

Pemphigoid bong nước liên quan đến thuốc hạ áp kết hợp tolucombi (telmisartan và hydrochlorothiazide): Báo cáo ca lâm sàng

Drug-associated bullous pemphigoid with combination antihypertensive drug tolucombi (telmisartan and hydrochlorothiazide): A case report

Lưu Ngọc Vi, Nguyễn Thị Quỳnh Trang
Phùng Thị Lan Hương, Nguyễn Thanh Hà

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Pemphigoid bong nước (BP) là một bệnh da bong nước tự miễn dưới thượng bì, tiến triển mạn tính, tổn thương chủ yếu ở da, ít gặp ở niêm mạc. Bệnh thường gặp ở người cao tuổi; tỷ lệ nam, nữ tương đương. Pemphigoid bong nước liên quan đến thuốc (drug-associative bullous pemphigoid - DABP) là thuật ngữ dùng để mô tả các trường hợp pemphigoid bong nước có các đặc điểm lâm sàng, mô học, miễn dịch tương tự hoặc giống hệt như ở dạng vô căn của pemphigoid bong nước, liên quan đến thuốc uống toàn thân hoặc bôi tại chỗ. Chúng tôi thông báo lâm sàng một trường hợp bệnh nhân nữ với các tổn thương da khởi phát cấp tính và đa dạng: Ban đỏ, sẩn phù, mụn nước, bong nước, kèm theo sốt sau khi uống thuốc hạ áp kết hợp 2 thành phần (telmisartan và hydrochlorothiazide). Đặc điểm lâm sàng kết hợp xét nghiệm mô bệnh học và miễn dịch huỳnh quang trực tiếp giúp chẩn đoán xác định bệnh, đưa ra kế hoạch điều trị hợp lý.

Từ khóa: Pemphigoid bong nước, pemphigoid bong nước liên quan đến thuốc, thuốc hạ áp kết hợp tolucombi (telmisartan và hydrochlorothiazide).

Summary

Bullous pemphigoid is an autoimmune subepidermal blistering disease, chronic progression and occurs primarily skin, mucosal involvement is not frequent. This condition is more common in the elderly with a male and female ratio of 1:1. Drug-associative bullous pemphigoid (DABP) is a term used to describe instances of bullous pemphigoid demonstrating clinical, histological, or immunopathological features identical or similar to those of the idiopathic form of bullous pemphigoid, related to the systemic ingestion, or topical application. We report a case of a female patient with acute and multiform lesions: Erythema, vesicles, bullous, and fever after taking an antihypertensive drug containing telmisartan and hydrochlorothiazide. Basing on clinical features, histopathology and direct immunofluorescence we confirmed the diagnosis

Keywords: Bullous pemphigoid, drug-associative bullous pemphigoid, combination antihypertensive drug tolucombi (telmisartan and hydrochlorothiazide).

Ngày nhận bài: 6/10/2021, ngày chấp nhận đăng: 27/10/2021

Người phản hồi: Lưu Ngọc Vi, Email: ngocvi54@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Pemphigoid bong nước (Bullous pemphigoid - BP) là một bệnh bong nước tự miễn có bong nước nằm dưới thượng bì. Bệnh gặp chủ yếu ở người già từ 60 - 80 tuổi với tỉ lệ mắc nam/nữ là 1/1 [1]. Giai đoạn đầu của bệnh có biểu hiện giống mày đay, sẩn ngứa, tổn thương mụn nước dạng chàm; sau đó xuất hiện các bong nước căng trên nền da đỏ, sắp xếp thành hình cung, hình vòng, thường gặp ở mặt dưới chi, hông, bụng [1], [4]. Mô bệnh học cho thấy có bong nước dưới thượng bì trong khi miễn dịch huỳnh quang cho thấy có kháng thể IgG (có thể có C3) lắng đọng thành dải dọc màng đáy. Cơ chế bệnh sinh của bệnh phức tạp, liên quan đến các tự kháng thể IgG kháng lại các cấu trúc màng đáy và kháng nguyên quan trọng của bệnh là các protein BP 180 (BPAg2) và BP 230 (BPAg1) [2]. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của bệnh còn nhiều điều chưa rõ, nhưng có nhiều bằng chứng cho thấy có mối liên quan của bệnh đến tiền sử dùng thuốc trước đó. Theo một nghiên cứu phân tích gộp mới nhất năm 2020 trên 170 bài báo cáo đã chỉ ra gần 90 loại thuốc có mối liên quan với bệnh pemphigoid bong nước trong đó bằng chứng rõ ràng nhất với BP được thấy với gliptins, chất ức chế PD-1/PD-L1, thuốc lợi tiểu quai, penicillin... [6]. García Sanchez (2013) và Warner (2014) đã báo cáo các trường hợp pemphigoid bong nước sau dùng hydrochlorothiazide [3], [7]. Chúng tôi giới thiệu một ca lâm sàng bệnh Pemphigoid bong nước có yếu tố khởi phát bệnh liên quan đến thuốc hạ áp kết hợp hai thành phần là lợi tiểu thiazide (hydrochlorothiazide) và thuốc ức chế thụ thể AT1 của angiotensin II (telmisartan), với biểu hiện lâm sàng giai đoạn đầu giống bệnh hồng ban nhẵn ly tâm trước khi xuất hiện tổn thương điển hình là các bong nước căng trên nền da đỏ, xếp thành hình vòng, cuối cùng được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học và miễn dịch huỳnh quang trực tiếp.

2. Trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân nữ, P. T. H, 63 tuổi, có tiền sử suy giáp trên 20 năm đang duy trì levothyrox, cách 1

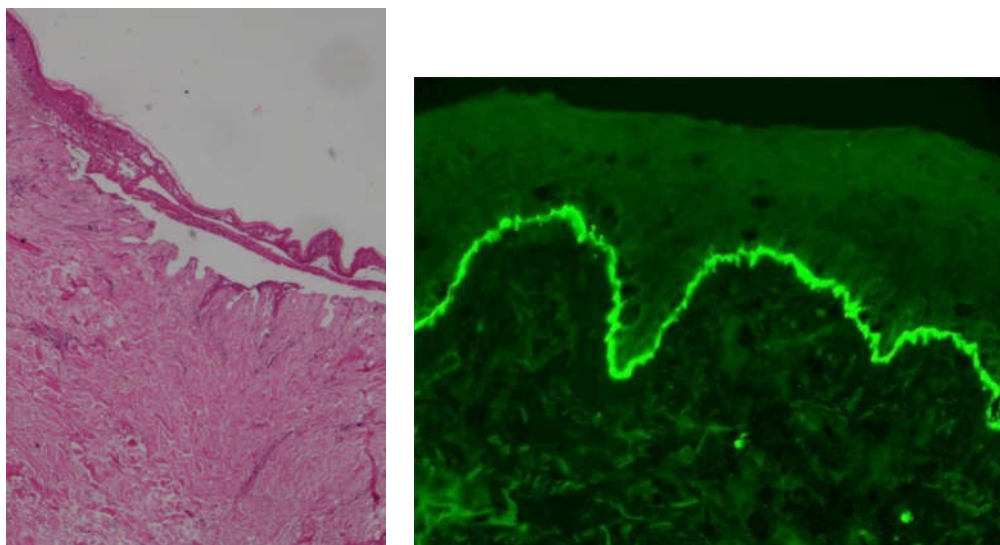
tháng trước khi vào viện xuất hiện tăng huyết áp, có dùng tolucombi 80/25 (telmisartan 80mgm, hydrochlorothiazide 25mg) $\times$ 1 viên/ ngày. Sau khi uống thuốc hạ áp được khoảng 20 ngày, có nổi ban đỏ, sẩn phù hình tròn, đa cung, có chỗ dạng bia bắn, ngứa, sốt. Bệnh nhân vào điều trị với chẩn đoán hồng ban nhẵn ly tâm, dùng corticoid, kháng histamine, ngưng thuốc hạ áp. Sau 10 ngày điều trị, tổn thương giảm tốt, còn dát thâm màu. Tiếp đó bệnh nhân có cơn cao huyết áp dùng lại tolucombi 80/25 $\times$ 1 viên/ ngày. Sau 1 ngày dùng thuốc bệnh nhân tái phát tổn thương, nổi các ban đỏ sẩn phù, tổn thương dạng bia bắn, phỏng nước, mụn nước. Khai thác kỹ bệnh nhân có tiền triệu rõ là ngứa rất trước khi nổi tổn thương. Bệnh nhân đã được thay thuốc hạ áp sang amlor 5mg $\times$ 1 viên/ngày. Tiếp tục điều trị truyền dịch, corticoid toàn thân, kháng histamine. Sau 8 ngày điều trị bệnh nhân ổn định, chỉ còn dát thâm màu được cho ra viện. Bệnh nhân về nhà chỉ dùng thuốc bôi corticoid tại chỗ, không dùng corticoid đường toàn thân, tổn thương lại tái phát với tổn thương cơ bản là bong nước có kích thước 1 - 2cm, mọc trên nền da đỏ, bong nước hình tròn hoặc bầu dục, sắp xếp hình vòng hoặc vằn vèo, phân bố rải rác chủ yếu phần thân mình và 2 tay. Bong nước căng, bên trong chứa dịch trong suốt. Ngoài ra còn có dát đỏ, sẩn phù dạng mày đay hình vằn vèo và trên đó có các bong nước. Niêm mạc không có tổn thương. Cơ năng ngứa rất nhiều, có tiền triệu. Dấu hiệu Nicolsky (-). Toàn trạng bệnh nhân ổn định. Xét nghiệm mô bệnh học với kết luận bệnh da bong nước dưới thượng bì. Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp kết luận kháng thể IgG và bổ thể C3 dương tính thành dải ở màng đáy. Kết hợp lâm sàng, mô bệnh học, miễn dịch huỳnh quang trực tiếp và các đợt bùng phát bệnh liên quan đến dùng thuốc hạ áp tolucombi 80/25 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là pemphigoid bong nước do thuốc. Bệnh nhân được điều trị medrol giảm dần liều phối hợp với azathioprin. Tổn thương da sau 2 tuần cải thiện về số lượng tổn thương, triệu chứng ngứa rất giảm. Bệnh nhân ra viện tiếp tục điều trị bằng corticoid và ức chế miễn dịch, kiểm soát huyết áp bằng amlor, bệnh ổn định.



