

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP MÀY ĐAY MẠN TÍNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI*: CẬP NHẬT VÀ TỔNG HỢP Y VĂN

Huỳnh Hồng Quang*; Nguyễn Văn Chương*

TÓM TẮT

Mày đay là một trong những rối loạn trên lâm sàng thường gặp với sự can thiệp của phức hợp đa yếu tố. Mày đay được định nghĩa là mày đay cấp tính (diễn ra < 6 tuần) và mày đay mạn tính (MĐMT) (kéo dài > 6 tuần). Cơ chế bệnh sinh hiện nay có thể phân thành nhóm thực thể và không thực thể. MĐMT là một trong những bệnh lý về da hay gặp nhất trong thực hành y khoa, đặc biệt trong chuyên khoa da và ký sinh trùng (KST) và MĐMT có thể kéo dài từ vài năm hoặc vài thập niên, gây ảnh hưởng đến đời sống bệnh nhân (BN). Theo tổng hợp y văn, nhiều bằng chứng cho thấy, vi khuẩn *Helicobacter pylori* đóng vai trò trong biểu hiện bệnh lý ngoài tiêu hóa như MĐMT. Một ca bệnh người lớn biểu hiện mày đay tự phát mạn tính kèm theo phù mạch có nhiễm trùng *H. pylori* và bệnh biểu hiện thoái lui sau khi dùng liệu pháp điều trị bộ ba chống *H. pylori* với GDU-kit. Trái với cơ chế bệnh tự miễn liên quan đến MĐMT không có liệu pháp điều trị đặc hiệu, nhiễm trùng *H. pylori* lại có thể điều trị khỏi với liệu pháp bộ ba, triệu chứng ngứa và vết mày đay mất sau 2 tuần điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy, vai trò bệnh sinh của *H. pylori* trong bệnh lý mày đay trên da nghi ngờ cao, có thể là yếu tố quan trọng. Do vậy, cần thực hiện các xét nghiệm phát hiện tác nhân này trên BN có biểu hiện MĐMT.

* Từ khóa: Mày đay mạn tính; *Helicobacter pylori*; Liệu pháp bộ ba.

A CASE REPORT OF *HELICOBACTER PYLORI* ASSOCIATED WITH CHRONIC URTICARIA: UPDATE AND MEDICAL LITERATURE REVIEW

SUMMARY

Urticaria is a common clinical disorder with complex triggering factors. *Urticaria* is defined as acute if the whealing persists for less than six weeks and as chronic if it persists for longer. Current etiological mechanisms may be separated into physical and non-physical subgroups. Chronic urticaria is one of the most frequent skin diseases in medical practice, especially in dermatology and parasitology aspects, and chronic urticaria that lasts for several years to decades significantly affects the quality of life. In the global medical literature reviews, there are so many evidences that *Helicobacter pylori* agent has a critical role in different extragastric diseases such as chronic urticaria. Here, we present a case of chronic idiopathic urticaria and angioedema in an adult patients with *H. pylori* infection and disease regression after triple anti-*H. pylori* therapy with GDU-kit. In contrast to the autoimmune mechanisms involved in chronic urticaria against which no specific treatment strategy has been developed, infections with *H. pylori* could be treated with triple therapy, Pruritus and urticaria wheals disappeared in 2 weeks after therapy was started. This results indicate that the pathogenic role of *Helicobacter pylori* in dermographic urticaria is highly doubtful. It may be a triggering factor in patients, therefore it is suggested that laboratory tests for the detection of this pathogen should be performed in patients with chronic urticaria.

* Key words: Chronic urticaria; *Helicobacter pylori*; Triple therapy.

* Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn

Chịu trách nhiệm nội dung khoa học: PGS. TS. Phạm Hoàng Khâm

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mày đay mạn tính là bệnh lý của da gặp khá phổ biến trên lâm sàng. Bệnh do nhiều nguyên nhân gây ra. Vì vậy, chẩn đoán căn nguyên gặp nhiều khó khăn. Bệnh thường có diễn tiến từ 6 tháng đến vài năm, thậm chí kéo dài vài chục năm, ảnh hưởng đến đời sống sinh hoạt và công việc thường ngày của BN. Đặc biệt, tác nhân gây bệnh không phải lúc nào cũng chẩn đoán xác định được. Phổ tác nhân gây bệnh đa dạng và thuộc nhiều nhóm như bệnh lý nội khoa, da liễu hoặc chuyên khoa KST đang nổi lên trong 10 năm gần đây. Một tác nhân khác vốn từ lâu các nhà lâm sàng chỉ xét đến vai trò gây viêm và loét tiêu hóa là vi khuẩn *H. pylori* đã được nhận ra và trở thành một yếu tố bệnh căn nghi ngờ cao trong bệnh MĐMT. Nhiều ghi nhận trường hợp lâm sàng và báo cáo trên y văn với số tài liệu còn hạn chế. Tuy nhiên, cơ chế bệnh sinh còn chưa sáng tỏ. Nhân ca bệnh đặc biệt BN người lớn có nhiễm vi khuẩn *H. pylori* (trong loét ca bệnh) kèm theo tiền sử MĐMT đã thoái giảm triệu chứng mày đay sau khi chỉ định loại thuốc GDU kit điều trị

H. pylori. Chúng tôi tổng hợp và cập nhật y văn thế giới về những thông tin liên quan.

TRÌNH BÀY CA BỆNH

BN Nguyễn Chí T, nam, 39 tuổi, xuất hiện mày đay kèm theo phù mạch 8 năm ngoài ra không có tiền sử gì đặc biệt. BN đi khám nhiều nơi với nhiều chẩn đoán khác nhau và uống nhiều loại thuốc, nhưng chỉ thuyên giảm và tái phát sau khi dừng thuốc vài ngày. Đáng lưu ý, đôi khi có cơn đau bụng của viêm loét tiêu hóa. Triệu chứng MĐMT xuất hiện từ đầu năm 2002, với biểu hiện ban mày đay xuất hiện từng đợt và ngứa lan tỏa. Lúc đầu chỉ ở hai cánh tay, sau đó lan ra hai cẳng chân, thân mình và cuối cùng lan khắp thân mình, kể cả vùng cổ ngực, ngoại trừ vùng đầu mặt. Trong thời gian bị bệnh, khoảng 2 - 3 ngày, BN lại phải dùng thuốc chống dị ứng và một số thuốc khác. Việc điều trị như trên bệnh có giảm, nhưng vẫn tái diễn khi dừng thuốc.

Ngày 26/8/2012, BN đến khám tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn, được chỉ định xét nghiệm sàng lọc kiểm soát một số tác nhân:

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm huyết thanh miễn dịch một số tác nhân có liên quan đến mày đay cấp và mạn tính.

