

VIÊM THỰC QUẢN TĂNG BẠCH CẦU ÁI TOAN

Trần Phạm Chí

Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Trung ương Huế.

Tóm tắt

Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan (VTQ tăng BCAT) là một bệnh biểu hiện chủ yếu trên lâm sàng và giải phẫu bệnh đặc trưng bởi sự xâm nhập nhiều tế bào ái toan vào lớp biểu mô niêm mạc thực quản. Quá trình viêm dẫn đến thay đổi nhu động và lòng thực quản, gây ra triệu chứng. Đầu tiên được xem như là một bệnh hiếm nhưng về sau bệnh trở nên một vấn đề thời sự. Sinh bệnh học của VTQ tăng BCAT có liên quan đến dị ứng thức ăn và các phản ứng tự miễn, trong đó BCAT có vai trò chính yếu. Mặc dù vẫn chưa có một phương pháp điều trị được chính thức công nhận, một vài phương pháp điều trị dựa trên sự kiểm soát tiếp xúc với các chất gây dị ứng hoặc bằng các thuốc kháng dị ứng đặc biệt là corticoide tại chỗ được chứng tỏ có hiệu quả. Ngoài ra, nong thực quản qua nội soi cũng có tác dụng khi hẹp thực quản nhưng cần phải chú ý đến biến chứng vỡ thực quản của phương pháp này.

Từ khóa: Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan (VTQ tăng BCAT), dị ứng, corticoid tại chỗ, nong thực quản.

Summary

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

Tran Pham Chi

Hue Central Hospital

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic clinicopathological entity characterized by large numbers of intraepithelial eosinophils infiltrating the esophageal mucosa. The inflammation leads to alterations in the caliber and the motility of the organ, which determines esophageal symptoms. First recognized as a rare disease, EoE has gained great attention in recent years. The physiopathology of EoE has been related to allergy to food components and immune reactions in which eosinophils are of a crucial role. Although commonly accepted treatment strategies for EoE are yet to be developed, several treatment methods based on controlling exposure to triggering allergens or therapies using anti-allergic drugs have demonstrated efficacy in EoE, especially topical steroids. Endoscopic dilatation has been proved effective in case of esophageal stenosis but the risk of esophageal perforation must be alerted.

Key words: Eosinophilic esophagitis (EoE), allergy, topical steroids, esophageal dilatation.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan (VTQ tăng BCAT) là một bệnh lý mới được phát hiện gần đây. Từ một trường hợp phát hiện lần đầu tiên vào năm 1977, VTQ tăng BCAT được phát hiện ngày càng nhiều hơn [9].

Mặc dù được tập trung nghiên cứu và đạt được nhiều tiến bộ, VTQ tăng BCAT vẫn còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng. Định nghĩa, cơ chế bệnh sinh, tiêu chuẩn chẩn đoán và các phương pháp điều trị của VTQ tăng BCAT vẫn còn nhiều tranh cãi.

Ở Việt Nam, bệnh lý này vẫn chưa được nhiều bác sĩ chuyên ngành Tiêu hóa biết rõ. Mục đích của bài viết này là nhằm đưa ra một số khái niệm

cơ bản, đồng thời cung cấp một số kiến thức cập nhật nhằm tìm hiểu rõ hơn VTQ tăng BCAT.

2. ĐỊNH NGHĨA VÀ CHẨN ĐOÁN

Lần đầu tiên năm 2007, một nhóm nhà Tiêu hóa đã nhóm họp dưới sự bảo trợ của Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ (AGA) đã đưa ra một số khái niệm cơ bản và định nghĩa về VTQ tăng BCAT:

VTQ tăng BCAT là những rối loạn về lâm sàng và giải phẫu bệnh của thực quản được biểu hiện bằng các triệu chứng ở thực quản và đường tiêu hóa trên đi kèm với kết quả giải phẫu bệnh thực quản có trên 15 BCAT trên một vi trường có độ phóng đại cao. Đồng thời không có biểu hiện

- Địa chỉ liên hệ: Trần Phạm Chí, email: chitran181@yahoo.com.vn

DOI: 10.34071/jmp.2014.1.15

- Ngày nhận bài: 7/2/2013 * Ngày đồng ý đăng: 15/2/2014 * Ngày xuất bản: 5/3/2014

của bệnh lý trào ngược qua đo pH thực quản và triệu chứng không cải thiện với ức chế bơm proton H^+ (IPP) [1].

