

THAY ĐỔI TEST LẤY DA VÀ KÍCH THÍCH MŨI Ở BỆNH NHÂN VIÊM MŨI DỊ ỨNG ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU ĐƯỜNG DƯỚI LƯỠI BẰNG DỊ NGUYÊN *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS*

NGUYỄN TRỌNG TÀI - Đại học Y khoa Vinh

TÓM TẮT

Viêm mũi dị ứng (VMDU) là một trong những bệnh dị ứng đường hô hấp hay gặp trong chuyên khoa tai mũi họng (TMH) và chuyên khoa dị ứng, nguyên nhân chủ yếu là do mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus*. Miễn dịch liệu pháp (MDLP) là phương pháp điều trị theo đúng cơ chế bệnh sinh, làm thay đổi tiến triển tự nhiên của bệnh dị ứng, có hiệu quả. Miễn dịch liệu pháp đường dưới lưỡi được áp dụng chính thức trên thế giới từ năm 1998 và được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã khuyến cáo các nước nên áp dụng thay thế đường tiêm. Đối tượng và phương pháp: 45 bệnh nhân viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà *D.pte* được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi và đánh giá sự thay đổi qua các test lấy da và test kích thích mũi. Kết quả và bàn luận: Sau 24 tháng điều trị test da âm tính 24,44%, không còn mức độ 4(+); tỷ lệ âm tính của test kích thích mũi là 15,56%, không còn mức độ 3(+) và 4(+), các bệnh nhân đều giảm mức độ phản ứng, trong đó giảm 2 bậc là nhiều nhất (55,55). Kết luận: điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi tác động vào cơ chế bệnh sinh dẫn đến thay đổi các test lấy da và test kích thích mũi. Điều này cho thấy việc điều trị miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên *D.pte* cũng cho kết quả khả quan.

Từ khóa: viêm mũi dị ứng, giảm mẫn cảm đặc hiệu, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

SUMMARY

Allergic rhinitis is one of allergic respiratory disease common in ENT and allergy specialist, the cause is mainly due to house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus*. Immunotherapy is the treatment according to the pathology, which changes the natural progression of allergic disease, to be effective. Immunotherapy sublingual formally applied in the world since 1998 and the World Health Organization has recommended that all countries should adopt alternative injection. Subjects and Methods: 45 patients with allergic rhinitis due to house dust mite immunotherapy *D.pte* be specific sublingual and evaluate the change over tests in vivo and in vitro. Results and discussion: After 24 months of treatment skin test negative 24.44%, no level 4 (+)-negative rate of nasal stimulation test is 15.56%, no degree 3 (+) and 4 (+) patients had reduced levels of response, which is 2 levels decreased the most (55.55). Conclusion: Specific immunotherapy sublingual impact on reducing the pathology status destroying mast cells, limiting the inflammatory mediator... to change the test skin and nasal stimulation test. This suggests that the specific immune therapy with allergens *D.pte* also positive results.

Keywords: allergy rhinitis, Specific immunotherapy, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi dị ứng (VMDU) là một trong những bệnh dị ứng đường hô hấp, hay gặp trong chuyên khoa tai mũi họng (TMH) và chuyên khoa dị ứng. Có rất nhiều nguyên nhân gây dị ứng đường hô hấp như bụi nhà, phấn hoa, thực phẩm, hóa mỹ phẩm ..., trong đó mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* được xác định là nguyên nhân chủ yếu gây viêm mũi dị ứng[2], [6].

Trong mấy chục năm gần đây, sự phối hợp giữa các chuyên khoa trong nghiên cứu VMDU đã mang lại những thành công tốt đẹp không những về chẩn đoán đặc hiệu, mà còn về kết quả điều trị. Có rất nhiều phương pháp được áp dụng trong điều trị bệnh VMDU, trong đó miễn dịch liệu pháp (MDLP) đã được rất nhiều các tác giả trong và ngoài nước áp dụng.

