA tối đa) hoặc tụt HA tâm thu so với tuổi (huyết áp tâm thu < 70mmHg).

b. Người lớn: HA tâm thu < 90 mmHg hoặc giảm 30% giá trị HA tâm thu nền.

*** Lưu ý:**

- Tụt huyết áp tâm thu ở trẻ em khi huyết áp tâm thu:

+ Trẻ từ 1 tháng đến 1 tuổi: < 70 mmHg

+ Trẻ từ 1 tuổi đến 10 tuổi: < (70 mmHg + [2 x tuổi])

+ Trẻ từ 11 tuổi đến 17 tuổi: < 90mmHg

- Ở trẻ em hay gặp triệu chứng hô hấp hơn là tụt huyết áp hoặc sốc, và biểu hiện ban đầu thường gặp nhịp tim nhanh hơn tụt huyết áp. Nhịp tim bình thường của trẻ theo lứa tuổi:

+ Trẻ từ 1-2 tuổi: 80-140 lần/phút

+ Trẻ 3 tuổi: 80-120 lần/phút

+ Trẻ từ 3 tuổi trở lên: 70-115 lần/phút.

3.1.2. Hội chứng Stevens-Johnson/ Hoại tử thượng bì nhiễm độc (SJS/TEN)

Chẩn đoán chủ yếu dựa vào đặc điểm lâm sàng có ban da, hồng ban dạng bia bắn không điển hình, nốt xuất huyết, bọng nước và loét niêm mạc ≥ 2 vị trí.

- Hội chứng Stevens-Johnson: thương tổn da < 10% diện tích cơ thể
- Hội chứng chồng lấn SJS-TEN: thương tổn da chiếm 10-30% diện tích cơ thể.
- TEN: thương tổn da > 30% diện tích cơ thể.

Bảng 5. Thang điểm SCORTEN đánh giá mức độ nặng của SJS/TEN

Yếu tố tiên lượng	Điểm số	Tổng điểm SCORTEN	Tỉ lệ tử vong
1.Tuổi > 40 tuổi	1	0-1	3,2%
2. Nhịp tim > 120/phút	1	2	12,2%
3. Ung thư hoặc bệnh lí máu ác tính	1	3	35,8%
4. Trên 10% diện tích da cơ thể	1	4	58,3%
5. Ure huyết thanh > 10 mmol/L	1	>5	90%
6. Bicarbonat huyết thanh < 20 mmol/L	1		
7. Glucose huyết thanh > 14 mmol/L	1		
Tổng điểm SCORTEN			

3.1.3. Hội chứng phản ứng thuốc có tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)

- Nghi ngờ chẩn đoán DRESS khi có các dấu hiệu sau

+ Ban da (ban da dạng sởi hoặc lan tỏa, hợp lại và thâm nhiễm)

+ Sốt (38-40 độ)

+ Phù mặt

+ Hạch to

+ Khai thác bệnh sử có dùng những thuốc trước đó 2-6 tuần với những nhóm thuốc nguy cơ cao (ví dụ: allopurinol, thuốc chống động kinh)

- Chẩn đoán DRESS theo hệ thống tính điểm RegiSCAR năm 2007.

Bảng 6. Chẩn đoán DRESS theo hệ thống tính điểm RegiSCAR

Tiêu chuẩn	ĐIỂM				Điểm tối thiểu	Điểm tối đa
	−1	0	+1	+2		
Sốt ≥ 38,5°C	Không	Có			−1	0
Hạch to > 1cm ở ≥ 2 vị trí		Không	Có		0	+1
Bạch cầu ái toan:					0	+2
• Số lượng (x10^9/l)		< 0,7	0,7-1,499	≥1,5		
• Ti lệ phần trăm (%) bạch cầu ái toan, nếu bạch cầu < 4 x 10^9 /l			10-19,9	≥20		
Tăng bạch cầu lympho không điển hình		Không/Không rõ	Có		0	+1
Tổn thương da:					−2	+2
• Ban da lan rộng (>50% diện tích cơ thể)		Không/Không rõ	Có			
• Ban da gợi ý đến DRESS (≥2 dấu hiệu: phù mặt, ban xuất huyết, thâm nhiễm, bong vảy)	Không	Không rõ	Có			
• Mô bệnh học da gợi ý DRESS	Không	Có/Không rõ				
Tổn thương tạng:					0	+2
• Gan		Không/Không rõ	Có			
• Thận		Không/Không rõ	Có			
• Phổi		Không/Không rõ	Có			
• Cơ/tim		Không/Không rõ	Có			
• Tụy		Không/Không rõ	Có			
• Các tạng khác		Không/Không rõ	Có			
Thời gian tiến triển ≥15 ngày	Không	Có			−1	0

Tiêu chuẩn	ĐIỂM				Điểm tối thiểu	Điểm tối đa
	−1	0	+1	+2		
Đánh giá các nguyên nhân khác: 1. Kháng thể kháng nhân (ANA). 2. Cấy máu. 3. Huyết thanh chẩn đoán bệnh viêm gan virus A, B, C. 4. Chlamydia pneumoniae hoặc Mycoplasma pneumoniae		Không/Không rõ	Có[a]		0	+1
Tổng điểm theo RegisSCAR	• <2: chẩn đoán âm tính • 2-3: chẩn đoán có thể • 4-5: chẩn đoán có khả năng • >5: chẩn đoán xác định				−4	+9
Chú thích: a: Nếu không có xét nghiệm dương tính và ≥ 3 nguyên nhân được đề cập là âm tính						

3.2. Một số xét nghiệm chẩn đoán

3.2.1. Xét nghiệm in vivo

- Test lẩy da và test nội bì để xác định thuốc gây dị ứng trong trường hợp dị ứng nhanh qua trung gian IgE. Test lẩy da dương tính xác nhận sự hiện diện của IgE đặc hiệu của kháng nguyên và hỗ trợ chẩn đoán phản ứng dị ứng type I. Khi test lẩy da âm tính và biểu hiện lâm sàng ít nghi ngờ có thể kết luận bệnh nhân không dị ứng qua trung gian IgE với thuốc. Trong trường hợp còn nghi ngờ, bệnh nhân nên được tiếp tục tiến hành test nội bì với thuốc.
- Test nội bì: tiến hành tiêm thuốc (dạng dung dịch) pha chế theo nồng độ chuẩn vào trong da, có độ nhạy cao hơn test lẩy da, tiến hành sau khi test lẩy da âm tính/nghi ngờ nhưng biểu hiện lâm sàng và tiền sử vẫn còn nghi ngờ dị ứng thuốc qua trung gian IgE. Giá trị dự đoán âm tính của xét nghiệm da penicillin cao (với dạng thuốc thử dung dịch) vì vậy kết quả xét nghiệm âm tính rất hữu ích để loại trừ dị ứng penicillin. Tuy nhiên, với các tác nhân khác (ngoại trừ protein trọng lượng phân tử cao như insulin và các thuốc sinh học), test lẩy da và nội bì âm tính không hoàn toàn loại trừ phản ứng quá mẫn qua trung gian IgE. Trong thực hành lâm sàng, trừ các trường hợp có mức độ nghi ngờ dị ứng thuốc cao, các thuốc khi có kết quả test lẩy da và test nội bì âm tính được kết luận là không gây dị ứng. Độ nhạy của các xét nghiệm này > 70%.
- Test áp da: có giá trị tốt trong chẩn đoán một phản ứng dị ứng chậm ở da (type IV), đặc biệt là ngoại ban dát sẩn, nhưng ít giá trị trong chẩn đoán SJS hoặc TEN. Độ nhạy khoảng gần 50% và phụ thuộc vào loại hình dị ứng. Đây là một test đáng tin cậy để chẩn đoán dị ứng abacavir.
- Test kích thích: Test kích thích với thuốc nghi ngờ gây dị ứng được xem như một tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán tác nhân gây dị ứng, tuy nhiên, kỹ thuật này có thể gây ra các phản ứng toàn thân nguy hiểm như phản vệ hay DRESS, SJS/TEN. Đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử phản ứng nặng với thuốc thì không khuyến cáo thực hiện test kích thích với thuốc đã từng gây dị ứng hoặc có mẫn cảm chéo rõ rệt với thuốc đã từng gây dị ứng.

3.2.2. Xét nghiệm in vitro

- Xét nghiệm IgE đặc hiệu với thuốc trong huyết thanh: có giá trị chẩn đoán tương đương test da với một số thuốc. Xét nghiệm được thực hiện ngoài cơ thể nên kết quả không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng một số thuốc, kết quả ít bị ảnh hưởng bởi kỹ thuật thực hiện và không có các chống chỉ định như với test da, tuy nhiên, chỉ một số ít cơ sở y tế chuyên khoa sâu về Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng có khả năng thực hiện xét nghiệm này. Xét nghiệm IgE đặc hiệu với thuốc có giá trị dự báo âm tính thấp nên kết quả xét nghiệm âm tính không loại trừ được tình trạng dị ứng thuốc và cần tiến hành thêm các xét nghiệm chẩn đoán dị ứng đặc hiệu khác.
- Đo nồng độ histamine và tryptase có giá trị trong việc xác nhận các phản ứng dị ứng tức thì qua trung gian IgE, đặc biệt là phản vệ; tuy nhiên, kết quả âm tính không loại trừ tình trạng dị ứng. Việc định lượng nồng độ tryptase đặc biệt quan trọng nếu nghi ngờ phản vệ trong quá trình gây mê, khi phản vệ có thể gây ngừng tim và không có các triệu chứng ở da.
- Công thức máu toàn phần có thể giúp chẩn đoán các phản ứng tan máu do thuốc (type II), chẳng hạn như thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu hoặc giảm bạch cầu. Thiếu máu tan máu cũng có thể được xác nhận bằng xét nghiệm Coombs trực tiếp và/hoặc gián tiếp dương tính (được sử dụng để kiểm tra sự hiện diện của kháng thể trên màng tế bào hồng cầu).
- Xét nghiệm định lượng hoạt hoá basophil: hữu ích trong việc đánh giá khả năng dị ứng với kháng sinh beta-lactam, NSAID và thuốc giãn cơ.
- Xét nghiệm chuyển dạng lympho bào (LTT): có giá trị chẩn đoán cao với các thể dị ứng chậm nhưng kỹ thuật thực hiện phức tạp. Độ nhạy của LTT phụ thuộc vào cơ chế sinh bệnh học của phản ứng dị ứng thuốc, thường > 90% đối với DRESS, nhưng lại thấp hơn đối với SJS hoặc TEN.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

- Ngừng sử dụng loại thuốc gây dị ứng. Khi có sẵn, nên thay thế bằng các loại thuốc có cấu trúc hóa học không liên quan. Cần cân nhắc khả năng phản ứng chéo giữa các thuốc khi lựa chọn thuốc thay thế. Ví dụ, bảng lựa chọn kháng sinh beta-lactam thay thế ở người có tiền sử dị ứng kháng sinh beta-lactam (Bảng 7)
- Điều trị triệu chứng dị ứng bằng các nhóm thuốc như corticosteroid, thuốc kháng histamine, adrenaline (với phản ứng phản vệ)...
- Xem xét giảm mẫn cảm với thuốc trong trường hợp bắt buộc phải dùng thuốc đã từng gây dị ứng ứng nhưng không tìm được thuốc thay thế phù hợp.
- Các phản ứng thuốc nghiêm trọng như SJS, TEN, DRESS cần được điều trị ở các đơn vị chuyên khoa.

Bảng 7. Lựa chọn kháng sinh beta-lactam thay thế ở người có tiền sử dị ứng kháng sinh beta-lactam

□ Ít nguy cơ mẫn cảm chéo, **có thể lựa chọn** Δ Có nguy cơ mẫn cảm chéo, **thận trọng** X Nguy cơ mẫn cảm chéo cao, **tránh dùng**			**Kháng sinh thay thế**																												
			Penicillin G	Oxacillin	Ampicillin	Amoxicillin	Piperacillin	Cefadroxil	Cephalexin	Cefazolin	Cephalothin	Cefradine	Cefoxitin	Cefuroxime	Cefprozil	Cefaclor	Cefamandole	Cefotetan	Cefdinir	Cefditoren	Cefixime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Ceftazidime	Cefoperazone	Ceftriaxone	Cefepime	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Aztreonam
Kháng sinh dị ứng	Penicillin	Penicillin G		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ					Δ	Δ	Δ															
		Oxacillin	Δ		Δ	Δ	Δ																								
		Ampicillin	Δ	Δ		X	Δ	Δ	X						Δ	X															
		Amoxicillin	Δ	Δ	X		Δ	X	Δ						X	Δ															
		Piperacillin	Δ	Δ	Δ	Δ																									
	Cephalosporin thế hệ 1	Cefadroxil	Δ		Δ	X	Δ		Δ						X	Δ															
		Cephalexin	Δ		Δ	X		Δ							Δ	X															
		Cefazolin																													
		Cephalothin											X									X									
		Cefradine			Δ	Δ			Δ	Δ					Δ	Δ															
	Cephalosporin thế hệ 2	Cefoxitin									X			X																	
		Cefuroxime									X		X							Δ		Δ	Δ	Δ		Δ	Δ				
		Cefprozil			Δ	X		X		Δ						Δ									Δ						
		Cefaclor			X	Δ	Δ	Δ	X						Δ																
		Cefamandole																X							X						
		Cefotetan															X														
	Cephalosporin thế hệ 3,4	Cefdinir																			X										
		Cefditoren												Δ								X	X	Δ		X	X				
		Cefixime																	X												
		Cefotaxime												Δ	Δ					X			X			X	X				
		Cefpodoxime												Δ						X		X		Δ		X	X				
		Ceftazidime												Δ								Δ	Δ			Δ					X
		Cefoperazone															X														
		Ceftriaxone												Δ						X		X	X	Δ			X				
		Cefepime												Δ						X		X	X	Δ		X					
	Carbapenem	Meropenem																											Δ	Δ	
		Imipenem																										Δ		Δ	
		Ertapenem																										Δ	Δ		
	Monobactam	Aztreonam																						X							

4.2. Điều trị một số thể dị ứng thuốc phổ biến.

4.2.1. Phản ứng phản vệ

Quy trình xử trí phản vệ theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Adrenaline là thuốc thiết yếu, quan trọng hàng đầu cứu sống người bệnh bị phản vệ, phải được tiêm bắp ngay khi chẩn đoán phản vệ từ độ II trở lên.

a. Xử trí phản vệ nhẹ (độ I)

- Phản vệ nhẹ có thể chuyển thành nặng hoặc nguy kịch.
- Sử dụng thuốc methylprednisolone hoặc diphenhydramine uống hoặc tiêm tuỳ tình trạng người bệnh.
- Tiếp tục theo dõi ít nhất 24 giờ để xử trí kịp thời.

b. Xử trí phản vệ mức độ nặng và nguy kịch (độ II, III, IV)

- Phản vệ độ II có thể nhanh chóng chuyển sang độ III, độ IV. Vì vậy phải khẩn trương xử trí đồng thời theo diễn biến bệnh:

b.1. Ngừng ngay tiếp xúc với thuốc hoặc dị nguyên (nếu có).

b.2. Tiêm hoặc truyền adrenaline theo phác đồ:

- **Mục tiêu:** nâng và duy trì ổn định huyết áp tối đa của người lớn ≥ 90 mmHg, trẻ em ≥ 70 mmHg và không có các dấu hiệu về hô hấp như thở rít, khó thở, dấu hiệu về tiêu hoá như nôn mửa, ỉa chảy.

+ Thuốc adrenaline 1mg = 1ml =1 ống, tiêm bắp:

- Trẻ sơ sinh hoặc trẻ < 10kg: 0,2ml (tương đương 1/5 ống).
- Trẻ khoảng 10kg: 0,25ml (tương đương 1/ 4 ống).
- Trẻ khoảng 20kg: 0,3ml (tương đương 1/ 3 ống).
- Trẻ > 30kg: 0,5ml (tương đương 1/ 2 ống).
- Người lớn: 0,5-1ml (tương đương 1/ 2- 1 ống).

- Theo dõi huyết áp 3-5 phút/ lần.
- Tiêm nhắc lại adrenaline liều như trên, 3-5 phút/lần cho đến khi huyết áp và mạch ổn định.
- Nếu mạch không bắt được và huyết áp không đo được, các dấu hiệu hô hấp và tiêu hoá nặng lên sau 2-3 lần tiêm bắp hoặc có nguy cơ ngừng tuần hoàn phải:

+ Nếu chưa có đường truyền tĩnh mạch: Tiêm tĩnh mạch chậm dung dịch adrenaline 1/10.000 (1 ống adrenaline 1mg pha với 9ml nước cất = pha loãng 1/10). Liều adrenaline tiêm tĩnh mạch chậm trong cấp cứu phản vệ chỉ bằng 1/10 liều adrenaline tiêm tĩnh mạch trong cấp cứu ngừng tuần hoàn. Liều dùng:

- Người lớn: 0,5-1 ml (dung dịch pha loãng 1/10.000 = 50-100µg) tiêm trong 1-3 phút, sau 3 phút có thể tiêm tiếp lần 2 hoặc lần 3 nếu mạch và huyết áp chưa lên. Chuyển ngay sang truyền tĩnh mạch liên tục khi đã thiết lập được đường truyền.
- Trẻ em: Không áp dụng tiêm tĩnh mạch chậm.

+ Nếu đã có đường truyền tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch liên tục adrenaline (pha adrenaline với dung dịch Natri clorid 0,9%) cho người bệnh kém đáp ứng với adrenaline tiêm bắp và đã được truyền đủ dịch. Bắt đầu bằng liều 0,1 µg/kg/phút, cứ 3-5 phút điều chỉnh liều adrenaline tùy theo đáp ứng của người bệnh.
+ Đồng thời với việc dùng adrenaline truyền tĩnh mạch liên tục, truyền nhanh dung dịch Natri clorid 0,9% 1.000ml - 2.000ml ở người lớn, 10-20 ml/kg trong 10-20 phút ở trẻ em có thể nhắc lại nếu cần thiết.
+ Khi đã có đường truyền tĩnh mạch adrenaline với liều duy trì huyết áp ổn định thì có thể theo dõi mạch và huyết áp 1 giờ/lần đến 24 giờ.

b.3. Cho người bệnh nằm tại chỗ, đầu thấp, nghiêng trái nếu có nôn.

b.4. Thở oxy: người lớn 6-10 lít/phút, trẻ em 2-4 lít/phút qua mặt nạ hở.

b.5. Đánh giá tình trạng hô hấp, tuần hoàn, ý thức và các biểu hiện ở da, niêm mạc của người bệnh.

- Ép tim ngoài lồng ngực và bóp bóng (nếu ngừng hô hấp, tuần hoàn).
- Đặt nội khí quản hoặc mở khí quản cấp cứu (nếu khó thở thanh quản).

b.6. Thiết lập đường truyền adrenaline tĩnh mạch với dây truyền thông thường nhưng kim tiêm to (cỡ 14G hoặc 16G) hoặc đặt catheter tĩnh mạch và một đường truyền tĩnh mạch thứ hai để truyền dịch nhanh.

b.7. Hội chẩn với các đồng nghiệp, tập trung xử lý, báo cáo cấp trên, hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa cấp cứu, hồi sức và/hoặc chuyên khoa dị ứng (nếu có).

c. Xử trí tiếp theo

- Hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn: Tùy mức độ suy tuần hoàn, hô hấp có thể sử dụng một hoặc các biện pháp sau đây:

+ Thở oxy qua mặt nạ: 6-10 lít/phút cho người lớn, 2-4 lít/phút ở trẻ em,
+ Bóp bóng AMBU có oxy,
+ Đặt ống nội khí quản thông khí nhân tạo có ô xy nếu thở rít tăng lên không đáp ứng với adrenaline,
+ Mở khí quản nếu có phù thanh môn-hạ họng không đặt được nội khí quản,
+ Truyền tĩnh mạch chậm: aminophylline 1mg/kg/giờ hoặc salbutamol 0,1 µg/kg/phút hoặc terbutalin 0,1 µg/kg/phút (tốt nhất là qua bơm tiêm điện hoặc máy truyền dịch),
+ Có thể thay thế aminophylline bằng salbutamol 5mg khí dung qua mặt nạ hoặc xịt họng salbutamol 100µg người lớn 2-4 nhát/lần, trẻ em 2 nhát/lần, 4-6 lần trong ngày.

- Nếu không nâng được huyết áp theo mục tiêu sau khi đã truyền đủ dịch và adrenaline, có thể truyền thêm dung dịch keo (huyết tương, albumin hoặc bất kỳ dung dịch cao phân tử nào sẵn có).

- Một số thuốc khác:

+ Methylprednisolone 1-2mg/kg ở người lớn, tối đa 50mg ở trẻ em hoặc hydrocortisone 200mg ở người lớn, tối đa 100mg ở trẻ em, tiêm tĩnh mạch (có thể tiêm bắp ở tuyến cơ sở).
+ Kháng histamin H_1 như diphenhydramine tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: người lớn 25-50 mg và trẻ em 10-25 mg.
+ Kháng histamin H_2 như ranitidin: ở người lớn 50mg, ở trẻ em 1mg/kg pha trong 20ml Dextrose 5% tiêm tĩnh mạch trong 5 phút.
+ Truyền tĩnh mạch chậm: aminophylline 1mg/kg/giờ hoặc salbutamol 0,1µg/kg/phút hoặc terbutalin 0,1 µg/kg/phút (tốt nhất là qua bơm tiêm điện hoặc máy truyền dịch).
+ Glucagon: sử dụng trong các trường hợp tụt huyết áp và nhịp chậm không đáp ứng với adrenaline. Liều dùng: người lớn 1-5mg tiêm tĩnh mạch trong 5 phút, trẻ em 20-30µg/kg, tối đa 1mg, sau đó duy trì truyền tĩnh mạch 5-15µg/phút tùy theo đáp ứng lâm sàng. Bảo đảm đường thở tốt vì glucagon thường gây nôn.
+ Có thể phối hợp với các thuốc vận mạch khác: dopamin, dobutamin, noradrenaline truyền tĩnh mạch khi người bệnh có tình trạng trụy mạch không đáp ứng với bù dịch và adrenaline.

d. Theo dõi

- Trong giai đoạn cấp: theo dõi mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO_2 và tri giác 3-5 phút/lần cho đến khi ổn định.
- Trong giai đoạn ổn định: theo dõi mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO_2 và tri giác mỗi 1-2 giờ trong ít nhất 24 giờ tiếp theo.
- Tất cả các người bệnh phản vệ cần được theo dõi ở cơ sở khám bệnh, chữa bệnh đến ít nhất 24 giờ sau khi huyết áp đã ổn định và đề phòng phản vệ pha 2.
- Ngừng cấp cứu: nếu sau khi cấp cứu ngừng tuần hoàn tích cực không kết quả.

4.2.2. Điều trị hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử thượng bì nhiễm độc (SJS/TEN)

4.2.2.1. Các bước tiếp cận bệnh nhân SJS/TEN

- Ngừng ngay bất kỳ loại thuốc nào có khả năng gây ra SJS/TEN.
- Thiết lập đường vào tĩnh mạch ngoại vi; ưu tiên đặt đường truyền ở vùng da không bị tổn thương; bắt đầu hồi sức bằng đường tĩnh mạch thích hợp nếu có chỉ định lâm sàng.
- Nhận định bệnh nhân có thể duy trì đủ nước và dinh dưỡng bằng đường uống hay không; nếu không thể, đặt ống thông mũi - dạ dày và bắt đầu nuôi ăn qua ống thông mũi - dạ dày.
- Đặt ống thông tiểu khi có tiểu khó hoặc bí tiểu đáng kể. Ống thông tiểu cũng sẽ cho phép theo dõi lượng nước tiểu ra chính xác để hỗ trợ việc bù dịch.
- Kiểm soát dịch vào - ra và điện giải.
- Bệnh nhân mắc SJS/TEN phải được chăm sóc đặc biệt trong phòng riêng có độ ẩm được kiểm soát, nằm trên đệm giảm áp lực, với nhiệt độ môi trường được từ 25 °C đến 28 °C.
- Tính điểm SCORTEN ở ngày thứ nhất và ngày thứ 3 khi nhập viện.
- Kết hợp các chuyên khoa trong điều trị tùy tình trạng tổn thương, khám mắt hàng ngày.
- Xem xét điều trị toàn thân sớm trong vòng 24 - 48h sau khi có biểu hiện với các nhóm thuốc corticosteroid toàn thân, cyclosporine, IVIg, etanercept.

4.2.2.2. Chăm sóc đặc biệt

a. Chăm sóc da

- Ưu tiên bảo tồn da tối đa, lớp biểu bì bong ra được giữ nguyên tại chỗ để hoạt động như một lớp băng sinh học cho lớp hạ bì bên dưới. Trong trường hợp bọng nước lớn hoặc ở vị trí tì đè, cần hút dịch bọng nước. Thường xuyên bôi thuốc làm mềm da lên toàn bộ da rất hữu ích trong giai đoạn cấp tính của SJS/TEN để hỗ trợ chức năng hàng rào, giảm mất nước qua da và thúc đẩy quá trình tái tạo biểu mô.
- Sử dụng các loại băng gạc thích hợp trên bề mặt lớp hạ bì bị hở như màng sinh học chống loét, thúc đẩy quá trình tái tạo biểu mô; áo hút dịch không dính (thay ít nhất 1 lần mỗi ngày) làm giảm mất dịch và protein; gạc chứa bạc (hoặc gel nano bạc) chống nhiễm khuẩn; đệm chống loét phân tán áp lực giúp kiểm soát cơn đau.
- Quá trình lành vết thương có thể diễn ra trong vòng vài ngày hoặc có thể kéo dài hơn đến vài tuần.

b. Bù dịch

- Mục đích: để ngăn ngừa tình trạng giảm tưới máu cơ quan đích và sốc. Thể tích dịch bù ước tính theo công thức Shiga và Cartotto: 2 mL/kg trọng lượng cơ thể/% diện tích bề mặt da bị bong tróc.
- Đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại vi và trung tâm qua vùng da không bị tổn thương nếu có thể và thay ống thông tĩnh mạch ngoại vi sau mỗi 48 giờ nếu có thể.
- Đo nồng độ lactate huyết thanh liên tục cũng có thể giúp phát hiện tình trạng giảm tưới máu mô.

- Sau khi đã bù đủ dịch truyền tĩnh mạch ban đầu, nên tăng dần lượng dịch bổ sung qua đường uống nếu có thể dung nạp được. Đảm bảo thể tích nước tiểu là 0,5-1 ml/kg/giờ.

c. Chế độ dinh dưỡng

- Người bệnh cần bắt đầu chế độ dinh dưỡng sớm để hỗ trợ các rối loạn chuyển hóa, giảm thiểu mất protein và thúc đẩy quá trình lành bệnh.
- Dinh dưỡng qua đường tiêu hóa được ưu tiên hơn dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa để giảm loét dạ dày tá tràng và hạn chế sự di chuyển của vi khuẩn đường ruột. Vì viêm niêm mạc miệng ở SJS/TEN thường ngăn cản việc ăn uống bình thường bằng đường miệng, nên bắt đầu nuôi ăn qua ống thông mũi dạ dày bằng ống silicon khi cần thiết.
- Cung cấp dinh dưỡng qua đường tiêu hóa liên tục trong suốt giai đoạn cấp tính của SJS/TEN bằng đường miệng hoặc qua ống thông mũi dạ dày nếu đường miệng gặp khó khăn do viêm loét niêm mạc miệng.
- Cung cấp tối đa 20-25 kcal/kg mỗi ngày trong giai đoạn đầu của SJS/TEN. Trong giai đoạn phục hồi, mục tiêu nên là cung cấp 25 - 30 kcal/kg/ngày.

d. Điều trị giảm đau

- Người bệnh giảm đau bằng cách sử dụng các nguyên tắc của thang giảm đau của Tổ chức Y tế Thế giới.
- Khi mức độ đau nhẹ nên bắt đầu kiểm soát cơn đau bằng paracetamol (acetaminophen), nếu cần có thể bổ sung bằng liệu pháp opioid đường uống như codeine hoặc opioid tổng hợp như tramadol. Nên tránh sử dụng thuốc kháng viêm không steroid vì có khả năng gây tổn thương thận và dạ dày.
- Nếu mức độ đau vừa hoặc nặng, thuốc giảm đau opioid thường xuyên (ví dụ: morphine hoặc fentanyl) qua đường tiêu hóa, hoặc qua bơm PCA (patient controlled analgesia - thiết bị giảm đau do bệnh nhân tự kiểm soát), hoặc qua đường truyền tĩnh mạch. Cần đánh giá lại cơn đau bằng cách sử dụng điểm đau mỗi 4 giờ và trước khi can thiệp.

e. Điều trị tổn thương mắt

- Khám mắt ban đầu và hàng ngày bởi bác sĩ chuyên khoa mắt để phân loại tổn thương và mức độ nghiêm trọng tổn thương mắt cấp tính của SJS/TEN. Việc quản lý các hậu quả cấp tính về mắt của SJS/TEN đòi hỏi phải giảm thiểu tình trạng viêm bề mặt nhãn cầu và bờ mi, quản lý và ngăn ngừa dính kết mạc, nhiễm trùng, đồng thời xác định và quản lý kịp thời các biến chứng mù lòa do lộ giác mạc, loét và nhiễm trùng.
- Việc bôi trơn bề mặt nhãn cầu (thuốc nhỏ mắt hyaluronate không có chất bảo quản hoặc có carmellose) mỗi hai giờ và vệ sinh mắt phải được duy trì trong suốt quá trình bệnh cấp tính. Corticosteroid tại chỗ thường được sử dụng để cải thiện tình trạng viêm kết mạc.
- Sử dụng kháng sinh phổ rộng tại chỗ khi có loét giác mạc, sau khi đã loại trừ viêm giác mạc do vi khuẩn. Có thể dùng kháng sinh nhóm quinolone (như moxifloxacin hoặc levofloxacin) nhỏ mắt 4 lần mỗi ngày. Sau đó điều trị theo kháng sinh đồ sau khi nuôi cấy dịch ở mắt, đặc biệt các trường hợp nghi ngờ nhiễm trùng giác mạc.
- Cân nhắc thủ thuật ghép màng ối (amniotic membrane transplantation - AMT) đối với những bệnh nhân không thể vệ sinh mắt nếu không gây mê toàn thân, và những

bệnh nhân bị mất biểu mô bề mặt nhãn cầu diện rộng không đáp ứng với các biện pháp bảo tồn.

g. Điều trị tổn thương miệng

- Khám miệng nên được thực hiện như một phần của đánh giá ban đầu cho bệnh nhân SJS/TEN. Sau đó, cần kiểm tra miệng hàng ngày trong giai đoạn cấp tính của bệnh.
- Bôi ngay thuốc mỡ parafin mềm màu trắng lên môi, sau đó cứ 2 giờ một lần trong suốt giai đoạn bệnh cấp tính. Bảo vệ bề mặt niêm mạc bị loét bằng nước súc miệng bảo vệ niêm mạc, dùng ba lần mỗi ngày. Vệ sinh miệng hàng ngày bằng nước muối sinh lý ấm.
- Sử dụng nước súc miệng hoặc xịt kháng viêm có chứa benzydamine hydrochloride mỗi 3 giờ, đặc biệt là trước khi ăn. Nếu cơn đau không được kiểm soát đầy đủ bằng benzydamine, có thể sử dụng thuốc gây tê tại chỗ, ví dụ lidocaine dạng gel 2%, bôi thay thế. Nước súc miệng cocaine 2-5% có thể được sử dụng cho các trường hợp tổn thương nặng ở miệng ba lần mỗi ngày.
- Sử dụng nước súc miệng sát khuẩn 2-3 lần mỗi ngày để giảm sự xâm nhập của vi khuẩn vào niêm mạc. Các loại dung dịch sát khuẩn có sẵn bao gồm nước súc miệng hydrogen peroxide 1,5% hoặc nước súc miệng chlorhexidine digluconate 0,2%. Có thể pha loãng nước súc miệng chlorhexidine 0,2% để giảm cảm giác đau rát do nước súc miệng gây ra.
- Nên xét nghiệm mẫu dịch miệng và môi thường xuyên nếu nghi ngờ nhiễm trùng thứ phát do vi khuẩn hoặc nấm candida. Nhiễm trùng nấm candida nên được điều trị bằng hỗn dịch uống nystatin 100.000 đơn vị, 4 lần/ngày trong 1 tuần, hoặc gel bôi miệng miconazole ngậm 5-10 ml trong miệng sau khi ăn, 4 lần/ngày trong 1 tuần. Niêm mạc miệng lành chậm có thể phản ánh tình trạng nhiễm trùng thứ phát do hoặc tái hoạt động của HSV.
- Cân nhắc sử dụng corticosteroid tại chỗ 4 lần mỗi ngày (ví dụ: betamethasone natri phosphat 0,5 mg trong 10 mL nước để súc miệng và nhổ bỏ trong vòng 3 phút).

h. Điều trị tổn thương tiết niệu, sinh dục

- Khám đường tiết niệu sinh dục cũng là một phần của đánh giá ban đầu cho bệnh nhân SJS/TEN. Ở phụ nữ, khuyến cáo nên khám sớm với bác sĩ chuyên khoa phụ sản để xem xét sử dụng dụng cụ nong âm đạo nhằm ngăn ngừa dính âm đạo. Cần khám bằng mỏ vịt bằng mỏ vịt nhựa để có thể đánh giá toàn bộ thành âm đạo. Bệnh nhân nam chưa cắt bao quy đầu nên được kiểm tra khả năng co rút của bao quy đầu. Sau đó, cần khám lại đường tiết niệu sinh dục hàng ngày và ghi chép đầy đủ trong giai đoạn cấp tính của bệnh.
- Bôi thuốc mỡ parafin trắng mềm lên da và niêm mạc tiết niệu ngay lập tức và sau đó mỗi 4 giờ trong suốt thời gian bệnh cấp tính.
- Nên đặt dụng cụ nong âm đạo hoặc băng vệ sinh dạng ống (tampon) được bọc Mepitel vào âm đạo để ngăn ngừa hình thành đám dính.
- Cân nhắc việc bôi thuốc mỡ corticosteroid tác dụng mạnh tại chỗ 1 lần mỗi ngày vào bề mặt niêm mạc tiết niệu sinh dục bị tổn thương chưa loét.
- Đặt ống thông tiểu cho tất cả bệnh nhân để ngăn ngừa tình trạng chít hẹp niệu đạo.

i. Điều trị tổn thương đường thở

- Nếu người bệnh có các triệu chứng hô hấp khi nhập viện, cần hội chẩn ngay với bác sĩ chuyên khoa hồi sức tích cực vì tình trạng bệnh nhân có thể chuyển biến xấu, cần thở máy. Giải thích cho người nhà bệnh nhân về tiên lượng của diễn biến này.
- Những trường hợp có triệu chứng hô hấp sớm, thiếu oxy máu nên được xem xét nội soi phế quản để xác định tổn thương phế quản, đánh giá tiên lượng và tìm kiếm sự hiện diện của viêm phổi bằng cách lấy mẫu vi khuẩn. Nội soi phế quản có thể có vai trò ngăn ngừa xẹp phổi và tắc nghẽn đường thở bằng cách cho phép loại bỏ cơ học lớp biểu mô phế quản bị bong tróc.
- Tổn thương phổi trong SJS/TEN có thể đòi hỏi thở máy trong 90% trường hợp và tỷ lệ tử vong cao (khoảng 40-70%).
- Bệnh nhân có triệu chứng hô hấp kéo dài nên được theo dõi chặt chẽ bằng cách kiểm tra chức năng phổi và chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao.

k. Tình trạng nhiễm trùng

Chỉ điều trị kháng sinh phổ rộng khi có bằng chứng nhiễm trùng. Sau đó sử dụng kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ có được sau nuôi cấy định danh vi khuẩn các loại dịch như dịch bọng nước, dịch nước tiểu, đờm, dịch phế quản, sinh dục…

l. Điều trị bổ sung

- Người bệnh mắc SJS/TEN dễ bị loét dạ dày hoặc tá tràng do stress và nếu bất động, có nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch.
- Bệnh nhân mắc SJS/TEN không thể di chuyển trên giường nên được dùng heparin trọng lượng phân tử thấp theo liều dự phòng huyết khối tĩnh mạch.
- Trong giai đoạn cấp tính của SJS/TEN, những bệnh nhân không thể thiết lập được chế độ dinh dưỡng qua đường tiêu hóa cần sử dụng thuốc ức chế bơm proton để bảo vệ chống lại tình trạng loét dạ dày/tá tràng do stress.
- Giảm bạch cầu trung tính: dùng G-CSF tái tổ hợp của con người khi bạch cầu trung tính dưới 0,5 G/L.

4.2.2.3. Các biện pháp điều trị toàn thân

a. Corticoid đường toàn thân

Corticosteroid được khuyến cáo sử dụng liều trung bình đến cao, liều 0,5-2mg/kg/ngày tùy mức độ tổn thương hoặc dùng liều pulse methylprednisolone tĩnh mạch 125-500 mg trong 2-4 ngày đầu cho tình trạng SJS/TEN nặng có diện tổn thương ≥ 5% BSA và có tổn thương mắt, cơ quan nội tạng.

Điều trị sớm corticoid đường toàn thân trong SJS/TEN giúp giảm biến chứng tại mắt; giảm nguy cơ tiến triển nặng của tổn thương da, niêm mạc nhưng có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng.

b. Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch (IVIg)

Sử dụng sớm IVIg trong điều trị SJS/TEN giúp giảm nguy cơ nhiễm trùng, rút ngắn thời gian hồi phục. Liều dùng 0,5-4 g/kg chia liều truyền tĩnh mạch trong 2-5 ngày.

Phối hợp với corticoid giúp tăng hiệu quả điều trị.

c. Cyclosporine

Liều dùng 3-5 mg/kg/ngày đường uống trong 10-14 ngày hoặc giảm dần liều cho đến khi tổn thương liền sẹo. Thuốc giúp đẩy nhanh quá trình hồi phục, giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân SJS/TEN, đặc biệt các trường hợp nặng có tổn thương da ≥5% BSA, tổn thương mắt hoặc tổn thương tạng. Thận trọng khi sử dụng cyclosporine ở bệnh nhân SJS/TEN có tổn thương thận vì tác dụng phụ trên thận của thuốc.

d. Etanercept

Ức chế quá trình bong trợt da và làm giảm quá trình biểu mô hóa, đặc biệt trong giai đoạn muộn vẫn có tác dụng. Liều dùng: etanercept 25mg tiêm dưới da 2 lần một tuần (liều 50mg x 2 lần một tuần với người > 65kg) cho đến khi có tái tạo biểu bì.

e. Lọc huyết tương (Plasmapheresis): Chỉ định khi không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác

4.2.3. Điều trị hội chứng phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)

- Phát hiện sớm và dừng thuốc là yếu tố quan trọng nhất để cải thiên được lâm sàng cho người bệnh.
- Tiên lượng bệnh nhân xấu đi ở người lớn tuổi và thường hồi phục nhanh ở trẻ em.

4.2.3.1. DRESS mức độ nhẹ

Không có bằng chứng lâm sàng, xét nghiệm hoặc hình ảnh về tổn thương ở thận hoặc phổi và chỉ tăng men gan ALT ở mức độ vừa phải (ALT < 5 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường), ALP < 2 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường, bilirubin toàn phần < 2 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường).

Điều trị: dùng corticoid tại chỗ.

4.2.3.2. DRESS mức độ trung bình đến nặng

Khi có biểu hiện tổn thương gan: ALT ≥5 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường, ALP ≥2 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường, bilirubin toàn phần ≥2 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường; hoặc có biểu hiện tổn thương thận cấp (creatinin > 2-2,9 lần ngưỡng hoặc nước tiểu < 0,5ml/kg/giờ trong hơn 12 giờ; hoặc có hội chứng thực bào máu; hoặc có tổn thương phổi (có hình ảnh trên Xquang, khó thở,…); hoặc tổn thương tim.

- Prednisolone 0,8-1 mg/kg/ngày hoặc tương đương trong 2-3 tuần và giảm dần liều trong 4-6 tuần
- Trong trường hợp không đáp ứng với corticosteroid: cyclosporine 3-5mg/kg trong 5-7 ngày (giảm liều nhanh).
- Các lựa chọn khác: truyền globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch (IVIg) 2g/kg trong 3-5 ngày (ưu tiên lựa chọn khi có nhiễm trùng/nhiễm virus nặng) hoặc lọc huyết tương kết hợp corticosteroid.
- Khi có bằng chứng về nhiễm virus tái hoạt (có bằng chứng về tổn thương cơ quan do virus) cần điều trị với ganciclovir 5mg/kg trong 1 tuần và theo dõi hoặc valganciclovir 900mg uống mỗi 12h và theo dõi.

4.2.4. Ban mụn mủ cấp tính toàn thân (AGEP)

- AGEP có thể tự hồi phục, với tiên lượng khá tốt.
- Kiểm soát bệnh bao gồm dừng thuốc nghi ngờ, chăm sóc hỗ trợ, điều trị triệu chứng ngứa và viêm da.
- Bệnh nhân có dạng nặng của AGEP cần phải nhập viện điều trị. Người già hoặc người dễ bì tổn thương với sốt, tổn thương lan rộng phải hỗ trợ truyền dịch, điện giải và dinh dưỡng.
- Điều trị triệu chứng

+ Ở pha mụn mủ, dùng kem dưỡng ẩm.
+ Giai đoạn bong vảy, thuốc làm mềm có thể giúp bệnh nhân hồi phục hàng rào bảo vệ của da.
+ Điều trị triệu chứng ngứa và viêm da: bôi corticoid tại chỗ hơn là dùng đường toàn thân. (sử dụng corticoid nhóm IV). Bôi 2 lần mỗi ngày trong vòng 1 tuần

4.2.5. Điều trị một số thể lâm sàng khác (mày đay, phù Quincke, bệnh huyết thanh, đỏ da toàn thân, các loại hồng ban...).

- Ngừng ngay việc tiếp xúc với thuốc (tiêm, uống, nhỏ mắt và nhỏ, xịt mũi...).
- Hai loại thuốc chính để điều trị các hội chứng này:

+ Glucocorticoid: methylprednisolone, mazipredon, betamethason, dexamethason, prednisolone... Liều dùng phụ thuộc vào thể lâm sàng và loại thuốc glucocorticoid: liều ban đầu tương đương prednisolone 1-2mg/kg/24 giờ.
+ Kháng histamin H_1: có thể sử dụng một trong các thuốc diphenhydramine, levocetirizine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, loratadine, chlorpheniramine... Liều dùng tùy theo tuổi và cân nặng.

4.3. Giảm mẫn cảm với thuốc

- Giảm mẫn cảm thuốc là phương pháp gây ra sự dung nạp tạm thời với một loại thuốc đã bị mẫn cảm bằng cách tăng dần liều thuốc, bắt đầu từ một lượng rất nhỏ đến liều điều trị đầy đủ. Phương pháp này có thể được sử dụng như một chiến lược điều trị cho những bệnh nhân bị quá mẫn cảm với thuốc nhưng không có phương pháp điều trị thay thế tương đương. Giảm mẫn cảm đã được khuyến cáo cho tình trạng quá mẫn tức thì qua trung gian IgE; các phản ứng không qua trung gian IgE, các phản ứng không do cơ chế miễn dịch hoặc phản ứng quá mẫn chậm qua trung gian tế bào T.
- Các tác nhân thường cần giảm mẫn cảm bao gồm thuốc chống ung thư, kháng sinh, thuốc chống lao và aspirin/thuốc chống viêm không steroid. Nhiều phác đồ giải mẫn cảm khác nhau (nhanh hoặc chậm, nhiều nồng độ hoặc một nồng độ, với liều mục tiêu khác nhau) đã được đề xuất cho từng loại thuốc. Cần lựa chọn phác đồ phù hợp với nồng độ, liều lượng, khoảng cách liều và đường dùng thuốc phù hợp. Ngoài ra, phác đồ nên được điều chỉnh dựa trên mức độ nghiêm trọng của phản ứng ban đầu, đặc tính của thuốc cũng như tần suất, kiểu hình và mức độ của phản ứng.

5. Theo dõi, tái khám

- Với tình trạng dị ứng nhanh: người bệnh nên được theo dõi trong 72 giờ. Tất cả người bệnh nên được tái khám lại sau 4 tuần đến 6 tháng để làm xét nghiệm test da, test kích thích nhằm tìm ra thuốc gây dị ứng.
- Với tình trạng dị ứng chậm: người bệnh được theo dõi ít nhất 3-6 tuần sau khi tình trạng ổn định nhằm đánh giá các biến chứng gần như nhiễm trùng, tổn thương mắt, niêm mạc (sẹo, loét..) và đánh giá lại sau 3-6 tháng nhằm theo dõi các biến chứng xa như bệnh lý tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp tự miễn …). Tất cả bệnh nhân nên tái khám lại sau 4 tuần - 6 tháng nhằm thực hiện các xét nghiệm như test áp da, phân tích gen HLA… để tìm ra thuốc gây dị ứng.

6. Phòng bệnh

6.1. Với người bệnh

- Không tự điều trị, chỉ dùng thuốc theo đơn của thầy thuốc.
- Không dùng thuốc theo mách bảo của người khác, không dùng đơn thuốc của người khác hoặc đưa đơn thuốc của mình cho người khác sử dụng.
- Không dùng thuốc mất nhãn, chuyển màu, có vật lạ, kết tủa trong ống thuốc, quá thời hạn sử dụng...
- Tránh mua thuốc ở những nơi không đáng tin cậy.
- Phải đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc, phải giữ hướng dẫn sử dụng vì có khi phải đọc lại nhiều lần.
- Để thuốc xa tầm tay, tầm nhìn của trẻ em và người quá cao tuổi.
- Dùng thuốc thận trọng khi đang có thai, cho con bú và trạng thái bệnh lý khác, thông báo những vấn đề này cho thầy thuốc trước khi kê đơn.
- Khi có những dấu hiệu bất thường sau khi dùng thuốc: sốt, mệt mỏi khác thường, choáng váng, chóng mặt, buồn nôn, mẩn ngứa trên da... cần đến ngay thầy thuốc, bệnh viện hoặc các cơ sở y tế gần nhất để được khám, điều trị.
- Cần mang theo thẻ theo dõi dị ứng thuốc hoặc nếu có thể đeo vòng cảnh báo dị ứng thuốc.

6.2. Với bác sỹ và dược sỹ

- Chỉ dùng thuốc cho người bệnh khi cần thiết.
- Dùng thuốc đúng người, đúng chỉ định.
- Cân nhắc trước khi cho một loại thuốc có nguy cơ cao gây ra những tác dụng không mong muốn.
- Không điều trị bao vây.
- Có kiến thức về an toàn thuốc và có hiểu biết về những tác dụng không mong muốn do thuốc
- Phải khai thác tiền sử dị ứng trước khi kê đơn.
- Hướng dẫn chu đáo để người bệnh nhận biết các tác dụng không mong muốn do thuốc, cách dùng thuốc và bảo quản thuốc mỗi khi kê đơn hoặc cấp phát thuốc.

6.3. Với nhà quản lý

- Giáo dục cho người dân sử dụng thuốc an toàn hợp lý.
- Quản lý tốt các nguồn xuất, nhập khẩu thuốc.
- Quản lý chặt chẽ các cơ sở sản xuất và kinh doanh thuốc.
- Giúp các bác sỹ và dược sỹ cập nhật nhanh chóng thông tin về những tác dụng không mong muốn do thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. Allergy. 2023;78(11):2851-2874.
2. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):60.
3. David A Khan 1, Aleena Banerji 2, Kimberly G Blumenthal, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. J Allergy Clin Immunol. 2022 Dec;150(6):1333-1393.
4. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions. Allergol Sel. 2023;7:122-139.
5. Han JJ, Creadore A, Seminario-Vidal L, Micheletti R, Noe MH, Mostaghimi A. Medical management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis among North American dermatologists. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):429-431.
6. Creamer D, Walsh S a., Dziewulski P, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. Br J Dermatol. 2016;174(6):1194-1227.
7. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Villa RC. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. World Allergy Organ J. 2023;16(3).
8. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về dị ứng - miễn dịch lâm sàng, ban hành kèm theo Quyết định 3942/QĐ-BYT năm 2014.

2. CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ CƠN HEN PHẾ QUẢN CẤP

1. ĐẠI CƯƠNG

Cơn hen phế quản cấp (acute asthma) là tình trạng nặng lên của các triệu chứng hen như khó thở, ho, nặng ngực, thở rít hoặc phối hợp các triệu chứng này. Trong cơn hen thường có giảm các chỉ số thông khí phổi như FEV_1 hoặc PEF *(GINA 2025).*

Sự biến đổi nặng lên của các triệu chứng lâm sàng trong cơn hen thường đi trước sự sụt giảm của các thông số chức năng hô hấp, đòi hỏi một số thay đổi trong điều trị.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Cơn hen phế quản cấp đặc trưng bởi những cơn khó thở kiểu hen xảy ra ở một người có tiền sử mắc hen phế quản hoặc các bệnh dị ứng. Cơn khó thở kiểu hen thường có các đặc điểm sau:

- Tiền triệu: hắt hơi, ngứa mũi, ngứa mắt, buồn ngủ, ho thành cơn...
- Cơn khó thở: khó thở ra, khò khè, thở rít, mức độ khó thở tăng dần, người bệnh thường phải ngồi dậy để thở, có thể kèm theo vã mồ hôi, nói khó. Khám thực thể thường nghe thấy tiếng ran rít, ran ngáy lan toả khắp hai phổi, co kéo cơ hô hấp. Lưu lượng đỉnh thường giảm < 60% giá trị lý thuyết.
- Thoái lui: mỗi cơn hen thường diễn ra trong vòng 5-15 phút, nhưng có thể kéo dài hàng giờ hoặc lâu hơn. Cơn hen có thể tự hồi phục hoặc sau khi dùng thuốc giãn phế quản, cuối cơn tình trạng khó thở giảm dần, khạc ra đờm trong, dính.
- Hoàn cảnh xuất hiện: cơn hen thường xuất hiện về đêm hoặc sau khi tiếp xúc với các yếu tố kích phát như gắng sức, hít phải khói, bụi, mùi thơm, nấm mốc, tiếp xúc với dị nguyên gây bệnh, bị cảm cúm hoặc thay đổi thời tiết… Ngoài cơn hen người bệnh thường không có triệu chứng.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

- Đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):

+ Tiền sử viêm phế quản mạn tính với biểu hiện ho, khạc đờm kéo dài, nghiện thuốc lào thuốc lá.

+ Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng: khó thở dai dẳng, ít đáp ứng với thuốc giãn phế quản, ho khạc nhiều đờm đục; có thể có sốt nhẹ. Nghe phổi thường có giảm rì rào phế nang, ran ẩm (ran nổ). Trên phim XQ phổi thường có hình ảnh viêm phế quản mạn tính hoặc giãn phế nang.

- Tràn khí màng phổi:

+ Khó thở, đau ngực thường xuất hiện rất đột ngột.

+ Bên phổi bị tràn khí có mất rì rào phế nang, lồng ngực giãn căng, gõ trong. Thường kèm theo tràn khí dưới da.

- Phù phổi, cơn hen tim:

+ Khó thở xuất hiện đột ngột, thường đi kèm với các triệu chứng của bệnh tim mạch như suy tim, cao huyết áp…

+ Có tiền sử mắc bệnh tim mạch hoặc cao huyết áp

- Nhồi máu phổi

+ Khó thở, đau ngực, ho khạc ra máu, tràn dịch màng phổi xuất hiện đột ngột. Nghe phổi có ran ẩm, ran nổ, trên phim XQ phổi có đám mờ khu trú.

+ Có các yếu tố nguy cơ như nhồi máu phổi như bất động kéo dài, bệnh lí đa hồng cầu…

- Viêm phổi

+ Sốt, khạc đờm vàng, xanh, nghe phổi có ran ẩm, ran nổ.

+ XQ phổi có hình ảnh viêm phổi

- Dị vật đường thở

+ Không có tiền sử hen phế quản

+ Có hội chứng xâm nhập xuất hiện đột ngột sau khi sặc, hít phải dị vật: cơn ho dữ dội, tím tái, ngạt thở cấp.

2.3. Đánh giá mức độ của cơn hen

Bảng 1. Phân loại mức độ cơn hen phế quản cấp theo GINA

Cơn hen nhẹ - trung bình	Cơn hen nặng	Cơn hen nguy kịch
• Nói cả câu • Ngồi dễ chịu hơn nằm • Không co kéo cơ hô hấp phụ • Nhịp thở < 30 l/p • Nhịp tim 100-120 l/p • SpO_2 (thở khí trời) > 90-95% • PEF > 50% GTLT	• Nói từng từ • Ngồi ngả ra trước • Hoảng hốt, lo lắng • Co kéo cơ hô hấp phụ • Nhịp thở > 30 l/p • Nhịp tim > 120 l/p • SpO_2 (thở khí trời) < 90% • PEF < 50% GTLT	Khi có ít nhất một dấu hiệu: • Ngủ gà, lú lẫn • Thở chậm, có cơn ngừng thở • Rối loạn nhịp tim, tụt huyết áp, tím tái • Lồng ngực im lặng

2.4. Những lưu ý đặc biệt khi đánh giá cơn hen phế quản cấp

- Diễn biến dự báo cơn hen nặng:

+ Cơn hen diễn biến nhanh, nặng lên trong vài giờ

+ Cơn hen đáp ứng kém với thuốc giãn phế quản

- Các dấu hiệu của cơn hen nguy kịch: cơn hen được chẩn đoán là nguy kịch khi có kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu sau đây (lưu ý loại trừ tràn khí màng phổi):

+ Cơn ngừng thở hoặc thở chậm dưới 10 lần/phút.

+ Phổi im lặng: lồng ngực dãn căng, di động kém, nghe phổi mất rì rào phế nang, không còn thấy tiếng ran.

+ Nhịp tim chậm

+ Huyết áp tụt.

+ Rối loạn ý thức
+ Thở nghịch thường ngực bụng.
+ Bệnh nhân không nói được.
- Các yếu tố nguy cơ làm nặng cơn hen:
+ Có tiền sử bị các cơn hen nặng phải đặt nội khí quản hoặc thở máy.
+ Có ít nhất 1 lần phải đi cấp cứu vì hen trong 1 năm gần đây.
+ Dùng kéo dài hoặc ngưng dùng đột ngột glucocorticoid đường uống.
+ Không điều trị kiểm soát hen bằng glucocorticoid xịt.
+ Lệ thuộc thuốc cường β2 tác dụng nhanh, đặc biệt những người dùng nhiều hơn 1 bình xịt salbutamol/ tháng.
+ Hen nhạy cảm với aspirin và các thuốc chống viêm giảm đau không steroid.
+ Có tràn khí màng phổi trong cơn khó thở
+ Có tiền sử dị ứng thức ăn, đặc biệt là lạc.
+ Phải dùng phối hợp ít nhất 3 nhóm thuốc chữa hen.
+ Có các vấn đề về tâm thần hoặc đang phải dùng thuốc an thần.
+ Tiền sử có bệnh lý tim phổi khác phối hợp hoặc dùng thuốc chẹn bêta giao cảm.
+ Tiền sử không tuân thủ điều trị, từ chối chẩn đoán và điều trị hen.
+ Loạn thần, nghiện rượu hoặc đang phải dùng thuốc an thần.
+ Sang chấn tâm lí hoặc các bất ổn về gia đình.
+ Tiền sử nghiện thuốc lá.

3. XỬ TRÍ CẤP CỨU

3.1. Các thuốc điều trị cắt cơn hen

Bảng 2. Các nhóm thuốc cắt cơn hen

Tên thuốc	Dạng bào chế	Liều lượng	Tác dụng phụ
Kết hợp ICS-formoterol			
Budesonide - formoterol	- Bình xịt định liều MDI budesonide 80/160µg + formoterol 4,5 µg / liều.	- Xịt 1-2 liều /lần x 4 lần cách nhau 5phút, duy trì 1-2 liều /lần mỗi 8-12h. (tối đa 54µg formoterol-budesonide hoặc 36µg formoterol-beclometasone)	- Nhịp nhanh, - Run cơ - Đau đầu - Liều cao có thể gây tăng đường máu, hạ kali máu. - Nấm miệng

Tên thuốc	Dạng bào chế	Liều lượng	Tác dụng phụ
Kích thích β_2 tác dụng ngắn (SABA)			
- Salbutamol	- Bình xịt định liều MDI 100µg/ liều. - Nang khí dung (KD) 2,5mg; 5 mg. - Ống 0,5mg tiêm truyền TM. - Viên 2mg, 4mg (không ưu tiên nếu có dạng phun hít)	- Xịt 2-4 liều /lần x 3 lần cách nhau 20 phút, duy trì 2-4 liều /lần mỗi 4-6h - KD 1 nang /lần x3 lần cách nhau 20 phút, duy trì 1 nang/lần mỗi 4-6h. - Tiêm dưới da 1ống /lần mỗi 4-6h - Truyền TM liều khởi đầu 0,5mg/h, liều tối đa 3mg/h. - 2-4 viên/ngày.	- Nhịp nhanh, - Run cơ - Đau đầu - Liều cao có thể gây tăng đường máu, hạ kali máu.
- Terbutaline	- Viên 5mg. - Nang KD 5mg - Ống 0,5mg tiêm truyền TM.	- Liều như Salbutamol	
Kháng cholinergic			
- Ipratropium bromide - Oxitropium bromide	- Bình xịt định liều MDI 25µg/ liều. - Nang KD 0,5mg.	4-6 liều/lần mỗi 4-6h hoặc 3 lần cách nhau 20 phút. KD 1 nang/20 phút x 3 lần, duy trì 2-4 giờ một lần.	- Gây khô miệng - Vị khó chịu trong miệng
Nhóm xanthyl (không ưu tiên)			
- Aminophylline	- Ống tiêm 4,8% 5ml	7mg/kg cân nặng tiêm TM chậm trong 20 phút, duy trì 0,4-0,6mg/kg/h truyền TM. Giảm liều nếu đã uống theophylline ở nhà	- Buồn nôn, nôn, đau đầu; - Liều cao có thể gây co giật, nhịp nhanh, loạn nhịp
- Theophylline	- Viên 100mg	Uống 2-4viên/ngày	
Glucocorticoid đường toàn thân			
- Prednisolone - Methylprednisolone - Hydrocortisone	- Viên 5mg - Viên 4mg, 16mg - Lọ tiêm 40mg, 125mg, 500mg	- 1-2mg/kg/ ngày, TE tối đa 40mg/ngày, người lớn 40mg methylprednisolone mỗi buổi sáng hoặc hydrocortisone 200mg chia 2 lần/ngày.	- Viêm loét dạ dày, tăng đường máu - Rối loạn nước điện giải…

Tên thuốc	Dạng bào chế	Liều lượng	Tác dụng phụ
		- Với các cơn hen nặng dai dẳng: tiêm TM 40mg/ lần mỗi 4-6 giờ - Dùng một đợt 3-5 ngày với trẻ em và 5-7 ngày với người lớn	
Magnesium			
- Magnesium sulfate	- Ống 1,5g/10ml	Liều 2g/ngày, tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong hơn 20 phút, dùng khi FEV1< 25-30% mức bình thường, không đáp ứng với các biện pháp ban đầu khác; ở TE khi FEV1< 60% mức bình thường sau 1 giờ điều trị.	- Viêm loét dạ dày, tăng đường máu - Rối loạn nước điện giải…

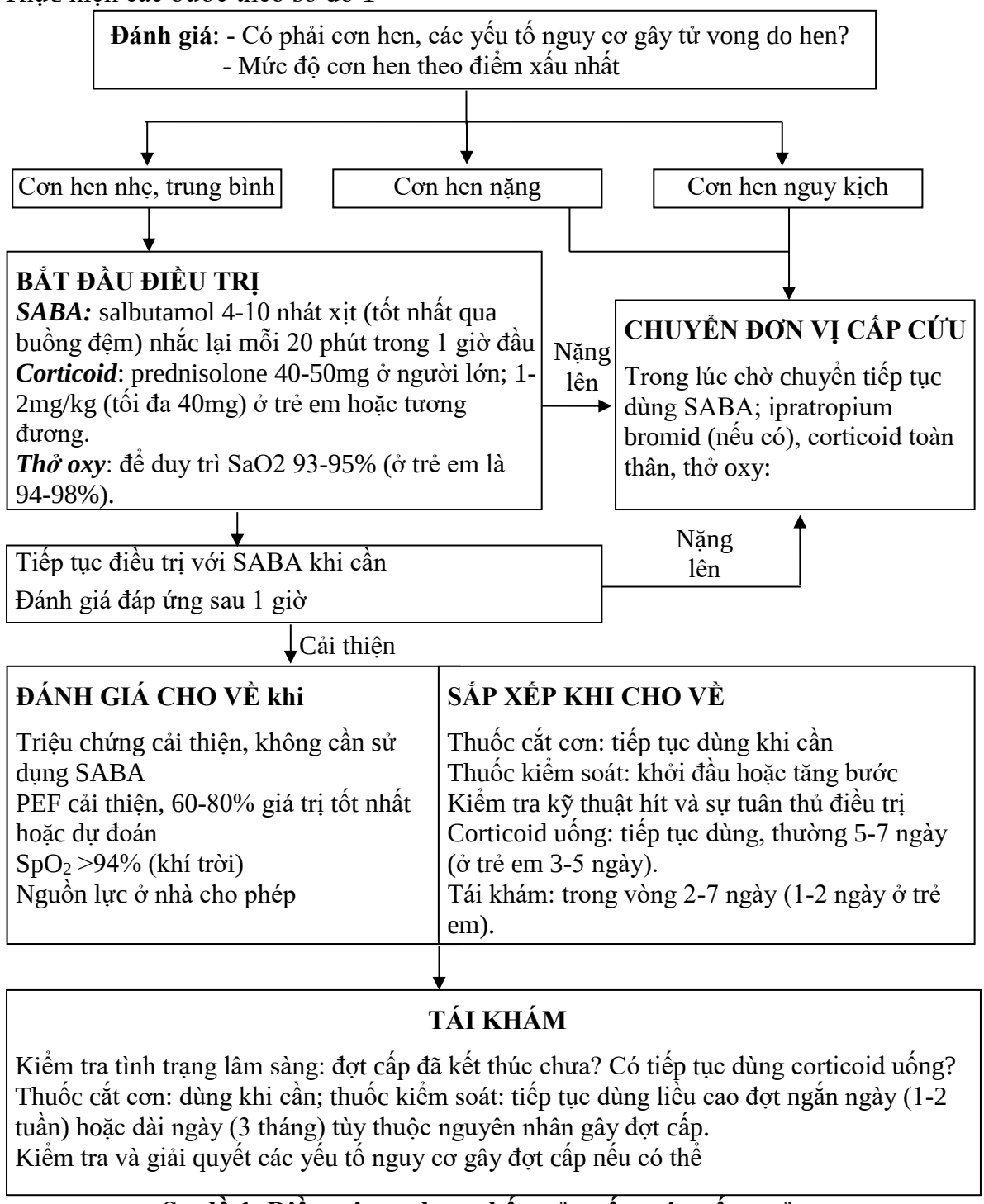
3.2. Điều trị cơn hen phế quản cấp tại nhà

Bảng 3. Xử trí cơn hen phế quản cấp tại nhà

Giai đoạn sớm hoặc nhẹ	Giai đoạn muộn hoặc nặng
- Tăng sử dụng thuốc cắt cơn: + Tăng tần suất sử dụng (ICS-formoterol/SABA/ICS-SABA) + Phối hợp thêm buồng đệm cho bình xịt định liều SABA - Tăng nhanh và sớm các thuốc kiểm soát: + Tăng liều ICS đến tối đa 2000µg beclomethasone dipropionate/ngày hoặc tương đương - Đánh giá đáp ứng	**Nếu PEF hoặc FEV1 <60% GTLT; giảm nhanh hoặc không cải thiện sau 48 giờ:** - Tiếp tục dùng thuốc cắt cơn - Tiếp tục dùng thuốc kiểm soát - Thêm prednisolone uống 40-50 mg/ngày, thường trong 5-7 ngày - Liên lạc với bác sỹ
Theo dõi sau xử trí đợt cấp tại nhà - Sau khi tự xử trí đợt cấp, người bệnh nên gặp nhân viên chăm sóc sức khỏe ban đầu trong vòng 1-2 tuần để: + Đánh giá kiểm soát triệu chứng + Đánh giá các yếu tố nguy cơ mới đối với đợt kịch phát + Xác định nguyên nhân của đợt kịch phát nếu có. - Đánh giá lại bản kế hoạch hành động hen xem có đáp ứng được nhu cầu của người bệnh. - Đưa thuốc kiểm soát về liều trước đó sau 2-4 tuần trừ trường hợp đợt cấp xảy ra trên nền hen kiểm soát kém kéo dài. Trường hợp này cần nâng bậc điều trị nhưng trước đó phải kiểm tra kỹ thuật hít và tuân thủ điều trị.	

3.3. Điều trị cơn hen phế quản cấp tại y tế cơ sở

Thực hiện các bước theo sơ đồ 1



Sơ đồ 1. Điều trị cơn hen phế quản cấp tại y tế cơ sở

- Theo dõi sau đợt cấp:

+ Đánh giá triệu chứng và dấu hiệu: có tái phát đợt cấp mới không?

+ Thuốc cắt cơn: chỉ sử dụng khi cần

+ Thuốc kiểm soát: duy trì liều nâng bậc trong thời gian ngắn (1-2 tuần) hoặc kéo dài (3 tháng), phụ thuộc vào tình trạng đợt cấp

+ Đánh giá yếu tố nguy cơ: kiểm tra và điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khởi phát đợt cấp có thể thay đổi được bao gồm cả kỹ thuật hít và tuân thủ điều trị. Chuyển đến tuyến chuyên khoa nếu có từ 1-2 đợt cấp trở lên trong một năm.
+ Kế hoạch hành động: Đánh giá bệnh nhân đã hiểu chưa? Có sử dụng không? Có cần điều chỉnh không?

3.4. Điều trị cơn hen phế quản cấp tại bệnh viện

3.4.1. Đánh giá ban đầu

- Hỏi bệnh:

+ Khai thác tiền sử bệnh sử và khám bệnh cần được thực hiện đồng thời cùng các biện pháp cấp cứu.
+ Triệu chứng hen nặng, bao gồm bất kỳ hạn chế nào khi gắng sức hoặc thức giấc khi ngủ.
+ Đánh giá các dấu hiệu của phản vệ.
+ Đánh giá yếu tố nguy cơ tử vong: tiền sử cơn hen phế quản cấp cần đặt ống nội khí quản hoặc thở máy; nhập viện hoặc phải cấp cứu vì cơn hen trong năm qua; hiện đang sử dụng hoặc gần đây có sử dụng corticoid hiện đã dừng (dấu hiệu quan trọng); hiện không duy trì corticosteroid dạng hít; sử dụng SABA quá mức, đặc biệt nhiều hơn một hộp Salbutamol hàng tháng (hoặc tương đương); tuân thủ điều trị kém; tiền sử bệnh tâm thần hoặc có vấn đề tâm lý xã hội; dị ứng thực phẩm; bệnh đồng mắc: viêm phổi, tiểu đường, rối loạn nhịp tim.

- Khám lâm sàng:

+ Đánh giá dấu hiệu đợt cấp nặng theo bảng phân loại mức độ cơn hen.
+ Các triệu chứng phức tạp: phản vệ, viêm phổi, xẹp phổi, tràn khí màng phổi hoặc trung thất
+ Các nguyên nhân khó thở cấp khác: suy tim, tắc nghẽn thanh quản, dị vật đường thở, nhồi máu phổi)

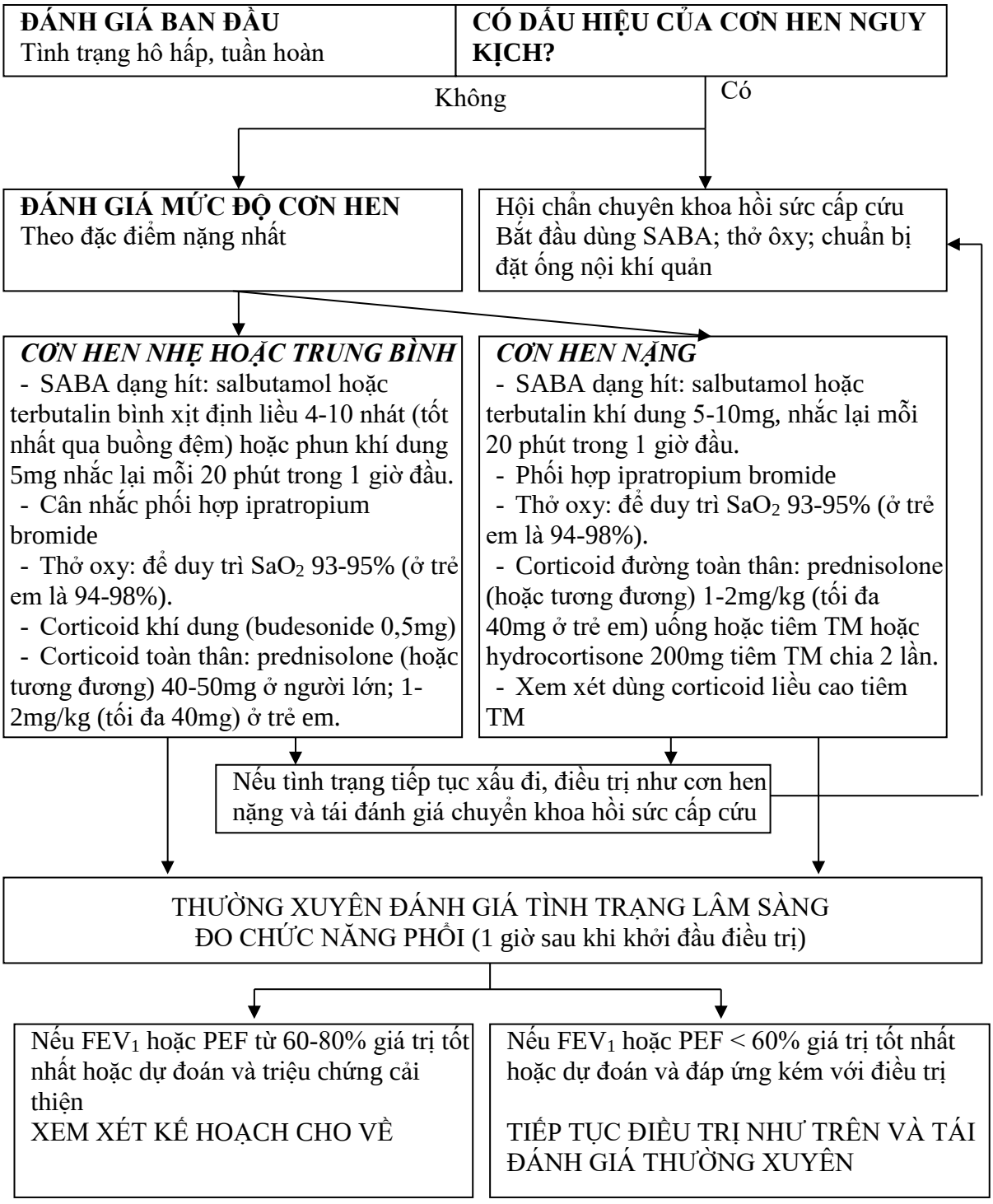
- Cận lâm sàng:

+ Đánh giá chức năng hô hấp: PEF hoặc FEV_1 nên được đánh giá trước khi điều trị. Theo dõi sau 1 giờ hoặc cách mỗi khoảng thời gian cho đến khi cắt cơn hen hoàn toàn hoặc đạt được trạng thái ổn định.
+ Độ bão hòa oxy: Ở trẻ em, $SpO_2 < 92\%$ là yếu tố tiên lượng nhập viện. $SpO_2 < 90\%$ ở cả trẻ em và người lớn là dấu hiệu nặng, cần xử trí tích cực. Theo dõi SpO_2 trước khi thở oxy hoặc sau khi bỏ oxy ít nhất 5 phút. (Lưu ý: Ở người da tối màu, SpO_2 có thể thấp hơn giá trị thực).
+ Khí máu động mạch: nên đánh giá khí máu động mạch ở những bệnh nhân $FEV_1<50\%$ GTLT hoặc những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị. Tình trạng ngủ gà hoặc mệt mỏi có thể gợi ý tăng pCO_2 và cần can thiệp đường thở. Suy hô hấp khi $PaO_2 <$ 60mmHg hoặc $PaCO_2 >$ 45mmHg.
+ Xquang ngực: chỉ định với những trường hợp cần đánh giá tim phổi như người già. Những trường hợp nghi ngờ: tràn khí màng phổi, dị vật đường thở, viêm phổi.

3.4.2. Điều trị

- Oxy: Hỗ trợ oxy khi có chỉ định duy trì SpO_2 93-95%.
- Thuốc cường β_2 dạng hít tác dụng ngắn với liều phù hợp là thuốc quan trọng nhất. Có thể lặp lại khi cần thiết. Hiệu quả nhất khi sử dụng dạng xịt định liều và có kết hợp buồng đệm. Việc sử dụng thuốc cường β_2 tác dụng ngắn dạng truyền tĩnh mạch cần được cân nhắc kĩ lưỡng và bằng chứng về hiệu quả chưa rõ trong đợt cấp hen nặng. Fenoterol cũng không còn được khuyến cáo do nhiều tác dụng phụ như hạ kali máu và ảnh hưởng đến tim mạch.
- Dạng kết hợp ICS-formoterol (budesonide-formoterol) có hiệu quả tương tự salbutamol(albuterol).
- Adrenaline tiêm bắp: chỉ có chỉ định khi có phản vệ hoặc phù mạch.
- Corticosteroid toàn thân: quan trọng trong những trường hợp: thất bại với SABA khởi đầu; đợt cấp tiến triển ở bệnh nhân dùng corticoid đường uống; bệnh nhân có tiền sử đợt cấp trước đây đáp ứng với corticoid uống. Corticosteroid nên được sử dụng trong 1 giờ đầu nếu có chỉ định. Hiệu quả đường uống tương tự đường tĩnh mạch. Ưu tiên thuốc đường tĩnh mạch khi bệnh nhân khó nuốt, khó thở đến mức khó nuốt, bệnh nhân nôn, có chỉ định thở máy không xâm nhập hoặc xâm nhập. Liều 1-2mg/kg/ngày, trẻ em tối đa 40mg/ngày, người lớn 40mg/ngày methylprednisolone mỗi buổi sáng hoặc hydrocortisone 200mg chia 2 lần/ngày. Thời gian duy trì 5-7 ngày với người lớn hoặc 3-4 ngày với trẻ em. Trong trường hợp nôn nhiều, có thể cân nhắc thay thế bằng dexamethasone 0,6mg/kg/ngày trong vòng 2 ngày.
- Corticoid dạng hít: ICS liều cao cần được sử dụng ngay trong giờ đầu tiên ở những bệnh nhân nhập viện không có chỉ định corticosteroid toàn thân. Những bệnh nhân nhập viện nên duy trì liệu pháp ICS kiểm soát hen, ưu tiên liệu pháp MART với ICS-formoterol.
- Ipratropium bromide: chỉ định trong điều trị đợt cấp mức độ trung bình - nặng, dùng phối hợp cùng SABA.
- Chỉ dùng theophylin hoặc aminophylin hay thuốc hủy phó giao cảm nếu không có sẵn thuốc cường β2, khi dùng phải chú ý liều lượng vì có thể có nhiều tác dụng phụ nhất là ở những người bệnh đã dùng kháng leukotrien thường xuyên.
- Magnesium sulfate: Liều 2g/ngày, tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong hơn 20 phút, dùng khi FEV1<25-30% bình thường mức, không đáp ứng với các biện pháp ban đầu khác; ở TE khi FEV1<60% mức bình thường sau 1 giờ điều trị. Dạng khí dung không còn được khuyến cáo.
- Liệu pháp khí Heli-oxy, chỉ dành cho các trường hợp kháng trị
- Thuốc kháng leukotrien có thể được sử dụng bổ sung
- Thông khí nhân tạo không xâm nhập có thể được xem xét trong một số ít trường hợp bệnh nhân hợp tác tốt, tuy nhiên cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.
- Vấn đề sử dụng kháng sinh: Chỉ dùng trong các trường hợp có các bằng chứng của nhiễm khuẩn phối hợp như sốt, ho có đờm vàng, công thức máu có tăng bạch cầu trung tính…

- Tránh dùng các thuốc an thần, ngoại trừ trong trường hợp thông khí nhân tạo xâm nhập



Chú thích: SABA: thuốc cường β2 dạng hít tác dụng ngắn; TM: tĩnh mạch

Sơ đồ 2. Điều trị cơn hen phế quản cấp tại bệnh viện

3.4.3. Theo dõi sau đợt cấp

- Đánh giá triệu chứng và dấu hiệu: có tái phát đợt cấp mới không?
- Thuốc cắt cơn: chỉ sử dụng khi cần
- Thuốc kiểm soát: duy trì liều nâng bậc trong thời gian ngắn (1-2 tuần) hoặc kéo dài (3 tháng), phụ thuộc vào tình trạng đợt cấp

- Đánh giá yếu tố nguy cơ: kiểm tra và điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khởi phát đợt cấp có thể thay đổi được bao gồm cả kỹ thuật hít và tuân thủ điều trị. Chuyển đến tuyến chuyên khoa nếu có từ 1-2 đợt cấp trở lên trong một năm.
- Kế hoạch hành động: Đánh giá bệnh nhân đã hiểu chưa? Có sử dụng không? Có cần điều chỉnh không?

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Năng An (2006), Hen phế quản, Bài giảng Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, NXB Y học Hà Nội, tr. 27- 40
2. Nguyễn Năng An, Trần Thuý Hạnh, Nguyễn Hoàng Phương (2005). Những hiểu biết mới về cơ chế Hen, Kỷ yếu "25 năm xây dựng và phát triển chuyên ngành Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Hà Nội".
3. Global Initiative for Asthma (2025). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2025 update).
4. Levy M.L, Thomas M, Small L.R et al (2009). Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. *Primary Care Respiratory Journal*, 18(Suppl 1), S1-S16.
5. National Heart, Lung, and Blood Institute (2007), "Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3)", NIH Publication.
6. Venkatesan P (2024). 2024 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med*;11(7):589.

3. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ DÀI HẠN HEN PHẾ QUẢN

1. ĐẠI CƯƠNG

Hen là một bệnh lý đa dạng, thường đặc trưng bởi tình trạng viêm đường thở mạn tính. Hen được xác định bởi tiền sử của các triệu chứng hô hấp như khò khè, khó thở, nặng ngực và ho, các triệu chứng này thay đổi theo thời gian và về cường độ, cùng với sự tắc nghẽn có dao động của luồng khí thở ra.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Hen phế quản đặc trưng bởi tiền sử các triệu chứng hô hấp bao gồm: khò khè, khó thở, nặng ngực và ho.

+ Các triệu chứng thường nặng lên vào buổi tối hoặc sáng sớm

+ Bệnh nhân thường có nhiều hơn một trong 4 triệu chứng trên

+ Các triệu chứng thay đổi theo thời gian và cường độ

+ Triệu chứng khởi phát khi nhiễm trùng, tập thể dục, tiếp xúc với dị nguyên, khi thay đổi thời tiết, cười lớn, hoặc ô nhiễm môi trường (khói bụi hoặc khói thuốc lá).

- Bệnh nhân ít có khả năng bị hen hơn khi có các đặc điểm:

+ Ho đơn độc mà không có các triệu chứng hô hấp khác

+ Có đờm mạn tính

+ Hụt hơi liên quan đến chóng mặt, đau đầu hoặc cảm giác dị cảm

+ Đau ngực

+ Khó thở do tập thể dục với tiếng khò thè thì hít vào

2.2. Cận lâm sàng

- Đo chức năng thông khí phổi, test phục hồi phế quản cho thấy tình trạng giới hạn luồng khí thở ra thay đổi quá mức so với quần thể người bình thường.
- Test kích thích phế quản: đánh giá phản ứng quá mức của đường thở thông qua các tác nhân: methacholine, histamin, gắng sức, mannitol, test kích thích đặc hiệu với dị nguyên.
- Đo FeNO: được khuyến cáo dùng như một dấu ấn để chẩn đoán hen, theo dõi đáp ứng với ICS, điều chỉnh liều ICS, kiểm chứng việc tuân thủ điều trị và dự báo đợt cấp sắp xảy ra.
- Xét nghiệm bạch cầu ái toan trong dịch mũi/đờm
- Xét nghiệm dị ứng: test da với dị nguyên hoặc IgE đặc hiệu với dị nguyên trong huyết thanh dương tính gợi ý bệnh nhân có các triệu chứng quá mẫn đường thở hoặc hen dị ứng.

+ Đối với hen phế quản là quá mẫn type I liên quan đến kháng thể IgE, cần xét nghiệm định lượng IgE đặc hiệu với dị nguyên để tìm ra các tác nhân gây dị ứng. Kỹ thuật này đo nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên tương ứng, đánh giá sự mẫn cảm của cơ

thể với các dị nguyên khác nhau, như các dị nguyên hô hấp (bọ nhà, phấn hoa, nấm mốc), thức ăn, thuốc, nọc côn trùng, latex…

+ Test da với dị nguyên có thể được thực hiện trong điều kiện bệnh nhân không có tình trạng dị ứng cấp tính (như viêm mũi dị ứng, cơn hen phế quản cấp, mày đay, phù mạch, eczema), không có tình trạng dị ứng nặng (như DRESS, AGEP, hội chứng Stevens - Johnson, Lyell…) và không dùng một số thuốc có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm hoặc xử trí tai biến như (thuốc kháng histamine, corticoid, kháng IgE, thuốc hướng thần, chẹn beta)

- Chẩn đoán hình ảnh: chụp X-quang ngực và CT phổi giúp ích trong chẩn đoán phân biệt hoặc đánh giá bệnh mắc kèm; CT xoang giúp đánh giá tình trạng viêm xoang mạn tính, polyp mũi xoang. Chẩn đoán hình ảnh không được khuyến cáo trong dự đoán kết quả điều trị, suy giảm chức năng phổi hoặc đánh giá kết quả điều trị.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định hen phế quản

Theo hướng dẫn của GINA 2025 có thể nghĩ đến hen khi có một trong những dấu hiệu hoặc triệu chứng sau đây:

- Tiền sử có nhiều hơn một trong các triệu chứng sau: ho, khò khè, khó thở, nặng ngực. Các triệu chứng này thay đổi theo thời gian và cường độ; nặng lên vào ban đêm hoặc khi đi bộ; khởi phát khi tập thể dục, cười, tiếp xúc với dị nguyên, khí lạnh; thường xuyên xuất hiện hoặc nặng lên khi nhiễm trùng
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc các bệnh dị ứng như viêm mũi dị ứng, viêm da cơ địa, viêm kết mạc dị ứng
- Triệu chứng thực thể: thăm khám phổi có biểu hiện tắc nghẽn như khò khè, tiếng ran ngáy, ran rít; lưu ý ngoài cơn hen đa số bệnh nhân không có các triệu chứng này.
- Giới hạn luồng khí thở ra có biến đổi:

+ Giảm FEV1 và tỉ số FEV1/FVC

+ Test phục hồi phế quản với thuốc kích thích β_2 dương tính biểu hiện bằng FEV_1 tăng >12% và 200ml sau khi hít thuốc giãn phế quản ở người lớn, trẻ em tăng >12% giá trị dự đoán hoặc PEF tăng >20% ở người lớn và 15% ở trẻ em (nếu không đo được chức năng hô hấp).

