

SỐC PHẢN VỆ

Sinh lý bệnh miễn dịch



CHU CHI HIEU

TT Dự ứng MDLS

Bệnh viện Bạch Mai

chuchihieu@yahoo.fr

LỊCH SỬ

Nghiên cứu của Richet & Portier :

- Thử nghiệm tiêm TM tăng dần độc tố sứa biển cho chó
- Liều tiêm đầu (liều thấp) dung nạp tốt
- Ngừng 3 tuần
- Tiêm liều thấp, lúc đầu dung nạp tốt, nhưng sau vài phút:
 - Khó thở, ngứa toàn thân
 - Mạch nhanh và tụt HA
 - Có giật, hạ thân nhiệt
 - Hôn mê, tử vong

Với loài vật khác:

thỏ: biểu hiện tim mạch chiếm ưu thế

lợn: triệu chứng hô hấp và tim mạch

Dr CHU



Tiêu chuẩn chẩn đoán SPV

Sốc phản vệ có khả năng nếu đáp ứng 1 hoặc 3 tiêu chuẩn

- 1 khởi phát cấp tính (phút- giờ)
- ♦ Triệu chứng da/niêm mạc
- VÀ**
- ♦ Đường thở
- HOẶC**
- ♦ ↓ HA hoặc kết hợp các triệu chứng

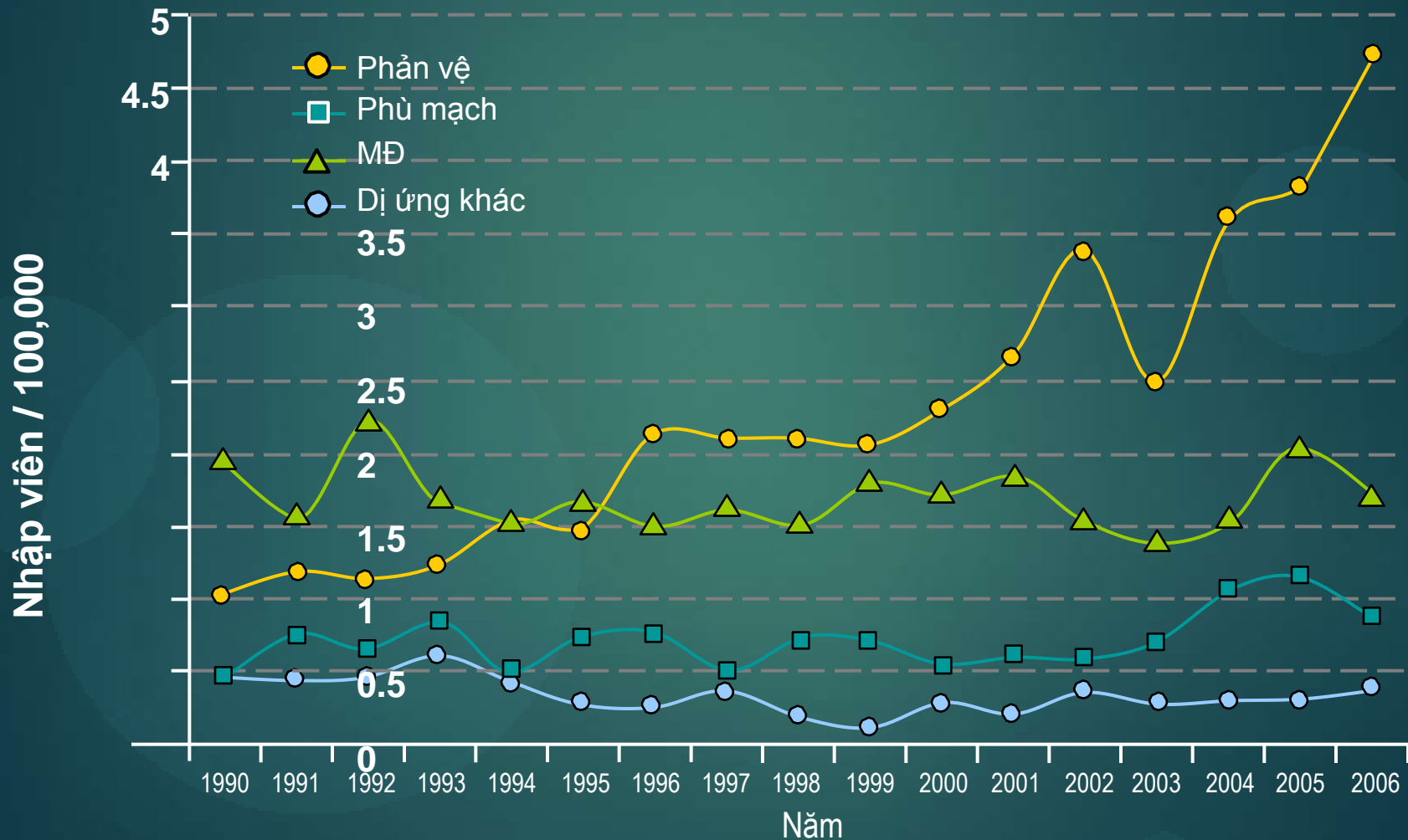
3 ↓ HA trong phút- giờ sau tiếp xúc DN **biết rõ**