Mục đích của miễn dịch liệu pháp là làm cho bệnh nhân trở nên dung nạp đối với dị nguyên mà họ mẫn cảm bằng cách cho tiếp xúc đều đặn với chính những dị nguyên đó. Điều trị miễn dịch là phương pháp duy nhất có thể đem lại khả năng làm thuyên giảm lâu dài, vĩnh viễn phần lớn hoặc tất cả các triệu chứng dị ứng bằng cách tác động trực tiếp lên hệ miễn dịch.

Hiện nay MDLP chủ yếu sử dụng theo hai đường

- Đường tiêm dưới da gọi là SIT (Specific Immunotherapy)
- Đường dưới lưỡi gọi là SLIT (Sublingual Immunotherapy)

Đường dưới lưỡi (SLIT) được áp dụng chính thức trên thế giới từ năm 1998. Với những nghiên cứu của các tác giả và tổng kết hiệu quả trong điều trị MDLP bằng đường dưới lưỡi của hãng dị nguyên Stallergen, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã khuyến cáo các nước nên áp dụng đường dưới lưỡi thay thế đường tiêm.

Xuất phát từ vấn đề trên, chúng tôi tiến hành: *Đánh giá thay đổi test lấy da và test kích thích mũi ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi bằng dị nguyên Dermaphagoides pteronyssinus*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Những 45 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm mũi dị ứng do *D. pteronyssinus* được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi.

* Thời gian: từ 03/2010 đến 07/2012

2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp theo đối độc, tự đối chứng.

2.2. Phương pháp và kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

2.2.1. Phác đồ điều trị

Sử dụng vào buổi sáng lúc đối. Liệu sử dụng có được bằng cách nhỏ trực tiếp vào dưới lưỡi và để yên trong vòng 2 phút trước khi nuốt.

Bảng 1. Phác đồ điều trị LPMD đường dưới lưỡi với *D.pte*.

Thi tấn công (25 ngày)			
Ngày 1 - 4 1 - 3 - 4 - 6 giọt	Ngày 5 - 8 1 - 3 - 6 - 10 giọt	Ngày 9 - 16 1 - 2 - 4 - 6 - 8 - 12 - 16 - 20 giọt	Ngày 17 - 25 5 - 6 - 8 - 10 - 12-14 - 16 - 18 - 20 giọt
1 IR/ml	10 IR/ml	100 IR/ml	300 IR/ml
Thi duy trì (300 IR/ml)			
Điều trị duy trì, liều ổn định: Một khi đã đạt được, liều tối đa được sử dụng hàng ngày nhỏ 16 - 20 giọt nồng độ 300 IR/ml			

2.2.2. Đánh giá thay đổi các xét nghiệm.

Thời điểm đánh giá là sau 2 năm điều trị liên tục.

Dựa vào mức độ tiến triển của các xét nghiệm cần lâm sàng:

Test lấy da (Prick test)

* Nguyên lý: Làm sạch mặt da vùng trước cẳng tay bằng cồn 70°, để khô, rồi lần lượt nhỏ lên mặt da ở các vị trí cách nhau 3-4cm, mỗi chỗ một giọt các dung dịch chúng và thử.

- NaCl 0,9%.
- Histamin 0,01%
- Dung dịch dị nguyên *D.pteronyssinus* nồng độ 1000 PNU/ml.

Dùng kim xuyên qua giọt dung dịch cầm nhẹ vào mặt da qua lớp thượng bì (không chảy máu) tạo một góc 45° rồi lấy nhẹ lên (mỗi giọt dùng một kim lấy da riêng), đợi 3-5 phút sau dùng bông thấm ở ria giọt dung dịch cho khô hết. Đọc kết quả sau 15-20 phút.

Test kích thích mũi (Nasal provocation test).

Nguyên lý: Nhỏ dung dịch dị nguyên *D.pteronyssinus* vào mũi để tái tạo lại bệnh cảnh lâm sàng. Nếu bệnh nhân xuất hiện triệu chứng của cơn viêm mũi dị ứng thì test được coi là dương tính

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu.