+ Thay đổi quá mức PEF giữa 2 lần trong 1 ngày quá 2 tuần (người lớn >10%; trẻ em >13%)

+ Tăng chức năng thông khí phổi sau 4 tuần điều trị thử

+ Test gắng sức dương tính

+ Test kích thích phế quản (đặc hiệu dị nguyên hoặc không đặc hiệu với methacholine/ histamine/ mannitol) dương tính

+ Thay đổi quá mức chức năng phổi giữa các lần khám

3.2. Một số thể lâm sàng của hen phế quản

- Hen dị ứng: thường gặp ở những cá thể có cơ địa dị ứng, cơn hen thường liên quan đến dị nguyên hoặc theo mùa hoa. Các xét nghiệm kháng thể IgE tăng, bạch cầu ái toan tăng, test lẩy da với dị nguyên dương tính. Tiền sử cá nhân và gia đình thường

có mắc các bệnh dị ứng (eczema, viêm mũi dị ứng, dị ứng thuốc hoặc thức ăn), mắc bệnh khi còn trẻ. Bệnh nhân hen dị ứng thường đáp ứng tốt với ICS.

- Hen không dị ứng: ở những người không có cơ địa dị ứng, cơn hen không liên quan đến dị nguyên. Nguyên nhân mắc bệnh thường do viêm nhiễm đường hô hấp. Các xét nghiệm máu bình thường, test da với dị nguyên âm tính.
- Hen khởi phát muộn: ở người lớn đặc biệt là ở phụ nữ, hen có thể xuất hiện lần đầu tiên trong đời, những bệnh nhân này thường có xu hướng không dị ứng và thường cần liều cao ICS, có một tỉ lệ kháng trị với corticosteroid, trong trường hợp này cần loại trừ hen nghề nghiệp.
- Hen với giới hạn luồng khí thở ra dai dẳng: bệnh nhân hen phế quản gian dài dẫn tới giới hạn luồng khí thở ra dai dẳng và không thể đảo ngược, do tái cấu trúc đường thở.
- Hen ở người béo phì: bệnh nhân hen béo phì có triệu chứng hen điển hình và viêm đường hô hấp tăng bạch cầu ái toan ít.
- Hen thể ho đơn thuần (cough variant asthma) thường xảy ra khi vận động quá sức. Với người hen muốn tập mạnh có thể dự phòng cơn khó thở bằng các thuốc kích thích β2 tác dụng ngắn hoặc dài trước khi tập.
- Hen nghề nghiệp (Occupational asthma): cơn hen xảy ra khi tiếp xúc với dị nguyên nghề nghiệp: bụi bông, len, hóa chất, lông vũ v.v…
- Hen ban đêm: cơn khó thở chỉ xảy ra về đêm.

3.3. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm phế quản: ho, sốt, khó thở, nghe phổi có ran ẩm, ít ran rít, ran ngáy.
- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD): khó thở thường xuyên, ho khạc đờm kéo dài, gặp ở tuổi trung niên, có tiền sử hút thuốc lá, test phục hồi phế quản với kích thích β_2 âm tính.
- U phế quản, u phổi, polyp mũi, dị vật đường thở.
- Hen tim: suy tim trái do tăng huyết áp, bệnh van tim, bệnh cơ tim.
- Các bệnh lý phế quản, phổi khác.

4. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG

4.1. Mục tiêu điều trị

Mục tiêu quản lý hen theo GINA 2025 đề ra: mục tiêu dài hạn là kiểm soát triệu chứng tốt, hạn chế tối đa đợt cấp, hen nặng, hạn chế thông khí dai dẳng, cũng như tác dụng phụ của thuốc. Mục tiêu quản lý cá thể hoá được ưu tiên.

4.2. Các biện pháp phòng tránh yếu tố kích phát cơn hen

Hướng dẫn người bệnh biết cách phòng tránh các yếu tố kích phát và làm nặng cơn hen. Các biện pháp cụ thể (theo GINA 2025) như sau:

- Tránh hút thuốc lá, thuốc lá điện tử, tránh hút thuốc lá thụ động đặc biệt là trẻ em (trong nhà, trong xe). Hướng dẫn người bệnh cai thuốc lá ở các lần khám.
- Khuyến khích hoạt động thể lực phù hợp vì có lợi cho sức khỏe, lưu ý khởi động đầy đủ trước luyện tập, cân nhắc sử dụng SABA/ICS liều thấp trước tập; khuyến khích các bài tập hít thở.

- Hỏi kỹ tiền sử nghề nghiệp, phơi nhiễm, loại bỏ các yếu tố nghi ngờ làm nặng hen sớm nhất ngay khi phát hiện.
- Tránh các thuốc làm nặng hen: hạn chế sử dụng NSAID và thuốc chẹn bêta giao cảm không chọn lọc.
- Chế độ ăn: khuyến khích ăn hoa quả, rau xanh; Nếu nghi ngờ dị nguyên thức ăn, cần có ý kiến bác sỹ chuyên khoa dị ứng hoặc làm test kích thích đường uống để khẳng định dị ứng, trước khi khuyên người bệnh tránh ăn.
- Với dị nguyên bọ nhà: không dùng các vật dụng trong nhà có khả năng bắt bụi cao như thảm, rèm treo, loại bỏ các vật dụng không cần thiết trong phòng, giặt chăn ga gối đệm hàng tuần và dùng điều hoà không khí nếu có thể.
- Dị nguyên từ lông súc vật: Không nuôi các con vật ở trong nhà, không dùng chăn gối nhồi lông thú.
- Dị nguyên từ gián: Lau nhà thường xuyên, phun thuốc diệt côn trùng, khi phun thuốc bệnh nhân không được ở trong nhà.
- Phấn hoa và nấm mốc bên ngoài: Đóng cửa sổ và cửa ra vào, hạn chế ra ngoài khi phấn hoa rụng nhiều.
- Nấm mốc trong nhà: tạo đủ ánh sáng và giảm độ ẩm trong nhà, lau sạch các vùng ẩm thấp, mang khẩu trang khi dọn dẹp các đồ đạc cũ.
- Tránh stress.
- Giảm cân ở người bệnh béo phì.
- Vắc xin: Tiêm phòng vắc xin phòng nhiễm trùng gây đợt cấp hen, khuyến cáo tiêm phòng virus hợp bào đường hô hấp (RSV), phế cầu, ho gà, covid-19, cúm (hàng năm).
- Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu giúp giảm các triệu chứng lâm sàng, giảm đợt cấp và giảm liều thuốc. Phương pháp phổ biến bao gồm liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi (SLIT), và liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới da (SCIT).

4.3. Điều trị bằng thuốc

- Để đảm bảo an toàn, GINA không khuyến cáo người bệnh hen phế quản sử dụng SABA đơn độc, mà nên dùng thuốc kiểm soát hen (ICS) để giảm nguy cơ đợt cấp nặng đồng thời kiểm soát triệu chứng.
- Điều trị dự phòng hen phế quản bằng thuốc dựa theo phác đồ 5 bậc của GINA với các lựa chọn theo 2 hướng:

+ **Hướng 1, với thuốc cắt cơn là liều thấp ICS-formoterol:** là chiến lược thích hợp hơn vì bằng chứng sử dụng ICS-formoterol như thuốc cắt cơn làm giảm nguy cơ đợt cấp so với sử dụng cắt cơn bằng SABA, với kiểm soát triệu chứng và chức năng phổi tương đương.
+ **Hướng 2, với thuốc cắt cơn là SABA, là một lựa chọn thay thế:** Lựa chọn Hướng 2 nếu Hướng 1 không thể sử dụng; cũng có thể cân nhắc Hướng 2 nếu bệnh nhân tuân thủ tốt các điều trị kiểm soát, và không có đợt cấp trong 12 tháng qua.
+ "**Các lựa chọn thuốc kiểm soát khác**": chỉ định hạn chế, hoặc ít bằng chứng về sự hiệu quả và tính an toàn so với Hướng 1 hoặc Hướng 2.

	BẬC 1	BẬC 2	BẬC 3	BẬC 4	BẬC 5
Hướng 1: Điều trị dự phòng và cắt cơn với ICS-formoterol	Liều thấp ICS-formoterol khi cần	Duy trì liều thấp ICS hoặc dùng liều thấp ICS-formoterol khi cần	Duy trì liều thấp ICS-LABA	Duy trì liều trung bình ICS-LABA	Bổ sung LAMA Cân nhắc đánh giá kiểu hình hen ± kháng IgE, kháng IL-5/ IL-5Rα, kháng IL-4Rα, kháng-TSLP Xem xét duy trì liều cao ICS-formoterol
	Cắt cơn: thiều thấp ICS-formoterol khi cần				
Hướng 2: Điều trị dự phòng với thuốc kiểm soát hen khác và cắt cơn với SABA	Liều thấp ICS mỗi khi dùng SABA	Duy trì liều thấp ICS	Duy trì liều thấp ICS-LABA	Duy trì liều trung bình ICS-LABA	Bổ sung LAMA Cân nhắc đánh giá kiểu hình hen. Xem xét duy trì liều cao ICS-LABA, ± kháng IgE, kháng IL-5/ IL-5Rα, kháng IL-4Rα, kháng-TSLP
	Cắt cơn: SABA khi cần *(Trước xem xét liệu pháp cắt cơn với SABA, kiểm tra sự tuân thủ của người bệnh với thuốc kiểm soát hàng ngày)*				
Các lựa chọn thuốc kiểm soát khác	Cai thuốc lá, tập thể dục, phục hồi chức năng phổi, giảm cân, tiêm phòng vắc xin LTRA hàng ngày hoặc thêm SLIT với dị nguyên mạt bọ nhà			Thêm LAMA hoặc LTRA hoặc SLIT với dị nguyên mạt bọ nhà, hoặc chuyển sang liều cao ICS	Thêm azithromycin (người lớn) hoặc LTRA; cuối cùng cân nhắc thêm liều thấp OCS nhưng lưu ý tác dụng phụ

Sơ đồ 1. Phác đồ điều trị hen phế quản theo 5 bậc

4.3.1. Lựa chọn điều trị khởi đầu, chỉnh liều theo bậc, cập nhật GINA 2025

- Khởi đầu điều trị dự phòng sớm.
- Tốt nhất, nên điều trị dự phòng ngay khi hen được chẩn đoán.
- Chỉ định ICS liều thấp hàng ngày khi có ít nhất 1 yếu tố: triệu chứng hen nhiều hơn 2 lần/tháng; thức giấc do hen nhiều hơn 1 lần/tháng; có bất kỳ triệu chứng hen + bất kỳ yếu tố nguy cơ đợt cấp.
- Cân nhắc bắt đầu ở bậc cao nếu: có triệu chứng hen hàng ngày; thức giấc do hen ≥ 1 lần/tuần, đặc biệt khi có bất kỳ yếu tố nguy cơ cho đợt kịch phát.
- Nếu hen khởi đầu là một đợt kịch phát: dùng một đợt corticoid uống ngắn ngày và bắt đầu dùng thuốc dự phòng hàng ngày (ví dụ ICS liều cao hoặc liều trung bình ICS/LABA).

Bảng 1. Lựa chọn khởi đầu thuốc điều trị kiểm soát hen

Biểu hiện triệu chứng	Lựa chọn điều trị khởi đầu được ưu tiên
Tất cả người bệnh	Không khuyến cáo điều trị với SABA đơn độc (không có ICS)
Triệu chứng hen không thường xuyên (<2 lần/tháng)	- Liều thấp ICS-formoterol khi cần <u>hoặc</u> - Dùng liều thấp ICS mỗi lần dùng SABA với bình hít riêng rẽ hoặc phối hợp.
Triệu chứng hen hoặc nhu cầu dùng thuốc cắt cơn ≥2 lần/tháng	- Liều thấp ICS-formoterol khi cần <u>hoặc</u> - Liều thấp ICS duy trì với SABA khi cần <u>hoặc</u> - LTRA duy trì (kém hiệu quả hơn ICS) với SABA khi cần.
Triệu chứng hen trong hầu hết các ngày hoặc thức giấc do hen ≥ 1 lần/tuần, đặc biệt khi có một yếu tố nguy cơ bất kỳ.	- Liều thấp ICS-formoterol duy trì và cắt cơn <u>hoặc</u> - Liều thấp ICS-LABA duy trì với SABA khi cần <u>hoặc</u> - Liều trung bình ICS với SABA khi cần
Biểu hiện khởi đầu với hen nặng không được kiểm soát hoặc đợt cấp	- Liều trung bình ICS-formoterol duy trì và cắt cơn. Có thể dùng đợt ngắn ngày corticoid uống - Liều cao ICS hoặc liều trung bình ICS-LABA duy trì với SABA khi cần. Có thể dùng đợt ngắn ngày corticoid uống

4.3.2. Điều trị nâng bậc và hạ bậc

Bảng 2. Phác đồ điều trị nâng bậc và hạ bậc

<table>
<tr><td colspan="3">NÂNG BẬC ĐIỀU TRỊ HEN</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nâng bậc dài hạn (≥ 2-3 tháng)
- Chỉ định: khi người bệnh có triệu chứng hô hấp được xác định là gây ra do hen, kỹ thuật hít thuốc đúng, tuân thủ điều trị tốt và giải quyết được các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi như hút thuốc lá.
- Nâng bậc luôn cần được xem là điều trị thử và phải đánh giá lại đáp ứng sau khi nâng bậc tối đa 2-3 tháng. Nếu không có đáp ứng, nên giảm điều trị về mức trước đó, cân nhắc lựa chọn điều trị khác hoặc chuyển lên tuyến cao hơn.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nâng bậc ngắn hạn (trong 1-2 tuần)
- Chỉ định: trong các trường hợp tiếp xúc ngắn hạn với các yếu tố kích phát hen như khi nhiễm virus hoặc tiếp xúc dị nguyên theo mùa.
- Có thể do người bệnh tự thực hiện theo bản kế hoạch hành động hoặc do thày thuốc chỉ định.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Điều chỉnh theo ngày
- Chỉ định: ở người bệnh đang sử dụng liệu pháp duy trì và cắt cơn với cùng một bình hít ICS-formoterol, người bệnh điều chỉnh số liều ICS-formoterol khi cần trong từng ngày tùy theo triệu chứng của họ và tiếp tục dùng liều duy trì.</td></tr>
<tr><td colspan="3">HẠ BẬC ĐIỀU TRỊ KHI HEN ĐƯỢC KIỂM SOÁT TỐT</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nguyên tắc chung
- Xem xét hạ bậc điều trị khi triệu chứng hen đã được kiểm soát tốt và chức năng phổi ổn định trong ≥ 3 tháng.
- Chọn thời điểm thích hợp để hạ bậc (người bệnh không bị nhiễm trùng hô hấp, không đi xa và không mang thai).
- Trước khi hạ bậc cần đánh giá các yếu tố dự báo mất kiểm soát hen khi hạ bậc điều trị. Nếu có, việc hạ bậc cần được theo dõi chặt chẽ.
- Trước khi hạ bậc điều trị, cung cấp cho người bệnh một bản kế hoạch hành động và hướng dẫn phương pháp và thời điểm quay lại điều trị trước đó nếu triệu chứng nặng lên</td></tr>
<tr><td colspan="3">Mục đích
- Tìm ra liều điều trị thấp nhất có hiệu quả đối với người bệnh.
- Khuyến khích người bệnh tiếp tục điều trị với thuốc kiểm soát.</td></tr>
<tr><td>Bậc hiện tại</td><td>Thuốc và liều hiện tại</td><td>Lựa chọn hạ bậc</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Bậc 5</td><td>Liều cao ICS-LABA + OCS</td><td>- Tiếp tục liều cao ICS-LABA và giảm liều OCS
- Dùng OCS cách ngày
- Thay thế OCS bằng liều cao ICS</td></tr>
<tr><td>Liều cao ICS-LABA + tác nhân phối hợp khác</td><td>- Xin ý kiến tư vấn của chuyên gia</td></tr>
</table>

Bậc hiện tại	Thuốc và liều hiện tại	Lựa chọn hạ bậc
Bậc 4	Duy trì liều trung bình đến cao ICS-LABA.	- Tiếp tục kết hợp ICS/LABA nhưng giảm 50% ICS bằng cách sử dụng các dạng phối hợp sẵn có.
	Liều trung bình ICS-formoterol duy trì và cắtcơn	- Giảm ICS-formoterol duy trì về liều thấp, tiếp tục ICS-formoterol cắt cơn khi cần
	Liều cao ICS + 1 thuốc kiểm soát thứ hai	- Giảm liều 50% ICS và tiếp tục thuốc kiểm soát thứ hai
Bậc 3	Liều thấp ICS-LABA duy trì	- Giảm ICS-LABA về liều 1 lần/ ngày - Ngưng LABA có khả năng làm nặng bệnh
	Liều thấp ICS-formoterol duy trì và cắt cơn	- Giảm ICS-formoterol duy trì về liều 1 lần/ngàyvà tiếp tục ICS-formoterol cắt cơn khi cần
	ICS liều trung bình / cao	- Giảm 50% liều ICS
Bậc 2	Liều thấp ICS	- Dùng liều 1 lần/ ngày (budesonide, ciclesonide,mometasone) - Chuyển sang ICS-formoterol khi cần. - Thêm LTRA - Không đủ bằng chứng hạ bậc về ICS với SABAkhi cần
	Liều thấp ICS hoặc LTRA	- Chuyển sang liều thấp ICS-formoterol khi cần. - Không khuyến cáo ngưng hoàn toàn ICS ởngười lớn.

4.3.3. Các thuốc dự phòng hen thường dùng

Bảng 3. Các thuốc điều trị dự phòng hen thường dùng

Thuốc	Liều lượng	Tác dụng phụ
Glucocorticoid dạng hít (ICS) Beclomethasone Budesonide Fluticasone propionate	Bắt đầu bằng liều tuỳ thuộc vào mức độ nặng của bệnh, khi đạt được sự kiểm soát giảm liều dần 3-6 tháng một lần cho đến một liều thấp nhất vẫn kiểm soát được hen.	Khàn giọng, nấm miệng, ho kéo dài, chậm phát triển ở trẻ em...

Thuốc	Liều lượng	Tác dụng phụ
Thuốc kích thích β2 tác dụng kéo dài (LABA) **Dạng thuốc xịt** - Formoterol - Salmeterol **Viên phóng thích chậm** - Salbutamol - Terbutalin - Bambuterol.	Hít bột 12µg 2 lần/ngày, bình xịt định liều MDI 2 liều/lần x 2 lần/ngày. Hít bột 50µg 1 lần/ngày, bình xịt định liều MDI 2 liều/lần x 2 lần/ngày. 4mg 2 viên/ngày. 10mg 1 lần/ngày. 10mg 1 lần/ngày	Một vài hoặc rất ít tác dụng phụ hơn dạng uống. Có thể liên quan đến tăng nguy cơ cơn cấp và tử vong do hen Nhịp nhanh, lo lắng, run cơ, giảm kali máu.
Thuốc kết hợp ICS/LABA - Fluticasone / Salmeterol - Budesonide / Formoterol	Dạng hít bột 100, 250, 500µg /50µg 1 liều/lần x 2 lần/ngày. Bình xịt định liều 50, 125, 250µg /25µg 2 liều/lần x 2 lần/ngày. Dạng hít bột 100, 200 /6µg 1 liều/lần x 2 lần/ngày. Bình xịt định liều 80, 160 /4,5µg 2 liều/lần x 2 lần/ngày. Liệu pháp SMART 160/4,5 1 liều buổi sáng, 1 liều buổi tối, 1 liều khi khó thở.	Phối hợp tác dụng phụ của 2 thành phần
Theophylline phóng thích chậm. Viên 100, 200, 300mg	Liều bắt đầu 10mg/kg/ngày, tối đa 800mg/ngày chia 1-2 lần.	Buồn nôn, nôn, liều cao có thể gây co giật, nhịp nhanh, loạn nhịp.
Kháng Leukotrien - Montelukast (M)	**Người lớn:** M 10mg 1lần/ngày .	Với liều hàng ngày ít tác dụng phụ. Tăng men gan

Thuốc	Liều lượng	Tác dụng phụ
- Pranlukast (P) - Zafirlukast (Z)	P 450mg 2 lần/ngày Z 20mg 2 lần/ngày **Trẻ em:** M 5mg 1 lần/ngày trước khi ngủ. (6-14tuổi) M 4mg (2-5tuổi) Z 10mg 2 lần/ngày (7-11 tuổi).	với zafirlukast và zileuton, một số ít trường hợp viêm gan, tăng bilirubin máu với zileuton, suy gan với zafirlukast.

Bảng 4. Liều corticosteroid dạng hít ở người bệnh ≥ 12 tuổi

Corticoid dạng hít	Tổng liều hàng ngày (µg)		
	Thấp	Trung bình	Cao
Beclometasone dipropionate (pMDI hạt chuẩn;HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (DPI hoặc pMDIhạt siêu mịn, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI hoặc pMDI hạt chuẩn, HFA)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (pMDI hạt siêu mịn, HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	200	
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (pMDI hạt chuẩn, HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate (DPI)	Tùy dụng cụ DPI - xem thông tin sản phẩm		
Mometasone furoate (pMDI hạt chuẩn, HFA)	200-400		>400

DPI: bình hít dạng bột khô; HFA: chất đẩy hydrofluoroalkane; pMDI: bình xịt định liều chuẩn

4.3.4. Các thuốc điều trị hen nặng/hen khó trị

- Hen phế quản nặng là tình trạng hen không được kiểm soát mặc dù đã được điều trị tối ưu bằng ICS-LABA liều cao hoặc cần dùng ICS-LABA liều cao để ngăn không cho bệnh trở nên mất kiểm soát.
- Hen phế quản khó trị là tình trạng hen không được kiểm soát dù đã điều trị ICS liều trung bình hoặc cao với thuốc kiểm soát triệu chứng thứ hai (thường là LABA) hoặc

với OCS duy trì, hoặc cần điều trị liều cao để duy trì kiểm soát tốt và giảm triệu chứng cũng như nguy cơ đợt hen cấp.

Bảng 5. Các chế phẩm sinh học trong điều trị hen nặng/hen khó trị

Sinh phẩm	Đích tác dụng	Đặc điểm	Tuổi	Yếu tố tiên lượng đáp ứng tốt với điều trị
Omalizumab	IgE	Hen dai dẳng từ trung bình đến nặng có xét nghiệm lẩy da với dị nguyên (+) hoặc nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên cao	≥6	FeNO (≥20 ppb), BEC(>260 tế bào/µL)
Mepolizumab	IL-5	Hen nặng tăng bạch cầu ái toan	≥6	BEC (≥150 tế bào/µL)
Benralizumab	IL-5Rα	Hen nặng tăng bạch cầu ái toan	≥6	BEC (≥150 tế bào/µL)
Dupilumab	IL-4Rα	Hen vừa đến nặng tăng bạch cầu ái toan hoặc hen phụ thuộc OCS	≥6	FeNO (≥25 ppb) BEC (>150 tế bào/µL)
Tezepelumab	TSLP	Hen nặng	≥12	FeNO (≥20 ppb) BEC (>150 tế bào/µL)

- Đánh giá quản lý hen nặng theo GINA 2025, cần tầm soát suy thượng thận nếu bệnh nhân đang điều trị OCS duy trì hoặc ICS-LABA liều cao. Bệnh nhân có bạch cầu ái toan (BEC) ≥300/µl, tìm các nguyên nhân không phải hen (bao gồm cả nhiễm giun lươn) trước khi xem xét liệu pháp sinh học; đối với bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan ≥1500/µl cũng cần chẩn đoán phân biệt với EGPA. Đánh giá kiểu hình hen: nếu bạch cầu ái toan hoặc FeNO trong máu không tăng, lặp lại tối đa 3 lần, ít nhất 1-2 tuần sau khi ngừng OCS, hoặc với liều OCS thấp nhất có thể. Các lựa chọn điều trị cho bệnh nhân không có bằng chứng về viêm loại 2 khi xét nghiệm lặp lại: cân nhắc điều trị bổ sung với LAMA hoặc azithromycin liều thấp.
- Phục hồi chức năng cho bệnh nhân hen: các bài tập thở cho bệnh nhân tắc nghẽn đường thở cố định

5. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ HEN

- Ghi nhật ký triệu chứng hen hàng ngày: để đánh giá mức độ kiểm soát bệnh với điều trị hiện tại.
- Theo dõi trị số lưu lượng đỉnh (PEF) hàng ngày: đo PEF 2 lần mỗi ngày (sáng và chiều) bằng lưu lượng đỉnh kế. Khi PEF giảm dưới 80% giá trị tốt nhất của người bệnh hoặc dao động sáng chiều lớn hơn 20%, chứng tỏ hen chưa được kiểm soát tốt, cần tái khám hoặc tình trạng hen đang xấu đi và cần được điều trị sớm.

- Tái khám định kỳ: khi hen đã được kiểm soát, người bệnh nên khám đình kỳ 1-3 tháng một lần. Kiểm tra kĩ thuật sử dụng bình hít định liều của bệnh nhân.
- Người bệnh cần đến cơ sở y tế cấp cứu ngay khi có các dấu hiệu của cơn hen nặng như khó thở khi nghỉ ngơi, nói ngắt quãng, thở nhanh >30 lần/phút, mệt lả, kiệt sức, đáp ứng chậm với thuốc giãn phế quản, diễn biến nặng dần, không cải thiện sau 2 giờ dùng glucocorticoid uống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Năng An (2005). Tổng quan về vấn đề Hen phế quản, Tạp chí Y học thực hành, N513, tr.7-8
2. Global Initiative for Asthma (2025). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2025 update).
3. Venkatesan P (2024). 2024 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med*;11(7):589.
4. Ioana Agache, Susanne Lau, Cezmi A Akdis (2019). EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 74(5), 855-873.
5. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al (2020). Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 75(5), 1023-1042

4. MÀY ĐAY - PHÙ QUINCKE

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Mày đay (Urticaria) là một dạng tổn thương cơ bản ngoài da, đặc trưng bởi sự xuất hiện nhanh của các sẩn phù, sưng nề lan toả từ trung tâm với hình dạng và kích thước khác nhau, thường bao xung quanh bởi một quầng đỏ, ngứa hoặc đôi khi có cảm giác rát bỏng và thường tự biến mất trong vòng 24 giờ (định nghĩa của Hội Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Châu Âu 2018).

Phù Quincke (hay còn gọi là phù mạch - Angioedema) là tình trạng sưng nề đột ngột và rõ rệt ở vùng hạ bì và dưới da, có cảm giác ngứa hoặc đôi khi đau nhức, thường liên quan đến các vùng niêm mạc, bán niêm mạc và tồn tại trong vòng 72 giờ (định nghĩa của Tổ chức Dị ứng Thế giới năm 2008).

1.2. Dịch tễ

Tỉ lệ gặp mày đay là 8,8% trong đời, có khoảng 15-20% dân số bị 1-2 lần mày đay trong đời, tỉ lệ mày đay mạn khoảng 30-40% trong số đó.

1.3. Cơ chế bệnh sinh

- Phụ thuộc tế bào mast: hoạt hóa tế bào mast giải phóng các chất trung gian hóa học: histamin, yếu tố kích hoạt tiểu cầu, cytokine gây đỏ da, giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, ngứa

+ Hoạt hóa tế bào mast qua cơ chế miễn dịch: kháng nguyên và IgE đặc hiệu liên kết chéo với các thụ thể IgE ái lực cao (FcεRI) (cơ chế dị ứng); tự kháng thể kháng FcεRI hay tự kháng thể kháng phức hợp thụ thể gắn IgE (cơ chế tự miễn); phức hợp miễn dịch gắn thụ thể FcεRIII.

+ Hoạt hóa tế bào mast trực tiếp không qua cơ chế miễn dịch: liên quan đến các neuropeptid, peptid liên quan gen calcitonin, polyamin tự nhiên, thuốc (opiat, giãn cơ, polymicin B)

- Không phụ thuộc tế bào mast: tăng sản xuất quá mức cysteinyl - leukotrien, giảm PGE-2 gây giãn mạch, phù nề,…

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

2.1.1. Mày đay

- Biểu hiện là các đám sẩn phù có mật độ mềm, hơi nổi gồ trên mặt da và thường gây ngứa nhiều. Xung quanh tổn thương có viền đỏ, ở giữa có màu hồng nhạt, tổn thương mày đay mạn tính diễn biến kéo dài có thể không nổi gồ trên mặt da và thường có màu đỏ sẫm.
- Hình thái và kích thước của mày đay cũng rất đa dạng, đường kính có thể từ một vài mm đến hàng chục cm, có thể hình vòng cung, hình tròn hoặc dạng mảng như bản đồ.
- Mày đay có thể xuất hiện ở mọi vị trí trên cơ thể, như mặt, thân mình và tứ chi. Tổn thương mày đay thường có xu hướng thay đổi kích thước và hình thái rất nhanh, mỗi tổn thương đơn lẻ thường xuất hiện và biến mất trong vòng 1 vài giờ, ít khi tồn tại

quá 8 giờ và có thể di chuyển từ vị trí này sang vị trí khác. Mày đay thường xuất hiện về chiều tối và sáng sớm, giảm dần vào buổi sáng và buổi trưa.

- Khoảng 50% các trường hợp mày đay có kết hợp với phù Quincke. Một số yếu tố như thay đổi thời tiết, hải sản, đồ uống có cồn, thay đổi nhiệt độ môi trường đột ngột, ánh nắng mặt trời, gãi hoặc cọ sát, tì đè... có thể kích phát không đặc hiệu triệu chứng của cả mày đay và phù Quincke.

2.1.2. Phù Quincke (phù mạch)

- Phù mạch dị ứng thường có biểu hiện sưng nề ở cả vùng dưới và trên bề mặt của da niêm mạc, xuất hiện nhanh và đột ngột, vị trí gặp chủ yếu ở lưỡi, môi, mắt, quanh miệng, bàn tay, bàn chân, hầu họng và bộ phận sinh dục.
- Tình trạng sưng nề thường phát triển trong vài phút đến vài giờ, có thể khu trú hoặc lan tỏa, gây cảm giác căng đau, ngứa nhẹ hoặc tê bì do dây thần kinh cảm giác bị chèn ép. Vùng tổn thương thường có màu hồng nhạt, ranh giới không rõ, khi bị cọ xát, kích thích, tình trạng sưng nề có thể tăng lên và màu sắc trở nên tái nhợt.
- Mỗi tổn thương đơn lẻ của phù Quincke do dị ứng thường tồn tại trong vòng 72 giờ, biến mất không để lại di chứng.
- Ngoài ra, tùy thuộc vào vị trí tổn thương, phù Quincke có thể gây ra một số triệu chứng khác như: đau quặn bụng, nôn, ỉa chảy do phù nề ở ruột; khó thở, thở rít, nghe phổi có ran rít ran ngáy do phù nề đường thở; khó nuốt, khàn giọng do phù nề hầu họng và thanh quản; truỵ tim mạch khi có kèm theo phản vệ.

2.2. Cận lâm sàng

- Test lẩy da với các dị nguyên có thể cho kết quả dương tính với những dị nguyên mà người bệnh mẫn cảm
- Test huyết thanh tự thân có kết quả dương tính trong phần lớn các trường hợp mày đay mạn tính do nguyên nhân miễn dịch.
- Xét nghiệm định lượng IgE đặc hiệu với các dị nguyên nghi ngờ có thể xác định được chính xác loại dị nguyên mà người bệnh mẫn cảm.
- Các xét nghiệm tự kháng thể tuyến giáp và chức năng tuyến giáp có thể có bất thường trong các trường hợp mày đay mạn tính kết hợp với viêm tuyến giáp tự miễn.
- Nồng độ IgE toàn phần có thể tăng cao trong mày đay phù mạch dị ứng.
- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, tốc độ máu lắng và tổng phân tích nước tiểu thường ít có biến đổi ở các người bệnh mày đay phù Quincke do dị ứng.
- Một số xét nghiệm khác có thể xem xét thực hiện: helicobacter pylori, soi phân, kí sinh trùng, sinh thiết da nếu tổn thương nghi ngờ mày đay viêm mạch
- Các xét nghiệm chẩn đoán:

+ Mày đay do lạnh: Thử nghiệm kích thích lạnh
+ Mày đay do áp lực: Thử nghiệm do áp suất
+ Mày đay do nhiệt: Thử nghiệm với nhiệt độ nóng
+ Mày đay do ánh sáng: cho tiếp xúc ánh sáng cực tím và ánh sáng nhìn thấy với bước sóng khác nhau.

+ Chứng vẽ nổi: vạch lên da tạo thành tổn thương mày đay (mất đi sau 30 phút).
+ Mày đay do rung động : kích thích bằng máy rung
+ Mày đay do nước: kích thích bằng gạc ướt ở cẳng tay 15-20 phút
+ Mày đay cholinergic: kích thích bằng tập thể dục hoặc tắm nước nóng
- Các xét nghiệm được thực hiện sau khi hỏi bệnh chi tiết và thăm khám tỉ mỉ, cần được cá thể hóa trên từng bệnh nhân

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định. Chủ yếu dựa vào:

- Các biểu hiện lâm sàng của mày đay và phù mạch
- Hỏi tiền sử bệnh tìm thấy mối liên quan giữa sự xuất hiện của mày đay - phù Quincke với việc tiếp xúc các yếu tố lạ như thuốc, thức ăn, lông súc vật...
- Khai thác tiền sử dị ứng phát hiện được các bệnh dị ứng khác đi kèm như dị ứng thuốc, chàm, viêm mũi dị ứng, hen phế quản…

3.2. Chẩn đoán phân biệt

- Mày đay: cần phân biệt với một số tổn thương:

+ Hồng ban đa dạng: có các ban đỏ dạng bia bắn, có thể kèm theo viêm loét các hốc tự nhiên.
+ Tổn thương da do viêm mạch: ban xuất huyết, thường kèm theo các triệu chứng khác của viêm mạch như đau khớp, đau bụng, viêm cầu thận.
+ Hội chứng tăng dưỡng bào: có tổn thương mày đay, ban đỏ, thường kèm theo đau bụng, đi ngoài phân lỏng, khó thở, thở rít và có cơn bốc hỏa.
+ Nấm da: ban đỏ có ranh giới rõ, bong vảy da và tồn tại cố định.

- Phù mạch: cần phân biệt với một số tổn thương sau:

+ Viêm mô tế bào: thường biểu hiện sưng, nóng, đỏ, đau tại vùng tổn thương, kèm theo có sốt cao, thể trạng nhiễm khuẩn.
+ Phù do bệnh tim, thận: phù trắng, mềm, ấn lõm, xuất hiện từ từ, kèm theo các biểu hiện khác của bệnh lý tim mạch và thận.
+ Phù bạch huyết: phù cứng, không ngứa, cảm giác đau tức, tập trung ở 2 chi dưới, xuất hiện từ từ, gặp ở những người có tiền sử lội ruộng thường xuyên.
+ Viêm tắc tĩnh mạch: vùng tổn thương có cảm giác đau tức, da tím đỏ, có thể có hoại tử, siêu âm doppler mạch có thể phát hiện chỗ viêm tắc tĩnh mạch.

3.3. Chẩn đoán thể bệnh

Theo thời gian diễn biến bệnh, mày đay và phù Quincke dị ứng được chia làm 2 thể cấp tính và mạn tính:

- Mày đay, phù Quincke cấp tính (diễn biến dưới 6 tuần): thường xuất hiện sau khi tiếp xúc với dị nguyên gây bệnh từ vài phút đến vài giờ, kéo dài một vài ngày đến một vài tuần. Nguyên nhân gây bệnh thường là do các loại thức ăn (như tôm, cua, cá…), thuốc

(kháng sinh nhóm beta-lactam, sulfamide, NSAID và thuốc cản quang...), phấn hoa, và nọc côn trùng (kiến, ong).

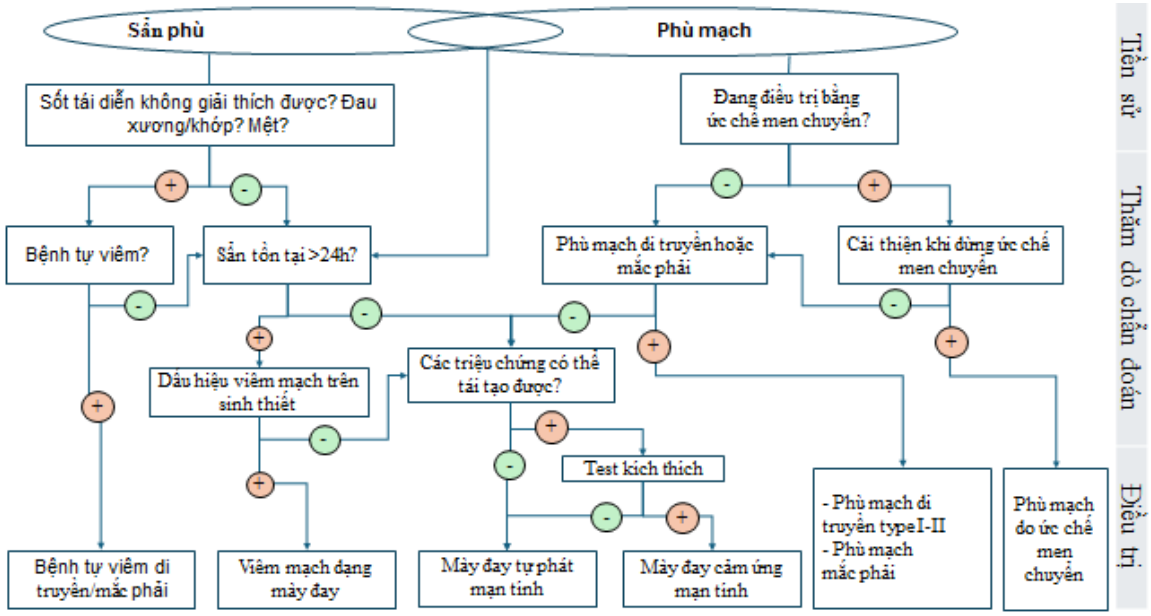
- Mày đay, phù Quincke mạn tính (diễn biến ≥ 6 tuần): thường kéo dài trong nhiều tháng, nhiều năm và không rõ căn nguyên. Mày đay mạn được chia ra:

+ Mày đay mạn cảm ứng: có tác nhân rõ ràng và đặc hiệu gồm mày đay do lạnh, do nóng, mày đay áp lực, do rung lắc, ánh nắng mặt trời, mày đay cholinergic, mày đay tiếp xúc, mày đay do nước.

+ Mày đay mạn tự phát: không có tác nhân rõ ràng hay do nguyên nhân tự kháng thể hoạt hóa tế bào mast.

Dấu hiệu thực thể của 2 nhóm bệnh này không có gì khác biệt.

3.4. Tiếp cận chẩn đoán mày đay và các bệnh lí khác có triệu chứng sẩn phù và phù mạch



Sơ đồ 1. Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán các bệnh lý có triệu chứng sẩn phù và phù mạch

3.5. Đánh giá hoạt động bệnh

Bảng 1. Bảng điểm hoạt động mày đay mạn tính vô căn (UAS7)

Điểm	Số nốt mày đay	Mức độ ngứa
0	Không	Không
1	Nhẹ (< 20 nốt/24 giờ)	Nhẹ chưa ảnh hưởng đến hoạt động
2	Trung bình (20-50 nốt/24 giờ)	Trung bình (khó chịu nhưng vẫn hoạt động và ngủ được)
3	Nặng (> 50 nốt/24 giờ hoặc thành các mảng lớn)	Rất ngứa (ảnh hưởng nhiều đến hoạt động và giấc ngủ)

Chỉ số USA7 đánh giá 1 lần ngày trong 7 ngày liên tục, tối đa 42 điểm, điểm càng cao mức độ hoạt động càng nặng

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Điều trị đặc hiệu

- Tránh tiếp xúc hoặc loại bỏ các yếu tố đã được biết gây bệnh hoặc làm nặng bệnh: ngừng dùng thuốc, thức ăn, chuyển chỗ ở, đổi nghề, tránh nóng, lạnh, ánh nắng mặt trời ...
- Cân nhắc điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu nếu không thể loại bỏ được dị nguyên gây bệnh.

4.2. Điều trị triệu chứng

4.2.1. Các nhóm thuốc chủ yếu

Các nhóm thuốc chính để kiểm soát triệu chứng mày đay, phù mạch gồm: adrenaline, các thuốc kháng histamin H1, omalizumab, cyclosporine và glucocorticoid.

4.2.1.1. Thuốc kháng histamin H1

- Chỉ định: dùng trong tất cả các thể mày đay và phù Quincke do dị ứng. Hiệu quả của các thuốc kháng histamin H1 thế hệ 1 và thế hệ 2 là tương đương nhưng khác nhau về tác dụng phụ.
- Có thể lựa chọn một trong các thuốc như chlorpheniramine, diphenhydramine, hydroxyzine (thế hệ 1) hoặc cetirizine, fexofenadine, loratadine, desloratadine; levocetirizine (thế hệ 2) (Liều dùng tham khảo thêm trong bài "Thuốc kháng histamin H1 trong một số bệnh dị ứng").

4.2.1.2. Adrenaline (epinephrine)

- Chỉ định: cho các trường hợp phù Quincke do cơ chế dị ứng có phù nề đường hô hấp hoặc tụt huyết áp.
- Liều dùng: 0,3-0,5mg tiêm bắp, nhắc lại sau 15-20 phút nếu cần, trường hợp nặng nhắc lại sau 1-2 phút. Nếu không đáp ứng, tiêm tĩnh mạch 3-5 ml dd adrenaline 1/10.000 hoặc bơm qua màng nhẫn giáp hoặc nội khí quản. Có thể pha loãng 1 ống adrenaline 1mg với 3ml dung dịch muối sinh lý để khí dung trong các trường hợp có phù nề đường hô hấp trên.

4.2.1.3. Glucocorticoid

- Các chế phẩm thường sử dụng: prednisolone (viên 5mg), methylprednisolone (viên 4mg, 16mg, lọ tiêm 40mg, 125mg và 500mg), prednison (viên 5mg).
- Chỉ định: phối hợp với thuốc kháng H1 và H2 để giảm triệu chứng trong các trường hợp mày đay, phù Quincke nặng không đáp ứng với các thuốc kể trên hoặc để dự phòng triệu chứng tái phát.
- Liều lượng, cách dùng: nên dùng liều trung bình, một đợt ngắn ngày để hạn chế tác dụng phụ. Có thể dùng prednisone hoặc prednisolone hoặc methylprednisolone uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 40-60 mg/ngày (ở người lớn) hoặc 1mg/kg/ngày (ở trẻ em) trong 5-7 ngày.

4.2.1.4. Omalizumab

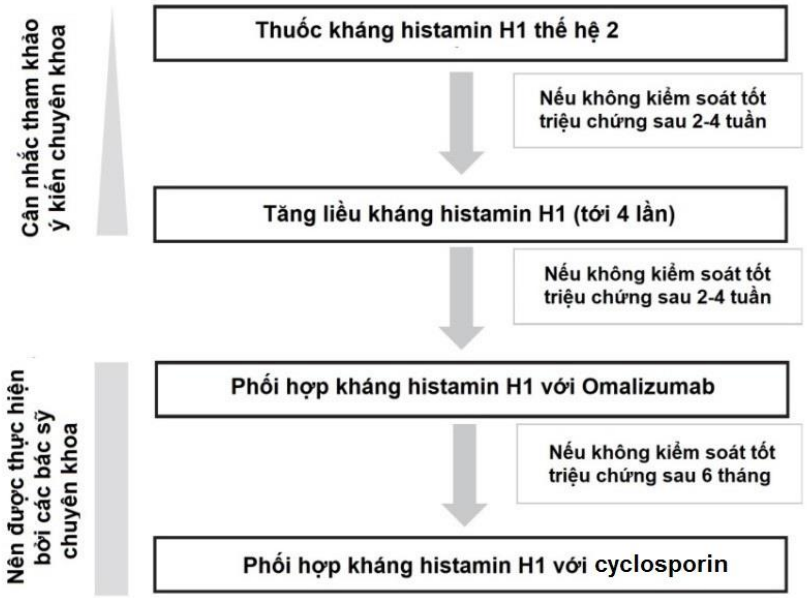
- Chỉ định: điều trị dài hạn các trường hợp mày đay mạn tính không đáp ứng với thuốc kháng histamin H1 hoặc tái phát sau khi ngưng thuốc.
- Liều lượng: 150-300mg/tháng

- Tiêu chuẩn phù hợp để được chỉ định:
- Nhạy cảm với các dị nguyên hô hấp được xác định bằng test lẩy da hoặc định lượng IgE đặc hiệu.
- Nồng độ IgE toàn phần huyết thanh và trọng lượng cơ thể trong dải cho phép theo hướng dẫn sử dụng.

4.2.1.5. Cyclosporin

- Chỉ định: phối hợp với thuốc kháng histamine H1 trong điều trị các trường hợp mày đay mạn tính không đáp ứng với thuốc kháng histamin H1.
- Liều lượng: 2-4mg/kg/24 giờ.
- Nếu không đáp ứng, cân nhắc phối hợp omalizumab và cyclosporin liều thấp 1-2mg/kg cân nặng, hoặc đổi thuốc khác như: dupilumab.

Phác đồ điều trị mày đay mạn với các nhóm thuốc trên được trình bày trong sơ đồ 2.



Sơ đồ 2. Phác đồ điều trị mày đay mạn của Hội Dị ứng Thế giới (WAO) 2018

4.2.2. Các nhóm thuốc khác

4.2.2.1. Thuốc kháng histamine H2

- Chỉ định: phối hợp với thuốc kháng H1 trong trường hợp mày đay, phù Quincke dị ứng không đáp ứng với thuốc kháng H1 đơn thuần.
- Liều lượng, cách dùng: xem bảng 2

Bảng 2. Các thuốc kháng histamin H2 trong điều trị các bệnh dị ứng

Thuốc	Liều lượng cách dùng
Famotidine	Người lớn: 40mg/ngày uống hoặc tiêm tĩnh mạch Trẻ em: 0,5-1mg/kg/ngày. Tổng liều ≤ 40mg/ngày.
Ranitidine	Người lớn: viên 150mg uống 2-3viên/ngày. Trẻ em: >12 tuổi: 1,25-2.5 mg/kg uống 2 lần/ngày, tổng liều ≤ 300 mg/ngày

Thuốc	Liều lượng cách dùng
Cimetidine	Người lớn: 300-800 mg uống 6-8 giờ/ 1lần Trẻ em: 20-40 mg/kg/ngày uống chia 6 giờ/1lần.

4.2.2.2. Thuốc kháng leukotriene: thường sử dụng montelukast

- Chỉ định: phối hợp với thuốc kháng histamine H1 trong điều trị các trường hợp mày đay mạn không đáp ứng với thuốc kháng histamin H1 liều cao.
- Liều lượng montelukast:

+ 1-5 tuổi: 4mg/ngày
+ 6-14 tuổi: 5mg/ngày
+ ≥ 15 tuổi: 10mg/ngày

4.2.2.3. Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch

- Chỉ định: cân nhắc sử dụng trong điều trị một số trường hợp mày đay mạn tính vô căn không đáp ứng với các liệu pháp điều trị khác.
- Liều dùng: truyền tĩnh mạch 0,5g/kg/ngày trong 5 ngày hoặc 2g/kg mỗi 4-6 tuần.

4.2.2.4. Các biện pháp điều trị hỗ trợ khác

Đặt nội khí quản hoặc mở khí quản nếu tình trạng phù nề đường hô hấp gây đe doạ tính mạng người bệnh và không đáp ứng với thuốc đơn thuần.

4.3. Các đối tượng đặc biệt

- Phụ nữ có thai, cho con bú:

+ Kháng histamin có thể dùng: Loratadine, cetirizine, desloratadine. cân nhắc khi tăng liều vì chưa có nghiên cứu đánh giá độ an toàn
+ Omalizumab: có thể sử dụng an toàn
+ Ciclosporin, mặc dù không gây quái thai, nhưng gây độc cho phôi ở động vật và có liên quan đến sinh non và nhẹ cân ở trẻ sơ sinh.

- Trẻ em:

+ Thuốc kháng histamine H1 thế hệ 2 với hiệu quả và độ an toàn đã được chứng minh ở trẻ em bao gồm bilastine, cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine và rupatadine.
+ Cân nhắc độ tuổi, cân nặng để điều chỉnh loại thuốc và liều lượng.

5. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ: cần theo dõi các yếu tố sau:

- Tình trạng lâm sàng
- Các tác dụng phụ của thuốc
- Số lượng bạch cầu ái toan
- Nồng độ IgE đặc hiệu (nếu có thể)

6. TIÊN LƯỢNG

- Thông thường mày đay mạn sẽ khỏi trong vòng 6 tháng trong khoảng 50% trường hợp, nhưng cũng có thể kéo dài nhiều năm.

- Sự hiện diện của các tự kháng thể (40%) gặp ở những bệnh nhân kháng trị, mức độ nặng hơn.
- Bệnh có mức độ hoạt động mạnh, CRP tăng và/hoặc sự hiện diện của phù mạch, chỉ ra thời gian điều trị CSU kéo dài và đáp ứng kém với điều trị bằng thuốc kháng histamin.

7. PHÒNG BỆNH

- Không có biện pháp phòng bệnh tiên phát.
- Những người có cơ địa dị ứng và đã có tiền sử bị mày đay phù Quincke, cần cố gắng xác định nguyên nhân gây bệnh và tránh tối đa tiếp xúc với các yếu tố này.
- Với những người đang trong đợt cấp của mày đay phù Quincke, cần tránh tối đa tiếp xúc với các yếu tố kích phát không đặc hiệu triệu chứng mày đay như bia rượu, gió lạnh, thay đổi nhiệt độ đột ngột, xúc động mạnh, gắng sức...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zuberbier T, Aberer W (2018). "The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial". *Allergy* 73(7), 1393-1414.
2. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology (2015). "BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema". *Clin Exp Allergy*. 45(3), 547-65.
3. Schaefer P (2017). Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 95(11), 717-724.
4. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, et al (2020). Omalizumab Re-Treatment and Step-Up in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: OPTIMA Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8(7), 2372-2378.
5. Vázquez DO et al (2026). "The 2025 WAO Guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities". World Allergy Organ J. 2026 Mar 19;19(5):101335.

5. DỊ ỨNG THỨC ĂN

1. ĐẠI CƯƠNG

- Phản ứng bất lợi do thức ăn được định nghĩa là tất cả các phản ứng xảy ra sau ăn.
- Dị ứng thức ăn (food allergy) được định nghĩa là các phản ứng xảy ra sau ăn do đáp ứng bất thường của hệ miễn dịch với thành phần của thức ăn, có thể thông qua IgE, không qua IgE hoặc phối hợp cả hai.
- Tình trạng không dung nạp thức ăn là các phản ứng xảy ra sau ăn không thông qua cơ chế miễn dịch.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng dị ứng thức ăn

Hệ thống cơ quan	Biểu hiện
Qua trung gian IgE	
Da	Mày đay, phù mạch, đỏ bừng, ngứa
Đường hô hấp trên	Hắt hơi, chảy nước mũi, nghẹt mũi, viêm kết mạc
Hô hấp dưới	Khó thở, thở khò khè, ho
Tiêu hóa	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau
Tim mạch	Hạ huyết áp, ngất
Hệ thống thần kinh trung ương	Cảm giác về sự diệt vong sắp xảy ra
Không qua trung gian IgE hoặc hỗn hợp	
Rối loạn	Đặc điểm lâm sàng
Viêm ruột do protein thức ăn gây ra (không qua trung gian IgE)	Nôn nghiêm trọng, hôn mê, có thể hạ huyết áp hoặc tím tái, triệu chứng khởi phát hai giờ sau khi ăn uống; tác nhân phổ biến là sữa, đậu nành, gạo và yến mạch
Viêm trực tràng do protein thức ăn (không qua trung gian IgE)	Phân có máu ở trẻ sơ sinh khỏe mạnh; thường xảy ra ở trẻ bú sữa mẹ và thường liên quan nhất đến việc mẹ uống sữa bò
Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan (hỗn hợp qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE)	Trẻ biếng ăn, đau bụng, khó nuốt, ứ đọng thức ăn ở thực quản

Biểu hiện lâm sàng của dị ứng thức ăn rất đa dạng và phức tạp phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tuổi, loại thức ăn, cơ chế bệnh sinh.

- Biểu hiện lâm sàng các phản ứng dị ứng thức ăn nhanh type I, qua trung gian IgE: Phản ứng dị ứng thức ăn trung gian IgE thường khởi phát nhanh, từ một vài phút tới 2 giờ sau ăn, một số trường hợp phản ứng có thể muộn hơn khoảng 4-6 giờ. Các biểu hiện lâm sàng hay gặp như mày đay, phù mạch, VMDƯ, phản vệ.

+ Mày đay và phù mạch: Mày đay cấp và phù mạch là hai biểu hiện lâm sàng trên da hay gặp nhất của dị ứng thức ăn, thường xuất hiện sau ăn một vài phút tới 1 giờ. Mày đay mạn do thức ăn rất hiếm gặp.

+ Viêm mũi dị ứng/ VKM dị ứng: triệu chứng VKM, viêm mũi thường xuất hiện kèm theo các triệu chứng toàn thân, ít xảy ra đơn độc. Bệnh nhân thường có ngạt mũi, ngứa mũi, chảy nước mũi, ho, thay đổi giọng nói, đôi khi có cả tiếng rít khi thở, đỏ mắt, ngứa mắt, chảy nước mắt, một vài phút tới 1 giờ sau ăn. Một số công nhân làm việc tại xưởng sản xuất thức ăn sẽ xuất hiện bệnh nghề nghiệp như VMDƯ, HPQ.

+ Biểu hiện tại đường tiêu hóa: các triệu chứng lâm sàng dạ dày ruột do dị ứng thức ăn thông qua IgE bao gồm buồn nôn, nôn, đau bụng, thường xuất hiện sau một vài phút tới 2 giờ sau ăn, tuy nhiên triệu chứng của đường tiêu hóa thấp như tiêu chảy thường xuất hiện muộn hơn từ 2-6 giờ.

+ Phản vệ do thức ăn: chiếm tới 50% các trường hợp phản vệ tại phòng cấp cứu, thường gặp do lạc, các loại đậu, thủy hải sản. phản vệ do thức ăn có thể xuất hiện hai pha với các biểu hiện như tụt huyết áp, rối loạn nhịp tim, mày đay, ban đỏ, phù Quincke, khó thở..., có thể gây tử vong nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời.

+ Phản vệ do thức ăn sau hoạt động thể lực: gặp nhiều ở người trưởng thành, phần lớn liên quan tới một hoặc hai loại thức ăn cụ thể như bột mỳ, hải sản. Người bệnh sẽ xuất hiện triệu chứng sốc nếu hoạt động thể lực sau ăn 15-30 phút, nhưng sẽ không có triệu chứng nếu không có hoạt động thể lực.

+ Hội chứng miệng dị ứng do thức ăn: gặp ở 40% người bệnh VMDƯ do phấn hoa, nguyên nhân được cho là do các protein bị cắt đứt do nhiệt trong quá trình nấu chín thức ăn và có phản ứng chéo với các dị nguyên phấn hoa. Triệu chứng như ngứa trong khoang miệng, sưng môi, sưng lưỡi, cổ họng đau, ngứa sau ăn thức ăn tươi, hoa quả, rau củ chưa nấu chín… xuất hiện chỉ một vài phút sau khi ăn. Khoảng 10% người bệnh có triệu chứng toàn thân, trong đó, 1-2% có phản vệ. Triệu chứng lâm sàng thường không xuất hiện khi ăn thức ăn được nấu chín.

+ Viêm da dị ứng: có liên quan mật thiết với dị ứng thức ăn, 40% trẻ em viêm da dị ứng có mẫn cảm với thức ăn.

+ Hen phế quản: thường gặp ở những người làm việc lâu dài tại các nhà máy sản xuất thực phẩm.

- Biểu hiện lâm sàng các phản ứng dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE: thường là các phản ứng dị ứng bán cấp hoặc mạn tính, triệu chứng chủ yếu biểu hiện tại đường tiêu hóa.

+ Viêm ruột do thức ăn: thường gặp ở trẻ nhỏ dưới 9 tháng tuổi, nhất là trong nhóm 1 tuần đến 3 tháng tuổi, với các triệu chứng mạn tính như nôn, tiêu chảy, phân đen, kém hấp thu sau ăn như sữa bò, đậu nành, ít gặp ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ. Phần lớn trẻ bị bệnh sẽ dung nạp với thức ăn sau 3 tuổi.

+ Viêm trực tràng do thức ăn: thường gặp ở tháng đầu sau sinh, biểu hiện chủ yếu là có hồng cầu trong phân, thường gây ra do sữa bò, đậu nành, hiếm khi do thức ăn khác.

+ Bệnh Celiac: đặc trưng bởi tình trạng ruột non nhạy cảm với gluten có trong thức ăn do yếu tố di truyền, thường khởi phát muộn từ 10- 40 tuổi, gặp ở khoảng 0.5-1% dân số. Các loại ngũ cốc như lúa mì, lúa mạch, và lúa mạch đen chứa nhiều gluten là những nguyên nhân thường gặp nhất. Bệnh biểu hiện chủ yếu tại đường tiêu hóa như đau bụng, rối loạn tiêu hóa, kém hấp thu, tiêu chảy, nôn, đi ngoài ra máu. Người bệnh cũng có thể bị chậm phát triển về thể chất và trí tuệ, bất thường vệ hệ răng, xương, viêm khớp, tăng men gan, thiếu sắt... Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng nhưng không đặc hiệu nên thường khó chẩn đoán.

+ Bệnh phổi nhiễm sắt do thức ăn (hội chứng Heiner): hiếm gặp, biểu hiện viêm phổi ở trẻ nhỏ tái diễn nhiều lần, giảm sắt huyết thanh, tăng thâm nhiễm sắt tại phổi. Sữa bò là nguyên nhân hay hặp nhất.

- Các biểu hiện lâm sàng rối loạn đường tiêu hóa tăng bạch cầu ái toan: đặc trưng bởi các triệu chứng rối loạn chức năng đường tiêu hóa sau ăn kèm theo tăng bạch cầu ái toan tại đường tiêu hóa trên mô bệnh học.

+ Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan: Bệnh gặp ở trẻ với biểu hiện nôn, khó nuốt, đau bụng, thất bại khi điều trị bằng các thuốc chống tiết acid, một số người bệnh có bệnh lý dị ứng kèm theo như VDDƯ, VMDƯ. Thức ăn hay gặp như sữa bò, đậu nành, ngô, lúa mì, và thịt bò.

+ Viêm dạ dày- ruột tăng bạch cầu ái toan: gặp ở mọi lứa tuổi với biểu hiện nôn, đau bụng, tiêu chảy, kém hấp thu, giảm cân, đa số người bệnh có các bệnh lý dị ứng kèm theo như VDDƯ, HPQ, VMDƯ.

2.2. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm cơ bản: đánh giá toàn trạng và các bệnh lý phối hợp

- Xét nghiệm đặc hiệu: xác định nguyên nhân dị ứng thức ăn và mức độ nghiêm trọng của bệnh.

+ Test lẩy da với dị nguyên thức ăn: đây là phương pháp đơn giản thường được sử dụng để đánh giá các dị nguyên thức ăn nghi ngờ gây dị ứng qua trung gian kháng thể IgE. Xét nghiệm này rất có giá trị nếu âm tính vì giá trị xét nghiệm âm tính rất cao trên 95%, tuy nhiên giá trị xét nghiệm dương tính lại khá thấp khoảng 50%, do đó không thể chẩn đoán xác định khi chỉ dựa vào xét nghiệm lẩy da dương tính với thức ăn nghi ngờ.

+ Định lượng IgE đặc hiệu với dị nguyên thức ăn: đây là xét nghiệm sàng lọc dị ứng thức ăn rất có ý nghĩa trên lâm sàng. Cũng giống như test lẩy da, xét nghiệm này giá trị dự báo âm tính rất cao, có ý nghĩa trong việc chẩn đoán loại trừ dị ứng thức ăn qua trung gian IgE. Giá trị dự báo dương tính và độ nhạy có thể tương đương hoặc thấp hơn so với test lẩy da. Nồng độ IgE đặc hiệu có tương quan với mức độ biểu hiện lâm sàng của dị ứng thức ăn qua trung gian IgE.

+ Test áp với dị nguyên thức ăn: xét nghiệm này nhằm đánh giá các dị nguyên thức ăn nghi ngờ gây dị ứng không qua trung gian IgE.

+ Test kích thích với thức ăn: test kích thích mù đôi, có đối chứng được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán dị ứng thức ăn.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

- Tiền sử: Tiền sử người bệnh dị ứng thức ăn được xem là công cụ chẩn đoán hữu hiệu nhất trong chẩn đoán dị ứng thức ăn, bác sỹ hỏi bệnh để làm sáng tỏ tình trạng dị ứng thức ăn của người bệnh dựa vào các câu hỏi như:

+ Thời gian xảy ra phản ứng dị ứng, hay chậm sau ăn, thời gian cụ thể?

+ Phản ứng xảy thường kết hợp với loại thức ăn nào?

+ Trong cùng bữa ăn đó có bao nhiều người có phản ứng tương tự, hay chỉ có người bệnh có triệu chứng?

+ Người bệnh xuất hiện phản ứng tương tự bao nhiêu lần trước khi đến khám, mức độ phản ứng có phụ thuộc vào lượng thức ăn không?

+ Thức ăn sau khi ăn gây ra phản ứng dị ứng là thức ăn chín hay thức ăn vẫn còn tươi, sống?

+ Thức ăn được ăn cùng thời điểm với thức ăn nghi ngờ dị ứng?

- Thông tin chi tiết về thực phẩm mà người bệnh đã ăn: đôi khi bác sỹ không thể chẩn đoán dị ứng thức ăn dựa vào tiền sử, khi đó bác sỹ cần yêu cầu người bệnh ghi chép lại thông tin về thành phần bữa ăn chi tiết và thời gian cũng như các triệu chứng dị ứng xảy ra sau ăn.
- Chế độ ăn uống loại bỏ thức ăn nghi ngờ gây ra phản ứng dị ứng: Dưới sự hướng dẫn và quan sát theo dõi của bác sỹ người bệnh không ăn thức ăn nghi ngờ, nếu sau khi người bệnh loại bỏ không ăn các thức ăn này, các triệu chứng biến mất, bác sỹ có thể định hướng được chẩn đoán thức ăn gây ra phản ứng dị ứng, và sau đó người bệnh được cho ăn trở lại loại thức ăn đó mà có phản ứng dị ứng xảy ra thì có thể chẩn đoán xác định được, tuy nhiên đây là phương pháp có nhiều nguy cơ do phản ứng nghiêm trọng có thể xảy ra, nên chỉ được áp dụng tại các trung tâm y tế lớn, có đủ trang thiết bị cũng như nguồn nhân lực cấp cứu, dưới sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa.
- Dựa vào xét nghiệm: Sau khi hỏi tiền sử, thông tin chi tiết về chế độ ăn liên quan tới các phản ứng dị ứng, chế độ ăn loại bỏ thức ăn nghi ngờ mà vẫn chưa chẩn đoán xác định được thức ăn gây ra phản ứng dị ứng, bác sỹ có thể sử dụng các xét nghiệm hỗ trợ trong chẩn đoán như test da, định lượng IgE đặc hiệu với dị nguyên thức ăn trong máu, và có thể cân nhắc làm test kích thích với thức ăn.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Chế độ ăn không có thức ăn gây dị ứng

Đây là phương pháp điều trị hiệu quả nhất trong dị ứng thức ăn, thức ăn gây dị ứng phải được loại bỏ khỏi khẩu phần ăn của người bệnh, người bệnh cần đọc kỹ các thành phần trong thức ăn trước khi ăn các thực phẩm chế biến sẵn, hoặc tự chuẩn bị thức ăn cho riêng mình.

4.2. Điều trị triệu chứng do phản ứng dị ứng với thức ăn

Có nhiều loại thuốc để điều trị triệu chứng do phản ứng dị ứng với thức ăn, tuy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của phản ứng dị ứng, loại phản ứng dị ứng.

- Thuốc kháng histamine: là thuốc quan trọng điều trị các triệu chứng lâm sàng như ngứa, mày đay, phù Quincke, triệu chứng viêm mũi - kết mạc, triệu chứng của dạ dày

+ Thuốc kháng histamine H_1: diphenhydramine, hydroxyzine, loratadine, fexofenadine, desloratadine... (liều dùng tham khảo bài *Thuốc kháng histamin H1 trong một số bệnh dị ứng*)

+ Thuốc kháng histamine H_2: raniditine 1-2mg/kg/lần liều tối đa 75-150mg, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

- Corticosteroid đường toàn thân: được chỉ định trong những trường hợp phản ứng dị ứng nặng, có thể dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch liều methylprednisolone 0,5-1 mg/kg/ngày, liều tối đa là 80mg, giảm liều khi triệu chứng cải thiện.

- Adrenaline: là thuốc quan trọng nhất trong điều trị phản vệ do thức ăn.

+ Trẻ em nặng 10-25kg: adrenaline 0,15mg tiêm bắp

+ Trẻ em nặng > 25kg: adrenaline 0,3mg tiêm bắp

+ Người lớn: adrenaline (1:1.000) 0,01mg/kg/ lần, tối đa 0.5mg/ lần

+ Adrenaline có thể tiêm nhắc lại sau mỗi 5-15 phút nếu cần

- Thuốc giãn phế quản

+ Salbutamol MDI trẻ em 4-8 nhát xịt, người lớn 8 nhát xịt

+ Hoặc dạng khí dung trẻ em 1,5ml, người lớn 3ml, nhắc lại sau mỗi 20 phút nếu cần

- Các thuốc co mạch khác khi điều trị thất bại với adrenaline: Glucagon có thể được sử dụng với liều 20-30µg/kg ở trẻ em, 1-5mg hoặc truyền tĩnh mạch liều 5-15µg/ phút ở người lớn.

- Thở oxy khi có suy hô hấp

- Truyền dịch

5. DỰ PHÒNG

- Trẻ em phải được nuôi bằng sữa mẹ ít nhất 4-6 tháng tuổi.

- Tiêm vắc xin an toàn ở trẻ dị ứng thức ăn.

- Giáo dục cho người bệnh, và gia đình cũng như thầy cô tại trường học của người bệnh thông tin về bệnh, cách phòng tránh và điều trị cấp cứu ban đầu khi có phản ứng dị ứng xảy ra.

- Xây dựng và cung cấp cho người bệnh, gia đình người bệnh danh sách thức ăn dị ứng.

- Phát hiện và điều trị các bệnh dị ứng kèm theo như hen phế quản, viêm mũi dị ứng, dị ứng thuốc…

- Hướng dẫn cách sử dụng thuốc adrenaline dạng bơm tiêm tự động cho người bệnh, gia đình người bệnh nếu có phản ứng phản vệ xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. James J.M, Burks W, Eigenmann P (2012). *Food Allergy*. Saunders, Toronto.
2. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, et al (2020). Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergology International* 69, 370-386.
3. A. Muraro1, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber, et al (2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 69, 1008–1025.
4. Zuberbier, Torsten et al (2022). "The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/ APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria." Allergy vol. 77,3, 734-766.
5. D. de Silva, M. Geromi, S. S. Panesar, et al (2014). Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 69, 159–167
6. Marcucci F, Isidori C, Argentiero A, et al (2020). Therapeutic perspectives in food allergy. *J Transl Med* 18, 302.

6. VIÊM MŨI DỊ ỨNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Viêm mũi là tình trạng viêm niêm mạc mũi được đặc trưng bởi các triệu chứng ở mũi bao gồm chảy nước mũi, hắt hơi, nghẹt mũi và/ hoặc ngứa mũi. Các triệu chứng này xảy ra trong hai hoặc nhiều ngày liên tiếp trong hơn 1 giờ trong hầu hết các ngày.

Viêm mũi dị ứng (allergic rhinitis) được định nghĩa là viêm mũi gây ra sau tiếp xúc chất gây dị ứng (dị nguyên) do viêm qua trung gian IgE (type 1 theo phân loại của Gell - Coombs) với các triệu chứng gồm chảy nước mũi, nghẹt mũi, ngứa mũi và hắt hơi.

1.2. Dịch tễ

- Gặp ở tất cả mọi lứa tuổi, nhiều nhất là lứa tuổi thanh thiếu niên
- Tỷ lệ mắc bệnh ở nam nhiều hơn nữ, nhưng tương đương nhau ở sau tuổi dậy thì
- Bệnh không gây tử vong, chủ yếu ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và có nguy cơ mắc kèm hen phế quản.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Tiền sử gia đình, bản thân mắc bệnh lí dị ứng như hen, viêm kết mạc, dị ứng thuốc, thức ăn.
- Các triệu chứng cơ năng thường gặp: hắt hơi, ngứa mũi, chảy nước mũi, tắc ngạt mũi, mệt mỏi, các triệu chứng có thể theo mùa hay có tình huống: tiếp xúc dị nguyên: phấn hoa, bụi nhà, động vật, nấm mốc....
- Cần khai thác môi trường sống, môi trường làm việc để tìm ra dị nguyên nghi ngờ, yếu tố khởi phát
- Khám: dấu hiệu thở bằng miệng, dấu hiệu quệt mũi/ nếp ngang mũi, thường xuyên sụt sịt hay hắng giọng, quầng thâm dưới mắt
- Triệu chứng đi kèm: hen phế quản (khò khè, thở rít, ho về đêm), ngủ ngáy, ngứa mắt, chảy nước mắt, chàm da

2.2. Cận lâm sàng

- Nội soi mũi: niêm mạc phù nề, nhợt nhạt, cuốn mũi phù nề, xung huyết, có nhiều dịch tiết trong nhày, có thể có lệch vẹo vách ngăn, polyp mũi, phì đại cuốn mũi
- Soi dịch mũi: có bạch cầu ái toan
- Test chẩn đoán nguyên nhân:

+ Test lẩy da với dị nguyên nghi ngờ
+ Các xét nghiệm in vitro nhằm phát hiện kháng thể dị ứng: IgE đặc hiệu phát hiện dị nguyên (chủ yếu với dị nguyên hô hấp).
+ Test kích thích: nếu dương tính giúp xác định được tác nhân gây dị ứng

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

Sự phù hợp giữa triệu chứng lâm sàng điển hình và test chẩn đoán xác định sự có mặt của IgE đặc hiệu với dị nguyên phù hợp bệnh cảnh lâm sàng.

- Triệu chứng lâm sàng điển hình: ít nhất 2 trong 4 các triệu chứng sau, hầu hết kéo dài trên 1 giờ: chảy mũi trong, hắt hơi (đặc biệt hắt hơi kịch phát), ngạt mũi, ngứa mũi.
- Test chẩn đoán xác định IgE đặc hiệu dị nguyên: test lẩy da, định lượng IgE đặc hiệu, test kích thích.

3.2. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm mũi vận mạch: quanh năm, không rõ nguyên nhân, biểu hiện chủ yếu là ngạt mũi, cuốn mũi phù nề nhiều, xét nghiệm dị ứng âm tính, dịch mũi nhiều bạch cầu trung tính.
- Viêm mũi có hội chứng tăng bạch cầu ái toan: xét nghiệm dị ứng âm tính, nhiều bạch cầu ái toan trong dịch mũi, nhạy cảm với corticoid.
- Viêm mũi do nhiễm khuẩn: nước mũi đặc, có thể có màu vàng, xanh, hạch ngoại biên và có thể có sốt. Xét nghiệm dịch mũi có nhiều bạch cầu đa nhân trung tính.
- Viêm mũi khác: do thuốc ngừa thai, aspirin, thuốc co mạch, cường giáp trạng; do hormone trong thời kì có thai; do gắng sức…
- Các bệnh tại mũi: lệch vách ngăn, phì đại cuốn mũi, dị vật, khối u …
- Bệnh lí viêm/ tự miễn dịch: u hạt Wegener, sarcoidosis, Hội chứng Sjögren…
- Dò dịch não tủy

3.3. Phân loại

Bảng 1. Phân loại viêm mũi theo ARIA 2010

Từng đợt	**Dai dẳng**
Triệu chứng: + < 4 ngày/ tuần + < 4 tuần/ đợt	Triệu chứng: + ≥ 4 ngày /tuần và + ≥ 4 tuần / đợt cấp
Nhẹ	**Trung bình – nặng**
Gồm tất cả các yếu tố: + Ngủ bình thường + Không ảnh hưởng đến hoạt động, sinh hoạt hàng ngày + Làm việc, học tập bình thường + Không có triệu chứng gây khó chịu	*Ít nhất một yếu tố:* + Ảnh hưởng đến giấc ngủ + Ảnh hưởng đến hoạt động, sinh hoạt hàng ngày + Cản trở làm việc, học tập + Triệu chứng gây khó chịu

3.4. Đánh giá mức độ nghiêm trọng dựa trên thang điểm VAS



- Nhẹ: 0-3
- Trung bình: 3,1-7
- Nặng: 7,1-10

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Mục tiêu

- Cải thiện chất lượng cuộc sống
- Giảm nhanh triệu chứng, ngăn ngừa tái phát
- Thuốc điều trị an toàn

4.2. Nguyên tắc điều trị

- Phân loại đúng mức độ bệnh
- Điều trị theo bậc
- Tránh tiếp xúc với dị nguyên
- Kết hợp điều trị các bệnh đường hô hấp trên và dưới.
- Giáo dục người bệnh

4.3. Điều trị cụ thể

- Tránh tiếp xúc dị nguyên

+ Các biện pháp loại bỏ mạt bọ nhà: Làm sạch phòng, tránh dùng ghế sofa, thảm, rèm, phủ tấm chống bọ nhà lên nệm giường gối, giữ độ ẩm dưới 50%, nhiệt độ 20-25 độ, hút bụi ga giường, giặt với nước nóng, máy sấy, xịt thuốc diệt bọ nhà (nếu có)…
+ Có các biện pháp tránh phấn hoa (đeo khẩu trang, đóng kín cửa sổ vào mùa phấn hoa...) và tránh vật nuôi nếu bị mẫn cảm

- Các thuốc dùng trong điều trị

+ Thuốc kháng histamine dạng xịt: tác dụng nhanh (trong vài phút) với triệu chứng hắt hơi và chảy mũi, tác dụng 1 phần với ngạt mũi
+ Thuốc kháng histamin dạng uống: có hiệu lực thấp hơn corticoid xịt mũi, không làm tăng hiệu quả khi phối hợp corticoid xịt mũi nhưng được nhiều người bệnh ưa dùng do sự tiện lợi
+ Thuốc ổn định tế bào mast: tác dụng nhẹ, để đạt hiệu quả đầy đủ cần dùng kéo dài 2 tuần, sử dụng liên tục
+ Kháng leukotrien (LTRA): trị ngạt mũi, tác dụng tăng lên khi dùng thuốc kéo dài ≥ 2 tuần, hiệu quả được ghi nhận vào lúc 1 tuần sau khi bắt đầu dùng đường uống, đạt mức cao nhất sau 4 tuần.
+ Thuốc co mạch tại chỗ: Dùng liên tục lâu dài sẽ gây viêm mũi do thuốc, có thể được dùng 2-3 lần một ngày trong 1-2 tuần.

+ Corticoid xịt mũi (INCS) tác dụng tại chỗ mạnh, hấp thu kém, dễ bị phân hủy, có hiệu quả cao, tác dụng trong vòng vài tiếng - vài ngày, có thể gây khô mũi, chảy máu cam.
+ Corticoid uống: prednisolone (20-40 mg/ngày) trong 4-7 ngày khi bắt đầu điều trị. Chỉ đối với những trường hợp khó điều trị với các triệu chứng ngạt mũi không thể kiểm soát được bằng steroid dạng xịt mũi
+ Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên: hiệu quả tốt với dị ứng phấn hoa theo mùa, thời gian ít nhất 3 năm. Tiêm dưới da hoặc nhỏ dưới lưỡi (xem thêm bài Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu bệnh dị ứng).

- Các bậc điều trị

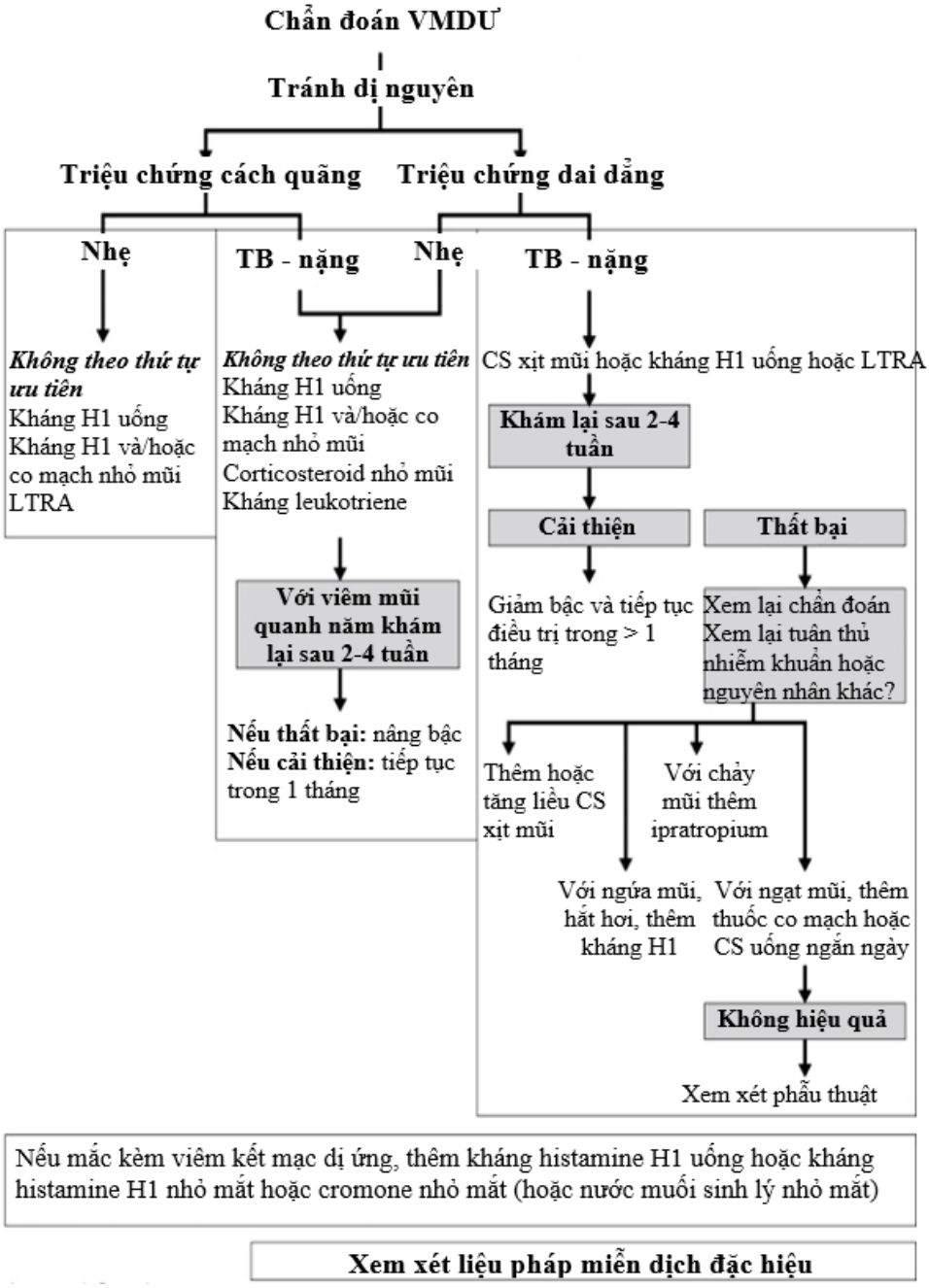
+ Bước 1: Đối với các triệu chứng nhẹ, sử dụng thuốc kháng histamine H_1 dạng xịt hoặc thế hệ 2 dạng uống
+ Bước 2: Đối với các triệu chứng từ trung bình đến nặng và/hoặc AR dai dẳng, sử dụng corticosteroid xịt mũi.
+ Bước 3: Đối với những bệnh nhân có triệu chứng không kiểm soát được ở bước 2 (hiện tại hoặc trước đây), sử dụng kết hợp corticosteroid xịt mũi và thuốc kháng histamine H_1 xịt mũi .
+ Bước 4: Có thể dùng thêm một đợt ngắn ngày corticosteroid đường uống giúp thiết lập khả năng kiểm soát và tiếp tục kiểm soát ở bước 3
+ Bước 5: Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu khi VAS không giảm dưới 5 sau 10 đến 14 ngày điều trị bước 3

- Phác đồ điều trị theo bậc (Sơ đồ 1)

4.4. Viêm mũi dị ứng trên đối tượng đặc biệt:

- Trẻ em > 4 tuổi: điều trị giống người lớn.
- Trẻ em > 2 tuổi: Kháng histamine uống, xịt nước muối, corticoid xịt nếu triệu chứng nặng
- Phụ nữ có thai: có thể dùng phối hợp các phương pháp sau:

+ Rửa mũi hàng ngày bằng nước muối sinh lý
+ Kháng histamine: loratadine, cetirizine (B)
+ Corticoid xịt tại chỗ: budesonide (B)
+ Corticoid uống (C)
+ Các thuốc co mạch (C)



Sơ đồ 1. Phác đồ điều trị VMDƯ theo bậc của ARIA người lớn, thanh thiếu niên

5. THEO DÕI

- Đánh giá lại nhanh chóng (1-7 ngày) để xác nhận kiểm soát
- Luôn đánh giá sự tuân thủ và thực hành đúng kĩ thuật
- Thời gian điều trị được xác định tùy theo loại viêm mũi (không liên tục hoặc dai dẳng). Ở bệnh nhân bị viêm mũi từng đợt, nên tiếp tục điều trị hàng ngày trong 2 tuần hoặc trong suốt mùa phấn hoa hoặc tiếp xúc với chất gây dị ứng cụ thể khác. Ở những bệnh nhân bị viêm mũi dai dẳng, thường cần một đợt điều trị dài hơn
- Ngay cả khi các triệu chứng đã thuyên giảm, cần xác nhận sự ổn định trong vài tháng để giảm liều dần dần.