- 2 Tiếp xúc DN **biết rõ** + ít nhất 2 biểu hiện xuất hiện
- phút- giờ
- ♦ Triệu chứng da/niêm mạc
 - ♦ Đường thở
 - ♦ ↓ HA* hoặc kết hợp các triệu chứng
 - ♦ Triệu chứng tiêu hóa khi dị ứng thức ăn

***Trẻ sơ sinh và trẻ em:** ↓ HATT (độ tuổi cụ thể) hoặc giảm > 30%

Người lớn: HATT < 100 mm Hg hoặc giảm > 30% so với HA cơ sở

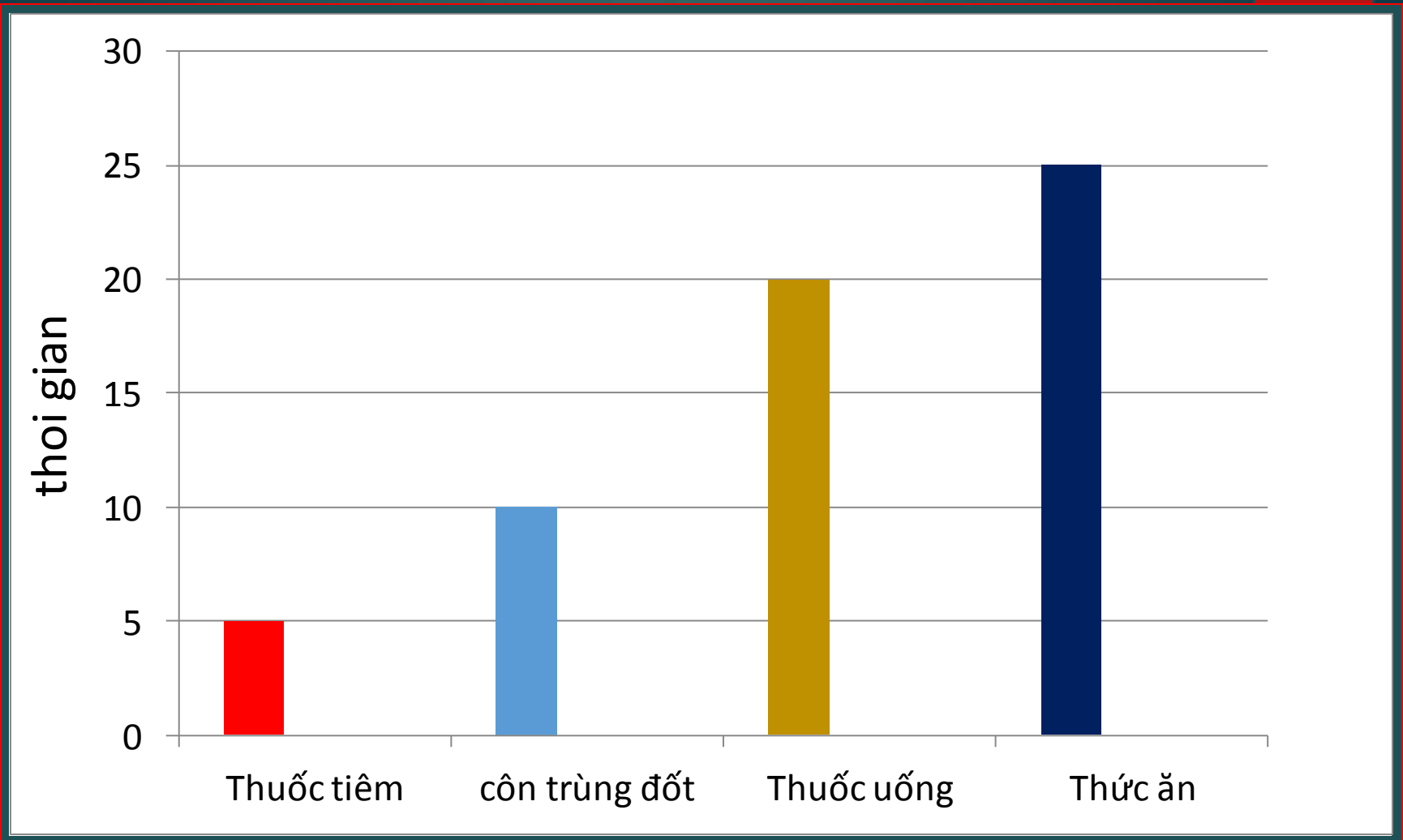
Tăng tỷ lệ nhập viện do SPV: New York, 1990-2006



Tử vong do SPV

- ~20 chết/năm ~1:2.8 triệu
- 50% vô căn; 25% thức ăn và 25% ong đốt
- ~50% chết do ngạt (thức ăn) và 50% do sốc (vô căn và ong đốt)
- Thời gian tử vong:
- 5 phút: vô căn; 15 phút: ong đốt; và 30 phút: thức ăn
- **Adrenaline hiếm được tiêm trước khi ngừng tim**

Thời gian xuất hiện ngừng tim do SPV



Pumphrey R. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4:285Y290

Phân loại theo Gell và Coombs

Type I

Quá mẫn nhanh

Type II

Độc TB

Type III

Phức hợp MD

Type IV

Quá mẫn muộn

Sốc phản vệ có thể xảy ra thông qua cơ chế miễn dịch
type I, II và III

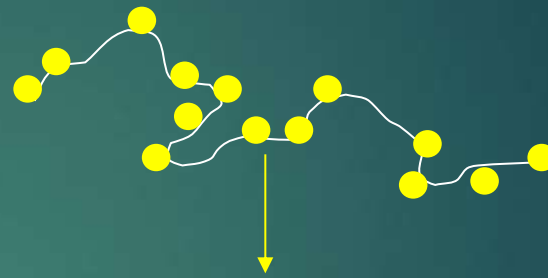
QUÁ TRÌNH MÃN CẢM

(phản vệ)

