

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ QUỐC PHÒNG**
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

HOÀNG THỊ HOẠT

**NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA EPSTEIN BARR
VIRUS, P53 VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ
BỆNH LICHEN XƠ TEO SINH DỤC BẰNG
BÔI CORTICOID VÀ TACROLIMUS**

Chuyên ngành: Da Liễu

Mã số: 62720152

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2022

Công trình được hoàn thành tại:

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phạm Thị Lan

2. PGS.TS. Nguyễn Duy Ánh

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2022

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam

2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Hoạt H. T., Lan P. T., & Ánh D. N. (2019). Khảo sát một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy*, 14(6), tr . 26-31.
2. Hoạt H. T., & Lan P. T. (2019). Hiệu quả điều trị bệnh lichen xơ teo sinh dục bằng liệu pháp bôi phối hợp corticosteroid và tacrolimus. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy*, 14(7), tr . 44-50.
3. Hoạt H. T., & Lan P. T. (2021). Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) trong bệnh lichen xơ teo sinh dục. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy*, 16(6), tr . 82-86.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lichen xơ teo - Lichen sclerosus (LS) được Hallopeau miêu tả lần đầu tiên vào năm 1887 dưới dạng một biến thể teo của lichen phẳng. LS là một bệnh viêm da mạn tính, khởi phát ở mọi lứa tuổi. Bệnh hay gặp ở vùng sinh dục, là nguyên nhân gây ngứa và đau cho bệnh nhân. Nguyên nhân gây bệnh GLS còn chưa sáng tỏ, việc chẩn đoán GLS thường dựa vào triệu chứng lâm sàng và mô bệnh học.

ADN của EBV được tìm thấy trong 26,5% của 34 mẫu sinh thiết LS âm hộ. Nhiễm EBV có thể đóng vai trò trong cơ chế bệnh sinh của LS.

Nhiễm EBV và tỉ lệ đột biến p53 có liên quan với nhau không, các yếu tố này có liên quan đến lâm sàng của bệnh GLS hay không, là các chủ đề cần được quan tâm nghiên cứu. Hơn nữa, việc điều trị GLS còn gặp nhiều khó khăn, mục đích điều trị chủ yếu nhằm giảm triệu chứng, phòng ngừa biến chứng, đặc biệt là sự thay đổi về cấu trúc giải phẫu vùng sinh dục. Việc nhiễm EBV và đột biến p53 có ảnh hưởng đến kết quả điều trị GLS hay không? Trên thực tế, những vấn đề nêu trên chưa được nghiên cứu trên thế giới cũng như tại Việt nam, do vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “*Nghiên cứu vai trò Epstein barr virus, p53 và hiệu quả điều trị bệnh lichen xơ teo sinh dục bằng bôi corticoid và tacrolimus*” với ba mục tiêu:

1. Khảo sát một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục.
2. Xác định vai trò của EBV, p53 và mối liên quan với lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục.
3. Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh lichen xơ teo sinh dục bằng bôi corticoid và tacrolimus.

Chương 1

TỔNG QUAN

1. Một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục

1.1. Đặc điểm lâm sàng

Tổn thương cơ bản của LS ở nam và nữ tương tự nhau, biểu hiện là các mảng đỏ, sau trở nên trắng và cứng.

LS được mô tả bằng nhiều thuật ngữ khác nhau "hình số 8" hình 'lỗ khóa' hoặc 'con bướm' hình ảnh chiếc đồng hồ cát xung quanh vùng hậu môn sinh dục (thường vùng âm hộ và hậu môn) "da mỏng như tờ giấy" hoặc "giấy cuộn thuốc lá" . Thay đổi, mất cấu trúc sinh dục như mất môi bé, dính hợp nhất môi bé, thay đổi sắc tố, vết nứt, dính, thu hẹp đường vào âm đạo, mũ âm vật chít hẹp quy đầu.

Triệu chứng cơ năng phổ biến nhất là ngứa, thường xuất hiện nhiều vào đêm. Tuy nhiên, một số bệnh nhân lại không có triệu chứng này. Giảm cảm giác ở vùng bị tổn thương, giảm cảm giác tình dục, rối loạn chức năng tình dục, khó khăn hoặc đau khi giao hợp. Nhưng một số bệnh nhân lại không có triệu chứng mà chỉ vô tình phát hiện bệnh khi đi khám.

Giai đoạn sớm: Ban đỏ, tăng giảm sắc tố, bề mặt trắng đến nâu, vết trắng hoặc trắng sứ ranh giới rõ, có thể riêng rẽ hay tập trung tạo thành mảng. Bề mặt có thể thấy tăng sừng dày lên hoặc phẳng như da bình thường.