Năm 2011, sau khi có những nghiên cứu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh, và để làm cơ sở cho các nghiên cứu trong tương lai, định nghĩa về VTQ tăng BCAT được sửa đổi như sau:

VTQ tăng BCAT là một bệnh lý mãn tính, tự miễn, được biểu hiện trên lâm sàng bằng các rối loạn chức năng của thực quản cùng với sự gia tăng BCAT trên giải phẫu bệnh [11].

Năm 2013, Hội Tiêu hóa Hoa Kỳ (ACG) đưa ra định nghĩa về VTQ tăng BCAT kèm tiêu chuẩn chẩn đoán, ngoài các dấu hiệu lâm sàng và tiêu chuẩn chẩn đoán giải phẫu bệnh như AGA 2007, ACG đưa ra thêm một số tiêu chuẩn chẩn đoán [2]:

- BCAT chỉ xuất hiện ở thực quản và không thay đổi sau điều trị IPP.

- Các nguyên nhân thứ phát tăng BCAT ở thực quản cần được loại trừ: Nhiễm BCAT dạ dày ruột, nhiễm BCAT thực quản có đáp ứng với IPP, bệnh Crohn, nhiễm trùng, hội chứng tăng BCAT, hẹp lành tính thực quản, kích ứng tăng thuốc, viêm mạch máu, bệnh Pemphigus, bệnh mô liên kết, phản ứng thải ghép.

- Đáp ứng với điều trị hỗ trợ: loại các thức ăn dị ứng, corticoid tại chỗ (không bắt buộc).

Ngoài ra để chẩn đoán chính xác, ACG còn đề nghị một số điểm sau:

- Thực quản cần được sinh thiết 2-4 mẫu, tại 2 chỗ đoạn gần và đoạn xa để tăng khả năng chẩn đoán.

- Cần sinh thiết ở hàng vị và tá tràng để loại trừ nguyên nhân tăng BCAT ở những bệnh nhân có triệu chứng dạ dày ruột hoặc có bất thường vùng nội soi.

- Cần phân biệt với tình trạng tăng BCAT thực quản có đáp ứng với IPP: là tình trạng có tăng BCAT ở thực quản kèm theo biểu hiện và lâm sàng và giải phẫu bệnh có đáp ứng sau khi điều trị IPP. Thời gian dùng IPP phải kéo dài ít nhất 2 tháng trước khi sinh thiết.

Dịch tế học

Thời gian đầu khi được phát hiện VTQ tăng BCAT được xem như là một bệnh dị ứng hiếm gặp. Tuy nhiên, trong vài năm gần đây, tần suất bệnh này được báo cáo tăng nhanh ở các nước phát triển. Trong vòng 10 năm, tỉ lệ bệnh tăng 18 lần ở Úc, 35 lần ở Philadelphia và chiếm tỉ lệ ước tính khoảng 1% dân số Thụy Điển. Bệnh này còn ít được chú ý ở các nước chưa phát triển ở châu Á, Phi, Nam Mỹ [15].

VTQ tăng BCAT phần lớn xảy ra ở trẻ em nhưng có thể gặp ở bất cứ lứa tuổi nào. Khác với các bệnh miễn dịch dị ứng khác, ở người lớn, VTQ tăng BCAT gặp chủ yếu ở nam giới, ở lứa tuổi từ 30-50 [12].

Sinh bệnh học

Sinh bệnh học của VTQ tăng BCAT có liên quan đến cơ chế tự miễn. Nghiên cứu của Straumann A. cho thấy ở bệnh nhân VTQ tăng BCAT xảy ra phản ứng tự miễn kiểu T(h) 2 trong đó có sự tham gia của tế bào T, IL 4,5, 9, 13, BCAT... Quá trình này xảy ra tương tự như trong hen phế quản [16].