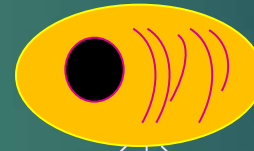
Dị nguyên(allergen)
tiếp xúc

TB Plasma sinh ra KT
IgE kháng dị nguyên

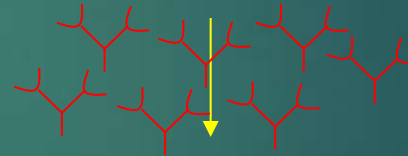
IgE gắn trên bề mặt
TB mast và BC
basophils



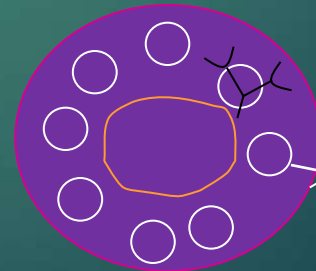
Dị nguyên



TB Plasma



IgE

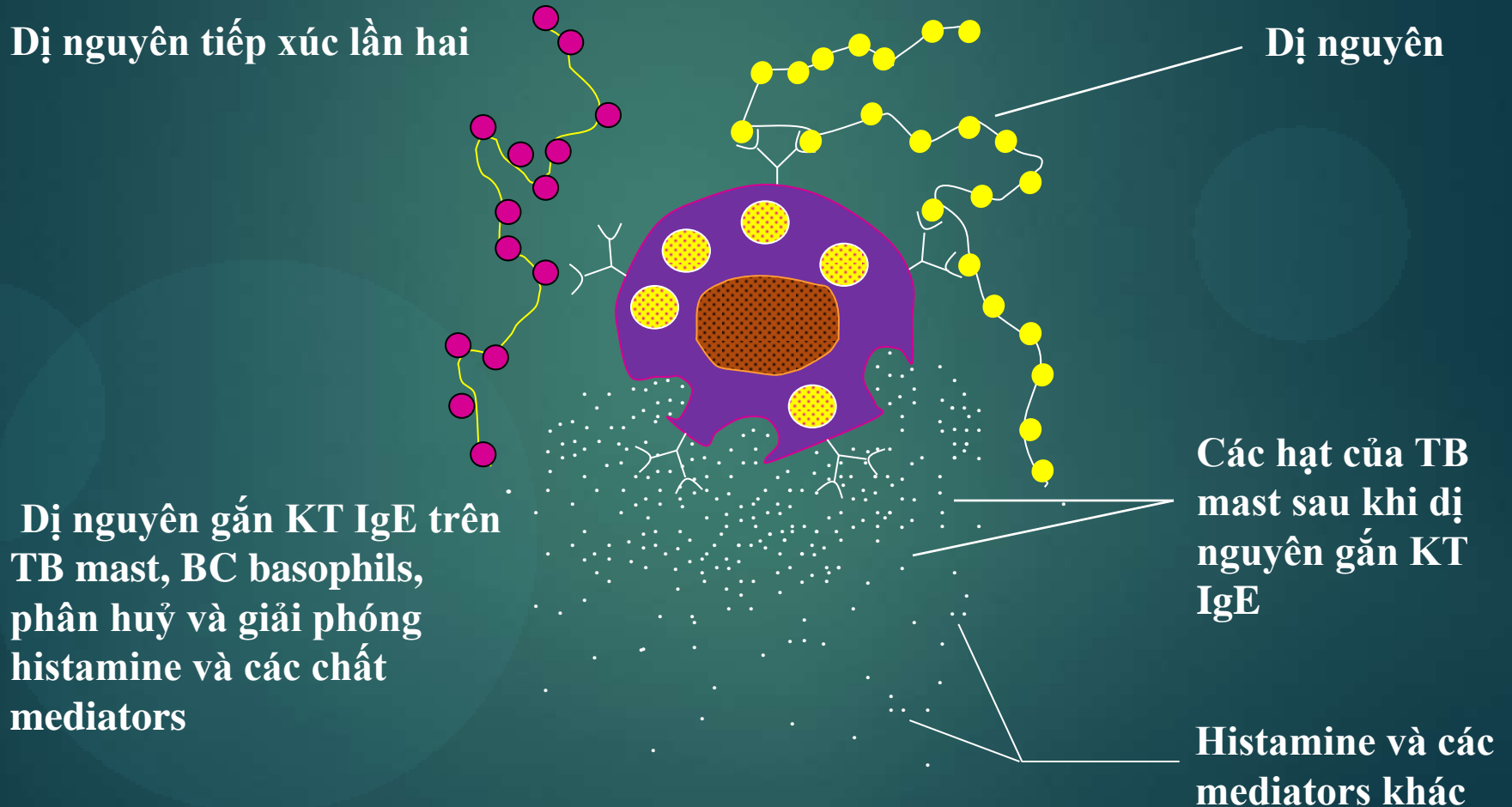


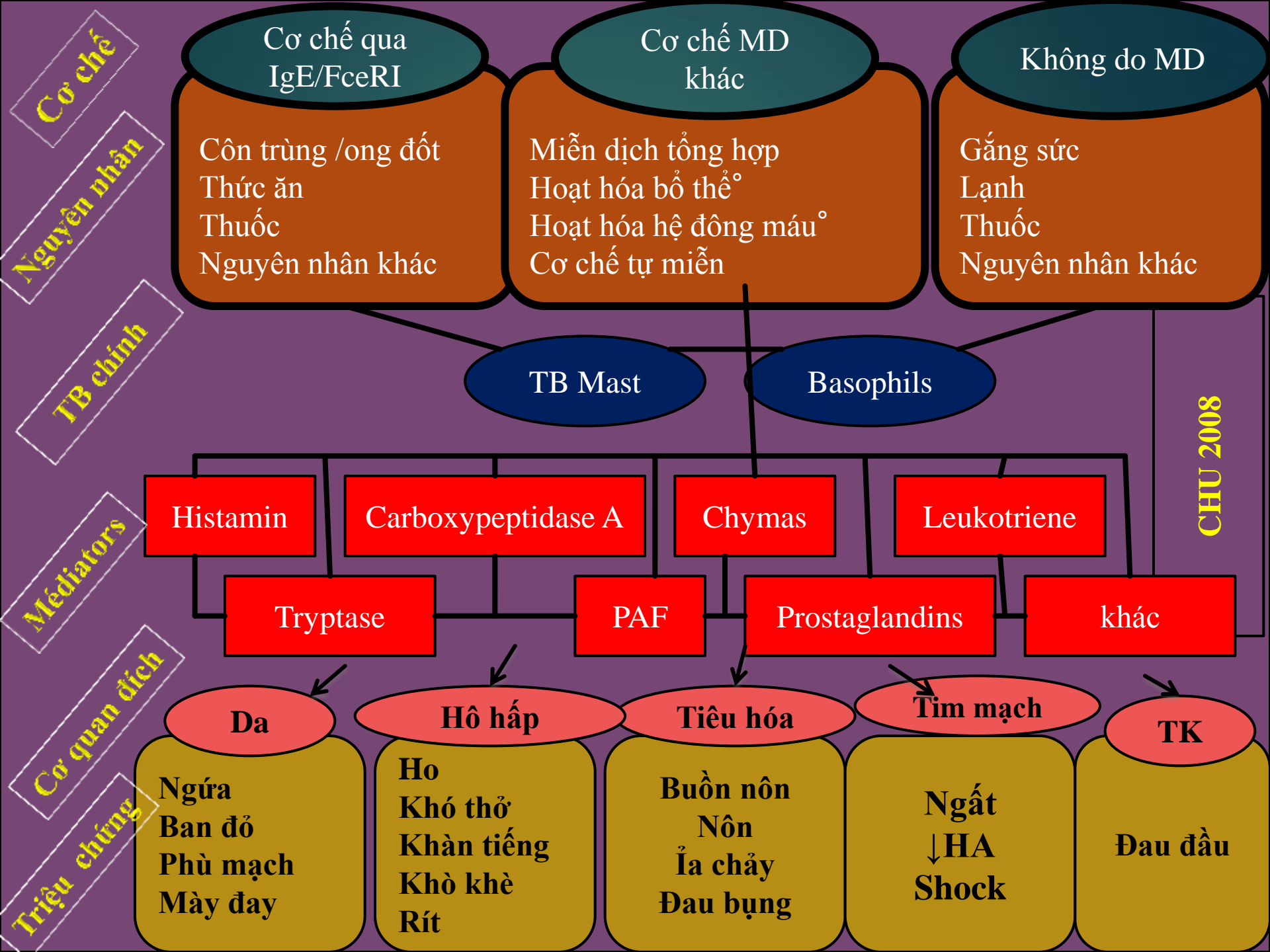