Hình 1. Ảnh bệnh nhân khi vào viện lần 1 và lần 2



Hình 2. Ảnh bệnh nhân sau khi uống tolucombi 1 ngày và 2 ngày



Hình 3. Hình ảnh giải phẫu bệnh và miễn dịch huỳnh quang trực tiếp

3. Bàn luận

Chẩn đoán bệnh pemphigoid bong nước dựa vào đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, và tiêu chuẩn

miễn dịch. Lâm sàng có bóng nước lớn 1 - 4cm, căng, thường mọc trên nền da đỏ phù nề, ngứa, vị trí ở mặt dưới chi, hông, bụng. Các biểu hiện sớm của bệnh như sốt nhẹ, khó chịu, ngứa rát, tổn thương da

đa dạng như mào đay, mụn nước dạng chàm, đôi khi tổn thương có dạng đa cung, dạng hình bia bắn, dạng sẩn ngứa, dạng lichen hóa. Mô bệnh học có bong nước dưới thượng bì kèm với thâm nhiễm bạch cầu đa nhân như bạch cầu ái toan, bạch cầu trung tính và các lymphocyte. Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp (DIF) được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh với sự lắng đọng IgG và C3 thành dải ở màng đáy. Trong ca lâm sàng của chúng tôi khởi đầu bệnh nhân nhập viện với tổn thương da là dát đỏ đa cung, một số tổn thương có dạng hình nhẫn với xu hướng lành ở trung tâm nên được chẩn đoán là hồng ban nhẫn ly tâm. Tuy nhiên bên cạnh đó bệnh nhân xuất hiện tổn thương da khác bao gồm một số tổn thương có dạng bia bắn không điển hình, các dát đỏ, sẩn phù, kèm theo triệu chứng cơ năng ngứa rất trước khi nổi tổn thương. Chính vì các tổn thương da ban đầu không xuất hiện bong nước nên trên lâm sàng đã không hướng tới bệnh da bong nước. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Emanuele và cộng sự có 20% các trường hợp BP xuất hiện các tổn thương da với hình thái đa dạng không có bong nước ở các vị trí khác nhau trên cơ thể trước vài tuần, vài tháng [4]. Tuy nhiên, trong lần nhập viện thứ 2, bệnh nhân đã xuất hiện tổn thương da là các bong nước, phỏng nước căng, trong trên nền các dát đỏ với tiền triệu ngứa nhiều trước khi nổi tổn thương.

Mặc dù cơ chế bệnh sinh của bệnh còn nhiều điều chưa rõ, tuy nhiên nhiều báo cáo chỉ ra mối liên quan của sự xuất hiện và bùng phát của bệnh với một số yếu tố. Các yếu tố khởi phát bệnh được kể đến như thuốc, tia xạ, chấn thương, phẫu thuật, viêm nhiễm, vaccin... Xác định được các yếu tố khởi phát có thể cải thiện tiên lượng bệnh [5]. Các thuốc có thể gây bệnh BP bao gồm các thuốc toàn thân như thuốc tiểu đường (nhóm gliptin), thuốc lợi tiểu (furosemid, thiazide,...), thuốc kháng sinh (nhóm penicillin, cephalosporin, quinolon), thuốc an thần (periciazine, melperone, haloperidol, biperiden), thuốc huyết áp (captopril, losartan...), thuốc ức chế TNF- α (adalimumab, etanercept...) và các thuốc bôi tại chỗ: Benzyl benzoate, diclofenac hay 5-fluorouracil. Một số thuốc như penicillamin, enalapril đã được chứng minh là gây ra hiện tượng xuất hiện pemphigoid bong