BCAT là một dạng tế bào đa chức năng trong đó có chức năng điều hòa và ảnh hưởng hoạt động tế bào, cơ quan đích. BCAT phóng thích ra các chất độc thần kinh và các chất trung gian lipid (yếu tố kích hoạt tiểu cầu PAF, Leukotrien C4) làm rối loạn chức năng tế bào. Vai trò làm độc tế bào của BCAT có liên quan trực tiếp đến những thay đổi giải phẫu bệnh của lớp niêm mạc thực quản bao gồm sự phá hủy phần ngoài cùng và sự tái tạo thay thế ở màng đáy của lớp biểu mô. BCAT có thể làm rối loạn chức năng vận động của thực quản bằng cách cạnh tranh với các thụ thể của acetylcholine có chức năng điều hòa hoạt động cơ trơn thực quản [6], [12].

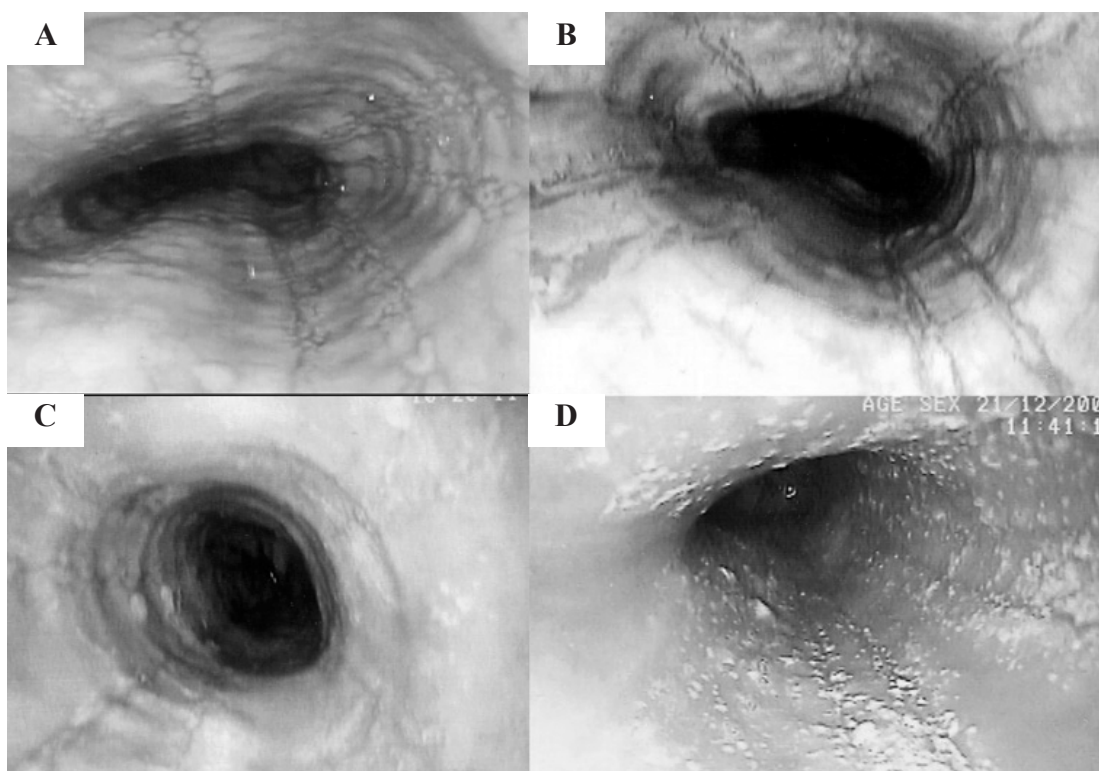
Hình ảnh nội soi

Hình ảnh nội soi trong VTQ tăng BCAT có thể rất kín đáo, khó phát hiện nên rất dễ bị bỏ sót. Một nghiên cứu tiền cứu cho thấy có đến 42% bệnh nhân VTQ tăng BCAT có hình ảnh nội soi ban đầu bình thường [14]. Do đó, cần phải nội soi rất kỹ lưỡng kèm theo nhiều mẫu sinh thiết để có thể chẩn đoán đúng những trường hợp nghi ngờ. Hình ảnh tổn thương của VTQ tăng BCAT rất đa dạng, bao gồm: Hẹp lòng thực quản, hẹp từng chỗ hay từng đoạn; Thực quản dạng khí quản; Tổn thương không đều, viêm đỏ, màng trắng như nấm; Tổn thương dạng rãnh dọc thực quản, niêm mạc thực quản có vẻ mỏng mảnh dễ tổn thương; Vết rách thực quản; Hình ảnh ứ đọng khối thức ăn [8], [12].

A. Niêm mạc không đều, có những đường rãnh dọc. B. Niêm mạc có vẻ mỏng mảnh có những đường rãnh dọc. C. Lòng thực quản bị hẹp dạng như khí quản. D. Lòng thực quản có nhiều đốm trắng như nấm

Mô bệnh học

Sự hiện của BCAT ở niêm mạc thực quản có thể thấy ở rất nhiều bệnh lý khác nhau. Bản thân BCAT không đủ để chẩn đoán bất cứ bệnh gì trừ



Hình ảnh nội soi của VTQ tăng BCAT [12]