IgE gắn trên
màng TB mast

Các hạt chứa
mediator

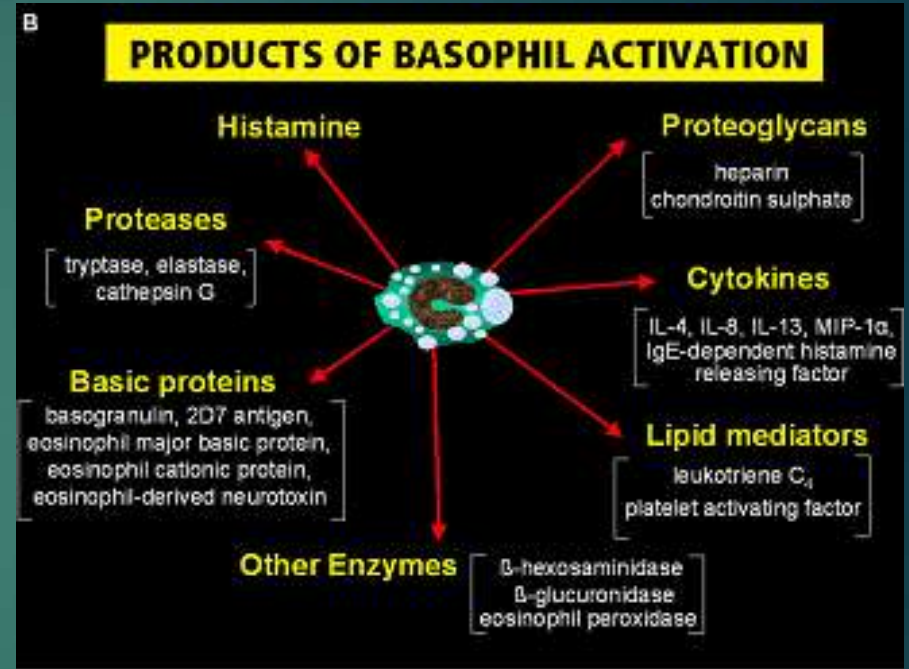
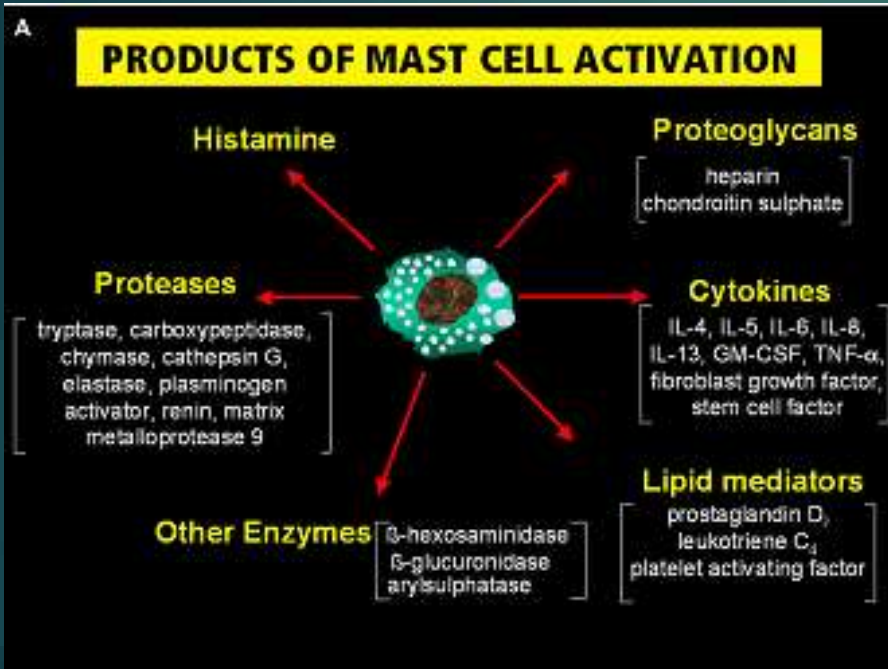


PHẢN ỨNG PHẢN VỆ





Hoạt chất giải phóng từ TB viêm



Vai trò của các hoạt chất trong biểu hiện phản ứng dị ứng nhanh

Sản xuất hoạt chất bởi TB tác động *in vitro/ex vivo*