6. DỰ PHÒNG

- Tránh các yếu tố kích phát triệu chứng

- Dùng thuốc theo đơn và khám theo hẹn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bousquet J, Schünemann H.J, Samolinski B et al (2012). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*,130(5), 1049-62.
2. Orban N.T, Saleh H, Durham S.R (2008). Allergic and Non-Allergic Rhinitis. *Middleton's Allergy: Principle and practice*, 7th edition, Mosby, 973-98.
3. Kimihiro Okubo, Yuichi Kurono b, Keiichi Ichimura et al (2020). Japanese guidelines for allergic rhinitis.
4. Bousquet, Jean et al (2016). "MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis." The Journal of allergy and clinical immunology vol. 138,2: 367-374.
5. Bousquet, Jean et al (2020). "Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence." The Journal of allergy and clinical immunology vol. 145,1 (2020): 70-80.

7. VIÊM KẾT MẠC DỊ ỨNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Viêm kết mạc (VKM) dị ứng (allergic conjunctivitis) là một tình trạng VKM mắt do cơ chế dị ứng, chủ yếu là type I, với các biểu hiện lâm sàng tại mắt. VKM thường không gây ảnh hưởng đến thị lực, nhưng một số ít trường hợp nặng có thể gây tổn thương giác mạc và đe dọa thị lực.

1.2. Dịch tễ học

Tùy theo vùng, và đang gia tăng trên toàn thế giới, sự không đồng nhất do sự nhạy cảm với chất gây dị ứng, khác biệt chủng tộc, khí hậu, chế độ ăn, chất ô nhiễm không khí.

Tại Hoa Kì, 40% dân số trên 17 tuổi bị bệnh kết mạc dị ứng, triệu chứng thường đi kèm với mũi. Tỉ lệ mắc viêm mũi - kết mạc dị ứng ước tính 30%. Nghiên cứu Quốc tế về bệnh hen và dị ứng ở trẻ em (ISAAC) cho thấy tỉ lệ mắc bệnh viêm mũi - kết mạc dị ứng trung bình là 14,6% ở trẻ em từ 13 đến 14 tuổi.

1.3. Phân loại: bệnh lý VKM dị ứng chia làm 4 loại:

- Viêm kết mạc (VKM) dị ứng: theo mùa (seasonal allergic conjunctivitis - SAC) và quanh năm (perennial allergic conjunctivitis - PAC)
- Viêm kết - giác mạc atopy (atopic keratoconjunctivitis - AKC)
- Viêm kết- giác mạc mùa xuân (vernal keratoconjunctivitis - VKC)
- Viêm kết mạc có nhú khổng lồ (giant papillary conjunctivitis - GPC)

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

2.1.1. Triệu chứng cơ năng

- Ngứa mắt: là triệu chứng điển hình trong bệnh kết mạc dị ứng
- Cảm giác có dị vật trong mắt
- Chảy nước mắt
- Tiết dịch (nhày, huyết thanh) ở mắt
- Đau mắt, sợ ánh sáng khi có tổn thương giác mạc

2.1.2. Triệu chứng thực thể

- Xung huyết kết mạc: do giãn mạch, là biểu hiện hay gặp nhất.
- Phù nề kết mạc: do sự ứ trệ tuần hoàn của các mạch máu và bạch huyết trong kết mạc mi, rò rỉ huyết tương từ mạch máu ra ngoài.
- Nang kết mạc: nang lympho được thấy ở dưới biểu mô kết mạc mi dưới.
- Nhú kết mạc: tăng sinh biểu mô do viêm, trong đó các tế bào biểu mô bị phì đại. Các nhú có đường kính $\geq$ 1mm được gọi là các nhú khổng lồ.

- Các hạt Horner-Trantas: ở vùng rìa, là các nốt nhỏ được tạo thành do sự thoái hóa của biểu mô kết mạc tăng sinh.
- Tổn thương giác mạc gồm: viêm giác mạc có đốm trên bề mặt, do mất một phần biểu mô giác mạc; viêm giác mạc có đốm bong tróc; loét hình khiên do sự mất biểu mô giác mạc lan rộng.

2.2. Cận lâm sàng

- Soi dịch tiết mắt sau nhuộm Hansel hoặc Giemsa, có thể thấy các bạch cầu ái toan trong kết mạc
- Test kích thích nhỏ dị nguyên nghi ngờ: nếu ngứa hay xung huyết được đánh giá là dương tính
- Định lượng IgE trong nước mắt
- Xét nghiệm kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên: test lẩy da và xét nghiệm máu.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Viêm kết mạc dị ứng theo mùa hoặc quanh năm

- Triệu chứng chẩn đoán: ngứa mắt, chảy nước mắt, cảm giác có dị vật trong mắt, xung huyết kết mạc, phù kết mạc, và nang kết mạc.

+ VKM theo mùa (SAC): hay gặp nhất, chiếm >50% trường hợp. Các triệu chứng này xuất hiện hàng năm cùng trong một mùa. Dị nguyên hay gặp nhất là phấn hoa
+ VKM dị ứng quanh năm (PAC): diễn biến mạn tính. Dị nguyên chính là bọ nhà, ít gặp hơn là nấm mốc, lông hay vẩy da động vật.

- Xét nghiệm: kháng thể IgE đặc hiệu trong huyết thanh; IgE toàn phần trong nước mắt; có bạch cầu ái toan ở kết mạc.

3.2. Viêm kết - giác mạc atopy (AKC)

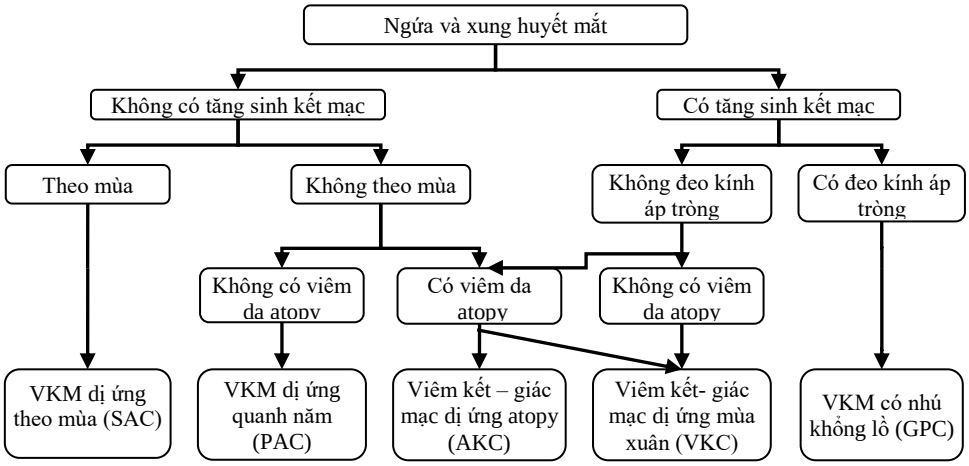
- Triệu chứng chẩn đoán: các triệu chứng thường mạn tính: ngứa mắt, chảy nước mắt, chói mắt, các tổn thương giác mạc, phối hợp với viêm da atopy với tổn thương vùng mặt. Viêm mạn tính kéo dài có thể dẫn đến thu hẹp túi cùng kết mạc và dính mi- cầu.
- Xét nghiệm: tăng IgE toàn phần trong huyết thanh và nước mắt, phát hiện IgE đặc hiệu trong huyết thanh với nồng độ cao.

3.3. Viêm kết - giác mạc mùa xuân (VKC): thường khởi phát ở trẻ em.

- Triệu chứng chẩn đoán: tổn thương tăng sinh ở kết mạc: các nhú khổng lồ ở kết mạc mi trên, tăng sinh dạng keo vùng rìa và các chấm Horner-Trantas; hay gặp tổn thương giác mạc và dễ dẫn đến tổn thương nặng. Có thể kèm theo viêm da cơ địa. Chẩn đoán lâm sàng thường dễ vì các triệu chứng điển hình.
- Dị nguyên chính là bọ nhà, có thể phản ứng với nhiều loại dị nguyên như phấn hoa, vẩy da động vật …
- Xét nghiệm: Tăng IgE toàn phần trong huyết thanh và nước mắt, có kháng thể IgE đặc hiệu; có bạch cầu ái toan trong kết mạc.

3.4. Viêm kết mạc có nhú khổng lồ (GPC)

- Tăng sinh kết mạc mi trên do các kích thích cơ học như: đeo kính áp tròng, mắt giả, chỉ phẫu thuật…
- Chẩn đoán lâm sàng: ngứa mắt, cảm giác dị vật trong mắt, xuất tiết mắt, xung huyết mắt, phù kết mạc, và tăng sinh nhú khổng lồ. Trên lâm sàng, GPC khác với VCK bởi không có tổn thương giác mạc và đặc điểm nhú khác nhau.
- Xét nghiệm: Không tìm thấy IgE đặc hiệu; ít thấy có bạch cầu ái toan trong kết mạc.



Sơ đồ 1. Chẩn đoán các loại VKM dị ứng

3.5. Chẩn đoán phân biệt

- VKM do nhiễm khuẩn: virus, nấm, Chlamydia.
- Nang kết mạc không do viêm.
- Khô mắt .

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

- Kiểm soát để ngăn ngừa dị nguyên tiếp xúc với kết mạc.
- Kiểm soát triệu chứng bằng thuốc.

4.2. Điều trị cụ thể

4.2.1. Ngăn ngừa dị nguyên tiếp xúc với kết mạc

- Điều chỉnh môi trường sống trong nhà trong trường hợp dị ứng bọ nhà.
- Đối với trường hợp dị ứng phấn hoa thì cần phải tránh tiếp xúc trong mùa phấn hoa, đeo kính.
- Ngừng sử dụng kính áp tròng trong trường hợp VKM do kính áp tròng.
- Rửa mắt bằng nước mắt nhân tạo hàng ngày để loại bỏ các dị nguyên bám vào bề mặt mắt, loại nước mắt nhân tạo không có chất bảo quản có thể sử dụng an toàn kéo dài.

4.2.2. Điều trị bằng thuốc

- Thuốc chống dị ứng dạng nhỏ: là lựa chọn đầu tiên trong điều trị ACD

+ Thuốc kháng histamin H_1: rất hiệu quả trong giảm nhanh chóng triệu chứng ngứa và xung huyết kết mạc.

+ Thuốc làm ổn định dưỡng bào: tác dụng giảm ngứa, giảm xung huyết và kích ứng kết mạc mắt. Thuốc thường có tác dụng chậm và kéo dài, có thể mất vài tuần để đạt hiệu quả đầy đủ.

+ Thuốc nhỏ mắt vừa kháng histamine H_1 vừa ổn định dưỡng bào: có lợi ích vừa giảm nhanh triệu chứng do ức chế thụ thể histamine H_1 và tác dụng lâu dài do ổn định dưỡng bào.

- Corticoid:

+ Corticoid nhỏ mắt: được sử dụng kết hợp khi thuốc chống dị ứng đơn độc không đạt được hiệu quả đầy đủ. Các tác dụng phụ tại chỗ tăng nhãn áp, tăng nhiễm khuẩn, và đục thủy tinh thể. Cần đo nhãn áp định kỳ ở trẻ em bởi vì tỷ lệ gây tăng nhãn áp cao.

+ Corticoid đường uống: được sử dụng cho trẻ em, khó tiêm dưới kết mạc và các người bệnh có tổn thương giác mạc. Thời gian dùng từ 1-2 tuần. Cần lưu ý các tác dụng phụ của thuốc.

+ Corticoid tiêm: Triamcinolone acetonide, betamethasone dạng hỗn dịch được tiêm dưới kết mạc mi trên ở các ca nặng hoặc khó chữa. Thận trọng với những người có tăng nhãn áp, không nên sử dụng nhắc lại hoặc dùng cho trẻ em dưới 10 tuổi

- Thuốc ức chế miễn dịch dạng nhỏ mắt: được dùng cho VKM mùa xuân. Được chỉ định trong các ca nặng kháng corticoid hoặc dùng phối hợp để giảm liều hoặc ngưng corticoid.

- Thuốc kháng histamine H_1 thế hệ 2 đường uống: tác dụng giảm triệu chứng mắt nhanh chóng nhưng có thể gây khô mắt. Thuốc thường được chỉ định trong trường hợp VKM dị ứng có kèm theo VMDƯ và các triệu chứng dị ứng toàn thân khác.

- Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu được chỉ định cho viêm kết mạc - viêm mũi dị ứng.

Bảng 1. Liều lượng các thuốc dùng trong điều trị VKM dị ứng

Loại thuốc	Tên hoạt chất	Liều dùng
Thuốc kháng histamine H_1 nhỏ mắt	Antazolin 0,5%	1-2 giọt x 4 lần/ngày
	Emedastin 0,05%	1 giọt x 2-4 lần/ngày
	Pheniramine	1 giọt x 2-5 lần/ngày
	Levocabastine 0,05%	1 giọt x4 lần/ ngày
Thuốc làm ổn định dưỡng bào	Sodium cromoglycate 2%/4%	1 giọt x 2-4 lần/ngày
	Lodoxamine 0,1%	1 giọt x 4 lần/ngày
	Nedocromil 2%	1 giọt x 2 lần/ngày
	Pemirolast 0,1%	1 giọt x 2 lần/ngày
Thuốc vừa kháng H_1 vừa ổn định dưỡng bào	Olopatadine 0,1%	1 giọt x 2 lần/ngày
	Ketotifen 0,025%.	1 giọt x 2 lần/ngày
	Azelastine 0,05%	1 giọt x 2 lần/ ngày
	Epinastin 0,05%	1 giọt x 2 lần/ngày

Loại thuốc	Tên hoạt chất	Liều dùng
Corticoid nhỏ mắt	Betamethason 0,1%	1 giọt x 3-5 lần/ngày
	Dexamethasone 0,1%;	1 giọt x 3-5 lần/ ngày
	Fluormetholone 0,02%/0,1%	1 giọt x 3-5 lần/ ngày
	Prednisolone 0,12%/1%	1 giọt x 3-5 lần/ngày
	Rimexolone 1%;	1 giọt x 4 lần/ ngày
	Loteprednol 0,5%	1 giọt x 4 lần/ ngày.
Thuốc nhỏ mắt ức chế miễn dịch	Cyclosporine 0,05%;	1 giọt x 2 lần/ ngày
	Tacrolimus 0,03%	1 giọt x 2 lần/ ngày.
Thuốc kháng histamine H_1 đường uống	Loratadine 10mg	1 viên/ ngày
	Cetirizine 10mg	1 viên/ ngày
	Fexofenadine 180mg	1 viên/ ngày
	Levocetirizine 5mg	1 viên/ ngày
	Desloratadine 5mg	1 viên/ ngày

4.2.3. Lựa chọn thuốc điều trị

- VKM dị ứng (SAC và PAC): Lựa chọn đầu tiên là các thuốc chống dị ứng nhỏ mắt. Có thể lựa chọn kết hợp thuốc ổn định dưỡng bào và thuốc kháng histamine. Trong giai đoạn triệu chứng nặng, có thể kết hợp thêm corticoid nhỏ mắt. Với VKM dị ứng theo mùa, thuốc kháng dị ứng nhỏ mắt có thể bắt đầu dùng 2 tuần trước ngày dự đoán là có phấn hoa hoặc khi bắt đầu có triệu chứng nhẹ xuất hiện.
- VKM atopy: Khi thuốc chống dị ứng đơn thuần không đạt hiệu quả, có thể kết hợp thêm corticoid nhỏ mắt. Tại cùng thời điểm, cần điều trị tích cực cả viêm da mi, có thể kết hợp cả kháng histamine H_1 đường uống và corticoid đường uống.
- Viêm kết - giác mạc mùa xuân: Với các trường hợp vừa và nặng mà thuốc chống dị ứng nhỏ mắt không có hiệu quả, có thể thêm thuốc ức chế miễn dịch nhỏ mắt. Nếu không đạt được sự cải thiện với 2 thuốc, có thể thêm corticoid nhỏ mắt, corticoid đường uống, corticoid tiêm dưới kết mạc mi hoặc phẫu thuật tùy thuộc vào triệu chứng. Khi triệu chứng giảm bớt, corticoid nhỏ mắt nên được giảm liều rồi ngừng hẳn. Sau đó, điều trị được tiếp tục với một thuốc chống dị ứng nhỏ mắt và thuốc ức chế miễn dịch nhỏ mắt, tiếp tục duy trì bằng thuốc chống dị ứng nhỏ mắt nếu thời gian bệnh tiếp tục kéo dài.
- VKM có nhú khổng lồ: Lựa chọn đầu tiên là thuốc nhỏ mắt chống dị ứng, trong các ca nặng có thể thêm corticoid nhỏ mắt, loại bỏ tác nhân kích thích.

4.3. Điều trị phẫu thuật

- Phẫu thuật cắt bỏ các nhú kết mạc: trong các trường hợp triệu chứng không đỡ khi điều trị bằng thuốc và sự tăng sinh các nhú tiếp tục tiến triển gây tổn thương biểu mô

giác mạc nặng nề. Hiệu quả điều trị nhanh, nhưng có thể tái phát trong một số trường hợp.

- Phẫu thuật cắt lọc giác mạc nông lấy bỏ các mảng giác mạc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bielory B.P, O'Brien T.P, Bielory L (2012*)*. Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy. *Acta Ophthalmol*, 90(5), 399-407.
2. Williams D.C, Edney G, et al (2013*)*. Recognition of allergic conjunctivitis in patients with allergic rhinitis. *World Allergy Organization Journal,* 6(1),4.
3. Takamura E, Uchio E, Ebihara N et al (2020). Japanese Guideline for Allergic Conjunctival Diseases. *Allergology International*, 60, 191-203.
4. Bielory L, Friedlaender M.H (2008). Allergic Conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin N Am,* 28, 43–57.
5. Bielory L (2007). Diagnosis and Treatment of Ocular Allergy. *Allergic Diseases: Diagnosis and Treatment, 3rd edition,* Humana Press, Totowa, New Jersey 181-199.
6. Sánchez M.C, Parra B.F, Matheu V et al (2011). Allergic Conjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*; 21 (Suppl. 2), 1-19.
7. Roberts, G et al. "EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis." Allergy vol. 73,4 (2018): 765-798.
8. Doan, Serge et al. "Vernal keratoconjunctivitis: Current immunological and clinical evidence and the potential role of omalizumab." The World Allergy Organization journal vol. 16,6 100788. 15 Jun. 2023

8. VIÊM DA CƠ ĐỊA

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Viêm da cơ địa (VDCĐ, tên tiếng anh là atopic dermatitis) là dạng tổn thương viêm da mạn tính với những dấu hiện lâm sàng đặc trưng gây ra do tình trạng mẫn cảm đặc hiệu qua IgE với các dị nguyên.

1.2. Dịch tễ học

Tỷ lệ gặp của viêm da cơ địa khoảng 15-30% ở trẻ em và 2-10% ở người lớn, tăng gấp 2-3 lần trong 3 thập kỷ gần đây ở những nước phát triển. VDCĐ thường gặp ở trẻ em, thanh thiếu niên, kéo dài đến khi trưởng thành nhưng cũng có thể bắt đầu phát bệnh ở tuổi trưởng thành. 45% trẻ em bị VDCĐ trong 6 tháng đầu đời, 60% trong năm đầu tiên và 85% trước 5 tuổi. Mức độ nặng của VDCĐ liên quan tới độ mẫn cảm với thức ăn, đặc biệt là trứng gà và sữa bò. Tỉ lệ mắc VDCĐ ở vùng nông thôn thấp hơn thành thị.

1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Viêm da cơ địa là bệnh lý phức tạp và đa yếu tố. Cơ chế bệnh sinh chính bao gồm 3 yếu tố chính: rối loạn hàng rào da, yếu tố môi trường, rối loạn miễn dịch.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Viêm da cơ địa 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 mụn nước.

+ Giai đoạn rỉ nước và bội nhiễm gây ra tổn thương chốc lở.

+ Giai đoạn đóng vẩy: tiến triển lâu dài và hình thành mảng liken hóa.

- Biểu hiện lâm sàng thường biến đổi theo tuổi:

+ Biểu hiện đầu tiên trong 3 tháng đầu đời là ngứa ở mặt thành mảng hoặc toàn thân. Các tổn thương thường ở cổ đặc trưng bởi da khô, ban đỏ và có mụn nước.

+ Muộn hơn, tổn thương xuất hiện ở khuỷu tay, đầu gối. Ngứa và gãi nhiều là cơ hội cho nhiễm khuẩn xâm nhập, nhất là tụ cầu vàng (staphylococcus aureus).

+ Trong thời niên thiếu: các vùng da quanh khớp gối, mặt sau của tay và chân hay bị viêm. Các ban này bắt đầu là bọng nước sau bị liken hóa. Da vùng xung quanh môi lúc đầu viêm nhiễm sau cứng, đau. Hơn 60% VDCĐ tiến triển hoàn toàn trong giai đoạn dậy thì. Cũng như ở thời niên thiếu, ở người lớn các tổn thương dạng liken cũng ở vùng quanh khớp. Các vùng cổ, ngực, các khớp, mặt sau của tay cũng bị tổn thương. Trên mặt thì thường ở quanh mắt, miệng, trán.

+ Ở người lớn, da khô tiếp tục là một vấn đề, đặc biệt là vào mùa đông VDCĐ ở thể ở tay quanh mắt…

2.2. Cận lâm sàng

- IgE toàn phần tăng cao ở 80% số bệnh nhân viêm da cơ địa.
- Test da, IgE đặc hiệu dị nguyên, test kích thích có thể xác định nguyên nhân khởi phát bệnh.
- Mô bệnh học: lớp thượng bì có xốp bào xen kẽ với hiện tượng á sừng, trung bì xâm nhập bạch cầu lympho, mono, dưỡng bào, có hoặc không có bạch cầu ái kiềm.

3. CHẨN ĐOÁN

Tùy điều kiện thực tế, có thể sử dụng một trong các bộ tiêu chuẩn chẩn đoán dưới đây.

3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán của Williams (1994): đây là bộ tiêu chuẩn chẩn đoán khá đơn giản và dễ áp dụng trong thực tế.

- Tiêu chuẩn chính: ngứa da
- Tiêu chuẩn phụ: ít nhất 3 triệu chứng trong 5 các triệu chứng sau đây:

1. Hiện tại có tổn thương dạng chàm (trên 18 tháng: ở các nếp gấp, dưới 18 tháng: má, mặt duỗi chi)
2. Tiền sử có tổn thương dạng chàm ở vị trí như trên
3. Có tiền sử bản thân bệnh HPQ và VMDƯ (hoặc có bố/mẹ/anh chị bị HPQ hay VMDU nếu là trẻ dưới 4 tuổi)
4. Tiền sử khô da trong ít nhất 12 tháng
5. Bệnh bắt đầu trước 2 tuổi (không áp dụng cho trẻ dưới 4 tuổi)

3.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Da Liễu Hoa Kỳ (2014)

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán VDCĐ của Hội Da Liễu Hoa Kỳ (2014)

NHỮNG ĐẶC ĐIỂM PHẢI CÓ:

- Ngứa
- Chàm (cấp, bán cấp hoặc mạn tính)
    - Hình thái điển hình và kiểu tổn thương đặc trưng theo tuổi *
    - Mạn tính hoặc tiền sử tái phát

** Các kiểu tổn thương bao gồm:*

1. Liên quan đến mặt, cổ và mặt duỗi của chi ở trẻ em
2. Tổn thương ở mặt gấp của chi hiện tại hoặc trước đây ở mọi lứa tuổi
3. Không có ở nách và háng

NHỮNG ĐẶC ĐIỂM QUAN TRỌNG - gặp ở hầu hết người bệnh, hỗ trợ thêm chẩn đoán:

- Tuổi xuất hiện sớm
- Cơ địa dị ứng
    - Tiền sử dị ứng cá nhân và gia đình
    - Có kháng thể IgE đặc hiệu với các dị nguyên
- Khô da

NHỮNG ĐẶC ĐIỂM LIÊN QUAN - giúp gợi ý chẩn đoán nhưng không đặc hiệu:

- Các đáp ứng mạch máu không điển hình (ví dụ, mặt tái nhợt, chứng vẽ nổi da trắng, đáp ứng tái nhợt muộn)
- Dày sừng nang lông/vảy phấn trắng/tăng nếp gấp lòng bàn tay/bệnh vảy cá
- Thay đổi ở mắt/quanh hốc mắt
- Biểu hiện ở các khu vực khác (ví dụ, quanh miệng/quanh tai)
- Các tổn thương tập trung quanh nang lông/liken hóa/sẩn ngứa

CÁC BỆNH LÝ CẦN LOẠI TRỪ:

- Ghẻ
- Viêm da dầu
- Viêm da tiếp xúc (kích ứng hoặc dị ứng)
- Bệnh vảy cá
- U lympho da tế bào T
- Vảy nến
- Da nhạy cảm ánh sáng
- Thiếu hụt miễn dịch
- Đỏ da toàn thân do các nguyên nhân khác

3.3. Chẩn đoán phân biệt

- Ghẻ
- Vẩy nến
- Nấm da
- Viêm da tiết bã
- Viêm da tiếp xúc
- Chốc

4. TIẾN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG

4.1. Tiến triển

- Trong thời gian đầu tiến triển thành từng đợt, có cơn cấp và cũng có đợt thuyên giảm.
- Trong thời gian sau: phần lớn là diễn biến mạn tính.
- Tiên lượng: các yếu tố tiên lượng xấu cho VDCĐ ở người lớn:

+ 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.
+ Có sự phối hợp với các bệnh dị ứng khác như hen phế quản, viêm mũi dị ứng.
+ Bội nhiễm da và chất lượng chăm sóc da.

4.2. Biến chứng

- Nhiễm vi khuẩn: nhiễm tụ cầu vàng tại các vùng da tổn thương dập vỡ, rỉ nước. Dấu hiệu lâm sàng thể hiện phản ứng viêm rầm rộ trên da, tấy đỏ, đau, mụn nước có dịch đục, mủ. Hạch ngoại vi to và đau. Sốt có thể có khi tổn thương nhiễm khuẩn lan rộng.
- Nhiễm virus: tổn thương gồm nhiều bọng nước, đau, rát, dịch trong hoặc đục, có nhiều chỗ hoại tử.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Chăm sóc chống khô da

- Kem dưỡng ẩm: Tác dụng duy trì chức năng hàng rào bảo vệ da, làm giảm tình trạng khô da và giảm khả năng cộng sinh của vi khuẩn, đồng thời làm tăng hiệu quả của thuốc corticosteroid tại chỗ.
- Dưỡng ẩm là phương pháp điều trị quan trọng trong viêm da cơ địa, được chỉ định cho tất cả bệnh nhân viêm da cơ địa với tần suất và số lượng tùy thuộc vào mức độ nặng và vị trí tổn thương, thông thường được sử dụng 2-3 lần/ngày, trong đó 1 lần dùng ngay sau khi tắm.
- Nên sử dụng các loại chế phẩm không có chứa cồn, phẩm màu, chất tạo mùi thơm hoặc các hóa chất khác.
- Điều trị đều đặn hàng ngày khi có đợt cấp cũng như khi ổn định sẽ phục hồi và cải thiện cấu trúc da.
- Tắm: mục đích của việc tắm để loại bỏ tế bào chết của da, hạn chế sự tiếp xúc của vi khuẩn và làm tăng hiệu quả của quá trình dưỡng ẩm cũng như các liệu pháp tại chỗ. Nên tắm nước ấm trong thời gian ngắn (khoảng 5-10 phút). Có thể bổ sung sodium hydrochlorite 0,005% 15ml/18 lít nước tắm (chỉ dùng cho thể trung bình - nặng), hạn chế dùng xà phòng tắm có tính kích ứng.

5.2. Chống viêm

- Corticoid bôi tại chỗ: hiệu quả điều trị tốt trong nhiều trường hợp, an toàn và ít biến chứng toàn thân cho người bệnh.

+ Không dùng kéo dài vì gây teo da, xạm da khó phục hồi và ở các tổn thương da có bội nhiễm.

+ Lựa chọn corticosteroid có hoạt tính mạnh hay yếu hơn tùy tình thuộc vào giai đoạn và mức độ bệnh, vị trí tổn thương và lứa tuổi mắc bệnh.

+ Bôi 1-2 lần/ngày và cần giảm liều một cách từ từ, tránh tái phát. Với vùng da mỏng như mặt, các nếp gấp thời gian bôi thuốc thường không quá 10 ngày liên tục.

- Pimecrolimus và tacrolimus: là hai thuốc có tác dụng chống viêm mạnh nhờ ức chế calcineurin.

+ Làm tăng hoạt tính của corticosteroid, có ít tác dụng phụ hơn và có thể dùng kéo dài

+ Kem pimecrolimus (1%) và tacrolimus (0,03%) dùng cho trẻ em từ hai tuổi trở lên

+ Tacrolimus ointment (0,1%) chỉ dành cho người lớn > 16 tuổi

+ Tác dụng phụ: hay gặp là cảm giác nóng ở da. Trong suốt quá trình sử dụng thuốc người bệnh nên tránh tiếp xúc ánh nắng mặt trời tự nhiên hoặc nhân tạo. Một số tác giả khuyến cáo có thể dùng pimecrolimus tới một năm, tacrolimus tới bốn năm.

- Chất ức chế PDE-4 tại chỗ: crisaborole 2%

5.3. Chống bội nhiễm

- Nếu phải dùng kháng sinh thì nên chọn fusidic acid vì rất nhạy cảm với tụ cầu vàng, dễ thâm nhập qua da và dùng lâu cũng ít gây nhờn thuốc, thường được chỉ định trong 2 tuần.
- Đối với tụ cầu vàng niêm mạc kháng methicillin nên dùng mupirocin tại chỗ.
- Nếu có nhiễm khuẩn thứ phát do nhiễm tụ cầu vàng nên dùng kháng sinh toàn thân: cephalexin, cloxacillin, amoxicillin + clavulanate 3-7 ngày rất hiệu quả. Đối với người bệnh có tiền sử dị ứng thuốc, cân nhắc dùng clindamycin hoặc fusidic acid.

5.4. Điều trị giảm ngứa

Các thuốc kháng histamin có tác dụng giảm phản ứng dị ứng và giảm ngứa, giúp cải thiện tình trạng toàn thân, có thể dùng một trong các dẫn xuất như desloratadine, fexofenadine, cetirizine… (liều dùng tham khảo bài *Thuốc kháng histamin H1 trong một số bệnh dị ứng*). Mỡ promethazine 2% tube 10g bôi 4 lần/ngày có thể giúp giảm triệu chứng ngứa tại chỗ.

5.5. Điều trị toàn thân: thường dùng cho thể nặng

- Corticoid đường toàn thân: dùng liều tương đương prednisolone 0,5-1mg/ kg/24h rồi giảm liều và theo dõi các tác dụng phụ nếu có.
- Cyclosporine đường uống: bắt đầu với liều 2-5mg/kg/24h. Sau đó giảm dần, thường dùng điều trị cho người lớn và cần có ý kiến của các bác sỹ chuyên khoa.
- Dupilumab (ức chế IL-13 và IL-4)

+ Người lớn 300 - 600mg/2 tuần

+ Trẻ em trên 6 tuổi: > 60 kg khởi đầu 600mg sau đó 300mg/2 tuần, trẻ em 30-59 kg khởi đầu 400mg sau đó duy trì 200mg/2 tuần, 15-29 kg khởi đầu 600mg sau đó 300mg/4 tuần

+ Trẻ em 6 tháng đến 5 tuổi: 5-15 kg: 200mg/4 tuần, 15-30: 300mg/4 tuần

- Ức chế JAK đường uống: abrocitinib 100-200 mg ở người ≥ 12 tuổi, baricitinib 2-4 mg ở người ≥18 tuổi, upadacitinib ở người 15-30 mg ≥ 12 tuổi.
- Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên trong trường hợp viêm da cơ địa có liên quan đến dị nguyên hô hấp: có thể được sử dụng khi bệnh nặng không đáp ứng với các điều trị trên, mắc bệnh dị ứng đi kèm (viêm mũi dị ứng, hen phế quản)

6. PHÒNG BỆNH

- Giáo dục cho người bệnh, cha mẹ người bệnh về 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, cần theo dõi và kiên trì điều trị của người bệnh.
- Thông báo danh sách một số sản phẩm, dị nguyên thường gây bệnh để người bệnh 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, VMDƯ và điều trị các ổ nhiễm khuẩn về răng, tai mũi họng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bousquet J., Dutau G., Grimfeld A., Yves de Prost (2000). De la dermite atopique a l' asthme, *expansion scientifique Francaise*, 29-65.
2. LF Eichenfield, WL Tom, TG Berger, et al (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol.* 70(2), 338-51.
3. N. Novak (2009). New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. *Allergy,* 64, 265–275.
4. Jung T, Stingl G (2008). Atopic dermatitis: Therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol,* 122, 1074-81.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al (2018). "Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II". *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 32(5), 850-878.
6. Callen J., Chamlin S., Eichenfield L.F (2007). A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology,* 156, 203–221.
7. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel et al. "Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy." Annals of allergy, asthma & immunology vol. 132,3 (2024): 274-312.
8. Wollenberg, A. for the European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. (2020). ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 34(12), 2717–2744.

9. CÁC PHẢN ỨNG QUÁ MẪN VỚI VẮC XIN

1. ĐẠI CƯƠNG

- Thuật ngữ tiếng anh là: Vaccine-associated hypersensitivity.
- Tỷ lệ các phản ứng không mong muốn do vắc xin dao động trong khoảng 4,8-83 ca/ 100.000 liều vắc xin, trong đó, tỷ lệ các phản ứng dị ứng là khoảng 1/50.000-1/100.000 liều tiêm vắc xin. Vắc xin và các thành phần tá dược đều có thể gây ra các tác dụng không mong muốn. Những vắc xin có thành phần bao gồm trứng hoặc gelatine thì phản ứng dị ứng thường nặng và tần suất xuất hiện các phản ứng dị ứng cũng cao hơn. Tuy vậy, phản vệ rất hiếm khi xảy ra, chỉ khoảng 1/1.000.000 liều dùng. Các biểu hiện phản ứng phụ do vắc xin rất đa dạng nhưng hầu hết khu trú tại chỗ tiêm và là hậu quả của quá trình viêm không đặc hiệu do các thành phần trong vắc xin như muối nhôm.
- Các phản ứng nhẹ tại chỗ hoặc tình trạng sốt sau tiêm vắc xin thường xảy ra và không có chống chỉ định tiêm những liều vắc xin sau. Tuy nhiên, những trường hợp phản ứng dị ứng toàn thân hoặc phản vệ cần được thăm khám, khai thác tiền sử dị ứng, làm test da với vắc xin và thành phần trong vắc xin để có thể đưa ra chẩn đoán và quyết định điều trị đúng ở người bệnh có phản ứng tức thì với vắc xin.

Bảng 1. Tần suất xuất hiện các tác dụng phụ của một số vắc xin thông thường

Vắc xin	Phản ứng phụ/100000 liều
Influenza	3
Hepatitis B	11,8
Sởi - quai bị - rubella	16,3
Bạch hầu - ho gà - uốn ván	12,5

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

2.1. Phản ứng tức thì (phản ứng qua trung gian IgE)

- Các dấu hiệu của phản ứng dị ứng tức thì sau tiêm/uống vắc xin thường nổi trội là các triệu chứng toàn thân kết hợp với các biểu hiện trên da như ban đỏ, phù Quincke, mày đay, các triệu chứng đường hô hấp như viêm mũi - kết mạc hoặc cơn co thắt phế quản và các biến chứng tim mạch với biểu hiện mệt mỏi, chóng mặt, tụt huyết áp và thậm chí người bệnh có thể rơi vào tình trạng sốc trong vòng vài phút tiêm/uống vắc xin.
- Các triệu chứng của phản vệ: Các phản ứng phản vệ thường xảy ra trong vòng 4 giờ sau tiêm vắc xin bao gồm các triệu chứng sau:

+ Biểu hiện trên da: mày đay, phù mạch (phù Quincke), ngứa và ban giãn mạch
+ Đường hô hấp: ngạt mũi, chảy mũi, sung huyết niêm mạc mũi, tiếng thở rít do phù nề hầu họng và thanh quản hoặc các triệu chứng ở đường hô hấp dưới như khò khè, thở rít, tức nặng ngực, thở nông, nặng có thể suy hô hấp.
+ Tim mạch: hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, da tái nhợt, nặng có thể ngừng tim

+ Biểu hiện dạ dày ruột: nôn, buồn nôn, đau quặn bụng, nặng có thể đại tiểu tiện không tự chủ.

Chú ý: Nghi ngờ phản vệ khi có ít nhất một triệu chứng hoặc dấu hiệu trong số bốn biểu hiện tại các cơ quan trên.

- Dị ứng với các thành phần của vắc xin có vai trò hết sức quan trọng, đặc biệt là các vắc xin được nuôi cấy trong môi trường protein từ trứng, men bia rượu và gelatine. Các thành phần khác trong vắc xin như kháng sinh, các chất bảo quản, cố định, các thành phần tạp nhiễm như latex cũng có thể là yếu tố kích phát hoặc là nguyên nhân của phản ứng dị ứng. Tuy nhiên, các protein trứng, gelatine và latex vẫn là nguyên nhân thường gặp nhất của các phản ứng dị ứng tức thì.

Bảng 2. Phân loại các phản ứng qua trung gian miễn dịch liên quan vắc xin

Phân loại theo cơ chế miễn dịch	Biểu hiện lâm sàng
Phản ứng qua trung gian IgE	Phản vệ, mày đay, phù Quincke…
Phức hợp miễn dịch (IgG)	Viêm mạch, viêm cơ tim
Phản ứng giả dị ứng	Mày đay, phù Quincke, phản ứng giả phản vệ (anaphylactoid), rối loạn dạ dày ruột…
Phản ứng qua lympho T	Ngoại ban, ban mụn mủ cấp toàn thân (AGEP), hồng ban đa dạng….
Tự miễn hoặc tự viêm	Giảm tiểu cầu, viêm mạch, viêm khớp dạng thấp, sarcoidosis, hội chứng Reiter, hội chứng Guillain-Barré …

2.2. Các phản ứng tại chỗ và quá mẫn chậm

- Các phản ứng tại chỗ: Các phản ứng chậm với vắc xin thường biểu hiện tại chỗ tiêm. Các phản ứng này không được xếp vào nhóm các phản ứng dị ứng mà thường là hậu quả của phản ứng viêm không đặc hiệu do các thành phần như muối nhôm hoặc các thành phần vi sinh vật gây ra hay còn gọi là các yếu tố hoạt hóa.
- Hiện tượng Arthus: Phức hợp kháng nguyên kháng thể được hình thành do tình trạng dư thừa kháng nguyên lắng đọng trên thành mạch và phức hợp này gây hoạt hóa bổ thể và tăng sự thâm nhiễm của các bạch cầu hạt đa nhân và với tình trạng phá hủy mô. Các phản ứng này thường tiến triển sau 6-12 giờ với sự có mặt của các kháng thể ở nồng độ cao hoặc thậm chí sau vài ngày như bệnh huyết thanh. Hậu quả của quá trình viêm cấp tính có thể dẫn đến sự phá hủy tổ chức. Một số triệu chứng có cơ chế giống bệnh huyết thanh là viêm khớp và sốt.
- Các phản ứng quá mẫn chậm: Các phản ứng qua trung gian tế bào lympho T thường biểu hiện dạng ezema tại chỗ, khởi phát sau từ 2-8 giờ cho đến 2 ngày sau chủng vắc xin. Đôi khi phản ứng cũng có thể lan rộng hơn và biểu hiện toàn thân như hồng ban đa dạng, hội chứng AGEP với biểu hiện sốt cao, ban mụn mủ cấp tính toàn thân sau tiêm vắc xin.
- Các biểu hiện sưng đau tại chỗ cũng có thể xuất hiện và lan rộng, tuy nhiên thường tự thoái lui từ 2-4 ngày mà không để lại biến chứng gì. Trong những trường hợp này thì không có chống chỉ định tiêm vắc xin sau đó. Các vắc xin sau đây thường gây ra

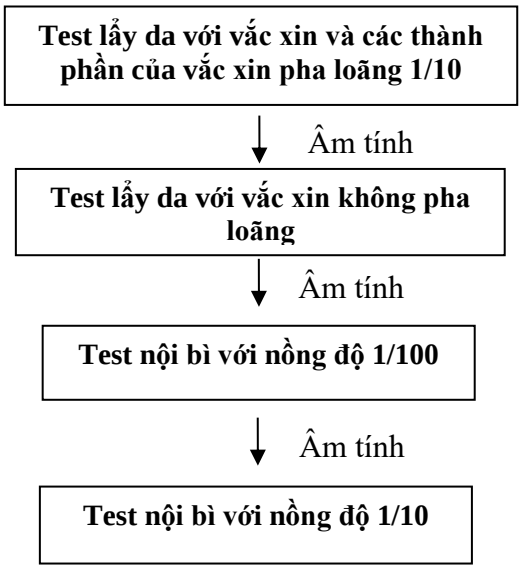
các phản ứng tại chỗ nặng như: vắc xin phế cầu đa giá, cúm, ho gà và đặc biệt là vắc xin phối hợp bạch hầu và độc tố uốn ván cũng như viêm gan siêu vi B. Đáp ứng miễn dịch đối với uốn ván dẫn đến các tác dụng phụ tại chỗ gặp khoảng 80% ở người lớn. Khoảng 2% số trẻ em chủng vắc xin phối hợp ho gà và uốn ván (DTaP) có phản ứng tại chỗ.

3. TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN

Một số câu hỏi quan trọng cần được đánh giá trong quá trình khai thác và thăm khám người bệnh có tác dụng phân loại phản ứng. Các câu hỏi này được khai thác nhằm xác định thời gian khởi phát triệu chứng sau dùng vắc xin, loại hình tổn thương như: mày đay, phù Quincke hay phản vệ, ban mụn mủ cấp tính... Tổn thương tại chỗ hay toàn thân? Phân biệt phản ứng quá mẫn nhanh và chậm ở người bệnh dị ứng vắc xin là cần thiết vì chúng ta phải lựa chọn xét nghiệm phù hợp để chẩn đoán, lựa chọn điều trị.

3.1. Đối với phản ứng quá mẫn nhanh

- Test lẩy da hoặc phát hiện IgE đặc hiệu trong máu với vắc xin và các thành phần của vắc xin có thể có vai trò quan trong để xác định nguyên nhân gây dị ứng.
- Đối với người bệnh có biểu hiện phản ứng nhanh qua trung gian IgE, xét nghiệm dị ứng được chỉ định nếu người bệnh cần tiếp tục tiêm vắc xin nghi ngờ gây phản ứng. Tuy nhiên chúng ta cũng cần biết một điều quan trọng là các test dị ứng trong chẩn đoán tình trạng quá mẫn với vắc xin không được chuẩn hóa và không nhiều giá trị. Khi thực hiện test, vắc xin phải còn nguyên vẹn và phải cùng nhà sản xuất để đảm bảo tính toàn vẹn và đảm bảo các thành phần tương tự trong vắc xin.
- Test da được thực hiện theo khuyến cáo theo hướng dẫn giống cho các bệnh dị ứng khác. Do tình trạng kích ứng cao của test với vắc xin gây ra phản ứng dương tính giả, test nội bì với nồng độ không pha loãng nên được bỏ qua do đặc tính này. Hơn nữa, các phản ứng tại chỗ thường xảy ra với hầu hết các vắc xin với nồng độ 1/10 do đó trường hợp này cũng không phải là phản ứng dị ứng.
- Trong trường hợp nhạy cảm với hợp chất của vắc xin được loại trừ, người bệnh có phản ứng quá mẫn nhanh có thể được dùng lại vắc xin, tuy nhiên phải được theo dõi một cách cẩn thận của bác sỹ chuyên khoa và tại trung tâm có thể cấp cứu phản vệ.



Sơ đồ 1. Test da chẩn đoán dị ứng vắc xin

Chú ý: *Xét nghiệm nội bì với vắc xin nồng độ pha loãng 1/10 có thể gây dương tính giả do tình trạng kích ứng.*

3.2. Đối với phản ứng quá mẫn chậm

Test áp là chỉ định chủ yếu khi người bệnh có biểu hiện dị ứng chậm biểu hiện toàn thân. Tuy nhiên không có giá trị tiên lượng và độ nhạy khá thấp.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Điều trị phản ứng tại chỗ

- Chườm đá tại chỗ tiêm.
- Nếu người bệnh đau nhiều có thể chỉ định paracetamol hoặc ibuprofen.

+ Paracetamol: 15 mg/kg/liều uống mỗi 4-6 giờ khi cần ở trẻ em, 650 mg/liều uống mỗi 4-6 giờ khi cần ở người lớn.
+ Ibuprofen: 5-10 mg/kg/liều uống mỗi 6-8 giờ khi cần.

- Nếu có biểu hiện dị ứng, ngứa tại chỗ có thể sử dụng kháng histamine đường uống.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm, theo dõi người bệnh ít nhất 30 phút tiếp theo.

4.2. Điều trị các phản ứng phản vệ

- Những trường hợp chỉ có biểu hiện ở da, niêm mạc (ban đỏ, mày đay, xung huyết kết mạc, viêm mũi): điều trị bằng các thuốc kháng histamine H_1 như diphenhydramine, loratadine, cetirizine, fexofenadine phối hợp các thuốc glucocorticoid đường uống hoặc tiêm truyền như prednisolone, prednisone, methylprednisolone liều 40 mg/ngày trong 3-5 ngày.
- Các biểu hiện nặng như co thắt phế quản, phản vệ, phù Quincke:

+ Cần điều trị ngay bằng adrenaline, liều khởi đầu là 0,3 ml tiêm dưới da, có thể nhắc lại 3 lần, cách nhau 10-15 phút.
+ Nếu bệnh nhân không cải thiện, cần truyền tĩnh mạch adrenaline liều 0,3-1,5 mg/giờ, điều chỉnh liều theo tình trạng lâm sàng.
+ Glucocorticoid nên được dùng sớm, có thể dùng: methylprednisolone 40 mg tiêm tĩnh mạch 6 giờ/ lần trong 24 giờ đầu, sau đó chuyển sang uống prednisolone hoặc methylprednisolone 40 mg/ngày trong 3-5 ngày.
+ Sau khi tình trạng dị ứng ổn định, các bệnh nhân nên được theo dõi tại cơ sở y tế ít nhất 4 giờ với các thể dị ứng nhẹ và ít nhất 24 giờ với các thể dị ứng nặng. *(Tham khảo thêm bài Dị ứng thuốc).*

4.3. Điều trị các phản ứng quá mẫn chậm

- Các phản ứng dị ứng muộn như ban đỏ, sẩn ngứa, hồng ban đa dạng nên được điều trị sớm với glucocorticoid
- Những trường hợp chỉ có phản ứng viêm khu trú tại nơi tiêm có thể dùng các loại mỡ corticoid bôi tại chỗ như clobetason propionate, fluocinolon acetonide…
- Điều trị hỗ trợ: tùy thuộc vào triệu chứng lâm sàng của người bệnh:

+ Bồi phụ nước, điện giải

+ Những trường hợp ngứa nhiều có thể dùng phối hợp thêm thuốc kháng histamine thế hệ 1

+ Truyền tiểu cầu nếu có giảm tiểu cầu

5. HƯỚNG DẪN TIÊM VẮC XIN Ở NGƯỜI BỆNH CÓ TIỀN SỬ DỊ ỨNG

5.1. Phản ứng tức thì (phản ứng qua trung gian IgE)

- Một nguyên tắc chung nhất là phải đánh giá nguy cơ và lợi ích của từng trường hợp, mức độ nặng của phản ứng dị ứng và nhu cầu cần thiết phải dùng vắc xin cho người bệnh. Những qui tắc dưới đây cần được cân nhắc để có thể đưa ra quyết định sử dụng vắc xin an toàn:

+ Lựa chọn các chế phẩm vắc xin không có kháng nguyên nghi ngờ gây dị ứng nếu có sẵn, ví dụ như vắc xin không có gelatine.

+ Nếu các xét nghiệm không thể kết luận được nguyên nhân và các vắc xin phối hợp có nguy có cao gây dị ứng thì nên tiêm từng loại và vào các ngày khác nhau.

+ Nếu test lẩy da âm tính, và người bệnh không có tiền sử dị ứng nặng với biểu hiện phản vệ, vắc xin có thể được tiêm dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sỹ chuyên khoa và theo dõi người bệnh trong vòng 1 giờ sau tiêm.

+ Nếu test lẩy da âm tính mà tiền sử nghi ngờ phản vệ hoặc các phản ứng nặng khác, phác đồ sẽ được tiêm là 2 liều: liều đầu 10% vắc xin không pha loãng và sau 30 phút nếu không có phản ứng, liều 2 tiêm 90% còn lại và theo dõi trong vòng 1 giờ sau tiêm.

+ Nếu test lẩy da dương tính với vắc xin hoặc thành phần của vắc xin và người bệnh có chỉ định tuyệt đối phải tiêm vắc xin, tiêm theo liệu pháp tăng liều dần theo khuyến cáo của Học viện Nhi Khoa Hoa Kỳ có thể được cân nhắc. Liều tiêm tăng dần sau mỗi 15 đến 30 phút cho đến khi đạt liều tiêm hoặc cho đến khi xảy ra phản ứng phụ đầu tiên được phát hiện. Đối với một số trường hợp, phụ thuộc vào tiền sử, khoảng thời gian giữa các liều có thể được kéo dài hơn (Bảng 3).

Bảng 3. Phác đồ tiêm vắc xin nhiều mũi

Bước	Lượng vắc xin tiêm (mL)	Nồng độ	Khoảng thời gian (phút)
1	0,05	1/10	15-30
2	0,05	1/1	15-30
3	0,1	1/1	15-30
4	0,15	1/1	15-30
5	0,2	1/1	15-30
Tổng	Tổng lượng vắc xin cần tiêm ~ 0,5mL	Nồng độ không pha loãng	Theo dõi sau tiêm 60 phút

Chú ý: Nếu lượng vắc xin cần tiêm là 1 mL thì liều tiêm tiếp theo là 0,5 mL để đạt tổng liều là xấp xỉ 1 mL.

- Trong trường hợp xảy ra phản ứng phụ trong quá trình tiêm với phác đồ tăng dần, có hai lựa chọn cho bác sỹ lâm sàng:

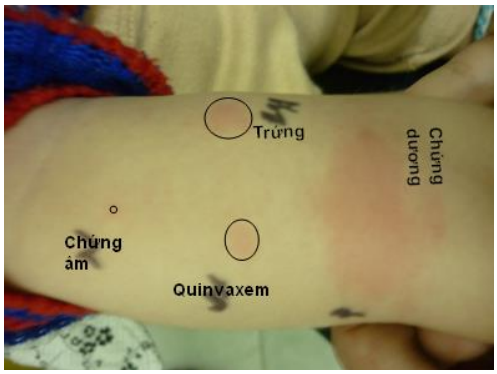
+ Dừng tiêm vắc xin
+ Có thể vẫn tiếp tục tiêm với liều tăng lên sau khi điều trị bằng kháng histamine hoặc corticosteroid liều thấp.

5.2. Phản ứng quá mẫn chậm

Đối với những người bệnh có phản ứng quá mẫn chậm, việc quyết định có tiếp tục tiêm vắc xin nữa hay không phụ thuộc vào biểu hiện của phản ứng trước đây bởi vì test áp không có giá trị tiên lượng nguy cơ. Quyết định tiêm lại vắc xin nên được thực hiện dựa trên từng người bệnh, phụ thuộc vào mức độ cần thiết của việc tiêm vắc xin và mức độ nặng của phản ứng trước đó với vắc xin. Những người bệnh có biểu hiện quá mẫn chậm hoặc tại chỗ thường được tiêm với nồng độ không pha loãng và với tổng liều cần tiêm trong một lần.

5.3. Tiêm vắc xin ở người bệnh có tiền sử dị ứng trứng (Ovalbumin)

Những trẻ em bị dị ứng trứng nhưng có test lẩy da âm tính với vắc xin vẫn có thể dung nạp hoàn toàn với vắc xin ở liều tiêm dù có chứa Ovalbumin. Nếu test lẩy da dương tính, cần đánh giá yếu tố nguy cơ và lợi ích cũng như sự cần thiết phải tiêm vắc xin, nếu bắt buộc, người bệnh nên được tiêm với phác đồ 2 liều nếu vắc xin đó có chứa protein trứng cao hơn 1,2 µg/mL. Người bệnh được điều trị trước với kháng histamin và steroid sau đó được tiêm 1/10 tổng liều và sau đó 30 phút nếu không có phản ứng, 9/10 liều còn lại sẽ được tiêm nốt.



Hình 1. Test lẩy da dương tính với vắc xin Quinvaxem (DTPw, hepatitis B & Hib) và lòng trắng trứng

5.4. Những điều cần lưu ý khi tiêm phòng vắc xin

- Tiêm phòng vắc xin cần được tiến hành tại các cơ sở y tế, tránh tiêm phòng tại nhà. Cần khai thác kỹ tiền sử dị ứng của người bệnh trước khi tiêm, những trường hợp nghi ngờ nên được tiêm tại cơ sở chuyên khoa về dị ứng để có thể phát hiện sớm và xử trí kịp thời các biểu hiện dị ứng.
- Người bệnh cần được giải thích trước một cách đầy đủ về các tác dụng phụ có thể xảy ra trong quá trình tiêm vắc xin và phải thông báo ngay cho thầy thuốc về các thay đổi xảy ra sau tiêm phòng (về cả triệu chứng lâm sàng và việc sử dụng thuốc).
- Người bệnh nên lưu lại các cơ sở y tế 20-30 phút sau khi tiêm vắc xin, do hầu hết các phản ứng dị ứng nặng thường xảy ra trong khoảng thời gian này.
- Nếu có thể, nên tránh dùng các thuốc chẹn beta giao cảm và thuốc ức chế men chuyển trước và trong thời gian tiêm vắc xin.

- Lưu ý các chống chỉ định tương đối của việc tiêm phòng vắc xin như rối loạn tâm thần kinh, có bệnh lí ác tính hoặc các bệnh toàn thể nặng. Dùng adrenaline để điều trị phản vệ có thể gây nhiều hậu quả nặng nề đối với thai nghén nên việc tiêm phòng vắc xin ở phụ nữ có thai cũng cần được tiến hành một cách thận trọng.

6. DỰ PHÒNG

- Cần khai thác kĩ tiền sử dị ứng của người bệnh trước khi tiêm đặc biệt là tiền sử dị ứng thức ăn (như trứng gà, thịt gà), dị ứng thuốc (kháng sinh, hóa chất)...
- Các bệnh nhân có dị ứng với trứng và thịt gà nên tránh tiêm những vắc xin được bào chế từ trứng như vắc xin cúm, sởi - bại liệt - rubella và sốt vàng. Nếu vẫn phải tiêm thì nên tiêm trước 1/10 liều vắc xin và phần còn lại tiêm nốt sau 30 phút nếu không xảy ra phản ứng dị ứng.
- Các loại vắc xin bại liệt đều có chứa các kháng sinh streptomycin, neomycin và polymyxin B, vắc xin varicella cũng có chứa vết kháng sinh neomycin. Những trẻ em có tiền sử dị ứng với các kháng sinh kể trên nên tránh hoặc thận trọng khi dùng những loại này.
- Một số loại vắc xin như sởi - bại liệt - rubella, varicella và sốt vàng có chứa gelatin có nguồn gốc từ lợn như một tác nhân ổn định. Những người được biết có tiền sử dị ứng với gelatin cần được thử test da trước khi sử dụng các loại vắc xin này để tránh nguy cơ dị ứng.
- Trong một số loại vắc xin đóng lọ đa liều như bạch hầu - uốn ván, não mô cầu hoặc cúm có chứa thimerosal (thủy ngân). Những người có tiền sử dị ứng với thủy ngân nên tránh sử dụng các loại vắc xin này.
- Những trường hợp nghi ngờ có dị ứng với vắc xin hoặc đã có tiền sử bị dị ứng với vắc xin mà cần phải tiêm nhắc lại, cần tiến hành thử test lẩy da với vắc xin và các dị nguyên trong vắc xin (nếu có thể) ở độ pha loãng 1/10.
- Nếu test lẩy da âm tính, nên tiếp tục với test nội bì với độ pha loãng 1/10. Nếu test nội bì âm tính mới tiêm vắc xin.
- Những trường hợp test da dương tính nên được chuyển sang dùng một loại vắc xin khác. Nếu không tìm được vắc xin thay thế thích hợp, cần tiến hành giảm mẫn cảm (theo phác đồ ở trên).
- Việc thử test da và tiêm vắc xin trong các trường hợp này cần được tiến hành tại các cơ sở chuyên khoa về dị ứng
- Tránh thử test lẩy da hoặc test nội bì với các vắc xin nếu người bệnh có tiền sử bị phản vệ hoặc các thể dị ứng nặng với vắc xin hoặc một trong các thành phần của vắc xin đó (như các protein trứng, kháng sinh, thủy ngân). Nếu bắt buộc phải thử test, nên thử với độ pha loãng 1/100
- Những bệnh nhân nghi ngờ hoặc có yếu tố nguy cơ cao bị dị ứng với vắc xin, có thể dự phòng trước tiêm với các thuốc kháng histamine hoặc thuốc ổn định màng tế bào mast (ketotifen), vì một số nghiên cứu chỉ ra rằng, các thuốc này có thể giúp giảm nguy cơ xảy ra phản vệ.
- Đối với người bệnh hen phế quản, việc tiêm vắc xin nên được tiến hành trong giai đoạn ổn định của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chu DK, Abdurrahman Z (2019). Vắc xin allergy. *CMAJ* .191(14), E395.
2. A Radice, G Carli , D Macchia, A Farsi (2019). Allergic reactions after vaccination: translating guidelines into clinical practice. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* . 51(2), 51-61.
3. L. Nilsson , K Brockow, J. Alm, et al (2017). Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* . 28(7), 628-640.
4. Michael M McNeil, F. De Stefano (2018). Vắc xin-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 141(2), 463-472.
5. Stone CA, Garvey LH, Nasser S, et al. Identifying and Managing Those at Risk for Vắc xin-Related Allergy and Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2008-2022

10. DỊ ỨNG NỌC CÔN TRÙNG

1. ĐẠI CƯƠNG

- Thuật ngữ tiếng anh là: Venom hypersensitivity.
- Bộ côn trùng cánh màng (Hymenoptera) gồm nhiều loài trong đó ong và kiến được biết đến là những tác nhân gây ra phản ứng do vết đốt. Nọc độc qua vết đốt có thể là chất gây dị ứng tiềm ẩn, gây ra phản ứng cục bộ và/ hoặc phản ứng dị ứng toàn thân ở những người nhạy cảm.
- Dịch tễ: tại châu Âu tỉ lệ phản ứng toàn thân ở người trưởng thành là 0,3-8.9%, tăng lên ở người nuôi ong, nguyên nhân gây ra 7,3-59% các trường hợp phản vệ, khoảng 20% các trường hợp phản vệ gây tử vong do suy đa tạng trong 10-15 phút và 1/4 trường hợp do phù thanh môn sau ong đốt. Nhìn chung tỉ lệ tử vong ở châu Âu là 0,03-0,48/triệu/năm

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Các triệu chứng dị ứng với nọc côn trùng thường gây ra qua trung gian IgE, nhưng đôi khi do các cơ chế miễn dịch không qua trung gian IgE.

2.1. Phản ứng tại chỗ

- Phản ứng tại chỗ thông thường: đỏ sưng , đau, ngứa, kích thước < 10 cm, xu hướng giảm dần trong vòng 24 giờ. Vết đốt ở đường hô hấp có thể gây tắc nghẽn và đe dọa tính mạng ngay cả khi vết sưng tấy chỉ cục bộ. Một số loài kiến lửa đốt có thể gây ra các bọng nước nhỏ, sau thành mụn mủ và mất đi sau 1-2 tuần.
- Phản ứng tại chỗ lan tỏa: đường kính vết sưng tấy > 10 cm và tồn tại hơn 24 giờ, giảm dần sau khoảng 7 ngày (khoảng 1 - 21 ngày), thường là các vết đốt gần khớp và nơi có máu lưu thông tốt (mặt), có thể kèm phản ứng viêm toàn thân: ớn lạnh, sốt, khó chịu và/hoặc viêm hạch, thường vào ngày 1 hoặc 2 sau khi bị đốt, thường gặp ở trẻ em.

2.2. Phản ứng hệ thống

- Phản ứng dị ứng toàn thân (systemic allergic reactions - SAR hay phản vệ): thường qua trung gian IgE.

+ Là dạng quá mẫn phổ biến nhất với vết đốt của Hymenoptera , thường do một vết đốt duy nhất gây ra. Phản ứng được kích hoạt bởi các kháng thể IgE đặc hiệu (sIgE) kháng lại các thành phần nọc độc. Các cơ quan có thể bị ảnh hưởng: da (ngứa, nổi mày đay, ban đỏ, phù mạch), đường tiêu hóa (đau bụng, nôn mửa hoặc tiêu chảy, khó nuốt), đường hô hấp (phù thanh quản, tắc nghẽn phế quản, phù phổi) và hệ thống tim mạch (hạ huyết áp động mạch, sốc, loạn nhịp tim, mất ý thức kèm theo đại tiểu tiện mất tự chủ).

+ Các triệu chứng xuất hiện thường xuyên nhất trong vòng vài phút đến 1 giờ sau khi bị đốt. Người bệnh thường hồi phục trong vòng một vài giờ. Hiếm khi gặp kéo dài hơn một ngày hoặc một đợt hai pha. Có thể gặp các biểu hiện nặng như nhồi máu cơ tim hay nhồi máu não, hoặc thậm chí gây tử vong.

+ Phân loại mức độ phản ứng phản vệ theo hướng dẫn của Bộ Y tế tại Thông tư số 51/2017/TT-BYT

- Độ I: chỉ có phản ứng tại da
- Độ II: thêm các triệu chứng cơ quan khác: tiêu hóa (buồn nôn, đau bụng), hô hấp (chảy mũi, khàn tiếng, khó thở), tim mạch (nhịp nhanh tăng > 20/phút, hạ huyết áp tâm thu ≥ 20mmHg, rối loạn nhịp)
- Độ III: Các triệu chứng cơ quan khác nặng hơn: nôn, đại tiện, phù nề thanh quản,co thắt phế quản, xanh tím, sốc, mất ý thức
- Độ IV: Ngừng hô hấp, ngừng tim

- Phản ứng nhiễm độc: thường gặp trong trường hợp bị nhiều vết đốt (từ 50 đến vài trăm vết). Biểu hiện độc tiến triển trong vài giờ đến vài ngày, bao gồm myoglobin niệu kịch phát, tan máu nội mạch dẫn đến suy thận cấp với hoại tử ống thận. Tổn thương cơ tim, rối loạn chức năng gan, rối loạn đông máu cũng như phù và/hoặc hoại tử não có thể xảy ra. Số lượng vết đốt có thể gây phản ứng chết người là từ 200 đến 1000 vết ở người lớn. Trẻ nhỏ, dưới 50 vết đốt có thể gây chết người. Hầu hết trường hợp, tử vong xảy ra chỉ sau vài ngày.
- Phản ứng bất thường: rất hiếm gặp và xuất hiện sau vài giờ đến vài ngày, hơn một nửa số đó xảy ra sau phản ứng tại chỗ hoặc toàn thân. Biểu hiện bao gồm hội chứng giống bệnh huyết thanh với sốt, đau khớp, ban ngoài da và nổi hạch lympho; các bệnh lý thần kinh (bệnh thần kinh ngoại biên, viêm đa rễ thần kinh, hội chứng ngoại tháp, viêm não tủy cấp tính lan tỏa); bệnh thận (viêm cầu thận, viêm thận kẽ); bệnh máu và mạch máu (thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu, hội chứng Schönlein - Henoch và các dạng viêm mạch khác).

3. CHẨN ĐOÁN

Mục đích của chẩn đoán dị ứng là phân loại mức độ nghiêm trọng của phản ứng và đánh giá nguy cơ phản vệ của từng bệnh nhân.

3.1. Hỏi tiền sử

Tiền sử lâm sàng là cơ sở cho chẩn đoán. Tiền sử này bao gồm ngày tháng, số lượng và hoàn cảnh (môi trường, hoạt động); loại và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng; vị trí vết đốt; ngòi vẫn còn hay đã loại bỏ; thời gian khởi phát triệu chứng; điều trị cấp cứu đã thực hiện; các yếu tố nguy cơ (bệnh đang mắc, thuốc đang dùng); và các bệnh dị ứng khác.

3.2. Xét nghiệm

Chỉ làm xét nghiệm chẩn đoán dị ứng khi người bệnh có tiền sử phản vệ. Có thể làm nhưng không bắt buộc nếu có phản ứng tại chỗ lan tỏa. Ở người chỉ bị phản ứng tại chỗ thông thường thì không yêu cầu làm xét nghiệm chẩn đoán.

3.2.1. Test da

- Test da nên được thực hiện ít nhất 2 tuần sau phản ứng toàn thân để tránh kết quả âm tính giả, nếu âm tính nên làm lại sau 1 - 2 tháng.
- Sử dụng test lẩy da và test nội bì. Nồng độ test lẩy là 0,01-300 μg/ml, nếu âm tính tiến hành test nội bì với nồng độ tăng dần từ 0,001 đến1 μg/ml. Độ nhạy test lẩy da thấp hơn so với test nội bì.

3.2.2. Định lượng kháng thể IgE đặc hiệu (sIgE) với nọc côn trùng

Có thể làm ngay sau khi bị côn trùng đốt. Nếu sIgE âm tính, làm lại xét nghiệm sau 2-6 tuần sau khi bị côn trùng đốt, tốt nhất 1-4 tuần.

3.2.3. Xét nghiệm tế bào

- Xét nghiệm tế bào được xem xét thực hiện ở những người bệnh có tiền sử bị SAR nhưng các xét nghiệm thường quy âm tính. Các xét nghiệm có thể được lựa chọn bao gồm: giải phóng histamine của bạch cầu ái kiềm, kích thích kháng nguyên tế bào (CAST), hoạt hóa bạch cầu ái kiềm.
- Xét nghiệm tế bào tốn kém, chưa được chuẩn hóa; có ít dữ liệu về độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự đoán.

3.2.4. Test hoạt hóa tế bào basophil (BAT)

BAT nên được thực hiện phòng các xét nghiệm chuyên sâu đối với các bệnh nhân có tiền sử nghi ngờ dị ứng với nọc côn trùng nhưng kết quả sIgE và test da âm tính.

3.2.5. IgG đặc hiệu (sIgG)

Sự hiện diện của IgG đặc hiệu chủ yếu phản ánh sự tiếp xúc của cơ thể với loại nọc độc tương ứng. Lượng sIgG tăng sau khi đốt, bất kể có hay không có phản ứng dị ứng với vết đốt, có thể liên quan đến phản ứng giống bệnh huyết thanh hoặc các phản ứng bất thường khác do côn trùng đốt.

3.2.6. Tryptase huyết thanh

- Thực hiện trong vòng 24 giờ sau khi bị côn trùng đốt.
- Tryptase huyết thanh nền nên thực hiện trong khoảng thời gian không có triệu chứng ở những người có tiền sử dị ứng do nọc côn trùng.
- Nếu nồng độ tryptase huyết thanh nền tăng cao liên tục (> 20µg/L), cần nghi ngờ bệnh lý tế bào mast.

3.2.7. Test kích thích với vết đốt

Kích thích với vết đốt côn trùng và được được giám sát kỹ có thể được xem xét thực hiện để đánh giá hiệu quả của liệu pháp miễn dịch với nọc côn trùng.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Điều trị phản ứng tại chỗ lan tỏa

- Uống kháng histamine và chườm lạnh chỗ bị đốt giúp giảm sưng, đau và ngứa tại chỗ.
- Kem chống viêm hoặc corticosteroid có thể làm giảm quá trình viêm tại chỗ.
- Trong trường hợp sưng nhiều, nên uống corticosteroid phối hợp với thuốc kháng histamine trong vài ngày.

4.2. Phản ứng dị ứng toàn thân hoặc phản vệ

Phản vệ nên được điều trị tùy theo mức độ nghiêm trọng và theo hướng dẫn của Bộ Y tế tại Thông tư số 51-BYT/2017.

Bảng 1. Điều trị cấp cứu các phản ứng toàn thân do nọc côn trùng

Triệu chứng	Thuốc	Các đánh giá khác
Mày đay, phù mạch nhẹ	Kháng histamine uống	Kiểm tra huyết áp, lưu lượng đỉnh hoặc FEV1, theo dõi 1-2h/lần
Mày đay, phù mạch nặng	Kháng histamine uống Corticoid: 0,5-1,0 mg/kg Adrenaline: - Người lớn: 0,3-0,5 mg tiêm bắp - Trẻ em: 0,01 mg/kg tiêm bắp	Kiểm tra huyết áp, lưu lượng đỉnh hoặc FEV1 Theo dõi đến khi hết hoàn toàn các triệu chứng
Phù thanh quản	Adrenaline: - Hít - Tiêm bắp	Thở ôxy Trường hợp nặng hơn có thể đặt nội khí quản hoặc mở khí quản nếu cần.
Co thắt phế quản	Đồng vận β2 hoặc adrenaline	Thở ôxy
Phản vệ	- Adrenaline tiêm bắp (nếu cần, dùng nhắc lại cứ 10 phút/lần) + Người lớn: 0,3-0,5 mg + Trẻ em: 0,01mg/kg - Bù dịch - Kháng histamine và corticoid tiêm tinh mạch	Đặt bệnh nhân ở tư thế nằm, thở oxy. Nhập viện trong 24h (nguy cơ phản ứng 2 pha)
	Truyền liên tục dopamine hoặc noradrenaline Glucagon: 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch	Trường hợp tụt huyết áp kéo dài hoặc sốc ở người bệnh dùng thuốc chẹn beta

4.3. Hộp thuốc cấp cứu

Tất cả người bệnh có tiền sử phản vệ nên mang theo một hộp thuốc cấp cứu để có thể tự sử dụng khi cần thiết (bảng 2). Ở trẻ em có trọng lượng < 30 kg, dùng loại bơm tiêm adrenaline tự động cho trẻ em (0,15mg adrenaline) và dùng 1/2 liều lượng thuốc kháng histamin và corticosteroid. Nếu phản vệ xảy ra, phải đến cơ sở y tế nhanh nhất có thể.

Bảng 2. Thuốc cấp cứu để tự dùng

Thuốc cấp cứu theo đơn	Bơm tiêm Adrenaline tự động (adrenaline autoinjector). Thuốc kháng histamine viên tác dụng nhanh (ví dụ cetirizine 10mg x 2 viên, fexofenadine 180mg x 2 viên) Corticosteroid viên (ví dụ prednisolone 50mg x 2 viên)

Xử trí khi bị côn trùng đốt	Dùng ngay 4 viên thuốc cấp cứu (corticosteroid, thuốc kháng histamin) Chuẩn bị bơm tiêm Adrenaline tự động để tiêm Nếu xuất hiện các triệu chứng dị ứng toàn thân, tiêm ngay bơm tiêm adrenaline tự động vào bắp đùi, đến ngay cơ sở y tế gần nhất.

4.4. Liệu pháp miễn dịch với nọc côn trùng (Venom Immunotherapy - VIT)

- Chỉ định

+ Có tiền sử phản vệ độ 2 do côn trùng đốt

+ Có phản ứng toàn thân độ 1 nhưng có yếu tố nguy cơ phản vệ nghiêm trọng hoặc suy giảm chất lượng cuộc sống do dị ứng nọc côn trùng và có bằng chứng về mẫn cảm qua trung gian IgE (được xác nhận bằng xét nghiệm test da và/ hoặc nồng độ IgE đặc hiệu dương tính và/ hoặc BAT dương tính)

- Chống chỉ định

+ Trẻ em < 2 tuổi (chống chỉ định tương đối với trẻ từ 2-5 tuổi).

+ Bệnh lí tim mạch, ung thư, bệnh tự miễn dịch hệ thống, hen phế quản, nhiễm trùng mạn tính chưa ổn định;

+ Không có khả năng tuân thủ đầy đủ

+ Mang thai trước khi làm VIT

- Liệu pháp và liều dùng

+ Liều duy trì khuyến nghị là 100µg nọc độc, dùng cho cả trẻ em và người lớn. Ở các đối tượng phơi nhiễm cao: người nuôi ong, làm vườn, nên dùng liều duy trì 200µg. Có thể bắt đầu bằng VIT theo phương thức thông thường hoặc phương thức cực gấp (bảng 3). Khoảng thời gian giữa các mũi tiêm VIT duy trì là 4 tuần trong năm đầu tiên. Khoảng thời gian sau đó có thể kéo dài đến 6 tuần nếu VIT được dung nạp tốt.

+ Điều trị suốt đời có thể là khuyến nghị an toàn nhất. Tại hầu hết các trung tâm dị ứng, VIT được khuyên dùng ít nhất 5 năm.

Bảng 3. Phương thức dùng liệu pháp miễn dịch với nọc độc

Thông thường		Cấp tốc		
Tuần	Liều lượng nọc *(µg)*	Ngày	Phút	Liều lượng nọc *(µg)*
1	0,01	1	0	0,1
2	0,1		30	1
3	1		60	10
4	2		90	20
5	4		150	30
6	8		210	50
7	10			

Thông thường		Cấp tốc		
Tuần	Liều lượng nọc *(µg)*	Ngày	Phút	Liều lượng nọc *(µg)*
8	20	8	0	50
9	40		30	50
10	60			
11	80	21	0	100
12	100	49	0	100

5. DỰ PHÒNG

Tất cả người bệnh có tiền sử bị phản vệ nên được hướng dẫn chi tiết về cách tránh bị côn trùng đốt và các biện pháp cần thực hiện nếu bị đốt lại. Trong khi làm vườn, nên mặc quần áo sơ mi dài, đeo găng tay, tránh dùng nước hoa có mùi thơm mạnh, kem chống nắng hoặc dầu gội đầu và mặc quần áo sáng màu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Graif, Y., Confino-Cohen, R., Goldberg, A (2006). Allergic reactions to insect stings: Results from a national survey of 10000 junior high school children in Israel. J Allergy Clin Immunol, 117,1435-1439.
2. Ring, J, and K Messmer. “Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes.” Lancet (London, England) vol. 1,8009 (1977): 466-9.
3. Ruëff, Franziska et al. “Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy: S2k Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI. *Allergologie select* vol. 7 154-190. 2 Oct. 2023
4. Bilò, M B et al. “Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice.” *Journal of investigational allergology & clinical immunology* vol. 29,3 (2019): 180-205.
5. Sturm, G J et al. “EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy.” Allergy vol. 73,4 (2018): 744-764.

11. PHÙ MẠCH DI TRUYỀN

1. ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh phù mạch di truyền (Hereditary angioedema - HAE) đặc trưng là các đợt sưng, đau, phù ngẫu nhiên không thể dự báo trước. Vị trí phù đặc hiệu ở tứ chi, niêm mạc ruột, kết mạc, mặt, đường hô hấp trên. Các đợt cấp của bệnh làm giảm chất lượng cuộc sống và tăng nguy cơ tử vong.
- Bệnh phù mạch di truyền (HAE) được chia làm 3 type:
  + Type 1: phù mạch giảm nồng độ C1-INH
  + Type 2: phù mạch giảm chức năng C1-INH
  + Type 3: phù mạch C1-INH bình thường
- HAE type 1 và 2 là bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường hiếm gặp, do đột biến ở gen SERPING 1, gen mã hóa cho C1-INH. HAE type 1 chiếm khoảng 85% trong số bệnh nhân HAE type 1 và type 2. Mặc dù là một bệnh lý di truyền trội nhưng khoảng 25% bệnh nhân không có tiền sử HAE gia đình.
- Phù mạch di truyền thường khởi phát từ tuổi thanh thiếu niên trước 20 tuổi. Tỉ lệ lưu hành bệnh là 1/10.000 đến 1/150.000, trung bình 1/50.000. Không có sự khác biệt về chủng tộc và giới, nhưng xu hướng ca bệnh nặng thường tập trung ở nữ giới. Riêng với type 3 bệnh tập trung chủ yếu ở nữ do có mối liên quan đến estrogen.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng HAE type 1,2 đặc trưng là các đợt sưng phù đau, không ngứa, không nổi ban đỏ da ở vùng bán niêm hoặc dưới da. Phù có thể xảy ra ở toàn thân gồm mặt, cổ, tứ chi, kết mạc, đường tiêu hóa hoặc đường hô hấp trên. Triệu chứng xuất hiện với tần suất và độ nặng không thể dự đoán trước, khi có triệu chứng đường thở có thể nguy hiểm tới tính mạng. Triệu chứng phù mạch thường tự phát, tự giới hạn, kéo dài 24-48 giờ, đợt cấp của HAE có thể kéo dài 5 ngày thường khởi phát chậm và lui bệnh cũng chậm. Phù mạch không đáp ứng với thuốc kháng histamine và corticosteroid. Các nhân tố khởi phát đợt cấp của bệnh bao gồm chấn thương vùng mặt, miệng, đường hô hấp trên (như nhổ răng, phẫu thuật).
- Trên da, niêm mạc: phù sưng tấy không đối xứng và đau nhẹ vị trí xuất hiện ở mặt, môi, mu bàn tay, bàn chân và bộ phận sinh dục.
- Phù thanh quản: phù thanh quản là một biến chứng nặng chiếm khoảng 10% số bệnh nhân tỉ lệ nữ gặp nhiều hơn nam.
- Trên tiêu hóa: biểu hiện đau bụng, nôn, chứng bụng, tiêu chảy hoặc táo bón. Một số trường hợp có thể gây nhầm lẫn tình trạng bụng ngoại khoa.

2.2. Cận lâm sàng

- Nồng độ C4: thường giảm. Xét nghiệm có độ đặc hiệu 85%, độ nhạy khoảng 81%. Khi lấy máu trong đợt cấp, độ nhạy tăng nhưng không tăng độ đặc hiệu.
- Nồng độ C1-INH:

+ Nồng độ C1-INH ở người lớn bình thường 16-40 mg/dl.

+ Là xét nghiệm để phân biệt 2 type. Trong HAE type 1, nồng độ C1-INH giảm, còn với HAE type 2 thì bình thường hoặc thậm chí tăng nhẹ.

- Chức năng C1-INH:

+ C1-INH hoạt động chức năng ở người bình thường đạt 70-130%.

+ Chức năng C1-INH giảm < 50% ngưỡng bình thường, thường gặp trong HAE type 2.

- Trường hợp khó chẩn đoán có thể làm xét nghiệm gen:

+ Giải trình tự gen SERPING1 hỗ trợ chẩn đoán một số trường hợp HAE type 1/2, kể cả chẩn đoán trước sinh. Tuy nhiên, phương pháp này có thể bỏ sót các đột biến đặc biệt như đột biến tạo vị trí ghép nối ẩn.

+ Xét nghiệm di truyền vẫn cần thiết trong các tình huống đặc thù, ví dụ thể khảm, nhằm đảm bảo tư vấn di truyền chính xác.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

- Chẩn đoán xác định HAE dựa vào triệu chứng lâm sàng, tiền sử gia đình, xét nghiệm (định lượng C4, nồng độ hoặc chức năng C1-INH) và phân tích gen.

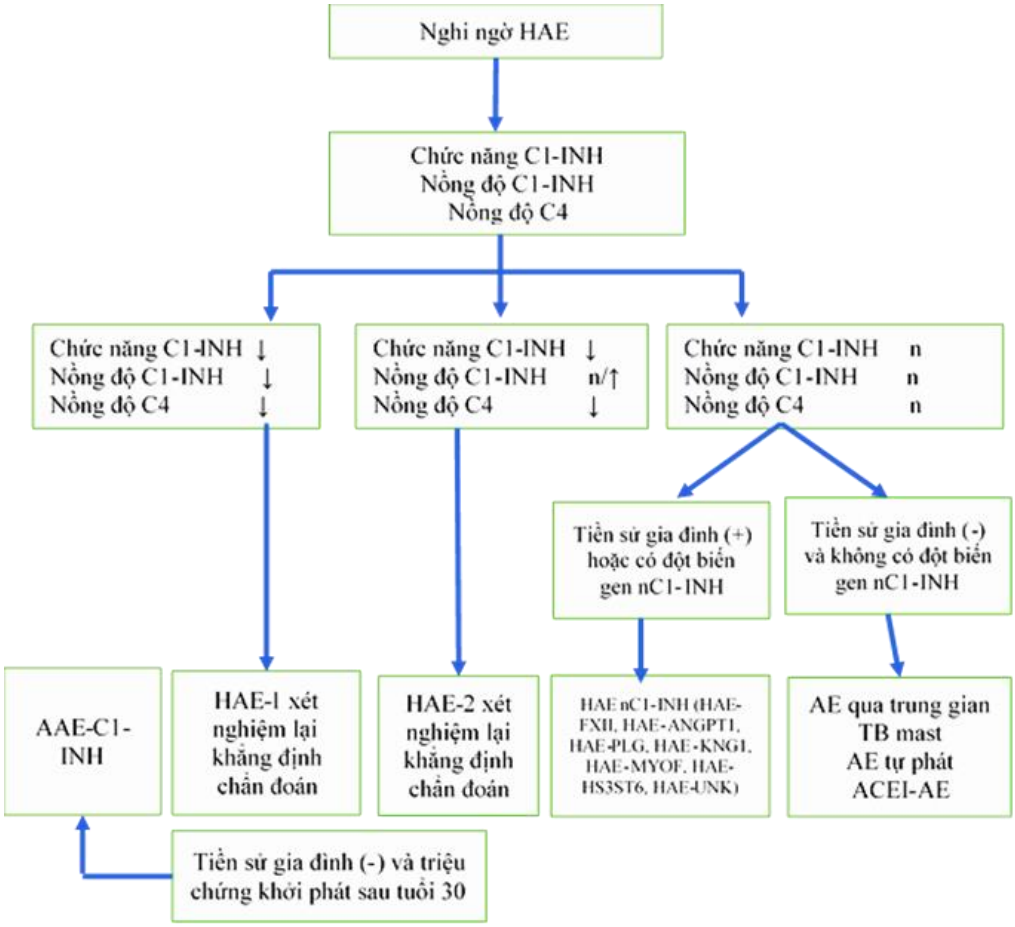
- Nghi ngờ HAE type 1,2 ở các bệnh nhân có bất kỳ một trong các triệu chứng sau:

1. Tiền sử gia đình có người bị phù mạch di truyền .
2. Khởi phát triệu chứng phù mạch từ thời trẻ em hoặc thời thanh thiếu niên.
3. Tái phát các triệu chứng đau bụng.
4. Có tiền sử phù đường thở trên.
5. Phù mạch không đáp ứng với thuốc kháng histamine, corticosteroid, omalizumab hoặc adrenaline.
6. Có tiền triệu trước khi phù mạch: tê bì, ngứa ran, ban dạng vòng, mệt mỏi/cảm giác không có sức lực.
7. Phù mạch không nổi sẩn mày đay kèm theo.

