



ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN PEMPHIGUS TẠI KHOA KHÁM BỆNH, BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG TỪ NĂM 2015 ĐẾN NĂM 2021

Phạm Thị Thảo¹, Trịnh Minh Trang¹, Phạm Thị Liên¹, Phạm Thị Minh Phương^{1*}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Pemphigus là nhóm bệnh da bong nước tự miễn gây ra bởi các tự kháng thể chống lại desmogleins với đặc trưng lâm sàng là sự xuất hiện các bong nước và vết trợt đau ở trên da và niêm mạc. Cho đến nay chưa có thuốc chữa khỏi bệnh hoàn toàn nhưng có nhiều phương pháp giúp kiểm soát bệnh.

Mục tiêu: Khảo sát các phương pháp điều trị bệnh pemphigus trên bệnh nhân đến khám tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương từ năm 2015 đến năm 2021.

Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu trên hồ sơ bệnh án của 279 bệnh nhân bị pemphigus điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh của Bệnh viện Da liễu Trung ương từ năm 2015 đến năm 2021.

Kết quả: Các bệnh nhân được điều trị chủ yếu bằng corticoid đơn thuần: 65,1% ở tất cả các bệnh nhân pemphigus và 62,8% đến 100% ở các dưới nhóm pemphigus. Tiếp đến là nhóm bệnh nhân được điều trị bằng corticoid đường toàn thân kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong đó azathioprin được sử dụng nhiều nhất. Có một nhóm nhỏ bệnh nhân đang sử dụng thuốc đông y để điều trị mặc dù phương pháp này không được khuyến cáo do có ít bằng chứng khoa học. Về hiệu quả, các phương pháp điều trị mà bệnh nhân đã sử dụng đã giúp duy trì bệnh ở mức độ nhẹ và vừa với tỷ lệ từ 75% đến 90%.

Kết luận: Tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương, phần lớn bệnh nhân pemphigus được điều trị bằng corticoid đơn thuần, tiếp đến là bằng corticoid kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong đó chủ yếu là kết hợp với azathioprin đã giúp phần lớn bệnh nhân duy trì bệnh của mình ở mức nhẹ và trung bình.

Từ khóa: Pemphigus, điều trị.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Pemphigus là một nhóm bệnh da tự miễn xảy ra do xuất hiện tự kháng thể chống lại các

kháng nguyên nằm trên cầu nối gian bào của tế bào thượng bì gây phá hủy cầu nối gian bào dẫn đến hiện tượng ly gai ở thượng bì. Thương tổn cơ bản đặc trưng của bệnh là bong nước nông và vết trợt trên da và niêm mạc hình thành do sự ly gai ở thượng bì^{1,2}. Tùy vào đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học mà pemphigus được chia nhiều thể bệnh

1: Bệnh viện Da liễu Trung ương

*Tác giả liên hệ: phuongphamdv@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.38.35>

khác nhau như pemphigus thông thường (PV), pemphigus đỏ da (PE), pemphigus vảy lá (PF), pemphigus sùi (P vegetant), pemphigus gia đình (PH) và một số thể hiếm gặp khác. Bệnh tiến triển mãn tính thành đợt, ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe thậm chí là tính mạng bệnh nhân nếu không được quản lý phù hợp^{3,4}. Cho đến nay, bệnh chưa có thuốc chữa khỏi hoàn toàn mà chỉ có các thuốc giúp kiểm soát tình trạng bệnh. Các phương pháp điều trị pemphigus bao gồm các thuốc ức chế miễn dịch như corticoid, azathioprin, methotrexat, mycophenolat mofetil, cyclophosphamid, dapson... phương pháp lọc huyết tương và thuốc kháng thể đơn dòng kháng CD20: rituximab^{5,6}. Trước đây, các bệnh nhân pemphigus thường được điều trị khởi đầu bằng corticoid đơn độc, nếu không hiệu quả mới kết hợp với các thuốc khác^{7,8,9,10}. Nhưng hiện nay quan điểm điều trị pemphigus đã có nhiều thay đổi^{11,12}. Theo khuyến cáo tháng 8 năm 2020 của Hiệp hội Da liễu châu Âu, rituximab được đưa lên là lựa chọn hàng đầu cho cả pemphigus thông thường và pemphigus vảy lá đặc biệt là pemphigus thông thường đồng thời đã loại bỏ methotrexat ra khỏi phác đồ điều trị pemphigus¹². Tại Bệnh viện Da liễu Trung ương, chúng tôi cũng áp dụng các hướng dẫn quốc tế để lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho các bệnh nhân pemphigus. Tuy nhiên, do điều kiện kinh tế của bệnh nhân cũng như sự sẵn có của các loại thuốc trên thị trường nên lựa chọn phương pháp điều trị có nhiều điểm khác biệt. Ở nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát các phương pháp điều trị và sơ bộ đánh giá hiệu quả trên 279 bệnh nhân pemphigus điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Trung