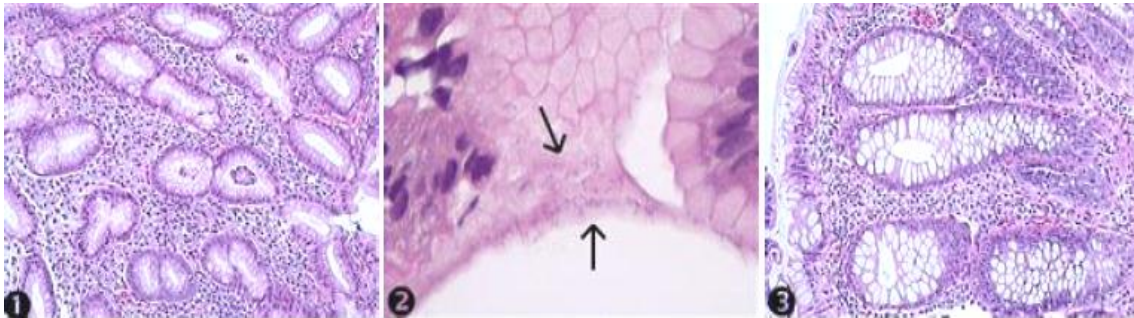
VIỆN SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG QUY NHƠN (26/8/2012)	TRUNG TÂM CHẨN ĐOÁN Y KHOA HÒA HẢO - TP. HỒ CHÍ MINH (28/8/2012)	BỆNH VIỆN PHONG VÀ GIA LIỄU TW QUY HÒA (27/8/2012)
Ấu trùng giun lợn <i>Strongyloides stercoralis</i> (-)	Ấu trùng giun mạch <i>Angiostrongylus cantonensis</i> (-)	Ghẻ chó <i>Demodex canis</i> (-)
Ấu trùng giun đầu gai <i>Gnathostoma spinigerum</i> (-)	Sán máng <i>Schistosoma mansoni</i> (-)	Các loại nấm <i>Epidermophyton</i> (-)
Ấu trùng sán dây lợn <i>Neurocysticercosis</i> (-)	Sán lá phổi <i>Paragonimus spp</i> (-)	<i>Pityrosporum</i> (-)
Ấu trùng giun đũa chó mèo <i>Toxocara canis/cati</i> (-)	Ấu trùng giun đũa chó mèo <i>Toxocara canis/cati</i> (-)	<i>Candida albican</i> (-)
Sán lá gan lớn <i>Fasciola gigantica</i> (-)	Giun xoắn <i>Trichinella spiralis</i> (-)	Kháng thể kháng nhân ANA (-)

Amip <i>Entamoeba histolytica</i> (-) Vi khuẩn dạ dày tá tràng <i>Helicobacter pylori</i> (+)	Amip <i>Entamoeba histolytica</i> (-) XN dị nguyên đặc biệt 13 loại (-)	
--	--	--

Vì tính đặc hiệu của xét nghiệm test nhanh phát hiện vi khuẩn *H. pylori* (+), chúng tôi chuyển BN vào Bệnh viện Việt Pháp, Thành phố Hồ Chí Minh để nội soi và sinh thiết niêm mạc tiêu hóa. Kết quả xét nghiệm CLO test (+) và mẫu bệnh phẩm chuyển sang labo Hi-tech lab tại Thái Lan (Lab No: HI-12-004195, Hospital number: 800339877).

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm và giải phẫu bệnh học xác định vi khuẩn *H. pylori*.

XÉT NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP	KẾT QUẢ GHI NHẬN
<i>H. pylori</i> test	Dương tính
CLO test ELISA: anti- <i>H. pylori</i> IgG	Dương tính Dương tính 24,2 AU/ml (BT ≤ 8 AU/ml)
Sinh thiết niêm mạc thân vị và hang vị	Viêm dạ dày mạn tính hoạt động, mức độ nặng. Hiện diện vi khuẩn <i>H. pylori</i> với số lượng nhiều, không thấy hình ảnh dị sản ruột hay loạn sản.



Hình 1 và 2: Xâm nhiễm nhiều vi khuẩn *H. pylori* và viêm dạ dày mạn tính.

Bảng 3: Các xét nghiệm tổng quát về sinh hóa và huyết học.

THÔNG SỐ HUYẾT HỌC	THÔNG SỐ SINH HÓA,
RBC: 4,97 (3,8 - 5,3 T/l)	Ure: 2,5 (1,7 - 8,3 mmol/l)
HBG: 150 (110 - 170 g/l)	Creatinin: 74,5 (44 - 97 micromol/l)
Hct: 45,5 (36 - 56%)	SGOT: 24,2 (< 37 IU/l)
PLT: 280 (120 - 380)	SGPT: 39,5 (< 42 IU/l)
WBC: 6,3 (4 - 9 G/l)	HBsAg (-)
Neu%: 47,3 (42 - 85%)	Anti-HCV (-)
Lym%: 29,3 (11 - 49%)	HIV (-)
Eos%: 12,7 (0 - 6%)	

- Siêu âm bụng tổng quát cho kết quả bình thường, tuyến giáp không lớn.

- Chụp X quang phổi: chưa thấy dấu hiệu bất thường trên phim chụp.