- Khi bệnh nhân nghi ngờ HAE thì cần phải làm xét nghiệm: định lượng C4, nồng độ C1-INH và chức năng C1-INH. Khi dùng kết hợp các xét nghiệm thì mức độ chẩn đoán chính xác sẽ cao hơn so với việc dùng một xét nghiệm đơn độc.

- Xét nghiệm bệnh nhân HAE type 1,2 có nồng độ C1-INH thấp (bệnh nhân type 2 có thể bình thường hoặc tăng nhẹ) và giảm chức năng C1-INH. Nồng độ C4 thấp (độ đặc hiệu lên đến 98%).

- Nên sàng lọc bệnh cho các thành viên trong gia đình bệnh nhân HAE dù không có triệu chứng. Nếu nghi ngờ bệnh nhân HAE type 3 thì nên làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen.



***Chú thích**: n: bình thường, ↑: tăng, ↓: giảm, (+): dương tính, (-): âm tính,*

HAE-1: HAE do giảm nồng độ C1-INH (HAE due to C1-Inhibitor deficiency); HAE-2: HAE do giảm chức năng C1-INH (HAE due to C1-Inhibitor dysfunction); AAE-C1-INH: phù mạch mắc phải do thiếu C1-INH (acquired angioedema due to C1-Inhibitor deficiency);

HAE-nC1-INH: HAE với nồng độ C1 bình thường (HAE with normal C1-Inhibitor levels) do đột biến ở ANGPT1 (angiopoietin1), PLG (plasminogen), KNG1 (kininogen), MYOF (myoferlin) và HS3ST6 (heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6) hoặc chưa rõ (unknown - UNK);

ACEi-AE: Phù mạch do thuốc ức chế men chuyển angiotensin (angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema), như thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, gliptin, thuốc ức chế neprilysin hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô có thể gây phù mạch qua trung gian bradykinin

Sơ đồ 1. Tiếp cận chẩn đoán HAE

3.2. Chẩn đoán phân biệt

- Các trường hợp khó cần chẩn đoán phân biệt là: tuổi khởi phát > 40 tuổi, có bệnh ác tính u lympho, có bệnh lý tự miễn.
- Những trường hợp này cần chẩn đoán phân biệt với phù mạch mắc phải do thiếu hụt C1-INH (80% có giảm nồng độ C1q) và phù mạch qua trung gian tế bào mast.

Bảng 1. Chẩn đoán phân biệt phù mạch di truyền

Triệu chứng	HAE	Phù mạch mắc phải do thiếu hụt C1-INH *	Phù mạch qua trung gian tế bào mast
Phù mạch	Có	Có	Có
Mày đay	Không	Không	Rất thường gặp
Tuổi khởi phát	6-20	>50	Bất cứ tuổi nào
Tiền sử gia đình	Rất thường gặp	Không	Tùy vào bệnh cảnh
Bệnh nền	Không	Có	Không
Vị trí phù	Mọi vị trí đều có thể	Mọi vị trí đều có thể	Vị trí đặc biệt mặt, môi
Yếu tố khởi phát do chấn thương	Có	Có	Không
Thời gian tồn tại phù mạch	48-72h	48-72h	2-48h
Đáp ứng với điều trị adrenaline, kháng histamin, corticoid	Không	Không	Có

***** *Phù mạch mắc phải do thiếu hụt C-INH bao gồm các bệnh: bạch cầu mạn, bệnh Waldenstrom, u lympho không Hodgkin, viêm mạch dạng lưới, lupus ban đỏ hệ thống*

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

- Liệu pháp sử dụng phải đạt hiệu quả
- Phát hiện và điều trị sớm đợt cấp, tránh tình trạng nặng lên
- Cần có kế hoạch điều trị dự phòng dài hạn cho bệnh nhân
- Với bệnh nhân HAE type 1,2 cần điều trị dựa trên tình trạng bệnh cụ thể và cần được đào tạo các kỹ năng tự xử lý tình huống bất thường. Bệnh nhân nên mang theo sẵn thuốc dự trữ để điều trị đợt cấp phù mạch.
- Đặc biệt để tránh đợt cấp bệnh nhân cần tránh các yếu tố nguy cơ là thuốc tránh thai estrogen, dụng cụ tránh thai, thuốc ức chế dipedtidyl peptidase IV (như sitagliptin), thuốc ức chế neprilysin, thuốc ức chế men chuyển.

4.2. Điều trị đợt cấp

- Cần điều trị càng sớm càng tốt.
- Các thuốc được sử dụng để điều trị HAE type 1,2 đợt cấp gồm:

+ Icatibant là các lựa chọn hàng đầu.
+ Trường hợp không có các thuốc trên có thể sử dụng huyết tương tươi đông lạnh để thay thế.
+ Tranexamic acid và androgen ít hiệu quả trong điều trị đợt cấp.

+ Trường hợp bệnh nhân có phù thanh quản có thể mở khí quản cấp cứu cho bệnh nhân

- Điều trị ức chế thụ thể bradykinin B2: Bradykinin là chất trung gian hóa học chính gây phù mạch thông qua thụ thể B2-receptor. Icatibant là decapeptid tổng hợp có tác dụng như chất đối vận bradykinin ức chế receptor B2. Thuốc dung nạp tốt, tuy nhiên 97% bệnh nhân có đau thoáng qua, sưng nề, đỏ nhẹ tại vị trí tiêm.

4.3. Điều trị dự phòng ngắn hạn

- Cân nhắc dự phòng ngắn hạn trước phẫu thuật, nhổ răng hoặc các thủ thuật y khoa khác hoặc trước khi tiếp xúc với các yếu tố kích phát gây đợt cấp của HAE
- Sử dụng C1-INH nguồn gốc từ huyết tương, tiêm tĩnh mạch như là thuốc dự phòng ngắn hạn đầu tay, trong một số trường hợp có thể cân nhắc sử dụng dẫn xuất androgen (danazol) hoặc huyết tương tươi đông lạnh (fresh frozen plasma - FFP) khi không có các thuốc đầu tay. Cần bổ sung C1-INH trước 1-6 giờ trước khi làm thủ thuật.

4.4. Điều trị dự phòng dài hạn

- Các thuốc được chứng minh có hiệu quả dự phòng dài hạn HAE là: C1-INH nguồn gốc huyết tương người, lanadelumab.
- Danazol và tranexamic acid từ lâu đã được sử dụng điều trị dự phòng HAE nhưng hiệu quả thấp và được xếp hàng thứ 2. Có thể sử dụng dự phòng dài hạn bằng liều thấp danazol, thay đổi từ liều 100mg cách ngày đến liều 200mg dùng 3 lần/ngày, không khuyến cáo dùng liều > 200mg/ngày trong thời gian dài vì gây ra nhiều tác dụng phụ. Liều dự phòng tranexamic acid 30-50 mg/kg/ngày chia 2-3 lần, liều tối đa 6 gam/ngày.

Bảng 2. Các phương pháp điều trị HAE

Hoạt chất chính	**Cơ chế tác dụng**	**Chỉ định**	**Liều dùng, Đường dùng**	**Phụ nữ có thai, cho con bú**	**Trẻ em**
Icatibant	Đối kháng chọn lọc thụ thể bradykinin B2	Điều trị đợt cấp	30mg/lần tiêm dưới da mỗi 6 giờ khi không cải thiện, tối đa 3 lần/24 giờ. Liều ở trẻ em tùy theo cân nặng	Chưa đủ bằng chứng an toàn	Trẻ ≥ 2 tuổi)
Lanadelumab	Kháng thể đơn dòng kháng kallikrein hoạt hoá	Dự phòng dài hạn	-Từ 2 đến <6 tuổi: liều 150 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần -Từ 6 đến <12 tuổi: liều 150 mg tiêm dưới da mỗi 2 tuần -Từ 12 tuổi trở lên: liều 300mg tiêm dưới da mỗi 2 tuần hoặc 4 tuần	Chưa đủ bằng chứng an toàn	Trẻ ≥ 2 tuổi

Hoạt chất chính	**Cơ chế tác dụng**	**Chỉ định**	**Liều dùng, Đường dùng**	**Phụ nữ có thai, cho con bú**	**Trẻ em**
Huyết tương tươi đông lạnh (FFP)	Bổ sung C1-INH	Điều trị đợt cấp, Dự phòng ngắn hạn	2-3 đơn vị truyền tĩnh mạch	Cân nhắc khi sử dụng	Có thể sử dụng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(1):72.
2. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-1148.
3. Hide M, Horiuchi T, Ohsawa I, Andresen I, Fukunaga A. Management of hereditary angioedema in Japan: Focus on icatibant for the treatment of acute attacks. *Allergol Int*. 2021;70(1):45-54.
4. Steiner UC, Keller M, Schmid P, Cichon S, Wuillemin WA. Mutational spectrum of the SERPING1 gene in Swiss patients with hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2017;188(3):430-436.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-1990.
6. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(3):394-403. doi:10.1002/lio2.555
7. Honda D, Ohsawa I, Mano S, Rinno H, Tomino Y, Suzuki Y. Cut-off value of C1-inhibitor function for the diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Intractable Rare Dis Res*. 2021;10(1):42-47.
8. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema - The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. Accessed May 5, 2024.

PHẦN 2. MỘT SỐ BỆNH TỰ MIỄN DỊCH

12. LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus - SLE) là một bệnh tự miễn, trong đó các tế bào và tổ chức bị tổn thương bởi sự lắng đọng các tự kháng thể bệnh lý và phức hợp miễn dịch.

Bệnh gặp chủ yếu ở nữ giới tỷ lệ nữ/nam là 9:1, tuổi hay gặp nhất từ 15-44 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh chung ở Mỹ ước tính 100-120 trường hợp/100000 dân, người Mỹ da đen mắc bệnh nhiều hơn da trắng.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng SLE rất đa dạng, tổn thương tại một hoặc nhiều cơ quan.

- **Biểu hiện toàn thân:** Mệt mỏi, sốt, gầy sút cân, rụng tóc, rối loạn kinh nguyệt.
- **Thần kinh, tâm thần**: biểu hiện đa dạng như giảm chức năng nhận thức, co giật, đau đầu, hội chứng não thực tổn, bệnh thần kinh ngoại biên, trầm cảm, lo âu, hưng cảm.
- **Cơ xương khớp:** viêm một khớp hay nhiều khớp, gặp ở tất cả các khớp; viêm cơ dẫn đến đau cơ, hạn chế vận động cơ trê lâm sàng.
- **Da, niêm mạc:** *t*ổn thương da và niêm mạc gặp ở khoảng 70% trường hợp, điển hình gồm ban cánh bướm ở mặt, ban dạng đĩa, ban nhạy cảm ánh sáng, loét hoại tử vô khuẩn vùng mũi, vòm miệng họng, thường loét không đau.
- **Huyết học:** biểu hiện giảm các dòng tế bào máu ngoại vi. Có thể gặp thiếu máu tan máu tự miễn, giảm bạch cầu hạt, bạch cầu lympho, giảm tiểu cầu khá phổ biến.
- **Tiêu hoá:** triệu chứng dạ dày ruột gặp khoảng 50% trường hợp. Biểu hiện thường gặp như chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.
- **Phổi:** viêm màng phổi có hoặc không tràn dịch là biểu hiện hay gặp nhất. Ngoài ra, có thể gặp viêm phổi, bệnh phổi kẽ, tăng áp phổi, hội chứng phổi co rút, và chảy máu phế nang.
- **Thận:** tổn thương thận gặp ở khoảng 30% trường hợp, là một trong những biến chứng nguy hiểm nhất đe dọa tính mạng bệnh nhân. Tổn thương thận thường khởi phát trong những năm đầu của bệnh, thường không có triệu chứng hoặc tình cờ phát hiện qua xét nghiệm nước tiểu hoặc đo huyết áp. Tổn thương thận đặc trưng với protein niệu trên 0,5g/24h và/hoặc trụ hồng cầu. Chỉ định sinh thiết thận sớm là rất cần thiết.
- **Tim:** viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim, viêm cơ tim có thể gặp ở khoảng 20% trường hợp. Có thể gặp viêm nội tâm mạc (Libman-Sacks), rối loạn nhịp hay gặp block dẫn truyền hơn là loạn nhịp hoàn toàn. Block tim trẻ sơ sinh có thể gặp ở mẹ SLE, đặc biệt khi có dương tính với kháng thể kháng SSA hoặc SSB.

2.2. Cận lâm sàng

Xét nghiệm trong SLE không chỉ có ý nghĩa trong chẩn đoán, mà còn định hướng phát hiện tổn thương cơ quan, tiên lượng bệnh.

2.2.1. Tự kháng thể

- Kháng thể kháng nhân (ANA) bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp trên dòng tế bào Hep-2 với mô hình nhân đồng nhất; ngoài ra có thể dùng phương pháp ELISA (miễn dịch gắn men) hay hoá phát quang.
- Các tự kháng thể khác: kháng thể kháng chuỗi kép DNA (dsDNA), kháng nucleosome, kháng Smith (Sm), kháng histone, kháng Ro(SSa)/La(SSb), kháng phospholipid IgG/IgM, cardiolipin IgG/IgM, beta2-glycoprotein IgG/IgM, kháng đông lupus, kháng C1q. Các tự kháng thể khác khi có tình trạng chồng lấn lupus ban đỏ hệ thống với các bệnh mô liên kết khác: kháng U1RNP, Jo-1, Scl-70, RNP-70, Centromere, yếu tố dạng thấp RF, kháng thể kháng CCP, Aquaporin 4.

2.2.2. Các xét nghiệm khác

- Công thức máu, máu lắng, Coombs trực tiếp, gián tiếp; đông máu
- Sinh hoá máu: bổ thể (C3, C4, CH50), protein C phản ứng, ferritin, chức năng gan thận, men cơ, đường máu, điện giải đồ, albumin, acid uric, IgG, IgE, IgA, IgM,…
- Vi sinh: loại trừ các nhiễm trùng khác, đặc biệt là virus HIV, virus viêm gan B, virus viêm gan C, virus viêm gan E, virus viêm gan A, CMV, EBV, HSV.
- Xét nghiệm nước tiểu: tổng phân tích nước tiểu, trụ niệu, định lượng protein niệu 24 giờ, chỉ số protein/creatinin niệu
- Chẩn đoán hình ảnh: siêu âm tim, điện tim, X-quang ngực thẳng, đo chức năng hô hấp, cắt lớp vi tính phổi, siêu âm ổ bụng, cộng hưởng từ sọ não, điện não, soi mao mạch nền móng, sinh thiết da, sinh thiết thận. Sàng lọc sớm tổn thương phổi kẽ bằng chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao ở những người bệnh nghi ngờ mắc bệnh mô liên kết hỗn hợp hoặc có kháng thể kháng Scl-70, SS-A, RNP, Jo-1 dương tính.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

SLE là bệnh lý phức tạp, tổn thương nhiều hệ thống cơ quan, không có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Hiện nay chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán xác định lupus ban đỏ hệ thống được chấp thuận nên các bộ tiêu chuẩn phân loại bệnh thường được sử dụng cho mục đích chẩn đoán.

Bộ tiêu chuẩn của Hội Thấp Khớp học Hoa Kỳ (ACR) năm 1997, không phân biệt tiêu chuẩn lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán xác định SLE khi có bất kỳ ≥ 4/11 tiêu chuẩn xảy ra đồng thời hoặc trong bất kỳ khoảng thời gian nào được quan sát. (Bảng 1)

Bảng 1. Tiêu chuẩn phân loại SLE của Hội Thấp Khớp học Hoa Kỳ năm 1997

STT	Đặc điểm	Định nghĩa
1	Ban cánh bướm	Ban đỏ cố định, phẳng hoặc gờ nhẹ trên da, không xâm phạm rãnh mũi má.
2	Ban dạng đĩa	Ban đỏ gồ lên mặt da với vảy trắng và nút sừng, sẹo teo da ở những tổn thương cũ.

STT	Đặc điểm	Định nghĩa
3	Nhạy cảm ánh sáng	Ban da là kết quả của phản ứng bất thường với ánh nắng mặt trời.
4	Loét miệng	Loét miệng hoặc hầu họng, thường không đau.
5	Viêm khớp	Viêm khớp không bào mòn, tổn thương ≥ 2 khớp ngoại vi, biểu hiện cứng, sưng, hoặc tràn dịch khớp.
6	Viêm thanh mạc	- Viêm màng phổi: tiền sử có đau màng phổi hoặc tiếng cọ màng phổi được nghe bởi bác sĩ hoặc có bằng chứng tràn dịch màng phổi, hoặc: - Viêm màng ngoài tim: bằng chứng trên điện tâm đồ, hoặc có bằng chứng tràn dịch màng ngoài tim.
7	Tổn thương thận	- Protein niệu dai dẳng > 0,5g/24 giờ hoặc > 3+ nếu định tính, hoặc: - Cặn tế bào có thể là tế bào hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu hạt, tế bào ống thận, hoặc phối hợp.
8	Tổn thương thần kinh	Co giật hoặc rối loạn tâm thần, loại trừ các nguyên nhân do thuốc, rối loạn chuyển hoá (ure máu cao, toan chuyển hoá, hoặc rối loạn điện giải)
9	Tổn thương huyết học	- Thiếu máu tan máu có tăng hồng cầu lưới, hoặc: - Giảm bạch cầu máu < 4.000/mm^3 trong ≥ 2 mẫu xét nghiệm, hoặc: - Giảm bạch cầu lympho máu < 1.500/mm^3 trong ≥ 2 mẫu xét nghiệm, hoặc: - Giảm tiểu cầu máu <100.000/mm^3 (loại trừ nguyên nhân do thuốc)
10	Rối loạn miễn dịch	- Kháng thể kháng ds-DNA dương tính hiệu giá cao, hoặc: - Kháng thể kháng Smith dương tính, hoặc: - Kháng thể kháng phospholipid dương tính dựa trên: + Nồng độ trong máu bất thường kháng thể kháng cardiolipin IgG/IgM, hoặc: + Kháng đông lupus dương tính bằng phương pháp chuẩn, hoặc: + Xét nghiệm huyết thanh giang mai dương tính giả ít nhất 6 tháng bằng xét nghiệm bất động xoắn khuẩn giang mai (test treponema pallidum immobilization) hoặc xét nghiệm hấp thụ kháng thể treponema huỳnh quang (fluorescent treponema antibody absorption test).
11	Kháng thể kháng nhân	Hiệu giá bất thường của kháng thể kháng nhân bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang, hoặc xét nghiệm tương đương tại bất kỳ thời điểm nào, và loại trừ nguyên nhân do thuốc có liên quan đến hội chứng lupus do thuốc.

Năm 2012, Hiệp hội Lâm sàng Quốc tế về SLE (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC) đã đề xuất bộ tiêu chuẩn phân loại SLE mới gồm 11 tiêu chuẩn lâm sàng và 6 tiêu chuẩn miễn dịch. Phân loại SLE nếu có ≥ 4 tiêu chuẩn trong đó có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và ít nhất 1 tiêu chuẩn miễn dịch, hoặc viêm thận có bằng chứng trên mô bệnh học phù hợp với SLE cùng sự có mặt của ANA hoặc kháng thể kháng dsDNA (Bảng 2). Độ nhạy và độ đặc hiệu khi áp dụng bộ tiêu chuẩn ACR 1997 và SLICC 2012 trong chẩn đoán SLE tại cộng đồng lần lượt là 82,8%/93,4% và 96,7%/83,7%.

Bảng 2. Tiêu chuẩn SLICC 2012

STT	Đặc điểm	Định nghĩa
Tiêu chuẩn lâm sàng		
1.	Tổn thương da lupus cấp tính	Lupus da cấp tính: ban cánh bướm (không tính nếu có ban dạng đĩa gò má), ban lupus dạng bọng nước, dạng hoại tử thượng bì nhiễm độc của SLE, ban lupus dạng sẩn, ban lupus nhạy cảm ánh sáng (trong trường hợp không có viêm da cơ). Hoặc: Lupus da bán cấp: tổn thương dạng vảy nến và/hoặc đa vòng hình khuyên đã lành và không để lại sẹo, mặc dù đôi khi có rối loạn sắc tố hoặc giãn mao mạch sau viêm).
2.	Tổn thương da lupus mạn tính	Ban dạng đĩa điển hình tại chỗ (trên cổ) hoặc lan toả (trên và dưới cổ), ban lupus teo da, lupus viêm mỡ dưới da, lupus niêm mạc, lupus ban đỏ dạng u cục, lupus mụn mủ, ban lupus dạng đĩa/chàm hoá chồng lẫn.
3.	Loét niêm mạc miệng hoặc mũi	Loét niêm mạc miệng, vòm họng, lưỡi, niêm mạc mũi loại trừ các nguyên nhân khác như viêm mạch, bệnh Behcet, nhiễm trùng(herpes), viêm đại tràng, viêm khớp phản ứng, hoặc do thức ăn.
4.	Rụng tóc không để lại sẹo	Tóc thưa hoặc lan toả với đứt gãy, khi loại trừ các nguyên nhân khác như rụng tóc từng mảng, do thuốc, thiếu sắt, và rụng tóc do androgen.
5.	Viêm khớp	Viêm đau từ 2 hoặc nhiều khớp đặc trưng bởi sưng hoặc tràn dịch, hoặc cứng khớp buổi sáng ≥ 2 khớp trong ít nhất 30 phút.
6.	Viêm thanh mạc	Viêm màng phổi điển hình trong hơn 1 ngày hoặc tràn dịch màng phổi hoặc có tiếng cọ màng phổi. Đau màng ngoài tim điển hình (đau khi nằm, đỡ đau khi ngồi gập về phía trước) kéo dài hơn 1 ngày hoặc tràn dịch màng ngoài tim hoặc tiếng cọ màng ngoài tim hoặc viêm màng ngoài tim trên điện tâm đồ. Loại trừ các nguyên nhân khác như nhiễm trùng, tăng ure máu, hội chứng Dressler
7.	Tổn thương thận	Chỉ số protein/creatinine nước tiểu - UPCR (hoặc protein nước tiểu 24 giờ) có protein > 500 mg/24 giờ, trụ hồng cầu hoặc trụ hạt; sinh thiết thận.
8.	Tổn thương thần kinh	Động kinh, rối loạn tâm thần, viêm đơn dây thần kinh (loại trừ các nguyên nhân khác như viêm mạch tiên phát), viêm tủy, bệnh thần kinh ngoại biên hay trung ương (loại trừ các nguyên nhân khác như

STT	Đặc điểm	Định nghĩa
		viêm mạch tiên phát, nhiễm trùng, và đái tháo đường), rối loạn ý thức cấp tính (loại trừ các nguyên nhân khác, như ngộ độc/rối loạn chuyển hóa, tăng urê máu, do thuốc).
9.	Thiếu máu	Thiếu máu tan máu.
10.	Giảm bạch cầu	Giảm bạch cầu (< 4.000/mm^3 ít nhất một lần): loại trừ các nguyên nhân khác như hội chứng Felty, do thuốc, và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Hoặc: Giảm bạch cầu lympho (< 1.000/mm^3 ít nhất một lần): loại trừ các nguyên nhân khác như corticosteroid, thuốc, và nhiễm trùng.
11.	Giảm tiểu cầu	Tiểu cầu giảm (< 100.000/mm^3 ít nhất một lần), loại trừ các nguyên nhân khác như do thuốc, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, và xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối.
Tiêu chuẩn miễn dịch		
1.	ANA	ANA trên giới hạn bình thường.
2.	Kháng thể kháng dsDNA	Kháng thể kháng dsDNA trên giới hạn bình thường (hoặc tăng trên 2 lần ngưỡng tham khảo khi sử dụng phương pháp ELISA).
3.	Kháng thể kháng Smith	Kháng thể kháng Sm dương tính.
4.	Kháng thể kháng phospholipid	Kháng thể kháng phospholipid dương tính được xác định bởi bất kỳ kết quả nào sau đây: - Kháng đông lupus dương tính - Dương tính giả với Reagin huyết tương nhanh (giang mai) - Hiệu giá kháng thể anticardiolipin tăng trung bình hoặc cao (IgA, IgG hoặc IgM) - Anti-2-glycoprotein I dương tính (IgA, IgG hoặc IgM)
5.	Bổ thể	Giảm bổ thể C3, C4, hoặc CH50
6.	Coombs trực tiếp	Xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính (không tính nếu có thiếu máu tan máu).

Bộ tiêu chuẩn phân loại SLE được đề xuất gần đây nhất là bộ tiêu chuẩn EULAR/ACR 2019.

Bảng 3. Tiêu chuẩn EULAR/ACR 2019

<table>
<tr><td colspan="4">Tiêu chuẩn đầu vào: Kháng thể kháng nhân (ANA) ở hiệu giá ≥ 1:80 trên tế bào Hep-2 hoặc các xét nghiệm ANA tương đương</td></tr>
<tr><th>Tiêu chuẩn lâm sàng</th><th>Điểm</th><th>Tiêu chuẩn miễn dịch</th><th>Điểm</th></tr>
<tr><td>Toàn thân</td><td></td><td>Kháng thể kháng phospholipid</td><td></td></tr>
<tr><td>- Sốt</td><td>2</td><td>- Kháng thể kháng cardiolipin, hoặc</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Huyết học</td><td></td><td>- Kháng thể kháng β2-GPI, hoặc</td><td>2</td></tr>
<tr><td>- Giảm bạch cầu (<4 G/L)</td><td>3</td><td>- Kháng đông lupus</td><td>2</td></tr>
<tr><td>- Giảm tiểu cầu (< 100 G/L)</td><td>4</td><td>Protein bổ thể</td><td></td></tr>
<tr><td>- Tan máu tự miễn</td><td>4</td><td>- C3 thấp hoặc C4 thấp</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Tâm thần kinh</td><td></td><td>- C3 và C4 đều thấp</td><td>4</td></tr>
<tr><td>- Mê sảng</td><td>2</td><td>Kháng thể đặc hiệu SLE</td><td></td></tr>
<tr><td>- Loạn thần</td><td>3</td><td>- Kháng thể kháng dsDNA</td><td>6</td></tr>
<tr><td>- Động kinh</td><td>5</td><td>- Kháng thể kháng Smith</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Da, niêm mạc</td><td></td><td colspan="2" rowspan="15">• Không tính tiêu chuẩn nếu nghĩ đến nguyên nhân khác hơn là SLE
• Các tiêu chuẩn xảy ra ít nhất một lần là đủ
• Yêu cầu có ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng
• Các tiêu chuẩn không cần xảy ra đồng thời
• Trong mỗi ô chỉ chọn điểm cao nhất để tính</td></tr>
<tr><td>- Rụng tóc không sẹo</td><td>2</td></tr>
<tr><td>- Loét miệng</td><td>2</td></tr>
<tr><td>- Ban bán cấp hoặc ban dạng đĩa</td><td>4</td></tr>
<tr><td>- Ban lupus cấp</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Thanh mạc</td><td></td></tr>
<tr><td>- Tràn dịch màng phổi/màng tim</td><td>5</td></tr>
<tr><td>- Viêm màng ngoài tim cấp</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Cơ xương khớp</td><td></td></tr>
<tr><td>- Tổn thương khớp</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Thận</td><td></td></tr>
<tr><td>- Protein niệu > 0,5 g/24h</td><td>4</td></tr>
<tr><td>- Sinh thiết thận class II hoặc V</td><td>8</td></tr>
<tr><td>- Sinh thiết thận class III hoặc IV</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Tổng điểm</td><td></td><td>Kết luận</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">Chẩn đoán SLE: khi có ANA dương tính và tổng số điểm ≥ 10 điểm</td></tr>
</table>

Tùy điều kiện thực tiễn, các cơ sở y tế có thể sử dụng 1 trong 3 bộ tiêu chuẩn trên cho mục đích chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống.

3.2. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm đa khớp dạng thấp: viêm sưng, nóng, đỏ đau nhiều khớp, đặc biệt là các khớp ngón tay, bàn ngón tay, cứng khớp buổi sáng, yếu tố thấp (RF - rheumatoid factor)

dương tính ở xấp xỉ 80% người bệnh. Chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Hoa kỳ (ACR) năm 1987.

- Xơ cứng bì hệ thống: giai đoạn đầu chỉ có biểu hiện đau khớp, căng cứng đầu chi, kháng thể kháng nhân dương tính. Khi bệnh tiến triển, da bị xạm, dày cứng, mất sắc tố ngày càng tăng. Chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Hoa kỳ và Liên đoàn phòng chống bệnh Khớp châu Âu (ACR/EULAR) năm 2013.
- Viêm da cơ, viêm đa cơ: đau cơ, yếu cơ chủ yếu các cơ ở gốc chi, có thể kèm theo các mảng ban tím ở da. Xét nghiệm men cơ trong máu tăng cao, điện cơ có hình ảnh rối loạn điển hình, sinh thiết cơ có bằng chứng viêm cơ và thường có mắc kèm bệnh ác tính trong ≥ 50% các trường hợp.
- Một số trường hợp bệnh trong giai đoạn khởi phát có triệu chứng khá nghèo nàn, chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán. Trong những trường hợp này, này nếu nghi ngờ chẩn đoán SLE, cần theo dõi định kỳ các xét nghiệm công thức máu, tổng phân tích nước tiểu, kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng chuỗi kép DNA (ds-DNA), kháng thể kháng Sm để kịp thời chẩn đoán xác định SLE.

3.3. Đánh giá mức độ hoạt động

Có nhiều công cụ đánh giá mức độ hoạt động của SLE, trong đó sử phổ biến nhất trên lâm sàng là công cụ SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index) năm 1985 và SLEDAI-2K sửa đổi năm 2002. Ngoài ra còn có công cụ BILAG năm 2004.

Bảng 4. Bộ công cụ SLEDAI-2K

STT	Dấu hiệu	Biểu hiện	Điểm
1	Co giật	Xuất hiện gần đây, loại trừ nguyên nhân rối loạn chuyển hóa, nhiễm trùng hoặc do thuốc.	8
2	Loạn thần	Có thể ảnh hưởng các hoạt động bình thường do rối loạn nghiêm trọng thực tế: bao gồm ảo giác, rời rạc, mất sự liên quan, suy nghĩ không logic, nội dung nghèo nàn, kỳ lạ, mất tổ chức, hành vi bất thường. Đã loại trừ hội chứng tăng ure máu hoặc do thuốc.	8
3	Hội chứng não thực tổn	Ảnh hưởng chức năng tâm thần với rối loạn định hướng, mất trí nhớ, chức năng não bộ, khởi phát nhanh và đặc điểm lâm sàng thay đổi, mất khả năng chú ý, cùng với ít nhất hai trong các biểu hiện sau: rối loạn nhận thức, nói không mạch lạc, mất ngủ hoặc buồn ngủ ban ngày, hoặc tăng/giảm hoạt động tâm thần vận động. Đã loại trừ do thuốc, nhiễm trùng hoặc chuyển hoá.	8
4	Tổn thương thị giác	Thay đổi võng mạc của SLE: thể cytoid, xuất huyết võng mạc, xuất tiết hoặc chảy máu màng mạch, viêm thần kinh thị. Đã loại trừ do thuốc, nhiễm trùng hoặc chuyển hoá.	8
5	Rối loạn thần kinh sọ	Bệnh lý thần kinh sọ não vận động hoặc cảm giác mới xuất hiện.	8

STT	Dấu hiệu	Biểu hiện	Điểm
6	Đau đầu lupus	Đau đầu nhiều, dai dẳng, có thể là migrain, nhưng phải không đáp ứng với thuốc giảm đau gây ngủ.	8
7	Tai biến mạch máu não	Biến cố mạch não mới xuất hiện. Đã loại trừ do xơ vữa động mạch	8
8	Viêm mạch	Loét, hoại tử mô đầu ngón, nhồi máu quanh móng, xuất huyết dưới da, hoặc sinh thiết hoặc chụp mạch máu cho thấy có viêm mạch.	8
9	Viêm khớp	≥ 2 khớp có đau và dấu hiệu của viêm (phù nề, tràn dịch…).	4
10	Viêm cơ	Yếu cơ gốc chi, tăng CK/aldolase hoặc biến đổi điện cơ hoặc sinh thiết cơ cho thấy viêm cơ.	4
11	Trụ niệu	Trụ hồng cầu hoặc trụ hạt.	4
12	Đái máu	> 5 hồng cầu/vi trường khuếch đại lớn. Đã loại trừ sỏi, nhiễm trùng hoặc các nguyên nhân khác.	4
13	Protein niệu	> 0,5g/24 giờ.	4
14	Bạch cầu niệu	> 5 bạch cầu/ vi trường khuếch đại lớn. Đã loại trừ do nhiễm trùng.	4
15	Ban da	Ban dạng viêm.	2
16	Loét niêm mạc	Loét mũi hoặc miệng.	2
17	Rụng tóc	Rụng tóc từng mảng hoặc lan toả.	2
18	Viêm màng phổi	Đau ngực kiểu màng phổi có tiếng cọ màng phổi hoặc tràn dịch hoặc dày màng phổi.	2
19	Viêm màng ngoài tim	Đau kiểu màng tim với ít nhất một trong các dấu hiệu sau: cọ màng tim, tràn dịch màng tim hoặc xác nhận trên ECG hoặc siêu âm tim.	2
20	Giảm bổ thể	C3, C4, hoặc CH50 thấp hơn giới hạn bình thường dưới.	2
21	Tăng gắn DNA	Tăng gắn DNA trên thử nghiệm Farr trên mức bình thường.	2
22	Sốt	>38 độ C. Đã loại trừ nhiễm trùng.	1
23	Giảm tiểu cầu	< 100 G/L. Đã loại trừ do thuốc.	1
24	Giảm bạch cầu	< 3 G/L. Đã loại trừ do thuốc.	1

Điểm SLEDAI-2K	Mức độ hoạt động bệnh
0	Không hoạt động
1-5	Hoạt động nhẹ
6-10	Hoạt động trung bình
11-19	Hoạt động mạnh
≥ 20	Hoạt động rất mạnh

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị SLE với mục đích kéo dài thời gian sống và hạn chế tổn thương cơ quan đích. Tiếp cận điều trị SLE dựa mức độ hoạt động và đích tổn thương cơ quan.
- Các thuốc sử dụng trong điều trị bao gồm corticoids, kháng sốt rét tổng hợp, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc sinh học, truyền tĩnh mạch immunoglobulin (intravenous immunoglobulin - IVIg).
- Thực hiện tiêm chủng để phòng ngừa các bệnh truyền nhiễm (virus herpes zoster, papillomavirus ở người, cúm, COVID-19 và phế cầu khuẩn)
- Phòng ngừa loãng xương, bảo vệ thận, ngăn ngừa nguy cơ bệnh tim mạch và sàng lọc các khối u ác tính.

5.2. Điều trị cụ thể

5.2.1. Thuốc kháng sốt rét tổng hợp

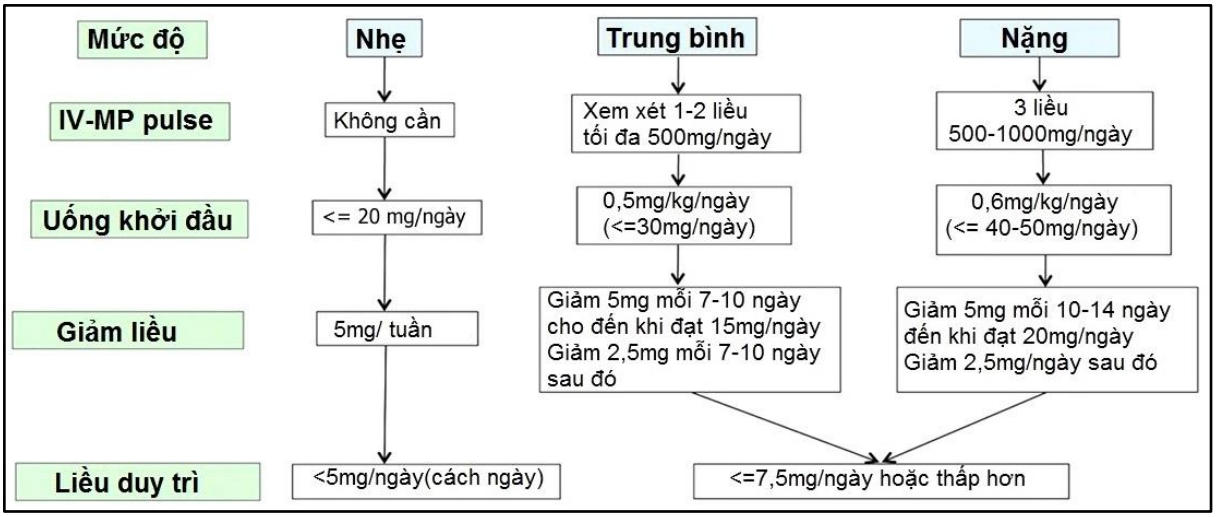
- **Hydroxychloroquine (HCQ**): được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân, trừ khi chống chỉ định
- Liều đích 5mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày (không quá 400mg/ngày), nhưng được cá nhân hóa dựa trên nguy cơ bùng phát đợt cấp và độc tính trên võng mạc.
- Cần theo dõi công thức máu, nồng độ HCQ trong máu và khám mắt trước điều trị và 6 tháng/lần trong quá trình điều trị.

5.2.2. Glucocorticoids*:* prednisolone, prednisone, methylprednisolone

- Liều **glucocorticoids (GCs)** được xác định dựa trên mức độ nghiêm trọng của tổn thương cơ quan và nên được giảm dần xuống liều duy trì tương đương prednisone ≤5 mg/ngày. Hết sức thận trọng khi xem xét dừng sử dụng glucocorticoid.
- Liều khởi đầu thường sử dụng trong những trường hợp có đợt cấp là prednisone 0,5-1 mg/kg/ngày hoặc tương đương và giảm dần về liều duy trì (đường uống).

- Ở những bệnh nhân bị bệnh mức độ trung bình đến nặng, có thể cân nhắc dùng liều pulse methylprednisolone đường tĩnh mạch (125-1000 mg mỗi ngày, trong 1-3 ngày).

- **Nhẹ:** SLEDAI ≤ 6; BILAG C hoặc ≤ 1 BILAG B
- **Trung bình:** SLEDAI 7-12; ≥ 2 BILAG B
- **Nặng:** SLEDAI > 12; ≥ 1 BILAG A



Sơ đồ 1. Phác đồ sử dụng GC theo mức độ bệnh của SLE

- Phác đồ này cho phép giảm dần liều GC đường uống nhanh hơn và không làm tăng nguy cơ tác hại liên quan đến GC, như hoại tử vô mạch chỏm xương đùi.
- Theo dõi điều trị: huyết áp, đường máu, canxi máu, cortisol máu, ACTH, các triệu chứng của viêm loét dạ dày tá tràng, đo mật độ xương (nếu có thể).

5.2.3. Các thuốc ức chế miễn dịch, thuốc sinh học

Những bệnh nhân không đáp ứng với hydroxychloroquine (đơn trị hoặc kết hợp với glucocorticoid) hoặc bệnh nhân không thể giảm glucocorticoid về liều chấp nhận được khi sử dụng kéo dài, cần xem xét bổ sung các thuốc điều hòa miễn dịch/ức chế miễn dịch (ví dụ: methotrexate, azathioprine hoặc mycophenolate mofetil) và/hoặc các thuốc sinh học (ví dụ: belimumab hoặc anifrolumab). Bệnh nhân có các tổn thương nội tạng nặng hoặc đe dọa tính mạng, cần xem xét cyclophosphamide đường tĩnh mạch; trong trường hợp kháng trị, có thể xem xét dùng rituximab.

- **Cyclophosphamide (CYC)**: đường uống liều 2-3mg/kg/24h hoặc truyền tĩnh mạch liều cao: 500-1000mg/m² da cơ thể, truyền tĩnh mạch mỗi tháng 1 lần × 6 tháng; hoặc truyền tĩnh mạch liều thấp: 500 mg tĩnh mạch mỗi 2 tuần × 6 liều (3 tháng). Tác dụng phụ là suy buồng trứng/tinh hoàn sớm, nguy cơ gây ung thư, viêm bàng quang và xuất huyết bàng quang, nhiễm trùng (xem chi tiết liều lượng tại Bài 24).
- **Cyclosporine**: liều dùng từ 3-5 mg/kg đường uống, kiểm soát huyết áp, xét nghiệm chức năng thận trước điều trị và 1tháng/lần, mức lọc cầu thận 3 tháng/ lần trong thời gian điều trị.
- **Mycophenolate mofetil (MMF)**: Hiệu quả của MMF tương đương với CYC trong điều trị tấn công viêm thận lupus. Trong viêm thận lupus, liều khởi đầu điều trị là 2-

3 g/ngày trong 6 tháng đầu, sau đó duy trì 1-2 g/ngày. Tác dụng phụ có thể là tiêu chảy, buồn nôn và nôn, nhiễm trùng ít gặp, giảm bạch cầu hiếm gặp.

- **Azathioprine (AZA)**: liều đường uống 2-3 mg/kg/ngày, giảm liều khi mức lọc cầu thận dưới 50ml/phút. Độc tính với đường tiêu hoá, loét miệng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau thượng vị là phổ biến.
- **Tacrolimus (FK506)**: thuộc nhóm ức chế calcineurin, đường uống liều 0,1mg/kg/ngày, có độc tính với thận, thần kinh khi dùng liều cao; có thể gây tăng kali máu, tăng huyết áp. Định lượng nồng độ tacrolimus trong máu để theo dõi điều trị cho người bệnh (lấy máu sau 12 giờ liều cuối, trước liều tiếp theo; nồng độ đích trong giai đoạn tấn công 5-10ng/mL; giai đoạn duy trì 3-7 ng/mL)
- **Methotrexate (MTX)**: Liều 10-25mg/tuần, đường uống hoặc tiêm dưới da, thường phối hợp cùng acid folic, giảm liều khi mức lọc cầu thận dưới 60ml/phút. Tác dụng phụ thường gặp như suy tuỷ, buồn nôn, nôn, khó nuốt, viêm miệng, viêm hầu họng, rối loạn tiêu hoá, vô niệu, giảm tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt, tăng men gan, viêm phổi, nhiễm độc thần kinh khi dùng liều cao.
- **Rituximab (RTX)**: kháng CD20 điều trị với liều tiêu chuẩn 375mg/m^2 mỗi tuần, trong 4 tuần hoặc 1000mg/m^2 một lần, tổng 2 lần cách nhau 2 tuần. Tác dụng phụ thường gặp là nhiễm trùng nặng, phản ứng quá mẫn, bệnh huyết thanh.
- **Belimumab** (kháng thể đơn dòng ức chế yếu tố kích hoạt tế bào B): được chỉ định điều trị SLE ở tất cả các mức độ, đặc biệt trong viêm thận lupus hoạt động nhưng không dùng khi có tổn thương tâm thần kinh nặng. Thuốc dùng dạng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Liều khuyến cáo tuỳ thuộc vào cá thể bệnh nhân, mức độ hoạt động bệnh, thường tấn công 10mg/kg mỗi 2 tuần x 3 lần, duy trì 10mg/kg mỗi 4 tuần. Belimumab là liệu pháp đầu tay trong các trường hợp bệnh nặng có tổn thương lan rộng ở da, khớp.
- **Anifrolumab** (kháng thể đơn dòng ức chế thụ thể Interferon 1): được chỉ định điều trị SLE ở tất cả các mức độ. Liều từ 100-1000mg truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần, trong viêm thận lupus thường dùng 300mg/4 tuần. Anifrolumab được chỉ định dùng phối hợp trong các trường hợp có tổn thương da nặng nhưng không dùng với các tổn thương tâm thần kinh nặng.
- **Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch (intravenous immunoglobulin - IVIg)**: được chỉ định điều trị hỗ trợ trong trường hợp nặng (giảm tiểu cầu tự miễn, hội chứng kháng phospholipid nguy kịch (catastrophic antiphospholipid syndrome - CAPS), viêm thận lupus hoạt động, tổn thương não lupus, tổn thương thần kinh ngoại biên), không đáp ứng với các phác đồ thông thường, kết hợp với các điều trị trên với liều 1-2 g/kg, trong 3-5 ngày.

4.3. Điều trị một số tổn thương cơ quan

4.3.1. Tổn thương da

Điều trị tổn thương da hoạt động nên gồm các thuốc bôi (glucocorticoid, thuốc ức chế calcineurin), thuốc chống sốt rét (hydroxychloroquine, chloroquine) và/hoặc glucocorticoid toàn thân khi cần thiết. Liệu pháp thay thế khi không đáp ứng thuốc trên bao gồm anifrolumab, belimumab, methotrexate hoặc mycophenolate mofetil.

4.3.2. Tổn thương tâm, thần kinh

Trong tổn thương tâm thần kinh hoạt động do SLE, cần xem xét glucocorticoid và thuốc ức chế miễn dịch cho các biểu hiện viêm và thuốc kháng tiểu cầu/thuốc chống đông máu đối với liên quan huyết khối xơ vữa/kháng thể kháng phospholipid (aPL). Đối với các biểu hiện nặng, cấp tính (như bệnh lý tủy, trạng thái lú lẫn cấp tính…) nên ưu tiên các thuốc ức chế miễn dịch, như CYC hoặc RTX.

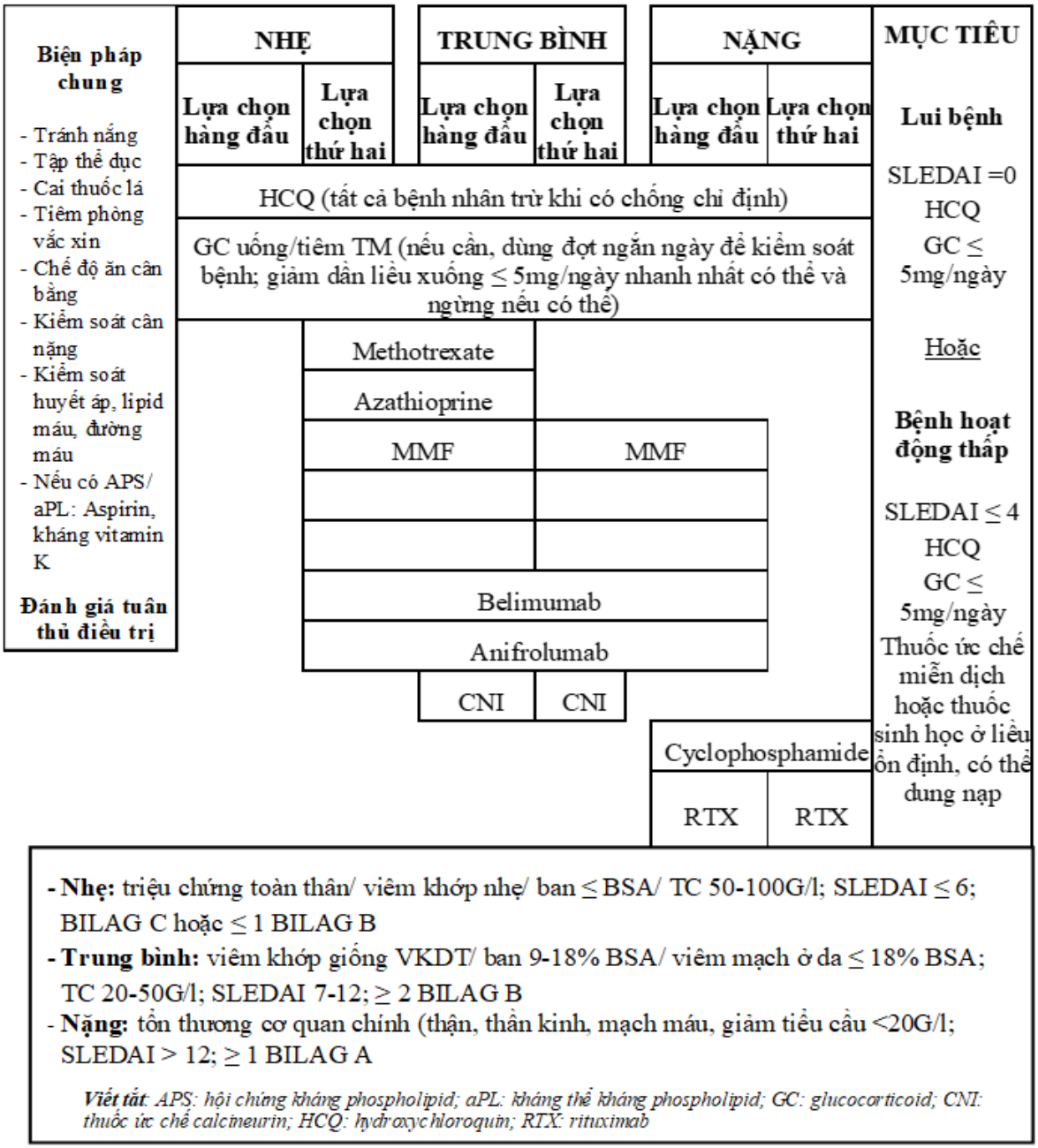
4.3.3. Giảm tiểu cầu

Điều trị tấn công trong giảm tiểu cầu tự miễn nặng bao gồm glucocorticoid liều cao (pulse methylprednisolone đường tĩnh mạch), có hoặc không kèm theo IVIG và/hoặc rituximab và/hoặc liều cao cyclophosphamide tĩnh mạch; sau đó điều trị duy trì bằng rituximab, azathioprine, mycophenolate hoặc cyclosporine. Trong trường hợp kháng trị với các thuốc này, chất chủ vận thụ thể thrombopoietin (TPO) và cắt lách được xem xét lựa chọn.

4.3.4. Tổn thương phổi kẽ tiến triển nhanh

Ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có tổn thương phổi kẽ tiến triển nhanh, điều trị cần phối hợp corticosteroid liều cao (methylprednisolone 500-1000 mg/ngày trong 3 ngày, sau đó chuyển sang liều tương đương prednisolone uống 0,5-1mg/kg/ngày và giảm dần) cùng với thuốc ức chế miễn dịch như cyclophosphamide hoặc mycophenolate mofetil.

Trong trường hợp có bằng chứng xơ hóa phổi tiến triển, có thể cân nhắc phối hợp thêm nintedanib với liều 150mg x 2 lần/ngày nhằm làm chậm tiến triển xơ phổi. Đối với các ca nặng hoặc không đáp ứng với điều trị chuẩn, có thể cân nhắc sử dụng rituximab hoặc tocilizumab nếu có chỉ định và điều kiện cho phép.



Sơ đồ 2. Phác đồ điều trị SLE không có tổn thương thận

4.3.5. Tổn thương thận

- Thuốc ức chế men chuyển/ức chế thụ thể được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân có UPCR > 500mg/g (50 mg/mmol) hoặc có tăng huyết áp, bổ sung calci.
- Bệnh nhân bị viêm thận lupus tăng sinh hoạt động nên dùng cyclophosphamide tĩnh mạch liều thấp hoặc mycophenolate mofetil và glucocorticoid (khởi đầu bằng liều pulse methylprednisolone tĩnh mạch); cân nhắc điều trị kết hợp cyclophosphamide hoặc mycophenolate mofetil với belimumab hoặc kết hợp thuốc ức chế calcineurin (cyclosporine, voclosporine hoặc tacrolimus) với mycophenolate mofetil trong trường hợp không đáp ứng với đơn trị liệu.
- Sau đáp ứng thận, điều trị viêm thận lupus cần được tiếp tục duy trì. Những bệnh nhân ban đầu được điều trị tấn công bằng mycophenolate mofetil đơn độc hoặc kết hợp với belimumab hoặc thuốc ức chế calcineurin nên tiếp tục dùng duy trì các thuốc này. Những người bệnh ban đầu được điều trị tấn công bằng cyclophosphamide đơn

độc hoặc kết hợp với belimumab nên thay thế cyclophosphamide bằng mycophenolate mofetil hoặc azathioprine trong điều trị duy trì.

- Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển suy thận (được định nghĩa là giảm mức lọc cầu thận, có tổn thương mô bệnh học dạng liềm tế bào, hoại tử fibrinoid, hoặc viêm kẽ nặng), có thể cân nhắc sử dụng cyclophosphamide đường tĩnh mạch liều cao (500-1000mg/m² da cơ thể/tháng x 6 lần) kết hợp với pulse methylprednisolone tĩnh mạch.
- Viêm thận lupus thể hoạt động Class III/IV ± V: điều trị tấn công với methylprednisolone 500-1000 mg/ngày, truyền tĩnh mạch trong 1-3 ngày. Sau đó chuyển liều tương đương prednisolone uống 0,3-0,5 mg/kg/ngày, giảm dần đến ≤5 mg/ngày trong 3-6 tháng. Thuốc ức chế miễn dịch: cyclophosphamide liều cao: 500-1000mg/m² da cơ thể, truyền tĩnh mạch mỗi tháng 1 lần × 6 tháng; hoặc cyclophosphamide liều thấp: 500 mg tĩnh mạch mỗi 2 tuần × 6 liều (3 tháng); hoặc mycophenolate mofetil (MMF) 2-3 g/ngày chia 2 lần. Xem xét phối hợp belimumab hoặc thuốc ức chế calcineurin (cyclosporine, tacrolimus, voclosporine…) nếu đáp ứng kém hoặc tổn thương nặng. Điều trị duy trì: MMF 1-2 g/ngày hoặc azathioprine 1,5-2 mg/kg/ngày, duy trì ≥ 36 tháng

<table>
<tr><td rowspan="9">Điều trị hỗ trợ bảo vệ thận [1]
- ACEi/ARB
- Cân nhắc SGLT2i (nếu giảm mức lọc cầu thận)
- Kháng vitamin K, heparin nếu mắc kèm bệnh thận APS
Đánh giá tuân thủ điều trị</td><td colspan="2">Tấn công</td><td colspan="2">Duy trì</td><td rowspan="9">MỤC TIÊU

3 tháng
Pr niệu giảm ≥25%

6 tháng
Pr niệu giảm ≥50% đến < 3g/ngày

12-24 tháng
Pr niệu giảm đến < 0,5-0,7g/ngày

(tất cả đều có MLCT trong khoảng 10% so với mức cơ bản)</td></tr>
<tr><td colspan="4">HCQ (tất cả bệnh nhân trừ khi có chống chỉ định)</td></tr>
<tr><td colspan="4">GC uống/tiêm TM (cân nhắc điều trị pulse MP, sau đó dùng 0,3-0,5mg/kg/ngày tùy mức độ bệnh, giảm dần liều xuống ≤ 5mg/ngày nhanh nhất có thể)</td></tr>
<tr><td colspan="4">MMF</td></tr>
<tr><td colspan="2">CYC liều thấp</td><td colspan="2">AZA/MMF</td></tr>
<tr><td colspan="2">MMF+ liều thấp CYC + Belimumab [2]</td><td colspan="2">MMF/AZA + Belimumab [2]</td></tr>
<tr><td colspan="3">MMF+ CNI (voclosporin, tacrolimus…) [3]</td><td rowspan="3">Tất cả các thuốc trên chỉ dùng khi không có chống chỉ định</td></tr>
<tr><td colspan="3">Liều cao CYC [4,5]</td></tr>
<tr><td colspan="3">Rituximab [6]</td></tr>
</table>

[1] Cùng với các biện pháp bảo vệ chung như trong Sơ đồ 1.
[2] BEL luôn luôn phải được dùng phối hợp với MMF hoặc liều thấp CYC trong điều trị khởi đầu và với MMF hoặc AZA trong điều trị duy trì.
[3] CNI nên được dùng phối hợp với MMF.
[4] Đặc biệt khuyến nghị khi có các yếu tố tiên lượng xấu: giảm MLCT, mô bệnh học có tế bào hình liềm hoặc hoại tử dạng fibrin hoặc viêm kẽ nghiêm trọng.
[5] Sử dụng CYC liều cao ở giai đoạn tiếp theo với các trường hợp viêm thận nặng, có thể dùng CYC hai tháng một lần hoặc hàng quý sau 6 lần dùng hàng tháng.
[6] Trong trường hợp bệnh tái phát/kháng trị, đặc biệt khi thất bại với phác đồ điều trị với CYC.

Viết tắt: *ACEi: thuốc ức chế men chuyển; ARB: thuốc ức chế thụ thể angiotensin; AZA: azathioprine; BEL: belimumab; CYC: cyclophosphamide; MLCT: mức lọc cầu thận; TM: tĩnh mạch; MMF: mycophenolate mofetil; MP: methylprednisolone; SGLT2i: Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri – glucose 2; CNI: thuốc ức chế calcineurin; HCQ: hydroxychloroquine; VKA: kháng vitamin K; APS: hội chứng kháng phospholipid;Pr: Protein*

Sơ đồ 3. Phác đồ điều trị viêm thận lupus

4.3.6. SLE có hội chứng kháng phospholipid

SLE liên quan đến hội chứng kháng phospholipid huyết khối (antiphospholipid syndrome - APS) nên được điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K lâu dài sau biến cố huyết khối tĩnh mạch động mạch hoặc không có yếu tố kích thích đầu tiên; cần cân nhắc dùng aspirin liều thấp (75-100 mg/ngày) ở bệnh nhân SLE/không có APS có hồ sơ aPL nguy cơ cao.

4.3.7. Điều trị bổ trợ

- Tất cả bệnh nhân SLE đang điều trị corticosteroid ≥ 7,5mg prednisone/ngày trong >3 tháng đều có nguy cơ bị loãng xương, giảm mật độ xương, đặc biệt ở phụ nữ tiền mãn kinh. Những trường hợp này khuyến cáo bổ sung calci nguyên tố: 1000-1200 mg/ngày (bao gồm cả từ khẩu phần ăn). Có thể xem xét bổ sung calci carbonate hoặc citrate 500-600 mg/lần, chia 2 lần/ngày; Vitamin D3 (cholecalciferol): 800-1000

IU/ngày duy trì; 2000 IU/ngày x 8 tuần nếu thiếu hụt (25(OH)D < 20ng/mL), sau đó duy trì.

- Theo dõi: định kỳ đo 25(OH) vitamin D mỗi 3-6 tháng; kiểm tra canxi máu, chức năng thận nếu dùng liều cao kéo dài

5. QUẢN LÍ VÀ PHÒNG BỆNH

Bệnh nhân cần được phát hiện, chẩn đoán sớm, và điều trị kịp thời. Khám định kỳ, xét nghiệm máu và nước tiểu thường quy để phát hiện sớm tổn thương thận, tác dụng phụ của thuốc điều trị. Bệnh nhân hạn chế các yếu tố gây bùng phát bệnh như tiếp xúc ánh sáng, các chất kích thích. Tuân thủ điều trị là yếu tố quyết định để hạn chế tổn thương cơ quan và kéo dài thời gian sống cho người bệnh.

5.1. Theo dõi điều trị

Các xét nghiệm cần theo dõi định kỳ mỗi 1-3 tháng khi tái khám, tùy theo giai đoạn bệnh và phác đồ điều trị hoặc lựa chọn thực hiện khi bệnh có dấu hiệu bất ổn:

- Xét nghiệm công thức máu, tốc độ máu lắng, CRP.
- Xét nghiệm chức năng gan, thận, albumin, điện giải đồ, glucose máu, lipid máu, men tim, pro-BNP nếu có tổn thương tim mạch.
- Tổng phân tích nước tiểu và định lượng protein niệu/24h hoặc tỷ số protein/creatinin niệu để theo dõi tổn thương thận.
- Xét nghiệm miễn dịch: ANA, anti-dsDNA, bổ thể (C3, C4), kháng thể kháng phospholipid (aCL, LA, anti-β2GP1) theo chỉ định, thường mỗi 3-6 tháng.
- Chụp Xquang ngực, cắt lớp vi tính phổi phân giải cao nếu cần, siêu âm tim, điện tim, siêu âm bụng, siêu âm hạch nếu nghi ngờ tổn thương nội tạng hoặc có triệu chứng gợi ý.
- Theo dõi tác dụng không mong muốn của corticosteroid và các thuốc ức chế miễn dịch: loãng xương, tăng huyết áp, rối loạn đường huyết, rối loạn lipid máu, suy thượng thận, nguy cơ nhiễm trùng, độc tính gan, thận và tủy xương.
- Tầm soát định kỳ các bệnh lý ác tính liên quan: siêu âm tuyến giáp, siêu âm vú, xét nghiệm tầm soát cổ tử cung, nội soi tiêu hóa, chụp Xquang ngực, marker ung thư nếu có chỉ định.

5.2. Phòng bệnh

- Tránh nắng và bảo vệ da bằng các biện pháp như kem chống nắng, mặc quần áo dài tay, đội mũ rộng vành, hạn chế tiếp xúc ánh sáng mặt trời trực tiếp.
- Nghỉ ngơi hợp lý, tránh căng thẳng, lao động quá sức, phối hợp luyện tập thể dục nhẹ nhàng duy trì chức năng cơ xương khớp.
- Duy trì chế độ dinh dưỡng đầy đủ, hạn chế muối và đường nếu đang dùng corticosteroid liều cao hoặc có tăng huyết áp, đái tháo đường.
- Tiêm phòng đầy đủ các loại vắc xin bất hoạt trước khi dùng thuốc ức chế miễn dịch (cúm, phế cầu, viêm gan B...), tránh dùng vắc xin sống giảm độc lực.
- Tầm soát và điều trị các yếu tố nguy cơ tim mạch, loãng xương và nhiễm trùng cơ hội.

- Khuyến khích phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên tư vấn trước khi mang thai và được theo dõi sát bởi bác sĩ chuyên khoa trong suốt thai kỳ.
- Bệnh nhân lupus cần được theo dõi lâu dài tại cơ sở y tế chuyên khoa để phát hiện sớm các đợt hoạt động bệnh và tổn thương cơ quan tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. *et al.* Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16039 (2016).
2. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022;14(10):e30330.
3. Doglio M, Alexander T, Del Papa N, Snowden JA, Greco R; Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). New insights in systemic lupus erythematosus: From regulatory T cells to CAR-T-cell strategies. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1289-1301.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, *et al* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:15-29.

13. XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Xơ cứng bì hệ thống hay xơ cứng bì toàn thể (XCB - Systemic Sclerosis) là một bệnh tự miễn dịch mạn tính, không rõ căn nguyên, đặc trưng về lâm sàng bởi tình trạng dầy và cứng da do sự tích luỹ collagen, liên quan đến nhiều hệ cơ quan bao gồm ống tiêu hoá, tim, phổi, thận và mạch máu.

Tỉ lệ lưu hành của XCB là 286/1 triệu dân. Bệnh chủ yếu gặp ở nữ giới, độ tuổi từ 30-50. Người da đen có xu hướng tổn thương da lan tỏa kết hợp với bệnh lý phổi kẽ, tiên lượng kém hơn so với chủng tộc khác.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

Xơ cứng bì hệ thống có 2 thể lâm sàng là thể lan tỏa và thể khu trú.

- Thể lan tỏa thường có tổn thương dày da toàn thân kèm theo tổn thương nội tạng.
- Thể khu trú (hội chứng CREST) có tổn thương da khu trú, xuất hiện tại đầu xa vùng khuỷu tay hoặc vùng gối, có thể đầu và cổ.

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp trong XCB

Triệu chứng lâm sàng	Tỷ lệ (%)	Triệu chứng lâm sàng	Tỷ lệ (%)
Dấu hiệu Raynaud	90-95	Rối loạn nhu động thực quản	80
Dày da, cứng da	100	Xơ phổi	40
Giãn mao mạch dưới da	40	Tăng áp động mạch phổi	<10
Viêm khớp/ đau khớp	70	Suy tim	30
Bệnh lý cơ vân	50	Suy thận	15

2.1.1. Hội chứng Raynaud

Hội chứng Raynaud thường xuất hiện trước khi có cứng da từ vài tháng đến vài năm, xảy ra đột ngột sau khi bị lạnh hoặc sang chấn tâm lý và tiến triển qua 3 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Đầu ngón trắng, lạnh và giảm cảm giác do co động mạch.
- Giai đoạn 2: Đầu ngón tím và đau do ứ trệ máu ở hệ tiểu tĩnh mạch.
- Giai đoạn 3: Màu sắc da trở lại bình thường nhưng vẫn còn cảm giác tê bì.

Đôi khi, chỉ có thể có hai giai đoạn, thường ảnh hưởng đến các ngón tay. Những thay đổi màu sắc này cũng có thể biểu hiện ở các vùng như tai, mũi hoặc lưỡi.

Hội chứng Raynaud được quan sát thấy ở hơn 90% người bệnh mắc xơ cứng bì hệ thống. Tình trạng này có thể dẫn đến xơ hóa đầu chi, mất móng, loét, hoại tử và đôi khi phải cắt cụt chi.

2.1.2. Da và niêm mạc

- Tổn thương da trong bệnh xơ cứng bì hệ thống được chia thành 2 nhóm: khu trú và lan tỏa. Nhóm tổn thương khu trú đặc trưng bởi tổn thương da ở phần xa của khuỷu tay và đầu gối, phần thân thường không bị ảnh hưởng. Ngược lại, nhóm tổn thương

da lan tỏa liên quan đến da ở gần khuỷu tay, đầu gối và/hoặc thân mình. Tổn thương da vùng mặt có thể xảy ra ở cả 2 nhóm.

+ Giai đoạn đầu: "ngón tay sưng phù", thường gặp và có thể kéo dài trong vài tháng. Các triệu chứng kèm như ngứa, đau rát và ban đỏ, da khô. Phù nề có thể gây chèn ép các cấu trúc bên dưới, dẫn đến các bệnh lý thần kinh chèn ép phổ biến như hội chứng ống cổ tay.

+ Giai đoạn xơ hóa: bắt đầu ở phần xa khớp bàn ngón tay, dần dần tiến triển về phía gần. Dày cứng da và xơ hóa các cấu trúc dưới da sâu hơn có thể góp phần gây co cứng vĩnh viễn và giảm khả năng vận động của các khớp ngoại vi.

+ Loét da xảy ra ở bề mặt duỗi của khớp bàn ngón tay, khớp liên đốt ngón tay hoặc khớp khuỷu tay. Ngoài ra, có thể quan sát thấy ban da dạng muối tiêu, đặc trưng bởi ban mất sắc tố xen lẫn ở vùng da còn sắc tố.

+ Giai đoạn mềm da trở lại đôi khi có thể xảy ra sau nhiều năm. Da vùng thân và phần trên cánh tay có thể mềm ra và trở lại hình dạng bình thường về mặt lâm sàng, tuy nhiên mô dưới da bên dưới vẫn bị xơ hóa.

- Các tổn thương da cụ thể như:

+ Da mặt: dày cứng, mất nếp nhăn, môi mỏng căng, khuôn mặt vô cảm, khó há miệng.

+ Da vùng chi: cứng, hạn chế vận động, giảm tiết mồ hôi, rụng lông; móng tay chân khô cứng, dễ gãy, có khía.

+ Rối loạn sắc tố da (30% trường hợp): các đám tăng sắc tố xen kẽ với vùng mất sắc tố.

+ Loét miệng, áp xe răng lợi do loạn dưỡng.

+ Canxi hóa dưới da (thường ở đầu ngón, cẳng tay, cổ, đầu gối).

- Thang điểm Rodnan sửa đổi (tên tiếng anh là Modified Rodnan Skin Score - mRSS) là công cụ lâm sàng tiêu chuẩn để đánh giá mức độ xơ cứng da ở người bệnh xơ cứng bì hệ thống. Đây là một chỉ số tiên lượng quan trọng và được sử dụng rộng rãi trong cả theo dõi bệnh và nghiên cứu lâm sàng.

+ Cách đo: bác sĩ dùng tay ấn và kéo da ở 17 vùng giải phẫu khác nhau trên cơ thể để đánh giá độ dày/xơ hóa, sau đó cho điểm theo mức độ.

Bảng 2. Điểm theo mức độ đánh giá độ dày/xơ hóa của da

Điểm số	Mô tả
0	Da bình thường
1	Dày nhẹ (tạo nếp gấp da hơi khó giữa 2 ngón tay)
2	Dày trung bình (khó tạo nếp gấp da, không thể tạo nếp nhăn nhẹ)
3	Dày nặng (không thể tạo nếp gấp da giữa 2 ngón tay)

+ Các vùng đánh giá (17 vùng): mặt, ngực, bụng, cánh tay 2 bên, cẳng tay 2 bên, mu bàn tay 2 bên, ngón tay 2 bên, đùi 2 bên, cẳng chân 2 bên, mu bàn chân 2 bên. Tổng điểm tối đa: 51 điểm.

+ Kết quả:

Bảng 3. Đánh giá mức độ của thang điểm Rodnan sửa đổi

mRSS	Mức độ	Ý nghĩa
0 - 14	Nhẹ	Thường gặp ở thể khu trú
15 - 25	Trung bình	Có nguy cơ biến chứng nội tạng
> 25	Nặng	Nguy cơ cao tổn thương tim, phổi, thận

2.1.3. Cơ, xương, khớp

- Tổn thương xương, khớp:

+ Đau, viêm nhiều khớp đối xứng, có thể kèm cứng khớp buổi sáng.

+ Vị trí thường gặp: khớp liên đốt, bàn ngón tay, cổ tay, gối, khuỷu, háng.

+ Thường có tràn dịch do viêm bao hoạt dịch và xơ hóa gân, dây chằng.

- Tổn thương cơ:

+ Đau cơ tăng dần theo tiến triển bệnh.

+ Giai đoạn muộn thường xuất hiện teo cơ, yếu cơ.

+ Nguyên nhân: hạn chế vận động, loạn dưỡng và xơ hóa cơ.

2.1.4. Phổi

- Bệnh phổi kẽ (Interstitial lung disease - ILD): biểu hiện khó thở khi gắng sức, tức ngực, ho khan, giảm rì rào phế nang và ran nổ ở đáy phổi. Trong giai đoạn muộn, khi đã có xơ phổi, bệnh nhân khó thở cả khi nghỉ ngơi.
- Tăng áp lực động mạch phổi (Pulmonary arterial hypertension - PAH): gây ho, khó thở, suy tim phải.
- Một số bệnh nhân có thể có viêm phổi do hít, xuất huyết phổi.

2.1.5. Đường tiêu hóa

Tổn thương tiêu hóa trong xơ cứng bì có thể ảnh hưởng toàn bộ ống tiêu hóa. Biểu hiện bao gồm: loét miệng, viêm teo gai lưỡi, áp xe lợi; rối loạn nuốt, trào ngược, giảm nhu động, loét và hẹp thực quản gây nuốt nghẹn, sặc; giảm nhu động và giãn dạ dày, ứ đọng thức ăn, viêm loét và xuất huyết dạ dày; viêm ruột, rối loạn nhu động, loét hoặc hoại tử ruột …

2.1.6. Tim mạch

Viêm màng ngoài tim và tràn dịch màng ngoài tim xuất hiện ở khoảng 30-40% số người bệnh, có thể tiến triển cấp hoặc mạn tính. Ngoại tâm thu thất và các rối loạn dẫn truyền khác gặp ở khoảng 80% số bệnh nhân. Suy tim phải thường gặp trong giai đoạn cuối. Tổn thương cơ tim rất hay gặp do rối loạn tuần hoàn vi mạch gây giảm tưới máu cho cơ tim.

2.1.7. Thận

Các biểu hiện thường gặp là có protein niệu, tăng huyết áp do hẹp động mạch thận và suy thận tiến triển nhanh. Khoảng 80% các tổn thương thận xuất hiện trong vòng 4-5 năm đầu, trong đó, 15-20 % dẫn đến suy thận cấp.

Cơn khủng hoảng thận trong xơ cứng bì (Scleroderma renal crisis) là tình trạng tổn thương thận tiến triển nhanh, có thể đe dọa tính mạng nếu không được điều trị kịp thời.

2.1.8. Các triệu chứng khác

- Tổn thương hệ nội tiết - sinh dục: có thể gặp suy giáp, cường giáp, suy cận giáp do xơ hoá tuyến. Suy tuyến thượng thận: do điều trị corticoid kéo dài hoặc là biểu hiện của bệnh. Suy giảm chức năng sinh dục cũng thường gặp.
- Tổn thương tâm thần kinh: có thể gặp cả tổn thương ở hệ thần kinh trung ương, ngoại biên (đặc biệt là dây tam thoa) và thần kinh thực vật. Khoảng 50% bệnh nhân có biểu hiện trầm cảm.
- Khô mắt, khô miệng cũng rất thường gặp

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Xét nghiệm miễn dịch

- Kháng thể kháng nhân (ANA) bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trên tế bào Hep-2 hoặc ELISA thường dương tính.
- Kháng thể kháng centromere (anti-centromere antibodies - ACA): Tỉ lệ gặp ở 20-25% trường hợp, thường liên quan với XCB thể khu trú, biểu hiện tổn thương thực quản và ít gặp hơn tổn thương phổi kẽ nặng, tổn thương cơ tim hay tổn thương thận cấp.
- Kháng thể kháng Topoisomerase I (anti-topoisomerase antibodies - ATA), còn tên gọi khác là kháng thể kháng Scl-70: tỷ lệ gặp 20-30% trường hợp, khoảng 3/4 trường hợp dương tính với Scl-70 biểu hiện XCB lan tỏa và 60% nguy cơ tổn thương phổi kẽ.
- Kháng thể kháng RNA polymerase III (RNAP III): là kháng thể có độ đặc hiệu cao, biểu hiện tổn thương da lan tỏa, tiến triển nhanh. Khoảng 25% người bệnh dương tính có biểu hiện tổn thương thận cấp.
- Kháng thể kháng U3-RNP: tỷ lệ gặp 4-10% trường hợp và có liên quan đến HLA-DRB1*08-04. Khoảng 50% trường hợp dương tính có biểu hiện XCB lan tỏa, biểu hiện lâm sàng đặc trưng tổn thương cơ xương không viêm và tổn thương cơ tim, tăng áp động mạch phổi hay ruột non.
- Kháng thể kháng U11/U12 RNP dương tính 1-3% trường hợp, liên quan đến tổn thương phổi kẽ nặng và tiến triển nhanh. Kháng thể kháng PM/Scl dương tính ở khoảng 2-4%, thường xuất hiện ở XCB phối hợp viêm đa cơ, biểu hiện calci hóa da và mô mềm. Kháng thể kháng U1RNP dương tính trong XCB cùng với bệnh cảnh mô liên kết hỗn hợp.
- Một số tự kháng thể kháng Th/To, Ku, RuvBL1/2, B2,... cũng được sử dụng trong hỗ trợ chẩn đoán XCB.
- Khoảng 5% bệnh nhân XCB được chẩn đoán trên lâm sàng không có ANA lưu hành.

2.2.2. Các xét nghiệm khác

- Xét nghiệm huyết học: Tốc độ máu lắng tăng cao ở đa số người bệnh. Thiếu máu rất thường gặp do tình trạng viêm mạn tính, thiếu sắt do xuất huyết tiêu hoá kéo dài hoặc thiếu vitamin B12 và acid folic do giảm hấp thu.
- Xét nghiệm sinh hoá máu: có thể có tăng nồng độ urê, creatinin máu do suy thận, men cơ (CK) có thể tăng, giảm albumin, protein máu trong trường hợp tổn thương thận hoặc suy kiệt, tăng nồng độ CRP

- Tổng phân tích nước tiểu: có protein niệu hoặc hồng cầu niệu do tổn thương cầu thận
- Thăm dò chức năng phổi: thường có rối loạn thông khí hạn chế, giảm DLCO do tăng áp động mạch phổi, viêm phổi kẽ hoặc hạn chế thông khí.
- X-quang phổi hoặc cắt lớp vi tính phổi độ phân giải cao (high-resolution computed tomography - HRCT): có thể thấy tình trạng viêm phổi kẽ, xơ phổi, thường tập trung ở hai đáy.
- Thăm dò chức năng tim: trên siêu âm tim có thể phát hiện tăng áp động mạch phổi và giãn thất phải. Điện tâm đồ thường phát hiện ngoại tâm thu thất hoặc các rối loạn dẫn truyền khác.
- Nội soi dạ dày: đánh giá trào ngược dạ dày, thực quản; viêm loét dạ dày – tá tràng; loại trừ các nguyên nhân gây nuốt nghẹn …
- Soi mao mạch nếp gấp móng có hình ảnh giãn mao mạch nền móng, mao mạch khổng lồ, xuất huyết, mao mạch chia nhánh, giảm số lượng mao mạch.
- Sinh thiết da có giai đoạn viêm và giai đoạn xơ cứng.
- Các xét nghiệm khác theo tổn thương cơ quan nghi ngờ, ví dụ siêu âm doppler mạch máu khi nghi ngờ tắc mạch...

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Tiêu chuẩn phân loại xơ cứng bì hệ thống của Hội Khớp học Hoa kỳ (ACR) và Liên đoàn phòng chống bệnh Khớp Châu Âu (EULAR) năm 2013.

Tiêu chuẩn phân loại xơ cứng bì hệ thống của ACR/EULAR năm 2013 được sử dụng cho mục đích chẩn đoán bệnh.

Bảng 4. Tiêu chuẩn phân loại xơ cứng bì hệ thống của ACR/EULAR năm 2013

Tiêu chí	Biểu hiện	Điểm
Dày da các ngón tay của cả 2 bàn tay lan rộng đến gần khớp đốt bàn *(tiêu chuẩn đủ)*	-	9
Dày da các ngón tay *(chỉ tính điểm cao hơn)*	Sưng đầu ngón tay Xơ cứng da đầu chi (xa khớp đốt bàn nhưng gần khớp liên đốt gần)	2 4
Tổn thương đầu ngón tay *(chỉ tính điểm cao hơn)*	Loét đầu chi Sẹo lõm đầu ngón tay	2 3
Giãn mao mạch	-	2
Bất thường vi mạch nền móng	-	2
Tăng áp lực động mạch phổi và/hoặc bệnh phổi kẽ *(điểm tối đa là 2)*	Tăng áp lực động mạch phổi Bệnh phổi kẽ	2 2
Hiện tượng Raynaud	-	3
Kháng thể đặc hiệu của xơ cứng bì hệ thống *(điểm tối đa là 3)*	Anti Centromere Anti Topoisomerase I (Anti – Scl -70) Anti RNA polymerase III	3 3

** Chẩn đoán xơ cứng bì hệ thống khi tổng điểm ≥ 9.*

3.2. Chẩn đoán sớm xơ cứng bì hệ thống theo Hội thấp khớp học Anh năm 2024.

- Việc phát hiện và chẩn đoán XCB thường bị trì hoãn, độ trễ trung bình thường > 10 năm kể từ khi khởi phát hội chứng Raynaud và hơn 12 tháng kể từ khi khởi phát các triệu chứng khác.
- Chẩn đoán sớm XCB có ý nghĩa quan trọng nhằm xác định người bệnh ở giai đoạn khởi phát hoặc có nguy cơ tiến triển trong tương lai. Chẩn đoán sớm dựa trên:

+ Tiền sử: hội chứng Raynaud là dấu hiệu chỉ điểm quan trọng cho việc phát hiện sớm. Tuy nhiên, một số trường hợp xơ cứng bì thể da lan tỏa (diffuse cutaneous Systemic Sclerosis - dcSSc), hội chứng Raynand có thể xuất hiện đồng thời hoặc thậm chí muộn hơn so với các biểu hiện ngoài Raynaud.

+ Khám lâm sàng: sưng ngón tay (puffy fingers) là dấu hiệu lâm sàng đặc trưng, có giá trị gợi ý trong giai đoạn sớm.

+ Cận lâm sàng: gồm xét nghiệm kháng thể kháng nhân, soi mao mạch giường móng để phát hiện tổn thương vi mạch đặc hiệu, và định danh các tự kháng thể đặc hiệu của XCB. Trong đó, việc đánh giá mao mạch ở nếp gấp móng tay là giữ vai trò trung tâm trong chẩn đoán sớm XCB, giúp phân biệt hội chứng Raynaud nguyên phát và thứ phát.

- Trong những năm gần đây, khái niệm chẩn đoán rất sớm xơ cứng bì hệ thống (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis - VEDOSS) đã được đề xuất. Các dữ liệu mới cho thấy những biến chứng nghiêm trọng của bệnh có thể đã hình thành ngay ở giai đoạn tiền lâm sàng. Đáng chú ý, những người bệnh đầy đủ các dấu hiệu "cảnh báo" (red flag) của VEDOSS gồm: hội chứng Raynaud, phù ngón tay, kháng thể kháng nhân, tự kháng thể đặc hiệu và hình ảnh bất thường mao mạch nếp gấp móng thường đã đáp ứng tiêu chuẩn phân loại EULAR/ACR 2013, tuy nhiên, những trường hợp chưa đầy đủ các đặc điểm này vẫn nguy cơ cao tiến triển thành XCB.

3.3. Chẩn đoán phân biệt

- Bệnh mô liên kết hỗn hợp: thường có kèm theo các biểu hiện của lupus ban đỏ hệ thống hoặc viêm da cơ, có kháng thể kháng RNP-70 dương tính.
- Viêm da mạn tính có teo da, xơ cứng da do yếu tố môi trường, thuốc, hóa chất, bệnh đái tháo đường, sau ghép thận hoặc suy thận, hay tổn thương xơ cứng trong các khối u ác tính.
- Tổn thương da trong bệnh lý di truyền: hội chứng Hutchinson-Gilford và Werner, bệnh Buschke.
- Viêm cân cơ tăng bạch cầu ái toan: dấu hiệu điển hình Peau d'orange: da phù cứng không lõm, nhăn như vỏ quả cam và dấu hiệu Groove: tĩnh mạch nổi phồng rõ suốt dọc đường đi của mạch máu, có thể bị ở một bên.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị kiểm soát bệnh và điều trị triệu chứng.