Giai đoạn toàn phát

Vết màu trắng hoặc trắng sứ với các tổn thương da mỏng như tờ giấy. Trợt da và phản ứng lichen hóa thứ phát sau cào xước có thể

làm phát triển mô sẹo, dẫn đến mất cấu trúc âm hộ hẹp nhất môi lớn bé, mũ trùm âm vật, chít hẹp quy đầu.

Giai đoạn muộn: Tổn thương kéo dài có thể làm chít hẹp lỗ niệu đạo, chít hẹp quy đầu ở bé trai. Mất cấu trúc môi lớn bé, teo nhỏ đặc biệt là âm vật môi bé sẹo âm vật, thu hẹp đường vào âm đạo ở nữ.

Nguy cơ biến đổi SCC tăng tại vị trí viêm mạn tính.



Hình 1.2. Hình ảnh vết trắng âm hộ, quanh hậu môn trên bệnh nhân LS

1.2. Vai trò của EBV, p53 và mối liên quan với lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục.

1.2.1 EBV và mối liên quan với lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục.

EBV được phát hiện trong dịch tiết cổ tử cung ở 8% trẻ gái và 28% phụ nữ lớn tuổi, trong mẫu tinh dịch và mẫu cao tử rãnh dương vật, nhưng bằng chứng về việc liệu EBV có lây truyền qua quan hệ tình dục còn hạn chế. Nhiễm EBV có thể đóng vai trò trong cơ chế bệnh sinh của LS. Sau tất cả, vai trò chính xác của EBV trong bệnh sinh của LS còn chưa rõ ràng.

1.2.2. p53 và mối liên quan với lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục.

Năm 2013, hóa mô miễn dịch p53, KI-67 và p16 là các protein dự đoán tiềm năng ác tính của LS đã được nghiên cứu. Một số nghiên

cứ trước đó đã chỉ ra mối liên quan giữa LS với nguy cơ cao mắc ung thư biểu mô vẩy SCC khi p53 tăng lên.

Ngoài ra việc nhiễm EBV trên BN LS liệu có gây biến đổi cũng như tổn thương DNA tế bào, gây biến đổi gen p53 tác động đến lâm sàng cũng như hiệu quả điều trị.

Thế giới đã có một số nghiên cứu marker nguy cơ trên bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục như p53. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào xác định biến đổi p53 trên bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục.

1.3. Hiệu quả điều trị bệnh lichen xơ teo sinh dục bằng bôi corticoid và tacrolimus.

Ngay từ những năm 1999 Maria C đã có những nghiên cứu dùng corticosteroid loại mạnh bôi tại chỗ 02 lần/ ngày cho trẻ em cho thấy hiệu quả tốt sau 6-12 tuần. Corticosteroid loại mạnh bôi tại chỗ giúp cải thiện triệu chứng gần như ở tất cả các bệnh nhân, 70% giảm hoàn toàn các triệu chứng, và thuyên giảm hoàn toàn các thay đổi trên da ở 1/5 phụ nữ bị LS.

Năm 2003 và 2005, các báo cáo trường hợp LS đầu tiên điều trị bằng tacrolimus 0,1%. Lui bệnh đạt được ở tất cả các bệnh nhân sau 6 tuần đến 10 tháng điều trị.

Do tính chất mạn tính của bệnh, cùng với việc lo ngại tác dụng phụ khi dùng corticosteroid tại chỗ, các bác sỹ da liễu tránh kê cho bệnh nhân dùng kéo dài mà chỉ dùng ngắn hạn để kiểm soát đợt bùng phát của bệnh.

Trên thực tế lâm sàng cho đến nay trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu điều trị lichen xơ teo bằng corticoid và tacrolimus, đơn trị liệu cũng như phối hợp.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Mục tiêu 1,2:

52 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là lichen xơ teo sinh dục

Mục tiêu 3:

37 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lichen xơ teo sinh dục tại Bệnh viện Da liễu trung ương từ 01/2016 đến 12/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Mục tiêu 1,2:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là lichen xơ teo sinh dục
- Đồng ý tham gia nghiên cứu (đối với BN dưới 18 tuổi cần sự đồng ý của bố mẹ hoặc người giám hộ)

Mục tiêu 3:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định lichen xơ teo sinh dục
- Không có thai, HIV, các bệnh nhiễm trùng khác
- Không mắc các bệnh lý ung thư vùng sinh dục
- Đồng ý tham gia nghiên cứu (đối với BN dưới 18 tuổi cần sự đồng ý của bố mẹ hoặc người giám hộ)

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Mục tiêu 1,2:

- Bệnh nhân không đủ năng lực trả lời các câu hỏi

Mục tiêu 3:

- Bệnh nhân có chống chỉ định hoặc dị ứng với các thành phần của thuốc

2.1.4. Nơi tiến hành nghiên cứu

- Bệnh viện Da liễu trung ương
- Bộ môn sinh lý bệnh miễn dịch trường Đại học Y Hà Nội
- Trung tâm Giải phẫu bệnh- tế bào học Bệnh viện Bạch Mai

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:**

Mục tiêu 1,2: Mô tả cắt ngang, tiến cứu

Mục tiêu 3: Thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước – sau điều trị.