↑ nồng độ hoạt chất tại chỗ và trong máu + tương quan mức viêm và nặng của bệnh.

Ảnh hưởng của hoạt chất lên TB tác động:

- Giãn mạch, ↑thấm mạch, co cơ trơn
- Kết dính và hóa ứng động
- (tiền/đồng) hoạt hóa

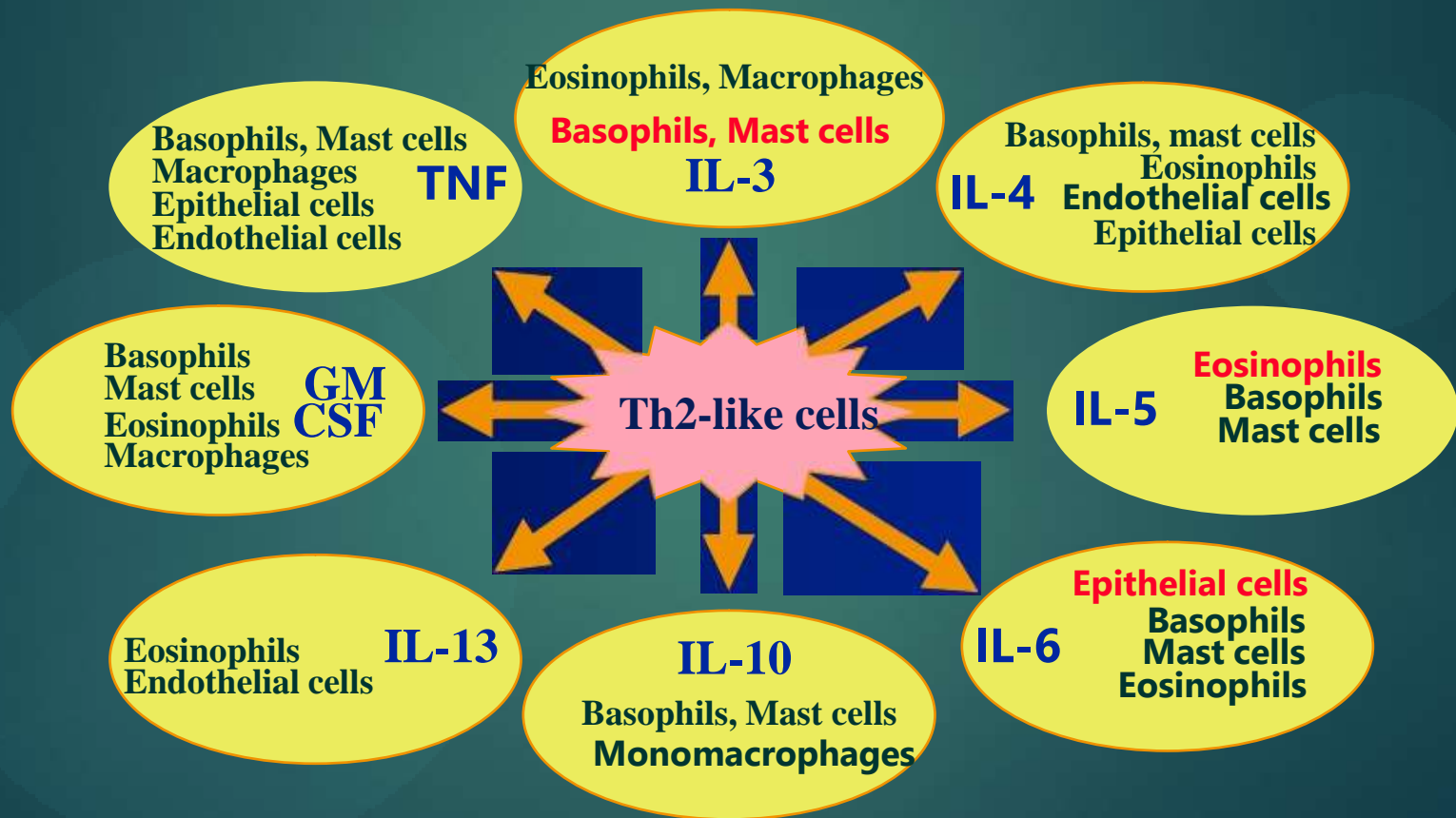
Tác dụng chống dị ứng của chất đối kháng các hoạt chất *in vivo* (nghiên cứu thực nghiệm và trên người)