ương trong giai đoạn 06 năm từ năm 2015 đến năm 2021.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hồ sơ bệnh án của 279 bệnh nhân được chẩn đoán pemphigus đến khám tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương từ năm 2015 đến năm 2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu.

Phương pháp chọn cỡ mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện.

- Bệnh nhân được chẩn đoán là pemphigus dựa trên các tiêu chí bao gồm: Là bệnh da mạn tính tái phát với tổn thương là các bóng nước hoặc vết trợt trên da và niêm mạc, xét nghiệm tế bào học tổn thương dạng nang có tế bào gai lệch hình, xét nghiệm mô bệnh học biểu hiện bóng nước được hình thành ở thượng và nhuộm miễn dịch huỳnh quang có lắng đọng IgG quanh khoảng gian bào giữa các tế bào gai. Sau khi được chẩn đoán xác định là pemphigus, bệnh nhân được lập hồ sơ bệnh án và theo dõi tại Phòng khám Thu phí - Bảo hiểm, Bệnh viện Da liễu Trung ương.

- Các biến nghiên cứu bao gồm:

+ Tuổi trung bình, tuổi khởi phát bệnh, giới tính, nghề nghiệp, thể pemphigus (05 thể: pemphigus thông thường, pemphigus đỏ da, pemphigus vảy lá, pemphigus sùi và pemphigus gia đình), thời gian bị bệnh, số lần vào viện từ trước đến thời điểm nghiên cứu.

+ Các phương pháp điều trị từ trước đến thời điểm lần khám cuối cùng trong hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

+ Tình trạng bệnh ở thời điểm hiện tại (đánh giá tại lần khám cuối cùng trong hồ sơ bệnh án của



bệnh nhân): Diện tích thương tổn bề mặt cơ thể theo (Body surface area - BSA), đặc điểm thương tổn da và niêm mạc, mức độ nặng của bệnh theo chỉ số PDAI (pemphigus disease area index) trong đó các bệnh nhân được chia làm 3 mức độ: nhẹ từ 0 - 15 điểm, trung bình từ 16 - 45 điểm và nặng

từ 46 điểm trở lên, sinh hóa máu, công thức máu, tổng phân tích nước tiểu.

- Các số liệu nghiên cứu của bệnh nhân được bảo mật trong quá trình nghiên cứu theo quy định Thực hành lâm sàng tốt. Nghiên cứu sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để xử lý số liệu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