Trên 45 bệnh nhân (18 nữ và 27 nam) mắc bệnh VMDU với *D.pte* chúng tôi gặp nhiều nhất ở nhóm 16-29 tuổi chiếm 53,3%, tiếp đến là nhóm 40-49 tuổi chiếm 31,3%, 30-39 tuổi chiếm 13,3% và nhóm ít nhất 50-55 tuổi chiếm 2,3%.

2. Hiệu quả điều trị

2.1. Test lấy da

Bảng 1. Test lấy da trước và sau điều trị

Mức độ	Trước điều trị		Sau điều trị		P
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dương Tính	1(+)	4	8,90	16	p<0,01
	2(+)	11	24,44	18	
	3(+)	20	44,44	0	
	4(+)	10	22,22	0	

Âm tính	0	0	11	24,44
Tổng	45	100	45	100

Trước điều trị, 100% bệnh nhân có test lấy da dương tính. Trong đó mức độ 3(+) nhiều nhất chiếm 44,44 %; thấp nhất là mức độ 1(+) chiếm 8,9%.

Sau 24 tháng điều trị, 75,56% bệnh nhân có test lấy da dương tính, chỉ còn mức độ 1(+) và 2(+); không có bệnh nhân nào ở mức 3(+) và mức 4(+).

2.2. Test kích thích mũi

Bảng 2. Test kích thích mũi trước và sau điều trị

Mức độ	Trước điều trị		Sau điều trị		P _{tr-s}
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
(-)	0	0	7	15,56	<0,01
1(+)	1	2,22	33	73,33	
2(+)	21	46,67	5	11,11	
3(+)	18	40,00	0	0	
4(+)	5	11,11	0	0	
Tổng	45	100	45	100	

Trước điều trị 100% bệnh nhân có test kích thích mũi dương tính, nhóm 2(+) chiếm tỷ lệ cao nhất 46,67% (21 bệnh nhân), nhóm 3(+) chiếm tỷ lệ 40,00% (18 bệnh nhân), nhóm 4(+) chiếm 11,11% (5 bệnh nhân) nhóm 1(+) thấp nhất chỉ có 2,22% (1 bệnh nhân).

Sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có test dương tính ở các nhóm 2(+) và 3(+) đều giảm. Không còn bệnh nhân nào dương tính ở mức 3(+) và 4(+). Nhóm 2(+) cũng chỉ còn 5 bệnh nhân (11,11%). Số bệnh nhân có test kích thích mũi âm tính (-) sau khi điều trị là 15,56%.

So sánh trước và sau điều trị thấy có sự khác biệt rõ rệt với p < 0,01.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân.

Theo P.B.Boggs (2000) [2] 80% người bị VMDU đã có triệu chứng đầu tiên của bệnh xuất hiện trước 20 tuổi và có nhiều người xuất hiện trước 10 tuổi. Nghiên cứu của Noel Rodriguez [11], David P.Skoner [8] cho thấy triệu chứng VMDU xuất hiện trước tuổi 20 chiếm 80% các trường hợp, ở tuổi 2-3 chiếm 20% và khoảng 40% ở trẻ dưới 6 tuổi.

Nghiên cứu của Đoàn Thị Thanh Hà (2002) [3] có kết quả tuổi trung bình nhóm viêm mũi dị ứng là 28,87 ±10,99. Nghiên cứu của Nguyễn Nhật Linh [5] có tuổi trung bình của bệnh nhân viêm mũi dị ứng là 27,5±9,8.