khi có sự kết hợp với bệnh cảnh lâm sàng. BCAT có thể gặp trên toàn bộ thực quản nhưng thường tập trung từng vùng. Do đó, cần sinh thiết nhiều chỗ ở các vị trí khác nhau để có chẩn đoán chính xác, thông thường là ở 1/3 trên và 1/3 dưới thực quản [2].

Hình ảnh đặc trưng của VTQ tăng BCAT là nhiều BCAT xâm nhập vào vùng biểu mô niêm mạc thực quản. Phương cách chẩn đoán thông thường là đếm số lượng ở vùng nhiều BCAT nhất trên vi trường có độ phóng đại cao (High Power Field: HPF) với độ phóng đại x 400. Vi trường này có thể thay đổi tùy theo các loại kính hiển vi khác nhau nên cho đến nay vẫn chưa chuẩn hóa được phương pháp đếm số lượng BCAT. Ngưỡng số lượng BCAT được đa số tác giả chấp nhận là 15 BCAT/HPF. Ngoài ra, có thể thấy các hạt ngoại tế bào BCAT và sự lắng đọng protein vùng màng đáy ở ngoại tế bào cũng như trong bào tương, các vi abscess ngoại tế bào do sự lắng đọng của protein của BCAT qua nhuộm hóa mô miễn dịch [7].

Các hình ảnh giải phẫu bệnh khác có thể gặp: tăng sản lớp màng đáy, các tuyến nhú kéo dài, phù nề khoảng giữa các tế bào. Các biến đổi giải phẫu bệnh vùng biểu mô có thể trở lại bình thường sau điều trị [17].

Điều trị

Mặc dù VTQ tăng BCAT đã trở thành một vấn đề thời sự nhưng cho đến nay vẫn chưa có một

chiến lược điều trị được chính thức chấp nhận. Các phương pháp điều trị hiện nay vẫn còn đang tranh cãi, một phần là do khó có thể không chế hết tất cả các nguyên nhân gây bệnh của VTQ tăng BCAT. Các phương pháp điều trị bao gồm:

- Điều chỉnh chế độ ăn và kiểm soát tiếp xúc kháng nguyên

Một số nghiên cứu đầu tiên trên trẻ em loại bỏ thức ăn gây dị ứng có thể làm cải thiện triệu chứng và mô bệnh học. Một số chế độ ăn gồm các acid amin loại bỏ hẳn các yếu tố kháng nguyên có thể làm lành bệnh hoàn toàn trên 80% số bệnh nhân. Tuy nhiên, nhược điểm của chế độ ăn này là đắt tiền và rất khó dung nạp nên ít bệnh nhân có thể dùng kéo dài [12].