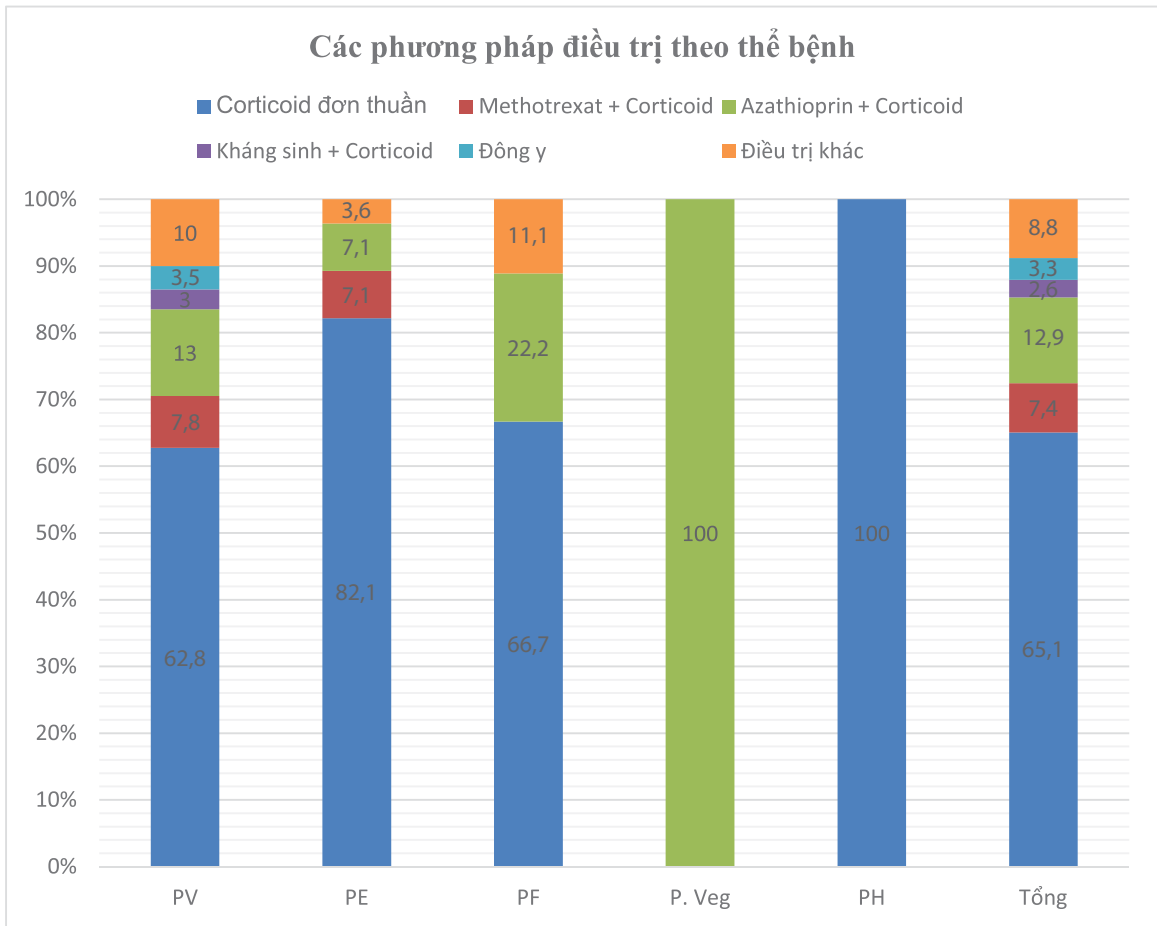
Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Thể bệnh	Số lượng bệnh nhân (n)	Tuổi trung bình (năm) (min - max)	Tuổi khởi phát bệnh trung bình (năm) (min - max)	Thời gian điều trị trung bình (tháng) (min - max)	Số lần vào viện TB (min - max)
PV	238	48,5 ± 13,6 (14 - 88)	46,7 ± 13,6 (13 - 88)	21,5 ± 29,7 (1 - 168)	1,63 ± 1,3 (0 - 10)
PE	28	47,4 ± 13,9 (15 - 75)	44,4 ± 15,5 (10 - 75)	35,3 ± 41,9 (2 - 180)	0,64 ± 0,8 (0 - 3)
PF	9	47,8 ± 16,5 (22 - 74)	45,9 ± 16,6 (19 - 73)	21,4 ± 19,6 (3 - 60)	2,1 ± 0,6 (1 - 3)
P. vegetant	1	28	25	36	0
PH	3	50,7 ± 14,0 (35 - 62)	41,0 ± 13,5 (27 - 54)	116,0 ± 115,3 (12 - 240)	1,3 ± 1,1 (0 - 2)
Total	279	48,3 ± 13,7 (14 - 88)	46,3 ± 13,9 (10 - 88)	23,9 ± 33,8 (1 - 240)	1,54 ± 1,3 (0 - 10)

Nhận xét: Trong số 279 bệnh nhân được thu thập vào nghiên cứu, bệnh nhân nam chiếm 37%, bệnh nhân nữ chiếm 63%. pemphigus thông thường chiếm 85,3%, pemphigus đỏ da chiếm 9,5%, pemphigus vảy lá chiếm 3,6 %, pemphigus sùi chiếm 0,4% và pemphigus gia đình chiếm 1,2%. Các bệnh nhân có tuổi trung bình là 48,3 tuổi, tuổi khởi phát trung bình là 46,3 tuổi, thời gian bệnh trung bình là 23,9 tháng, số lần vào viện trung bình là 1,54 lần.