Điều đó cho thấy lứa tuổi mắc bệnh VMDU là rất sớm. VMDU có chiều hướng bắt đầu từ lúc còn trẻ và qua nhiều năm sau càng trở nên xấu hơn rồi giảm đi vào lúc tuổi già. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết luận của các tác giả nêu trên. Sự phù hợp của tất cả các nghiên cứu trên đây xuất phát từ cơ chế bệnh sinh của VMDU. Yếu tố nguy cơ bao gồm gen và môi trường sống. Khi cơ thể đã được di truyền khả năng tạo ra kháng thể IgE với một chất gây dị ứng (ví dụ mạt bụi nhà) thì ngay khi cơ thể tiếp xúc với một số lượng dị nguyên vừa đủ, lập tức cơ thể tạo ra các kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên đó. Ở lứa tuổi thanh thiếu niên, đây là lúc cơ thể có hệ thống miễn dịch hoàn chỉnh để

sinh đáp ứng kháng thể mạnh nhất và VMDU thể hiện rõ ràng nhất. Lứa tuổi nhỏ hoặc cao tuổi, đáp ứng miễn dịch hoặc chưa hoàn thiện hoặc đã bị giảm sút nên tỷ lệ mắc bệnh ít hơn. Tuổi càng cao, tỷ lệ viêm mũi mãn tính không do dị ứng chiếm vị trí nổi trội do rối loạn thần kinh tự chủ tại mũi và tổn thương niêm mạc mũi do các yếu tố môi trường khác như hoá chất độc hại, ô nhiễm không khí, vi khuẩn, vi rút...

Nghiên cứu của chúng tôi cũng như của David P.Skoner [8], Đoàn Thị Thanh Hà [3], Nguyễn Nhật Linh [5], Vũ Thị Minh Thục [6] trên các bệnh nhân viêm mũi dị ứng cho thấy không có sự khác biệt giữa nam và nữ.

2. Test lấy da.

Test lấy da là xét nghiệm cơ bản và được thực hiện đầu tiên để chẩn đoán dị ứng. Kết quả của test lấy da là một căn cứ quan trọng cho kế hoạch chẩn đoán và điều trị đặc hiệu bệnh dị ứng. Nếu các tế bào mast ở dưới da của BN mang trên bề mặt chúng các IgE đặc hiệu với dị nguyên này thì các tế bào sẽ thoát hạt gây ra phản ứng sẩn ngứa trong 10-15 phút sau. Đây là test rất chính xác và có độ nhạy cao nếu thực hiện đúng tiêu chuẩn[1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi trước điều trị và sau điều trị, có sự thay đổi rõ rệt về kết quả test lấy da cả về số trường hợp dương tính cũng như các mức độ dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Kết quả này tương đương với kết quả của Vũ Minh Thục, Phạm Văn Thức [6] khi điều trị VMDU với lòng vũ bằng đường dưới lưỡi.

3. Test kích thích mũi.

Test kích thích mũi là phương pháp rất nhạy cảm và có giá trị trong chẩn đoán dị ứng đặc hiệu. Test kích thích mũi là đưa dị nguyên vào mũi rồi phân tích một cách khách quan các hậu quả xảy ra qua sự quan sát và các phép đo. Ghi chép các phản ứng của niêm mạc mũi như hắt hơi từng tràng, chảy mũi, ngạt mũi khi có dị nguyên cho thấy sự có mặt của các kháng thể dị ứng làm thay đổi niêm dịch mũi. BN viêm mũi nói chung dễ xuất hiện các triệu chứng khi có thay đổi về nhiệt độ, độ ẩm, chất kích thích và tâm sinh lý. Tất cả các yếu tố này kích thích cơ chế không đặc hiệu gây hắt hơi, chảy mũi, ngạt mũi. Điều kiện thực hiện test càng chặt chẽ càng loại bớt các kích thích không đặc hiệu này.

Nghiên cứu của Nguyễn Nhật Linh [5] về sự tương quan giữa test lấy da và test kích thích mũi cho thấy độ nhạy cảm của test là 84,27%, độ đặc hiệu là 85,3%, sự phù hợp là 84,55%. Nghiên cứu của Đoàn Thị Thanh Hà [3] cho thấy 30 BN VMDU trước điều trị có 86,7% test kích thích mũi dương tính, sau điều trị còn 16,7% có test kích thích dương tính.