BN được chỉ định điều trị với liệu trình bộ ba thuốc diệt vi khuẩn *H. pylori* loại GDU-kit (lansoprazole 30 mg + tinidazole 500 mg + clarithromycine 250 mg) dùng liệu trình 14 ngày, chia làm 2 đợt, mỗi đợt dùng 7 ngày, mỗi đợt cách nhau 3 ngày (vì lý do nhiễm nặng và viêm dạ dày mạn tính) cùng với thuốc kháng histamin (5 ngày), vitamin tổng hợp (10 ngày). Tất cả các thuốc khác BN đang dùng đều dừng lại (không dùng bia, rượu trong thời gian uống thuốc). Theo dõi BN cho thấy: sau 7 ngày điều trị bằng liệu pháp bộ ba, dấu hiệu mày đay chưa thấy thuyên giảm đáng kể, sau 3 ngày cho dùng lại liệu trình thứ 2. Đến ngày thứ 10 trở đi, BN bắt đầu cắt cơn mày đay và giảm dần tính chất lan rộng trên vùng thân mình, đến tuần thứ 4, không còn xuất hiện mày đay (mặc dù không dùng thuốc kháng histamin).

Sau 1 tháng tái khám (D₃₀), BN được xét nghiệm lại công thức máu và nội soi tiêu hóa. Kết quả cho thấy: dấu hiệu phục hồi niêm mạc nhanh, chỉ số bạch cầu ái toan trở về bình thường (4,2%), BN không còn cảm giác khó tiêu, đầy hơi và triệu chứng xuất hiện mày đay biến mất. Lập lịch hẹn tái khám sau 2 tháng (D₆₀).

Kết quả khám lâm sàng khả quan, vì hầu hết các cơn mày đay không còn xuất hiện nữa, nếu có chỉ là thoáng qua trong vòng 1 - 2 giờ rồi tự mất, các thông số sinh hóa và huyết học đều trong giới hạn bình thường. Xét nghiệm vi khuẩn học ELISA và test nhanh anti-*H. pylori* IgG vẫn dương tính. Hẹn khám tiếp để giám sát bệnh

MĐMT đã khỏi thật sự hay chưa, đồng thời, giám sát về mặt huyết thanh miễn dịch kháng thể anti-*H. pylori* IgG sau 3 và 6 tháng kể từ khi điều trị.

BÀN LUẬN

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa nhiễm trùng vi khuẩn *H. pylori* với tình trạng bệnh MĐMT. Nhiễm *H. pylori* là một trong những nguyên nhân quan trọng về bệnh lý loét tiêu hóa, có thể liên quan đến MĐMT. Nhiều đề tài nghiên cứu về mối liên quan nhiễm *H. pylori* và bệnh lý mạn tính khác như mày đay, chậm phát triển trẻ em, u lympho dạ dày,... Một số nghiên cứu đã hỗ trợ cho cơ chế miễn dịch dị ứng (immunoallergic mechanism) có liên quan đến bệnh lý loét và MĐMT. Nhiều trường hợp có phản ứng dị ứng và mày đay, có thể do nhiễm *H. pylori*, nếu điều trị thuốc thích hợp triệt căn *H. pylori* có thể kiểm soát bệnh MĐMT.

Một số nghiên cứu đã xác định mối liên quan giữa tỷ lệ kháng thể chống lại nhiễm vi khuẩn *H. pylori* bằng phương pháp huyết thanh học trên BN MĐMT và nhóm người khỏe mạnh, so với những số liệu thống kê nghiên cứu khác để chứng minh mối liên quan giữa nhiễm trùng *H. pylori* với MĐMT. Ca bệnh này cho thấy một mối liên quan nguyên nhân giữa việc loại trừ *H. pylori* và biến mất các triệu chứng MĐMT. Thời gian khởi đầu triệu chứng trên da đã loại trừ phản ứng dị ứng cũng như yếu tố phơi nhiễm với các chất khác. Giả thuyết này được xác định nhờ đáp ứng trên da không còn triệu chứng, ngay cả khi không dùng

thuốc, từ đó phát hiện mối liên quan nhân quả giữa MĐMT và nhiễm vi khuẩn *H. pylori*.