3.2. Các phương pháp điều trị

3.2.1. Các phương pháp điều trị theo thể bệnh



Biểu đồ 1: Các phương pháp điều trị theo thể bệnh

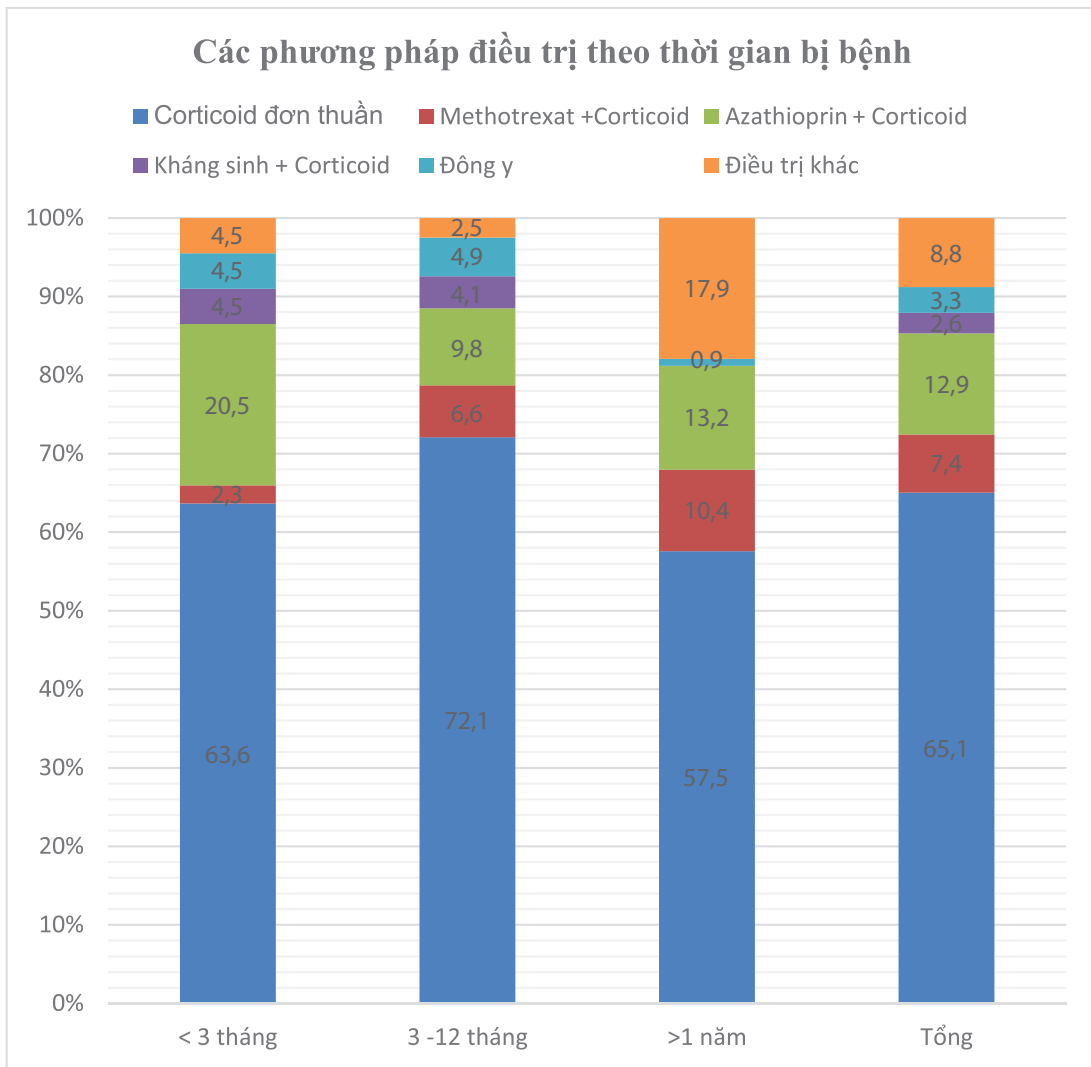
Nhận xét:

- Trong số 279 bệnh nhân có 272 bệnh nhân đã được điều trị trước thời điểm nghiên cứu, trong đó 65,1% bệnh nhân được điều trị bằng corticoid đơn thuần, 22,9% bệnh nhân được điều trị bằng corticoid kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác, 3,3% bệnh nhân được điều trị đơn thuần bằng thuốc đông y và 8,8% bệnh nhân được điều trị kết hợp bằng các thuốc điều trị khác nhau. Thuốc ức chế miễn dịch hay được kết hợp nhất với corticoid là thuốc azathioprin chiếm 12,9%.

- Ở các thể bệnh riêng rẽ thì tỷ lệ bệnh nhân được điều trị đơn thuần bằng corticoid cũng chiếm tỷ lệ cao nhất từ 62,8% đến 100%, tiếp đến là nhóm bệnh nhân được điều trị bằng kết hợp giữa corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch khác; thuốc ức chế miễn dịch được phối hợp nhiều nhất đều là azathioprin.



3.2.2. Các phương pháp điều trị theo thời gian bị bệnh



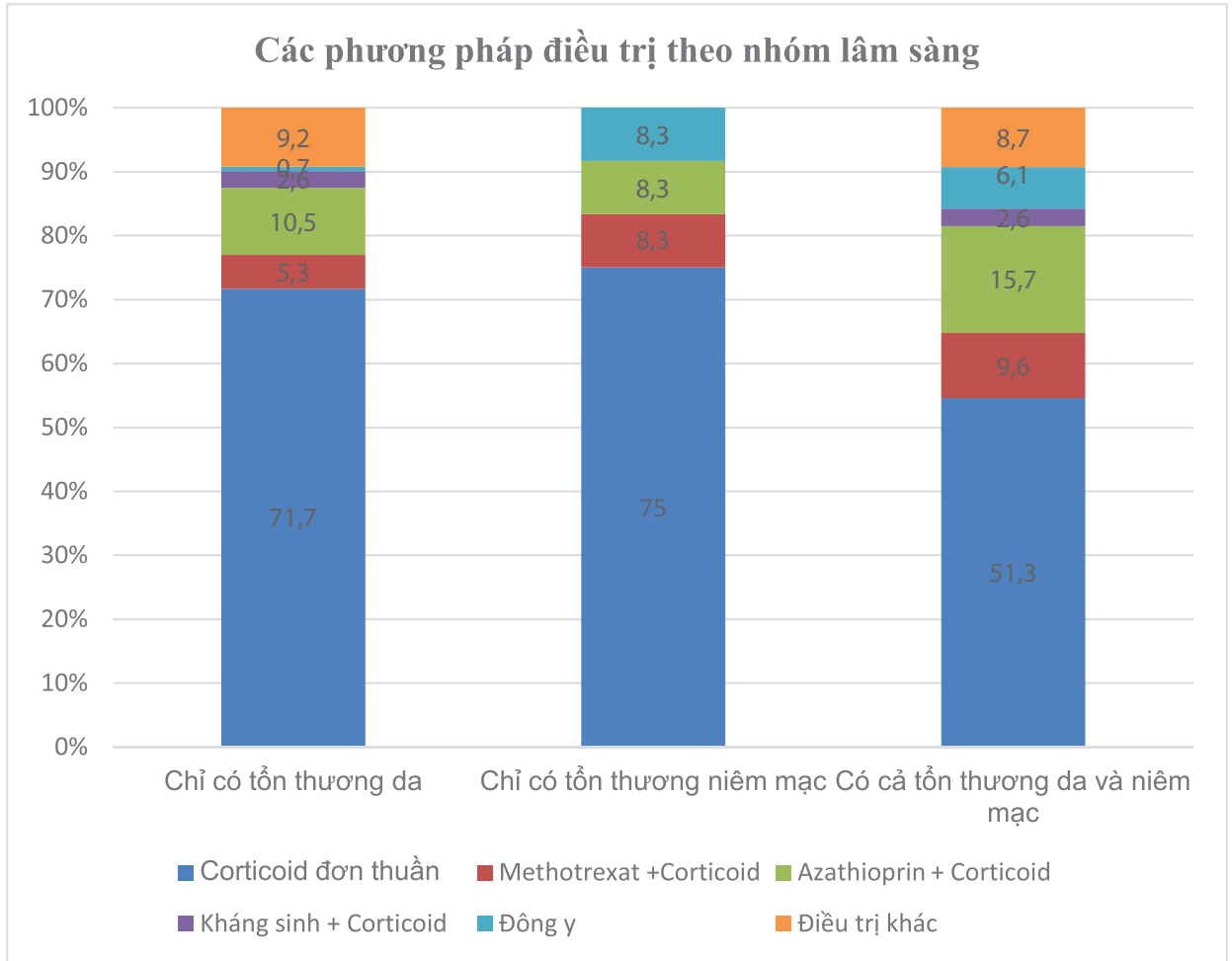
Biểu đồ 2: Các phương pháp điều trị theo thời gian bị bệnh