Bằng cách đo nồng độ IgE trong máu, test lấy da, miếng dán dị ứng da để loại trừ các thức ăn gây dị ứng có hiệu quả ở một số nghiên cứu nhưng việc ứng dụng còn phức tạp mà hiệu quả còn tranh cãi [5], [6].

- Điều trị bằng thuốc

Hiện tại, vẫn chưa có một thuốc đặc hiệu được công nhận điều trị VTQ tăng BCAT. Do đây là một bệnh lý mãn tính cần điều trị kéo dài, các thuốc sử dụng ngoài tính hiệu quả và an toàn còn phải chú ý đến tác dụng phụ. Hơn nữa, chưa có một thuốc nào có thể điều trị khỏi hoàn toàn các triệu chứng trong thời gian dài. Các thuốc được sử dụng bao gồm:

- + Thuốc ức chế bơm proton (IPP):

Đây không phải là thuốc đặc hiệu điều trị VTQ tăng BCAT nhưng là phương pháp để chẩn đoán phân biệt VTQ tăng BCAT và bệnh lý thực quản do trào ngược hoặc để sử dụng điều trị VTQ tăng BCAT có kèm bệnh lý trào ngược. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu cho thấy sử dụng IPP có thể làm mất hoàn toàn các triệu chứng lâm sàng cũng như giải phẫu bệnh của VTQ tăng BCAT. Do đó, IPP có thể được sử dụng như là một thuốc điều trị kết hợp [4], [13].

+ Corticoide toàn thân:

Corticoide toàn thân được chứng tỏ có hiệu quả rõ rệt trong điều trị VTQ tăng BCAT. Tuy nhiên, nhược điểm của Corticoide toàn thân là tác dụng phụ nặng khi sử dụng kéo dài. Do đó, corticoide toàn thân chỉ được khuyến cáo sử dụng trong những trường hợp VTQ tăng BCAT nặng, khó điều trị hay cấp cứu [6].

+ Corticoide tại chỗ:

Đây là phương tiện điều trị đầu tay cho các trường hợp VTQ tăng BCAT. Thuốc đang được sử dụng rộng rãi là fluticasone propionate. Thuốc này được chứng tỏ có hiệu quả rất tốt ở cả trẻ em và người lớn mà tác dụng phụ rất ít trong đó có biến chứng nhiễm nấm thanh quản, thực quản. Nhược điểm của thuốc này là khó sử dụng do ở dạng xịt. Cần hướng dẫn bệnh nhân cách xịt vào họng, sau đó ngậm giữ và nuốt. Bệnh nhân không được ăn uống gì trong vòng 30 phút sau khi xịt thuốc, đồng thời phải súc miệng kỹ sau khi xịt thuốc để tránh nhiễm nấm. Hiện nay đã có thuốc dạng dịch lỏng nhỏ qua đường mũi và nuốt.

Một loại corticoide tại chỗ khác dễ sử dụng hơn là budesonide dạng nhũ tương cũng cho hiệu quả tốt cho 80% bệnh nhân [3].

+ Các loại thuốc khác:

Thuốc chống dị ứng Disodium Chromoglycate, Azathioprine/6 Mercaptopurine không chứng tỏ

có tác dụng trong điều trị VTQ tăng BCAT. Hơn nữa, mẫu nghiên cứu về các thuốc này còn quá ít bệnh nhân.

+ Các thuốc sử dụng trong tương lai:

Một số thuốc là kháng thể đơn dòng chống lại các cytokines - là chất trung gian gây viêm, kháng thể đơn dòng kháng IgE trong cơ chế bệnh sinh của VTQ tăng BCAT chưa có hiệu quả rõ trong điều trị [12].

Điều trị bằng nội soi

Niêm mạc thực quản trong VTQ tăng BCAT bản chất rất dễ bị tổn thương. Do đó các can thiệp nội soi cần phải rất nhẹ nhàng và thận trọng.

Một biến chứng thường gặp trong VTQ tăng BCAT là khối thức ăn ứ trệ trong lòng thực quản cần phải can thiệp lấy ra bằng nội soi, cần phải hết sức cẩn thận tránh biến chứng vỡ thực quản.