4.2. Điều trị cụ thể

4.2.1. Các thuốc điều trị

4.2.1.1. Các thuốc tác động trên hệ miễn dịch

- **Glucocorticoids:**

+ Chỉ định ở giai đoạn đầu của bệnh và hạn chế dùng khi xơ hóa tiến triển.

+ Liều điều trị từ liều thấp tương đương prednisolone < 7,5 mg/ngày, đến liều trung bình từ 7,5-30 mg/ngày hay liều cao trên > 30 mg/ngày.

+ Cần thận trọng khi sử dụng corticosteroid liều cao vì có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện tổn thương thận cấp tính (scleroderma renal crisis - cơn khủng hoảng thận xơ cứng bì).

+ Tác dụng phụ có thể gặp như phù, tăng huyết áp, tăng đường máu, loãng xương,...

- **Mycophenolate mofetil (MMF):**

+ Chỉ định: xơ hóa da lan tỏa và ILD tiến triển (mạn ≤ 3-7 năm).

+ Liều dùng từ 1-3g/ngày, thường bắt đầu bằng liều thấp để hạn chế tác dụng phụ với đường tiêu hóa sau đó tăng dần liều.

+ Tác dụng phụ thường gặp là ức chế tủy xương và rối loạn tiêu hóa. Do đó nên làm xét nghiệm công thức máu trong 1-2 tuần sau khi bắng đầu dùng thuốc và định kỳ khi sử dụng thuốc.

+ Theo dõi: trước khi điều trị: công thức máu, chức năng thận, men gan (AST, ALT), CRP, máu lắng. Trong 3 tháng đầu, kiểm tra mỗi 2-4 tuần/lần; sau đó 3 tháng/lần.

+ Không bắt buộc đo nồng độ mycophenolic acid (MPA) nhưng nếu đo, ngưỡng AUC cần đạt 30-60 mg h/L hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương thấp nhất là 1,5-5 mg/L.

- **Cyclophosphamide (CYC):**

+ Chỉ định: khi dùng MMF không hiệu quả hoặc trong các trường hợp tổn thương phổi kẽ tiến triển nhanh, đe dọa tính mạng.

+ Liều lượng: uống 1-2 mg/kg/24h hoặc hoặc truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần, mỗi lần 500-750 mg/m^2 da, giảm liều khi có suy thận. Thời gian điều trị 3-6 tháng.

+ Theo dõi: công thức máu, chức năng thận, men gan trước mỗi liều điều trị. Điều trị dự phòng viêm phổi do nấm PCP (Pneumocystis jirovecii pneumonia) bằng kháng sinh trimethoprim-sulfamethoxazole. Bổ sung thêm Mesna và dịch đẳng trương để ngăn chặn viêm bàng quang chảy máu.

+ Tác dụng phụ có thể gặp như suy tủy xương, viêm bàng quang, rụng tóc, vô sinh, tăng nguy cơ ung thư (đặc biệt là ung thư bàng quang, Lơ-xê-mi), suy thận.

- **Cyclosporine:**

+ Chỉ định: tổn thương phổi kẽ không đáp ứng với các điều trị khác.

+ Liều lượng: 2-5mg/ kg/24h, uống chia 2 lần trong 3-6 tháng.

- **D-Penicillamine:**

+ Chỉ định: các trường hợp có xơ cứng da.

+ Liều lượng: 500-1000mg/24 giờ (liều chuẩn) hoặc 120-150mg cách ngày (liều thấp), dùng đường uống.

- **Methotrexate (MTX):**

+ Liều dùng từ 10-25mg/tuần.

+ Cần thận trọng đối với những người bệnh có tổn thương phổi tiến triển

- **Azathioprine:**

+ Liều dùng: liều bắt đầu 1mg/kg/ngày, tăng liều 2-3 mg/kg/ngày, chia 1-3 lần uống trong bữa ăn.

+ Tác dụng phụ: như ức chế tủy xương (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu), nổi ban, sốt, buồn nôn và nôn, ỉa chảy, rối loạn chức năng gan, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn.

4.2.1.2. Thuốc tác động đến tổn thương mạch máu

- **Thuốc ức chế phosphodiesterase (PDE), đặc biệt PDE-5**:

+ Liều dùng: sildenafil 20-50 mg/lần, có thể tăng lên 60-100 mg/ngày chia 2-3 lần; hoặc tadalafil 20 mg/ngày.

+ Theo dõi: huyết áp, nhịp tim, đánh giá hiệu quả sau 4-8 tuần.

- **Thuốc ức chế thụ thể endothelin:**

+ Bosentan liều 125-250 mg/ngày.

+ Theo dõi: công thức máu, men gan mỗi 4-6 tháng đầu, sau đó mỗi 4 tháng/lần.

- **Dẫn xuất prostacyclin:**

+ Nhóm thuốc có khả năng giãn động mạch phổi như iloprost đường tiêm hoặc hít và selexipag đường uống.

+ Iloprost qua đường tĩnh mạch được lựa chọn trong điều trị loét, hoại tử ngón, hiện tượng Raynaud, TAĐMP. Liều khởi đầu từ liều 0,5ng/kg/phút trong 6 giờ, tăng liều mỗi hai ngày thêm 0,5ng/kg/phút, tới liều cao nhất người bệnh dung nạp hoặc 2ng/kg/phút trong 3-5 ngày, có thể kéo dài đến 21 ngày; cân nhắc truyền nhiều đợt nếu người bệnh đáp ứng chậm.

+ Theo dõi: huyết áp trước và sau truyền Iloprost.

- **Thuốc chẹn kênh canxi:**

+ Thường dùng: amlodipine liều tối đa 10mg/ngày, nifedipine liều tối đa 120mg/ngày, diltiazem liều tối đa 720 mg/ngày.

+ Cải thiện tốt trường hợp tổn thương mạch máu ngoại vi.

- **Thuốc kháng thụ thể alpha-1 adrenegic:**

+ Liều dùng: Prazosin liều 1-3 mg/ngày, có hiệu quả trong hội chứng Raynaud.

+ Tác dụng phụ thường gặp chóng mặt, nhức đầu, dấu hiệu phù, khó thở, đánh trống ngực.

- **Thuốc ức chế men chuyển angiotensin:**

+ Thường được chỉ định trong tổn thương thận cấp trong XCB.

+ Ở những người bệnh chẩn đoán cơn khủng hoảng thận, bắt đầu với ức chế men chuyển tác dụng nhanh như captopril, nhanh chóng điều chỉnh liều để hạ huyết áp tâm thu.

4.2.1.3. Thuốc tác động quá trình xơ hóa

- **Nintedanib:**

+ Chỉ định: bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống có tổn thương phổi kẽ để làm chậm tốc độ suy giảm FVC hoặc ở bệnh nhân có tổn thương phổi kẽ tiến triển dù đã dùng thuốc ức chế miễn dịch (theo Hội Hô hấp Hoa Kỳ/Hội Hô hấp châu Âu 2023 - American Thoracic Society/European Respiratory Society - ATS/ERS).
+ Liều dùng: 150mg × 2 lần/ngày (uống mỗi 12 giờ) với người lớn bị tổn thương phổi kẽ của XCB; giảm còn 100mg × 2 lần/ngày hoặc ngưng tạm trong trường hợp không dung nạp (tiêu chảy, tăng men gan); dùng thận trọng, có thể 100mg × 2 lần nếu có suy gan Child-Pugh A.
+ Chống chỉ định: Suy gan Child-Pugh B/C, phụ nữ có thai, dùng thuốc chống đông.
+ Tác dụng phụ phổ biến như: tiêu chảy, buồn nôn, tăng men gan, hiếm gặp chảy máu.
+ Theo dõi: FVC mỗi 3-6 tháng để đánh giá đáp ứng; men gan (AST, ALT) trong 1 tháng đầu, sau đó mỗi 3 tháng. Theo dõi triệu chứng đường tiêu hóa hàng tháng, đặc biệt trong 6 tháng đầu.

4.2.1.4. Thuốc sinh học

- **Tocilizumab:**

+ Là kháng thể đơn dòng kháng IL-6, chỉ định trong ILD tiến triển sớm (≤3 năm) hoặc trong xơ hóa da nếu thuốc khác không phù hợp.
+ Liều truyền tĩnh mạch 4-8 mg/kg mỗi 4 tuần; hoặc liều tiêm dưới da 162 mg mỗi tuần.
+ Theo dõi: trước điều trị: công thức máu, chức năng gan, nồng độ lipid máu. Sau điều trị: xét nghiệm các chỉ số trên mỗi tháng (3 tháng đầu) sau đó chuyển 3 tháng/lần; theo dõi tình trạng nhiễm trùng tiềm ẩn.

- **Rituximab:**

+ Là kháng thể đơn dòng kháng CD20 trên tế bào lympho B, chỉ định trong ILD và xơ hóa da không đáp ứng tốt với cyclophosphamide hoặc mycophenolat mofetil.
+ Liều dùng: thường dùng truyền tĩnh mạch 1000mg vào ngày 1 và ngày 15 (trong 6 tháng) hoặc liều 375 mg/m² mỗi tuần trong 4 tuần.
+ Theo dõi: trước điều trị: công thức máu, nồng độ IgG, HIV, HBV, HCV, tiêm phòng vắc xin cúm. Sau mỗi liều điều trị: theo dõi số lượng bạch cầu, nồng độ IgG, tình trạng nhiễm trùng.
+ Tác dụng phụ: có thể gặp phản ứng truyền dịch (phát ban, sốt, hạ huyết áp), giảm bạch cầu, tăng nguy cơ nhiễm trùng tiềm ẩn.

4.2.2. Các phương pháp điều trị khác

- Liệu pháp oxy: Có thể chỉ định thở oxy khi phân áp O_2 động mạch <8 kPa (60 mmHg) hoặc SpO_2 < 91%.
- Phương pháp lọc huyết tương: để loại bỏ các phức hợp miễn dịch trong các trường hợp tiến triển nặng.

- Liệu pháp tế bào gốc: tế bào gốc tạo máu tự thân hoặc tế bào gốc trung mô là hai liệu pháp được nghiên cứu ứng dụng nhiều nhất hiện nay trong điều trị tổn thương da và nội tạng.

4.2.3. Điều trị tổn thương cơ quan

Bảng 5. Lựa chọn điều trị tổn thương các cơ quan

Tổn thương cơ quan	Điều trị
Tổn thương phổi kẽ	- Cần điều trị khi: + HRCT có tổn thương phổi kẽ > 20% hoặc + Giảm FVC < 80% hoặc + Triệu chứng khó thở, cần hỗ trợ oxy khi gắng sức. - Các thuốc chính: MMF, CYC, rituximab, nintedanib đều được khuyến nghị mạnh trong ILD tiến triển. Trong đó, MMF được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay. Rituximab và/hoặc CYC truyền tĩnh mạch, azathioprine có thể được sử dụng như một phương pháp thay thế. Phối hợp MMF và nintedanib là cách tiếp cận ưu tiên ILD tiến triển. - Xem xét tocilizumab là phương pháp điều trị đầu tay trong giai đoạn đầu của XCB với các dấu hiệu viêm tăng cao và kháng thể kháng Topoisomerase I dương tính, không phụ thuộc vào mức độ ILD trên chụp cắt lớp vi tính ngực phân giải cao. - Cân nhắc nintedanib là phương pháp điều trị duy nhất trong bệnh xơ hóa lan rộng (giãn phế quản kéo giãn lan rộng/giãn phế quản và/hoặc hình tổ ong), có tình trạng nhiễm trùng tái phát khi đang dùng thuốc ức chế miễn dịch. - Ghép tế bào gốc tạo máu trong trường hợp bệnh tiến triển nhanh có nguy cơ suy nội tạng (không chỉ định khi có tổn thương phổi kẽ nặng). - Ghép phổi: cho người bệnh bị bệnh phổi kẽ mức độ nặng không đáp ứng với các thuốc điều trị. - Điều trị hỗ trợ rất quan trọng bao gồm phục hồi chức năng phổi và kiểm soát nhiễm trùng, trào ngược dạ dày - thực quản, dinh dưỡng, liệu pháp oxy. - Khuyến cáo tiêm vắc xin phòng ngừa hội chứng hô hấp cấp tính nặng do SARS-CoV-2, cúm, phế cầu khuẩn và herpes zoster; cân nhắc dự phòng bằng kháng sinh đối với các trường hợp nhiễm trùng tái phát và phòng ngừa viêm phổi do PCP, đặc biệt khi dùng rituximab kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch.
Tăng áp động mạch phổi (TAĐMP)	- Điều trị theo mức độ tổn thương (phân độ TAĐMP theo WHO). - Các nhóm thuốc điều trị bao gồm: + Chất đối kháng thụ thể endothelin + Thuốc ức chế phosphodiesterase-5 (PDE-5) + Các chất tương tự prostacyclin - Khuyến nghị điều trị sớm bằng phối hợp PDE-5 và ERA.

Tổn thương cơ quan	Điều trị
	- Nếu không hiệu quả thêm selexipag hoặc chuyển sang riociguat: + Selexipag: liều dùng 200µg hai lần/ngày, tăng đến tối đa 1600µg hai lần/ngày. Tác dụng phụ có thể gặp: tiêu chảy, hạ huyết áp. - Truyền tĩnh mạch prostacyclin trong trường hợp bệnh nặng NYHA III-IV. - Điều trị hỗ trợ: lợi tiểu, kiểm soát tình trạng rối loạn nhịp tim, thiếu sắt, liệu pháp oxy (khi SpO_2 < 88% khi áp dụng nghiệm pháp đi bộ 6 phút và/hoặc SaO_2 khi nghỉ ngơi < 92%: liệu pháp oxy dài hạn ít nhất 15 giờ/ngày); tiêm vắc xin phòng SARS-CoV-2, cúm và phế cầu; tránh thai. - Không khuyến nghị dùng chống đông đường uống (warfarin). - Trường hợp kháng trị: tạo shunt trái phải, ghép phổi.
Cơn khủng hoảng thận	- Thuốc ức chế men chuyển giúp cải thiện tỷ lệ sống trong cơn kịch phát thận. - Tránh dùng corticosteroid liều cao để giảm nguy cơ cơn khủng hoảng thận. - Cân nhắc sinh thiết thận khi chẩn đoán không chắc chắn (đặc biệt nếu có protein niệu cao, ANCA dương tính, huyết thanh học chồng lấn với bệnh lý lupus ban đỏ hệ thống,...). - Cân nhắc chuyển ghép thận sau 12 tháng trong những trường hợp không có dấu hiệu nào cho thấy khả năng phục hồi thận.
Tổn thương da	- MMF là thuốc đầu tay trong điều trị tổn thương da lan tỏa mới khởi phát (≤ 3 năm). - MTX là lựa chọn thay thế hoặc kết hợp, nhất là khi MMF không phù hợp . - CYC đường uống hoặc tĩnh mạch nếu MMF/MTX thất bại. - Rituximab làm giảm mức độ dày cứng da so với giả dược/CYC. - Tocilizumab: có tác dụng nhưng mức độ cải thiện ít. - Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (Autologous hematopoietic stem cell transplantation - AHSCT): chỉ định ở tổn thương da mạn tính, nặng, hoặc tiến triển nhanh, cải thiện đáng kể xơ hóa da. - Giãn mạch: chiếu laser hoặc chùm ánh sáng có cường độ cao, không đơn sắc (Intense pulsed light - IPL). - Tại chỗ: kem dưỡng ẩm da; sử dụng chất làm mềm da thay thế xà phòng tắm. - Thuốc dưỡng ẩm chống ngứa và thuốc kháng histamin thường được sử dụng để điều trị ngứa.
Tổn thương khớp	- Thuốc chống viêm không steroid được sử dụng giảm đau các khớp. - Corticosteroid đường toàn thân có thể giảm triệu chứng viêm đau các khớp, lưu ý liều dùng và tác dụng phụ khi dùng kéo dài.

Tổn thương cơ quan	Điều trị
Dấu hiệu Raynaud	- Chẹn kênh canxi loại dihydropyridin, thường là nifedipin đường uống là liệu pháp đầu tay. - Thuốc ức chế PDE-5 (sildenafil, tadanafil) và iloprost truyền tĩnh mạch: thuốc bậc hai trong những trường hợp nặng, kháng trị. - Cân nhắc liệu pháp chống kết tập tiểu cầu (aspirin, clopidogrel) và Statin trong hiện tượng Raynaud kháng trị. - Phẫu thuật cắt thần kinh giao cảm ở ngón tay được xem xét ở những trường hợp nặng hoặc kháng trị.
Loét đầu chi	- Thuốc ức chế PDE-5 (ví dụ sildenafil): là thuốc đầu tay được khuyến cáo mạnh, giúp phòng ngừa loét tái phát. - Bosentan: giảm số loét mới. - Iloprost truyền tĩnh mạch: loét ngón nặng đang hoạt động. - Cân nhắc liệu pháp chống kết tập tiểu cầu (đặc biệt nếu có tình trạng hoại tử tại chỗ). - Phẫu thuật cắt thần kinh giao cảm ở ngón tay: xem xét ở những trường hợp nặng hoặc kháng trị.
Dạ dày - ruột	- Trào ngược dạ dày - thực quản, khó nuốt: thuốc ức chế bơm proton và/hoặc thuốc đối kháng thụ thể histamine H2. - Các tác nhân thúc đẩy nhu động bao gồm thuốc đối kháng dopamine kích thích nhu động có thể được sử dụng cho chứng khó nuốt và trào ngược. - Thuốc điều trị tiêu chảy hoặc thuốc nhuận tràng có thể sử dụng để kiểm soát triệu chứng.
Canxi hóa	- Biến chứng nhiễm trùng nên được phát hiện sớm - Cân nhắc phẫu thuật với các trường hợp nặng, dai dẳng, ảnh hưởng đến khả năng vận động và chất lượng cuộc sống.
Thai kì và sức khỏe sinh sản	- Rối loạn chức năng tình dục nên được trao đổi tế nhị và cần có sự phối hợp của các chuyên khoa: sản phụ khoa và tiết niệu. - Khi cân nhắc mang thai: cần có kế hoạch cụ thể (đánh giá biến chứng có thể xảy ra về thận, tim, phổi hoặc khi ngừng thuốc có thể gây hại cho thai hay khi thay thế các thuốc khác an toàn hơn cho thai).

5. QUẢN LÍ VÀ PHÒNG BỆNH

5.1. Theo dõi điều trị

- Các xét nghiệm cần chỉ định mỗi 1 đến 3 tháng/lần khi tái khám hoặc khi có các dấu hiệu tiến triển bệnh:

+ Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, tốc độ máu lắng.

+ Chức năng gan, thận, men cơ, mỡ máu, protein, albumin máu.

+ Tổng phân tích nước tiểu.

+ Chụp Xquang ngực, chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao, siêu âm tim, điện tim, siêu âm ổ bụng, siêu âm hạch khi có nghi ngờ tổn thương.
+ Đo chức năng hô hấp (FVC, DLCO) khi có tổn thương phổi kẽ.
+ Siêu âm tim khi có tăng áp động mạch phổi.
+ Nội soi mao mạch nếp gấp móng: theo dõi biến đổi mao mạch.
+ Xét nghiệm miễn dịch kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng Topoisomerase I (anti Scl-70); kháng thể kháng centromere có thể làm lại mỗi 6 tháng hoặc khi bệnh có dấu hiệu hoạt động.
+ Xét nghiệm và theo dõi các tác dụng không mong muốn của corticosteroid và các thuốc ức chế miễn dịch: điện giải đồ, calci máu, glucose máu, mỡ máu, cortisol máu... phát hiện tình trạng nhiễm trùng, tăng huyết áp.

- Tầm soát ung thư ở người lớn mắc XCB:

+ Người bệnh > 65 tuổi hoặc có biểu hiện lâm sàng của XCB cận ung thư (chồng lấn thêm bệnh lý viêm da cơ, có kháng thể kháng ARN polymerase III, xơ gan, các triệu chứng báo hiệu ác tính).
+ Sàng lọc nên được thực hiện trong 3-5 năm đầu sau chẩn đoán XCB.

Bảng 6. Cơ quan sàng lọc tầm soát ung thư ở người > 65 tuổi

Cơ quan	Phương pháp sàng lọc	Tần suất
Phổi	Chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao ± xét nghiệm ILD	Khi có triệu chứng/mới chẩn đoán
Vú (nữ)	Siêu âm, Xquang tuyến vú hoặc cộng hưởng từ vú (nếu nguy cơ cao)	Hàng năm, đặc biệt nếu có kháng thể kháng ARN polymerase III
Cổ tử cung	Pap smear, test HPV	Mỗi 3-5 năm
Đường tiêu hóa	Nội soi dạ dày + đại tràng (nếu tuổi > 45 hoặc triệu chứng)	Mỗi 5-10 năm hoặc theo triệu chứng
Da - mô mềm	Khám da định kỳ (tìm nốt bất thường, loét kéo dài...)	Mỗi 6-12 tháng
Tuyến giáp	TSH, siêu âm tuyến giáp nếu nghi ngờ	Hàng năm nếu có dấu hiệu
PET-CT toàn thân	Chỉ định khi nghi ngờ mạnh cận ung thư hoặc có kháng thể kháng ARN polymerase III và tổn thương da cấp tính	1 lần trong năm đầu tiên

5.2. Phòng bệnh

- Tránh các yếu tố làm nặng tổn thương mạch máu: không hút thuốc lá; giữ ấm tay, chân; tránh kích thích lạnh đột ngột …
- Kiểm soát tình trạng trào ngược dạ dày - thực quản: người bệnh nên ăn thành nhiều bữa nhỏ, không ăn quá no, nên nằm đầu cao, không nằm ngay sau khi ăn, tránh lạm dụng cà phê, thuốc lá và các chất kích thích khác.

- Dinh dưỡng hợp lý, đầy đủ các nhóm thực phẩm, tránh vận động gắng sức.
- Dùng các loại xà phòng ít gây khô da, xoa kem làm mềm da, xoa bóp da thường xuyên.
- Hướng dẫn tập thể dục, bài tập vật lý trị liệu phù hợp với tình trạng sức khỏe, tập thở và xoa bóp toàn thân thường xuyên.
- Tái khám và dùng thuốc thường xuyên ngăn chặn đợt tiến triển của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, et al (2017). "Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis". Ann Rheum Dis. 76(8), 1327-1339.
2. Vanessa Smith , Carlo Alberto Scirè4, Rosaria Talarico, et al (2018). "Systemic Sclerosis: State of the Art on Clinical Practice Guidelines". RMD Open. Oct 18;4(Suppl 1), e000782.
3. Christopher P Denton, Enrico De Lorenzis, et al (2024). "The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis—executive summary". Rheumatology (Oxford). Sep 11;63(11):2948–2955.
4. Francesco Del Galdo, Alain Lescoat, et al (2023). "EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update".
5. Van Leeuwen NM, Del Galdo F, Seibold JR, et al (2024). "EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2024 update". Ann Rheum Dis. Oct 11.

4. VIÊM DA CƠ, VIÊM ĐA CƠ

1. ĐẠI CƯƠNG

Viêm da cơ (dermatomyositis - DM) và viêm đa cơ (polymyositis - PM) thuộc nhóm bệnh lý viêm cơ tự miễn đặc trưng bởi tình trạng viêm các bó cơ vân dẫn đến triệu chứng yếu cơ vùng gốc chi đối xứng hai bên. Bệnh viêm đa cơ không có biểu hiện ở da, trong khi viêm da cơ có kèm theo tổn thương ở da. Ngoài ra, các bệnh lý này còn có thể tổn thương các cơ quan khác như khớp, thực quản, phổi, tim mạch…

Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, hay gặp ở lứa tuổi thiếu niên (10-15 tuổi) và tuổi trung niên (45-60 tuổi), nữ giới mắc bệnh nhiều hơn nam giới tỷ lệ nữ/nam là 2-3/1. Tỷ lệ mắc bệnh chung ước tính 5-10 trường hợp/1 triệu dân.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

2.1.1. Triệu chứng toàn thân

- Sốt nhẹ trên 37°C (một số ít trường hợp có sốt cao)
- Mệt mỏi, giảm cân.

2.1.2. Tổn thương cơ

- Yếu cơ là triệu chứng phổ biến nhất, thường biểu hiện ở cơ vùng gốc chi, đối xứng hai bên, dấu hiệu ghế đẩu dương tính, thường không kèm theo đau cơ. Nhóm cơ ở đầu xa có thể biểu hiện nhưng thường nhẹ, khó phát hiện. Người bệnh có cảm giác khó cầm nắm các vật nặng, hoặc khó đi lại, nhất là lên cầu thang, đi bộ, ngồi xổm khó, không giơ tay lên được. Trên lâm sàng, người bệnh có thể có yếu cơ vùng hầu họng và thực quản gây khó nuốt, khó phát âm; yếu cơ liên sườn dẫn đến khó thở. Tổn thương các cơ duỗi cổ có thể dẫn đến khó giữ đầu thẳng; yếu cơ hoành và các cơ hô hấp phụ có thể dẫn đến tình trạng suy hô hấp và nguy cơ viêm phổi do hít phải.
- Teo cơ có thể xuất hiện ở giai đoạn muộn nếu người bệnh không được điều trị kịp thời, các cơ bị teo, đặc biệt các cơ gốc chi làm người bệnh không đi lại được. Các cơ ngọn chi ít khi bị ảnh hưởng.

2.1.3. Tổn thương da

- Tổn thương điển hình bao gồm:

+ Ban Heliotrope: màu đỏ hoặc tím ở vùng mi mắt, có thể kèm theo phù mi mắt.
+ Sẩn Gottron: sẩn hoặc mảng màu đỏ đến tím ở mặt duỗi của các khớp liên đốt ngón tay của bàn tay, bàn chân, khuỷu tay, đầu gối.
+ Dấu hiệu Gottron: mảng hoặc dải ban đỏ không sờ thấy nằm trên bề mặt duỗi của các khớp tương tự như sẩn Gottron, phổ biến nhất là khuỷu tay và đầu gối.

- Tổn thương không điển hình bao gồm: ban đỏ vùng mặt (có tổn thương vùng rãnh mũi má, khác tổn thương ban cánh bướm trong lupus ban đỏ hệ thống), dấu hiệu khăn choàng (ban đỏ vùng ngực trước và lưng trên), bàn tay thợ cơ khí (hay gặp ở người bệnh viêm da cơ có hội chứng kháng synthetase và xơ cứng bì hệ thống), dấu hiệu Holster (ban đỏ đối xứng vùng hông bên và đùi), ban đỏ vùng da đầu (ban đỏ tím với vảy mịn hoặc các mảng giống vảy nến, tuy nhiên vảy dày hơn, thường đi kèm với

rụng tóc và ngứa), poikiloderma (giãn mao mạch, teo da, tăng sắc tố và giảm sắc tố da loang lổ, thường xảy ra ở những vùng bị tổn thương viêm da cơ lâu năm), thay đổi ở nếp gấp rìa móng tay (ban đỏ quanh móng, các vòng mao mạch giãn, lớp biểu bì teo, xuất huyết biểu bì khu trú).

- Giai đoạn tiến triển có thể có tổn thương teo da, mất sắc tố, ban đỏ, giãn mao mạch ở vùng móng tay, hoặc loét da.
- Tổn thương calci hóa ở có thể vỡ, loét hay xuất hiện ở vùng xung quanh các khớp. Có thể sờ thấy các hạt cứng dưới da hoặc nhiều trường hợp chỉ được phát hiện trên Xquang.
- Thang điểm đánh giá mức độ tổn thương da ở bệnh nhân viêm da cơ CDASI (cutaneous dermatomyositis disease area and severity index) giúp đánh giá mức độ tổn thương da, theo dõi đáp ứng điều trị. Thang điểm CDASI - A (activity) đánh giá mức độ hoạt động viêm, CDASI-D (damage), đánh giá mức độ tổn thương mạn tính (sẹo, teo da). Thang điểm CDASI-A sau điều trị giảm ≥ 4-5 điểm được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

2.1.4. Tổn thương các cơ quan khác

2.1.4.1. Phổi

- Bệnh phổi kẽ (interstitial lung disease - ILD) là biểu hiện toàn thân phổ biến nhất của viêm da cơ và xảy ra ở khoảng 15-30% bệnh nhân. Các triệu chứng sớm gợi ý ILD bao gồm ho khan và khó thở tiến triển. Mức độ tổn thương có thể từ nhẹ đến tiến triển nhanh và ILD là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tình trạng phải nhập viện và nguy cơ tử vong của bệnh nhân. Thời gian trung bình để khởi phát ILD là 16,9-18 tháng kể từ khi được chẩn đoán viêm da cơ và tình trạng này có thể xảy ra kể cả khi người bệnh đã được điều trị.
- Tình trạng giảm thông khí và các dấu hiệu lâm sàng gợi ý ILD có thể xảy ra thứ phát khi viêm cơ ảnh hưởng đến cơ hoành và các cơ hô hấp phụ.

2.1.4.2. Tim mạch

Khoảng 9-72% bệnh nhân viêm da cơ có tổn thương tim mạch, thường xuất hiện khi bệnh đã ở giai đoạn toàn phát. Các biểu hiện có thể bao gồm rối loạn nhịp tim, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoại tim, bệnh cơ tim, suy tim sung huyết… Hội chứng Raynaud thường gặp ở các người bệnh viêm da cơ/viêm đa cơ có hội chứng kháng synthetase và khi bệnh kết hợp với lupus ban đỏ hệ thống, hoặc xơ cứng bì hệ thống.

2.1.4.3. Tiêu hóa

- Chứng khó nuốt do viêm cơ hoạt động ảnh hưởng đến cơ vùng hầu họng và thực quản xảy ra ở khoảng 18-20% bệnh nhân viêm da cơ, có thể dẫn đến tình trạng nghẹn, nguy cơ viêm phổi do hít phải và đôi khi cần đặt ống thông dạ dày để hỗ trợ ăn uống.
- Các biểu hiện khác có thể gặp như viêm thực quản trào ngược mạn tính do yếu cơ thắt thực quản đoạn dưới, giảm nhu động ruột non và tá tràng dẫn đến đau bụng, chướng bụng, tiêu chảy, sút cân,...
- Hiếm khi xuất hiện các tình trạng nghiêm trọng, đe dọa tính mạng như loét, xuất huyết, thủng ruột, thiếu máu cục bộ hay nhồi máu ruột.

2.1.4.4. Khớp

Đau khớp hoặc viêm khớp, đôi khi xuất hiện tình trạng cứng khớp và hạn chế vận động nhẹ, thường hay gặp nhất ở các khớp nhỏ của bàn tay, khớp cổ tay và khớp gối hiếm khi có biến dạng khớp.

2.1.4.5. Thận

- Rối loạn chức năng thận ít khi được báo cáo và có thể biểu hiện dưới dạng tổn thương thận cấp tính do tiêu cơ vân.
- Viêm thận mạn tính có thể xảy ra với các đặc điểm lâm sàng như tiểu máu, protein niệu và suy giảm chức năng thận.

2.1.4.6. Bệnh lý ác tính

- Ước tính tỉ lệ mắc bệnh lý ác tính ở người bệnh viêm da cơ là 15-27%. Năm đầu tiên sau khi chẩn đoán viêm da cơ là giai đoạn có nguy cơ cao nhất đối với chẩn đoán ác tính và tỉ lệ này giảm dần theo thời gian chẩn đoán bệnh. Tuy nhiên, viêm da cơ liên quan đến ung thư thường được định nghĩa là bệnh lý viêm cơ tự miễn xảy ra trong vòng 3 năm sau khi mắc bệnh ác tính và nguy cơ tăng có thể kéo dài trong vòng trên 5 năm sau khi chẩn đoán.
- Các ung thư thường gặp: ở nữ như ung thư buồng trứng, vú, tử cung; ở nam như ung thư phổi, dạ dày, tụy, đại trực tràng; ở cả 2 giới như ung thư biểu mô, hạch bạch huyết.
- Các yếu tố nguy cơ liên quan đến ác tính ở viêm da cơ bao gồm tuổi > 45, giới nam, khó nuốt, loét da và sự có mặt của tự kháng thể TIF1-γ. Tất cả các bệnh nhân viêm da cơ nên được làm các xét nghiệm sàng lọc ung thư phù hợp với độ tuổi theo khuyến cáo của Hội ung thư Hoa Kỳ (American Cancer Society - ACS) và Cơ quan Y học dự phòng Hoa Kỳ (United States Preventive Services Task Force - USPSTF).

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Men cơ

- Năm loại enzyme có nguồn gốc từ cơ: CK (creatine phosphokinase), AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase), LDH (lactate dehydrogenase) và aldolase, được giải phóng vào huyết thanh khi cơ bị tổn thương. Trong số này, CK là loại enzyme có độ nhạy và đặc hiệu nhất đối với tổn thương cơ. Nồng độ CK có thể tăng cao tới 50 lần giới hạn bình thường trên ở 70-80% bệnh nhân viêm da cơ. Trong quá trình tổn thương cơ, nồng độ transaminase tăng có mối tương quan chặt chẽ với nồng độ CK, thường là AST tăng nhiều hơn ALT. Vì nồng độ CK và transaminase có thể tăng cao trong các rối loạn về gan, nên việc kiểm tra nồng độ GGT (gamma-glutamyl transferase) tăng cao có thể giúp phân biệt nguồn gốc CK từ gan hay từ cơ. Ngoài ra, nồng độ CK cũng có thể tăng cao do tổn thương cơ tim. Do đó, cần làm thêm các xét nghiệm đánh giá men tim khác để phân biệt. Trong đợt tiến triển của bệnh, CK có thể tăng trước khi có dấu hiệu yếu cơ khoảng vài tuần đến vài tháng, mức tăng có thể không tương xứng với mức độ yếu cơ trên lâm sàng. Nồng độ enzym cơ có thể bình thường ở bệnh nhân viêm da cơ, ngay cả khi có viêm cơ hoạt động.
- Các enzym trên có thể hữu ích trong việc theo dõi đáp ứng điều trị của bệnh lý viêm da cơ. Sau điều trị, nồng độ CK trong huyết thanh giảm dần trong vòng 2-8 tuần, sau đó là sự sụt giảm tuần tự của nồng độ transaminase, LDH và aldolase.

2.2.2. Điện cơ

Trên điện cơ, có hiện tượng bất thường cơ gốc chi, hình ảnh các sợi cơ dễ bị kích thích khi nghỉ ngơi như tăng các hoạt động xen kẽ và rung tự phát, biên độ điện thế thấp do bất thường cơ, điện thế đơn vị vận động ngắn và nhiều pha, phóng điện tái diễn phức tạp.

2.2.3. Chụp cộng hưởng từ

Chụp cộng hưởng từ vùng đùi 2 bên có thể giúp hỗ trợ chẩn đoán tổn thương cơ, đặc biệt hữu ích ở những bệnh nhân có yếu cơ trên lâm sàng nhưng xét nghiệm men cơ bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ. Hình ảnh thay đổi tín hiệu của cơ trên xung T1 như thâm nhiễm mỡ, xung T2 như tăng tín hiệu lan tỏa hoặc khu trú, thâm nhiễm viêm, phù, xơ hóa, lắng đọng calci ở cơ vân. Tuy nhiên, các hình ảnh này đều không đặc hiệu trong viêm da cơ, do đó cần cân nhắc sinh thiết cơ (đặc biệt sinh thiết tại vị trí có hình ảnh tổn thương trên phim cộng hưởng từ) để xác nhận chẩn đoán.

2.2.4. Mô bệnh học

- Sinh thiết cơ: thường sinh thiết cơ vân, quan sát thấy hiện tượng viêm cơ cấp và mạn. Có hình ảnh xâm nhập các tế bào viêm xung quanh các mạch máu và tổ chức mô kẽ xung quanh các sợi cơ, chủ yếu là các tế bào lympho, tương bào, mô bào, bạch cầu đa nhân, các sợi cơ bị thoái hóa và hoại tử, có sự tái tạo các sợi cơ, trong đó hình ảnh đặc hiệu nhất là teo tổ chức liên kết xung quanh các bó cơ. Trong quá trình tiến triển của bệnh, tổ chức liên kết xơ và/hoặc mỡ sẽ thay thế các sợi cơ hoại tử và chia tách các bó cơ. Trong viêm da cơ, chủ yếu thấy hình ảnh thâm nhiễm các tế bào tua giống tương bào mang dấu ấn CD4+, đại thực bào, lympho B; lắng đọng phức hợp tấn công màng C5b-9. Trong viêm đa cơ, chủ yếu thấy thâm nhiễm CD8+, đại thực bào, tế bào tua.
- Sinh thiết da: viêm da không đặc hiệu, có thể gặp hình ảnh teo da, thoái hoá lỏng lớp đáy, thâm nhiễm các bạch cầu lympho và mô bào ở xung quanh các mạch máu trong lớp biểu bì. Ngoài ra, còn có sự tăng tiết mucin, tăng thâm nhiễm các tế bào mang dấu ấn CD4+, lắng đọng bổ thể, globulin miễn dịch và phức hợp tấn công màng ở vùng ranh giới trung bì - thượng bì.
- Việc điều trị bằng glucocorticoid và/hoặc thuốc ức chế miễn dịch tại thời điểm sinh thiết có thể ảnh hưởng đến sự hiện diện, mức độ tổn thương về mặt bệnh lý học đặc trưng trong sinh thiết da.

2.2.5. Tự kháng thể

- Bệnh lý viêm cơ tự miễn có liên quan đến các tự kháng thể kháng lại kháng nguyên nhân tế bào và tế bào chất, được chia thành các tự kháng thể liên quan đến viêm cơ (myositis - associated autoantibodies - MAA) và tự kháng thể đặc hiệu của viêm cơ (myositis - specific autoantibodies - MSA).
- MAA là tự kháng thể được tìm thấy trong viêm da cơ và các tình trạng tự miễn dịch khác, ví dụ như kháng thể kháng nhân ANA, kháng SSA (Ro). Bệnh nhân nghi ngờ mắc viêm da cơ nên được sàng lọc MAA. Nên sử dụng xét nghiệm ANA bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang trên tế bào Hep-2 vì các kiểu hình ANA trong tế bào chất hoặc nhân có thể bị bỏ sót khi thực hiện bằng các phương pháp khác. Ngoài ra, kết quả xét nghiệm ANA trên tế bào Hep-2 có thể âm tính khi có một số kháng thể

viêm cơ trong tế bào chất như MDA5. ANA dương tính ở 24-60% bệnh nhân viêm da cơ.

- MSA được phát hiện ở trên 60% bệnh nhân viêm da cơ và tỉ lệ mắc bệnh có thể lên tới 80-90% khi có các xét nghiệm tự kháng thể dương tính. Nồng độ MSA trong huyết thanh có thể liên quan đến tổn thương các cơ quan cũng như tiên lượng bệnh, đáp ứng điều trị. Đánh giá MSA cũng có thể hữu ích trong việc hỗ trợ chẩn đoán viêm da cơ.

Bảng 1. Các tự kháng thể trong viêm da cơ

Loại	Tên kháng thể	Ý nghĩa lâm sàng chính
MSA *(Myositis-specific autoantibodies)*	Anti-Mi-2	- Liên quan đến tổn thương da (ban Heliotrope, sẩn Gottron). - Tiên lượng tốt, đáp ứng tốt corticoid.
	Anti-TIF1-γ (p155/140)	- Nguy cơ cao có bệnh lý ung thư đi kèm ở người lớn. - Tổn thương da điển hình, yếu cơ mức độ nhẹ - trung bình.
	Anti-MDA5	- Tổn thương da nhiều hơn cơ, hay gặp ở khu vực châu Á - Liên quan đến ILD tiến triển nhanh, nguy cơ tử vong cao nếu không can thiệp sớm.
	Anti-NXP2	- Liên quan đến vôi hóa mô mềm, yếu cơ nặng. - Nguy cơ ung thư cao ở người lớn, nguy cơ loạn dưỡng cơ ở trẻ em.
	Anti-SAE	- Liên quan nhiều đến tổn thương da, tình trạng yếu cơ xuất hiện muộn, nhẹ. - Tiên lượng tốt hơn MDA-5
MSA nhóm anti - synthetase	Anti-Jo-1	- Lâm sàng có thể có như: viêm cơ, ILD, viêm khớp, sốt, hội chứng Raynaud - Đặc trưng cho hội chứng kháng synthetase (Anti-synthetase syndrome - ASSD)
	Anti-PL-7/PL-12	- Liên quan đến tổn thương ILD, viêm cơ nhẹ - Tiên lượng thay đổi, thường cần điều trị phối hợp.
	Anti-EJ, OJ	- Cũng thuộc hội chứng kháng synthetase - Thường ít yếu cơ hơn nhưng ILD tiến triển hơn.
MAA	Anti-PM-Scl	- Hay gặp trong hội chứng chồng lấn với bệnh lý xơ cứng bì hệ thống. - Liên quan đến tình trạng yếu cơ nhẹ, Raynaud, ILD nhẹ.

Loại	Tên kháng thể	Ý nghĩa lâm sàng chính
(Myositis-associated autoantibodies)	Anti-Ku	- Thường gặp trong hội chứng chồng lấn với bệnh lý lupus ban đỏ hệ thống hoặc xơ cứng bì hệ thống.
	Anti-U1-RNP	- Gợi ý hội chứng chồng lấn với bệnh lý lupus ban đỏ hệ thống hoặc xơ cứng bì hệ thống.
Kháng thể khác trong viêm cơ hoại tử	Anti-SRP	- Liên quan đến tổn thương viêm cơ hoại tử nặng, yếu cơ tiến triển nhanh. - Tăng CK rất cao, đáp ứng kém steroid
	Anti-HMGCR	- Thường gặp ở bệnh lý viêm cơ hoại tử có liên quan đến dùng statin. - Đáp ứng tốt với IVIg + corticoid.

- Ứng dụng lâm sàng của các tự kháng thể:

+ Chẩn đoán sớm và phân nhóm tổn thương như: MDA-5 dự báo tổn thương ILD sớm, Mi-2 liên quan đến tổn thương viêm da cơ cổ điển, Jo-1 liên quan đến hội chứng kháng synthetase
+ Dự báo nguy cơ ung thư như: TIF1-γ, NXP2 dương tính, cần tầm soát bệnh lý ung thư cho bệnh nhân.
+ Dự đoán đáp ứng điều trị như: Mi-2, SAE, TIF1-γ thường đáp ứng tốt với corticoid; MDA-5, SRP đáp ứng kém với corticoid.
+ Hướng dẫn để điều trị cá thể hóa: MDA5 dương tính, cần đánh giá tổn thương ILD và tiếp cận điều trị sớm theo các thể lâm sàng.

2.2.6. Xét nghiệm khác

- Công thức máu: đánh giá tình trạng thiếu máu, thay đổi số lượng tiểu cầu, bạch cầu.
- Bổ thể C3,C4: có thể giảm trong đợt viêm cơ hoạt động.
- Siêu âm tim, điện tim đồ: Rối loạn nhịp tim, suy tim sung huyết do viêm cơ tim hoặc xơ hóa cơ tim, viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng tim.
- Siêu âm khớp, Xquang khớp: hình ảnh viêm khớp.
- Siêu âm, chụp Xquang phát hiện lắng đọng canxi ở da.
- Xquang ngực, chụp cắt lớp vi tính ngực phân giải cao (high-resolution computed tomography - HRCT): hình ảnh xơ phổi, viêm phế nang, viêm màng phổi và tràn dịch màng phổi ít gặp.
- Đo chức năng hô hấp đánh giá tình trạng thông khí.
- Soi mao mạch giường móng bằng Dermoscopy.
- Viêm da cơ, viêm đa cơ có thể thứ phát do ung thư, cần có các thăm do tầm soát nguy cơ ung thư cho người bệnh: nội soi tai mũi họng, nội soi dạ dày - đại tràng, siêu âm tuyến giáp, siêu âm ổ bụng, xquang hoặc siêu âm tuyến vú (nữ), siêu âm tinh hoàn (nam) …

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định*:* tùy theo điều kiện cụ thể, có thể sử dụng một trong các bộ tiêu chuẩn chẩn đoán dưới đây.

3.1.1. Tiêu chuẩn Bohan và Peter 1975

- Gồm 5 tiêu chuẩn:
    1. Yếu cơ gốc chi đối xứng hai bên
    2. Tăng men cơ creatine kinase (CK) trong huyết thanh
    3. Điện cơ kim có dấu hiệu tổn thương nguồn gốc cơ
    4. Sinh thiết có bằng chứng viêm cơ
    5. Tổn thương da điển hình: Ban Heliotrope (ban đỏ màu tím quanh mắt), dấu hiệu Gottron, sẩn Gottron, ban đỏ hình chữ V ở cổ và ngực, bàn tay thợ cơ khí
- Chẩn đoán xác định:
    + Viêm đa cơ: khi có đủ cả 4 tiêu chuẩn đầu tiên.
    + Viêm da cơ: khi có đủ cả 5 tiêu chuẩn.

3.1.2. Tiêu chuẩn của Tanimoto 1995 (Bảng 2)

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm đa cơ và viêm da cơ theo Tanimoto 1995

1. Tổn thương da: 3 dấu hiệu
    + Ban Heliotrope (ban tím sẫm ở mi mắt trên)
    + Dấu hiệu Gottron: ban hoặc sẩn có teo da và vảy sừng màu đỏ tím ở mặt duỗi của các khớp ngón tay.
    + Ban màu đỏ tím gồ nhẹ trên mặt da ở mặt duỗi của các khớp ở chi (khớp gối hoặc khuỷu).
2. Yếu cơ ở gốc chi hoặc chi trên.
3. Đau cơ khi gắng sức hoặc đau tự phát.
4. Viêm khớp không có biến dạng hoặc phá huỷ khớp, hoặc đau khớp.
5. Biểu hiện viêm hệ thống (sốt, tăng nồng độ CRP trong máu hoặc tăng tốc độ lắng máu).
6. Tăng nồng độ men creatine kinase (CK) hoặc aldolase trong huyết thanh.
7. Xét nghiệm miễn dịch: kháng thể kháng Jo-1 dương tính.
8. Điện cơ có thể thấy hình ảnh rối loạn nguồn gốc cơ.
9. Sinh thiết cơ có các bằng chứng viêm cơ.

- **Chẩn đoán xác định viêm đa cơ**: khi có ít nhất 4 trong 8 tiêu chuẩn trong các mục từ 2 đến 9.
- **Chẩn đoán xác định viêm da cơ:** khi có ít nhất 1 dấu hiệu trong 3 dấu hiệu ở mục 1, và ít nhất 4 dấu hiệu trong các mục từ 2 đến 9.

3.1.3. Tiêu chuẩn phân loại viêm cơ tự miễn của EULAR/ACR 2017

Tiêu chuẩn phân loại viêm cơ tự miễn của EULAR/ACR 2017 cũng được sử dụng cho mục đích chẩn đoán bệnh với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 87%, 82% khi không có sinh thiết cơ và lên tới tương ứng 93%, 88% nếu có sinh thiết cơ (Bảng 3).

Bảng 3. Tiêu chuẩn phân loại viêm cơ tự miễn của EULAR/ACR 2017

Biến đổi	Điểm số	
	Không sinh thiết cơ	Có sinh thiết cơ
Tuổi phát bệnh		
Tuổi khởi phát triệu chứng đầu tiên được cho là liên quan đến bệnh ≥ 18 tuổi và < 40 tuổi	1.3	1,5
Tuổi khởi phát triệu chứng đầu tiên được cho là liên quan đến bệnh ≥ 40 tuổi	2.1	2.2
Yếu cơ		
Yếu đối xứng khách quan, thường tiến triển, ở phần gốc chi trên	0,7	0,7
Yếu đối xứng khách quan, thường tiến triển, ở phần gốc chi dưới	0,8	0,5
Cơ gấp cổ tương đối yếu hơn cơ duỗi cổ	1.9	1.6
Ở chân, các cơ gốc chi tương đối yếu hơn các cơ ngọn chi	0,9	1.2
Biểu hiện da		
Phát ban Heliotrope	3.1	3.2
Sẩn Gottron	2.1	2.7
Dấu hiệu Gottron	3.3	3.7
Biểu hiện khác		
Rối loạn nuốt hoặc rối loạn vận động thực quản	0,7	0,6
Xét nghiệm		
Kháng thể tự miễn anti-Jo-1 (anti-histidyl-tRNA synthetase) dương tính	3.9	3.8
Tăng nồng độ huyết thanh của CK hoặc LDH hoặc ASAT/AST/SGOT hoặc ALAT/ALT/SGPT	1.3	1.4
Sinh thiết cơ		
Thâm nhiễm trong cơ của các tế bào đơn nhân bao quanh nhưng không xâm lấn các sợi cơ		1.7
Thâm nhiễm quanh cơ và/hoặc quanh mạch máu của các tế bào đơn nhân		1.2
Teo quanh bó		1.9
Không bào có viền		3.1

❖ **Phân loại viêm cơ tự miễn,** nếu tổng điểm:

- ≥ 7,5 khi không sinh thiết cơ.
- ≥ 8,7 khi có sinh thiết cơ.

3.2. Chẩn đoán thể lâm sàng: Viêm da cơ, viêm đa cơ có 3 thể:

- Thể đơn thuần: chỉ có các biểu hiện ở da và cơ. Ở thể này, một số người bệnh viêm da cơ có tổn thương da chiếm ưu thế được gọi là viêm da cơ không có tổn thương cơ trên lâm sàng (clinically amyopathic dermatomyositis - CADM), chẩn đoán khi có biểu hiện da đặc trưng của viêm da cơ nhưng không có yếu cơ lâm sàng rõ ràng trong ít nhất 6 tháng, có thể có hoặc không có bất thường men cơ, cộng hưởng từ và điện cơ. CADM lại chia thành 2 thể nhỏ: hoàn toàn không có tổn thương cơ (amyopathic dermatomyositis - ADM) và không có yếu cơ trên lâm sàng nhưng có bất thường về cận lâm sàng (CK, cộng hưởng từ, điện cơ, sinh thiết cơ) (hypomyopathic dermatomyositis - HDM).
- Thể phối hợp với các bệnh tự miễn: ngoài các biểu hiện ở da và cơ còn có thêm các biểu hiện của bệnh tự miễn.
- Thể kết hợp với các khối u ác tính: có các triệu chứng của khối u ác tính (đôi khi rất kín phải thăm khám kỹ mới phát hiện được) kèm theo các biểu hiện ở da và cơ.

3.3. Chẩn đoán phân nhóm theo tự kháng thể

3.3.1. Kháng thể kháng MDA-5

- Nguy cơ mắc ILD cao và các tổn thương da đặc trưng do tắc nghẽn các vi mạch:

+ Loét da: Phát hiện ở 82% bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng MDA-5, liên quan chặt chẽ với sự phát triển của ILD và đóng vai trò là yếu tố nguy cơ độc lập gây tràn khí trung thất. Loét sâu, để lại sẹo có lỗ, thường xảy ra ở các khớp liên đốt ngón tay, khuỷu tay, ngón gần, hoặc vùng quanh móng tay. Ngoài ra, loét da có thể xuất hiện ở vùng ngực, lưng và các vị trí khác tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Tổn thương ban đỏ xung quanh vùng có tổn thương da dạng livedo.

+ Sẩn lòng bàn tay: Nốt hoặc sẩn vùng lòng bàn tay và mặt gan các ngón tay, thường đau.

+ Các tổn thương da, niêm mạc khác: rụng tóc lan tỏa, vôi hóa, loét niêm mạc miệng, viêm mô mỡ.

- Biểu hiện toàn thân đặc trưng khác của viêm da cơ có MDA-5 bao gồm tổn thương khớp giống viêm khớp dạng thấp huyết thanh âm tính, sốt và mệt mỏi.
- Biểu hiện toàn thân chính của kháng thể kháng MDA-5 là ILD với tỉ lệ lưu hành ước tính là 42-100%, tỉ lệ tử vong trong 6 tháng đầu nếu không được điều trị tích cực là 30-60%. Tổn thương ILD không đồng nhất và dao động từ biểu hiện nhẹ, diễn biến từ từ đến bệnh tiến triển nhanh (rapidly progressive interstitial lung disease - RP-ILD). Tỉ lệ mắc RP-ILD cao hơn trên 20 lần ở những bệnh nhân viêm da cơ có MAD-5 so với những bệnh nhân không có MDA-5.
- Các yếu tố nguy cơ độc lập với sự phát triển RP-ILD bao gồm tuổi >50, LDH huyết thanh >300IU/L, ferritin >1000 ng/mL, giảm bạch cầu lympho và tỷ lệ bạch cầu trung tính/lympho >7 khi chẩn đoán. Ngoài ra, những bệnh nhân có nồng độ kháng thể kháng MDA-5 cao hơn có nhiều khả năng phát triển RP-ILD hơn và ít đáp ứng với

điều trị. Mặt khác, triệu chứng đau khớp đã được xác định là yếu tố bảo vệ, chống lại sự phát triển RP-ILD.

3.3.2. Hội chứng kháng synthetase (anti-synthetase syndrome - ASTS)

- Hội chứng kháng synthetase có các tự kháng thể kháng lại aminoacyl-tRNA synthetase, bao gồm Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Zo và Ha. Trong đó, kháng thể kháng Jo-1 là phổ biến nhất, chiếm tới 75% tổng số kháng thể kháng aminoacyl-tRNA.
- Biểu hiện lâm sàng bao gồm 3 tổn thương: viêm cơ, viêm khớp và ILD ở tới 90% bệnh nhân. Hiện tượng Raynaud, sốt và phát ban có thể xuất hiện.
- Bàn tay thợ cơ khí là tổn thương da đặc trưng ở 16-21% bệnh nhân, có liên quan đến tỷ lệ ILD tăng cao, đặc biệt ở những người bệnh có kháng thể kháng Jo-1.
- Đau khớp và viêm khớp được thấy ở 54-70% bệnh nhân ASTS, thường biểu hiện dưới dạng viêm khớp đa khớp đối xứng. Viêm khớp đơn độc là triệu chứng biểu hiện ở khoảng 25% bệnh nhân và có thể được chẩn đoán nhầm là viêm khớp dạng thấp.
- Tỷ lệ mắc ILD ước tính là 70-95% và là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong. Bệnh nhân có kháng thể kháng PL-7 và kháng PL-12 thường mắc ILD hơn bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 (lần lượt là 90% so với 60%), tổn thương phổi nặng và tiến triển nhanh hơn. Mặc dù tỷ lệ mắc ILD cao, bệnh nhân ASTS có tiên lượng tốt hơn, đáp ứng điều trị và tỷ lệ tử vong thấp hơn so với những bệnh nhân có kháng thể kháng MDA-5.

3.3.3. Phân loại tổn thương phổi kẽ (ILD) kèm tự kháng thể liên quan

Bảng 4. Phân loại tổn thương phổi kẽ kèm tự kháng thể liên quan

Thể	Thời gian khởi phát	Đặc điểm	Kháng thể liên quan
Cấp (Tổn thương phổi kẽ tiến triển nhanh)	< 4 tuần	Khó thở tăng nhanh Suy hô hấp tiến triển, SpO2 giảm nhanh Ferritin > 1000 ng/mL HRCT: Tổn thương lan tỏa, tiến triển nhanh	Anti-MDA5+
Bán cấp	4-12 tuần	Khó thở tăng từ từ Ho khan, sốt nhẹ FVC giảm < 70%, DLCO giảm, SpO_2 ổn định HRCT: Tổn thương khu trú/lan tỏa	Anti-MDA5+ Anti-Mi-2+ Anti-TIF1γ+
Mạn tính	> 3 tháng	Tiến triển chậm FVC < 80%, giảm dần theo thời gian HRCT có tổn thương kẽ, xơ hóa mô kẽ	Anti-TIF1γ+ Anti-SRP Anti-NXP2+ Anti-Mi-2+

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- Các bệnh có tổn thương da nhạy cảm ánh sáng: viêm da tiếp xúc ánh sáng, Lupus ban đỏ hệ thống.

- Viêm da tiếp xúc dị ứng/ kích ứng.
- Các bệnh lý tự miễn khác như viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì hệ thống, lupus ban đỏ hệ thống.
- Một số chẩn đoán phân biệt khác: hội chứng Guillain-Barré, viêm tủy cắt ngang, nhiễm độc thần kinh, viêm cơ do virus, bệnh nhược cơ, Basedow, yếu cơ do nguyên nhân thần kinh, do thuốc…

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị:

- Cần điều trị sớm ngay khi bệnh được chẩn đoán
- Kết hợp điều trị thuốc và phục hồi chức năng cơ, cải thiện cơ lực, ngăn chặn teo cơ, cứng khớp.
- Điều trị theo các tổn thương cơ quan của bệnh. Điều trị đồng thời các bệnh lý ác tính nếu có.

4.2. Điều trị không dùng thuốc

- Nghỉ ngơi tại giường, đặc biệt ở những người bệnh viêm cơ nặng. Tập phục hồi chức năng phù hợp để tránh teo cơ, cứng khớp, phục hồi cơ lực.
- Các người bệnh có triệu chứng khó nuốt hay trào ngược dạ dày, thực quản nên nằm đầu cao và tránh ăn uống trước khi đi ngủ.
- Các người bệnh có tổn thương da cần hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

4.3. Điều trị cụ thể

4.3.1. Tổn thương cơ

- Glucocorticoid:

+ Liều dùng tương đương prednison 0,5-2 mg/kg/ngày, có thể lên đến liều 60mg/ngày.
+ Trường hợp nặng có thể dùng pulse methylprednisolone truyền tĩnh mạch liều từ 500-1000 mg/ngày, trong 3 ngày.
+ Cần chú ý giảm dần liều để hạn chế tác dụng phụ, liều duy trì 5-10 mg/ngày.
+ Glucocorticoid thường được khuyến cáo kết hợp sớm với các thuốc ức chế miễn dịch hoặc tác nhân gây độc tế bào khác, đặc biệt là khi có các biến chứng tổn thương nội tạng.

- Các thuốc ức chế miễn dịch:

+ Methotrexate (MTX) liều 15-25 mg/tuần, dùng đường uống hoặc tiêm dưới da, hiệu quả giúp phục hồi cơ lực trong 3-6 tháng. Lưu ý không dùng nếu người bệnh có ILD nặng. Thuốc có thể có tác dụng phụ như viêm gan, suy tế bào gan, suy tủy xương, do đó cần bổ sung acid folic 5mg mỗi tuần vào một ngày khác ngày dùng methotrexate.
+ Mycophenolate mofetil (MMF) đường uống, liều dùng 1-3g/ngày chia 2 lần, hiệu quả tương đương MTX, ưu tiên khi có ILD.
+ Azathioprine liều ban đầu 50mg/ngày, tăng lên 2-3 mg/kg/ngày trong 2 tuần, không quá 200mg/ngày.

+ Thuốc ức chế calcineurin như tacrolimus dùng đường uống liều 2-4 mg/ngày, cyclosporine liều 2,5-5 mg/kg/ngày.

+ Cyclophosphamide được chỉ định trong các trường hợp kháng trị hoặc có tổn thương phổi kẽ đi kèm. Truyền tĩnh mạch 3-4 tuần 1 lần, mỗi lần 500 - 750mg/m^2 da, giảm liều khi có suy thận. Thời gian điều trị 6 tháng. Sau đó duy trì nếu đáp ứng điều trị.

- Các biện pháp khác

+ Truyền tĩnh mạch immunoglobulin (Intravenous immunoglobulin - IVIg) được chỉ định điều trị hỗ trợ trong trường hợp nặng, kháng trị, phụ nữ có thai hoặc bệnh nhân không dùng được thuốc ức chế miễn dịch. Liều dùng 2g/kg/tháng, trong 2-5 ngày. Đặc biệt, nếu viêm da cơ có triệu chứng khó nuốt, IVIg thường được chỉ định sớm, kết hợp với liệu pháp glucocorticoid.

+ Rituximab (kháng CD20), được chỉ định cho các trường hợp viêm da cơ kháng trị hoặc bệnh nhân có kháng thể kháng MDA-5 có tổn thương mạch máu, ILD.

+ Lọc huyết tương, kháng TNF-anpha (Infliximab) được chỉ định điều trị hỗ trợ trong trường hợp nặng, kháng trị.

+ Thuốc ức chế JAK (JAK inhibitor - JAKi) chỉ định cho trường hợp có kháng thể kháng MDA-5, CADM, RP-ILD kèm yếu cơ. Liều dùng Tofacitinib: 5mg x 2 lần/ngày.

- Phân tầng điều trị theo mức độ tổn thương cơ:

Mức độ tổn thương	Lâm sàng và xét nghiệm	Chiến lược ban đầu
Nhẹ - vừa	Yếu cơ gốc chi, CK < 5 lần giới hạn bình thường	Corticoid ± MTX/MMF
Nặng, tiến triển	Yếu cơ nhanh, CK rất cao, sinh thiết cơ có tổn thương viêm nhiều	Corticoid liều cao + IVIg /Rituximab/JAKi/ Cyclophosphamide
Kháng trị/không đáp ứng sau 3-6 tháng	Không cải thiện lâm sàng, CK cao dai dẳng	Kết hợp IVIg + JAKi / đổi thuốc sinh học

- Phác đồ điều trị gợi ý theo giai đoạn:

Giai đoạn	Điều trị
Khởi đầu	Corticoid + MTX (hoặc MMF nếu ILD)
Không đáp ứng sau 3 tháng	Thêm IVIg hoặc đổi sang JAKi /Rituximab/ Cyclophosphamide
Khởi phát nặng/tổn thương nhanh	Liều cao corticoid + IVIg ngay lập tức
Kháng trị	Phối hợp 3 thuốc: Corticoid + JAKi + IVIg/Rituximab

4.3.2. Tổn thương da

- Tránh ánh nắng mặt trời và các nguồn tia cực tím.

- Điều trị tại chỗ là cần thiết nhưng không đủ để kiểm soát hoàn toàn bất kì tổn thương nào.

+ Corticoid tại chỗ giúp kiểm soát các triệu chứng trên da, chẳng hạn như ban đỏ và ngứa, đặc biệt là đối với các triệu chứng nhẹ hoặc khi sử dụng cùng với các tác nhân toàn thân.

+ Thuốc ức chế calcineurin bôi tại chỗ như: Tacrolimus 0,1%, Pimecrolimus 1% có thể hiệu quả tương đương với corticosteroid bôi tại chỗ có tác dụng trung bình mà không gây các tác dụng phụ như teo da hoặc giảm sắc tố.

- Điều trị toàn thân:

+ Corticosteroid toàn thân (prednisone 0.5-1 mg/kg/ngày) là lựa chọn điều trị đầu tay cho bệnh viêm cơ tự miễn, nhưng không khuyến cáo dùng đơn trị liệu dài hạn để kiểm soát các triệu chứng trên da, vì thường không hiệu quả và có tác dụng phụ đáng kể. Đôi khi, ngay cả khi bệnh viêm cơ đáp ứng với corticosteroid toàn thân, các triệu chứng trên da vẫn còn.

+ Hydroxychloroquin 200-400mg/ngày, chloroquin liều 100mg/ngày được chỉ định ở những bệnh nhân có tổn thương da, viêm khớp. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy, HCQ có hiệu quả hạn chế khi dùng đơn trị liệu và có liên quan đến nguy cơ tăng phản ứng dị ứng trên da, đặc biệt ở người bệnh có kháng thể kháng SAE. Khi liệu pháp đơn trị HCQ không đủ đáp ứng, có thể cần bổ sung quinacrine hoặc thay thế bằng chloroquin, hoặc kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác, liệu pháp IVIg. Tác dụng phụ có thể gặp như nhìn mờ (độc tính lên võng mạc), tăng sắc tố da (thường ở vùng cẳng chân), buồn nôn, đau bụng, bệnh cơ tim, đau đầu, chóng mặt, có thể hạ đường huyết.

+ Methotrexate (MTX) là lựa chọn đầu tay, được chứng minh có hiệu quả trong điều trị tổn thương da, thường đáp ứng sau 6-12 tuần. Liều dùng ở người lớn: 10-25 mg/tuần (thường bắt đầu 10-15 mg/tuần, tăng dần mỗi 2-4 tuần), trẻ em: 10-15 mg/m²/tuần (tối đa 25mg/tuần), uống 1 lần/tuần, uống vào cùng một ngày cố định. Lưu ý dùng kèm thêm acid folic 5mg mỗi tuần vào một ngày khác ngày dùng methotrexate. Theo dõi tác dụng phụ: men gan, công thức máu, creatinin mỗi 4-8 tuần.

+ Mycophenolate mofetil (MMF) được lựa chọn khi người bệnh có đồng thời cả tổn thương da, viêm cơ và có thể có ILD; kháng corticoid, khó kiểm soát tổn thương da hoặc cần tránh độc tính của MTX. Liều dùng thường khởi đầu từ 500mg x 2 lần/ngày sau 1-2 tuần duy trì liều tổng 2-3g/ngày. Hiệu quả dùng thuốc thường thấy sau 4-8 tuần, tối đa sau 3-6 tháng, đặc biệt đáp ứng tốt ở bệnh nhân có kháng thể kháng MDA5, SAE. Tác dụng phụ có thể gặp như tiêu chảy, buồn nôn, nhiễm trùng... Theo dõi chỉ số công thức máu sau 2-4 tuần đầu, sau đó mỗi 1-2 tháng; chức năng thận, men gan mỗi 2-4 tuần đầu, sau đó mỗi 2-3 tháng.

- Trường hợp tổn thương da nặng, diện tích rộng kèm đỏ ngứa nhiều, có thể cân nhắc truyền tĩnh mạch immunoglobulin (intravenous immunoglobulin - IVIg) hoặc rituximab nếu người bệnh thất bại với các phương pháp khác.

+ IVIg đặc biệt đáp ứng tốt ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2, TIF1γ, MDA5. Liều dùng khởi đầu 2g/kg/mỗi 4 tuần truyền tĩnh mạch trong 2-5 ngày, có thể truyền trong ít nhất 3-6 tháng, duy trì sau đó mỗi 6-8 tuần hoặc ngưng thuốc nếu tình trạng bệnh nhân ổn định. Trường hợp kháng trị nặng cần kết hợp thêm với corticosteroid liều trung bình, thuốc nền (MMF, MTX). Tác dụng phụ có thể gặp như phản ứng

truyền thuốc (sốt, đau đầu, đau cơ, dị ứng), suy thận cấp, huyết khối, tắc mạch, tan máu. Do đó, trong quá trình dùng thuốc cần đánh giá chỉ số độ nhớt máu, công thức máu, creatinin, điện giải đồ.

+ Rituximab giúp cải thiện tình trạng viêm mao mạch da, ban Heliotrope và Gottron, ưu thế rõ với bệnh nhân có tổn thương mạch máu sớm, chỉ định khi người bệnh không đáp ứng sau ≥3 tháng dùng corticosteroid + thuốc nền (MTX/MMF), tổn thương da nặng, dai dẳng hoặc ILD tiến triển. Phác đồ thường sử dụng là truyền tĩnh mạch 1000mg x 2 lần, cách nhau 14 ngày, có thể lặp lại mỗi 6-12 tháng nếu tái phát. Phác đồ ít sử dụng trong viêm da cơ, nhưng có thể áp dụng nếu có bệnh lý ác tính đi kèm là truyền tĩnh mạch 375mg/m² mỗi tuần, dùng 4 tuần liên tiếp. Tác dụng phụ có thể gặp như phản ứng truyền thuốc, nhiễm trùng, giảm IgG máu, tái hoạt HBV. Trước khi truyền thuốc cần đánh giá tình trạng nhiễm HIV, viêm gan B, C, chỉ số công thức máu, CRP, nồng độ IgG. Trong quá trình truyền cần truyền chậm trong 4-6 giờ, theo dõi sát chỉ số mạch, huyết áp. Sau dùng thuốc cần theo dõi chỉ số công thức máu, định lượng IgG mỗi 2-3 tháng, số lượng tế bào B (CD19, CD20).

4.3.3. Tổn thương phổi kẽ

- Tổn thương phổi kẽ tiến triển nhanh: Phác đồ phối hợp 3 thuốc: pulse methylprednisolone + tacrolimus + cyclophosphamide, có thể kết hợp thêm thuốc Tofacitinib hoặc IVIg hoặc Rituximab.

Thuốc	Liều dùng
Pulse methylprednisolone truyền tĩnh mạch	500-1000 mg/ngày 3 ngày, sau đó dùng liều tương đương prednisolone 1 mg/kg/ngày
Tacrolimus	0,075-0,1 mg/kg/ngày, chỉnh theo nồng độ (5-10 ng/mL)
Cyclophosphamide	500-1000 mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi 2-4 tuần × 6 đợt
± Tofacitinib	5mg × 2 lần/ngày nếu MDA-5 hoặc kháng trị
± IVIg	2g/kg chia 2-5 ngày nếu có nhiễm trùng hoặc suy hô hấp
± Rituximab	1g × 2 lần nếu không đáp ứng sau 4 tuần

- Tổn thương phổi kẽ bán cấp: Phối hợp corticoid + MMF/Azathioprine, có thể kết hợp với JAKi.

Thuốc	Liều dùng
Prednisolone	0,5-1 mg/kg/ngày, giảm dần 4-6 tháng
Mycophenolate mofetil (MMF)	1,5-3 g/ngày chia 2 lần
Azathioprine	2 mg/kg/ngày nếu MMF không dung nạp
± JAKi	Nếu có kháng thể MDA-5 hoặc không cải thiện sau 3 tháng

- Tổn thương phổi kẽ mạn tính:

Thuốc	Liều dùng
MMF/AZA duy trì	Kiểm soát nền

Thuốc	Liều dùng
Prednisolone	Duy trì liều thấp < 10 mg/ngày
Nintedanib	150mg × 2lần/ngày nếu có tổn thương phổi kẽ xơ hóa tiến triển (PF-ILD) (FVC giảm >10%/năm)

4.3.4. Tổn thương mạch máu

- Sử dụng corticosteroid toàn thân.
- Trường hợp kém đáp ứng, rituximab có thể được sử dụng, tuy nhiên không hiệu quả trong điều trị loét.
- Các thuốc nifedipin, sildenafil, bosentan, thuốc ức chế prostaglandin nên được sử dụng sớm cho trường hợp loét do tổn thương mạch máu.

4.3.5. Lắng đọng canxi

- Ít đáp ứng với các thuốc ức chế miễn dịch.
- Điều trị nội khoa (hiệu quả hạn chế):

+ Diltiazem: thường được dùng nhất, với liều 240-360 mg/ngày.
+ Bisphosphonates (như alendronate): giúp ức chế lắng đọng canxi.
+ Colchicine: giảm viêm quanh vùng canxi lắng đọng.
+ Sodium thiosulfate (bôi tại chỗ hoặc truyền tĩnh mạch): dùng trong các trường hợp nặng, giúp tan canxi.

- Điều trị ngoại khoa: Phẫu thuật lấy khối calci khi gây đau nhiều, loét kéo dài, hạn chế vận động.

5. QUẢN LÝ VÀ PHÒNG BỆNH

5.1. Theo dõi điều trị

Các xét nghiệm cần theo dõi định kỳ 1 đến 3 tháng /lần khi tái khám hoặc khi bệnh có dấu hiệu bất ổn:

- Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, tốc độ máu lắng.
- Men cơ (CK), chức năng gan, thận, mỡ máu.
- Tổng phân tích nước tiểu.
- Ferritin, IL-6 hàng tháng (trong trường hợp ILD tiến triển), sau 3 tháng (trường hợp ILD mạn tính).
- Nghiệm pháp đi bộ 6 phút mỗi 3 tháng.
- HRCT mỗi 3-6 tháng/lần năm đầu, đo chức năng hô hấp mỗi 3-6 tháng/lần trong năm đầu tiên và sau đó giảm dần khi tình trạng bệnh nhân ổn định.
- Chụp Xquang ngực, chụp cắt lớp vi tính phổi, siêu âm tim, điện tim, siêu âm ổ bụng, siêu âm hạch khi có nghi ngờ tổn thương tim, phổi, hạch bạch huyết,…
- Xét nghiệm miễn dịch: kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng Jo-1 làm lại mỗi 3-6 tháng hoặc khi có dấu hiệu đợt cấp của bệnh.

- Xét nghiệm và theo dõi các tác dụng không mong muốn của corticosteroid và các thuốc ức chế miễn dịch: điện giải đồ, calci máu, glucose máu, mỡ máu, cortisol máu... phát hiện tình trạng nhiễm trùng, tăng huyết áp.
- Xét nghiệm tầm soát bệnh lý ác tính định kỳ: siêu âm tuyến giáp, siêu âm tuyến vú, xquang ngực,...

5.2. Sàng lọc bệnh ác tính

- Đối tượng cần sàng lọc: Tất cả người bệnh viêm da cơ khởi phát tuổi ≥ 40 hoặc < 40 nhưng có yếu tố nguy cơ (có kháng thể kháng TIF1-γ, NXP2, CADM, diễn tiến nhanh, sút cân).
- Cận lâm sàng cần làm:

+ Xét nghiệm công thức máu, chức năng thận, men gan, tổng phân tích nước tiểu.
+ Chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng - chậu lúc chẩn đoán (nếu $\geq$ 40 tuổi hoặc < 40 tuổi nhưng có yếu tố nguy cơ).
+ Siêu âm tuyến vú, chụp Xquang tuyến vú, siêu âm tử cung buồng trứng, có thể làm thêm xét nghiệm CA-125.
+ Nội soi dạ dày + đại tràng (tuổi ≥ 45).
+ X-quang hoặc cắt lớp vi tính ngực nếu người bệnh có hút thuốc lá.
+ PET-CT chỉ định khi người bệnh có kháng thể nguy cơ cao nhưng chưa tìm được cơ quan nghi ngờ ác tính.

- Tần suất thực hiện cận lâm sàng:

+ Khởi đầu: trong 3 tháng đầu sau chẩn đoán.
+ Theo dõi: 6-12 tháng/lần trong 3 năm đầu, sau đó tuân thủ theo chương trình sàng lọc dân số chung; riêng nhóm nguy cơ rất cao (có kháng thể kháng TIF1γ +) cần cân nhắc lặp lại chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng - chậu hoặc PET-CT mỗi 12 tháng trong 3 năm đầu .

- Tự kháng thể giúp định hướng sàng lọc:

+ TIF1-γ: nguy cơ ung thư cao nhất nên khuyến nghị chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng - chậu kết hợp với siêu âm tử cung buồng trứng, siêu âm tuyến vú/Xquang tuyến vú hoặc chụp PET-CT (nếu có điều kiện tiếp cận).
+ NXP2: nguy cơ ung thư hệ tiêu hóa và tiền liệt tuyến cao.
+ Mi-2, MDA-5, Jo-1: nguy cơ ung thư thấp, sàng lọc theo chương trình dân số chung.

5.3. Phòng bệnh

- Sử dụng các biện pháp chống nắng: kem chống nắng, mũ nón, quần áo chống nắng khi ra ngoài trời.
- Nghỉ ngơi luyện tập hợp lý để hạn chế tình trạng viêm cơ, teo cơ.
- Dinh dưỡng đầy đủ phù hợp với thuốc toàn thân sử dụng.
- Tầm soát tổn thương da, cơ cho người bệnh có bệnh lý ác tính.
- Người bệnh viêm da cơ cần được tầm soát ung thư hàng năm bằng các chẩn đoán hình ảnh và các xét nghiệm marker ung thư nếu cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al (2017). European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 76(12), 1955–64.
2. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, et al (2019). Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *Journal of Dermatology* 46, e1–e18.
3. Leclair1 V, Lundberg IE (2018). New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Current Rheumatology Reports* 20, 18.
4. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, et al (1995). Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*, 22, 668-74.
5. Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA (2016). idiopathic inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management. *Frontiers in Neurology*, 7, Article 64.
6. Van den Hoogen LL, van Laar JM (2020). Targeted therapies in systemic sclerosis, myositis, antiphospholipid syndrome, and Sjogren's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 34, 101485
7. Tjärnlund A, et al (2024). Myositis-specific autoantibodies – Clinical significance and utility. *Curr Opin Rheumatol.*
8. Dalakas MC (2023). Inflammatory myopathies: classification, diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.*
9. Lydia Cassard, Noelle Seraly, et al (2024). Dermatomyositis: Practical Guidance and Unmet Needs. *Immunotargets Ther.* Mar 6;13:151–172.
10. Hee Joo Kim, Victoria P Werth, (2024). Updates in Dermatomyositis: Newer Treatment Options and Outcome Measures From Dermatologic Perspectives. *Ann Dermatol.* Aug 6;36(5):257–265
11. Yanhong Wang, Ruyi Zou, et al (2024). The efficacy and safety of tofacitinib in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody positive dermatomyositis associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. Oct 31;18:17534666241294000.
12. Lorraine Thong, Liam J Chawke, et al (2023). Management of myositis associated interstitial lung disease. *Rheumatol Int*. May 1;43(7):1209–1220.
13. Hiroaki Harada, Hirofumi Shoda, et al (2024). Baricitinib for anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibody-positive dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a case series and literature review on Janus kinase inhibitors for the disease. *Rheumatology International.* Volume 44, pages 961–971.
14. Oliver Distler, Kristin B. Highland, et al (2019). Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 380:2518-2528.
15. Alexander GS Oldroyd, Jeffrey P Callen, et al (2023). International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening. *Nat Rev Rheumatol.* Nov 9;19(12):805–817.

15. HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID

1. ĐẠI CƯƠNG

- Hội chứng kháng phospholipid (antiphospholipid syndrome - APS) được đặc trưng bởi sự hiện diện đồng thời của:

+ Biểu hiện lâm sàng: huyết khối động mạch, tĩnh mạch hoặc các biến cố sản khoa (sẩy thai tái diễn, thai lưu, sinh non do tiền sản giật nặng hoặc suy rau thai).

+ Dương tính huyết thanh với ít nhất một trong các kháng thể kháng phospholipid (aPL): kháng cardiolipin (aCL), kháng β2 glycoprotein (anti-β2GPI), chất kháng đông lupus (lupus anticoagulant - LA).

- APS có thể xảy ra đơn độc (nguyên phát) hoặc thứ phát sau các bệnh tự miễn khác, đặc biệt là lupus ban đỏ hệ thống (SLE)…

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của hội chứng kháng phospholipid rất đa dạng, từ không triệu chứng đến rất nặng. Các biểu hiện chính bao gồm:

- Huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch; biến cố sản khoa như thai lưu, sẩy thai, sinh non.

+ Huyết khối trong APS không khác về mặt lâm sàng so với huyết khối do các nguyên nhân khác trừ trường hợp APS mức độ nặng hoặc một số trường hợp huyết khối ở các vị trí bất thường (như hội chứng Budd - Chiari, huyết khối xoang tĩnh mạch não và huyết khối tĩnh mạch chi trên đối xứng).

+ Đột quỵ và cơn thiếu máu não thoáng qua (transient ischaemic attack - TIA) là những biểu hiện thường gặp nhất khi huyết khối xảy ra ở động mạch.

+ Huyết khối tĩnh mạch sâu (deep venous thrombosis - DVT), thường kèm theo thuyên tắc phổi, là dạng huyết khối tĩnh mạch phổ biến nhất trong APS.

+ Khi huyết khối hoặc tổn thương tế bào nội mô xảy ra ở mạch thận hoặc mao mạch cầu thận (tình trạng vi mạch huyết khối), người bệnh có thể bị protein niệu (không kèm tế bào niệu hay giảm bổ thể), dẫn đến tăng huyết áp nặng và suy thận.

- Ngoài các biến chứng do huyết khối, người bệnh APS còn có thể gặp:

+ Ban da dạng lưới (mạng lưới xanh tím dưới da, giống như các tĩnh mạch nông - livedo reticularis)

+ Bệnh van tim (dày van, sùi van tim, suy giảm chức năng van tim)

- Các rối loạn thần kinh không đặc hiệu như:

+ Giảm tập trung, hay quên, chóng mặt, hoa mắt.

+ Trên phim chụp cộng hưởng từ (MRI), có thể thấy tổn thương nhỏ, tăng tín hiệu ở chất trắng quanh não thất, dù các tổn thương này không luôn tương ứng với triệu chứng lâm sàng.

- Biến chứng sản khoa:

+ Thai lưu trong APS thường xảy ra sau 10 tuần thai kỳ, nhưng cũng có thể sớm hơn (giai đoạn phôi thai).

+ Người bệnh APS có nguy cơ cao bị tiền sản giật nặng sớm và hội chứng HELLP (tan máu, tăng men gan, giảm tiểu cầu).

- Hội chứng kháng phospholipid nguy kịch (catastrophic APS - CAPS) là biến chứng hiếm nhưng đe dọa tính mạng:

+ Xảy ra đột ngột, với đa huyết khối ở các mạch nhỏ, không đáp ứng với điều trị chống đông thông thường.

+ Có thể gây đột quỵ, nhồi máu tim, gan, thận, thượng thận, ruột non và hoại tử đầu chi.

+ Suy thượng thận cấp có thể là dấu hiệu đầu tiên, thường biểu hiện bằng đau lưng không rõ nguyên nhân và hạ huyết áp.

+ Bệnh nhân CAPS thường có giảm tiểu cầu mức độ trung bình, tan máu, suy thận và có thể xuất huyết phổi. Sinh thiết mô cho thấy tắc mạch không do viêm ở cả mạch nhỏ và vừa.

+ Một số trường hợp có kháng thể kháng prothrombin (yếu tố II), đi kèm aPL, gây xuất huyết do tiêu thụ prothrombin.

2.2. Cận lâm sàng

- Với các biểu hiện lâm sàng đặc trưng, xét nghiệm có thể phát hiện các kháng thể: IgG aPL; hoặc IgM hoặc IgG aCL; hoặc IgM aß2GPI dương tính với hiệu giá trung bình đến cao hoặc có chất kháng đông lupus (lupus anticoagulant - LA) dương tính. Khoảng 80% người bệnh với xét nghiệm LA dương tính có aCL và 20% người bệnh dương tính với aCL có LA dương tính. Trong một số ít trường hợp APS có thể gặp kháng thể aCL IgA, một số người bệnh lại có aCL âm tính nhưng ß2GPI dương tính.

- Xét nghiệm giang mai dương tính giả hiện không còn được dùng để chẩn đoán APS.