Nhận xét:

- Trong số 272 bệnh nhân đánh giá được thời gian bị bệnh, có 16,2% bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 3 tháng, 44,8 % bệnh nhân mắc bệnh từ 3 đến 12 tháng và 39% bệnh nhân bị bệnh trên 1 năm.

- Trong các nhóm bệnh nhân tương ứng với thời gian bị bệnh khác nhau, các bệnh nhân cũng được điều trị chủ yếu bằng thuốc corticoid đơn thuần chiếm từ 57,5% đến 72,1%, tiếp đến là nhóm bệnh nhân điều trị bằng corticoid kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác chiếm từ 20,5% đến 27,3%; trong đó thuốc được kết hợp nhiều nhất đều là azathioprin.

3.2.3. Các phương pháp điều trị theo nhóm lâm sàng



Biểu đồ 3: Các phương pháp điều trị theo nhóm lâm sàng

Nhận xét:

- Trong số các bệnh nhân được điều trị trước đây, 52,3% bệnh nhân chỉ có tổn thương da, 4,4% bệnh nhân chỉ có tổn thương niêm mạc và 43,3% bệnh nhân có tổn thương cả da và niêm.

- Trong các nhóm hình thái lâm sàng riêng rẽ, các bệnh nhân chủ yếu được điều trị đơn thuần bằng corticoid chiếm từ 51,3 % đến 75,0%, tiếp đến là nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp giữa corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch khác chiếm từ 16,6% đến 27,9%; trong đó thuốc được phối hợp nhiều nhất đều là azathioprin.



3.3. Hiệu quả điều trị

Bảng 2: Hiệu quả của các phương pháp điều trị

Điều trị trước đây	Mức độ bệnh ở thời điểm hiện tại			Tổng n (%)
	Nhẹ n (%)	Vừa n (%)	Nặng n (%)	
Corticoid đơn thuần	32 (18,4)	118 (65,7)	24 (15,9)	174 (100)
Methotrexat + corticoid	2 (10)	16 (80)	2 (10)	20 (100)
Azathioprin + corticoid	5 (14,3)	26(74,3)	4 (11,4)	35 (100)
Kháng sinh + corticoid	2 (28,6)	5 (71,4)	0	7 (100)
Đông y	0	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100)
Điều trị khác	6 (25)	14 (58,3)	4 (16,7)	24 (100)

Nhận xét: Trong số 269 bệnh nhân đánh giá được mức độ bệnh ở thời điểm làm bệnh án, xét ở các nhóm phương pháp điều trị trước đó thì hầu hết bệnh nhân ở mức độ vừa và nhẹ chiếm khoảng từ 75% đến 90%, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng kết hợp corticoid và kháng sinh không có bệnh

nhân nặng nào còn duy chỉ có ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng thuốc đông y có tới 44,4% bệnh nhân ở mức độ nặng.