nước do thuốc không theo cơ chế miễn dịch gây ra sự bóc tách màng đáy trực tiếp chứ không phải thông qua kháng thể gây ra, hình thái bệnh thường cấp tính, tự giới hạn, tự khỏi khi ngừng sử dụng tác nhân gây bệnh. Nhóm thuốc thứ hai là loại mãn tính hơn giống như dạng pemphigoid bong nước gây bệnh theo cơ chế miễn dịch, tạo các kháng thể chống thành phần kháng nguyên màng đáy gây bong nước. Trong số đó có nhiều nghiên cứu cho thấy sử dụng thuốc lợi tiểu bao gồm furosemid là thuốc thường gặp làm khởi phát bệnh pemphigoid bong nước. Bên cạnh đó nhóm thiazide cũng được báo cáo trong một số ca bệnh gây ra pemphigoid bong nước. Tác giả Catherin Warner và cộng sự năm 2014 báo cáo một nam giới 32 tuổi xuất hiện BP khi thay đổi thuốc từ losartan 50mg $\times$ 1 lần/ngày sang losartan-hydrochlorothiazide 50/12,5mg $\times$ 1 lần/ngày để điều trị tăng huyết áp; sau 24 ngày xuất hiện các biểu hiện giống cúm như sốt nhẹ ho mệt mỏi, sổ mũi, buồn nôn, 3 ngày sau đó xuất hiện các mụn nước bong nước rải rác toàn thân. Bệnh nhân đã được làm sinh thiết miễn dịch huỳnh quang chẩn đoán pemphigoid bong nước [3]. Nghiên cứu khác của Garcia Sanchez VC và cộng sự năm 2013 cho thấy trường hợp của một bệnh nhân nam 55 tuổi có các tổn thương dạng bong nước trên cơ thể, bàn tay và da đầu kèm theo ngứa trong ba tháng. Sau khi loại trừ các chứng bệnh khác nhau, nguyên nhân có thể là do bệnh nhân đã điều trị bằng hydrochlorothiazide trong vài năm do tăng huyết áp. Các tổn thương được cải thiện khi ngừng điều trị thuốc lợi tiểu và sử dụng corticosteroid đường uống [7]. Trong ca bệnh chúng tôi báo cáo bệnh nhân lớn tuổi, có tiền sử tăng huyết áp, khi sử dụng thuốc hạ áp tolucombi 80/25 là thuốc phối hợp telmisartan với hydrochlorothiazide bệnh nhân xuất hiện tổn thương da của bệnh BP và khi ngừng thuốc, điều trị methylprednisolon bệnh xu hướng giảm, nhưng khi lên cơn tăng huyết áp sử dụng lại nhóm thuốc này thì bệnh BP lại bùng phát mức độ trầm trọng hơn, khi điều trị thuốc corticoid đường toàn thân kết hợp thuốc ức chế miễn dịch azathioprin và dùng thuốc hạ áp tolucombi (telmisartan kết hợp với hydrochlorothiazide) thì bệnh hoàn toàn được kiểm soát. Như vậy với biểu hiện lâm sàng sau dùng thuốc hạ áp, các xét nghiệm mô bệnh học và miễn dịch huỳnh quang kèm theo

đáp ứng của bệnh nhân sau điều trị đã khẳng định chẩn đoán bệnh BP do thuốc, kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới [3], [7].

4. Kết luận

Bệnh nhân nữ, P. T. H, 63 tuổi, bị bệnh pemphigoid bong nước do thuốc tolucombi 80/25 (telmisartan 80mg, hydrochlorothiazide 25mg) với lâm sàng điển hình lần 1 bệnh xuất hiện sau 20 ngày uống thuốc tolucombi, sau đó uống thuốc lại sau 1 ngày thì có các triệu chứng lâm sàng như lần đầu nhưng nặng hơn. Bệnh nhân đã được điều trị bằng corticoid và thuốc ức chế miễn dịch, kháng histamine và thay thuốc hạ áp tolucombi bằng amlor, bệnh ổn định.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Hậu Khang (2017) *Bệnh học da liễu, tập 1*. Nhà xuất bản Y học.
2. Schiavo AL et al (2013) *Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies*. Clin Dermatol 31(4): 391-399.
3. Warner C et al (2014) *Bullous pemphigoid induced by hydrochlorothiazide therapy*. J Drugs Dermatol 13(3): 360-362.
4. Cozzanin E et al (2015) *Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects*. Autoimmun Rev 14(5): 438-445.
5. Moro F, Fania L, Sinagra JLM (2020) *Bullous pemphigoid: Trigger and predisposing factors*. Biomolecules 10(10): 1432.
6. Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF (2020) *A systematic review of drug-induced pemphigoid*. Acta Derm Venereol 100(15).
7. García Sanchez VC et al (2013) *Hydrochlorothiazide induced bullous pemphigoid*. Semergen 39(4): 214-217.