2.2.2. Phương tiện và dụng cụ nghiên cứu

- Kít đặc hiệu xét nghiệm EBV (EBV real time PCR Kit của hãng Liferiver, Trung Quốc), đột biến P53 (Bp53-11 công ty Ventana)

- Máy CFX96 Bio-Rad
- Máy BENCH MARK XT hiệu VENTANA.
- Thuốc:

+ Kem corticoid: Clobetasol propionat 0,05% (Dermovate 0,05%); thuốc Desonid (Locatop 0,1%)

+ Mỡ Tacrolimus 0,03%; 0,1% (Protopic 0,03%; 0,1%): tuýp 10g

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu**Mục tiêu 1,2:**

- Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án được thiết kế sẵn
- Tiến hành xét nghiệm: PCR EBV, p53

Mục tiêu 3:

- Bệnh nhân đồng thuận tham gia nghiên cứu
- Tiến hành điều trị:

+ *Tháng thứ 1:* Clobetasol propionat 0,05% (Dermovate 0,05%) cho người lớn, Desonid(Locatop 0,1%) cho trẻ em và bôi 01 lần vào tối.

+ *Tháng thứ 2 và 3:* Tacrolimus 0,1% (Protopic 0,1%) 02 lần sáng tối cho người lớn. Tacrolimus 0,03%; (Protopic 0,03%) 02 lần sáng tối cho trẻ em.

+*Tháng thứ 4 đến 6:* Tacrolimus 0,1% (Protopic 0,1%) 01 lần vào tối cho người lớn. Tacrolimus 0,03%; (Protopic 0,03%) 01 lần vào tối cho trẻ em.

Đánh giá kết quả sau 1-3-6 tháng điều trị: đánh giá kết quả lâm sàng, tác dụng không mong muốn.

2.2.4. Các tiêu chuẩn đánh giá kết quảĐánh giá EBV

- Âm tính
- Dương tính

Cách đánh giá p53: Protein p53 được ghi nhận sau khi đếm 200 tế bào liên tiếp.

- Âm tính: 0% tế bào bắt màu
- Dương tính (1+): Từ 1% - 10% tế bào bắt màu;
- Dương tính (2+): Từ 11% - 25% tế bào bắt màu;
- Dương tính (3+): từ 26 %- 50% tế bào bắt màu.

Cách đánh giá mức độ bệnh

- Mức độ các triệu chứng cơ năng: ngứa, bông rớt, đau

Mỗi chỉ số được bệnh nhân tự đánh giá theo thang điểm Numerical Rating Scale (NRS) theo thang điểm từ 0 - 3 điểm 0-Không; 1-Ít; 2-Nhiều; 3-Rất nhiều

Mức độ các triệu chứng thực thể: vết trợt, dày sừng, mức độ dính, mức độ hẹp, teo của Günthert và cộng sự. Mỗi đặc điểm được chấm điểm trên thang điểm Likert, cụ thể như sau:

- 0 điểm: tổn thương ở mức độ không phát hiện được trên lâm sàng
- 1 điểm: tổn thương ở mức độ trung bình
- 2 điểm: tổn thương ở mức độ nặng

Đánh giá mức độ bệnh

- Mức độ nhẹ: tổng số điểm < 5
- Mức độ trung bình: tổng số điểm từ 5 đến 12
- Mức độ nặng: tổng số điểm > 12