Sinh lý bệnh dị ứng nhanh

các mediators và enzymes (phân loại)

Mediateurs & enzymes	Trong hạt (tiền tạo)	Tân tạo (tổng hợp)
Mastocytes	histamine tryptase chymase	PGD ₂ , PGF ₂ α , TXs, LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , PAF
Basophiles	Histamine	PGD ₂ , PGF ₂ α , TXs
Eosinophiles và các TB khác	MBP, ECP, EDN	PGD ₂ , PGF ₂ α , TXs, LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , PAF

Vai trò của cytokines trong biểu hiện dị ứng nhanh :
(Th2-type) cytokines tăng, biệt hóa, hóa ứng động và
yếu tố (tiền) hoạt hóa của TB tác động trong dị ứng



Sốc phản vệ một pha

Điều trị



Triệu chứng
ban đầu



0

Thời gian

Tiếp xúc dị nguyên



Sinh lý bệnh dị ứng nhanh

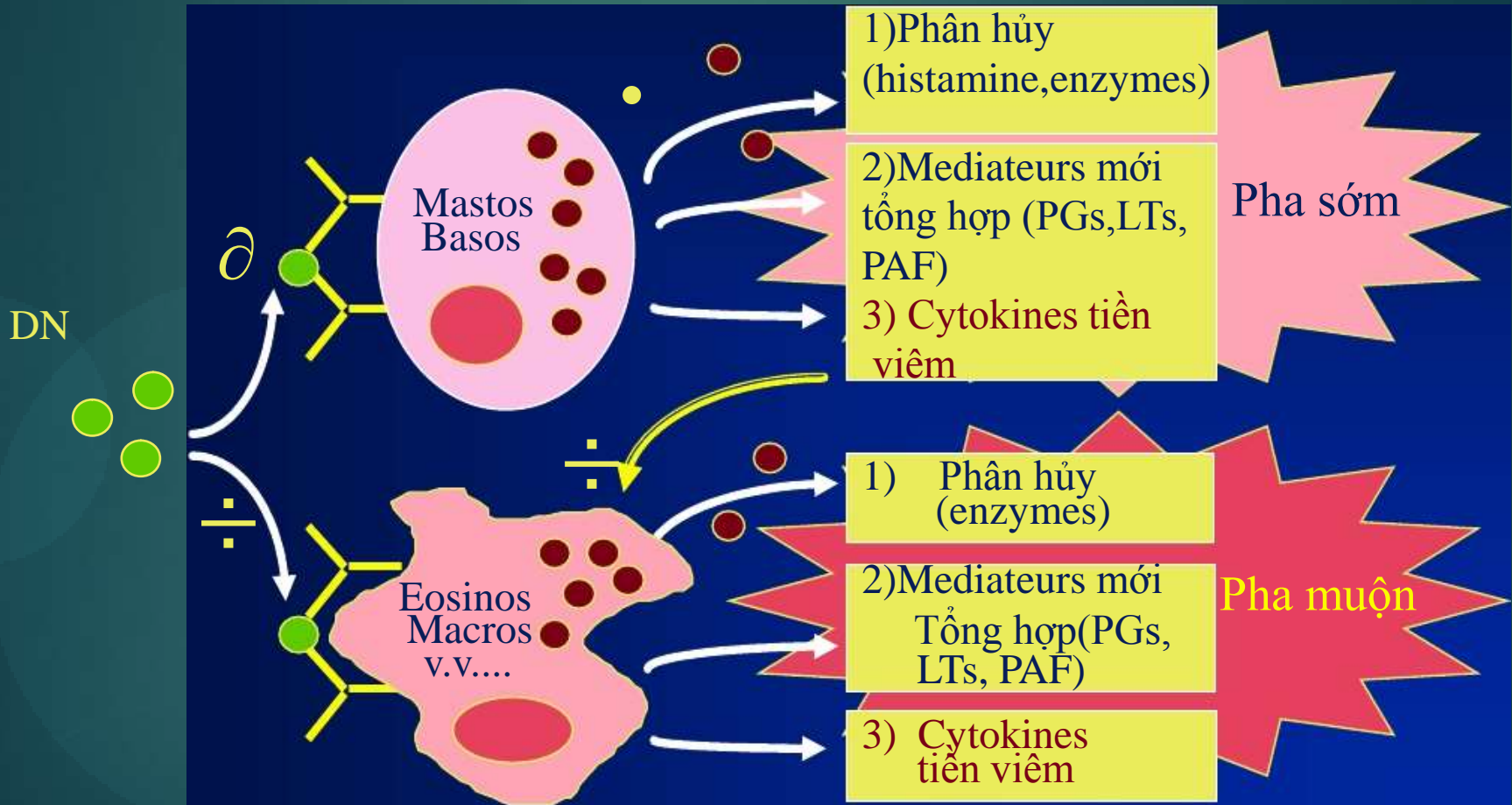
Các mediators và enzymes chủ yếu (hoạt hóa sinh học)