- Kháng thể kháng nhân và kháng ds-DNA xuất hiện trong khoảng 45% người bệnh APS tiên phát. Giảm tiểu cầu trong APS thường ở mức độ trung bình (> 50.000/ mm3); protein niệu và suy thận xảy ra ở người bệnh với bệnh huyết khối vi mạch. Tốc độ lắng máu, hemoglobin và số lượng bạch cầu thường không thay đổi trong những trường hợp không có biến chứng, trừ trong giai đoạn huyết khối cấp. Nồng độ bổ thể thường bình thường hoặc giảm nhẹ.

- Kháng thể kháng nhân nếu dương tính cần làm thêm các xét nghiệm tự kháng thể định hướng đến các bệnh lý tự miễn hệ thống khác như lupus ban đỏ,…

- Thăm dò chẩn đoán hình ảnh: hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) cho thấy tắc nghẽn và nhồi máu. Các tổn thương chất trắng đa ổ nhỏ ít gặp và không liên quan rõ rệt tới nhồi máu não. Chụp MRI tim hoặc siêu âm tim có thể cho thấy viêm màng trong tim Libman - Sacks nặng và huyết khối trong tim.

- Các thăm dò về mô bệnh học: thăm dò mô bệnh học ở da, thận và các tổ chức khác cho thấy tình trạng tắc nghẽn không do viêm ở các động mạch và tĩnh mạch, tổn thương nội mạc cấp và mạn tính cùng với các di chứng, thông mạch lại ở các tổn thương muộn. Nếu có biểu hiện viêm mạch hoại tử thường gợi ý chẩn đoán SLE hoặc các bệnh mô liên kết khác đi kèm.

- Ngoài ra cần làm thêm xét nghiệm về chức năng đông máu để loại trừ do các nguyên nhân rối loạn đông máu khác.

3. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán hội chứng APS có thể dựa theo bộ tiêu chuẩn của Sapporo đã sửa đổi (Bảng 1) hoặc dựa theo tiêu chuẩn phân loại APS của ACR/EULAR năm 2023 (Bảng 2):

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán APS của Sapporo sửa đổi

Tiêu chuẩn lâm sàng

1. Huyết khối mạch:

a. Ít nhất 01 đợt cấp trên lâm sàng của huyết khối động mạch, tĩnh mạch hoặc các mạch máu nhỏ, ở bất kỳ cơ quan hoặc mô nào.

2. Các bất thường trong thời kỳ mang thai:

a. Ít nhất một lần thai chết lưu nhưng bình thường về hình thái học vào tuần thứ 10 trở đi của thai kỳ hoặc

b. Ít nhất một lần đẻ non sơ sinh bình thường về hình thái học trước tuần thứ 34 của thai kỳ thai do sản giật, tiền sản giật nặng hoặc suy chức năng rau thai hoặc

c. Ít nhất 3 lần sảy thai ngoài ý muốn liên tiếp trước tuần thứ 10 của thai kỳ, với việc loại trừ các bất thường về giải phẫu, hormon của mẹ và các bất thường về nhiễm sắc thể của bố và mẹ.

Tiêu chuẩn cận lâm sàng

1. Chất chống đông lupus xuất hiện trong huyết tương ở ít nhất 2 lần xét nghiệm cách nhau tối thiểu 12 tuần, được phát hiện theo các hướng dẫn của Hội Huyết khối và Đông cầm máu Quốc tế.

2. Kháng thể kháng cardiolipin IgG và/ hoặc IgM dương tính trong huyết thanh hoặc huyết tương với hiệu giá trung bình hoặc cao (> 40 GPL hoặc MPL, hoặc > số phần trăm thứ 99) trong ít nhất 2 lần xét nghiệm với khoảng cách tối thiểu 12 tuần, được định lượng bởi phương pháp ELISA chuẩn.

3. Kháng thể kháng ß2 glycoprotein IgG và/ hoặc IgM dương tính trong huyết thanh hoặc huyết tương với hiệu giá trung bình hoặc cao (> số phần trăm thứ 99) trong ít nhất 2 lần xét nghiệm với khoảng cách tối thiểu 12 tuần, được định lượng bởi phương pháp ELISA chuẩn.

** APS được chẩn đoán xác định khi có ít nhất một tiêu chuẩn về lâm sàng và một tiêu chuẩn về xét nghiệm. Không chẩn đoán là APS nếu sự xuất hiện của xét nghiệm aPL dương tính và biểu hiện lâm sàng cách nhau dưới 12 tuần hoặc trên 5 năm.*

Bảng 2. Tiêu chuẩn phân loại hội chứng APS theo ACR/EULAR 2023

<table>
<tr><td colspan="4">Tiêu chuẩn đầu vào
Ghi nhận ít nhất một trong các tiêu chí lâm sàng liệt kê ở nhóm 1-6
<u>Và</u>
Xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid dương tính (kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin hoặc kháng β2- glycoprotein-I [IgG hoặc IgM] hiệu giá trung bình đến cao) trong vòng 3 năm trước hoặc sau khi xảy ra biến cố lâm sàng</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="4">Nếu không có, không phân loại APS. Nếu có, áp dụng bộ tiêu chí bổ sung sau đây</td></tr>
<tr><td colspan="4">⬇</td></tr>
<tr><td colspan="4">Tiêu chí lâm sàng và xét nghiệm
Không tính điểm một tiêu chí lâm sàng nếu có khả năng do nguyên nhân khác tương đương hoặc cao hơn do APS
Trong mỗi nhóm tiêu chí, chỉ tính tổng điểm cho tiêu chí có điểm cao nhất</td></tr>
<tr><td colspan="4">Nhóm tiêu chí lâm sàng</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nhóm 1. Mạch máu lớn (thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
[Venous thromboembolism - VTE])</td><td colspan="2">Nhóm 2. Mạch máu lớn (huyết khối động mạch [Arterial thrombosis - AT])</td></tr>
<tr><td>VTE ở người bệnh có nguy cơ VTE cao</td><td>1</td><td>AT ở người bệnh có nguy cơ tim mạch cao</td><td>2</td></tr>
<tr><td>VTE ở người bệnh không có nguy cơ VTE cao</td><td>3</td><td>AT ở người bệnh không có nguy cơ tim mạch cao</td><td>4</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nhóm 3. Mạch máu nhỏ</td><td colspan="2">Nhóm 4. Sản khoa</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Nghi ngờ một trong các biểu hiện dưới đây
- Livedo racemose (khám)
- Tổn thương mạch livedoid (khám)
- Bệnh thận liên quan đến aPL cấp/mạn tính (khám và xét nghiệm)
- Xuất huyết phổi (triệu chứng và chẩn đoán hình ảnh)</td><td rowspan="2">2</td><td>≥3 lần sẩy thai liên tiếp (<10 tuần) và/hoặc thai lưu sớm (10 tuần 0 ngày – 15 tuần 6 ngày)</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Thai lưu (16 tuần 0 ngày – 33 tuần 6 ngày) mà không kèm theo tiền sản giật có dấu hiệu nặng hoặc suy chức năng bánh nhau có dấu hiệu nặng</td><td>1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Chẩn đoán xác định một trong các biểu hiện sau
- Bệnh mạch máu livedoid (mô bệnh học)
- Bệnh thận aPL cấp/mạn tính (mô bệnh học)
- Xuất huyết phổi (BAL hoặc mô bệnh học)
- Bệnh cơ tim (chẩn đoán hình ảnh hoặc mô bệnh học)
- Xuất huyết tuyến thượng thận (chẩn đoán hình ảnh hoặc mô bệnh học)</td><td rowspan="2">5</td><td>Tiền sản giật có dấu hiệu nặng (<34 tuần 0 ngày) <u>hoặc</u> suy chức năng bánh nhau có dấu hiệu nặng (<34 tuần 0 ngày) có/không có thai lưu</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Tiền sản giật có dấu hiệu nặng (<34 tuần 0 ngày) <u>và</u> suy chức năng bánh nhau có dấu hiệu nặng (<34 tuần 0 ngày) có/không có thai lưu</td><td>4</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2">Nhóm 5. Van tim</td><td colspan="2">Nhóm 6. Huyết học</td></tr>
<tr><td>Dày van</td><td>2</td><td rowspan="2">Giảm tiểu cầu (20-130 G/L)</td><td rowspan="2">2</td></tr>
<tr><td>Sùi van</td><td>4</td></tr>
<tr><td colspan="4">Nhóm tiêu chí xét nghiệm</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nhóm 7. Xét nghiệm kháng đông lupus</td><td colspan="2">Nhóm 8. Xét nghiệm kháng thể kháng cardiolipin và/hoặc kháng β2-glycoprotein I dương tính dai dẳng</td></tr>
<tr><td>Dương tính (đơn độc – một lần)</td><td>1</td><td>Hiệu giá trung bình/cao (IgM) (aCL và/hoặc aβ2GPI)</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Dương tính dai dẳng</td><td>5</td><td>Hiệu giá trung bình (IgG) (aCL và/hoặc aβ2GPI)</td><td>4</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td>Hiệu giá cao (IgG) (aCL <u>hoặc</u> aβ2GPI)</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Hiệu giá cao (IgG) (aCL <u>và</u> aβ2GPI)</td><td>7</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="4">Tính tổng điểm
Chẩn đoán là hội chứng kháng phospholipid nếu có ít nhất 3 điểm lâm sàng và 3 điểm xét nghiệm</td></tr>
</table>

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

- Phân tầng nguy cơ ở người bệnh dương tính với aPL bao gồm: xác định sự hiện diện hồ sơ aPL nguy cơ cao, tiền sử APS huyết khối và/hoặc sản khoa, bệnh tự miễn hệ thống đồng mắc khác (ví dụ SLE) và các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống.
- Người bệnh có aPL dương tính nên sàng lọc và kiểm soát chặt chẽ các yếu tố nguy cơ tim mạch (ngừng hút thuốc, kiểm soát tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, và hoạt động thể chất thường xuyên) ở tất cả người bệnh; đặc biệt ở nhóm có hồ sơ aPL nguy cơ cao để quản lý các yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch và sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp (Low-molecular-weight heparins - LMWH) trong trường hợp có nguy cơ cao như phẫu thuật, nhập viện, bất động kéo dài và hậu sản.
- Giáo dục và tư vấn người bệnh tuân thủ điều trị, theo dõi INR ở người bệnh điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (anti-vitamin K - VKA), sử dụng liệu pháp bắc cầu chu phẫu bằng LMWH cho người bệnh đang dùng thuốc chống đông đường uống, sử dụng thuốc tránh thai đường uống, mang thai và giai đoạn sau sinh, liệu pháp hormone sau mãn kinh và thay đổi lối sống (chế độ ăn uống, tập thể dục).
- Điều trị chống đông không có hiệu quả đối với các biểu hiện không do huyết khối của aPL như mạng xanh tím (livedo), giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu hoặc bệnh van tim.

4.2. Điều trị cụ thể

Liệu pháp điều trị hội chứng kháng phospholipid tiên phát và thứ phát trong SLE không có sự khác biệt.

- Điều trị huyết khối cấp tính: heparin là liệu pháp điều trị đầu tiên. Có thể sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp (low-molecular-weight heparins - LMWH) thay thế heparin không phân đoạn (unfractionated heparin - UFH). Heparin được dùng đồng thời với thuốc kháng vitamin K (antivitamin K - VKA) trong tối thiểu 4 - 5 ngày cho đến khi INR đạt được trong khoảng điều trị (2 - 3) trong hai ngày liên tiếp.

+ Heparin trọng lượng phân tử thấp: Có nhiều loại, liều dùng riêng cho từng chế phẩm.

+ Heparin không phân đoạn (UFH): Ưu điểm chính của heparin không phân đoạn so với heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) là trong các trường hợp APS có xuất huyết, khi đó, heparin không phân đoạn có thể phục hồi nhanh chóng protamine, trong khi heparin trọng lượng phân tử thấp thì không có khả năng phục hồi hoàn toàn chất này.

- Những trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu (deep venous thrombosis - DVT) sau đây bắt buộc phải được điều trị tại bệnh viện:

+ Huyết khối tĩnh mạch sâu nhiều vị trí

+ Tắc mạch phổi có triệu chứng

+ Nguy cơ chảy máu cao với liệu pháp điều trị chống đông

+ Xuất hiện tình trạng nặng hoặc các yếu tố khác đòi hỏi chăm sóc tại bệnh viện

- Đối với trường hợp dự phòng huyết khối tiên phát ở người bệnh có kháng thể aPL dương tính:

+ Ở những người mang aPL không có triệu chứng (không đáp ứng bất kỳ tiêu chí phân loại APS mạch máu hoặc sản khoa nào) có hồ sơ aPL nguy cơ cao có hoặc không có các yếu tố nguy cơ truyền thống, nên điều trị dự phòng bằng liều thấp aspirin (low-dose aspirin - LDA) (75 - 100 mg mỗi ngày).

+ Ở những người bệnh mắc SLE và không có tiền sử huyết khối hoặc biến chứng thai kỳ: Với hồ sơ aPL có nguy cơ cao, nên điều trị dự phòng bằng LDA; với hồ sơ aPL có nguy cơ thấp, có thể xem xét điều trị dự phòng bằng LDA.

+ Ở những phụ nữ không mang thai, chỉ có tiền sử APS sản khoa (có hoặc không có SLE), nên điều trị dự phòng bằng LDA sau khi đánh giá đầy đủ về nguy cơ và lợi ích.

- Dự phòng huyết khối thứ phát trong APS:

+ Người bệnh được chẩn đoán xác định APS và huyết khối tĩnh mạch lần đầu: điều trị bằng VKA với mục tiêu INR 2 - 3. Thuốc kháng đông đường uống tác dụng trực tiếp (direct-acting oral anticoagulant - DOAC) có thể được xem xét ở những người bệnh không thể đạt được INR mục tiêu mặc dù tuân thủ tốt VKA hoặc những người bệnh có chống chỉ định với VKA (ví dụ dị ứng hoặc không dung nạp VKA).

+ Người bệnh được chẩn đoán xác định APS và có huyết khối tĩnh mạch tái phát mặc dù đã điều trị bằng VKA với INR mục tiêu là 2 - 3: nên đánh giá lại vấn đề tuân thủ điều trị VKA. Nếu đã đạt mục tiêu INR 2 - 3, có thể xem xét bổ sung LDA, tăng mục tiêu INR lên 3 - 4 hoặc thay đổi thành LMWH.

+ Người bệnh được chẩn đoán xác định APS và có huyết khối động mạch lần đầu: điều trị bằng VKA với INR 2 - 3 hoặc INR 3 - 4, có thể phối hợp VKA (INR 2 - 3) với LDA, xem xét nguy cơ chảy máu và huyết khối tái phát của từng cá nhân.

+ Người bệnh bị huyết khối động mạch tái phát mặc dù đã điều trị đầy đủ bằng VKA, có thể tăng mục tiêu INR lên 3 - 4, bổ sung LDA hoặc chuyển sang LMWH.

- Đối với nhóm người bệnh APS sản khoa:

+ Ở những phụ nữ có hồ sơ aPL nguy cơ cao nhưng không có tiền sử huyết khối hoặc biến chứng thai kỳ (có hoặc không có SLE), nên cân nhắc điều trị bằng LDA (75 - 100 mg mỗi ngày) trong thai kỳ.

+ Ở những phụ nữ chỉ có tiền sử APS sản khoa (không có biến cố huyết khối trước đó), có hoặc không có SLE:

• Có tiền sử ≥3 lần sẩy thai tự phát tái phát trước tuần thứ 10 của thai kỳ và ở những người có tiền sử sẩy thai (≥ tuần thứ 10 của thai kỳ): nên điều trị kết hợp LDA và heparin ở liều dự phòng trong thai kỳ.

• Với tiền sử sinh con < 34 tuần do sản giật hoặc tiền sản giật nặng hoặc do tình trạng suy rau thai: điều trị bằng LDA hoặc LDA và heparin ở liều dự phòng

• Với APS sản khoa không có tiêu chí lâm sàng (có 2 lần sẩy thai tự phát trước tuần thứ 10 của thai kỳ, hoặc sinh ≥34 tuần tuổi thai do tiền sản giật hoặc sản giật nặng): điều trị bằng LDA đơn thuần hoặc kết hợp với heparin.

+ Với APS sản khoa được điều trị bằng heparin liều dự phòng trong thai kỳ: nên tiếp tục dùng heparin ở liều dự phòng trong 6 tuần sau khi sinh để giảm nguy cơ huyết khối ở mẹ.

+ Ở phụ nữ có APS sản khoa có biến chứng thai kỳ tái phát mặc dù đã điều trị kết hợp LDA và heparin ở liều dự phòng, tăng liều heparin lên liều điều trị hoặc bổ sung HCQ hoặc prednisolone liều thấp trong ba tháng đầu tiên có thể được xem xét hoặc điều trị bằng globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch.

+ Ở những phụ nữ có tiền sử APS huyết khối, nên điều trị kết hợp LDA và heparin ở liều điều trị trong thai kỳ.

- Trường hợp APS nguy kịch: nguyên nhân chủ yếu dẫn đến sự phát triển của APS nguy kịch bao gồm việc ngừng thuốc chống đông ở bệnh nhân đã được chẩn đoán APS trước đó, nhiễm trùng và phẫu thuật. Vì vậy cần chẩn đoán và điều trị sớm các bệnh nhiễm trùng; đồng thời giảm thiểu việc ngừng hoặc sử dụng thuốc chống đông máu liều thấp, đặc biệt là trong giai đoạn chu phẫu. Người bệnh APS nguy kịch cần được điều trị phối hợp thuốc chống đông, corticosteroid và globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch (IVIg) hoặc lọc huyết tương. Trường hợp APS nguy kịch kháng trị: cân nhắc điều trị với rituximab, cyclophosphamide hoặc eculizumab.

- Clopidogrel: có vai trò trong dự phòng huyết khối ở những người bệnh APS bị dị ứng với aspirin. Tuy nhiên, không nên sử dụng clopidogrel khi không có chống chỉ định với aspirin.

- Hydroxychloroquine (HCQ): có tác dụng làm giảm kích thước và thời gian tồn tại của huyết khối, giúp phục hồi hoạt hóa tiểu cầu được tạo ra bởi aPL IgG và giảm sự hình thành huyết khối.

- Corticoid: được chỉ định trong trường hợp người bệnh APS thứ phát trong hội chứng APS nguy kịch; cân nhắc bổ sung trong 3 tháng đầu thai kỳ trong trường hợp biến chứng thai sản tái phát; các biểu hiện khác của bệnh như giảm tiểu cầu, viêm mạch hoặc đi kèm các bệnh lí tự miễn khác như lupus ban đỏ hệ thống…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kaplan A.A, Bermas B.L, Erkan D et al (2011). Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *UpToDate.*
2. Arachchillage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. Int J Mol Sci. 2023 Jan 10;24(2):1331.
3. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al (2019). EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 Oct;78(10):1296-1304.
4. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R et al (2023). The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2023 Oct;75(10):1687-1702.

16. VIÊM MẠCH SCHÖNLEIN - HENOCH

1. ĐẠI CƯƠNG

Viêm mạch Schönlein - Henoch (Henoch-Schönlein Purpura), hiện nay danh pháp mới là viêm mạch IgA (IgA Vasculitis) là một bệnh lý viêm mạch hệ thống không rõ căn nguyên, có tổn thương các mạch nhỏ do lắng đọng phức hợp miễn dịch IgA, liên quan chủ yếu đến da, thận, ruột và khớp.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Viêm mạch Schönlein - Henoch thường biểu hiện với 4 triệu chứng kinh điển là nổi ban xuất huyết, đau khớp, đau bụng và tổn thương thận.
- Ban xuất huyết: gặp ở hầu hết các người bệnh, hơi nổi gờ trên mặt da, ấn kính không mất màu, không ngứa, không đau, có thể có hoại tử và bọng nước trong một số ít trường hợp (thường gặp ở người trưởng thành). Ở người lớn và trẻ lớn tuổi, ban thường tập trung ở vùng thấp của tay và chân (dấu hiệu đi ủng), nhưng ở trẻ nhỏ, ban thường tập trung ở lưng, mông và đùi. Các ban xuất huyết thường đa hình thái, có thể dạng chấm nốt hoặc liên kết với nhau thành mảng, đám, tồn tại 5-10 ngày, nhạt dần màu và mất đi không để lại di chứng. Các ban xuất huyết mới có thể liên tục xuất hiện trong 4-8 tuần.
- Đau khớp hoặc viêm khớp: gặp ở 50-80% người bệnh, chủ yếu ở khớp gối và cổ chân, kéo dài 3-7 ngày, không đối xứng và không gây biến dạng khớp.
- Đau bụng: xảy ra ở hơn 50% số người bệnh, thường đau quặn từng cơn, chủ yếu ở vùng quanh rốn và thượng vị, gây ra do xuất huyết ở phúc mạc và mạc treo. Biểu hiện đau bụng thường xuất hiện trong vòng 1 tuần sau khi nổi ban xuất huyết, có thể kèm theo buồn nôn, nôn, ỉa chảy và ỉa ra máu hoặc ỉa phân đen..
- Tổn thương thận: xảy ra ở 40-50% số người bệnh, thường biểu hiện viêm cầu thận mức độ nhẹ và hầu hết các trường hợp này đều hồi phục hoàn toàn. Một số ít trường hợp có thể biểu hiện viêm cầu thận tiến triển nhanh, hội chứng thận hư hoặc viêm cầu thận mạn dẫn đến suy thận mạn. Tổn thương thận trong viêm mạch Schönlein - Henoch thường xuất hiện sau khi khởi phát bệnh 2-8 tuần, hay gặp ở những người bệnh có xuất huyết tiêu hóa và ban xuất huyết dai dẳng kéo dài quá 1 tháng, rất ít gặp ở trẻ dưới 2 tuổi. Viêm cầu thận mạn và suy thận giai đoạn cuối trong viêm mạch Schönlein - Henoch thường gặp ở người trưởng thành, ít gặp hơn ở trẻ em.
- Các biểu hiện thường gặp khác trong viêm mạch Schönlein - Henoch là sốt nhẹ, mệt mỏi, đau nhức bắp chân và sưng nề 2 cẳng chân. Ngoài ra, chảy máu cam, lồng ruột, xuất huyết phổi, tinh hoàn, não, nhồi máu não, co giật cũng là những biểu hiện hiếm có thể gặp trong viêm mạch Schönlein - Henoch.

2.2. Cận lâm sàng

- Tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính
- Số lượng tiểu cầu và các xét nghiệm đông cầm máu bình thường.
- Tăng nồng độ CRP

- Xét nghiệm nước tiểu có protein niệu, hồng cầu niệu và trụ hồng cầu ở những người bệnh có tổn thương cầu thận.
- Tăng nồng độ IgA trong máu
- Mô bệnh học: mẫu sinh thiết da hoặc thận có hình ảnh hoại tử dạng fibrin của thành mạch máu, phù nề tế bào nội mô thành mạch và xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang mô sinh thiết có tình trạng lắng đọng IgA và bổ thể.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

Theo tiêu chuẩn của EULAR (2010): chẩn đoán xác định viêm mạch Schönlein - Henoch khi có ban xuất huyết dạng chấm hoặc nốt chủ yếu ở chi dưới và ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn dưới đây:

- Đau bụng cấp tính lan toả
- Mô bệnh học có hình ảnh tổn thương viêm mạch nhỏ hoặc viêm cầu thận tăng sinh có lắng đọng chủ yếu IgA
- Viêm khớp hoặc đau khớp cấp.
- Tổn thương thận (hồng cầu niệu hoặc protein niệu).

3.2. Chẩn đoán phân biệt

Khi không có đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh, tùy theo biểu hiện lâm sàng, cần phân biệt với một số bệnh lý sau:

- Các nguyên nhân đau bụng ngoại khoa: có thể có phản ứng thành bụng, cảm ứng phúc mạc, không có các biểu hiện trên da và khớp.
- Nhiễm trùng não mô cầu: sốt, thể trạng nhiễm khuẩn, ban xuất huyết đa hình thái, không có tính chất phân bố ở vùng thấp như trong viêm mạch Schönlein-Henoch.
- Thấp tim: sốt, không có tổn thương da đặc trưng của viêm mạch dị ứng, khám lâm sàng và siêu âm tim có biểu hiện tổn thương van tim và cơ tim, tăng nồng độ CRP máu.
- Xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn: ban xuất huyết đa hình thái, thường dạng mảng, có thể phân bố toàn thân, thường kèm theo xuất huyết niêm mạc và nội tạng như chảy máu chân răng, tiêu hóa, rong huyết…
- Lupus ban đỏ hệ thống: sốt kéo dài, ban cánh bướm, đau khớp, rụng tóc, viêm loét miệng…
- Phản ứng thuốc: ban xuất huyết xuất hiện sau khi dùng thuốc, thường có ngứa, có thể kèm theo tổn thương niêm mạc các hốc tự nhiên như miệng, mắt…
- Viêm khớp dạng thấp: sốt kéo dài, sưng đau khớp đối xứng, có biến dạng khớp, thường không có đau bụng và không có ban xuất huyết ngoài da.
- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: sốt cao, biểu hiện nhiễm khuẩn, tổn thương van tim trên lâm sàng và siêu âm tim.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

- Không có điều trị đặc hiệu.
- Phương pháp điều trị chủ yếu: chống viêm và điều trị triệu chứng

4.2. Điều trị cụ thể

4.2.1. Các biện pháp điều trị hỗ trợ

Được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân. Những trường hợp chỉ có ban xuất huyết đơn thuần có thể chỉ cần điều trị bằng các biện pháp này:

- Nghỉ ngơi tại giường trong đợt cấp
- Vitamin C liều cao (1-2 gam/ngày uống hoặc tiêm tĩnh mạch)
- Bù dịch.

4.2.2. Điều trị chống viêm

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs)

+ Chỉ định: các trường hợp chỉ có ban xuất huyết và đau khớp đơn thuần. Dùng một đợt 5 - 10 ngày hoặc đến khi triệu chứng ổn định. Hạn chế sử dụng khi bệnh nhân có xuất huyết tiêu hoá hoặc suy thận hoặc suy gan nặng.
+ Liều lượng: có thể dùng một trong các dẫn xuất như diclofenac (viên 25mg, 50mg, 75mg) 50 - 75 mg uống 2 lần/ngày; ibuprofen (viên 200, 400mg, hỗn dịch uống 2g/100ml) 200 - 800 mg uống 2 - 4 lần mỗi ngày ở người lớn hoặc 30 - 40 mg/kg/ngày chia 3 - 4 lần ở trẻ em.

- Glucocorticoid (GC):

+ Chỉ định: trong các trường hợp có đau bụng, tổn thương thận, đau khớp và ban xuất huyết không đáp ứng với các thuốc chống viêm không steroid đơn thuần hoặc với các biểu hiện nặng và hiếm gặp của bệnh như tổn thương thần kinh, tổn thương phổi... Nên dùng sớm glucocorticoid ở những bệnh nhân chưa có tổn thương thận.
+ Liều dùng, cách dùng: khởi đầu với liều tương đương prednisolone 1 mg/ kg/ ngày, dùng đường uống hoặc tiêm truyền 1 lần vào buổi sáng, giảm dần liều, thời gian sử dụng tuỳ thuộc vào đáp ứng của người bệnh, đặc biệt tổn thương thận. Thời gian điều trị mỗi đợt không nên kéo dài quá 1 tháng. (tham khảo thêm bài *Cách sử dụng glucocorticoid trong điều trị một số bệnh dị ứng - tự miễn*).

- Các thuốc ức chế miễn dịch:

+ Chỉ định: dùng phối hợp với glucocorticoid khi bệnh nhân có tổn thương thận không đáp ứng với glucocorticoid đơn thuần, đặc biệt là hội chứng thận hư và viêm cầu thận tiến triển nhanh.
+ Liều lượng, cách dùng: mycophenolate mofetil liều 1-3 g/ngày, azathioprine (viên 50mg) 2mg/kg/24h, uống trong 3-6 tháng, cyclophosphamide (viên 50mg) 1-2mg/kg/24h, uống trong 3-8 tuần hoặc cyclosporine (viên 25mg, 100mg) 2-5 mg/ kg/24h, uống chia 2 lần trong 3-6 tháng. (tham khảo thêm bài *Thuốc ức chế miễn dịch trong điều trị các bệnh dị ứng và tự miễn*)

- Các thuốc khác: colchicine liều 0,5-1 mg/ngày, dapsone liều 1-2 mg/kg/ngày, hydroxychloroquine (HCQ) liều 200-400 mg/ngày, methotrexate (MTX) liều 10-25 mg/tuần, leflunomide.
- Các phương pháp điều trị khác: có thể được sử dụng ở những người bệnh có tổn thương nội tạng nặng không đáp ứng với các thuốc điều trị trên:

+ Corticoid liều pulse: methylprednisolone truyền tĩnh mạch 500mg/ngày trong 3 ngày, sử dụng ở những người bệnh có hội chứng thận hư không đáp ứng với corticoid liều thông thường.
+ Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch: cân nhắc sử dụng trong các trường hợp tổn thương thận nặng không đáp ứng với corticoid.
+ Lọc huyết tương: chỉ định trong các trường hợp tổn thương thận nặng hoặc xuất huyết phế nang.
+ Ghép thận

4.2.3. Điều trị triệu chứng

- Suy thận: dùng thuốc lợi tiểu, ăn nhạt, hạn chế dịch.
- Đau bụng: dùng thuốc giảm đau, an thần
- Xuất huyết tiêu hoá: thuốc ức chế tiết dịch vị (omeprazole, cimetidine, ranitidine...), thuốc cầm máu (tranexamic acid...) và bọc niêm mạc dạ dày. Hạn chế tối đa việc sử dụng glucocorticoid và các thuốc chống viêm không steroid.
- Đau khớp: dùng các thuốc chống viêm giảm đau toàn thân hoặc tại chỗ.

Bảng 1. Lựa chọn điều trị trong viêm mạch Schönlein - Henoch

Biểu hiện	Lựa chọn điều trị						
	ĐT bảo tồn	NSAID	Corticoid uống ngắn ngày	Corticoid TM	Corticoid liều cao	Corticoid + ƯCMD	Thay huyết tương
Ban XH đơn thuần	X						
Ban XH + đau khớp	X	X					
Ban XH + sưng nề cẳng chân	X		X				
Đau bụng nặng	X		X				
Đau bụng + nôn	X			X			
Tổn thương tinh hoàn	X		X				
Hội chứng thận hư	X				X	X	
VCT tiến triển nhanh	X					X	X
Xuất huyết phổi	X					X	X

Chú thích: VCT: viêm cầu thận; ĐT: điều trị; NSAID: thuốc chống viêm không steroid; TM: tĩnh mạch; ƯCMD: ức chế miễn dịch; XH: xuất huyết

5. QUẢN LÍ VÀ PHÒNG BỆNH

5.1. Các chỉ số cần theo dõi

- Huyết áp (nếu có sử dụng glucocorticoid hoặc cyclosporine).
- Sự xuất hiện các triệu chứng lâm sàng: ban xuất huyết ngoài da, đau khớp, đau bụng, nôn ra máu, đi ngoài phân đen.
- Tốc độ lắng máu
- Tổng phân tích nước tiểu: hồng cầu niệu, protein niệu
- Xét nghiệm chức năng gan thận: urê, creatinin, AST, ALT trong máu.
- Nồng độ IgA trong máu (nếu có thể).

5.2. Thời gian tái khám

- Nếu không có tổn thương thận: theo dõi 3 tháng/ lần trong 6 tháng
- Nếu có tổn thương thận: theo dõi 1 tháng/ lần cho đến khi ổn định xét nghiệm nước tiểu và chức năng thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Weiss P.F, Feinstein J.A, Luan X et al **(**2007). Effects of Corticosteroid on Henoch- Schönlein Purpura: A Systematic Review. *Pediatrics,* 120, 1079-1087.
2. Roberts P.F., Waller T.A., Brinker T.M., et al (2007). Henoch- Schönlein Purpura: A Review Article. *Southern Medical Journal,* 100, 8, 821-24.
3. González L.M, Janniger C.K, Schwartz R.A (2009). Pediatric Henoch–Schönlein purpura. *International Journal of Dermatology*, 48, 1157–1165.
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan S.M, et al (2010). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 69, 798-806.
5. Pohl M. (2015). "Henoch-Schönlein purpura nephritis". *Pediatr Nephrol.* 30(2), 245-52.
6. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A (2017). "Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review". *Acta Derm Venereol.* 15;97(10), p1160-1166.
7. Yang YH, Yu HH, Chiang BL (2014). "The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review". *Autoimmun Rev.* 13(4-5), p355-8.
8. Castañeda, S.. IgA Vasculitis (Henoch–Schönlein Purpura): An Update on Treatment. J. Clin. Med. 2024, 13, 6621.

17. VIÊM MẠCH ANCA

1. ĐẠI CƯƠNG

- Viêm mạch là tình trạng viêm và hoại tử các lớp áo của thành mạch. Mạch máu bị viêm gây ra chảy máu quanh mạch, phình mạch hoặc có gây hẹp, tắc, hay bị đứt đoạn dẫn đến thiếu máu cơ quan mà mạch máu đó cung cấp.
- Nguyên nhân hầu hết của các loại viêm mạch đều không rõ ràng, phân loại viêm mạch dựa trên sự khác nhau về bệnh học lâm sàng. Hệ thống phân loại được chấp nhận rộng rãi nhất dựa trên kích thước mạch tổn thương và sự liên quan với kháng thể kháng tế bào chất bạch cầu đa nhân trung tính (viêm mạch ANCA).
- Viêm mạch ANCA (ANCA vasculitis) thuộc nhóm viêm mạch nhỏ với một số bệnh thường gặp bao gồm: bệnh u hạt kèm viêm đa mạch (GPA, tên khác bệnh u hạt Wegener), viêm đa mạch vi thể (MPA), bệnh u hạt có tăng bạch cầu ái toan kèm viêm đa mạch (hội chứng Churg - Strauss, tên khác là EGPA), viêm mạch nhỏ liên quan ANCA do thuốc gây ra.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Triệu chứng lâm sàng rất đa dạng, biến đổi, biểu hiện đầu tiên thường là triệu chứng toàn thân như cảm giác khó chịu, mệt mỏi, đổ mồ hôi, sốt, chán ăn và giảm sụt cân. Các biểu hiện biểu hiện rõ ràng hơn sau vài tuần hoặc vài tháng.
- Đặc trưng bởi các triệu chứng như biểu hiện của tình trạng viêm như sốt, viêm khớp, phát ban, viêm màng ngoài tim, thiếu máu mạn tính hoặc tốc độ máu lắng tăng cao. Đau là đặc điểm thường gặp do tổn thương các cơ quan khác nhau như viêm khớp, đau mỏi cơ, thiếu máu một số bộ phận như thần kinh, ruột, hay tinh hoàn.
- Viêm mạch thường gây tổn thương đa cơ quan, như mảng xanh tím ở da (livedo), ban xuất huyết dưới da, sẩn cục, vết loét, hoại tử; đau khớp, viêm khớp; viêm dây thần kinh đơn thuần, viêm đa dây thần kinh ngoại biên, tổn thương thần kinh trung ương như đột quỵ, co gật, viêm não; tại thận như tăng huyết áp, protein niệu, tiểu máu, suy thận; nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim, viêm màng ngoài tim, rối loạn nhịp tim; tại phổi biểu hiện ho, đau ngực, ho ra máu, khó thở; ở mắt có thể gây giảm thị lực, viêm củng mạc mắt; đôi khi đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột; tại bộ phận sinh dục như nhồi máu tinh hoàn, khối u buồng trứng.
- Trong đó biểu hiện tại da và hệ thần kinh ngoại biên thường biểu hiện sớm nhất giúp phát hiện sớm bệnh. Tổn thương tại các hốc tự nhiên cũng thường gặp như loét miệng họng, viêm lợi, viêm kết mạc, giác mạc, viêm màng bồ đào, viêm củng mạc, chảy máu mũi, viêm sụn dẫn đến thủng vách ngăn mũi, xẹp sống mũi, biến dạng mũi hình yên ngựa, giảm hoặc mất thính lực, hẹp thanh môn do tình trạng viêm mạn tính của khí quản.

2.2. Cận lâm sàng

- Công thức máu: hồng cầu giảm, Hb giảm khi có thiếu máu, tăng bạch cầu ưa acid.
- Tốc độ máu lắng: tăng cao

- Sinh hóa máu: CRP tăng cao, tăng cryoglobulins trong huyết thanh, bổ thể giảm trong bệnh viêm mạch do lupus ban đỏ hệ thống hoặc do cryoglobulins, interleukin IL-6 tăng, suy thận khi có tổn thương thận nặng, tăng men gan khi gan có tổn thương….
- Tổng phân tích nước tiểu: protein niệu tăng cao, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu khi tổn thương thận.
- Vi sinh: xét nghiệm tìm viêm gan B, C trong trường hợp nghi ngờ viêm mạch do viêm gan B,C
- Chụp XQ ngực, XQ xoang, cắt lớp vi tính ngực thấy các nốt trong bệnh u hạt Wegener, cộng hưởng từ xoang , cộng hưởng từ ổ bụng khi có ghi ngờ tổn thương như nhồi máu lách, nhồi máu mạc treo….
- Siêu âm bụng: dịch màng bụng, ranh giới vỏ thận, tủy thận không rõ ở những trường hợp suy thận mạn...
- Sinh thiết các mô cơ quan tổn thương như da, dây thần kinh ngoại biên, đường thở, động mạch, thận và ruột ….Trên mảnh sinh thiết thấy có sự hình thành các khối u/hạt tế bào viêm hoại tử ở bên ngoài mạch máu, không ở trong lòng mạch máu , sự kết hợp giữa viêm mạch máu nhỏ và u hạt hoại tử giàu bạch cầu ái toan (EGPA).
- Xét nghiệm miễn dịch đặc hiệu: Các kháng thể pANCA và cANCA dương tính, có thể phát hiện bằng 2 phương pháp: miễn dịch huỳnh quang và ELISA, mối tương quan với nhau kháng thể đặc hiệu c-ANCA (hay anti-proteinase 3 (PR3)), p-ANCA (hay anti-myeloperoxidase (MPO).

+ Wegener’s granulomatosis: c-ANCA dương tính 75-80%, p-ANCA dương tính 10-15%
+ Microscopic polyangiitis (MPA): c-ANCA dương tính 25-35%, p-ANCA dương tính 50-60%
+ Churg - Strauss syndrome (CSS): c-ANCA dương tính 25-30%, p-ANCA dương tính 25-30%.

Các kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng chuỗi kép (ds-DNA), ANA miễn dịch huỳnh quang, kháng thể kháng Smith (Sm) để loai trừ các bệnh lý tự miễn khác.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Bệnh u hạt kèm viêm đa mạch (Granulomatosis with polyangiitis - GPA; trước đây gọi là bệnh u hạt Wegener)

- GPA ảnh hưởng đến cả động mạch và tĩnh mạch, viêm hoại tử mạch từ nhỏ đến kích thước trung bình (mao mạch, mao tĩnh mạch, mao động mạch, và động mạch). 90 % bệnh nhân GPA có liên quan đến tai mũi họng thường là chảy nước mũi dai dẳng, ngạt mũi, tắc mũi, viêm sụn dẫn đến thủng vách ngăn mũi, xẹp sống mũi, giảm hoặc mất thính lực, hẹp thanh môn do tình trạng viêm mạn tính của khí quản, loét miệng họng, viêm lợi, viêm kết mạc, giác mạc, viêm màng bồ đào, viêm củng mạc.
- Bệnh phổi hay gặp ở bệnh nhân GPA khoảng 80% như ho, ho máu, đôi khi đau ngực kiểu màng phổi, khó thở, nặng có thể xuất huyết phế nang đe doạ tính mạng.
- Tổn thương thận là biểu hiện đáng lo ngại nhất của GPA thường là biểu hiện của đợt bệnh tiến triển nhanh, các biểu hiện đái máu, protein niệu, trụ niệu, suy thận, có thể gặp hội chứng phổi thận, suy thận tiến triển nhanh với tăng sinh cầu thận hình liềm,

các tổn thương ở các cơ quan khác như viêm màng ngoài tim, tổn thương van tim, viêm mạch mạc treo hoặc nhồi máu lách trên cắt lớp vi tính ổ bụng.

- Xét nghiệm miễn dịch ANCA: 75-80%, p-ANCA: 10-15%. Trong các trường hợp không điển hình cần phải sinh thiết để chẩn đoán ưu tiên ở phổi, thận, mũi xoang.

3.2. Viêm đa mạch vi thể (Microscopic polyangiitis - MPA)

- MPA là nguyên nhân chính gây hội chứng phổi - thận (xuất huyết phế nang- viêm cầu thận).
- Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất MPA là viêm cầu thận (gần 80%), sụt cân (>70%), viêm đa dây thần kinh (60%), sốt (55%) và viêm mạch da (>60%), xuất huyết phế nang khoảng 12%, ngoài ra còn có biểu hiện khác như chán ăn, sụt cân, viêm mũi họng, viêm loét miệng, ban xuất huyết, loét ở da, viêm khớp di chuyển, đau khớp hoặc viêm đa khớp, viêm dây thần kinh cảm giác hoặc vận động ngoại biên.
- Phần lớn bệnh nhân mắc MPA có ANCA dương tính đều có kháng thể kháng lại myeloperoxidase (MPO-pANCA), c-ANCA: 25-35%, p-ANCA: 50-60%.

3.2. Bệnh u hạt có tăng bạch cầu ái toàn kèm viêm đa mạch (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - EGPA, trước đây gọi là hội chứng Churg-Strauss)

- Các triệu chứng điển hình là viêm mũi dị ứng và poly mũi, tăng bạch cầu ái toan máu ngoại biên, thâm nhiễm phổi thoáng qua đôi khi có xuất huyết phế nang, suy tim sung huyết, 50% bệnh nhân EGPA có kháng thể kháng tế bào chất bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA) thường là pANCA (MPO).
- Năm 1951 Churg và Strauss, đã đế xuất 3 tiêu chí để chẩn đoán là: (1) sự hiện diện của viêm mạch hoại tử, (2) thâm nhiễm bạch cầu ái toan ở mô và (3) u hạt mạch ngoại biên. Năm 1990, ACR đã đề xuất bộ tiêu chuẩn phân loại EGPA được dùng cho mục đích chẩn đoán bệnh (Bảng 1).

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán theo ACR 1990

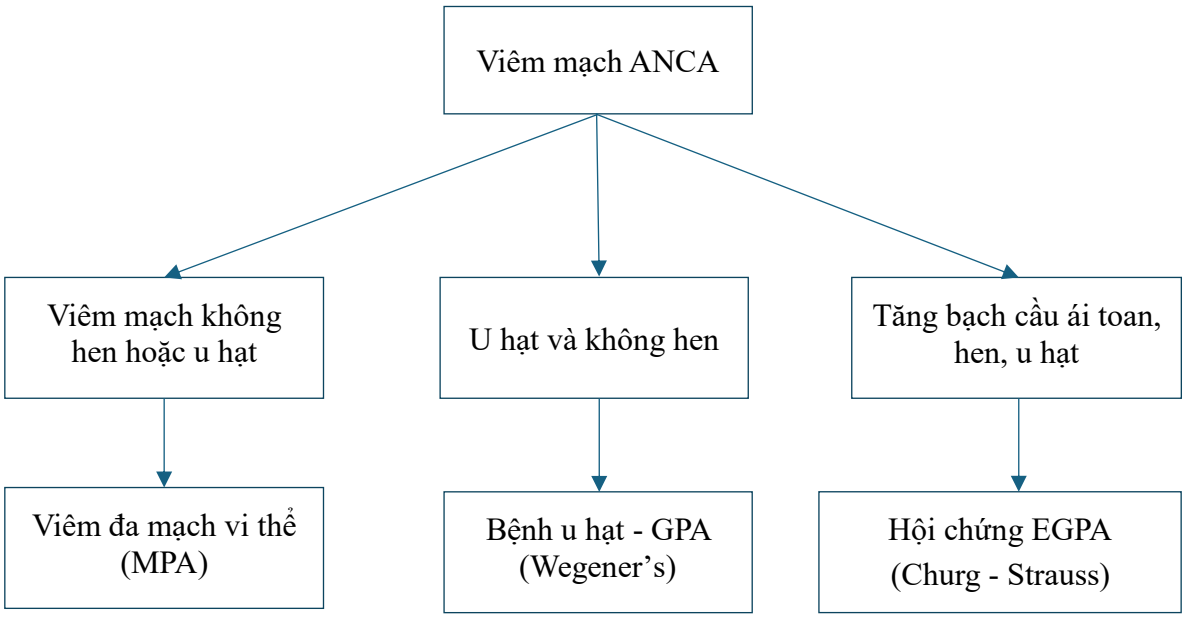
Tiêu chuẩn	Biểu hiện
1.Hen phế quản	Trong tiền sử hay hiện tại, 90% bệnh nhân EGAP có tiền sử mắc hen phế quản
2.Tăng bạch cầu ái toan	Bạch cầu ái toan tăng > 10%
3.Bệnh đơn hay đa dây thần kinh	Phát triển bệnh đơn dây thần kinh , bệnh đơn dây thần kinh đa thành phần hay bệnh đa dây thần kinh
4.Thâm nhiễm phổi	Thâm nhiễm phổi di chuyển hoặc tạm thời trên XQ
5.Bất thường xoang cạnh mũi	Tiền sử có đau xoang cạnh mũi mạn tính hay nhạy cảm

Tiêu chuẩn	Biểu hiện
6.Bạch cầu ái toan ngoại mạch	Sinh thiết động mạch, tiểu động mạch hay tĩnh mạch có tập trung tế bào ái toan ở ngoại mạch
Phân loại EGPA khi có ít nhất 4/6 tiêu chuẩn trên	

- Tiêu chuẩn phân loại EGPA mới của ACR đã được đề xuất năm 2022 (Bảng 2).

Bảng 2. Tiêu chuẩn phân loại EGPA của ACR 2022

Biểu hiện lâm sàng	Tính điểm
Bệnh tắc nghẽn đường hô hấp	+ 3
Polyp mũi	+3
Viêm đa dây thần kinh đơn	+1
Biểu hiện cận lâm sàng và giải phẫu bệnh	
Bạch cầu ưa acid trong máu ≥ $1x10^9$/L	+5
Bạch cầu ái toan ngoại mạch	+2
c-ANCAs (anti-Proteinase 3 - PR3) dương tính	-3
Đái máu	-1
Phân loại EGPA khi tổng điểm ≥ 6 điểm.	



Sơ đồ 1. Chẩn đoán viêm mạch ANCA

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Các loại viêm mạch khác: viêm mạch Schönlein-Henoch, viêm mạch quá mẫn, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm mạch ANCA do thuốc gây ra, viêm mạch do các bệnh tự miễn khác như SLE, viêm khớp dạng thấp.

4. ĐIỀU TRỊ

Lựa chọn phác đồ điều trị ban đầu phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tổn thương cơ quan và kích thước của các mạch máu bị tổn thương. Điều trị có thể được chia thành đợt tấn công, duy trì và theo dõi lâu dài. Không có điều trị đặc hiệu chủ yếu điều trị chống viêm và điều trị triệu chứng.

4.1. Nguyên tắc điều trị

Không có điều trị đặc hiệu, nghỉ ngơi tại giường trong đợt cấp, bù dịch, điều trị các triệu chứng kiểm soát được bệnh.

4.2. Các thuốc điều trị

4.2.1. Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs)

- Chỉ định: các trường hợp chỉ có ban xuất huyết và đau khớp đơn thuần. Dùng một đợt 5-10 ngày hoặc đến khi triệu chứng ổn định. Hạn chế sử dụng khi bệnh nhân có xuất huyết tiêu hoá hoặc suy thận hoặc suy gan nặng.
- Liều lượng: có thể dùng một trong các dẫn xuất như diclofenac (viên 25mg, 50mg, 75mg) 50-75 mg uống 2 lần/ ngày; ibuprofen (viên 200, 400mg, hỗn dịch uống 2g/100ml) 200-800 mg uống 2-4 lần mỗi ngày ở người lớn hoặc 30-40 mg/kg/ngày chia 3-4 lần ở trẻ em, celecoxib 200mg 1-2 viên/ ngày, etoricoxib (viên 60mg, 90mg, 120mg).

4.2.2. Glucocoticoids:

- Liều pulse methylprednisolone tĩnh mạch 500-1000 mg/ngày (người lớn) hoặc 30 mg/kg/ngày (trẻ em tối đa 1000 mg/ngày) hoặc liều tương đương trong 3-5 ngày.
- Liều cao prednisone 1 mg/kg/ngày (người lớn thường lên tới 80 mg/ngày) hoặc 1-2 mg/kg/ngày (trẻ em thường lên tới 60 mg/ngày) hoặc liều tương đương.

4.2.3. Các thuốc ức chế miễn dịch

- Methotrexate: 25 mg/tuần
- Azathioprine: 2 mg/kg/ngày
- Mycophenolate mofetil 1500 mg (uống) 2 lần 1 ngày
- Cyclophosphamide 2mg/kg/ngày (uống) trong 3-6 tháng; hoặc 15mg/kg (truyền tĩnh mạch) mỗi 2 tuần với 3 liều, duy trì 15 mg/kg (truyền tĩnh mạch) mỗi 3 tuần kéo dài it nhất 3 liều (người lớn).
- Cyclosporine (viên 25mg, 100mg) 2-5mg/kg/24h. Được sử dụng thường xuyên nhất trong giai đoạn đầu của bệnh và giảm dần trong vài tuần. Khoảng liều ở người lớn là 2,5-5 mg/kg/ngày chia làm 2 lần.
- Tacrolimus tác dụng chống viêm mạnh nhờ ức chế calcineurin, đường uống liều 0,1mg/kg/ngày, có độc tính với thận, thần kinh khi dùng liều cao; có thể gây tăng kali máu, tăng huyết áp.
- Rituximab 375 mg/m2 (truyền tĩnh mạch) /1 tuần x 4 tuần hoặc 1.000 mg ngày ở ngày thứ nhất và ngày thứ 15 với người lớn; hoặc 375 mg/m2 (truyền tĩnh mạch)/1 tuần x 4 tuần hoặc 575 mg/m2 cho bệnh nhân có diện tích bề mặt da ≤1.5m2 hoặc 750 mg/m2 cho bệnh nhân có diện tích bề mặt da >1.5m2 liều tối đa 1g/1 lần truyền cho cả 2 liều, ngày thứ 1 và ngày thứ 15 với trẻ em.

- Liều duy trì 500 mg (truyền tĩnh mạch) mỗi 6 tháng hoặc 1g (truyền tĩnh mạch) mỗi 4 tháng (ở người lớn), 250 mg/m2 (truyền tĩnh mạch) mỗi 6 tháng (trẻ em), hoặc liều khác.
- Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch (IVIg) trong trường hợp nặng đe doạ tính mạng, không đáp ứng với các phác đồ thông thường, kết hợp với các điều trị trên với liều 1-2 g/kg, trong 3-5 ngày.

4.2.4. Thay huyết tương

Thường được chỉ định trong GPA hoặc MPA có tổn thương phổi, thận nặng đe dọa tính mạng.

4.2.5. Ngoại khoa

Khi các mạch máu tổn thương nặng có thể phẫu thuật bắc cầu mạch máu, cắt lọc vết thương, ghép da.

5. THEO DÕI, TÁI KHÁM

- Theo dõi huyết áp khi dùng cyclosporine, các tác dụng phụ của glucocorticoid, các thuốc ức chế miễn dịch ..
- Theo dõi công thức máu, chức năng gan thận, nước tiểu, máu lắng, CRP, ANCA, Xquang ngực.
- Tái khám định kì sau 2-4 tuần khi sau đợt bùng phát và sau 1-3 tháng khi bệnh ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David B. Hellmann, MD, MACP,Vasculitis, Curent Diagnosis & Treatment Rhematology 2013,29-42, 270-352.
2. Chung S, Paul A. Monach. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis**,** Kelley & Firesteins Textbook of Rheumatology, 2017,89,1745-1762.
3. Bernhard Hellmich , Beatriz Sanchez-Alamo, Jan H Schirmer, et al, EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update.
4. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome
5. Sharon A. Chung, Carol A. Langford, Mehrdad Maz, et al, 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis.
6. Peter C. Grayson, Cristina Ponte, Ravi Suppiah; et all, 2022, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.

18. VIÊM GAN TỰ MIỄN

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Viêm gan tự miễn (VGTM) (autoimmune hepatitis) là bệnh viêm gan mạn tính do nguyên nhân không xác định được đặc trưng bởi nồng độ globulin huyết thanh cao, sự lưu hành của tự kháng thể và những thay đổi viêm trên mô bệnh học gan. Bệnh đặc trưng bởi tình trạng tăng men gan aminotransferase và viêm quanh khoảng cửa trên mô học, tiến triển với tổn thương hoại tử bắc cầu nhiều thùy và chuyển thành xơ gan.

1.2. Dịch tễ

Bệnh hay gặp ở nữ giới (tỉ lệ nữ/ nam 4/1), tỷ lệ lưu hành toàn cầu là 17,44 trên 100.000 người. Tỷ lệ mắc mới VGTM hàng năm trên toàn cầu là 1,37 trên 100.000 người vào năm 2019, riêng ở châu Á là 1,31/100.000 người.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Bảng 1. Các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng thường gặp của VGTM

	Biểu hiện	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng	Mệt mỏi	85
	Nước tiểu sẫm màu/phân bạc màu	77
	Đau vùng gan	48
	Đau cơ	30
	Gầy sút	30
	Ỉa chảy	28
Khám lâm sàng	Gan to	78
	Lách to	32-56
	Vàng mắt/da	46
	Cổ chướng	20
	Bệnh não do gan	14
Xét nghiệm	Tăng gammaglobuline	80
	Bilirubine > 3mg/dL	46
	Phosphatase alkaline > 2lần	33
	AST > 1000U/L	16
Mô bệnh học	Hoại tử lan tỏa (nặng)	23
	Viêm phân thùy (trung bình-nặng)	47
	Thâm nhiễm tương bào	66
	Xơ hóa	25

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán VGTM của nhóm nghiên cứu VGTM quốc tế được đưa ra năm 1999 (Bảng 2) và tiêu chuẩn chẩn đoán giản lược của nhóm Viêm gan tự miễn quốc tế 2008 được khuyến cáo bởi "Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội Viêm gan Châu Âu (EASL) 2015 (Bảng 3).

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán VGTM của nhóm Viêm gan tự miễn quốc tế (IAIHG) năm 1999

Chỉ số/ Đặc điểm	Điểm
Nữ giới	+2
Tỷ lệ phosphatase kiềm/AST (hoặc ALT)	
< 1.5	+2
1.5-3.0	0
< 3.0	-2
ANA, SMA hoặc Anti-LKM1	
>1/80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1/40	0
AMA dương tính	-4
Marker virus viêm gan	
Dương tính	-3
Âm tính	+3
Tiền sử dùng thuốc	
Dương tính	-4
Âm tính	+1
Lượng rượu trung bình	
<25 g/ngày	+2
>60 g/ngày	-2
Mô học gan	
Viêm gan bề mặt	+3
Thâm nhiễm chủ yếu tế bào lympho dạng tương bào	+1
Cụm tế bào gan hình hoa hồng	+1
Không có các tổn thương trên	-5
Thay đổi đường mật	-3
Thay đổi khác	-3
Các bệnh tự miễn dịch khác	+2
Các thông số bổ sung tùy chọn	
Các tự kháng thể được xác định khác	+2
Kháng nguyên bạch cầu người (HLA) DR3 hoặc DR4	+1
Đáp ứng điều trị	
Hoàn toàn	+2
Tái phát	+3
Tổng điểm A>15 hoặc >17 tương ứng để chẩn đoán xác định VGTM trước hoặc sau điều trị. Tổng số điểm nằm trong khoảng 10-15 và 12-17 sẽ tương ứng đưa ra chẩn đoán nghi ngờ trước hoặc sau điều trị.	

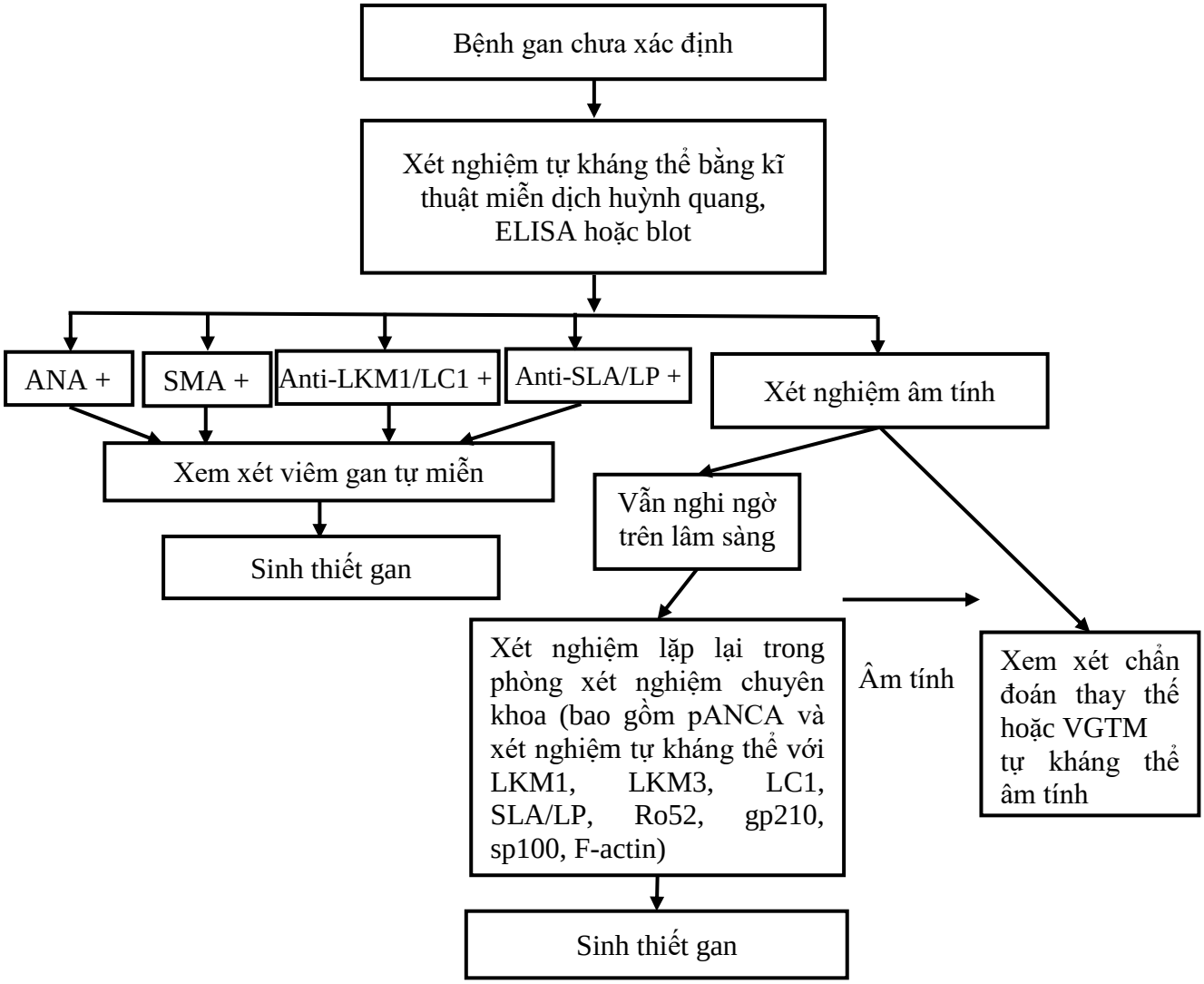
Bảng 3. Tiêu chuẩn chẩn đoán VGTM giản lược của nhóm Viêm gan tự miễn quốc tế năm 2008

Đặc điểm/ thông số	Điểm phân biệt		Điểm số
ANA hoặc SMA+	+ 1: 40		+1*
ANA hoặc SMA+	+ 1: 80		+2*
Anti-LKM+	+1: 40		+2*
Anti-SLA/LP+	Dương tính		+2*
Nồng độ IgG hoặc γ-globulin	> Giới hạn trên của mức bình thường		+1
	> 1,1 x giới hạn trên của mức bình thường		+2
Mô bệnh học của gan (bằng chứng viêm gan là điều kiện cần thiết)	Điển hình viêm gan tự miễn		+2
	Tương đương với viêm gan tự miễn		+1
	Không tương đương		+0
Viêm gan do virus	Không		+2
	Có		+0
Chẩn đoán	**Xác định VGTM**	**Nghi ngờ VGTM**	
	≥ 7 điểm	**6 điểm**	

Lưu ý:

** Tổng điểm đạt được cho tất cả các tự kháng thể tối đa là 2 điểm*

- *Mô bệnh học của gan điển hình đối với viêm gan tự miễn nghĩa là mỗi đặc điểm sau đây phải hiện diện: viêm gan gian thùy, thâm nhiễm lympho bào/lympho bào-tương bào ở khoảng cửa và lan rộng vào tiểu thùy gan; sự thâm nhập chủ động bởi một tế bào vào trong và xuyên qua một tế bào lớn hơn; và sự tạo thành thể hoa hồng ở gan.*
- *Mô bệnh học của gan tương đương đối với viêm gan tự miễn nghĩa là viêm gan mạn tính với sự thâm nhiễm lympho bào mà không có tất cả các đặc điểm được xem là điển hình.*



Sơ đồ 1. Tiếp cận chẩn đoán VGTM dựa vào các tự kháng thể

2. Chẩn đoán thể lâm sàng: Viêm gan tự miễn có 3 thể lâm sàng:

Bảng 4. Phân loại viêm gan tự miễn

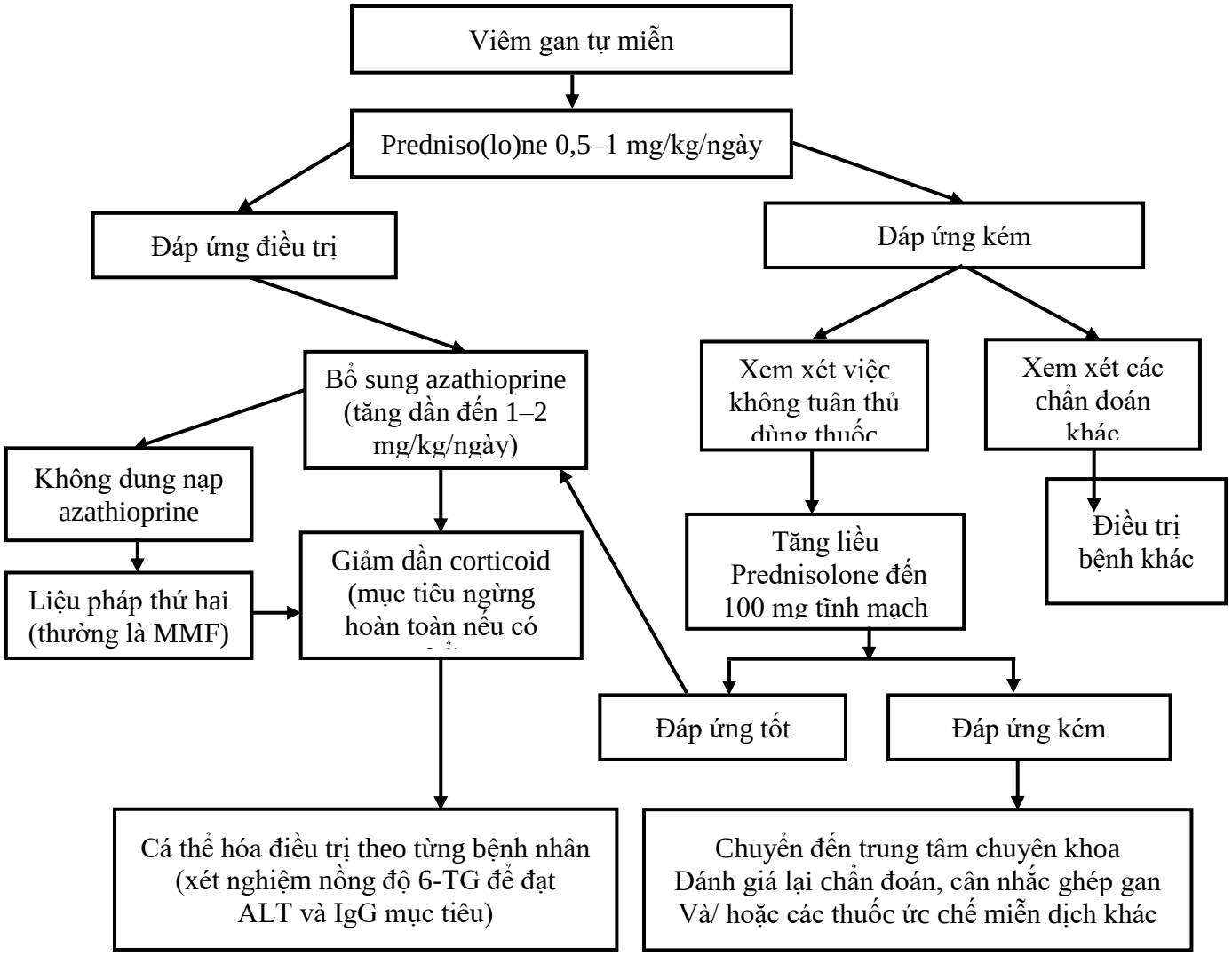
Lâm sàng - xét nghiệm	Type I	Type II	Type III
Tự kháng thể	SMA	Anti-LKM 1	Anti-SLA/LP
Tuổi	10-20 và 45-70	2-14	30-50
Nữ (%)	78	89	90
Bệnh tự miễn kèm theo (%)	41	34	58
Gamma globulin	+++	+	++
Immunoglobulin A	Không	Có thể	Không
HLA	B8, DR3, DR4	B14, DR3, C4AQ0	Không rõ
Đáp ứng corticoid	Tốt	Trung bình	Trung bình
Tiến triển xơ gan (%)	50	82	75

3. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm xơ đường mật tiên phát (PSC - Primary sclerosing cholangitis): lâm sàng, sinh hóa, mô học như viêm gan tự miễn cùng với viêm loét đại tràng mạn tính và được chẩn đoán qua chụp đường mật. Mô bệnh học có thâm nhiễm lympho và xơ đường mật.

- Viêm đường mật tiên phát (PBC - Primary biliary cholangitis), có kháng thể kháng AMA hiệu giá thấp và kháng thể kháng LKM hiệu giá cao. Chẩn đoán khó do bệnh cảnh lâm sàng và huyết thanh học nghèo nàn. Kháng thể kháng 70-kd pyruvate dehydrogenase-E2 có giá trị chẩn đoán cao (80-95%).
- Viêm đường mật tự miễn: tăng phosphatase kiềm, γ GT. Có ANA và SMA dương tính. Mô học: tổn thương khoảng cửa, thâm nhiễm lympho, tương bào và viêm đường mật. Đáp ứng với điều trị corticoid.
- Viêm gan virus: xét nghiệm tìm virus viêm gan A, B, C dương tính. Các chỉ số transaminase, bilirubin, gamma globulin, IgG và phosphatase kiềm tăng cao hơn so với VGTM. Trên mô bệnh học thường có hoại tử trên nhiều phân thùy gan.
- Viêm gan mạn tính không rõ căn nguyên: không có kháng thể kháng cơ trơn, kháng nhân, microsome gan/thận type I cùng với hình ảnh mô học điển hình của VGTM, HLA-B8, HLA-DR3, HLA- AI- B8- DR3. Đáp ứng khi điều trị với corticoid.

4. Điều trị: Chiến lược điều trị Viêm gan tự miễn dựa theo hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội Viêm gan Châu Âu (EASL) 2015.



Sơ đồ 2. Chiến lược điều trị Viêm gan tự miễn của Hiệp hội Viêm gan Châu Âu (EASL) 2015

- Predniso(lo)ne được sử dụng như liệu pháp khởi đầu trong điều trị viêm gan tự miễn, sau đó bổ sung azathioprine sau khoảng 2 tuần là phương pháp điều trị đầu tay được

khuyến cáo. Liều predniso(lo)ne khởi đầu nên trong khoảng 0,5-1 mg/kg/ngày. Mặc dù liều cao hơn có thể giúp đạt được lui bệnh nhanh hơn, nhưng cũng đi kèm với nguy cơ tăng tác dụng phụ do corticosteroid.

- Azathioprine có thể được bắt đầu bất cứ khi nào nồng độ bilirubin dưới 6 mg/dl (100µmol/l) và lý tưởng là 2 tuần sau khi bắt đầu việc điều trị bằng corticosteroid. Liều dùng ban đầu nên là 50 mg/ngày và được tăng lên tùy thuộc vào độc tính và đáp ứng cho đến liều duy trì 1-2 mg/kg. Việc điều trị viêm gan tự miễn nên được cá thể hóa điều trị theo đáp ứng trên từng người bệnh.
- Nếu thất bại trong việc điều trị nên xem xét lại chẩn đoán hoặc đánh giá lại sự tuân thủ điều trị. Ở những người bệnh kém đáp ứng nên tăng liều prednisolone và azathioprine hoặc nên dùng các thuốc thay thế.
- Những người bệnh bị viêm gan tự miễn nặng cấp tính nên được điều trị với corticosteroid liều cao đường tĩnh mạch (≥1 mg/kg) càng sớm càng tốt. Nếu không cải thiện trong vòng 7 ngày, nên cân nhắc ghép gan.
- Ví dụ: Đề xuất điều trị đối với một người bệnh VGTM người lớn nặng 60kg

Tuần	Prednisolone (mg/ngày)	Azathioprine (mg/ngày)
1	60 (1mg/kg)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100
6	20	100
7+8	15	100
9+10	12,5	100
Từ tuần thứ 10	10	100

- Giảm prednisolone xuống 7,5 mg/ngày nếu AST hoặc ALT đạt đến nồng độ bình thường và sau 3 tháng giảm xuống còn 5 mg/ngày, việc giảm dần theo các khoảng cách 3-4 tháng phụ thuộc các yếu tố nguy cơ và đáp ứng của người bệnh.
- Với những người bệnh đáp ứng kém, có thể sử dụng liệu pháp thay thế:

+ MMF (mycophenolate mofetil): liều từ 1,5-2g/ngày

+ Thuốc ức chế calcineurin (CNI): cyclosporine và tacrolimus

(Liều lượng và cách sử dụng tham khảo trong bài *Thuốc ức chế miễn dịch trong điều trị các bệnh dị ứng và tự miễn).*

5. QUẢN LÍ VÀ TIÊN LƯỢNG

5.1 Quản lí

	Trước điều trị	Trong điều trị (mỗi 4 tuần)	Thuyên giảm	Sau điều tri	
				Mỗi 3 tuần	Mỗi 3 tháng
Khám lâm sàng	+	+	+	+	+
Sinh thiết gan	+	-	+	-	-
Đo độ đàn hồi nhu mô gan	+	+	+	+	+
Công thức máu	+	+	+	+	+
Aminotransferase	+	+	+	+	+
Bilirubin	+	+	+	+	+
Đông máu	+	+	+	+	+
Tự kháng thể	+	±	+	±	±
Chức năng tuyến giáp	+	±	+	±	±

5.2. Tiên lượng

- Xét nghiệm sinh hóa khi đến khám:

+ AST > 10 lần bình thường: 50% tử vong sau 3 năm

+ AST > 5 lần và GGT > 2 lần bình thường: 90% tử vong sau 10 năm.

+ AST < 10 lần và GGT < 2 lần bình thường: 49% xơ gan sau 15 năm; 10% tử vong sau 10 năm.

- Mô bệnh học khi đến khám:

+ Hoại tử khoảng cửa: 17% xơ gan sau 5 năm.

+ Hoại tử bắc cầu: 82% xơ gan sau 5 năm; 45% tử vong sau 5 năm

+ Xơ gan: 58% tử vong sau 5 năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Friedman, Sleisenger. Chapter 75. Autoimmune Hepatitis. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th Edition.
2. Czaja, Albert J (2005). Current Concepts in Autoimmune Hepatitis. *Annals of Hepatology*, 4(1), 6-24.
3. European Association for the Study of the Liver. "EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis". *J Hepatol* 2015, 63, p971-1004
4. Liwinski T, Schramm C. "Autoimmune hepatitis - update on clinical management in 2017". *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017. 41(6), p617-625.
5. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. "Autoimmune hepatitis--Update 2015". *J Hepatol.* 2015, 62(1 Suppl), pS100-11.

19. HỘI CHỨNG SJÖGREN

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Hội chứng Sjögren (Sjögren's Syndrome - SS) là một rối loạn tự miễn hệ thống, đặc trưng bởi tình trạng khô mắt và khô miệng do viêm các tuyến ngoại tiết, chủ yếu là tuyến lệ và tuyến nước bọt. Ngoài ra SS cũng có thể gây tổn thương các tuyến nội tiết và các mô, cơ quan ngoài tuyến khác như khớp, da, phổi, đường tiêu hóa, hệ thần kinh và thận. SS có thể tiên phát, độc lập hoặc liên quan một số bệnh tự miễn đặc hiệu cơ quan như viêm tuyến giáp hay xơ gan ứ mật tiên phát, nhưng cũng có thể chồng lấn với các bệnh lý tự miễn hệ thống như viêm khớp dạng thấp hoặc lupus ban đỏ hệ thống.

Ngày nay có xu hướng sử dụng thuật ngữ "Bệnh Sjögren" thay cho "Hội chứng Sjögren" do cơ chế bệnh sinh dần sáng tỏ, các triệu chứng được xác định rõ ràng.

1.2. Dịch tễ

Hội chứng Sjögren không phải là một rối loạn quá hiếm gặp với tỷ lệ mắc bệnh gần bằng một nửa so với bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) hoặc ảnh hưởng đến 0,5% đến 1,0% dân số. Khoảng 400.000 đến 3,1 triệu người trưởng thành mắc SS.

Tình trạng này có thể ảnh hưởng đến mọi lứa tuổi nhưng các triệu chứng thường xuất hiện ở độ tuổi từ 45 đến 55. Người bệnh mắc SS thứ phát, đặc biệt trong SLE có độ tuổi trẻ hơn. Hội chứng Sjögren đã được báo cáo trên toàn thế giới ở người lớn và hiếm gặp hơn ở trẻ em, và dường như không có sự khác biệt về chủng tộc hoặc địa lý trong tỷ lệ mắc bệnh. Tuy nhiên, rối loạn này có xu hướng thiên về phụ nữ và tương tự như SLE, tỷ lệ nữ:nam xấp xỉ 9:1.

1.3. Nguyên nhân

Giống như phần lớn các rối loạn tự miễn dịch, nguyên nhân chính xác của hội chứng Sjögren vẫn chưa được biết rõ. Khuynh hướng di truyền liên quan đến phức hợp hoà hợp mô chủ yếu (MHC) có thể xảy ra ở những cá nhân có chung kiểu đơn bội trong vùng HLA-DQA_DQB có nguy cơ tương đối tăng lên. Giả thuyết cho rằng những đơn bội của MHC này kết hợp với một số tác nhân môi trường nhất định gây phản ứng miễn dịch bất thường. Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, cũng như một số bằng chứng dịch tễ học gián tiếp, cho thấy các loại virus, đặc biệt virus Epstein-Barr (EBV) là tác nhân tham gia sinh bệnh học của SS.

1.4. Cơ chế bệnh sinh

Tổn thương đặc trưng của hội chứng Sjögren là viêm tuyến nước bọt có thâm nhiễm bạch cầu lympho khu trú (focal lymphocytic sialadenitis - FLS). FLS là một tổn thương của tuyến ngoại tiết. Các ổ tế bào đơn nhân giàu tế bào lympho (chủ yếu lympho T) xâm nhập vào mô tuyến ngoại tiết gần mạch máu và ống bài tiết. Tuy nhiên, tế bào lympho B, tế bào plasma và các loại tế bào khác vẫn được nhìn thấy. Sự xâm nhập của tế bào đơn nhân các yếu tố dịch thể như kháng thể và cytokine, gây rối loạn chức năng tuyến ngoại tiết dẫn đến giảm sản xuất nước mắt của tuyến lệ và giảm sản xuất nước bọt của tuyến nước bọt. Ngoài ra, các tuyến ngoại tiết khác cũng có thể bị ảnh hưởng, dẫn đến khô da, khí quản và âm đạo, cũng như rối loạn chức năng phổi và thận. Hiếm khi, sự biến đổi ác tính của tế bào lympho B có thể dẫn đến u lympho không Hodgkin. Các phức

hợp miễn dịch này có thể tích tụ ở da, khớp và các cơ quan khác dẫn đến viêm mạch máu toàn thân.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Ba triệu chứng thường gặp nhất ở SS là: khô mắt và miệng, mệt mỏi và đau khớp.
- Khoảng 80% bệnh nhân có biểu hiện khô mắt, miệng và các phần khác của cơ thể, bắt đầu kín đáo và tiến triển chậm qua hàng tháng đến hàng năm. Người bệnh thường có cảm giác ngứa, nóng rát hai mắt, có cảm giác cộm và tăng nhạy cảm với ánh sáng, không điều trị có thể biến chứng trợt/loét/thủng giác mạc, viêm kết mạc, viêm kẽ giác mạc do vi khuẩn hay mất thị lực. Người mắc hội chứng Sjogren giảm tiết nước bọt nên dễ bị hôi miệng, khó nói, khó nhai và nuốt, giảm hoặc mất vị giác. Tình trạng viêm lợi hay sâu răng thường gặp, mức độ nặng gây mất răng, sụt cân, nấm miệng, sỏi tuyến nước bọt, rối loạn giấc ngủ. Khoảng 50% có biểu hiện phì đại tuyến mang tai và/hoặc tuyến dưới hàm ở một thời điểm trong quá trình bệnh, đặc biệt ở trẻ em, biểu hiện thường gặp nhất là viêm tuyến mang tai, đau và phù nề tuyến mang tai tái diễn.
- Các biểu hiện khác của SS bao gồm viêm khớp kiểu viêm khớp dạng thấp, đau nhiều cơ dạng thấp, viêm mạch, bệnh giống đa xơ cứng, bệnh dây thần kinh ngoại vi, bệnh thần kinh tự chủ, viêm cơ, phù tuyến nước bọt, bệnh phổi kẽ, sốt không rõ nguyên nhân, hội chứng mệt mỏi mạn tính,…

2.2. Cận lâm sàng

- Đánh giá tình trạng khô mắt của người bệnh bằng test Schirmer (đo lượng nước mắt bằng cách chèn giấy thấm lên kết mạc ở mí mắt dưới và đánh giá lượng ẩm trên giấy), hay khám đèn khe với nhuộm màu huỳnh quang cho thấy viêm kết giác mạc sicca KCS (keratoconjunctivitis sicca).
- Đánh giá tuyến nước bọt bằng đo tốc độ dòng nước bọt và/hoặc đánh giá xạ hình hạt nhân về chức năng tuyến.
- Đánh giá các tự kháng thể (ANA, RF, SSA và SSB) nên được thực hiện để chẩn đoán xác định, chẩn đoán phân biệt và bệnh lý đi kèm. Kháng thể anti-SSA có ý nghĩa quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và chẩn đoán bệnh. Kháng thể anti-SSA tấn công các kháng nguyên Ro52/52kD (trong nhân và bào tương) và Ro60/60kD (trong nhân và hạch nhân). Ngoài ra, SS cũng có thể liên quan đến kháng thể anti-SSB gắn vào một protein 47kD nằm giữa nhân và bào tương.
- Sinh thiết tuyến nước bọt nhỏ (chủ yếu ở môi trong) là xét nghiệm lý tưởng để xác định chẩn đoán hội chứng Sjögren. Tuy nhiên, sinh thiết không bắt buộc trong mọi trường hợp nếu các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm gợi ý đến hội chứng này. Phát hiện điển hình trên sinh thiết là tập hợp của hơn 50 tế bào lympho, một số đại thực bào và tế bào plasma. Tế bào CD4 chiếm ưu thế và khoảng 10% tế bào lympho B dương tính CD5 tạo ra kháng thể IgG và IgM.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

Tiêu chuẩn phân loại hội chứng Sjögren nguyên phát của ACR/EULAR 2016 hiện được sử dụng rộng rãi cho mục đích chẩn đoán bệnh với các tiêu chuẩn đầu vào và tiêu chuẩn

loại trừ. Hội chứng Sjögren thứ phát trong bối cảnh bệnh mô liên kết hệ thống khác thường được chẩn đoán khi bệnh nhân có tự kháng thể anti-Ro60 kèm theo biểu hiện lâm sàng giảm chức năng các tuyến ngoại tiết.

Tiêu chuẩn phân loại SS nguyên phát của ACR-EULAR 2016

a. Tiêu chuẩn đầu vào:

- **Có khô mắt hoặc khô miệng**, xác định khi có 1 trong các vấn đề sau:
    1. Bạn đã có khô mắt hằng ngày, dai dẳng, khó chịu trong nhiều hơn ba tháng?
    2. Bạn có thường xuyên cảm thấy có cát hoặc nhặm trong mắt không?
    3. Bạn có sử dụng sản phẩm thay thế nước mắt nhiều hơn ba lần một ngày không?
    4. Bạn có cảm giác khô miệng hằng ngày trong nhiều hơn ba tháng?
    5. Bạn có bị sưng tuyến nước bọt tái phát hoặc dai dẳng khi trưởng thành không?
    6. Bạn có thường xuyên uống chất lỏng để hỗ trợ nuốt thức ăn khô không?
- **Hoặc có ít nhất một biểu hiện ngoài tuyến** như định nghĩa trong bộ câu hỏi ESSDAI

b. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiền sử xạ trị vùng đầu cổ
- Viêm gan virus C cấp tính
- Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
- Sarcoidosis
- Amyloidosis
- Bệnh mảnh ghép chống chủ
- Bệnh liên quan IgG4

Tiêu chí	Điểm
Điểm tập trung ≥ 1 (số lượng ổ thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân ≥ 50 tế bào viêm/4mm^2 mảnh sinh thiết tuyến nước bọt ở môi)	3
Kháng thể anti-Ro60 (anti-SSA) dương tính (anti-Ro52 đơn độc không đặc hiệu cho SS)	3
Điểm SICCA ≥ 5 (do bác sỹ nhãn khoa xác định trên cơ sở kiểm tra bằng nhuộm fluorescein và lissamine; điểm nằm trong khoảng từ 0-12, với điểm số cao hơn cho thấy mức độ nghiêm trọng hơn)	1
Test Schirmer ≤ 5mm sau 5 phút	1
Tổng lượng nước bọt tiết ra khi không kích thích ≤ 0,1 ml/phút (thu thập lượng nước bọt tiết ra trong ít nhất 5 phút sau khi bệnh nhân nuốt)	1
Chẩn đoán là hội chứng Sjögren khi tổng điểm ≥ 4	

3.2. Đánh giá hoạt động bệnh và tiên lượng trong hội chứng Sjögren

- Mức độ hoạt động và nghiêm trọng của SS được đánh giá chủ yếu dựa trên thang điểm ESSDAI (The EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index), xây dựng dựa trên tổn thương từng cơ quan. Cần chú ý loại trừ các triệu chứng do nguyên nhân khác xảy ra đồng thời. Các tổn thương không thể hồi phục (không thay đổi sau ít nhất 12 tháng) cần loại trừ (chấm 0 điểm).
- Bệnh nhân có điểm ESSDAI ≥1 được xem là có bệnh hoạt động, điểm >14 hoặc có hoạt động cao ở bất kì nhóm tổn thương cơ quan nào được xem là có bệnh biểu hiện hệ thống nghiêm trọng. Nếu sau điều trị ESSDAI giảm ≥3 điểm được xem là có đáp ứng điều trị.