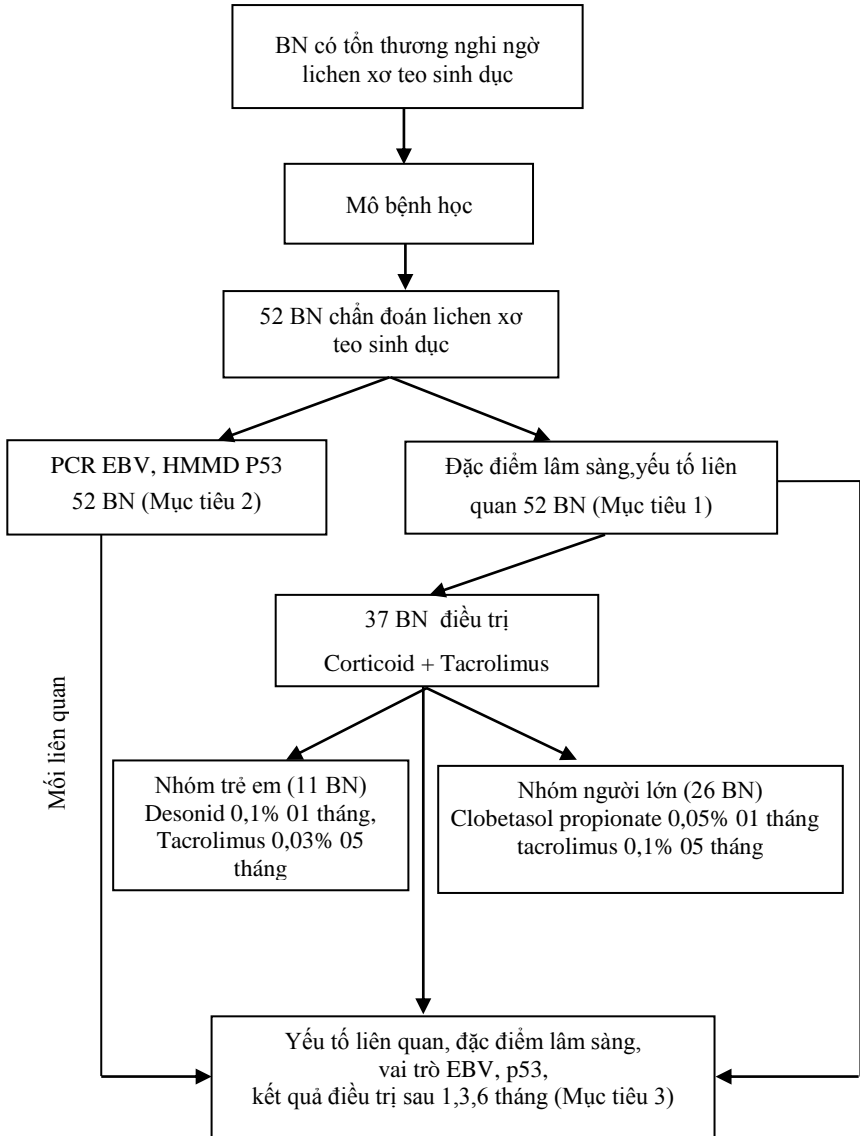
Cách đánh giá kết quả điều trị

- Đáp ứng kém/không đáp ứng: giảm < 25% so với ban đầu
- Đáp ứng trung bình: điểm giảm 25-<50% so với ban đầu
- Đáp ứng khá: điểm giảm 50-<75% so với ban đầu
- Đáp ứng tốt, rất tốt: điểm giảm $\geq 75\%$ so với ban đầu

2.3. Xử lý số liệu

- Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học với sự trợ giúp của phần mềm stata 14.

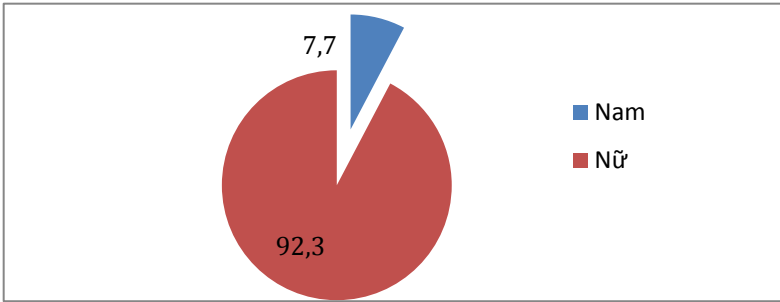
Sơ đồ 2.3. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3

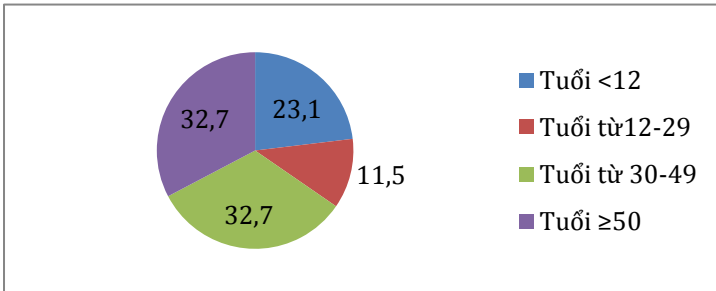
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính trên bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân có giới tính là nữ với tỷ lệ 92,3% (48/52). Chỉ có 7,7% (4/52) là nam.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục theo nhóm tuổi

Nhận xét: Bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục có độ tuổi từ 30-49 và trên 50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 32,7% (17/52). Đối tượng có độ tuổi từ 12-29 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 11,5% (6/52).