Mediateurs	Effets sur				
	Mạch máu	Cơ trơn	Biểu mô	Leucocytes	tim
Histamine	Giãn mạch	Co thắt	Niêm mạc	Hóa ứng động Và hoạt hóa	Dẫn truyền nhĩ thắt.
PAF	Giãn mạch	Co thắt		Hóa ứng động □Và hoạt hóa	Rối loạn nhịp
PGF2 α PGD2 TXA2	Giãn mạch	Co thắt		Hóa ứng động Và hoạt hóa	
LTB4				Hóa ứng động Và hoạt hóa	
LTC4, D4, E4	Giãn mạch □	Có thắt	Niêm mạc	Hóa ứng động Và hoạt hóa □Hoạt hóa (\pm)	Có bóp

Vai trò mediators trong phản ứng dị ứng nhanh (nghiên cứu hiệu quả trên lâm sàng)

Đối kháng & ức chế	Viêm da atopy	Mày đay, Phù mạch	Viêm mũi và viêm kết mạc	HPQ
Histamine	có (± tới ++)	có (+++)	có (++)	Không
LTs	Không	Có (±)	Có (+)	Có (±)
PGs và TXs	Không	Không	Không	Không
PAF	Không	Không	Không	Không

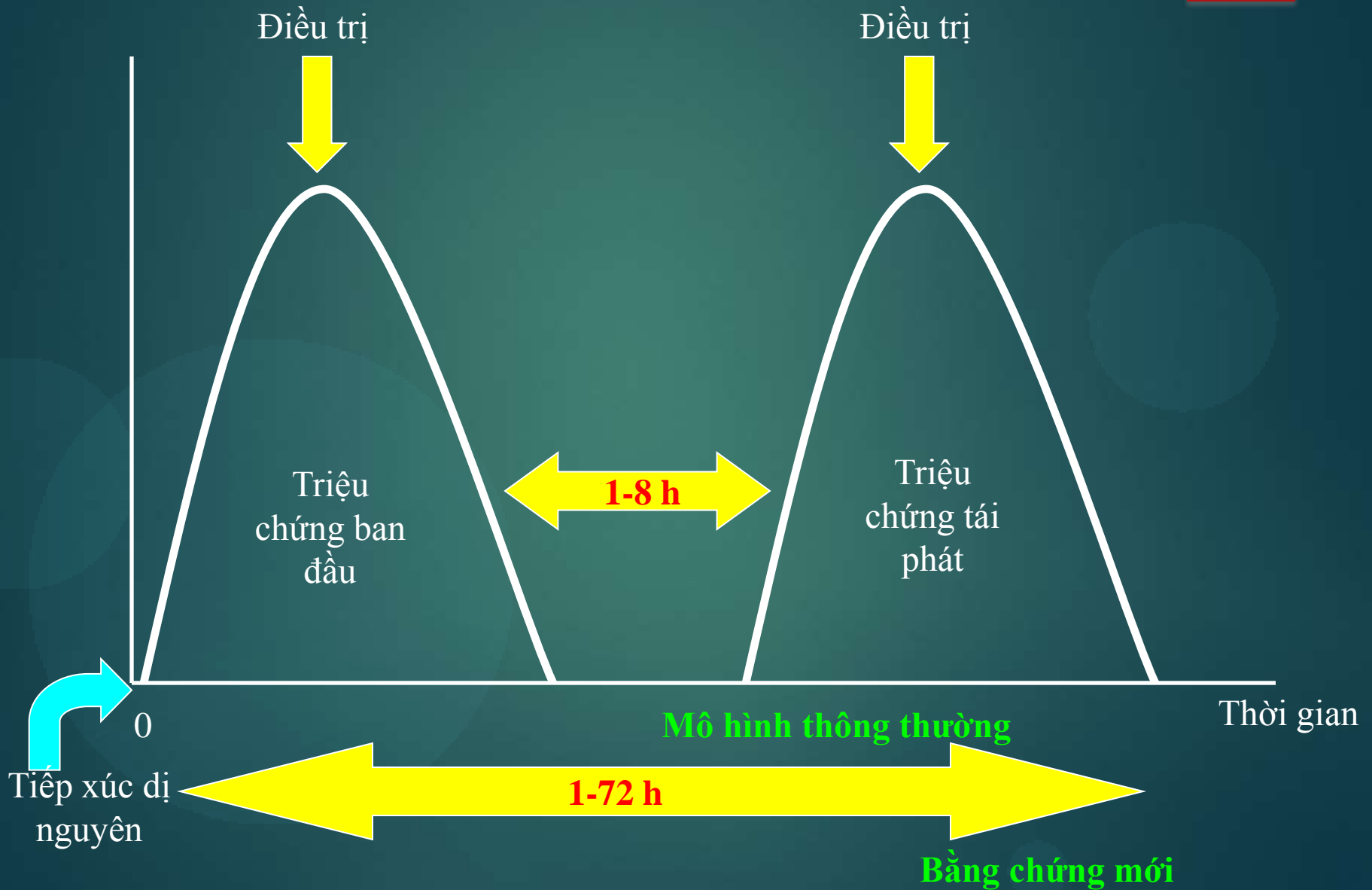
Miễn dịch bệnh lý dị ứng nhanh (quan niệm mới)