Kết quả điều trị thành công ca bệnh này phù hợp với một số nghiên cứu ca bệnh riêng lẻ hoặc loạt ca bệnh từ các tác giả khác. Một nghiên cứu trên 30 BN MĐMT cho thấy, tỷ lệ kháng thể IgG (+) tới 60% đối với vi khuẩn *H. pylori* (Garza Yado Mde và CS, 2004) và tỷ lệ IgA, kháng nguyên *H. pylori* trong phân và test urea và mô bệnh học lần lượt: 33,31%, 60%, 83%. Các nhà nghiên cứu kết luận, nhiễm trùng *H. pylori* liên quan có ý nghĩa với MĐMT. Trong nghiên cứu của Gasbarrini và CS (2009), 88% (42 BN) bị MĐMT tự phát được điều trị diệt trừ *H. pylori*, các dấu hiệu mày đay hoàn toàn hồi phục. Galdari và Sheriff (2008) tìm hiểu trên 20 BN có bệnh lý MĐMT, làm test urea dương tính 75% và hiệu giá kháng thể anti-*H. pylori* IgG trên 75% BN tăng, trong đó, nhóm chứng có test urea dương tính là 20%, sự khác biệt này chỉ ra mối liên quan có ý nghĩa giữa MĐMT và nhiễm vi khuẩn *H. pylori*.

Fiebiger và CS (2006) đánh giá các triệu chứng ở da sau khi điều trị loại trừ *H. pylori* trên 55 BN nhiễm *H. pylori* và có MĐMT, điều đáng chú ý là 74,6% số BN đã cải thiện hoàn toàn hoặc một phần nào. Gonzalem và CS (2005) phân tích mối liên quan giữa MĐMT tự phát/ không rõ căn nguyên (CIU-chronic idiopathic urticaria), 20 BN MĐMT dương tính với test urea hơi thở, sau điều trị liệu pháp loại trừ *H. pylori*, chứng MĐMT đã cải thiện ở 11 BN (55%) và 9 BN (45%) chuyển test urea sang âm tính, 2 BN vẫn còn dương tính. 45% BN tìm thấy mối liên quan giữa mất triệu chứng với test urea (-). Kết quả cuối cùng chỉ ra mối liên quan có thể giữa MĐMT và nhiễm *H. pylori* có ý nghĩa như trong ca bệnh của chúng tôi.

Mặc dù mối liên quan giữa bệnh lý tuyến giáp với mức độ tự kháng thể cao và mày đay đã được báo cáo trên y văn, nhưng trên ca bệnh này có thể loại trừ, vì kết quả âm tính. Một số tác nhân khác như nấm, KST và đơn bào cũng như ghê có thể gây tình trạng MĐMT, nhưng kết quả cho âm tính trên hơn 15 xét nghiệm và cả bản dị nguyên của 13/1.024 chất trong danh mục đã được thử cũng âm tính, chúng tôi loại trừ về mối nhân quả.

Nhiều tài liệu cho thấy, vai trò của nhiễm trùng vi khuẩn *H. pylori* trong một loạt triệu chứng bệnh ngoài đường tiêu hóa. Szlachcic A và CS (2002) báo cáo liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và bệnh trứng cá đỏ, viêm miệng apthous, viêm da cơ địa, xuất huyết chấm Schoenlein-Henoch và hội chứng Sjögren. Gần đây, người ta lại quan tâm đến việc loại trừ vi khuẩn *H. pylori* đi đôi với quá trình phục hồi cũng như biến mất các triệu chứng trên nhiều nghiên cứu giữa nhóm có *H. pylori* dương tính nhưng không điều trị và nhóm chứng *H. pylori* âm tính có ý nghĩa.