3.3. Các tổn thương cơ quan nặng, đe doạ tính mạng trong hội chứng Sjögren

- Da: viêm mạch da lan toả có loét hoại tử
- Phổi: bệnh phổi kẽ tiến triển
- Thận: suy thận, viêm cầu thận tiến triển nhanh, toan hoá ống thận do hạ kali máu
- Cơ: tổn thương cơ, yếu liệt do hạ kali máu
- Thần kinh ngoại vi: bệnh dây thần kinh với thiếu hụt vận động/thất điều; viêm đa dây thần kinh liên quan đến cryoglobulin máu
- Thần kinh trung ương: bệnh huỷ myelin với thiếu hụt vận động; viêm mạch não; viêm tuỷ; viêm não tuỷ
- Huyết học: thiếu máu tan máu nặng, giảm tiểu cầu miễn dịch nặng

4. ĐIỀU TRỊ

Các điều trị hiện nay dựa trên hướng dẫn của EULAR 2020.

4.1. Điều trị tại chỗ: thường được khởi đầu để kiểm soát tình trạng khô các hốc tự nhiên:

- Nước mắt nhân tạo được bôi thường xuyên vào ban ngày hoặc bôi gel/mỡ vào ban đêm để giảm triệu chứng khô mắt. Khi khô mắt nghiêm trọng/kháng trị có thể điều trị bằng thuốc nhỏ mắt chứa ức chế miễn dịch và huyết thanh tự thân nhỏ mắt (lấy từ máu của bệnh nhân). Thuốc nhỏ mắt làm giảm viêm ở các tuyến xung quanh mắt, chẳng hạn như cyclosporine nhỏ mắt được sử dụng để tăng sản xuất nước mắt.
- Đốt điện giải quyết tránh tắc nghẽn nước mắt chỉ nên được thực hiện ở những trường hợp rất nặng.
- Uống nước, nhai kẹo cao su hoặc sử dụng chất thay thế nước bọt có thể làm giảm khô miệng. Một số bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc kích thích nước bọt, như pilocarpine hoặc cevimuline.
- Điều trị chống nấm khi bị nhiễm nấm men (miệng, lưỡi).
- Máy tạo độ ẩm và rửa mũi bằng nước muối có thể cải thiện tình trạng khô mũi.
- Các loại thuốc làm giảm axit dạ dày (như thuốc ức chế bơm proton và thuốc chẹn H2) có thể làm giảm các triệu chứng trào ngược axit.

4.2. Điều trị toàn thân: được định hướng dựa trên mức độ nghiêm trọng theo cơ quan bằng thang điểm ESSDAI. Các lựa chọn điều trị bao gồm:

- Glucocorticoid nên được sử dụng đường uống hoặc tiêm trong thời gian cần thiết để kiểm soát hoạt động bệnh. Liều prednisone: 0,3-0,5 mg/kg/ngày, giảm liều dần sau khi kiểm soát được bệnh; liều duy trì nên < 7,5 mg/ngày nếu có thể.
- Các thuốc điều hòa miễn dịch (DMARD) như methotrexate, hydroxychloroquine, hoặc các thuốc ức chế miễn dịch như azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide đã được sử dụng thành công nhằm giảm liều và thời gian dùng corticosteroid. Liều hydroxychloroquine (HCQ): 200-400 mg/ngày uống, methotrexate (MTX): 7,5-25 mg/tuần, đường uống hoặc tiêm dưới da, azathioprine (AZA): 1-2 mg/kg/ngày uống, mycophenolate mofetil (MMF): 1-3 g/ngày chia 2 lần uống, cyclophosphamide (CYC): 0,5-1 g/m² truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần trong 6 tháng, hoặc 1-2 mg/kg/ngày uống). Hiện chưa có bằng chứng đủ mạnh để khuyến nghị một thuốc nào vượt trội hơn các thuốc khác trong nhóm này.
- Liệu pháp nhắm đích tế bào B có thể được cân nhắc ở bệnh nhân có tổn thương hệ thống nghiêm trọng, kháng trị, đặc biệt là trong các biểu hiện ngoài tuyến nặng nề như viêm mạch.

+ Rituximab (RTX): liều 1 g truyền tĩnh mạch ngày 0 và ngày 14, có thể nhắc lại sau 6 tháng; hoặc 375 mg/m²/tuần × 4 tuần.
+ Belimumab: liều 10 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần × 3 lần đầu, sau đó mỗi 4 tuần.

- Thuốc kháng TNF (anti-TNF) không được khuyến cáo để điều trị hội chứng Sjögren đơn độc. Tuy nhiên, các thuốc này có thể được chỉ định ở những bệnh nhân Sjögren đi kèm bệnh cảnh viêm khớp dạng thấp hoặc các bệnh lý khác có chỉ định ưu tiên liệu pháp kháng TNF.

+ Etanercept: liều 25-50 mg/tuần tiêm dưới da.
+ Infliximab: liều 3-5 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 6-8 tuần.

- Immunoglobulin truyền tĩnh mạch (IVIG) liều 0.4 - 2 g/kg trong 5 ngày hoặc lọc huyết tương có thể được cân nhắc ở bệnh nhân có tổn thương hệ thống nghiêm trọng hoặc kháng trị.

5. THEO DÕI, DỰ PHÒNG

- Hội chứng Sjögren là một rối loạn hệ thống ảnh hưởng đến nhiều cơ quan. Không có liệu pháp điều trị đặc hiệu. Bệnh nhân nên được giáo dục về cách phòng ngừa sâu răng, sử dụng kem đánh răng có chứa fluoride và sử dụng kẹo cao su và viên ngậm không đường để tăng cường sản xuất nước bọt.
- Đối với người bệnh khô mắt, hướng cần biết sử dụng nước mắt và gel nhân tạo đúng cách, thay đổi chế độ ăn uống và loại bỏ các loại thuốc làm giảm tiết dịch, tránh đeo kính áp tròng.

6. TIÊN LƯỢNG

- Hội chứng Sjögren ở mức độ nhẹ có tiên lượng tốt nhưng những người mắc bệnh ở mức độ trung bình đến nặng có chất lượng cuộc sống rất kém. Khô miệng và mắt thường gây ra các triệu chứng khó chịu. Ngoài ra, nhiều bệnh nhân trong số này bị viêm khớp từ trung bình đến nặng và việc đi lại có thể gặp khó khăn. Càng lớn tuổi, chức năng của tuyến ngoại tiết càng suy giảm nên các triệu chứng cũng có xu hướng trầm trọng hơn.

- Về lâu dài, có nguy cơ bệnh nhân hội chứng Sjögren tiến triển rối loạn tăng sinh tế bào lympho, nguy cơ ung thư lympho có thể làm giảm tuổi thọ.
- Bệnh phổi kẽ là biến chứng phổi thường gặp và nguy hiểm nhất với tỷ lệ lưu hành khoảng 20%, thường biểu hiện muộn nhưng có tới 10-51% bệnh nhân có bệnh phổi kẽ một vài năm trước khi chẩn đoán SS.
- Phụ nữ mắc SS cũng có nguy cơ cao biến chứng khi mang thai như sinh non và sảy thai tự nhiên. Lupus sơ sinh gặp 2% trường hợp mẹ mang kháng thể kháng SSA, SSB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Negrini, S., Emmi, G., Greco, M. et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease.Clin Exp Med 22, 9–25 (2022).
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):3-18.
3. Martel A, Coiffier G, Bleuzen A, Goasguen J, de Bandt M, Deligny C, Magnant J, Ferreira N, Diot E, Perdriger A, Maillot F. What is the best salivary gland ultrasonography scoring methods for the diagnosis of primary or secondary Sjögren's syndromes? Joint Bone Spine. 2019 Mar;86(2):211-217.
4. Goules AV, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. Insight into pathogenesis of Sjogren's syndrome: dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells. Clin Immunol. 2017;182:30–40.
5. Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Ann Rheum Dis. 2015;74(5):859–66.
6. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, et al. New treatment guidelines for Sjogren's disease. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(3):531–51.

20. BỆNH MÔ LIÊN KẾT HỖN HỢP

1. ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh mô liên kết hỗn hợp (Mixed Connective Tissue Disease - MCTD) là một bệnh tự miễn dịch, được mô tả lần đầu tiên bởi Sharp vào năm 1972. Bệnh đặc trưng bởi các triệu chứng tổn thương tại nhiều cơ quan, giao thoa giữa đặc điểm lâm sàng của các bệnh tự miễn dịch khác nhau như Lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì hệ thống, viêm da cơ/ viêm đa cơ, viêm khớp dạng thấp... Bệnh liên quan chặt chẽ với kháng thể kháng RNP70.
- Dịch tễ học: Bệnh gặp chủ yếu ở phụ nữ với tỷ lệ nam/nữ khoảng 1/9, phần lớn xuất hiện bệnh ở tuổi trưởng thành. Độ lưu hành được khảo sát ở Nhật Bản khoảng 2,7 ca/100.000 dân.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

- MCTD có thể biểu hiện đồng thời các triệu chứng toàn thể của SLE, XCB, VKDT và viêm da cơ/ viêm đa cơ, hoặc có thể biểu hiện lần lượt theo thời gian. Các triệu chứng thường gặp trong giai đoạn sớm của bệnh thường ít đặc hiệu như mệt mỏi, đau cơ/đau khớp và sốt nhẹ, các triệu chứng đặc hiệu hơn là hội chứng Raynaud, sưng nề tay, ngón tay hình "dồi lợn" và viêm màng hoạt dịch. MCTD giai đoạn chưa có tổn thương toàn thể được gọi là hội chứng Sharp.
- Tổn thương của các cơ quan cũng có thể xuất hiện đồng thời hoặc tiến triển theo thời gian bị bệnh. Nhiều cơ quan có thể bị ảnh hưởng, trong đó, tổn thương phổi kẽ gặp ở 75% số người bệnh MCTD và tăng áp lực động mạch phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do bệnh. Tổn thương các cơ quan trong MCTD được tóm tắt ở bảng 1.
- Đặc điểm miễn dịch học: bệnh liên quan với sự hiện diện của kháng thể anti-U1RNP hiệu giá cao. Đặc điểm miễn dịch đầu tiên để chẩn đoán MCTD là xét nghiệm ANA dương tính với hiệu giá cao, thường trên 1/1000, đôi khi trên 1/10.000. Ở những người bệnh có kết quả xét nghiệm ANA dương tính với hiệu giá cao, cần lưu ý làm các xét nghiệm kháng thể kháng U1-RNP, Sm, Ro và La. Kháng thể kháng ds-DNA, Scl-70, Sm và Ro có thể dương tính thoáng qua ở người bệnh MCTD. Kháng thể kháng kháng nguyên 70-kD liên quan chặt chẽ nhất với biểu hiện lâm sàng của MCTD.

Bảng 1. Tổn thương cơ quan bệnh mô liên kết hỗn hợp

- Toàn thể	**- Viêm cơ tim**
Sốt	Sa van hai lá
Bệnh lý hạch lympho	Hẹp van hai lá
- Hệ cơ xương khớp	Đánh trống ngực
Viêm đa khớp	**- Biểu hiện hô hấp**
Đau khớp	Giảm DLCO
Sẩn cục dưới da	Tăng áp lực động mạch phổi
Thoái hóa khớp Jaccoud	Viêm màng phổi, dày màng phổi
Tổn thương hủy xương	Viêm phổi kẽ/xơ phổi
Viêm cơ	Xơ dày mao mạch phổi
Đau cơ	**- Biểu hiện tại thận**

- Biểu hiện da-cơ	Viêm cầu thận
Sưng nề ngón tay (ngón tay "dồi lợn")	Cơn tăng huyết áp do thận
Trợt da	Hội chứng thận hư
Cứng da	**- Biểu hiện tiêu hóa**
Calci hóa da	Kém hấp thu
Loét niêm mạc miệng - sinh dục	Mất vận động thực quản
Dấu hiệu Gottron	Viêm tụy
Rụng tóc	Viêm gan tự miễn
Ban đỏ do ánh sáng	**- Biểu hiện thần kinh**
Loét da	Đau đầu
Giãn mạch da	Viêm màng não vô khuẩn
- Biểu hiện tim mạch	Co giật
Hiện tượng Raynaud	Viêm tủy cắt ngang
Tổn thương mao mạch	Viêm đa dây thần kinh ngoại vi
Tắc động mạch	Viêm mạch võng mạc
Huyết khối	Hội chứng đuôi ngựa
Viêm màng ngoài tim	

3.CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

Có nhiều bộ tiêu chuẩn chẩn đoán MCTD đã được đề xuất bởi một số tác giả. Bộ tiêu chuẩn được đưa ra đầu tiên bởi Sharp có độ nhạy cao, nhưng độ đặc hiệu thấp. Bộ tiêu chuẩn của Alarcon-Segovia có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 69,4% và 99,4%, đây là bộ tiêu chuẩn có giá trị tốt nhất cho chẩn đoán MCTD trong số các bộ tiêu chuẩn đã được công nhận.

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán MCTD của Alarcon - Segovia (1987)

A. Huyết thanh học Hiệu giá kháng thể kháng RNP cao (> 1:1600) **B. Lâm sàng** 1. Phù các ngón tay 2. Viêm màng hoạt dịch 3. Viêm cơ (mô bệnh học hoặc sinh học) 4. Hiện tượng Raynaud 5. Xơ cứng da vùng đầu chi, có hoặc không kèm theo xơ cứng toàn thể	- **Chẩn đoán MCTD** khi có tiêu chuẩn về huyết thanh học và ít nhất 3 tiêu chuẩn lâm sàng, trong đó ưu tiên tiêu chuẩn viêm cơ hoặc viêm màng hoạt dịch. - Trường hợp 3 tiêu chuẩn lâm sàng là sưng ngón tay, xơ cứng đầu chi và hiện tượng Raunaud cần phải có thêm tiêu chuẩn khác để phân biệt với với bệnh xơ cứng bì

Triệu chứng lâm sàng của bệnh diễn biến theo thời gian, nên thường phải mất vài năm mới biểu hiện đầy đủ các triệu chứng để chẩn đoán bệnh. Cần lưu ý chẩn đoán sàng lọc MCTD ở người bệnh có kháng thể kháng nhân và kháng thể kháng RNP70 với hiệu giá cao.

3.2. Chẩn đoán phân biệt

Tùy thuộc vào các triệu chứng biểu hiện trên lâm sàng, MCTD cần được chẩn đoán phân biệt với các bệnh tự miễn dịch hệ thống khác như SLE, XCB hệ thống, viêm đa cơ, VKDT. Việc chẩn đoán phân biệt chủ yếu dựa vào sự xuất hiện của các tự kháng thể đặc trưng cho từng bệnh như kháng thể kháng RNP-70 trong MCTD, kháng thể kháng ds-DNA trong SLE, kháng thể kháng Scl-70 trong XCB hệ thống và kháng thể kháng Jo-1 trong viêm da cơ.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị triệu chứng theo tổn thương cơ quan
- Hạn chế các đợt diễn biến cấp
- Phát hiện và điều trị sớm tổn thương nội tạng
- Hạn chế tác dụng phụ của thuốc

4.2. Điều trị cụ thể

Biện pháp cơ bản là điều trị triệu chứng theo tổn thương cơ quan kết hợp với sử dụng các thuốc chống viêm và ức chế miễn dịch bao gồm:

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs): diclofenac 50-70mg/lần × 2 lần/ngày, meloxicam 7,5-15mg/ngày, celecoxib 100-200mg/lần × 2 lần/ngày.
- Corticosteroid (prednisolone, methylprednisolone): liều thấp prednisolone 5-7,5mg/ ngày với điều trị đau khớp trong MCTD, liều cao methylprednisolone 1mg/kg/ngày hoặc 60mg/ngày, liều pulse 500-1000mg/ngày x 3 ngày trong các trường hợp có tổn thương nội tạng hoặc đợt diễn biến cấp của bệnh.
- Thuốc chống sốt rét tổng hợp (hydroxychloroquine): 200-400 mg/ngày
- Thuốc ức chế miễn dịch (azathioprine, cyclophosphamide, infliximab): liều lượng và cách sử dụng tham khảo trong bài *Thuốc ức chế miễn dịch trong điều trị các bệnh dị ứng và tự miễn.*
- Các thuốc sinh học (Rituximab, Infliximab …): sử dụng trong các trường hợp tổn thương nội tạng không đáp ứng với các điều trị khác
- Immunoglobulin truyền tĩnh mạch (IVIG) sử dụng trong tổn thương phổi kẽ không đáp ứng với điều trị ban đầu.

4.3. Điều trị phối hợp:

- Biện pháp không dùng thuốc: giữ ấm tay chân, oxy liệu pháp, phục hồi chức năng, chế độ dinh dưỡng.
- Thuốc ức chế men chuyển (captopril, enalapril) có thể được sử dụng trong điều trị tăng áp động mạch phổi, bệnh phổi kẽ, tổn thương thận ở người bệnh MCTD.
- Hội chứng Raynaud có thể được điều trị bằng nifedipin, losartan và nitroglycerin. (tham khảo thêm bài Xơ cứng bì hệ thống).

5. QUẢN LÝ VÀ PHÒNG BỆNH

5.1. Quản lí

- Khám lâm sàng định kỳ: đánh giá hoạt tính bệnh và biến chứng (phổi, thận, tim...).
- Xét nghiệm định kì:

+ Công thức máu, chức năng gan - thận, CK, CRP, tốc độ máu lắng.
+ Anti-U1 RNP, ANA, Anti-dsDNA (nếu có biểu hiện lupus).
+ Đánh giá chức năng hô hấp (PFTs) và chụp cắt lớp vi tính ngực phân giải cao (HRCT) nếu nghi viêm phổi mô kẽ.
+ Siêu âm tim định kỳ để tầm soát tăng áp động mạch phổi.

5.2. Phòng bệnh

5.2.1. Dự phòng nhiễm trùng: Do sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài

- Tiêm vắc xin cúm, phế cầu, viêm gan B nếu có chỉ định (tránh dùng vắc xin sống).
- Tầm soát lao tiềm ẩn trước khi dùng thuốc sinh học hay ức chế miễn dịch
- Dự phòng nhiễm trùng cơ hội nếu dùng liều corticoid cao hoặc ức chế miễn dịch (như cotrimoxazole dự phòng nhiễm Pneumocystis jirovecii).

5.2.2. Phòng biến chứng do thuốc

- Bổ sung canxi và vitamin D khi dùng corticoid kéo dài.
- Theo dõi độc tính gan, máu, thận do DMARDs.
- Kiểm soát yếu tố nguy cơ tim mạch (huyết áp, lipid, glucose).

5.2.3. Phục hồi chức năng, hỗ trợ tâm lý

- Vật lý trị liệu giúp duy trì chức năng vận động.
- Hỗ trợ tâm lý, điều trị lo âu - trầm cảm, nâng cao chất lượng sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sharp1 G. "MCTD: a concept which stood the test of time". *Lupus* 2002: 333-339
2. Oscar-Danilo, Ortega-Hernandez Y. S. (2012). Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology,* 26, 61-72.
3. KJ John, M. Sadiq, T. George, et al (2020). Clinical and Immunological Profile of Mixed Connective Tissue Disease and a Comparison of Four Diagnostic Criteria. *Int J Rheumatol*. 2020:9692030.
4. Marta R Alves David A Isenberg (2020). "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med.* 20(2), 159-166.
5. Natalia C O Ciang Nídia Pereira David A Isenberg (2017). Mixed connective tissue disease-enigma variations? *Rheumatology (Oxford).* 56(3), 326-333.
6. B. Chaigne , CA. Scirè , R. Talarico (2018). Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 4(Suppl 1), e000783.
7. Sindhu R. Johnson. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases.

PHẦN 3. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH

21. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH DỊ ỨNG VÀ TỰ MIỄN

1. TEST LẨY DA (skin prick test)

1.1. Đại cương

1.1.1. Định nghĩa

Test lẩy da là xét nghiệm sinh học phát hiện sự hiện diện của IgE đặc hiệu với dị nguyên trên tế bào mast của bệnh nhân. Phản ứng dương tính có nghĩa là tế bào mast bên trong các cơ quan đích khác (ví dụ: mắt, mũi, phổi và đường tiêu hóa) cũng sẽ phản ứng khi tiếp xúc với dị nguyên đó.

1.1.2. Nguyên lí

Khi dị nguyên được đưa vào da của bệnh nhân trong quá trình test lẩy da, nó sẽ tiếp xúc với các tế bào mast ở da. Sự liên kết của dị nguyên xảy ra nếu tế bào mast của bệnh nhân được phủ IgE đặc hiệu với dị nguyên cụ thể đó. Nếu cả IgE và dị nguyên đều có mặt với số lượng đủ thì các phân tử IgE lân cận kháng lại dị nguyên có thể tạo được liên kết ngang trên bề mặt tế bào và bắt đầu truyền tín hiệu nội bào. Những hiện tượng này dẫn đến hoạt hóa tế bào mast, giải phóng các chất chứa trong hạt nội bào (thoái hóa) và tạo ra các chất trung gian gây viêm mới. Sự thoái hóa giải phóng các chất trung gian và enzyme hoạt mạch được tạo thành trước, chẳng hạn như histamine, tryptase, chymase và carboxypeptidase. Histamine là chất trung gian chính gây ra phản ứng sẩn phù và quầng đỏ. Kết quả lâm sàng của các hiện tượng này là test lẩy da dương tính

1.2. Chỉ định

Thời gian tiến hành test lẩy da ít nhất 4-6 tuần sau phản ứng dị ứng với dị nguyên nghi ngờ.

Bảng 1. Chỉ định test lẩy da

Chỉ định thường quy	Những trường hợp không có chỉ định
- Viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, viêm mũi-kết mạc dị ứng, viêm mũi xoang dị ứng - Viêm da cơ địa - Các phản ứng với thức ăn như: phản vệ, mày đay cấp, ban đỏ cấp của eczema. - Nghi ngờ dị ứng latex - Các trường hợp bệnh lý trong đó IgE đặc hiệu đóng vai trò bệnh học (ví dụ:	- Các ban không đặc hiệu mà không có biểu hiện dị ứng/atopi - Mày đay mạn không có tiền sử biểu hiện dị ứng - Không dung nạp thức ăn không có biểu hiện dị ứng (hội chứng ruột kích thích) - Đánh giá hiệu quả của liệu pháp miễn dịch dị ứng

Chỉ định thường quy	Những trường hợp không có chỉ định
những trường hợp mày đay mạn có tiền sử tiếp xúc với các yếu tố bên ngoài) - Những rối loạn hiếm gặp như dị ứng khí phế quản với nấm aspergillus (aspergilluosis), viêm thực quản tăng BC ái toan hoặc viêm dạ dày ruột tăng BC ái toan.	- Mệt mỏi mạn tính không có biểu hiện dị ứng - Đau đầu migraine/ rối loạn hành vi - Phản ứng kích thích đường thở (thuốc lá, khói, nước hoa. - Sàng lọc dị ứng khi không có biểu hiện lâm sàng (Tiền sử dị ứng gia đình)

1.3. Chống chỉ định

Bảng 2. Chống chỉ định test da

Chống chỉ định tương đối	Chống chỉ định tuyệt đối
- Hen nặng dai dẳng, hoặc hen không ổn định - Mang thai (do nguy cơ nhỏ của phản vệ gây tụt huyết áp và co thắt tử cung) - Trẻ nhỏ, trẻ sơ sinh - Bệnh nhân sử dụng chẹn beta giao cảm	- Các tổn thương da lan tỏa - Da vẽ nổi nặng - Hợp tác kém ở những bệnh nhân có rối loạn tâm thần - Người bệnh có bệnh tim, gan, thận ở gian đoạn không còn bù trừ - Không dừng các thuốc kháng histamine hoặc các thuốc gây ảnh hưởng khác - Lao, thấp khớp đang tiến triển - Đang trong cơn dị ứng cấp tính

Bảng 3. Các thuốc ảnh hưởng kết quả test da

Tên thuốc	Thời gian ngừng trước làm test
Kháng histamine	
Kháng H1 thế hệ 1	
Hydroxyzine	>2 ngày
Kháng H1 thế hệ 2	
Cetizine, Loratadine,	>7 ngày
Ketotifen	>5 ngày
Kháng histamine H_2	Không

Tên thuốc	Thời gian ngừng trước làm test
Glucocorticoid	
Tại chỗ	>1 tuần
Đường mũi	0
Đường hít	0
Corticoid toàn thân dùng dưới 10 ngày	
< 50 mg/ ngày tương đương prednisolone	>3 ngày
>50 mg/ ngày tương đương prednisolone	> 1 tuần
Corticoid toàn thân dùng trên 10 ngày	
< 10 mg/ ngày tương đương prednisolone	0
>10 mg/ ngày tương đương prednisolone	>3 tuần
Ức chế calcineurin	>1 tuần
Một số thuốc khác	
Omalizumab	>4 tuần
Ức chế kênh leukotriene	0
Cyclosporine	0
Theophyline	0
Thuốc chống trầm cảm	
Doxepin	7 ngày
Desipramine	3 ngày
SSRI: Citalopram, Fluoxetin, Setralin	0

- Yếu tố bệnh nhân dẫn đến biến đổi kết quả test da:

+ Dấu hiệu da vẽ nổi có thể gây ra những mày đay, phù mạch không đặc hiệu với test lẩy da đơn độc; chứng âm cũng có thể biểu hiện mày đay, trường hợp này khó có thể giải thích nếu không phản ứng này không rộng hơn chứng âm. Trường hợp dấu vẽ nổi nhẹ không chống chỉ định với test da.

+ Những trường hợp có thể giảm phản ứng của test da: suy thận mạn, ung thư (một vài trường hợp), CVA, chấn thương cột sống, bệnh thần kinh đái tháo đường, phản vệ gần đây, tuổi cao. Test lẩy da có thể không được tiến hành ở chi có phù nề bạch huyết, liệt, hoặc bất thường thần kinh.

+ Gần đây có nhiều báo cáo chứng minh những bệnh nhân bị RSV biểu hiện tăng histamine, tăng kích thước sẩn phù và dương tính giả với test lẩy da.

1.4. Cách thực hiện

1.4.1. Dị nguyên

a. Dị nguyên thương mại

- Chiết xuất dị nguyên được sản xuất chính xác cho mục đích làm test da. Chiết xuất ở dạng dung dịch của protein từ nguyên liệu thích hợp pha với 50% glycerol dùng như chất bảo quản. Dung dịch dạng sệt hoàn toàn. Chúng được chia ra làm nhiều giọt.

b. Dị nguyên thuốc

- Thuốc được pha với nồng độ không gây kích ứng.

c. Dị nguyên thức ăn

- Dị nguyên thương mại có giá trị nhưng không chuẩn.
- Thức ăn tươi có thể được sử dụng test da nhưng quy trình và phiên giải kết quả là chuyên khoa sâu, nguy cơ phản vệ gia tăng.

d. Chứng âm và chứng dương

- Chứng âm có thể dùng dung dịch giống với dung môi của dị nguyên (nước muối sinh lí hoặc dung dịch 50% glycerol) không có bất kì dị nguyên nào. Cũng có thể có chứng âm thương mại.
- Chứng dương có thể là dung dịch histamine (thường là histamine phosphate 10 mg/ml) hoặc codein (thường là dung dịch 9%).

1.4.2. Tiến hành test da

- Dựa theo phương pháp thực hiện test lẩy da của Tổ chức Dị ứng Thế giới năm 2020.
- Vị trí test: mặt trong cẳng tay, có thể thực hiện ở các vị trí khác nếu mặt trong cẳng tay không thể làm được. Vị trí làm test cách cổ tay 5cm và khuỷu tay 3cm tính từ hố khuỷu. Không làm test da ở các vị trí viêm da đang hoạt động, tổn thương da nghiêm trọng và hình xăm.
- Đánh dấu vị trí test của từng dị nguyên.
- Làm sạch, sát trùng vị trí test bằng cồn 70° và để khô.
- Nhỏ dị nguyên lên vị trí đã đánh dấu, các vị trí cách nhau ít nhất 2cm.
- Dùng kim lẩy chuẩn lẩy nhẹ lên bề mặt da với 1 góc (45 - 60° với kim lancet, 90° stallerpoint) để đưa dị nguyên xuống ngay bên dưới lớp biểu bì. Mỗi kim lẩy chỉ được sử dụng 1 lần cho 1 dị nguyên duy nhất.
- Dùng giấy thấm khô phần dị nguyên còn thừa

1.5. Đọc kết quả

- Kết quả test da với histamine đọc sau 8 - 10 phút.
- Kết quả test da với các dị nguyên khác đọc sau 15 - 20 phút.
- Sử dụng thước đo để ghi lại kích thước của nốt sẩn, đơn vị: milimet. Kết quả của được tính bằng đường kính trung bình của nốt sẩn, D + d/2 (với D là đường kính lớn nhất của nốt sẩn, d là đường kính lớn nhất trực giao với D). Đường kính tối thiểu của nốt sẩn có ý nghĩa phải ≥ 3mm so với kết quả của chứng âm hoặc kích thước nốt sẩn phải từ 75% trở lên so với kết quả của chứng dương là codein phosphat 25mg/ml.

Thời gian lưu lại sau làm test

Vì có tỉ lệ thấp xảy ra phản ứng toàn thân sau khi làm test được hoàn thành, vì vậy nên khuyến cáo bệnh nhân nên ở lại cơ sở y tế thời gian sau test. Nó không cần thiết giữ bệnh nhân có test âm tính, hoặc chỉ phản ứng trung bình với di nguyên hô hấp mà bệnh nhân không có tiền sử hen phế quản. Với những trường hợp dương tính với nhiều dị nguyên hoặc có tiền sử phản vệ hoặc hen phế quản, bệnh nhân nên được quan sát sau khi làm test 40 phút (20 phút sau khi hoàn thành test). Với nhưng trường hợp nguy cơ cao như hen phế quản nặng, sử dụng beta blocker, phụ nữa mạng thai, test với dị nguyên thức ăn, latex, thuốc hoặc test nội bì nên quan sát tổng là 40 phút là cần thiết (sau khi đọc kết quả 20 phút).

1.6. Phiên giải kết quả

- Việc quyết định bệnh nhân có thực sự dị ứng với tác nhân phụ thuộc vào việc phiên giải kết quả test da một cách cẩn thận, tuy nhiên, kết quả test lẩy da đòi hỏi cân nhắc các yếu tố lâm sàng khác. Kết quả test da cần được phiên giải trên cơ sở khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, tiền sử tiếp xúc với dị nguyên. Bối cảnh lâm sàng dị ứng, có test lẩy da dương tính, có bằng chứng tiếp xúc dị nguyên, đặc biệt khi các triệu chứng cấp có liên quan đến sự thay đổi tiếp xúc dị nguyên là lí do quyết định rằng dị nguyên là tác nhân gây ra triệu chứng và test da dương tính là có ý nghĩa.
- Sẩn phù ≥ 3 mm chỉ ra sự có mặt của IgE đặc hiệu dị nguyên. Khi được tiến hành chính xác thì test có độ nhạy cao và đặc hiệu cho sự có mặt của kháng thể IgE đặc hiệu. Tuy nhiên, sự có mặt của kháng thể IgE đặc hiệu (test lẩy da dương tính) không chứng mình rằng bệnh nhân có phản ứng lâm sàng với dị nguyên đó.
- Test lẩy da có sẩn phù lớn sẽ có giá trị dự báo đáp ứng với dị nguyên, nhưng không dự báo được mức độ nặng của triệu chứng. Ví dụ: Với sẩn phù > 6 mm thì sẽ có độ đặc hiệu chẩn đoán cao hơn so với sẩn phù 3 mm với dị nguyên mạt bụi nhà.

2. TEST NỘI BÌ NHANH (intradermal test)

2.1. Đại cương

2.1.1. Định nghĩa

Test nội bì nhanh là xét nghiệm sinh học phát hiện sự hiện diện của IgE đặc hiệu với dị nguyên trên tế bào mast của bệnh nhân. Phản ứng dương tính cho thấy các tế bào mast bên trong các cơ quan đích khác (ví dụ: mắt, mũi, phổi và đường tiêu hóa) cũng sẽ phản ứng khi tiếp xúc với dị nguyên đó.

2.1.2. Nguyên lí

Khi dị nguyên được đưa vào da của bệnh nhân trong quá trình test nội bì nhanh, sẽ tiếp xúc với các tế bào mast ở da. Sự liên kết của dị nguyên xảy ra nếu tế bào mast của bệnh nhân được phủ IgE đặc hiệu với dị nguyên cụ thể đó. Nếu cả IgE và dị nguyên đều có mặt với số lượng đủ thì các phân tử IgE lân cận kháng lại dị nguyên có thể tạo được liên kết ngang trên bề mặt tế bào và bắt đầu truyền tín hiệu nội bào. Những hiện tượng này dẫn đến hoạt hóa tế bào mast, giải phóng các chất chứa trong hạt nội bào (thoái hóa) và tạo ra các chất trung gian gây viêm mới. Sự thoái hóa giải phóng các chất trung gian và enzyme hoạt mạch được tạo thành trước, chẳng hạn như histamine, tryptase, chymase và carboxypeptidase. Histamine là chất trung gian chính gây ra phản ứng sẩn phù và quầng đỏ. Kết quả lâm sàng của các hiện tượng này là test nội bì nhanh dương tính

2.2. Chỉ định

- Chỉ thực hiện test nội bì khi có test lẩy da âm tính.
- Trường hợp nghi ngờ quá mẫn với nọc côn trùng.
- Trường hợp quá mẫn tức thì với thuốc, vắc xin.
- Thời gian tiến hành test da tối thiểu 4 tuần và không quá 6 tháng sau phản ứng dị ứng với dị nguyên nghi ngờ.

2.3. Chống chỉ định

- Test nội bì không tiến hành trên bệnh nhân có dị ứng thức ăn, dị ứng với dị nguyên hô hấp.
- Chống chỉ định test nội bì và các thuốc ảnh hưởng kết quả test nội bì trình bày trong Bảng 2 và Bảng 3.

2.4. Cách thực hiện

- Thuốc được pha loãng theo nồng độ chuẩn từ: 1/1000 – 1/100 – 1/10 so với nồng độ test lẩy da tùy theo từng loại thuốc và dựa vào tiền sử mức độ dị ứng với thuốc nghi ngờ.
- Bệnh nhân phải được thực hiện test lẩy da trước khi thực hiện test nội bì.
- Vị trí test: mặt trong cẳng tay. Vị trí làm test cách cổ tay 5cm và khuỷu tay 3cm tính từ hố khuỷu. Không làm test da ở các vị trí viêm da đang hoạt động, tổn thương da nghiêm trọng và hình xăm.
- Đánh dấu vị trí test của chứng âm và từng dị nguyên.
- Làm sạch, sát trùng vị trí test bằng cồn 70° và để khô.
- Dùng kim chuẩn tiêm 0,02 -0,05ml thuốc đã pha loãng vào trong da để tạo nên sẩn có đường kính 3mm

2.5. Đánh giá kết quả

- Kết quả test nội bì nhanh với thuốc đọc sau 15 - 20 phút.
- Sử dụng thước đo để ghi lại kích thước của nốt sẩn, đơn vị: milimet. Kết quả của được tính bằng đường kính trung bình của nốt sẩn, (D + d)/2 (với D là đường kính lớn nhất của nốt sẩn, d là đường kính lớn nhất trực giao với D). Kết quả test nội bì nhanh được coi là dương tính khi kích thước của sẩn tăng lên ít nhất 3mm và có quầng kèm theo.

Thời gian lưu lại sau làm test

Vì có tỉ lệ thấp xảy ra phản ứng toàn thân sau khi làm test được hoàn thành, vì vậy nên khuyến cáo bệnh nhân nên ở lại cơ sở y tế thời gian sau test. Nó không cần thiết giữ bệnh nhân có test âm tính, hoặc chỉ phản ứng trung bình với di nguyên hô hấp mà bệnh nhân không có tiền sử hen phế quản. Với những trường hợp dương tính với nhiều dị nguyên hoặc có tiền sử phản vệ hoặc hen phế quản, bệnh nhân nên được quan sát sau khi làm test 40 phút (20 phút sau khi hoàn thành test). Với nhưng trường hợp nguy cơ cao như hen phế quản nặng, sử dụng beta blocker, phụ nữa mạng thai, test với dị nguyên thức ăn, latex, thuốc hoặc test nội bì nên quan sát tổng là 40 phút là cần thiết (sau khi đọc kết quả 20 phút).

2.6. Phiên giải kết quả

Sự quyết định bệnh nhân có thực sự dị ứng với chất nào đó là câu hỏi phụ thuộc vào phiên giải kết quả test da một cách cẩn thận, kết quả test nội bì sẽ cân nhắc các yếu tố lâm sàng khác. Kết quả test da cần được phiên giải trên cơ sở khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, tiền sử tiếp xúc với dị nguyên. Bối cảnh lâm sàng dị ứng, có test nội bì dương tính, có bằng chứng tiếp xúc dị nguyên, đặc biệt khi các triệu chứng cấp có liên quan đến sự thay đổi tiếp xúc dị nguyên, nó là lí do quyết định rằng dị nguyên là phù hợp với triệu chứng và test da dương tính là có ý nghĩa.

3. TEST ÁP (patch test)

3.1. Khái niệm

3.1.1. Định nghĩa

Test áp là xét nghiệm in vivo giúp cung cấp bằng chứng trong các phản ứng quá mẫn muộn và giúp xác định nguyên nhân gây nên tình trạng quá mẫn muộn.

3.1.2. Nguyên lý

Dựa vào cơ chế phản ứng quá mẫn type IV (theo phân loại của Gell và Coombs).

Khi đưa một lượng nhỏ dị nguyên vào tổ chức da người bệnh dị ứng, nếu là dị nguyên đặc hiệu sẽ gắn với lympho bào mẫn cảm có sự tham gia của đại thực bào, làm giải phóng các hoá chất trung gian có tên gọi chung là lymphokin, gây ra những rối loạn chức năng, làm tổn thương tổ chức (viêm, loét da).

3.2. Chỉ định

- Những tình huống lâm sàng biểu hiện phản ứng với dị ứng tiếp xúc, như: dạng hồng ban đa dạng, dạng lichen, vảy nến (ở tay), hoặc phản ứng u hạt, u lympho.
- Những người bệnh bị viêm da cơ địa (chàm, sẩn ngứa, viêm da thần kinh)
- Nhưng người thường xuyên tiếp xúc với hóa mỹ phẩm như: xà phòng, dầu gội, sữa tắm, sữa rửa mặt.
- Những tình huống xấu đi viêm da đang mắc, như tình trang viêm da atopi, viêm da sung huyết, tăng tiết bã nhờn, hoặc eczema dạng đĩa. Viêm da thất bại với điều trị
- Có ban đỏ do thuốc
- Phản ứng niêm mạc (viêm kết mạc, viêm miệng, hoặc viêm âm đạo) nghi ngờ dị ứng type IV
- Những người làm việc trong các ngành công nghiệp: giấy gỗ, xi măng, thuộc da và các ngành công nghiệp hóa chất khác
- Implant
- Thời gian làm test tối thiểu 3 tuần và không quá 6 tháng sau phản ứng nghi ngờ dị ứng với dị nguyên.

3.3. Chống chỉ định

- Viêm da đang đợt cấp hoặc viêm da nặng
- Đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân ở liều thích hợp, ở liều đó việc dừng thuốc trước đó hoặc có thể dừng.

- Viêm da ở lưng phía trên hoặc chọn ở ở vị trí khác để làm test.
- Vị trí làm test gần đây được điều trị với corticoid tại chỗ, bởi vì nó ức chế, ít nhất một phạm vi, hoặc phản ứng lan rộng. Theo những khuyến cáo gần đây thì nên dừng trước 7 ngày, mặc dù không có thăm dò nào về vấn đề này.
- Có tiếp xúc với tia UV ở vị trí làm test da.
- Thận trọng test áp ở phụ nữ có thai và cho con bú.

3.4. Cách thực hiện

- Vị trí test áp: da nửa trên lưng, có thể sử dụng mặt ngoài cánh tay và đùi. Nếu bệnh nhân có tiền sử hồng ban nhiễm sắc cố định, cần thử test ngay tại vùng tổn thương. Tránh những vị trí có sẹo, mụn trứng cá hoặc hình xăm lớn.
- Kháng nguyên là loại thuốc/hoá chất/mỹ phẩm có nghi ngờ gây dị ứng được pha chế sẵn trong các dung môi và có nồng độ thích hợp (có thể pha trong cồn, nước hoặc aceton).
- Nhỏ dị nguyên thử đã pha lên các vị trí đã đánh dấu trên tấm ép plastic và dán vào vị trí làm test.

3.5. Đánh giá kết quả

- Kết quả đọc sau 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ hoặc 96 giờ, trên 1 tuần tùy từng bệnh nhân và tùy từng loại thuốc thử.
- Kết quả: Dương tính được chia theo các mức độ tuỳ theo phản ứng:

Bảng 4. Đọc kết quả test áp da

Kí hiệu	Hình thái phản ứng	Đánh giá
(-)	Không phản ứng	Âm tính
(+/-)	Chỉ ban đỏ nhẹ	Nghi ngờ
(+)	Ban đỏ, thâm nhiễm, có thể có sẩn	Dương tính nhẹ
(++)	Ban đỏ, thâm nhiễm, mụn sẩn, mụn nước	Dương tính mạnh
(+++)	Ban đỏ dữ dội, thâm nhiễm, mụn nước kết lại	Dương tính rất mạnh
IR	Các hình thái khác (hiệu ứng xà phòng, hoại tử, bọng nước)	Kích ứng

4. TEST KÍCH THÍCH (Provocation test)

4.1. Đại cương

4.1.1. Định nghĩa

Test kích thích là tiêu chuẩn vàng được sử dụng để xác định loại thuốc gây ra phản ứng quá mẫn (DHR), nó thường được thực hiện như là bước cuối trong tiếp cận chẩn đoán dị ứng thuốc sau xét nghiệm in vitro và xét nghiệm da..

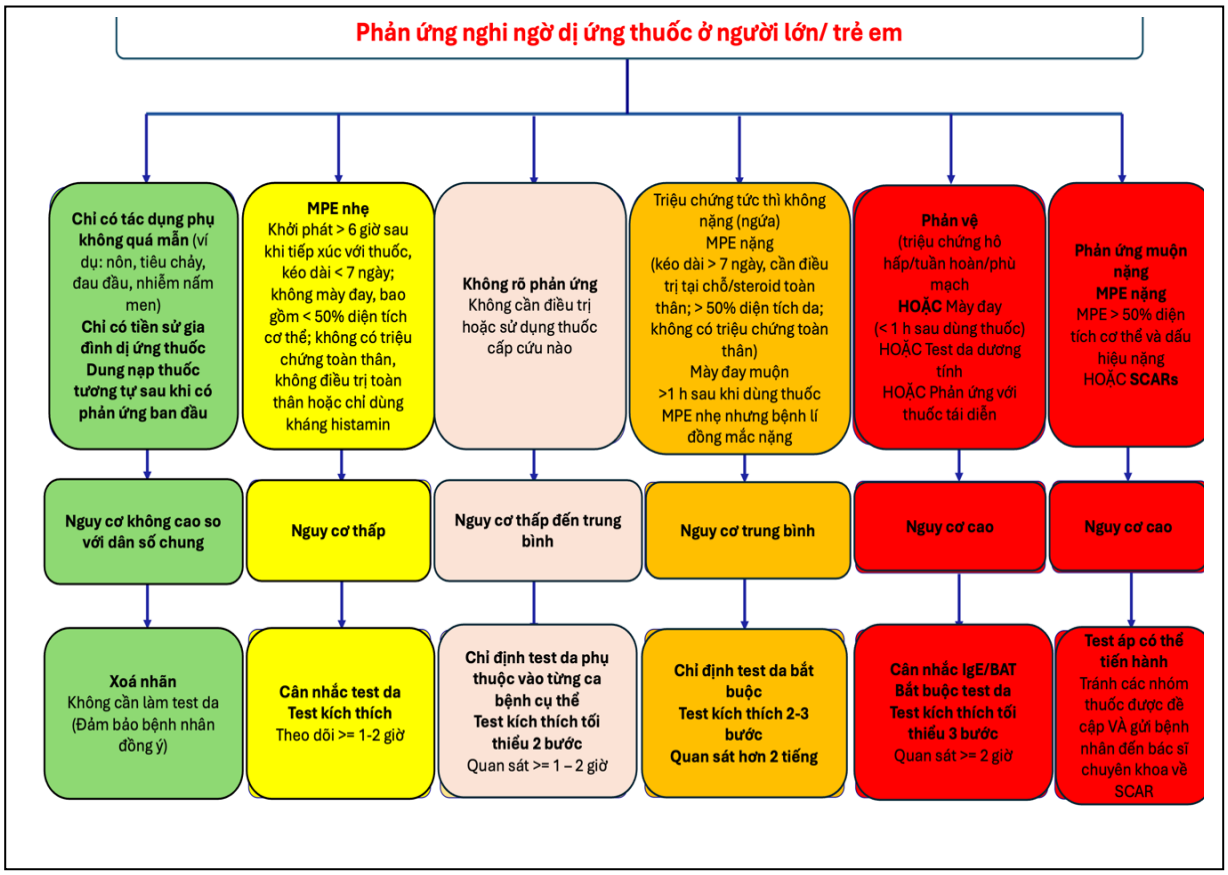
4.1.2. Nguyên lý

Tái hiện lại phản ứng dị ứng bằng cách dùng lại thuốc nghi ngờ dị ứng theo từng liều tăng dần sau khoảng thời gian cố định.

4.2. Chỉ định

- Để loại trừ quá mẫn với thuốc nghi ngờ khi bệnh sử không đặc hiệu hoặc cân nhắc khi mức độ quá mẫn với thuốc ở mức thấp hoặc trung bình.
- Xoá nhãn dị ứng thuốc, đặc biệt trong trường hợp dị ứng với penicillin như một phần của quản lí kháng sinh và giảm tình trạng kháng kháng sinh.
- Thử nghiệm phản ứng chéo để tìm ra thuốc thay thế an toàn (từ cùng một loại thuốc hoặc nhóm thuốc liên quan): trong trường hợp thuốc nghi ngờ là dị ứng có test da/IgE đặc hiệu/test hoạt hoá basophil dương tính hay không tiến hành được vì phản ứng nghiêm trọng và nguy cơ cao dị ứng.
- Để đưa ra được chẩn đoán xác định với trường hợp có tiền sử gợi ý dị ứng thuốc nhưng các xét nghiệm khác không kết luận được hoặc không tiến hành được test khác di có chống chỉ định.
- Khi bệnh nhân dùng nhiều loại thuốc cùng lúc, test kích thích nhằm chứng minh khả năng dung nạp với nhóm thuốc ngoài thuốc đã được xác định là dị ứng.
- Tiếp cận bệnh nhân nghi ngờ dị ứng thuốc theo phân tầng nguy cơ bệnh sử, đặc điểm lâm sàng cho chiến lược điều trị và test kích thích như sơ đồ sau:

Sơ đồ 1.Tiếp cận chỉ định test kích thích bệnh nhân dị ứng



4.3. Chống chỉ định

- Trường hợp có tiền sử mẫn cảm với thuốc khi bị dị ứng đã được chứng minh bằng các phương phác xét nghiệm khác như test da hoặc xét nghiệm invitro khác
- Thuốc nghi ngờ có tiền sử phản vệ nặng (> độ 3)
- Thuốc nghi ngờ gây phản ứng như hồng ban nhiễm sắc cố định, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS), viêm mạch, DRESS, AGEP.
- Rối loạn chức năng cơ quan: giảm tế bào máu, viêm gan, viêm phổi, viêm thận.
- Bệnh tự miễn do thuốc: lupus ban đỏ hệ thống, bệnh da bọng nước dạng dải IgA.

Chống chỉ định tương đối

- Bệnh đông mắc nghiêm trọng: hen phế quản không kiểm soát, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng, thiếu máu cơ tim nặng.
- Mang thai: Test kích thích chỉ thực hiện khi có lợi ích vượt trội hơn nguy cơ, ví dụ nhiễm trùng nặng (ví dụ giang mai) và nghi ngờ dị ứng penicillin, hoặc nghi ngờ dị ứng thuốc gây mê tuỷ sống, gây tê tại chỗ có thể cần thiết cho mổ đẻ.

4.4. Cách thực hiện

4.4.1. Nguyên tắc thực hiện

- Test kích thích nên được thực hiện trong cơ sở y tế được trang bị đầy đủ các thiết bị cấp cứu với bác sĩ được đào tạo về test kích thích và chẩn đoán, xử trí shock phản vệ.
- Test kích thích ở bệnh nhân có nguy cơ có phản ứng tức thì trung bình/cao nên được thực hiện tại bệnh viện. Bệnh nhân ban đỏ không đặc hiệu nhẹ có thể được tiến thành test kích thích ngoại trú
- Việc khai thác tiền sử và phân tầng nguy cơ để dưa đến quyết định về liều khởi đầu, số lượng liều, mức tăng liều, khoảng thời gian giữa các liều, thời gian theo dõi sau liều cuối cùng và test kích thích có nên được tiếp tục trong những ngày tiếp theo hay không.
- Trường hợp phản ứng tức thì không nặng, chỉ có triệu chứng ở da, liều khởi đầu không vượt quá 1/10 liều mục tiêu. Trường hợp phản vệ, liều khởi đầu test kích thích không vượt quá 1/100 liều mục tiêu. Trường hợp phản ứng không tức thì, liều khởi đầu có thể liều đầy đủ hoặc 1/10 liều mục tiêu.
- Thời gian quan sát tối thiểu sau liều cuối cùng là 1- 2 giờ.

4.4.2. Các bước tiến hành

1. Khám bệnh nhân, và xây dựng phác đồ giảm mẫn cảm phù hợp với bệnh sử dị ứng của mỗi bệnh nhân.
2. Giải thích cho bệnh nhân, người nhà bệnh nhân về chỉ định, nguy cơ khi tiến hành làm xét nghiệm.
3. Bệnh nhân đồng ý làm xét nghiệm, kí cam kết làm xét nghiệm.
4. Pha thuốc: Với các nồng độ, chia các liều theo phác đồ bác sĩ đã xây dựng dựa triên tiền sử dị ứng của từng bệnh nhân. Dán nhãn cho mỗi chai tương ứng với mỗi nồng độ.
5. Đo mạch, huyết áp, SpO2 cho bệnh nhân trước khi thực hiện

6. Đặt đường truyền tĩnh mạch cho bệnh nhân, lắp máy lifescope theo dõi các chỉ số sinh tồn
7. Dùng bơm tiêm lấy thuốc từ các chai Natri clorid 0,9% có dãn nhãn nồng độ vào bơm 50ml.
8. Điều chỉnh liều thuốc để đạt được liều theo phác đồ đã xây dựng.
9. Thời gian mỗi bước tùy thuộc vào bệnh nhân.
10. Số bước làm dự kiến 3-6
11. Trong mỗi bước tăng liều thuốc, bệnh nhân đều được kiểm tra các chỉ số sinh tồn và các biểu hiện trên lâm sàng.

4.5. Đánh giá kết quả

- Test kích thích được coi là dương tính khi các triệu chứng từ phản ứng ban đầu được tái hiện hoặc các triệu chứng rõ ràng khác xuất hiện trong quá trình test kích thích.
- Tiến hành cấp cứu ngay khi xuất hiện phản ứng dị ứng.
- Phản ứng âm tính khi kết thúc liều điều trị bệnh nhân không xuất hiện phản ứng

5. GIẢM MẪN CẢM NHANH VỚI THUỐC (rapid drug desensitization)

5.1. Đại cương

5.1.1. Định nghĩa

Giải mẫn cảm nhanh với thuốc là phương pháp gây ra sự dung nạp tạm thời đối với thuốc dị ứng bằng cách dùng thuốc tăng dần, bắt đầu từ một lượng rất nhỏ đến đủ liều điều trị. Nó được sử dụng như một chiến lược điều trị cho những bệnh nhân quá mẫn cảm với thuốc khi không có lựa chọn thay thế hoặc thay thế sẽ làm giảm hiệu quả điều trị bệnh.

5.1.2. Nguyên lý

- Với thuốc dị ứng theo cơ chế nhanh, việc nhắc lại từng liều nhỏ và tăng dần dị nguyên là thuốc gây dị ứng và sau mỗi khoảng thời gian cố định dẫn đến thay đổi của các con đường truyền tín hiệu trong tế bào mast và bạch cầu ái kiềm, và giảm dòng Ca2+. Ngăn chặn sự kích hoạt của tế bào mast hoặc bạch cầu ái kiềm, tái cấu trúc màng tế bào mast, ngăn cản sự xâm nhập phức hợp kháng nguyên/IgE/FcεRI và sự hình thành phức hợp kháng nguyên. Điều này dẫn đến ngăn cản sự mất hạt tế bào mast, bạch cầu ái toan.
- Trong trường hợp dị ứng chậm, việc nhắc lại từng liều nhỏ tăng dần làm suy giảm trí nhớ miễn dịch, gia tăng của CD4+CD25+ hoặc tế bào T CD4+CD25+FOXP3+ biểu hiện các cytokine điều hòa chẳng hạn như interleukin 10 (IL-10) và IL-35 sau khi giải mẫn cảm đề xuất vai trò của tế bào T điều tiết, dẫn đến ngăn chặn phản ứng miễn dịch xảy ra trong tế bào.
- Từ hai nguyên lí trên, việc dùng thuốc từ từ tăng dần từ liều nhỏ đến liều điều trị sau mỗi khoảng thời gian cố định thông qua cơ chế trên cho phép đưa lại thuốc vào cơ thể một cách an toàn.

5.2. Chỉ định

- Bệnh nhân đã có kết quả test lẩy da dương tính, hoặc test nội bì dương tính.

- Trường hợp test da (bao gồm cả test lẩy da và test nội bì) âm tính, bệnh nhân được tiến hành test kích thích với thuốc cho kết quả dương tính.
- Các bệnh nhân không đủ điều kiện thực hiện test da hoặc test kích thích nhưng qua khai thác tiền sử dị ứng nghi ngờ rất cao là tác nhân gây dị ứng.
- Thuốc được chỉ định làm giảm mẫn cảm phải là thuốc không có thuốc thay thế, hoặc là nếu thay thế thuốc làm giảm hiệu quả điều trị, tức là lợi ích nhiều hơn nguy cơ.

5.3. Chống chỉ định

Thận trọng và cân nhắc kĩ lợi ích và nguy cơ ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng nghiêm trọng, hội chứng Stevens - Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng quá mẫn (DIHS/DRESS), bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, hô hấp, và những bệnh nhân sử dụng thuốc chẹn beta.

5.4. Cách thực hiện

1. Khám bệnh nhân, khai thác kĩ tiền sử, bệnh sử và xây dựng phác đồ giảm mẫn cảm phù hợp với bệnh sử dị ứng của mỗi bệnh nhân.
2. Đo mạch, nhiệt độ, huyết áp, SPO2 và đánh giá toàn trạng cho bệnh nhân trước khi thực hiện
3. Bệnh nhân được giải thích về chỉ định, nguy cơ, quy trình làm giảm mẫn cảm và kí cam kết điều trị.
4. Pha thuốc: Với các nồng độ 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10.000 so với nồng độ thuốc pha chuẩn hoặc so với nồng độ thuốc test da dương tính, chia liều theo phác đồ bác sĩ đã xây dựng dựa triên tiền sử, bệnh sử dị ứng của từng bệnh nhân. Dán nhãn cho mỗi chai/ca thuốc tương ứng với mỗi nồng độ.
5. Đặt đường truyền tĩnh mạch cho bệnh nhân, lắp máy lifescope theo dõi các chỉ số sinh tồn.
6. Dùng bơm tiêm lấy thuốc từ các chai hoặc từ ca thuốc (với thuốc uống) đã pha sẵn có dán nhãn nồng độ theo phác đồ đã lên sẵn theo từng bước.
7. Tiêm thuốc/uống thuốc/điều chỉnh tốc độ truyền trên máy bơm tiêm điện để đạt được liều theo phác đồ đã xây dựng.
8. Khoảng cách thời gian giữa mỗi bước tùy thuộc vào tiền sử/bệnh sử dị ứng của bệnh nhân.
9. Số bước làm dự kiến từ 12-16 bước
10. Trước mỗi bước bệnh nhân tăng liều thuốc đều được kiểm tra các chỉ số sinh tồn và các biểu hiện trên lâm sàng.
11. Trường hợp bệnh nhân xuất hiện phản ứng nghi ngờ dị ứng trong quá trình thực hiện phải ngừng liệu pháp, cấp cứu. Điều chỉnh phác đồ giảm mẫn cảm theo tình trạng lâm sàng bệnh nhân.
12. Kết thúc liệu pháp giảm mẫn cảm bệnh nhân phải dung nạp được với liều điều trị và không có triệu chứng dị ứng xảy ra.

5.5. Đánh giá kết quả

Giải mẫn cảm thành công khi bệnh nhân đạt được liều điều trị và dung nạp liều đó cho tới khi hoàn tất quá trình điều trị.

6. TEST HUYẾT THANH TỰ THÂN (autologous serum skin test - ASST)

6.1. Đại cương

6.1.1. Định nghĩa

Test huyết thanh tự thân là xét nghiệm in vivo nhằm đánh giá khả năng tự phản ứng của hệ miễn dịch. Khả năng tự phản ứng được đặc trưng bởi phản ứng ngứa và bùng phát đối với các yếu tố trong huyết thanh tự thân khi được tiêm vào trong da, chúng hoạt động gián tiếp thông qua việc giải phóng các chất trung gian từ tế bào mast ở da hoặc các tế bào khác hoặc trực tiếp trên vi mạch của da.

6.1.2. Nguyên lý

Mày đay mạn tính tự phát có thể có sự hiện diện của các tự kháng thể chức năng kích hoạt tế bào mast và bạch cầu ái kiềm bằng cách tạo liên kết ngang với thụ thể ái lực cao với IgE (FcεRI). Test huyết thanh tự thân được sử dụng để chứng minh sự tồn tại của tự kháng thể với IgE hoặc thụ thể ái lực cao với IgE (FcεRI).

6.2. Chỉ định

Trường hợp nghi ngờ bị mày đay tự miễn

6.3. Chống chỉ định

Xem Bảng 2 và Bảng 3

6.4. Cách thực hiện

- Lấy 3ml máu vào ống đựng máu không có chất chống đông, ghi rõ thông tin bệnh nhân, thời gian lấy máu.
- Để máu lắng trong vòng 30 phút ở nhiệt độ phòng.
- Ly tâm mẫu máu với tốc độ 450 - 500 vòng trong 10 phút.
- Sát khuẩn mặt trước trong cẳng tay bằng cồn 70°
- Tiêm huyết thanh trong da, tạo sẩn có đường kính khoảng 6-7mm.
- Tiêm chứng âm Natri clorid 0.9% trong da để tạo nốt sẩn 6-7mm. Các vị trí tiêm cách nhau 5cm.
- Lẩy da chứng dương tính bằng histamin 10mg/ml hoặc tiêm trong da 0,5-1µg histamin (50µg của dung dịch histamin nồng độ 10-20 µg/ml).
- Đọc kết quả sau 30 phút

6.5. Đánh giá kết quả

- Vạch ngang vị trí tiêm và đánh dấu các cạnh của sẩn phù bằng bút bi
- Đảm bảo phản ứng histamin dương tính
- Tính trung bình cộng của các đường kính vuông góc tối đa của các sẩn đỏ và kiểm tra chứng âm tính
- Test dương tính nếu sẩn huyết thanh - sẩn âm tính ≥ 1,5mm

6.6. Ý nghĩa lâm sàng

- Test huyết thanh tự thân là một xét nghiệm lâm sàng đơn giản trong cơ thể sống để phát hiện hoạt động giải phóng histamine từ basophil.

- Test huyết thanh tự thân có độ nhạy khoảng 70% và độ đặc hiệu là 80% trong chẩn đoán mày đay tự phát mạn tính. Nó có thể được sử dụng như một xét nghiệm lâm sàng dự đoán khá chính xác để chỉ ra sự hiện diện của các kháng thể tự miễn lưu hành chức năng. Tỷ lệ dương tính với test huyết thanh tự thân ở những bệnh nhân bị mày đay tự phát mạn tính dao động trong khoảng lớn 4,1 - 82,1%, có thể là do các tiêu chí khác nhau về đánh giá dương tính.
- Test huyết thanh tự thân có giá trị tốt nhất trong chẩn đoán mày đay tự phát mạn tính, tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy test huyết thanh tự thân dương tính ở những bệnh nhân hen phế quản, viêm mũi dị ứng, hội chứng dị ứng đa thuốc và những người khỏe mạnh, với tỷ lệ lên tới 55,55%. Ngoài ra, 36% bệnh nhân có tiền sử dị ứng với NSAID cũng có test huyết thanh tự thân dương tính. Chính vì vậy, việc phiên giải kết quả test huyết thanh tự thân cần dựa vào lâm sàng và từng bệnh nhân cụ thể để đánh giá. Không làm thường qui test huyết thanh tự thân cho tất cả bệnh nhân mày đay.

7. XÉT NGHIỆM IgE ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN (allergen specific IgE test - sIgE)

7.1. Đại cương

7.1.1. Khái niệm

Immunoglobulin E (IgE) là một protein liên quan đến các phản ứng dị ứng, thường được thấy với lượng rất nhỏ trong máu. Dị nguyên kích thích cơ thể tạo ra kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên (sIgE) liên kết với các tế bào chuyên biệt như các tế bào mast (dưỡng bào) và bạch cầu ái kiềm (basophil). Nếu người đó tiếp xúc với dị nguyên này một lần nữa, các kháng thể IgE này sẽ nhận ra dị nguyên và kích hoạt các tế bào mast và bạch cầu ái kiềm giải phóng histamine, các cytokine, leukotrien và các hóa chất trung gian khác, có thể gây ra phản ứng dị ứng.

7.1.2. Nguyên lý

Nguyên lý của xét nghiệm dựa vào sự kết hợp đặc hiệu giữa kháng nguyên và kháng thể theo phương pháp ELISA

7.2. Chỉ định

Xét nghiệm IgE đặc hiệu không thể thay thế được tiền sử dị ứng, do đó, không chỉ định xét nghiệm khi chưa khai thác tiền sử dị ứng. Sau khi khai thác tiền sử dị ứng, các trường hợp sau có thể chỉ định xét nghiệm định lượng IgE đặc hiệu.

- Người bệnh có các dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý bệnh lí dị ứng như viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, viêm da cơ địa hoặc hen phế quản.
- Người bệnh có các dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý với các phản ứng dị ứng qua trung gian IgE như mày đay, phù mạch, phản vệ. Việc lựa chọn dị nguyên xét nghiệm dựa trên khai thác tiền sử tiếp xúc.
- Bệnh nhân nghi ngờ dị ứng với thức ăn
- Theo dõi ở những bệnh nhân sử dụng điều trị liệu pháp miễn dịch

7.3. Phương pháp thực hiện

- Trước đây, các phương pháp miễn dịch thường được sử dụng là hấp phụ miễn dịch gắn enzyme (enzyme linked immunosorbent assays: ELISA), miễn dịch enzyme gắn huỳnh quang (fluorescent enzyme immunoassays: FEIA), hấp phụ dị nguyên gắn

phóng xạ (radioallergosorbent test: RAST), sau đó là miễn dịch đặc hiệu IgE (IgE-specific immunoassay) như ImmunoCAP và hóa phát quang (chemiluminescence). Gần đây, kỹ thuật thấm miễn dịch (immunoblot assay) định lượng các sIgE huyết thanh, đã được thực hiện. Ngày nay, kỹ thuật thấm miễn dịch có thể cùng lúc xác định nhiều dị nguyên khác nhau.

- Đơn vị đo của sIgE trong huyết thanh là kilo đơn vị dị nguyên/ lít (kUA/L), ở đây, chữ A là ký hiệu của chữ dị nguyên (allergen) trong IgE đặc hiệu dị nguyên (allergen-specific IgE), để phân biệt với đơn vị kU/L của IgE toàn phần (tIgE). Giá trị tham chiếu của nồng độ sIgE huyết thanh ở người được xem là không bị dị ứng là < 0,35 kUA/L.

7.4. Các bước tiến hành

- Bệnh phẩm: huyết thanh người bệnh không chứa chất chống đông
- Chuẩn bị thanh, đánh số thứ tự tương ứng với từng bệnh nhân.
- Làm ẩm thanh với 1 ml dung dịch rửa
- Nhỏ 250µl dung dịch mở đầu, lắc ủ 60 giây sau đó loại bỏ dung dịch
- Nhỏ 200 µl huyết thanh của bệnh vào thanh kit, ủ và lắc trong 60 phút.
- Rửa 3 lần với 1 ml dung dịch rửa. Thêm 250 µl dung dịch rửa vào thanh test và lắc ủ trong vòng 5 phút
- Lặp lại bước 7
- Nhỏ 250 µl dung dịch kháng kháng thể vào thanh test sau đó lắc ủ trong vòng 45 phút
- Loại bỏ dung dịch kháng kháng thể trên thanh test và rửa lại 3 lần với 1ml dung dịch rửa
- Thêm 250 µl dung dịch cơ chất gắn enzym vào thanh test và ủ trong vòng 20 phút
- Rửa 3 lần với 1 ml dung dịch rửa. Thêm 250 µl dung dịch rửa vào thanh test và lắc ủ trong vòng 5 phút
- Thêm 250 µl dung dịch cơ chất vào thanh test và ủ trong vòng 20 phút (ủ trong tối)
- Loại bỏ dung dịch dung dịch cơ chất trên thanh và rửa lại 3 lần với 1 ml dung dịch rửa
- Sấy khô và đọc bằng máy Scanner
- Đọc kết quả thông qua máy máy đọc, và phần mềm đọc được cài sẵn trong máy tính.
- Khi có kết quả cần xem xét đánh giá kết quả sau đó in kết quả trả cho bệnh nhân

7.5. Đánh giá kết quả

- Xem xét kết quả chạy chứng: Trên mỗi thanh xét nghiệm đều có một vạch chứng dương đảm bảo tiêu chuẩn chất lượng cho quá trình thực hiện cho từng xét nghiệm. Cần đảm bảo mỗi mẫu bệnh phẩm cho ra kết quả vạch kháng nguyên chứng dương tính mạnh mới được coi là một kết quả đạt. Đối với một kết quả không đạt (vạch chứng không lên hoặc lên yếu) cần được tiến hành tìm hiểu nguyên nhân, khắc phục nguyên nhân và chạy lại xét nghiệm đó.
- Giá trị cắt của nồng độ sIgE huyết thanh đặc hiệu dị nguyên ≥0,35 kUA/L được xem là dương tính. Việc lựa chọn các xét nghiệm sIgE để chẩn đoán dị ứng và giải thích

các kết quả kháng thể sIgE phải được đánh giá cùng với bệnh sử lâm sàng của bệnh nhân, với bất kể nồng độ IgE huyết thanh đặc hiệu dị nguyên nào được phát hiện.

7.6. Ý nghĩa lâm sàng

- Khi đánh giá xét nghiệm IgE đặc hiệu cần phải phối hợp với tiền sử dị ứng và tình trạng lâm sàng. Không chỉ định xét nghiệm IgE đặc hiệu khi chưa khai thác tiền sử dị ứng và thăm khám lâm sàng. Trong trường hợp nồng độ IgE toàn phần rất cao, nhưng kết quả IgE đặc hiệu thấp, cần lưu ý đến các bệnh cảnh lâm sàng khác. Kết quả dương tính yếu ít có khả năng liên quan đến tình trạng dị ứng trên lâm sàng và phải được đối chiếu với tiền sử dị ứng. Kết quả dương tính mạnh có nhiều khả năng liên quan đến tình trạng dị ứng trên lâm sàng, tuy nhiên, mức độ dương tính của kết quả IgE đặc hiệu không dự đoán được mức độ nghiêm trọng của phản ứng dị ứng liên quan trên lâm sàng. Xét nghiệm IgE đặc hiệu có giá trị dự báo âm tính thấp nên kết quả âm tính của xét nghiệm không loại trừ tình trạng dị ứng với dị nguyên.
- Kết quả xét nghiệm IgE đặc hiệu không bị ảnh hưởng bởi điều trị thuốc kháng histamin.

Bảng 5. Ý nghĩa xét nghiệm IgE đặc hiệu trong một số bệnh dị ứng

Viêm mũi dị ứng theo mùa	Kiểm tra IgE đối với các dị nguyên theo mùa có liên quan (màu xuân- phấn hoa, mùa hè - phấn hoa cả; cuối mùa thu - bào từ nấm).
Hội chứng dị ứng miệng	Dị ứng thức ăn phối biến gây ra liên quan đến dị ứng phấn hoa (đặc biệt là cây bạch dương) phản ứng chéo với trái cây và các loại hạt. Trái cây nấu chín thường dung nạp được.
Hen phế quản, viêm mũi dị ứng quanh năm	Xét nghiệm dị ứng trong bệnh cảnh viêm mũi dị ứng quanh năm giúp thay đổi chiến lược điều trị. Các xét nghiệm về mạt nhà, nấm mốc và bất kì vật nuôi nào trong gia đình được khuyến nghị để hướng dẫn tư vấn cách tránh tác nhân gây dị ứng và xem xét khả năng điều trị liệu pháp miễn dịch. Ứng dụng trong hen phế quản để xác định kiểu hình hen phế quản dị ứng hoặc không dị ứng, hướng dẫn trong sử dụng thuốc sinh học. Aspergillus IgE cũng có thể sử dụng cùng với IgE toàn phần và Aspergillus IgG để xác định có hay không bệnh dị ứng phế quản phổi do aspergillus (APBA).
Viêm da cơ địa	Ưu tiên xét nghiệm khi có đi kèm với viêm mũi dị ứng và dị ứng thức ăn qua trung gian IgE.
Dị ứng thuốc	Xét nghiệm IgE đặc hiệu với thuốc âm tính không loại trừ tình trạng dị ứng thuốc. Độ nhạy của xét nghiệm IgE đặc hiệu tốt hơn trong vòng 1 năm sau phản ứng. IgE đặc hiệu không có giá trị chẩn đoán với các phản ứng quá mẫn muộn do thuốc.

8. XÉT NGHIỆM TỰ KHÁNG THỂ TRONG CÁC BỆNH TỰ MIỄN

8.1. Đại cương

- Tự kháng thể là các kháng thể với bản chất là các protein miễn dịch có mục tiêu đánh nhầm lẫn và gây phản ứng với các mô hoặc cơ quan của chính cơ thể. Một hoặc nhiều tự kháng thẻ có thể được tạo ra bởi hệ miễn dịch của người khi chúng không phân biệt được tác nhân là kháng nguyên bên ngoài tấn công vào chính mô trong cơ thể
- Một trong những xét nghiệm phát hiện và định lượng tự kháng thể thường được yêu cầu nhiều nhất là xét nghiệm kháng thể kháng nhân (ANA). ANA có thể dương tính trong một loạt các bệnh tự miễn thường gặp, bao gồm lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjögren, viêm khớp dạng thấp và viêm gan tự miễn. Khi một bệnh nhân có ANA dương tính, các xét nghiệm tự kháng thể khác sẽ lần lượt tiếp tục được sử dụng để giúp chẩn đoán.

8.2. Chỉ định

- Khi nghi ngờ có bệnh lí tự miễn, dựa theo các triệu chứng lâm sàng để chỉ định xét nghiệm tự kháng thể cho phù hợp.
- Theo dõi sự tiến triển của bệnh tự miễn
- Một số kháng thể dùng để tiên lượng bệnh tự miễn

8.2.1. Các tự kháng thể gây tác động đến nhiều mô và cơ quan trong cơ thể

- Kháng thể kháng nhân (ANA)
- Kháng thể kháng chuỗi kép (anti-dsDNA)
- Kháng thể kháng tương bào bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA)
- Kháng thể kháng centromere (anticentromere antibodies - ACA)
- Kháng thể kháng histone
- Kháng thể kháng CCP (cyclic citrullinated peptide - CCP)
- Kháng thể kháng nguyên nhân có thể chiết xuất (ENA): ví dụ: SS-A (Ro) và SS-B (La), RNP, Jo-1, Sm, Scl-70.
- Yếu tố thấp khớp (RF).

8.2.2. Các tự kháng thể gây tác động đặc hiệu cho cơ quan

a. Hệ thống đông máu

- Kháng thể kháng cardiolipin
- Kháng thể kháng beta-2 glycoprotein 1
- Kháng thể kháng phospholipid (aPL)
- Kháng đông lupus (LA)

b. Hệ thống nội tiết và chuyển hóa

- Tự kháng thể đái tháo đường trong bệnh đái tháo đường ở trẻ em
- Tự kháng thể kháng tuyến giáp (ví dụ: kháng thể thụ thể kháng TPO, TSH).

c. Đường tiêu hóa

- Anti-tissue transglutaminase (chống tTG) và kháng thể kháng Gliadin (AGA)
- Kháng thể kháng yếu tố nội tại
- Kháng thể kháng tế bào thành.

d. Gan

- Kháng thể kháng cơ trơn (SMA) và kháng thể F-actin
- Kháng thể kháng ty lạp thể (AMA-M2)
- Kháng thể kháng tương bào gan loại 1 (LC-1)
- Kháng thể kháng tiểu vi thể gan thận loại 1 (kháng LKM-1).

e. Thận

- Kháng thể kháng màng đáy cầu thận (GBM).

f. Cơ vân

- Kháng thể kháng thụ thể acetylcholine (AChR).

g. Não

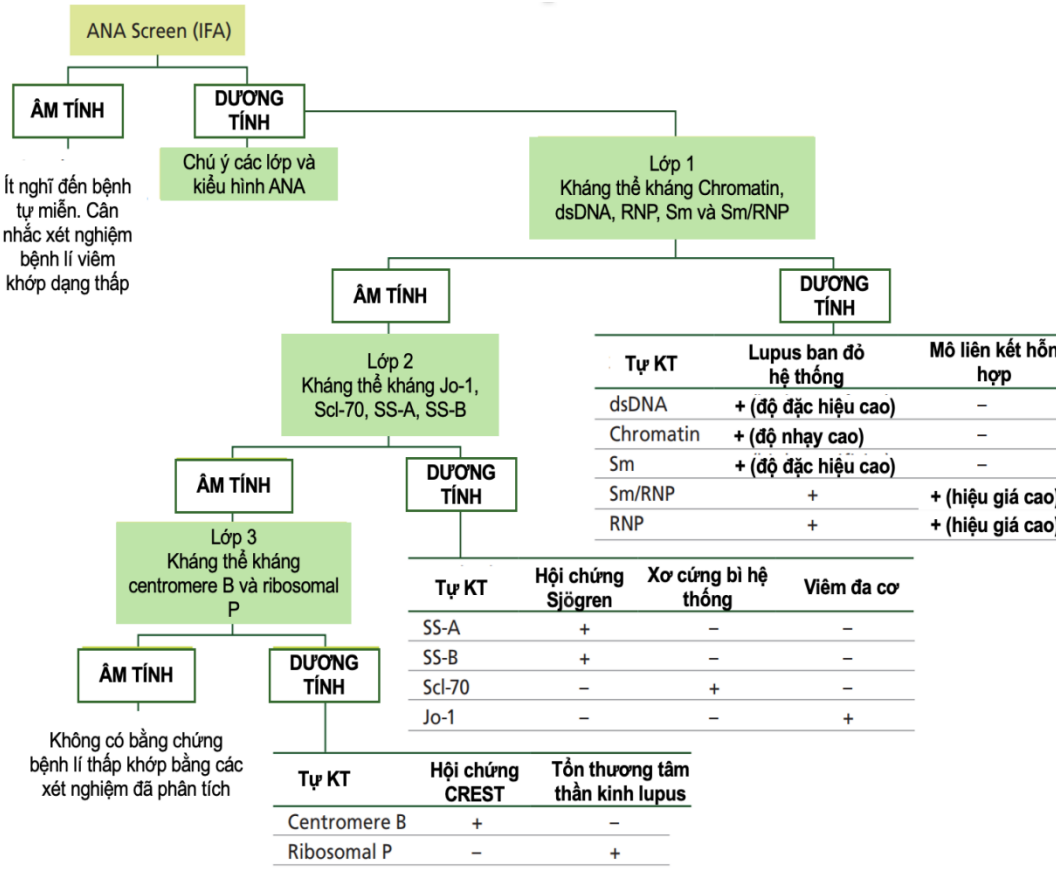
- Kháng thể kháng: thụ thể NMDA, LGI1, CASPR2, thụ thể GABA, thụ thể AMPA, DPPX,…

8.3. Phương pháp xét nghiệm

Hiện tại có một số kỹ thuật xét nghiệm được sử dụng để phát hiện tự kháng thể kháng nhân (ANA), đó là phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IF) và phương pháp miễn dịch gắn enzyme (ELISA). Trong đó, IF có độ nhạy cao hơn trong khi ELISA lại được sử dụng rộng rãi hơn do cách thực hiện đơn giản và thuận tiện thích hợp với việc thực hiện thường quy.

8.4. Giá trị lâm sàng

- Sự xuất hiện của các tự kháng thể có thể là tiêu chuẩn chẩn đoán, theo dõi bệnh và tiên lượng của các bệnh tự miễn. Việc giải thích kết quả xét nghiệm phụ thuộc vào lâm sàng, độ nhạy, độ đặc hiệu của từng xét nghiệm trong từng bệnh và lí do thực hiện xét nghiệm (chẩn đoán hoặc loại trừ chẩn đoán).
- Trong chẩn đoán, chúng ta có thể tiếp cận bệnh nhân khi có các triệu chứng nghi ngờ bệnh tự miễn theo các bước như Sơ đồ 2. Tuy nhiên, phải có sự phối hợp giữa các triệu chứng lâm sàng để định hướng đến bệnh lí tự miễn cụ thể để đưa ra các chỉ định về tự kháng thể được chính xác và tránh bỏ sót bệnh. Ngoài ra khi sàng lọc bệnh tự miễn bằng xét nghiệm kháng thể kháng nhân bằng phương pháp huỳnh quang miễn dịch. Chúng ta có thể dựa trên kiểu hình (partern) của ANA như *Bảng 7* để định hướng dưới nhóm và các bệnh có thể xuất hiện các tự kháng thể đó, từ đó đưa đến chẩn đoán lâm sàng.



Sơ đồ 2. Tiếp cận bệnh nhân nghi ngờ tự miễn qua xét nghiệm tự kháng thể

Bảng 6. Tự kháng thể thường gặp trong bệnh lí tự miễn

Kháng thể		**Bệnh thường gặp**
Kháng thể kháng nhân (ANA)	Anti- dsDNA	Lupus ban đỏ hệ thống
	Anti-SSA	Lupus ban đỏ hệ thống, block tim bẩm sinh, hội chứng Sjogren nguyên phát
	Anti-SSB	Hội chứng Sjogren nguyên phát
	Anti Centromere	Hội chứng CREST
	Anti-Jo-1	Viêm da cơ
	Anti-RNP	Bệnh mô liên kết hỗn hợp
	Anti-Smith (Sm)	Lupus ban đỏ hệ thống
	Anti-Scl-70	Xơ cứng bì
	Anti Histone	Lupus ban đỏ hệ thống do thuốc
Anti CCP		Viêm khớp dạng thấp
Kháng thể kháng tương bào bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA)		Viêm mạch hệ thống

Kháng thể		**Bệnh thường gặp**
Kháng thể kháng ty lạp thể		Xơ gan mật nguyên phát
Kháng thể kháng cơ trơn		Viêm gan tự miễn
Kháng thẻ kháng tiểu vi thể gan thận loại 1 (LKM-1)		
Kháng thể kháng tương bào gan loại 1 (LC-1)		
Kháng thể kháng cardiolipin		Hội chứng kháng phopholipid
Kháng thể kháng beta 2 glycoprotein		

Bảng 7. Xét nghiệm ANA bằng phương pháp huỳnh quang miễn dịch gián tiếp

Kiểu bắt màu	**Tự kháng thể**	**Bệnh liên quan**
Speckled	ENA, RNP, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, Jo-1, Ribosomal-P	Lupus ban đỏ hệ thống, mô liên kết hỗn hợp, hội chứng Sjogren nguyên phát, viêm da cơ
Homogenous	ds-DNA, histones	Lupus ban đỏ hệ thống, lupus ban đỏ hệ thống do thuốc
Peripheral (rim)	RNP, Sm, SSA/Ro	Lupus ban đỏ hệ thống, mô liên kết hỗn hợp, hội chứng Sjogren nguyên phát
Nucleolar	Anti-PM-Scl, anti RNA polymerase I-III, anti U3-RNP, RNP	Hội chứng Sjogren nguyên phát, viêm da cơ
Centromere	CENP A-E	Xơ cứng bì khu trú

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lucie Heinzerling, Adriano Mari,Karl-Christian Bergmann,Megon Bresciani,Guido Burbach,Ulf Darsow,Stephen Durham, Wytske Fokkens, Mark Gjomarkaj, Tari Haahtela, Ana Todo Bom, Stefan Wöhrl, Howard Maibach, and Richard Lockey. The skin prick test – European standards. Clin Transl Allergy. 2013 Feb 1;3:3
2. Skin testing for IgE-Mediated Drug Allergy, Immunology and Allergy Clinics of North America, Volume 29, Issue 3, August 2009, Pages 503-516.
3. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J 2020 Feb; 13(2): 100080.

4. Baur X, Akdis CA, Budnik LT, et al. Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMExAllergy). Allergy 2019 Oct; 74(10): 1885-1897.