Khi điều trị VMDU bằng MDLP có thể dùng test kích thích mũi để đánh giá hiệu quả chữa bệnh. Sau điều trị, phản ứng của niêm mạc mũi với dị nguyên giảm đi rõ rệt. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của các tác giả trong nước.

Đánh giá chung hiệu quả.

Theo cơ chế của VMDU thì sự hình thành các triệu chứng lâm sàng hắt hơi, chảy mũi, ngứa mũi, niêm

mạc mũi nhọt nhọt là do sự tác động của các chất trung gian hoá học như histamine, prostaglandin... và các cytokin được giải phóng từ các tế bào mastocyte và tác động đến niêm mạc mũi gây nên. Sau điều trị MDĐH đường dưới lưỡi, sự thay đổi các test lấy da, test kích thích mũi là bằng chứng khách quan chứng tỏ đáp ứng miễn dịch đã thay đổi.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu sau 24 tháng điều trị bước đầu có hiệu quả rõ rệt trên các xét nghiệm cận lâm sàng, không thấy trường hợp nào có tai biến phải dừng điều trị. Hơn nữa đường dùng là đường dưới lưỡi nên không gây khó khăn cho bệnh nhân trong quá trình điều trị lâu dài kể cả trong những trường hợp bệnh nhân phải đi xa cơ sở y tế 1-2 tuần. Chỉ sau 2 tuần được hướng dẫn cận kề về cách sử dụng thuốc bệnh nhân đã tự điều trị tại nhà mà không cần phải đến cơ sở y tế như trong các trường hợp điều trị bằng đường tiêm. Điều này càng khẳng định điều trị VMDU do dị nguyên *D.pt* bằng MDĐH đường dưới lưỡi với nồng độ 300 IR/ml là an toàn và hiệu quả cả về mặt điều trị và kinh tế như một số tác giả trong và ngoài nước đã khuyến cáo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boggs. P.B. (2000), *Viêm mũi dị ứng*, Tài liệu dịch tiếng Việt, Nxb Y học, Hà Nội.
2. Đoàn Thị Thanh Hà (2002), *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị miễn dịch viêm mũi dị ứng do dị nguyên bụi nhà*. Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
3. Phạm Văn Thức, Vũ Minh Thục, Nguyễn Trọng Tài, Nguyễn Văn Yên, Huỳnh Quang Thuận, Vũ Thị Tường Vân, Đoàn Mai Phương (2011), *Miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên*, tập 1-2, Nxb Y học.
4. David P.Skoner (2001), *Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis*, J Allergy Clin Immunol, 108: S2-8.
5. Giovanni Pasalacqua, Erka Valovirta, Ranny Van Weissenbruch, Franco Frati, Cristoforo Incorvaia, Paola Puccinelli (2007), *Sublingual specific immunotherapy*, Sinergie S.r.l.
6. Noel Rodringuez-Perez, Jose A Sacre-Hazouri, Maria d'J Ambriz-Moreno (2011), *Allergic rhinitis-clinical pathophysiology, diagnosis and treatment*, US Respiratory disease, 7 (1), pp.53-58.
7. Ohashi Y., Nakai Y., Ikeoka H. (1989), "Increased ciliary beating frequency of nasal mucosa following immunotherapy for allergy", *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, May, 98 (5pt 1), 350-4.
8. Richard F. Lockey, Dennis K. Ledford, (2008), *Allergens and Aller gen Immunotherapy*, fourth edition, Publisher: Informa Health Care.
9. Yoshitaka Okamoto, Syuji Yonekura, Daiju Sakurai, Shigetoshi Horiguchi, Toyoyuki Hanazawa, Atsuko Nakano, Fumiyo Kudou, Yoji Nakamaru, Kohei Honda, Akira Hoshioka, Naoki Shimojo, Yoichi Kohno (2010), "Sublingual Immunotherapy with House Dust Extract for House Dust-Mite Allergic Rhinitis in Children", *Allergology International*, Vol 59: 381 – 388.
10. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R. (2005), "Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis", *Allergy*, 60, pp. 4-12.