Về cơ chế, nhiễm trùng *H. pylori* gây bệnh lý da đến nay vẫn chưa rõ. Gần đây nhiều người cho rằng nhiễm *H. pylori* mạn tính có thể làm tăng tính thấm dịch vị, xu hướng tăng dị ứng thức ăn ở trẻ em. Một số khác cho thấy, nhiễm trùng không ảnh hưởng lên kháng thể IgE đặc hiệu đối với dị nguyên thức ăn chính ở trẻ. Một giả thuyết đặt ra cơ chế tự miễn giống hệt cơ chế phân tử giữa *H. pylori* lipopolysaccharide (LPS) và kháng nguyên nhóm máu Lewis có thể xảy ra viêm dạ dày tự miễn loại B (autoimmune type-B gastritis). Điều thú vị, trong một số - không phải là tất cả BN

MĐMT, test da tự thân âm tính sau khi loại khỏi vi khuẩn *H. pylori*.

Mặt khác, độ nặng và trầm trọng của triệu chứng mày đay có thể phụ thuộc vào cường độ nhiễm *H. pylori* và mức độ thâm nhiễm viêm trong mẫu bệnh phẩm sinh thiết niêm mạc dạ dày và việc loại trừ vi khuẩn có thể dẫn đến cải thiện triệu chứng. Một vài nghiên cứu được thiết kế để đánh giá vai trò của nhiễm *H. pylori* trong một số bệnh lý ngoài tiêu hóa do vi khuẩn này. Các dữ liệu dịch tễ học đang mâu thuẫn vì một vài yếu tố nhiễu có mặt (tình trạng kinh tế xã hội, vị trí địa lý, thời gian nhiễm bệnh, có mặt các chủng vi khuẩn khác nhau, liệu pháp điều trị trước đó, nhiễm các tác nhân khác đồng thời), điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Tuy nhiên, loại bỏ vi khuẩn *H. pylori* thường dẫn đến mất hoặc cải thiện các triệu chứng ở cơ quan ngoài tiêu hóa. Nghiên cứu thiết kế trên *in vitro*, dịch tễ học và can thiệp có đối chứng với tham chiếu *cagA* của chủng nhiễm là cần thiết để xác định có hay không cơ chế phân tử vi khuẩn *H. pylori* gây đặc điểm lâm sàng ngoài ruột như trong ca bệnh này.

KẾT LUẬN

Đây là ca đầu tiên tại Việt Nam được thông báo. Mặc dù chưa đủ bằng chứng để kết luận về mối liên quan giữa MĐMT và nhiễm *H. pylori*. Tuy nhiên, nghiên cứu này giúp các nhà lâm sàng có cái nhìn mới về bệnh MĐMT và trong thực hành điều trị bệnh MĐMT chưa rõ căn nguyên cần xem xét bệnh trên những khía cạnh mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009, 5, p.10.
2. Burhan Engin, Mustafa Özdemir et al. *Helicobacter pylori* in Dermographic Urticaria. *J Turk Acad Dermatol.* 2009, 3 (3), p.93301a.
3. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J Med Sci.* 2008, 62, pp.157-162.
4. Shiotani A, Kamada T, Kusunoki H, Hata J et al. *Helicobacter pylori* infection and allergic diseases. *Nippon Rinsho.* 2009, 67, pp.2352-2356.
5. Aamir IS, Tauheed S, Majeed F, Atif A. Serum antithyroid antibodies in female patients with chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008, 18, pp.498-501.
6. Hernando-Harder AC, Booken N et al. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol.* 2009, 19, pp.431-434.
7. Lazebnik LB, Chernutskaia SP, Gervazieva VB, Sukhareva GV. *H. pylori* in development of allergic diseases in patients with gastroduodenal diseases. *Ter Arkh.* 2008, 80, pp.63-66.
8. Kolho KL, Haapaniemi A, Haahtela T, Rautelin H. *Helicobacter pylori* and specific immunoglobulin E antibodies to food allergens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005, 40, pp.180-183.
9. Abdou AG, Elshayeb El, Farag AG, Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol.* 2009, 48, pp.464-469.
10. Bettina Wedi, Ulrike Raap, et al. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2009, 5, p.10.

Ngày nhận bài: 30/10/2012

Ngày giao phản biện: 10/11/2012

Ngày giao bản thảo in: 6/12/2012