Bảng 3.5. Tỷ lệ triệu chứng cơ năng gặp trong lichen xơ teo sinh dục (n=52)

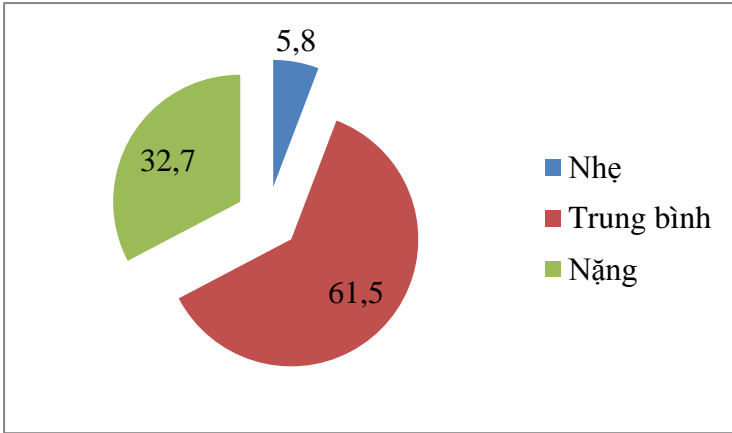
Triệu chứng	Số lượt	Tỷ lệ (%)
Ngứa	49	94,2
Bỏng rát	20	38,5
Đau	16	31,8
Mất sắc tố	52	100

Nhận xét: Triệu chứng ngứa thường gặp nhất với 94,2% (49/52); triệu chứng bỏng rát và đau ít gặp hơn tương ứng với 38,5% (20/52) và 31,8% (16/52) bệnh nhân. Mất sắc tố gặp ở 100% bệnh nhân.

Bảng 3.6. Tỷ lệ các triệu chứng thực thể gặp trong lichen xơ teo sinh dục(n=52)

Triệu chứng ở sinh dục	Số lượt	Tỷ lệ (%)
Vết trợt	44	84,6
Dày sừng	52	100
Vết nứt	27	51,9
Dính	35	67,3
Hẹp	28	53,8
Teo	35	67,3

Nhận xét: Triệu chứng vết trợt, dày sừng, vết nứt, dính, hẹp, teo gặp ở hầu hết các bệnh nhân. Trong đó triệu chứng dày sừng gặp ở 100% các bệnh nhân.



Biểu đồ 3.5. Phân bố bệnh nhân lichen xơ teo theo mức độ bệnh (n=52)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh lichen xơ teo ở mức độ trung bình là cao nhất với 61,5% (32/52), tỷ lệ mắc bệnh ở mức độ nhẹ thấp nhất với 5,8% (3/52).

Bảng 3.8. Phân bố mức độ bệnh theo nhóm tuổi(n=52)

Mức độ bệnh Nhóm tuổi	Nhẹ		Trung bình		Nặng		p
	n	%	n	%	n	%	
<12	2	66,7	10	31,3	0	0,0	<0,05
12-29	0	0,0	5	15,6	1	5,9	
30-49	1	33,3	12	37,5	4	23,5	
≥50	0	0,0	5	15,6	12	70,6	
Tổng	3	100,0	32	100,0	17	100,0	

Nhận xét: Đối với BN mức độ nặng, tỷ lệ BN ≥50 tuổi là cao nhất với 70,6%(12/17) và không có BN nào <12 tuổi mắc bệnh ở mức độ nặng. Có mối liên quan giữa mức độ bệnh với nhóm tuổi, với $p < 0,05$.

3.2. EBV, p53 và mối liên quan với lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục

Bảng 3.11. Tỷ lệ nhiễm EBV trên BN lichen xơ teo sinh dục (n=52)

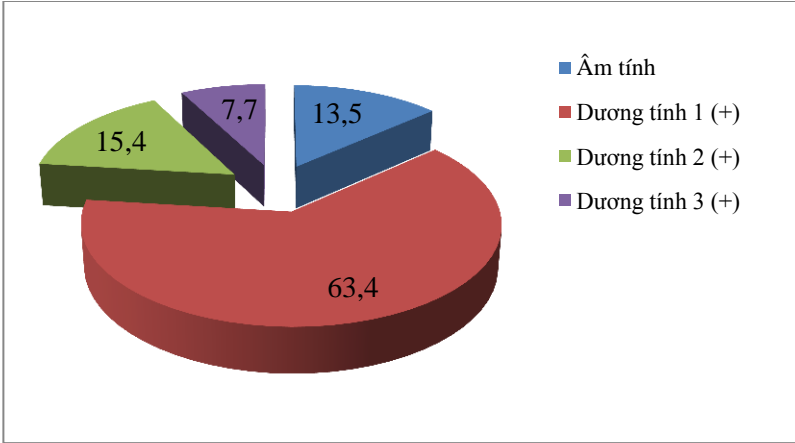
EBV	n	%
Dương tính	13	25,0
Âm tính	39	75,0
Tổng	52	100

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục EBV âm tính với tỷ lệ 75,0% (39/52), chỉ có 25,0% (13/52) bệnh nhân dương tính với EBV.