Trong biến chứng hẹp thực quản, các phương tiện điều trị hay được sử dụng là bóng nong khí nước hay ống nong nhựa (bougie). Phần lớn các trường hợp nứt vỡ thực quản khá nhẹ với hình ảnh tràn khí trung thất, điều trị bảo tồn bằng nội khoa. Chỉ có một số rất ít phải can thiệp ngoại khoa: cắt một phần thực quản hay tạo hình thực quản. Tái hẹp sau nong thực quản rất hay gặp, cần phải nong trở lại, thời gian giữa 2 lần nong từ 3-12 tháng [12].

Do nong thực quản là một phương pháp khá nguy hiểm, chỉ nên được dùng như là một điều trị thay thế. Phương pháp này chỉ nên được sử dụng khi các phương pháp điều trị khác không thành công, nhất là corticoide tại chỗ [6].

Tóm lại, không có một phương pháp tối ưu trong điều trị VTQ tăng BCAT. Sự lựa chọn phương pháp điều trị thay đổi trên từng bệnh nhân dựa trên đặc điểm của từng bệnh nhân cũng như sự lựa chọn của chính bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Gastroenterological Association (AGA) Institute (2007), "Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment", *Gastroenterology*, 133, pp. 1342-1363.
2. American College of Gastroenterology (2013), "ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis", *American J of Gastroenterol*, 108, pp. 679-692.
3. Alexander J.A. (2011), "Therapeutic Option for eosinophilic esophagitis", *Gastroenterology and*
4. Baxi S., Gupta S.K., Swigonski N. (2006), "Clinical presentation of patients with eosinophilic inflammation of the esophagus", *Gastrointest Endosc*, 64, pp. 473-478.
5. Brown-Whitehorn T.F, Spergel J.M. (2010), "The link between allergies and eosinophilic esophagitis: implications for management strategies", *Expert Rev Clin Immunol*, 6(1), pp. 1-15.
6. Carr S., Watson W (2011), "Eosinophilic Esophagitis", *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 7 (Supple 1), pp. 1-8.

7. Collin M.H (2014), “Histopathology of Eosinophilic Esophagitis”, *Dig Dis*, 32, pp. 68-73.
8. Croese J., Fairley S.K., Masson J.W et al (2003), “Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults”, *Gastrointest Endosc*, 58, pp. 516-522.
9. Dobbins J.W., Sheahan D.G., Behar J. (1977). “Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement”, *Gastroenterology*, 72(6), pp. 1312-1316.
10. Heller J.C, Freeman S. “Curious elements of esophageal foreign body impaction and Eosinophilic esophagitis”, *Gastroenterology and hepatology*, pp. 836-838.
11. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I. et al (2011), “Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults”, *J Allergy Clin Immunol*, 128, pp. 3-20.
12. Lucendo A.J., Gonzalez-Castilo S. (2010), “Eosinophilic esophagitis: Current aspects of a recent recognized disease”, *Gastroenterology research*, 32, pp. 52-64.
13. Ngo P., Furuta G.T., Antonioli D.A. et al (2006), “Eosinophils in the Esophagus—Peptic or Allergic Eosinophilic Esophagitis? Case Series of Three Patients with Esophageal Eosinophilia”, *Am J Gastroenterol*, 101, pp. 1666-1670.
14. Mackenzie S.H., Go M., Chatwick B. et al (2008), “Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia – a prospective analysis”, *Aliment Pharmacol Ther*, 28, pp. 1140–1146
15. Nonevski I.T, Down – Kelly D. (2008), “Eosinophilic esophagitis: An increasingly recognized cause of dysphagia, food impaction, and refractory heartburn”, *Cleveland clinical Journal of Medicine*, 75(9), pp. 623-633.
16. Straumann A., Bauer M., Fisher B. (2001), “Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response”, *J Allergy Clin Immunol*, 108, pp. 954-61
17. Whitney-Miller C.L., Katzka D., Furth E.E.(2009), “A retrospective review of esophageal biopsy specimens from 1992 to 2004 at an adults academic medical center”, *Am J Pathol*, 131, pp. 788-792.