5. Shoormasti RS, Fazlollahi MR, Kazemnejad A, et al. Accuracy of immunoblotting assay for detection of specific IgE compared with ImmunoCAP in allergic patients. Electron Physician 2018 Feb 25; 10(2): 6327-6332

6. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders: Identification of a structure-function relationship. J Clin Investig. 1998;101:243–51

7. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. Allergy 2009: 64: 1256–1268

8. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. Contact Dermatitis 2015,73, 195–221.

9. Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:299–304

10. DAMADOĞLU, EBRU, et al. "A practical method of drug provocation testing to prove tolerance to alternative drugs indrug hypersensitivity." Turkish Journal of Medical Sciences 51.2 (2021): 604-609.

11. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, Rumi G, Rodrigues Cernadas J, Bousquet PJ. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. Allergy. 2010;65:327–332

12. Khan, David A., et al. "Drug allergy: a 2022 practice parameter update." Journal of Allergy and Clinical Immunology 150.6 (2022): 1333-1393.

13. Aggarwal, Amita. "Role of autoantibody testing." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 28.6 (2014): 907-920.

14. Xiao, Ze Xiu, Joseph S. Miller, and Song Guo Zheng. "An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases." Autoimmunity reviews 20.2 (2021): 102743.

22. THUỐC KHÁNG HISTAMINE H1 TRONG MỘT SỐ BỆNH DỊ ỨNG

1. THUỐC KHÁNG HISTAMIN H1 THẾ HỆ 1

1.1. Đại cương

- Kháng histamin H1 là một trong những nhóm thuốc quan trọng, tương đối an toàn trong điều trị các bệnh lý dị ứng.
- Thuốc được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa, dễ qua hàng rào máu não
- Thuốc chuyển hóa qua gan, rối loạn chức năng gan nặng có thể kéo dài thời gian bán thải nên liều lượng cần phải được thay đổi cho phù hợp. Trẻ em thời gian bán thải thường ngắn hơn và người cao tuổi thường dài hơn.
- Thuốc còn có thể gây ra các biểu hiện tim mạch, tiết niệu và tiêu hóa.

1.2. Tác dụng phụ cần chú ý trên lâm sàng

- Gây buồn ngủ nên thường bị cấm dùng cho người vận hành máy móc, ít gặp là chóng mặt, ù tai, mờ mắt và run.
- Khô miệng, bí tiểu, mờ mắt, táo bón, kích thích tiêu hóa và thèm ăn
- Khác: chán ăn, buồn nôn, đau bụng và tiêu chảy ít gặp.
- Gây quái thai: mới chỉ được ghi nhận ở động vật.

1.3. Phân loại thai kỳ: phân loại thai kỳ của các thuốc kháng H1 thế hệ 1 được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Phân loại thai kỳ của các thuốc kháng H1 thế hệ 1

Tên thuốc	Phân loại thai kỳ theo FDA	Tên thuốc	Phân loại thai kỳ theo FDA
Diphenhydramine	B	Hydroxyzine	C
Chlorpheniramine	B	Promethazine	C
Cyproheptadin	B	Ketotifen	C
Dexochlorpheniramine	B		
Tripelennamin	B		

1.4. Liều lượng và cách sử dụng: liều thông thường của một số thuốc kháng histamin H1 thế hệ 1 trong điều trị các bệnh dị ứng được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. liều thông thường của một số thuốc kháng H1 thế hệ 1

Tên thuốc	Hàm lượng	Liều cho người lớn	Liều cho trẻ em	Yêu cầu giảm liều
Diphenhydramine	10mg/1ml (ống tiêm)	10-50mg/6 giờ, tối đa 300mg/24h	>12 tuổi: như người lớn 6-12 tuổi: ½ liều người lớn	Suy gan
Chlorpheniramine	4 mg/ viên	1 viên/4-6 giờ. Tổng liều< 24 mg/ngày.	2-12 tuổi: 0.35mg/kg/24h	Không
Hydroxyzine	25, 50mg/ viên	1 viên x 3 lần/ 24h	2-12 tuổi: 1 mg/kg/24h	Suy gan
Promethazine	15 mg/ viên 5mg/5ml	1 viên/lần x 2 lần/24h	>2 tuổi: 0,1– 0,5 mg/kg x 2 lần/ ngày	Không

2. THUỐC KHÁNG HISTAMIN H1 THẾ HỆ 2

2.1. Đại cương

- Ít qua được hàng rào máu não nên ít có tác dụng an thần.
- Fexofenadine và desloratadine không gây tác dụng an thần
- Loratadine không có tác dụng an thần ở liều thông thường nhưng có thể có tác dụng an thần khi dùng liều cao.
- Cetirizine, azelastine có thể có tính an thần nhưng ít hơn thế hệ 1
- Các thuốc thế hệ mới có hiệu quả cao hơn và ít tác dụng phụ hơn nhóm thuốc kháng H1 thế hệ 2 trước đó. Levocetirizine, desloratadine, fexofenadine giảm nguy cơ gây loạn nhịp tim hơn.

2.2. Các tác dụng phụ cần chú ý.

- Rất ít có các tác dụng nghiêm trọng trên hệ thần kinh trung ương
- Có thể có một số ít tác dụng phụ như buồn nôn, chóng mặt, buồn ngủ, nhức đầu, kích động và khô miệng, tăng cân do thèm ăn.
- Terfenadine và astemizole có thể dẫn tới QT kéo dài trên điện tâm đồ. Hiện tại terfenadine bị cấm lưu hành do có nguy cơ trên hệ tim mạch, gây xoắn đỉnh.
- Chưa có bằng chứng bất thường thai nhi ở người và chưa có bằng chứng về tác dụng phụ nào đáng kể trên lâm sàng ở trẻ bú mẹ.
- Phản ứng quá mẫn, phát ban và phù mạch cũng có thể xảy ra.

2.3. Dược động học

Bảng 3. Dược động học của một số thuốc kháng histamin H1 thế hệ 2

Thuốc	*Tmax (giờ)*	*$T_{1/2}$ (giờ)*	*% bài tiết ko thay đổi trong phân/nước tiểu*	*Thời gian hoạt động (giờ)*
Cetirizine	1,0±0,5	6,5-10	60/10	≥24
Loratadine	1,2±0,3	7,8±4,2	Dạng vết	24
Desloratadine	1-3	27	0	≥ 24
Fexofenadine	2,6	14,4	12/80	24
Levocetirizine	0,8±0,5	7±1,5	86	≥24

2.4. Cách sử dụng trên lâm sàng trong điều trị các bệnh dị ứng

Liều lượng và cách sử dụng các thuốc kháng H1 thế hệ 2 thường dùng trên lâm sàng được trình bày trong Bảng 4. Phân loại thai kỳ được trình bày trong bảng 5. Các lưu ý về dược động học của thuốc khi sử dụng trên lâm sàng được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 4. Liều thông thường của một số thuốc kháng Histamin H1 thế hệ 2

Thuốc	Hàm lượng	Liều cho người lớn thông thường	Liều cho trẻ em thông thường
Fexofenadine	60mg/ viên 180 mg/viên	2 viên/ ngày chia 2 lần 1 viên/ ngày	6-11 tuổi: 60mg/ngày >12 tuổi: như người lớn
Desloratadine	5 mg/viên	1 viên/ ngày	>12 tuổi: liều như người lớn
	2,5mg/5ml(siro)	10ml/1 lần/ ngày	6-11 tuổi: 2,5 mg/ngày 1-5 tuổi: 1,25 mg/ngày 6-11 tháng: 1mg/ ngày
Loratadine	10mg/viên	1 lần/ ngày	>12 tuổi: liều như người lớn
	5mg/5ml(siro)	10ml/1 lần/ ngày	6-11tuổi: 5-10ml/ngày 2-5 tuổi: 5ml/ngày
Cetirizine	10mg/viên	1viên/ ngày	>12 tuổi: liều như người lớn
	5mg/5ml (siro)	5-10ml/ngày	6-11tuổi: 5-10ml/ngày 2-5 tuổi: 2,5-5ml/ngày

Thuốc	Hàm lượng	Liều cho người lớn thông thường	Liều cho trẻ em thông thường
Levocetirizine	5mg/ viên	1 viên/ngày	6-12 tuổi: 1 viên/ngày
Rupatadin	10mg (viên)	1viên/ngày	>12 tuổi: liều như người lớn 2-12 tuổi: 10-25kg: 2,5 mg/ngày, ≥ 25 kg: 5 mg/ngày
Bilastin	20mg (viên)	1viên/ngày	>12 tuổi: như người lớn
Azelastin	0,1% (137 µg/nhát xịt) 0,15% (205.5µg/nhát)	1-2 nhát/bên mũi x 1-2 lần/ ngày	>12 tuổi: liều như người lớn 5-11 tuổi: 1 nhát/bên mũi x 2 lần/ ngày
Olopatadin	0,6% (665 µg/nhát)	1-2 nhát/1bên mũi x 2 lần/ngày	
Azelastine và Fluticasone	137µg azelastin + 50µg fluticasone /nhát	1 nhát/1 bên mũi x 1-2 lần/ngày	

Bảng 5. Phân loại thai kỳ của các thuốc kháng H_1 thế hệ 2

Tênthuốc	Phân loại thai kỳ theo FDA	Tên thuốc	Phân loại thai kỳ theo FDA
Loratadine	B	Azelastin	C
Cetirizine	B	Olopatadin	C
Acrivastin	B	Fexofenadine	C
Levocetirizine	B	Desloratadine	C

Bảng 6. Dược động học của các thuốc kháng H_1 thế hệ 2

	Cần giảm liều ở người cao tuổi	Cần giảm liều trên tổn thương gan	Cần giảm liều khi có tổn thương thận	Phân loại thai kỳ (theo FDA)
Loratadine	–	+	+	B
Desloratadine	-	+	+	C

	Cần giảm liều ở người cao tuổi	Cần giảm liều trên tổn thương gan	Cần giảm liều khi có tổn thương thận	Phân loại thai kỳ (theo FDA)
Cetirizine	–	+	+	B
Levocetirizine		+	+	B
Fexofenadine	–	-	+	C
Azelastine	–	–	–	C

3. MỘT SỐ KHÁNG HISTAMIN ĐƯỢC DÙNG TRONG NHÃN KHOA

Các kháng histamin H1 dùng tại mắt có tác dụng ức chế được sự xung huyết, ngứa mắt, cộm mắt, đỏ mắt, chảy nước mắt thường được lựa chọn trong điều trị viêm kết mạc dị ứng. Một số thuốc kháng histamin nhỏ mắt mới như alcaftadin và bepotastin, có tác dụng tại chỗ nhanh trong vòng 5 phút.

- Antazolin 0,5%: 1-2 giọt x 4 lần/ ngày
- Emedastin 0,05%: 1 giọt x 2-4 lần/ ngày
- Pheniramine 1 giọt x 2-5 lần/ ngày
- Levocabastine 0,05%: 1 giọt x 4 lần/ ngày
- Azelastine 0,05%: 1 giọt/ 1mắt x 2-4 lần/ngày
- Emedastin 0,05%: 1 giọt/1 mắt x 4 lần/ngày
- Olopatadin 0,1% 1 giọt/1 mắt x 2lần/ngày, 0.2% 1 giọt/1 mắt x 1 lần/ngày
- Epinastine 0,05%: 1 giọt/1 mắt x 2lần/ngày
- Ketotifen 0,25%: 1 giọt/1 mắt x 2lần/ngày

4. CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

4.1. Chỉ định điều trị trong một số bệnh dị ứng

4.1.1. Viêm mũi dị ứng

Các thuốc kháng H1 là lựa chọn đầu tay, có hiệu quả cao trong việc giảm các triệu chứng như ngứa mũi, hắt hơi, chảy nước mũi. Ngoài ra, nó có thể có tác dụng lên các triệu chứng tại mắt. Không có sự khác biệt giữa thế hệ thứ nhất và thứ 2 trong tác dụng điều trị viêm mũi dị ứng, tuy nhiên trên lâm sàng hay lựa chọn thế hệ 2 do tác dụng ít gây buồn ngủ. Một số thuốc kháng H1 có thể được dùng để nhỏ mũi tác dụng nhanh hơn nhưng ngắn hơn so với đường uống. Thuốc kết hợp giữa fluticasone và azelastin trong dạng xịt mũi, có hiệu quả hơn khi dùng corticoid hay kháng histamin tại chỗ đơn độc, được chỉ định khi không đáp ứng với đơn trị liệu, làm giảm nhanh các triệu chứng (ARIA 2017).

4.1.2. Mày đay cấp và mạn tính

- Mày đay cấp: thuốc kháng H1 là nhóm thuốc quan trọng hàng đầu, có hiệu quả với triệu chứng ngứa và ban đỏ. Nhóm kháng H1 thế hệ 2 hay được ưu tiên lựa chọn do không hoặc ít gây buồn ngủ.

- Mày đay mạn: thuốc kháng H1 cũng là lựa chọn hàng đầu, thường được sử dụng hàng ngày để cải thiện và kiểm soát triệu chứng. Khi không đáp ứng có thể tăng liều gấp 2- 4 lần so với liều khuyến cáo. Một số thuốc kháng H1 thế hệ 2 hay được dùng trong điều trị mày đay mạn tính như levocetirizine, desloratadine, bilastin, rupatadin. Cân nhắc sử dụng các thuốc kháng H1 thế hệ 1 vào buổi tối để kiểm soát triệu chứng ngứa về đêm.

4.1.3. Viêm da cơ địa và viêm da tiếp xúc

- Hiệu quả rất tốt của các thuốc kháng H1 thế hệ 2 trong việc kiểm soát giảm ngứa, giảm lichen hoá, giảm số lượng và kích thước ban đỏ.
- Ở trẻ em bị chàm cơ địa dị ứng và có dị ứng với các dị nguyên (như bụi nhà, phấn hoa) việc điều trị kéo dài với các thuốc kháng H1 thế hệ 2 có thể giúp giảm nguy cơ mắc hen phế quản.

4.1.4.Viêm kết mạc dị ứng

Các kháng H1 thế hệ 2 có hiệu quả tốt với các triệu chứng ngứa mắt, đỏ mắt và chảy nước mắt, cải thiện được chất lượng cuộc sống. Các chế phẩm nhỏ mắt thường khởi phát tác dụng nhanh hơn so với đường uống nhưng thời gian tác dụng cũng ngắn hơn.

4.1.5. Phản vệ và phù Quincke thanh quản

Thuốc kháng H1 ít có tác dụng, thường được sử dụng sau khi bệnh ổn định và qua cơn nguy kịch, có vai trò giảm các triệu chứng ngứa, mày đay, chảy mũi, giảm tần suất và mức độ nghiêm trọng của giãn mạch và hạ huyết áp… nhưng không ngăn ngừa hoặc giảm phù nề thanh quản, tắc nghẽn đường hô hấp dưới, hoặc sốc.

4.1.6. Các bệnh dị ứng khác: dị ứng do côn trùng đốt, chàm….

4.2. Chống chỉ định

- Phì đại tuyến tiền liệt
- Glocom góc hẹp
- Tắc nghẽn ống tiêu hóa và đường niệu
- Nhược cơ
- Dị ứng thuốc

5. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ QUÁ LIỀU

5.1. Tương tác thuốc

Không nên dùng các thuốc kháng histamin H1 cùng với rượu, benzodiazepam, IMAO, chống trầm cảm 3 vòng.

Erythromycin hoặc ketoconazole làm tăng nồng độ fexofenadine trong huyết tương.

5.2. Quá liều

- Độc tính khi sử dụng các thuốc kháng histamin thế hệ mới thường liên quan đến quá liều hoặc chuyển hóa suy giảm.
- Ngộ độc cấp tính do quá liều bao gồm: ảo giác, buồn ngủ,kích động, hôn mê sâu, mất điều hòa, co giật và suy hô hấp. Có thể có triệu chứng chứng ngoại tháp, nhất là ở trẻ em.Thuốc kháng histamin H1 thế hệ thứ nhất có thể gây nhịp tim nhanh, loạn nhịp trên thất, và khoảng QT kéo dài.

- Xử trí: rửa dạ dày, gây nôn, dùng than hoạt, thuốc tảy, dùng thuốc an thần nếu có co giật, truyền máu nếu có thiếu máu do tan máu, đảm bảo các chức năng sống: kiểm soát huyết áp, chống loạn nhịp tim, rối loạn nước, điện giải. Theo dõi chức năng gan, thận. Nếu hôn mê, suy hô hấp đặt nội khí quản...

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Ledford D.K (2007). Antihistamines.*Allergic Diseases*, 3rd edition, 319-334
2. Golightly L.K, Greis L.S (2005). Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs*, 65, 341–384.
3. Rich R.R,Fleisher T.A, Shearer W.T, et al (2008). Clinical immunology principle and practive 3rd edition,89,1317–1329.
4. Simons, F. E. R., & Simons, K. J. (2011). Histamin and H_1-antihistamins: celebrating a century of progress. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 128(6), 1139-1150.
5. Motala, C. (2009). H_1antihistamins in allergic disease. Current Allergy & Clinical Immunology, 22(2), 71-74.
6. Kuna, P., Jurkiewicz, D., Czarnecka-Operacz, M. M., Pawliczak, R., Woroń, J., Moniuszko, M., & Emeryk, A. (2016). The role and choice criteria of antihistamins in allergy management–expert opinion. Advances in Dermatology and Allergology/PostępyDermatologiiiAlergologii, 33(6), 397.
7. Fitzsimons, R., van der Poel, L. A., Thornhill, W., du Toit, G., Shah, N., & Brough, H. A. (2015). Antihistamin use in children. Archives of Disease in Childhood-Education and Practice, 100(3), 122-131.

23. CÁCH SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID TRONG ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH DỊ ỨNG - TỰ MIỄN

1. ĐẠI CƯƠNG

Glucocorticoids (GCs) là hormon của vỏ tuyến thượng thận, trong cấu tạo có nhân steroid, tham gia vào nhiều quá trình sinh lý như đáp ứng stress, đáp ứng miễn dịch, điều hoà viêm, chuyển hoá đường, lipid, chuyển hoá protein, điều chỉnh điện giải và kiểm soát hành vi…

GCs được sử dụng nhiều trong các bệnh dị ứng như phản vệ, mày đay, hen phế quản, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, viêm da dị ứng, hội chứng Stevens - Johnson; trong các bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, mô liên kết hỗn hợp, viêm da cơ-viêm đa cơ, viêm mạch, viêm gan tự miễn…

GCs hấp thu tốt qua đường tiêm và đường uống; hấp thu kém hơn qua da, kết mạc, màng hoạt dịch.

Các thuốc làm tăng chuyển hoá GCs như barbiturat, rifampicin, diazepam, diphenylhydantoin…Các thuốc làm giảm chuyển hoá GCs gồm cyclosporine, erythromycin, thuốc tránh thai. Khi sử dụng cùng với các thuốc giảm đau chống viên không steroid (NSAIDs) có thể làm trầm trọng thêm tai biến do thuốc.

GCs thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng liên hợp glucuronic và sulfat, 1% dưới dạng chưa chuyển hoá. Thời gian bán huỷ (t1/2) của cortisol là 60-90 phút, các loại GCs khác nhau thì thời gian bán huỷ khác nhau, dao động trong 90-300 phút.

2. CÁC PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

2.1. Nguyên tắc sử dụng GCs

Cần cân nhắc kỹ trước khi chỉ định dùng GCs, xác định nguy cơ và lợi ích với từng bệnh nhân. Dùng liều tối thiểu thấp nhất và thời gian ngắn nhất trong giới hạn để kiểm soát được bệnh. Trường hợp bệnh nhân dùng liều cao kéo dài cần được giảm liều từ từ để tránh nguy cơ suy thượng thận cấp. Bệnh nhân cũng cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình dùng thuốc, đặc biệt cần phát hiện sớm các tác dụng phụ do thuốc gây ra.

GCs được dùng trên lâm sàng bằng nhiều đường khác nhau: đường tiêm, đường uống, đường tại chỗ: khí dung, xịt, hít, bôi ngoài da, nhỏ mắt.Dựa theo hoạt tính chống viêm GCs được chia thành tác dụng yếu, trung bình, mạnh và rất mạnh. Khi kê đơn GCs cần lưu ý đến đường dùng, liều sử dụng cũng như thời gian sử dụng. Cường độ tác dụng của các loại GCs được mô tả theo 2 cách, hoặc qui đổi theo cường độ tương đối (ví dụ cường độ tương đối của cortisol là 1, của prednisolone

là 4…), hoặc qui đổi theo liều tương đương của prednisone (việc qui đổi này chỉ phù hợp khi dùng với liều < 100mg prednisone).

Bảng 1. Qui đổi liều tương đương của các loại GCs

Hoạt chất	t1/2 (h)	Thời gian tác dụng (h)	Tác dụng kháng viêm	Tác dụng giữ muối nước	Liều sinh lý (mg)	Liều kháng viêm (mg)
Hydrocortisone (Cortisol)	1,5	8 – 12 (ngắn)	1	1	20	80
Cortisone	0,5		0,8	0,8	25	100
Prednisone	1,0	12 – 36 (trung bình)	4	0,8	5	20
Prednisolone	2,5		4	0,8	5	20
Methylprednisolone	2,5		5	0,5	4	15
Triamcinolon	3,5		5	0	4	15
Dexamethason	3,5	36 – 72 (dài)	25	0	0,75	3
Betamethason	5,0		25	0	0,75	3

2.2. Liều sử dụng

- **Liều thấp:** Liều GCs tương đương 7,5 mg prednisone hàng ngày được gọi là liều thấp, thường được dùng trong các bệnh mạn tính như: viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống giai đoạn ổn định, hoặc là liệu pháp thay thế trong điều trị suy tuyến thượng thận...
- **Liều trung bình:** Liều GCs tương đương 7,5-30 mg prednisone hàng ngày được gọi là liều trung bình, thường có hiệu quả khi dùng điều trị khởi đầu trong các bệnh viêm khớp mạn tính, hen phế quản phụ thuộc corticoid, mày đay mạn, lupus ban đỏ hệ thống giai đoạn ổn định, dị ứng thuốc…
- **Liều cao:** Liều GCs tương đương 30-100 mg prednisone được gọi là liều cao, được sử dụng thành công trong điều trị các đợt bệnh bán cấp, các đợt cấp không đe dọa tính mạng hoặc các biến chứng nội tạng của viêm khớp dạng thấp, đợt cấp lupus ban đỏ hệ thống, bệnh mô liên kết hỗn hợp, viêm da và đa cơ, viêm mạch hệ thống, phản vệ, mày đay cấp, phù Quincke, hội chứng Stevens – Johnson. Tuy nhiên không nên dùng kéo dài do những tác dụng phụ nghiêm trọng.
- **Liều rất cao:** Liều GCs tương đương >100 mg prednisone được coi là liều rất cao, được sử dụng thành công trong điều trị khởi đầu các đợt cấp nặng hoặc đe doạ tính mạng của các bệnh tự miễn như đợt cấp SLE, viêm mạch hệ thống, xuất huyết giảm tiểu cầu...
- **Liều pulse:** Liều pulse là một liệu pháp điều trị tấn công với liều rất cao của GCs, thường liều tương đương $\geq$ 250 mg prednisone truyền tĩnh mạch nhanh một lần mỗi ngày trong thời gian ngắn từ 1-5 ngày, sau đó có thể giảm ngay về liều thông thường, các tác dụng có lợi thường kéo dài trong vòng 6 tuần. Hai loại GCs thường được sử dụng trong liệu pháp pulse là methylprednisolone 500-1000 mg/ ngày hoặc dexamethasone 200mg/ngày. Thường được sử dụng trên lâm sàng trong điều trị các

đợt cấp nặng hoặc các biểu hiện nguy hiểm đe dọa tính mạng của các bệnh lý miễn dịch như đợt cấp lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, viêm mạch hệ thống, viêm da cơ, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch …. Nói chung đây là một liệu pháp điều trị tương đối an toàn, ít tác dụng phụ nguy hiểm, thường gặp nhất là biểu hiện tăng đường huyết và rối loạn tâm thần.

2.3. Cách sử dụng

- Nên dùng GCs vào buổi sáng. Khi dùng liều cao (>50mg/ ngày) có thể chia 2/3 liều buổi sáng, 1/3 liều buổi chiều. Điều trị ngắn hạn < 15 ngày không cần giảm dần liều, điều trị dài hạn > 15 ngày cần giảm dần liều để tránh nguy cơ suy tuyến thượng thận.
- Đường tiêm (methylprednisolone, dexamethasone):thường được sử dụng trong điều trị tấn công: nhằm mục đích kiểm soát nhanh đợt cấp, tạo đáp ứng thuốc nhanh, đưa lượng thuốc lớn trong thời gian ngắn, giảm tích lũy thuốc. Thường được dùng trong cơn HPQ cấp, mày đay cấp, phù mạch, đợt cấp SLE, xuất huyết giảm tiểu cầu, hội chứng Stevens - Johnson do dị ứng thuốc, phản vệ …
- Đường uống (hydrocortisone, prednisone, prednisolone, betamethasone, dexamethasone): thường được dùng trong điều trị dài hạn như: SLE giai đoạn ổn định, viêm mạch, xuất huyết giảm tiểu cầu giai đoạn ổn định, MCTD…
- Đường tại chỗ:

+ Khí dung (hydrocortisone, budesonide):được dùng trong cơn HPQ cấp, viêm phế quản co thắt, khó thở thanh quản…
+ Xịt và hít (budesonide, fluticasone): Dùng trong dự phòng HPQ, VMDƯ, viêm mũi xoang mạn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
+ Bôi ngoài da (betamethasone, clobetasol propionate, hydrocortisone...): Được dùng trong viêm da dị ứng, lupus da, lupus dạng đĩa... với các dạng bào chế dạng mỡ, kem, gel, dung dịch,...
+ Tiêm nội khớp (methylprednisolone acetat hoặc betamethasone dipropionat): Dùng trong VKDT, thoái hoá khớp... Methylprednisolone acetat dạng hỗn dịch tiêm 40 mg/ml, thường dùng liều từ 20-80 mg tuỳ kích thước khớp.
+ Dạng nhỏ mắt (fluorometholone, prednisolone, dexamethasone): Dùng trong viêm kết mạc mùa xuân, viêm kết mạc thông thường, viêm màng bồ đào.

Bảng 2. Phân loại GCs bôi ngoài da theo hoạt tính

Phân loại	Tên
Rất mạnh (gấp 600 lần hydrocortisone)	Clobetasol propionat (kem, mỡ, gel…) Betamethason dipropionat (Mỡ, gel) Diflorason diacetat 0,05% Halobetasol propionat 0,05% Fluocinonid 0,1% Flurandrenolid 4 m

Phân loại	Tên
Mạnh (gấp 100-150 lần hydrocortisone)	Betamethason valerat Betamethason dipropionat (kem) Diflucortolen valerat Hydrocortison 17-Butyrat Mometason fuorat Methylprednisolon aceponat Amcinoid 0,1% Desoximetason Diflorason diacetat 0,05% Fluocinonid 0,05% Halcinonid 0,1%
Trung bình mạnh	Amcinonid 0,1%(kem) Betamethason dipropionat 0,05% Fluticason propiaonat 0,005% Tramcinolon acetonud 0,5%
Trung bình (gấp 2-25 lần hydrocortisone)	Clobetason butyrat Triamcinolon acetonid Betamethason valerat (kem) Desoximetasone 0,05% Flucinolon acetonid 0,025% Fluticason propionat 0,05% Hydrocortison probutat 0,1% Hydrocortison valerat 0,2% Mometason furoat 0,1%
Nhẹ	Hydrocortison butyrat Alclometason dipropionat 0,05% Desonid 0,05% Flucinolon 0,01%
Rất nhẹ	Hydrocortison 1%, 2,5%

2.4. Giảm liều glucocoticoid

Sau điều trị tấn công 2-6 tuần, nếu đã kiểm soát bệnh trong nhiều tuần, cần giảm liều theo bậc thang, mỗi bậc là 1-2 tuần theo tỷ lệ % (~ 10% liều trước đó) tới liều nhỏ nhất có thể kiểm soát bệnh (5-20 mg/ngày)

3. TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁCH KHẮC PHỤC

Sử dụng GCs trong điều trị cần được cân nhắc kỹ lưỡng do tác dụng phụ trên nhiều cơ quan.

- Khi sử dụng GCs trong thời gian ngắn (< 2 tuần), thường ít có tác dụng phụ ngay cả khi dùng liều trung bình hoặc cao. Một vài triệu chứng có thể gặp như mất ngủ, tăng tiết dịch vị gây loét dạ dày, hiếm hơn có thể gặp viêm tuỵ.
- Loãng xương, hoại tử xương, bệnh cơ. Dự phòng bằng bổ sung canxi và vitamin D. Khi có loãng xương (T-score cột sống thắt lưng hoặc xương đùi < 1,5) cần điều trị toàn thân bằng: risesdronate, etidronate, alendronate, bisphosphonate…
- Có thể gây tích giữ nước, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu. Khắc phụ bằng chế độ ăn hạn chế muối, đường, chất béo.
- Mỏng da, teo da, ban xuất huyết và dễ bị bầm tím, hội chứng giả Cushing. Để khắc phụ nên hạn chế dùng thuốc kéo dài và giảm dần liều ngay khi có thể; ngoài ra khi sử dụng GCs tại chỗ cần lựa chọn chế phẩm phù hợp vị trí tổn thương và hoạt lực của thuốc.
- Viêm dạ dày, loét, chảy máu dạ dày. Nên dùng thuốc sau ăn no để tránh các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa.
- Làm tăng nguy cơ mắc các nhiễm khuẩn nặng. Khắc phục bằng cách giảm liều ngay khi có thể, kiểm soát nhiễm khuẩn.
- Có nguy cơ tăng đường huyết trong quá trình sử dụng GCs. Nên cân nhắc dùng thuốc ở người bệnh tiểu đường không kiểm soát, theo dõi sát đường huyết trong quá trình điều trị.
- Có thể suy giảm chức năng trục dưới đồi tuyến yên - tuyến thượng thận. Để khắc phục nên dùng corticoid vào buổi sáng 8h, điều trị ngắn ngày ở các người bệnh cấp tính, liều bolus đối với đợt cấp các bệnh hệ thống, hoặc dùng cách ngày.
- Kích thích, mất ngủ, trầm cảm, suy giảm trí nhớ, đục thể thủy tinh, tăng nhãn áp. Khắc phục bằng giảm liều ngay khi có thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dị ứng miễn dịch lâm sàng (2022). NXB giáo dục Việt Nam, Hà Nội, 41-46, 60-62, 88-89.
2. Glucocorticoid (2013). *Hiểu biết mới về một số bệnh dị ứng và tự miễn*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 468-480.
3. Dora L, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P (2013). A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 9,30.

4. Alves C, Cristina T, Robazzi V, Mendonça M (2008). Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)* 84(3), 192-202.

5. Jagannathan M (October 09, 2019) The Infectious Danger of Corticosteroids: A Fatal Case of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in a Non-HIV Patient Following Corticosteroid Use with Prophylaxis. *Cureu*s 11(10), e5874.

6. Chaia-Semerena GM, Vargas-Camaño ME, Alonso-Bello CD, et al (2020). The Effects of Alternate-Day Corticosteroids in Autoimmune Disease Patients. *Autoimmune Diseases* Volume 2020, Article ID 8719284.

7. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, et al (2017). Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 357, j1415

8. J. Bradford Rice, Alan G. White, Lauren M. Scarpati, et al (2017). Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 39, 2216–2229.

9. Jamie R. Flammer, Rogatsky I (2011). Minireview: Glucocorticoids in Autoimmunity: Unexpected Targets and Mechanisms. *Molecular Endocrinology* 25, 1075–1086.

10. Reichardt SD, Amouret A, Muzzi C, et al. The Role of Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. Cells. 2021 Oct 28;10(11):2921.

24. THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH TRONG BỆNH DỊ ỨNG VÀ TỰ MIỄN

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Đáp ứng miễn dịch

- Đáp ứng miễn dịch bình thường: bảo vệ vật chủ khỏi các tác nhân gây bệnh và loại bỏ bệnh tật dựa trên cơ sở đáp ứng của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và hệ thống miễn dịch mắc phải.
- Đáp ứng miễn dịch bất thường: đáp ứng miễn dịch không hợp lý có thể dẫn tới tổn thương tổ chức (quá mẫn) hay phản ứng kháng lại kháng nguyên tự thân (tự miễn). Đáp ứng kém với tác nhân xâm nhập (suy giảm miễn dịch) có thể gặp và có thể dẫn tới loại bỏ các cơ chế bảo vệ.

1.2. Các thuốc ức chế miễn dịch (immunosuppressive drugs)

- Ức chế miễn dịch liên quan tới giảm sự hoạt hóa hay ảnh hưởng của hệ thống miễn dịch.
- Các thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng để kiểm soát các biểu hiện nặng của bệnh dị ứng, tự miễn và chống thải ghép.
- Các thuốc ức chế miễn dịch có ích trong giảm thiểu những tác động bất lợi do đáp ứng miễn dịch quá mức hay không thỏa đáng. Tuy nhiên, các thuốc này có thể gây bệnh và làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn và ác tính.

2. PHÂN LOẠI CÁC NHÓM THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

- Ức chế bộc lộ gene của cytokine: corticosteroids như prednisone, prednisolone, dexamethasone.
- Nhóm gây độc tế bào: bao gồm nhóm alkylating hóa (cyclophosphamide) và nhóm chống chuyển hóa (azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil).
- Các thuốc ức chế sản xuất hay hoạt động của cytokin interleukin -2: cyclosporine, tacrolimus (FK506)
- Các kháng thể ức chế miễn dịch: Kháng thể đa dòng (globulin kháng tế bào lympho, globulin kháng tế bào tuyến ức, muromonoab-CD3); Kháng thể đơn dòng (anti-CD20, anti-CD 52, anti-TNF-α).

3. MỘT SỐ THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH THƯỜNG DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH TỰ MIỄN

3.1. Cyclophosphamide

- Chỉ định: thiếu máu tan máu, lupus ban đỏ hệ thống, viêm mạch, xơ cứng bì, bệnh mô liên kết hỗn hợp.
- Liều dùng:

+ Đường uống: 2 mg/kg/ngày uống một liều duy nhất vào bữa ăn sáng (khoảng 3-12 tháng), uống nhiều nước, chú ý đi tiểu hết vào buổi tối trước khi đi ngủ.
+ Truyền tĩnh mạch cách quãng: đặc biệt được áp dụng cho viêm cầu thận lupus. Liều 0,5-1g/m^2 hàng tháng trong 6 tháng liên tục (7 lần), sau đó tiếp tục truyền tĩnh mạch

3 tháng/lần trong ít nhất 1 năm (theo National Institute of Health) ; hoặc liều cố định 500 mg/lần x 2 tuần/lần trong 3 tháng (theo Euro - lupus nephritis Trial).

- Tác dụng phụ: thường liên quan với liều cao cyclophosphamide như giảm bạch cầu, viêm bàng quang chảy máu, rụng tóc, buồn nôn và nôn, độc tính trên tim, rối loạn điện giải.

3.2. Azathioprine

- Chỉ định: viêm cầu thận tăng sinh cấp tính, lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, viêm gan tự miễn, viêm da cơ, viêm đa cơ, xơ cứng bì, bệnh mô liên kết hỗn hợp, viêm mạch.
- Liều dùng: liều bắt đầu 1mg/kg/ngày, tăng liều 2-3 mg/kg/ngày, chia 1-3 lần uống trong bữa ăn.
- Tác dụng phụ: như ức chế tủy xương (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu), nổi ban, sốt, buồn nôn và nôn, ỉa chảy, rối loạn chức năng gan, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn.

3.3. Methotrexate

- Chỉ định: viêm khớp dạng thấp hoạt động, các bệnh lý khớp có viêm khác, lupus ban đỏ hệ thống, viêm gan tự miễn, viêm da cơ, viêm đa cơ, xơ cứng bì, bệnh mô liên kết hỗn hợp
- Chống chỉ định: có thai và cho con bú, bệnh lý gan, bệnh lý phổi, bệnh thận, uống nhiều rượu
- Liều lượng:

+ Tác dụng như một chất chống viêm, methotrexate được dùng ở liều thấp (thường là 10 đến 25mg/tuần) mỗi tuần một lần, thường là bằng đường uống, nhưng cũng có thể được tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Ở những liều này, sinh khả dụng đường uống cao (60% đến 70%).

+ Bắt đầu uống hay tiêm 5-10 mg/tuần vào một ngày nhất định trong tuần, bổ sung thêm acid folic 5 mg/ngày x 3 ngày trong tuần sau uống methotrexate để hạn chế tác dụng phụ. Tăng liều methotrexate lên 20 mg/tuần nếu chưa đạt hiệu quả điều trị. uống trong bữa ăn hay uống với sữa.

- Theo dõi:

+ Trước điều trị : hemoglobin, công thức máu, chức năng gan, xét nghiệm sinh hóa, marker viêm gan B và viêm gan C nếu có bất thường chức năng gan.

+ Theo dõi hàng tháng: hemoglobin, công thức máu, chức năng gan

- Tác dụng phụ:

+ Tiêu hóa: viêm dạ dày, chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, xơ gan, viêm tụy.

+ Huyết học: giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm gamma globulin máu, u lympho.

+ Tim mạch: viêm màng ngoài tim, huyết khối.

+ Phổi: xơ phổi, viêm phổi kẽ.

+ Khác: ban đỏ da, suy thận, đau đầu, nhiễm trùng cơ hội...

3.4. Mycophenolate mofetil

- Chỉ định: một số thể nặng của lupus ban đỏ hệ thống, điều trị thay thế corticosteroid trong giai đoạn điều trị duy trì một số bệnh tự miễn đặc biệt là viêm mạch, viêm cầu thận lupus, viêm gan tự miễn, viêm da cơ, viêm đa cơ, xơ cứng bì hệ thống, bệnh mô liên kết hỗn hợp.
- Liều dùng: 1-3 g/ngày tùy chỉ định, chia 2 lần, uống trong bữa ăn.
- Tác dụng phụ: chủ yếu với đường tiêu hóa như: ỉa chảy, đau bụng, giảm bạch cầu, thiếu máu nhẹ, nhiễm khuẩn, nhiễm cytomegalovirus, u hạch, ung thư da.

3.5. Cyclosporine

- Chỉ định: chống thải ghép cấp, viêm khớp dạng thấp, được dùng kết hợp với methotrexate ở những người bệnh không đáp ứng đầy đủ với methotrexate, vảy nến , hội chứng thận hư, hen nặng phụ thuộc corticoid, đái tháo đường type 1 phát hiện sớm, viêm da cơ địa, lupus ban đỏ hệ thống.
- Liều dùng: 2-5 mg/kg/ngày chia 2 liều uống vào một thời điểm nhất định, trong bữa ăn hay giữa các bữa ăn.
- Tác dụng phụ: phụ thuộc liều dùng. Độc tính với thận, hội chứng tăng ure máu do tan máu, tăng huyết áp, rối loạn chức năng gan, tăng kali máu, độc tính với thần kinh, tăng sản lợi, thay đổi trên da, rối loạn chuyển hóa lipid máu, rậm lông, tăng nguy cơ đái tháo đường.

3.6. Tacrolimus (FK506)

- Chỉ định: lupus ban đỏ hệ thống, viêm da cơ
- Tác dụng phụ: độc tính với thận, độc tính với thần kinh, tăng đường máu, tăng kali máu, tăng huyết áp

3.7. Anti-CD20 (rituximab)

- Chỉ định:

+ U lympho không Hodgkin tế bào B CD20 dương tính, bạch cầu mạn tính dòng tế bào lympho (CLL), viêm khớp dạng thấp, viêm đa mạch vi thể (MPA),viêm đa mạch u hạt (GPA), pemphigus vulgaris, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP), viêm não Rasmussen.
+ Các chỉ định không được cấp phép (Off-label) khác: lupus ban đỏ hệ thống, thiếu máu tan máu tự miễn kháng trị, bệnh nhược cơ kháng trị, xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), bệnh cầu thận màng...

- Cơ chế tác dụng: rituximab là kháng thể đơn dòng của người có tác dụng làm mất tế bào lympho B dẫn tới giảm tế bào lympho B trong máu ngoại vi, tác dụng này kéo dài 4 - 12 tháng sau điều trị .
- Liều dùng:

+ Giai đoạn tấn công: 375mg/m2/tuần x 4 tuần liên tiếp, hay 500-1000mg × 2 tuần/lần × 2 lần.
+ Giai đoạn duy trì: tùy thuộc vào từng loại bệnh tự miễn để có phác đồ thích hợp.
+ Tác dụng phụ:

+ Khi truyền: mày đay, ngứa, ban đỏ, phù môi, lưỡi, họng, mặt, ho, khó thở, mệt, chóng mặt, đau ngực, run.
+ Phản ứng với da và môi: đau hay loét da, môi, trong miệng; bọng nước, bong da, ban đỏ, đường rò trên da.
+ Hoạt động trở lại của virus viêm gan B ở người viêm gan B và người mang virus.
+ Bệnh lý não chất trắng đa ổ tiến triển

3.8. Tacrolimus và pimecrolimus bôi tại chỗ

- Chỉ định: viêm da cơ địa, tổn thương da lupus, vảy nến, pemphigoid, pemphigus, lichen phẳng ở miệng và da, bạch biến, chống chỉ định với corticosteroids bôi tại chỗ
- Tác dụng phụ: Phổ biến nhất: kích ứng da tại chỗ

3.9. Sirolimus

- Chỉ định: Dự phòng thải ghép ở bệnh nhân ghép thận ≥13 tuổi.
- Cơ chế: Sirolimus là một macrolide liên kết với protein FKBP12. Ngược lại với phức tacrolimus - FKBP12 (ức chế calcineurin), phức hợp sirolimus - FKBP12 gắn trực tiếp với phức hợp rapamycin (mTORC1), do đó ức chế con đường mTOR. Thực vậy, Sirolimus ức chế đáp ứng với IL-2, ngăn chặn sự kích hoạt của tế bào T và B. Sirolimus cho thấy sự hứa hẹn trong việc điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjögren; viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, rối loạn di truyền.
- Ưu điểm chính của sirolimus so với tacrolimus hoặc cyclosporine là giảm độc tính trên thận.

4. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ CÁC THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

4.1. Nhiễm khuẩn

- Nhiễm khuẩn vết thương, nhiễm khuẩn phổi, viêm đường tiết niệu
- Nhiễm khuẩn cơ hội sau 1-2 tháng điều trị : nhiễm herpes, viêm phổi do pneumocystis carini, nhiễm nấm, nhiễm vi khuẩn không điển hình.
- Khuyên bệnh nhân tiêm phòng vắc xin cúm, vắc xin phế cầu hàng năm trong thời điểm điều trị bệnh duy trì, tránh dùng vắc xin sống giảm độc lực như varicella, sởi…

4.2. Nguy cơ gây ung thư

- Các rối loạn do tăng sinh tế bào lympho, ung thư cổ tử cung, ung thư da.
- Các bệnh tự miễn có liên quan với tăng nguy cơ gây ung thư: viêm da cơ, viêm đa cơ liên quan với adenocarcinoma; viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjögren liên quan với ác tính tế bào lympho.

4.3. Ức chế tủy xương và giảm bạch cầu:

- Tạm dừng thuốc ức chế miễn dịch khi BC giảm dưới 1,5 x 109/l.

4.4. Nguy cơ bệnh tim mạch

- Là nguyên nhân hay gặp nhất gây biến chứng và tử vong ở những người bệnh bị bệnh tự miễn.
- Chế độ sinh hoạt theo dõi : ngừng hút thuốc lá, theo dõi cân nặng, huyết áp, đường máu, mỡ máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology, 16th Edition, 2023. Chap 55: 1517-1559.
2. Firestein & Kelley’s Textbook of Rheumatology, 12th Edition (2024). Treatment of systemic lupus erythematous, Vol 2, chap 82: 1429-1450
3. Clinical Immunology. Principles and Practic, 6th, Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, Harry W., et al, 2023.
4. Hanif N. and Anwer F. (2022). Rituximab. StatPearls. StatPearls Publishing.

25. KHUYẾN NGHỊ TIÊM PHÒNG VẮC XIN Ở NGƯỜI BỆNH TỰ MIỄN

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn thường phải đối mặt với nguy cơ cao bị nhiễm trùng cơ hội với nhiều loại mầm bệnh khác nhau, gây ra do các rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến bệnh và việc sử dụng các loại thuốc làm suy giảm khả năng miễn dịch của cơ thể. Một chiến lược tiêm phòng vắc xin phù hợp có thể giúp người bệnh giảm thiểu nguy cơ nhiễm nhiều loại mầm bệnh vi khuẩn và virus thường gặp, từ đó, giảm tỷ lệ nhập viện và tử vong do nhiễm trùng.

Tuy nhiên, khả năng sinh miễn dịch và tính an toàn của vắc xin ở người bệnh tự miễn có thể khác biệt so với ở người khỏe mạnh, do đó, cần có những sự sửa đổi và điều chỉnh phù hợp đối với lịch trình tiêm vắc xin và phác đồ điều trị các thuốc ức chế miễn dịch.

Bảng 1. Các loại thuốc gây ức chế miễn dịch

Glucocorticoid	Prednisone, prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, hydrocortisone
Thuốc ức chế miễn dịch cổ điển	Methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil/mycophenolic acid, nhóm ức chế calcineurin (cyclosporine, tacrolimus, voclosporin); cyclophosphamide
Thuốc sinh học	Infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab abatacept, tocilizumab, sarilumab, rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, secukinumab, ixekizumab, belimumab, tabalumab, anakinra, canakinumab, rilonacept, ixekizumab, anifrolumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab.
Thuốc điều trị đích tổng hợp	Tofacitinib, baricitinib

TNF: tumor necrosis factor; IL-6R: interleukin-6 receptor; BlyS: B lymphocyte stimulator

Bảng 2. Các loại vắc xin

Vắc xin bất hoạt	Vắc xin sống giảm độc lực
• Cúm mùa: Liều cao, liều tiêu chuẩn hoặc vắc xin cúm có chất bổ trợ • Phế cầu (polysaccharide và liên hợp) • Hemophilus influenza B • Viêm gan A • Viêm gan B	• Cúm (nhỏ mũi) • Sởi-Quai bị-Rubella • Rotavirus • Thương hàn (uống) • Varicella • Sốt vàng • Zoster

Vắc xin bất hoạt	Vắc xin sống giảm độc lực
• Human papillomavirus (HPV) • Bại liệt (dạng tiêm) • Não mô cầu B • Não mô cầu ACWY • Độc tố uốn ván • Thương hàn (tiêm) • Bạch hầu-ho gà-uốn ván • Zoster (tái tổ hợp)	

2. KHUYẾN NGHỊ TIÊM PHÒNG VẮC XIN Ở NGƯỜI BỆNH TỰ MIỄN

- Việc tiêm phòng vắc xin cho người bệnh tự miễn nên được ưu tiên thực hiện trong giai đoạn bệnh ổn định và trước khi có kế hoạch điều trị thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt thuốc diệt tế bào B như rituximab...
- Người bệnh tự miễn ≥65 tuổi và từ 18-65 tuổi đang dùng thuốc ức chế miễn dịch được khuyến nghị mạnh mẽ tiêm phòng vắc xin cúm. Ưu tiên sử dụng vắc xin cúm liều cao hoặc vắc xin có chất bổ trợ. Nếu các loại vắc xin này không có sẵn, có thể sử dụng vắc xin cúm liều tiêu chuẩn.
- Người bệnh tự miễn < 65 tuổi đang dùng thuốc ức chế miễn dịch được khuyến nghị mạnh mẽ tiêm phòng phế cầu.
- Các bệnh nhân mắc bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp > 18 tuổi đang dùng thuốc ức chế miễn dịch được khuyến nghị mạnh mẽ tiêm phòng vắc xin zona (zoster) tái tổ hợp.
- Người bệnh tự miễn trong độ tuổi 26-45 đang dùng thuốc ức chế miễn dịch được khuyến nghị tiêm phòng vắc xin HPV (human papillomavirus) nếu trước đó chưa được tiêm phòng vắc xin này.

2.1. Hướng dẫn sử dụng thuốc ức chế miễn dịch ở thời điểm tiêm phòng vắc xin bất hoạt

- Bệnh nhân mắc bệnh tự miễn ở mọi mức độ hoạt động của bệnh đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch đều được khuyến nghị tiêm phòng vắc xin bất hoạt.
- Dừng các thuốc ức chế miễn dịch ở thời điểm tiêm phòng các vắc xin bất hoạt có thể giúp tăng tối đa khả năng sinh miễn dịch nhưng cũng làm tăng nguy cơ đợt cấp của bệnh.

2.1.1. Bệnh nhân đang điều trị methotrexate

- Khuyến nghị ngưng sử dụng methotrexate trong ít nhất 2 tuần sau tiêm phòng cúm nếu tình trạng bệnh cho phép
- Việc tiếp tục sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch khác trong khoảng thời gian tiêm phòng cúm được khuyến cáo có điều kiện.
- Việc tiếp tục sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch trong khoảng thời gian tiêm các vắc xin bất hoạt khác cúm được khuyến cáo có điều kiện.

2.1.2. Bệnh nhân đang điều trị rituximab

- Khuyến nghị tiêm phòng cúm đúng lịch thay vì trì hoãn tiêm vắc xin đến đợt truyền rituximab tiếp theo.
- Khuyến nghị trì hoãn tiêm các vắc xin khác vắc xin cúm cho đến khi có lịch truyền rituximab liều tiếp theo và trì hoãn rituximab trong 2 tuần sau khi tiêm chủng.

2.1.3. Bệnh nhân đang điều trị glucocorticoid

- Với bệnh nhân đang dùng liều tương đương prednisone ≤10 mg /ngày, khuyến nghị mạnh mẽ có thể tiêm phòng bất kỳ loại vắc xin sống giảm độc lực.
- Với bệnh nhân đang dùng liều tương đương prednisone 10-20 mg /ngày, khuyến nghị có thể xem xét tiêm phòng mọi loại vắc xin sống giảm độc lực.
- Với bệnh nhân đang dùng liều tương đương prednisone ≥20 mg /ngày, khuyến nghị tiêm phòng vắc xin cúm và trì hoãn tiêm các loại vắc xin khác cho đến khi liều glucocorticoid được giảm dần về mức tương đương prednisone < 20 mg/ngày.

Bảng 3. Sử dụng thuốc ƯCMD ở thời điểm tiêm phòng vắc xin bất hoạt

	Vắc xin cúm	Các vắc xin bất hoạt khác
Methotrexate	Ngưng methotrexate trong ≥ 2 tuần sau tiêm phòng cúm nếu tình trạng bệnh cho phép	Tiếp tục dùng methotrexate
Rituximab	Trì hoãn liều rituximab tiếp theo trong ≥ 2 tuần sau khi tiêm phòng cúm nếu tình trạng bệnh cho phép.	Trì hoãn tiêm vắc xin đến khi truyền liều rituximab tiếp theo, sau đó, ngừng rituximab ít nhất 2 tuần sau tiêm chủng
Các thuốc ƯCMD khác	Tiếp tục dùng thuốc ức chế miễn dịch	Tiếp tục dùng thuốc ức chế miễn dịch

2.2. Hướng dẫn sử dụng thuốc ức chế miễn dịch ở thời điểm tiêm phòng vắc xin sống giảm độc lực

Bảng 4. Sử dụng một số thuốc ƯCMD ở thời điểm tiêm vắc xin sống giảm độc lực

Thuốc ƯCMD	Dừng thuốc trước khi tiêm phòng	Dừng thuốc sau khi tiêm phòng
Glucocorticoids[1]	4 tuần	4 tuần
Methotrexate, azathioprine[2]	4 tuần	4 tuần
Leflunomide, mycophenolate mofetil, ức chế calcineurin, cyclophosphamide uống	4 tuần	4 tuần
Ức chế TNF, IL-17, IL-23, BAFF/BLyS	1 khoảng liều[3]	4 tuần

Thuốc ƯCMD	Dừng thuốc trước khi tiêm phòng	Dừng thuốc sau khi tiêm phòng
Abatacept	1 khoảng liều [4]	4 tuần
Anifrolumab	1 khoảng liều [4]	4 tuần
Cyclophosphamide tĩnh mạch	1 khoảng liều [4]	4 tuần
Rituximab	6 tháng	4 tuần

[1] Với bệnh nhân đang dùng glucocorticoid liều tương đương prednisone < 20 mg/ngày hoặc < 2 mg/kg/ngày cho bệnh nhân trọng lượng <10 kg hoặc điều trị glucocorticoid liều cách ngày, có thể tiếp tục sử dụng các thuốc nếu việc tiêm phòng là cần thiết và việc dừng glucocorticoi đột ngột có nguy cơ cao gây đợt cấp của bệnh hoặc suy tuyến thượng thận.

[2] Với bệnh nhân đang dùng methotrexate liều ≤0.4 mg/kg/tuần hoặc azathioprine liều ≤3 mg/kg/ngày, thời gian ngưng thuốc có thể được rút ngắn nếu việc tiêm phòng là cần thiết và việc dừng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ cao gây đợt cấp của bệnh.

[3] Với các thuốc có nhiều khoảng liều được cấp phép, chọn khoảng liều dài nhất.

[4] Trường hợp ngừng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ cao gây đợt cấp của bệnh, có thể rút ngắn thời gian ngừng thuốc nếu việc tiêm vắc xin sống giảm độc lực là cần thiết.

- Bệnh nhân mắc bệnh tự miễn đang dùng thuốc ức chế miễn dịch được khuyến cáo trì hoãn tiêm phòng vắc xin sống giảm độc lực
- Một số vắc xin sống giảm độc lực như vắc xin bại liệt uống, vắc xin thương hàn uống và vắc xin cúm nhỏ mũi nên được thay thế bằng các vắc xin bất hoạt ở người bệnh đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch.
- Trong trường hợp cần thiết phải tiêm các vắc xin sống giảm độc lực, khuyến nghị dừng các thuốc ức chế miễn dịch trong một khoảng thời gian thích hợp trước và 4 tuần sau khi tiêm phòng vắc xin sống giảm độc lực (Bảng 4).

2.3. Sử dụng nhiều loại vắc xin trong cùng ngày

Đối với bệnh nhân mắc bệnh tự miễn, việc sử dụng nhiều loại vắc xin trong cùng 1 ngày thay vì trong nhiều ngày khác nhau được khuyến nghị có điều kiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA et al (2023). 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken), 75(3), 449-464.
2. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N et al (2020). 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 79(1), 39-52.

3. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE et al (2023). EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. Ann Rheum Dis. 82(1), 35-47.
4. Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, Schoones J, Courvoisier D, Galloway J, Hyrich KL, Nikiphorou E (2022). Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. RMD Open. 8(2), e002726.
5. Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M (2015). Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 11(3), 135-45.

26. LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN

1. DỊ NGUYÊN

Dị nguyên (DN) chủ yếu là các phân tử protein trong tự nhiên có khả năng kích thích sản xuất IgE ở những người nhạy cảm và có thể gây ra bệnh dị ứng như viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, hen phế quản và mày đay. Dị nguyên là kháng nguyên có khả năng gây đáp ứng tạo kháng thể IgE đặc hiệu.

Phân loại dị nguyên dựa trên cấu trúc họ protein gồm 4 nhóm: dị nguyên trong nhà (mạt, gián, bào tử nấm..); dị nguyên ngoài trời (phấn hoa, bào tử nấm...); dị nguyên thức ăn (trứng, sữa, cá, động vật có vỏ, trái cây...); dị nguyên đường tiêm (nọc độc côn trùng đốt, thuốc...). Dị nguyên hô hấp là nguyên nhân quan trọng nhất gây bệnh dị ứng (viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, hen phế quản và mày đay...).

Các bệnh dị ứng gây ra do dị nguyên đường hô hấp như HPQ, VMDƯ là những bệnh rất thường gặp và hay kết hợp với nhau, trong đó, tiếp xúc kéo dài với số lượng lớn DN nơi ở được coi là yếu tố làm nặng bệnh. Các DN hay gặp là bọ nhà có trong bụi nhà (HDM), lông vật nuôi trong nhà (chó, mèo…). Hai loại bọ nhà hay gặp ở Việt nam là Dermatophagoides pteronyssinus (D.pt) và Dermatophagoides farinae (D.f.). Các triệu chứng lâm sàng của dị ứng với bọ nhà diễn ra quanh năm, với các đợt cấp nặng chủ yếu về mùa thu, là mùa rất thuận lợi cho bọ nhà phát triển. HPQ thường kết hợp với VMDƯ.

2. ĐẠI CƯƠNG VỀ LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN

Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dị nguyên (**Allergen-Specific Immunotherapy**) là một hình thức điều trị vắc xin cho những tình trạng quá mẫn qua trung gian IgE với các dị nguyên phổ biến như phấn hoa, mạt bụi nhà và nọc độc của côn trùng đốt.

Quy trình đầu tiên được giới thiệu vào năm 1911, bao gồm tiêm dưới da nhiều lần với lượng chiết xuất dị nguyên tăng dần, sau đó là tiêm duy trì trong khoảng 3 năm, đạt được dung nạp đặc hiệu dị nguyên mang lại lợi ích lâm sàng trong nhiều năm sau khi ngừng sử dụng.

Theo hướng dẫn điều trị HPQ của GINA, các biện pháp điều trị cơ bản là tránh tiếp xúc với các DN tại nơi ở kết hợp với việc dùng thuốc chống viêm và thuốc giãn phế quản. Tuy nhiên, điều trị thuốc chủ yếu chỉ là phương pháp điều trị triệu chứng và có nguy cơ tái phát bệnh khi ngừng hoặc giảm liều thuốc. Ngoài ra, điều trị corticoid đường thở liều cao còn có thể gây ra các tác dụng phụ tại chỗ hoặc toàn thân.

Điều trị miễn dịch đặc hiệu (MDĐH) được cho một phương pháp có tác dụng điều trị khỏi bệnh. Các nghiên cứu cho thấy, phương pháp này có hiệu quả cao trong điều trị HPQ, VMDƯ và VKM dị ứng. Điều trị MDĐH đường tiêm dưới da đã được sử dụng từ hơn một trăm năm với phương thức đưa dị nguyên vào cơ thể từ liều nhỏ và tăng dần để tạo dung nạp của hệ miễn dịch với dị nguyên (DN) gây bệnh. Mục đích điều trị MDĐH bao gồm giảm triệu chứng phát sinh do sự kích thích của DN và dự phòng bệnh dài hạn. Đây là phương pháp điều trị duy nhất có thể can thiệp trực tiếp vào cơ chế gây bệnh dị ứng.

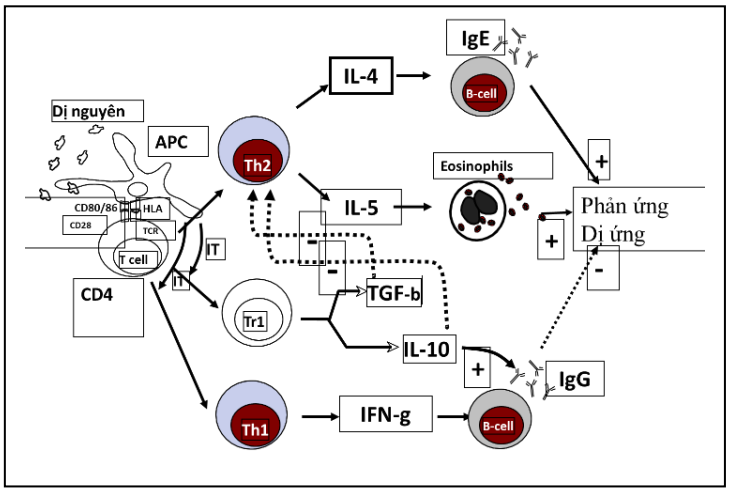
- Gần đây, liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi (Sublingual Immunotherapy - SLIT) nổi lên như một giải pháp thay thế an toàn và hiệu quả.

- Liệu pháp miễn dịch đường uống (Oral Immunotherapy - OIT) với lạc tạo ra hiện tượng "giảm mẫn cảm" hiệu quả nhưng không đem lại tình trạng dung nạp lâu dài.

Các chiến lược mới đang được nghiên cứu để đạt được các phác đồ an toàn hơn, hiệu quả hơn, thuận tiện hơn và khả năng dung nạp lâu dài hơn. chúng bao gồm các lộ trình thay thế cho các phương pháp trị liệu miễn dịch hiện tại, các chất bổ trợ mới, sử dụng các dị nguyên tái tổ hợp (bao gồm các biến thể không gây dị ứng) và sự kết hợp dị nguyên với các chất điều chỉnh miễn dịch hoặc kháng thể đơn dòng nhắm vào con đường tế bào Th2.

3. CƠ CHẾ CỦA LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN

- Thay đổi đáp ứng miễn dịch sau khi điều trị MDĐH là rất phức tạp và còn chưa hoàn toàn biết rõ. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị đã được xác nhận với sự kết hợp thay đổi đáp ứng miễn dịch từ Th2 (T helper cell type-2), có vai trò trong cơ địa dị ứng, tới đáp ứng miễn dịch qua Th1. Thay đổi này kết hợp tạo các cytokin tiền viêm, interleukin 10 (IL-10), cũng như TGF-beta (transforming growth factor) từ tế bào T điều hòa. IL-10 tác động làm giảm kháng thể IgE, tăng IgG4 (kháng thể bao vây) có vai trò trong đáp ứng miễn dịch thứ phát, và giảm giải phóng các cytokin tiền viêm từ dưỡng bào, BC ái toan và tế bào T.
- Điều trị MDĐH cũng có hiệu quả làm giảm huy động dưỡng bào, BC ái kiềm và BC ái toan tới da, mũi, mắt và niêm mạc phế quản sau khi tiếp xúc với DN, và giảm giải phóng các hoạt chất trung gian như histamin từ dưỡng bào và BC ái kiềm.
- Nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng trong vài thập kỷ qua đã làm sáng tỏ các cơ chế dung nạp do liệu pháp miễn dịch, liên quan đến giảm các tế bào Th2 đặc hiệu dị nguyên, tạo ra các tế bào T điều hòa, tế bào B và sản xuất IgG, IgA (kháng thể bao vây).



Hình 1. Cơ chế liệu pháp miễn dịch đặc hiệu

4. CHỈ ĐỊNH

Điều trị MDĐH được chỉ định đối với VMDƯ/VKMDƯ và/hoặc HPQ dị ứng, những bệnh có bằng chứng cơ chế dị ứng qua kháng thể IgE đặc hiệu với các di nguyên. Lựa chọn điều trị bổ sung cho bệnh nhân hen dị ứng dùng ICS liều thấp đến cao.

- Test lẩy da là phương pháp xác định sự hiện diện của IgE đặc hiệu. Test lẩy da kết hợp test in vitro xác định IgE đặc hiệu đưa ra bằng chứng chính xác về tình trạng mẫn cảm với dị nguyên. Người bệnh VMDƯ/VKM dị ứng và/hoặc HPQ dị ứng có chỉ định điều trị MDĐH khi các triệu chứng bệnh không được kiểm soát khi đã điều trị

thuốc, tránh tiếp xúc hoặc loại bỏ DN gây bệnh, những người bệnh đã dùng thuốc điều trị liều cao, kết hợp nhiều loại thuốc, những người bệnh có nhiều tác dụng không mong muốn do thuốc điều trị và người bệnh từ chối điều trị thuốc lâu dài.

- Điều trị MDĐH với nọc ong được chỉ định với người bệnh có tiền sử phản ứng toàn thân do ong đốt. Phản ứng với ong đốt mức độ nặng (theo phân loại đối với ong bắp cày) còn chưa rõ, nhưng có thể gây tử vong. Điều trị MDĐH có thể làm giảm mức độ nặng của phản ứng và giảm nguy cơ tử vong, cải thiện chất lượng sống ở người bệnh làm việc hoặc sống trong môi trường thường xuyên tiếp xúc với ong.
- MDĐH đang được nghiên cứu như là một phương pháp điều trị tiềm năng nhằm thay đổi đáp ứng miễn dịch trong bệnh viêm da cơ địa. Một số nghiên cứu cho thấy MDĐH giúp giảm điểm mức độ nghiêm trọng của viêm da cơ đia (thang điểm SCORAD); giảm tần suất sử dụng thuốc cấp hàng ngày và giảm điểm VAS. Những thay đổi về dấu ấn sinh học bao gồm tăng nồng độ IgG4 và giảm số lượng bạch cầu ái toan. Hai mươi ba thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 1957 bệnh nhân người lớn và trẻ em nhạy cảm chủ yếu với mạt bụi nhà cho thấy rằng: MDĐH tiêm dưới da (Subcutaneous Immunotherapy - SCIT) và dưới lưỡi (Sublingual immunotherapy - SLIT) với dị nguyên hô hấp, đặc biệt là mạt bụi nhà (HDM), có thể cải thiện mức độ nghiêm trọng của viêm da cơ địa và chất lượng cuộc sống (QoL). SCIT có tác dụng phụ nhiều hơn SLIT.
- Một thử nghiệm có đối chứng giả dược về thuốc nhỏ HDM ngậm dưới lưỡi đã được thực hiện ở trẻ sơ sinh, từ 6-18 tháng tuổi, có nguy cơ cao bị dị ứng. Có sự giảm nhạy cảm với nhiều dị nguyên, được xác định bằng test da, dường như có sự giảm tỷ lệ mắc bệnh hen sau 6 tuổi.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Điều trị MDĐH không được khuyến cáo đối nếu có nguy cơ làm xuất hiện các phản ứng nặng có thể tử vong, chẳng hạn như những người bệnh HPQ nặng hay khó kiểm soát, bệnh tim mạch tiến triển (ví dụ, không ổn định đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim gần đây, loạn nhịp tim, tăng huyết áp không kiểm soát được).

Chống chỉ định cũng được đưa ra ở người bệnh sử dụng thuốc chẹn beta giao cảm do các thuốc này có thể khuếch đại mức độ nghiêm trọng của phản ứng và làm cho việc điều trị phản ứng sẽ khó khăn hơn. Điều trị MDĐH cần được cân nhắc trong trường hợp này, do có một số người bệnh yêu cầu vẫn tiếp tục sử dụng thuốc chẹn beta giao, chúng ta cần tính đến nguy cơ tử vong do côn trùng đốt còn lớn hơn nguy cơ phản ứng khi điều trị MDĐH.

6. MỘT SỐ LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH DỊ NGUYÊN

- Liệu pháp miễn dịch dưới da (subcutaneous immunotherapy - SCIT): tiêm dưới da nhiều lần với lượng chiết xuất dị nguyên tăng dần.
- Liệu pháp miễn dịch dưới lưỡi (sublingual immunotherapy - SLIT): tiếp cận trực tiếp vào mô bạch huyết cục bộ và các hạch bạch huyết khu vực đường hô hấp trên. Chiết xuất dị nguyên ở dạng lỏng hoặc viên. Người bệnh có thể tự sử dụng sau khi được nhân viên y tế hướng dẫn sử dụng liều đầu. Hiện tại có ba nghiên cứu ở người lớn và một nghiên cứu ở trẻ em từ 5-12 tuổi xác nhận rằng việc điều trị dị ứng bằng viên ngậm dưới lưỡi hàng ngày trong 3 năm mang lại lợi ích lâm sàng lâu dài trong ít nhất 2 năm sau khi ngừng điều trị.

- Các con đường thay thế của liệu pháp miễn dịch:

+ Liệu pháp miễn dịch nội hạch bao gồm việc tiêm chiết xuất dị nguyên vào các hạch bạch huyết, thường là hạch bẹn, dưới sự hướng dẫn của siêu âm. Các thử nghiệm nhỏ có đối chứng giả dược đã cho thấy lợi ích khiêm tốn khi sử dụng chiết xuất có nguồn gốc từ phấn hoa.

+ Liệu pháp miễn dịch đường uống (OIT) đối với dị nguyên đường hô hấp không có hiệu quả, có thể do chất chiết xuất dị nguyên bị phân hủy bởi axit dạ dày. Ngược lại, liệu pháp miễn dịch bằng đậu phộng đường uống đã được chứng minh là có hiệu quả ở trẻ em, mặc dù có tỷ lệ tác dụng phụ cao. Tác dụng phụ dị ứng toàn thân xảy ra ở 14,2% so với 3,2% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược, bao gồm một trường hợp phản vệ. Liệu pháp miễn dịch đậu phộng đường uống có hiệu quả giảm mẫn cảm, khả năng dung nạp lâu dài, các tác dụng phụ ở liều cao là khó tránh.

+ Đường qua da (epicutaneous): trên cơ sở tế bào tua gai tập trung nhiều trong da giúp giảm nồng độ dị nguyên cần sử dụng (miếng dán da chiết xuất đậu phộng).

- Giả thuyết liệu pháp miễn dịch mới:

+ Dị ứng phân tử: dị nguyên tái tổ hợp...

+ Vắc xin DNA

- Lựa chọn SCIT hay SLIT phụ thuộc tính sẵn có và mong muốn của người bệnh:

Bảng 1. So sánh liệu pháp SCIT và SLIT

	SCIT	**SLIT**
Hiệu quả	Hiệu quả với VMDƯ theo mùa Đáp ứng lâu dài Hiệu quả với VMDƯ quanh năm	
	Bằng chứng hiệu quả ở trẻ em còn ít	Dễ dàng chấp nhận sử dụng ở trẻ em hơn
Tác dụng phụ tại chỗ	+ (đau, sưng tại vị trí tiêm…)	++ (ngứa, sưng miệng…)
Tác dụng phụ toàn thân	++ Nguy cơ phản vệ	+ Rất hiếm phản ứng toàn thân nghiêm trọng
	Được thực hiện tại cơ sở y tế chuyên khoa	Có thể sử dụng tại nhà
	Theo dõi sự tuân thủ điều trị dễ dàng	Khó kiểm tra sự tuân thủ
	Phổ biến ở Mỹ	Phổ biến ở châu Âu
Chi phí	+	++

7. ĐIỀU TRỊ MDĐH Ở NHÓM NGƯỜI BỆNH ĐẶC BIỆT

Bao gồm trẻ em dưới 6 tuổi, phụ nữ có thai, người già và người bệnh mắc bệnh ác tính hoặc thiếu hụt miễn dịch/bệnh tự miễn.

- Điều trị MDĐH thường dung nạp tốt. Tuy nhiên, với trẻ dưới 6 tuổi có thể khó có sự phối hợp khi điều trị kéo dài, đường tiêm dưới da, bác sĩ điều trị cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ đối với nhóm người bệnh này.
- Nói chung, điều trị MDĐH không chỉ định với phụ nữ có thai, tuy nhiên phương pháp này an toàn nếu người bệnh đã được điều trị trước khi có thai. Cần cân nhắc điều trị đối với người già do đây là nhóm bệnh phức tạp với nhiều bệnh mạn tính kết hợp tim mạch, hô hấp...) sẽ có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện phản ứng nặng.
- Cuối cùng, một số các bác sĩ nghĩ rằng không điều trị đối với người có bệnh tự miễn, thiếu hụt miễn dịch hoặc bệnh ác tính. Tuy nhiên, không có bằng chứng vững chắc rằng điều trị MDĐH là thực sự có hại cho những người bệnh này, cung cấp những nguy cơ và lợi ích điều trị ở các người bệnh cần được xem xét.

8. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

8.1. Viêm mũi dị ứng (VMDƯ)/ Viêm kết mạc dị ứng (VKMDƯ)

Điều trị MDĐH có hiệu quả cao đối với VMDƯ/VKMDƯ, đặc biệt đối với người bệnh bị bệnh theo mùa do dị ứng phấn hoa và cũng có hiệu quả với người bệnh dị ứng bọ nhà, vật nuôi (chó, mèo), nấm (alternaria). Triệu chứng cải thiện ngay cả với người bệnh kháng điều trị thông thường. Bằng chứng nghiên cứu chỉ rõ cần điều trị kéo dài ít nhất 3 năm mới có hiệu quả với VMDƯ, với hiệu quả kéo dài tới 6 năm sau ngừng điều trị. Phần lớn các phác đồ điều trị hiện nay chấp nhận điều trị kéo dài 4-5 năm. Đây là phương pháp duy nhất có hiệu quả dự phòng VMDƯ tiến triển thành HPQ.

8.2. Hen phế quản (HPQ)

Điều trị MDĐH có hiệu quả cao đối với HPQ do phấn hoa, bọ nhà, lông vật nuôi (chó, mèo) và nấm (alternaria). Điều trị MDĐH người bệnh HPQ đã xác nhận hiệu quả làm giảm điểm triệu chứng và mức độ dùng thuốc, cải thiện tính phản ứng của phế quản. Hiệu quả tương đương giữa đường tiêm dưới da (SCIT) và đường ngậm dưới lưỡi (SLIT). Điều trị MDĐH có thể dự phòng xuất hiện hen ở người bệnh VDDƯ.

Trong bệnh hen dị ứng do HDM gây ra, liệu pháp miễn dịch viên đặt dưới lưỡi làm giảm nhu cầu sử dụng corticosteroid dạng hít và giảm tỷ lệ các đợt cấp của bệnh hen. Liệu pháp miễn dịch viên nén HDM đã được phê duyệt cho các chỉ định này ở Châu Âu và là một lựa chọn điều trị bổ sung cho bệnh nhân hen dị ứng do HDM dùng ICS liều thấp đến cao.

9. LỰA CHỌN NGƯỜI BỆNH

9.1. Viêm mũi dị ứng

Quyết định tiến hành điều trị MDĐH dựa trên cơ sở từng trường hợp cụ thể, có tính đến yếu tố người bệnh với mức độ bệnh mà triệu chứng có thể được kiểm soát bằng các biện pháp tránh DN và điều trị thuốc, lượng và loại thuốc cần thiết để kiểm soát các triệu chứng và các tác dụng phụ có thể gặp của điều trị dược lý. Hơn nữa, người bệnh lựa chọn cho điều trị có thể hợp tác và tuân thủ. Những người bệnh có tiền sử không tuân thủ hoặc những người có tinh thần hoặc thể chất không thể giao tiếp bình thường với nhân viên y tế sẽ làm phức tạp và khó khăn trong quá trình điều trị kéo dài.

9.2. Hen phế quản

Điều trị MDĐH đối với HPQ nên được xem xét trên cơ sở từng trường hợp cụ thể. Có thể được chỉ định trước khi điều trị hít corticosteroid (ICS) ở những người bệnh HPQ dị ứng rất nhẹ và đồng thời VMDƯ và bổ sung điều trị ở những người bệnh sử dụng ICS đơn thuần. Điều trị MDĐH có thể cũng được xem xét ở những người bệnh sử dụng kết hợp thuốc hít, ICS/thuốc đối kháng thụ thể leukotrien (LTRAs) và/ hoặc omalizumab nếu các triệu chứng HPQ được kiểm soát. (xem hình 3). Để giảm nguy cơ phản ứng nghiêm trọng, triệu chứng HPQ phải được kiểm soát và theo dõi chức năng phổi với FEV1 phải trên 70% giá trị bình thường của người bệnh.

10. ĐƯỜNG DÙNG VÀ LỊCH TRÌNH

10.1. Liệu pháp miễn dịch tiêm dưới da (SCIT)

10.1.1. Liều khởi đầu tấn công

- **Phác đồ tấn công thông thường:** Tiêm mỗi tuần

Tuần	Nồng độ	Liều (mL)	Tuần	Nồng độ	Liều (mL)
1	1:1000	0.05	13	1:10	0.25
2		0.1	14		0.35
3		0.2	15		0.5
4		0.4	16	1:1	0.05
5	1:100	0.05	17		0.07
6		0.1	18		0.1
7		0.2	19		0.15
8		0.4	20		0.2
9	1:10	0.05	21		0.3
10		0.07	22		0.4
11		0.1	23		0.5
12		0.15			

- **Phác đồ tấn công nhanh (Rush):** các liều tiêm liên tiếp đến khi đạt liều duy trì, có thể 8 mũi tiêm trong 3 ngày, thậm chí 8 mũi trong 1 ngày.
- **Phác đồ tấn công cụm (Cluster):** 1-2 lần/tuần

Ưu điểm: Hiệu quả, tỷ lệ phản ứng tương đương phác đồ tấn công thông thường. Liều duy trì đạt được sau 3-6 tuần (hiệu quả đạt được nhanh, giảm số mũi tiêm, giảm số lần đến khám, từ đó giảm chi phí...)

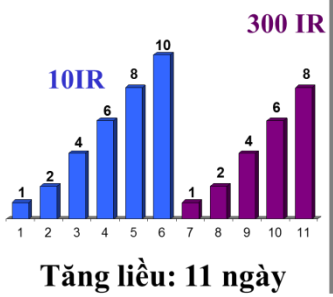
	Nồng độ	Liều (mL)		Nồng độ	Liều (mL)
Lần 1	1:1000	0.1	Lần 4	1:10	0.35
		0.4			0.5
Lần 2	1:100	0.1	Lần 5	1:1	0.07
		0.2			0.1
		0.4	Lần 6		0.15
	1:10	0.07			0.2

	Nồng độ	Liều (mL)		Nồng độ	Liều (mL)
Lần 3		0.1	Lần 7		0.3
		0.15			0.4
		0.25	Lần 8		0.5
			Lần 9		0.5

10.1.2. Liều duy trì

Tiêm mỗi 3-4 tuần; ngoại trừ tiêm hàng tuần với mũi tiêm đầu và mỗi 2 tuần với mũi tiêm 3 và 4. Liều duy trì hiệu quả với Dermatophagoides là 7µg Der p 1.

Phác đồ tấn công	Thông thường	Tấn công nhanh	Tấn công cụm
Hiệu quả	++	++	++
Tác dụng phụ	+	+++ (dùng thuốc dự phòng trước: kháng histamin + corticosteroids uống)	+
Thời gian đạt được liều duy trì	+	+++	++
Số mũi tiêm	+++	+	++



ngày	lọ	liều	IR (10-300)
1	10	1	1
2		2	2
3		4	4
4		6	6
5		8	8
6		10	10
7	300	1	30
8		2	60
9		4	120
10		6	180
11		8	240

10.2. Phác đồ điều trị liệu pháp MDĐH dưới lưỡi (SLIT)

- Có 2 loại SLIT: viên đông khô hoặc dung dịch nhỏ giọt
- Giai đoạn ban đầu tăng nhanh liều
- Giai đoạn duy trì: 300 IR/ml.

+ Liều duy trì tối thiểu được đề nghị: 4 liều mỗi ngày hoặc 8 liều 3 lần/tuần.
+ Nồng độ 300IR cho thấy kiểm soát mục tiêu lâm sàng là nồng độ thích hợp nhất giúp đạt nhanh liều tích luỹ. Giai đoạn duy trì phải được tiếp tục ít nhất 3-5 năm. Liệu trình điều trị nên ngừng lại nếu không thấy cải thiện trong thời gian: 9 đến 12 tháng (trong dị ứng quanh năm).

+ Thuốc được nhỏ dưới lưỡi, ngậm trong hai phút trước khi nuốt, nên dùng vào buổi sáng, khi đói.

- SLIT viên: viên thuốc dị nguyên (50% DP, 50% DF) với đơn vị: AU (Allergy Unit - Đơn vị dị ứng), BAU (Bioequivalent Allergy Unit - Đơn vị dị ứng tương đương sinh học)…

  Liều tùy phác đồ phác nhau như: 1 viên/ngày hoặc 1-2 viên/ tuần. Cách dùng: đặt dưới lưỡi 1-3 phút, mỗi đợt 6-36 tháng tuỳ phác đồ.



Hình 2. Đường đưa thuốc trong điều trị MDĐH dưới lưỡi

11. LỊCH KHÁM ĐỊNH KỲ

Trước 45 ngày	Trước 30 ngày	T0	T1	T3	T5	T7	T9	T12	T15	T18
K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10	K11

Chú thích: T: ngày, K: khám lần

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- Nói chung, điều trị MDĐH là an toàn và dung nạp tốt khi được sử dụng trên người bệnh được lựa chọn thích hợp. Tuy nhiên, phản ứng tại chỗ và toàn thân có thể xảy ra.

- Phản ứng tại chỗ như mẩn đỏ hoặc ngứa tại chỗ tiêm hoặc ngứa tại vùng miệng, hầu họng với đường dưới lưỡi, nói chung có thể kiểm soát với điều trị tại chỗ (ví dụ như, gạc mát hoặc corticosteroid tại chỗ) hoặc thuốc kháng histamin đường uống.

- Phản ứng toàn thân trong khoảng 1-4% người bệnh với mức độ có thể từ nhẹ đến nặng, chủ yếu chỉ gặp với đường tiêm dưới da. Phản ứng nghiêm trọng nhất là phản vệ. Phản vệ gây tử vong hiếm gặp, xảy ra trong khoảng 1 trong mỗi 8 triệu liều điều trị MDĐH. Những triệu chứng này thường xuất hiện trong vòng 30 phút sau khi tiêm. Cần lưu ý rằng các dấu hiệu và triệu chứng của phản vệ là không thể đoán trước và có thể khác nhau với từng người bệnh. Trong trường hợp phản vệ, điều trị adrenaliê được lựa chọn đầu tiên, bằng cách tiêm bắp. Điều trị bổ sung như thuốc kháng histamin, thuốc giãn phế quản và corticosteroid tĩnh mạch cũng có thể được sử dụng, nhưng không bao giờ được chỉ định trước khi hoặc thay thế adrenaline trong điều trị phản vệ. Sau khi có phản ứng nặng toàn thân với vắc xin miễn dịch, cần xem xét được giảm liều điều trị hoặc có thể ngưng điều trị, đặc biệt nếu người bệnh đã bị tái phát phản ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yepes-Nuñez J.J., Guyatt G.H., Gómez-Escobar L.G., et al. (2023). Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 151(1), 147–158.
2. Guo B.-C., Wu K.-H., Chen C.-Y., et al. (2024). Advancements in Allergen Immunotherapy for the Treatment of Atopic Dermatitis. International Journal of Molecular Sciences, 25(2), 1316.
3. Klimek L., Bachert C., Pfaar O., et al. (2019). ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. Allergol Select, 3(1), 22–50.
4. Durham S.R. and Shamji M.H. (2023). Allergen immunotherapy: past, present and future. Nat Rev Immunol, 23(5), 317–328.
5. Middleton's Allergy 2-Volume Set: Principles and Practice (Middletons Allergy Principles and Practice), 9th, A Wesley Burks, Robyn E. O'Hehir, David H. Broide, Stephen T Holgate, et al, 2019.
6. Clinical Immunology. Principles and Practic, 6th, Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, Harry W., et al, 2023