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa nhiễm EBV với mức độ bệnh (n=52)

EBV \ Mức độ bệnh	Dương tính		Âm tính		p
	n	%	n	%	
Nhẹ	0	0	3	7,7	>0,05
Trung bình	7	53,8	25	64,1	
Nặng	6	46,2	11	28,2	
Tổng	13	25	39	75	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nhiễm EBV với mức độ bệnh, với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.6. Mức độ p53 trên bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục (n=52)

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có p53 dương tính 1(+) với tỷ lệ 63,4% (33/52). Bệnh nhân có p53 dương tính 3(+) chiếm tỷ lệ nhỏ nhất với 7,7% (4/52).

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa tỉ lệ p53 với mức độ bệnh (n=52)

p53 \ Mức độ bệnh	Âm tính		Dương tính 1(+)		Dương tính 2(+)		Dương tính 3(+)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nhẹ	0	0,0	1	3,0	1	12,5	1	25,0	>0,05
Trung bình	6	85,7	21	63,7	4	50,0	1	25,0	
Nặng	1	14,3	11	33,3	3	37,5	2	50,0	
Tổng	7	100,0	33	100,0	8	100,0	4	100,0	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa tỉ lệ p53 trên bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục với mức độ bệnh, $p > 0,05$.

3.3. Hiệu quả điều trị lichen xơ teo sinh dục bằng bôi Corticoid và tacrolimus

Bảng 3.42. Mức độ đáp ứng điều trị theo tháng (n=37)

Mức đáp ứng điều trị	Sau 01 tháng		Sau 03 tháng		Sau 06 tháng		p*	p**
	n	%	n	%	n	%		
Tốt	0	0	4	10,8	7	18,9	<0,05	<0,05
Khá	12	32,4	15	40,6	12	32,4		
Trung bình	15	40,6	12	32,4	13	35,2		
Kém	10	27,0	6	16,2	5	13,5		
Tổng	37	100,0	37	100,0	37	100,0		

p*: kiểm định đáp ứng điều trị sau 3 tháng so với sau 1 tháng.

p**: kiểm định đáp ứng điều trị sau 6 tháng so với sau 1 tháng.

Nhận xét: Kết quả điều trị tốt dần theo thời gian điều trị, với $p < 0,05$.

ảng 3.43. Kết quả điều trị theo mức độ bệnh sau 06 tháng (n=37)

Mức độ bệnh Mức đáp ứng điều trị	Nhẹ		Trung bình		Nặng		p
	n	%	n	%	n	%	
Tốt	7	41,2	0	0,0	0	0,0	<0,05
Khá	7	41,2	5	26,3	0	0,0	
Trung bình	2	11,8	10	52,6	1	100,0	
Kém	1	5,8	4	21,1	0	0,0	
Tổng	17	100,0	19	100,0	1	100,0	

Nhận xét: Kết quả điều trị liên quan đến mức độ bệnh, bệnh càng nặng thì kết quả điều trị càng kém và ngược lại, với $p < 0,05$.

Bảng 3.46. Kết quả điều trị sau 6 tháng liên quan với nhiễm EBV (n=37)

Mức độ đáp ứng điều trị	EBV(+)		EBV(-)		p
	n	%	n	%	
Tốt	0	0,0	7	26,9	>0,05
Khá	4	36,4	8	30,8	
Trung bình	4	36,4	9	34,6	
Kém	3	27,2	2	7,7	
Tổng	11	100,0	26	100,0	

Nhận xét: Kết quả điều trị sau 6 tháng không có liên quan với EBV(+) hay EBV (-) , với $p > 0,05$.

Bảng 3.49. Kết quả điều trị sau 6 tháng liên quan với tỉ lệ p53(n=37)

p53 Đáp ứng ĐT	Âm tính		Dương tính 1(+)		Dương tính 2(+)		Dương tính 3(+)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tốt	3	60,0	3	13,6	1	16,7	0	0,0	>0,05
Khá	2	40,0	7	31,8	1	16,7	2	50,0	
Trung bình	0	0,0	9	41,0	3	50,0	1	25,0	
Kém	0	0,0	3	13,6	1	16,6	1	25,0	
Tổng	5	100,0	22	100,0	6	100,0	4	100,0	

Nhận xét: Kết quả điều trị sau 6 tháng không có liên quan đến tỉ lệ p53, với $p > 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số yếu tố liên quan với lâm sàng bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục.

Yếu tố tuổi giới và lichen xơ teo sinh dục

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy lichen xơ teo sinh dục gặp ở các lứa tuổi và ở cả 02 giới, nữ chiếm 92,3%(48/52 bệnh nhân). Các nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra rằng bệnh chủ yếu gặp ở nữ. Trong số 48 bệnh nhân nữ ở nghiên cứu này, phần lớn là ở độ tuổi từ 12 trở lên, có kinh hoặc mãn kinh với tỷ lệ 75% (36/48), nhóm trẻ em gái dưới 12 tuổi chiếm 25%(12/48).

Khởi phát gặp ở mọi lứa tuổi nhỏ nhất là 3 tuổi, lớn nhất là 81 tuổi và không có bé trai nào.