4. BÀN LUẬN

279 hồ sơ bệnh án được lựa chọn, bao gồm bệnh nhân nữ chiếm 63%, nam 37%. Các bệnh nhân được khám và làm bệnh án tại phòng khám ngoại trú của Khoa Khám bệnh. Đây là các bệnh nhân đến khám lần đầu ở mức độ bệnh vừa và nhẹ có thể điều trị ngoại trú được hoặc là các bệnh nhân đã được điều trị ổn định ở nội trú nay chuyển ra phòng khám ngoại trú để theo dõi kiểm soát bệnh. Phần lớn bệnh nhân mắc bệnh pemphigus thông thường và pemphigus vảy lá, điều này cũng phù hợp với các y văn trên thế giới.

Trong số các bệnh nhân pemphigus nói chung cũng như ở các thể pemphigus nói riêng, các bệnh nhân được điều trị trước đó chủ yếu bằng corticoid đơn thuần với tỷ lệ chiếm từ 62,8% đến 100%, tiếp đến là nhóm được điều trị

kết hợp giữa corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch khác trong đó thuốc hay được kết hợp nhất là azathioprin. Nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự về các phương pháp điều trị trước đây khi khảo sát trên các nhóm đối tượng với thời gian bị bệnh khác nhau cũng như trên các thể lâm sàng khác nhau. Có thể nói corticoid là lựa chọn đầu tay trong điều trị pemphigus. Điều này hoàn toàn phù hợp với những khuyến cáo trước đây về điều trị pemphigus^{7,8,9,10}. Khi bệnh nhân không đáp ứng hoặc đáp ứng kém với corticoid, các bác sĩ thường phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong đó hay sử dụng nhất là azathioprin và methotrexat^{7,8,9,10}. Điều này cũng phù hợp với những khuyến cáo trước đây về điều trị pemphigus cũng như điều kiện sẵn có của các thuốc này trên thị trường thuốc Việt Nam và giá thành phù hợp với điều kiện kinh tế của người bệnh Việt Nam. Tuy nhiên từ tháng 8 năm 2020, Hiệp hội Da liễu châu Âu đã đưa ra 1 khuyến cáo mới trong kiểm soát bệnh pemphigus thông thường và pemphigus vảy lá¹². Theo đó, đối với

pemphigus vảy lá thể nhẹ lựa chọn điều trị đầu tay là dapsone uống hoặc corticoid bôi hoặc corticoid uống hoặc rituximab. Với thể nặng thì lựa chọn đầu tay là rituximab sau đó là corticoid uống. Đối với pemphigus thông thường thì dù nặng hay nhẹ khuyến cáo lựa chọn điều trị đầu tay đều là rituximab. Như vậy với khuyến cáo này, rituximab mở ra kỷ nguyên mới trong điều trị pemphigus. Tuy nhiên, phương pháp điều trị này còn gặp nhiều khó khăn do giá thành thuốc cao và hầu hết các bệnh nhân pemphigus ở Việt Nam không đủ khả năng chi trả. Hy vọng với sự chung tay của bảo hiểm y tế, bệnh nhân có cơ hội để tiếp cận phương pháp điều trị này.

Kết quả nghiên cứu cũng đánh giá sơ bộ được hiệu quả của các phương pháp điều trị pemphigus. Cụ thể, corticoid đơn thuần hoặc corticoid phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác hoặc kháng sinh đều có tác dụng kiểm soát tốt bệnh pemphigus với kết quả lên tới 75% đến 90% bệnh nhân ở mức độ nhẹ và vừa. Trong khi đó, các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đông y thì tỷ lệ bệnh nhân nặng lên tới 44,4%. Điều này cũng phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác đồng thời đưa ra chúng ta cảnh báo về việc sử dụng thuốc đông y trong điều trị pemphigus vì chưa đủ bằng chứng khoa học chứng minh^{6,7,9}. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy phương pháp đánh giá này hoàn toàn chưa thực sự thuyết phục bởi vì có nhiều yếu tố quan trọng liên quan đến hiệu quả của một thuốc mà chúng tôi chưa đánh giá được như mức độ bệnh trước khi điều trị của bệnh nhân, liều thuốc mà bệnh nhân được sử dụng cũng như thời gian mà bệnh nhân sử dụng phương pháp điều trị đó. Hy vọng trong tương lai chúng tôi sẽ tiến hành được nhiều nghiên cứu chặt chẽ hơn để đánh giá chính xác hơn hiệu quả điều trị của các phương pháp.