Triệu chứng cơ năng lichen xơ teo sinh dục

Ngứa gặp ở 94,2% BN, cảm giác ngứa có khi nhiều làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cũng như hiệu quả công việc. Ngoài triệu chứng ngứa hay gặp thì triệu chứng bỏng rát (38,5%), đau tại vùng tổn thương gặp với tỷ lệ 31,8%. Theo nghiên cứu của Günthert(2012) triệu chứng ngứa cũng gặp ở 75% BN, bỏng rát chiếm 66,7%. Kết quả này khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi

Triệu chứng thực thể lichen xơ teo sinh dục

Tùng giai đoạn và mức độ bệnh có nhiều triệu chứng thực thể như vết trợt, vết nứt, dày sừng, thậm chí còn biến đổi cấu trúc sinh dục như dính (67,3%), hẹp (53,9%), teo (67,3%).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của Naswa S và Günthert cho thấy teo, tăng sừng và vết trợt là ba dấu hiệu lâm sàng phổ biến nhất.

Biểu đồ 3.5 cho thấy trong số các bệnh nhân đến khám mức độ bệnh chủ yếu ở nhóm trung bình và nặng tương ứng 61,5% và 32,7%. Mức độ bệnh nặng gặp nhiều ở nhóm ≥ 50 tuổi chiếm 70,6% và không có BN nào < 12 tuổi mắc bệnh ở mức độ nặng.

4.2. EBV, p53 và mối liên quan với lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục.

4.2.1. Tỷ lệ nhiễm EBV

Hiện tại có rất ít nghiên cứu về mối liên quan giữa EBV và bệnh GLS. Với nghiên cứu của chúng tôi có 13 BN EBV dương tính chiếm 25,0% cũng tương đồng với kết quả của Aidé và cộng sự năm 2010.

Mối liên quan giữa nhiễm EBV với mức độ bệnh

Nhóm EBV dương tính thì không có BN nhẹ, chỉ có bệnh mức độ trung bình 7/52 BN chiếm 53,8% và nặng có 6/52 BN chiếm 46,2%. Tuy nhiên không thấy có mối liên quan giữa nhiễm EBV với mức độ bệnh.

4.2.2. Tỷ lệ p53 gặp trong lichen xơ teo sinh dục

Tỷ lệ p53 dương tính 1(+) gặp nhiều nhất chiếm đến 63,4%, còn nhóm p53 dương tính 3(+) thì thấp nhất chỉ chiếm 7,7%.

Nghiên cứu của Hantschmann năm 2005, đột biến p53 xảy ra ở 38% các trường hợp không có ung thư, nhưng 25% p53 âm tính và 63% p53 tăng bội số có ung thư.

Mối liên quan giữa tỉ lệ p53 với mức độ bệnh

Mức độ nặng của bệnh cũng tăng dần cùng với tăng tỉ lệ p53 âm tính, dương tính 1(+), dương tính 2(+), dương tính 3(+) tương ứng là 14,3%, 33,3%, 37,5%, 50%. Tuy nhiên không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ bệnh và mức độ biến đổi p53.

4.3. Hiệu quả điều trị lichen xơ teo sinh dục bằng bôi corticoid và tacrolimus

4.3.1. Mức đáp ứng điều trị theo thời gian

Corticosteroid tại chỗ có hiệu quả cao và vẫn là phương pháp điều trị lựa chọn đầu tiên đối với LS. Liệu pháp này thường làm giảm các triệu chứng trong vài ngày đầu điều trị. Bảng 3.40. cho thấy điều trị 01 tháng thì có 27 % có hiệu quả kém, nhưng sang tháng thứ 3 đã giảm chỉ còn 16,2% còn 13,5% vào tháng thứ 6. Trong khi đáp ứng tốt ban đầu chưa có nhưng sau 3 tháng đã tăng lên 10,8% và tháng thứ 6 là 18,9%.

Trong một thử nghiệm, 34 bệnh nhân nữ điều trị bằng bôi corticosteroid tại chỗ 01 lần/ngày trong 1 tháng, 71% sạch triệu chứng và 29% đáp ứng một phần.

4.3.2. Kết quả điều trị theo mức độ bệnh

Sau 6 tháng điều trị, bệnh nhân ở mức độ nhẹ có kết quả điều trị tốt và khá bằng nhau với 41,2% (7/17 BN). Không có BN nặng nào có đáp ứng tốt, chỉ có BN nhẹ có đáp ứng tốt chiếm 41,2%(7/17 BN). Bệnh càng nặng thì kết quả điều trị càng kém và ngược lại.

4.3.3. Kết quả đáp ứng điều trị liên quan với nhiễm EBV

Sau 6 tháng, bệnh nhân EBV (+) có mức đáp ứng điều trị khá và trung bình có tỷ lệ bằng nhau với 36,4% (4/11 BN). Mức đáp ứng tốt ở bệnh nhân EBV(+) không có BN nào, còn nhóm EBV (-) chiếm 26,9%(7/26 BN).

4.3.4. Kết quả đáp ứng điều trị liên quan với p53

Sau 6 tháng, kết quả đáp ứng điều trị đạt mức tốt của bệnh nhân p53 âm tính chiếm tỷ lệ cao nhất với 60% (3/5 BN). Với bệnh nhân p53 dương tính 1(+), bệnh nhân đáp ứng điều trị đạt kết quả khá chiếm tỷ lệ cao nhất với 31,8 % (7/22 BN). Với bệnh nhân p53 dương tính 3(+), bệnh nhân đáp ứng điều trị mức độ khá chiếm tỷ lệ 50% (2/4 BN).

Trong nghiên cứu này có 2 BN bị nhiễm nấm vào tháng thứ 3 do không tuân thủ điều trị nhưng sau đó được giải quyết nhanh chóng. Do hiếm gặp các tác dụng bất lợi, tính an toàn và hiệu quả đã được chứng minh nên corticosteroid hoạt lực mạnh vẫn là khuyến cáo điều trị đầu tiên cho LS sinh dục.

KẾT LUẬN

1 Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục

1.1 Một số yếu tố liên quan

- Bệnh hầu hết gặp ở nữ (92,3%), phần lớn ở độ tuổi trên 30 (65,4%), có gia đình(62,9%) với 11,5% có tiền sử gia đình có người mắc lichen xơ teo.

- Bệnh nặng thường gặp ở đối tượng trên 50 tuổi chiếm 70,6%

1.2 Đặc điểm lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục

- Triệu chứng ngứa gặp ở hầu hết bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục (94,2%), tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng bỏng rát 38,5%, đau 31,8%.

- 100% bệnh nhân có dày sừng ở sinh dục, trong đó 78,9% dày sừng ở mức độ nặng. Ngoài ra, đa số bệnh nhân có thêm ít nhất 1 trong 5 triệu chứng là vết trợt, nứt, dính, hẹp, teo ở sinh dục với các mức độ khác nhau.

- Hầu hết (94,2%) bệnh nhân lichen xơ teo sinh dục ở mức độ trung bình (61,5%) và nặng (32,7%)

2. Tỷ lệ nhiễm EBV, p53 và mối liên quan lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục

2.1 Tỷ lệ nhiễm EBV và mối liên quan lâm sàng bệnh lichen xơ teo

- 25% bệnh nhân GLS nhiễm EBV, trong đó phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm ≥ 50 tuổi (69,2 %)

- Ở bệnh nhân có EBV (+), GLS mức độ trung bình là 53,8 %, nặng 46,2%. Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa nhiễm EBV với mức độ bệnh.

- Không có mối liên quan giữa nhiễm EBV và các triệu chứng lâm sàng.

2.2 Biến đổi p53 và mối liên quan lâm sàng bệnh lichen xơ teo sinh dục

- p53 dương tính 1(+) gặp ở 63,4% bệnh nhân, trong đó nhóm tuổi ≥ 30 chiếm 66,7%.

- Không có mối liên quan giữa tỉ lệ p53 với nhóm tuổi, với các triệu chứng lâm sàng và với mức độ bệnh.

3. Kết quả điều trị lichen xơ teo sinh dục bằng bôi corticoid và tacrolimus

- Các triệu chứng cơ năng gồm ngứa, bỏng rát, đau sau điều trị đều giảm rõ rệt.

- Các triệu chứng thực thể gồm vết trợt, vết nứt, dày sừng ở sinh dục cải thiện rõ sau 01 tháng điều trị và tiếp tục duy trì sự cải thiện sau 3 tháng và 6 tháng. Trong khi đó triệu chứng dính, hẹp, teo không có sự thay đổi khác biệt sau điều trị.

- Sau 6 tháng, 51,3% bệnh nhân có đáp ứng tốt và khá với điều trị.

- Kết quả điều trị có liên quan đến mức độ bệnh, mức độ nặng thì kết quả điều trị kém.

- Không thấy mối liên quan giữa nhiễm EBV và biến đổi p53 với đáp ứng điều trị.

- Tác dụng không mong muốn ít gặp chủ yếu là cảm giác bỏng rát nhẹ thoáng qua.

KIẾN NGHỊ

1. Cần có thêm nghiên cứu về EBV, p53 trong lichen xơ teo sinh dục với cỡ mẫu lớn hơn để tìm hiểu thêm mối liên quan có thể có của chúng với sinh bệnh học của bệnh.
2. Việc phối hợp bôi corticoid và tacrolimus nên được sử dụng trong điều trị lichen xơ teo sinh dục khi chưa có chỉ định phẫu thuật.