5. KẾT LUẬN

Tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương, phần lớn bệnh nhân pemphigus được điều trị bằng corticoid đơn thuần, tiếp đến là bằng corticoid kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong đó chủ yếu là kết hợp với azathioprin và kết quả đã giúp phần lớn bệnh nhân duy trì bệnh của mình ở mức nhẹ và trung bình không bị nặng lên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(5):607 - 611. doi:10.2340/00015555-2611.
2. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JL. Comorbidities and inpatient mortality for Pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1290 - 1298. doi:10.1111/bjd.14463.
3. Tsunoda K, Ota T, Saito M, et al. Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in Pemphigus vulgaris. *Am J Pathol.* 2011;179(2):795 - 806. doi:10.1016/j.ajpath.2011.04.015.
4. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in Pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(7):703 - 707. doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04092.
5. Ljubojević S, Lipozencić J, Brenner S, Budimčić D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(6):599 - 603. doi:10.1046/j.1468-3083.2002.00504.x
6. Dario Didona, Roberto Maglie, et al. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2019; 10: 1418. Published online 2019 Jun 25. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418.



7. Hashimoto T. Treatment strategies for Pemphigus vulgaris in Japan. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(9):1519 - 1530. doi:10.1517/14656566.9.9.1519
8. Masayuki Amagai, Akiko Tanikawa, et al. Japanese guidelines for the management of Pemphigus. *Japanese Journal of Dermatology* 2010, 120 (7); 1443-1460. doi: 10.1111/1346-8138.12486.
9. Lih Atzmony 1, Emilia Hodak, et al. Treatment of Pemphigus vulgaris and Pemphigus foliaceus: a systematic review and meta - analysis. *Am J Clin Dermatol*, 2014 Dec;15(6):503 - 15. DOI: 10.1007/s40257-014-0101-9.
10. M. Hertl,* H. Jedlickova, et al. Pemphigus S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Mar;29(3):405 - 14. doi: 10.1111/jdv.12772.
11. Adriana maria Porro, Camila Arai Seque, et al. Pemphigus Vulgaris. 2019 May - Jun; 94(3): 264-278. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199011.
12. P. Joly, B. Horvath, et al. Updated S2K guidelines on the management of Pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J EADV* 2020, 34, 1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752.

SUMMARY

TREATMENT OF PEMPHIGUS AT OUT - PATIENT DEPARTMENT OF NATIONAL HOSPITAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY FROM 2015 TO 2021

Background: Pemphigus is an autoimmune bullous skin disease caused by autoantibodies against desmoglein. It is characterized by bullae and painful erosions of the skin and mucous membranes. pemphigus cannot be cured, but there has been several treatment methods to control this disease.

Objectives: To investigate treatment methods of pemphigus at out - patient department at National Hospital of Dermatology and Venereology from 2015 to 2021.

Methods: We analyzed retrospectively 279 medical records of patients with pemphigus at out - patient department at National Hospital of Dermatology and Venereology from 2015 to 2021.

Results: Most patients were treated with corticosteroids alone: 65.1% of all pemphigus patients and 62.8% to 100% of pemphigus subtypes 22.9% of all pemphigus patients were treated with systemic corticosteroid combined with other immunosuppressive agents, in which azathioprine was used the most. There are some patients still using traditional medicine although this method was not recommended. The treatments have proved effective for control of pemphigus severity at mild and moderate levels with rates ranging from 75% to 90%.

Conclusion: At the Out - patient Department at National Hospital of Dermatology and Venereology, most of pemphigus patients are treated with corticosteroid alone, followed by corticosteroid combined with other immunosuppressive drugs which are mainly combined with azathioprine. The treatments have proved to be very effective in controlling disease severity at mild and moderate levels.

Keywords: *Pemphigus, treatment.*