Sốc phản vệ hai pha

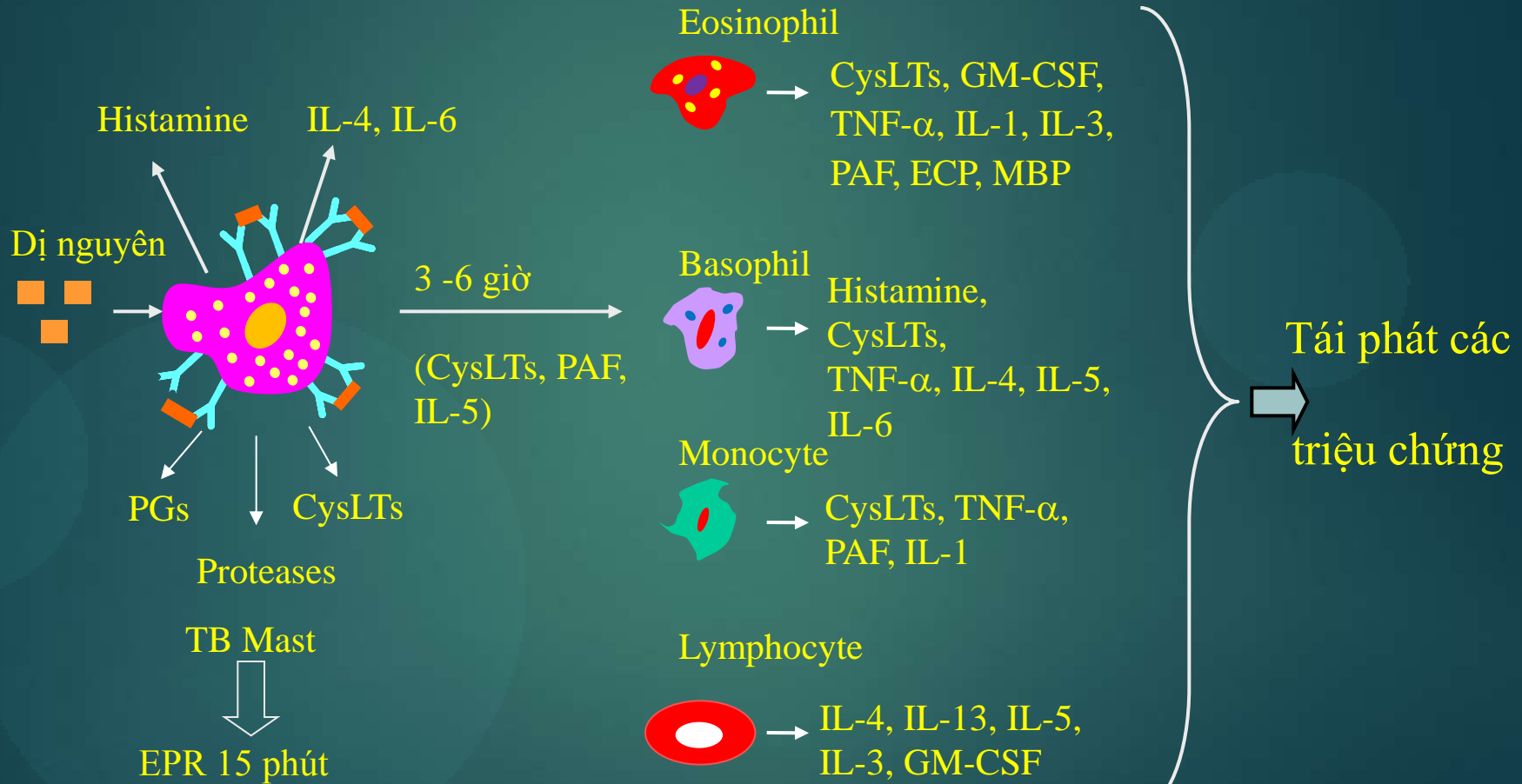
- Tái phát sau khi hết triệu chứng ban đầu, mà không tiếp xúc với DN tiếp theo
- Thời gian: 1-8h
- Tỷ lệ: 20%, chủ yếu ở BN không được dùng adrenalin sớm
- Kéo dài: 5-32h
- Cơ chế miễn dịch: **phản ứng muộn**

Sốc phản vệ hai pha



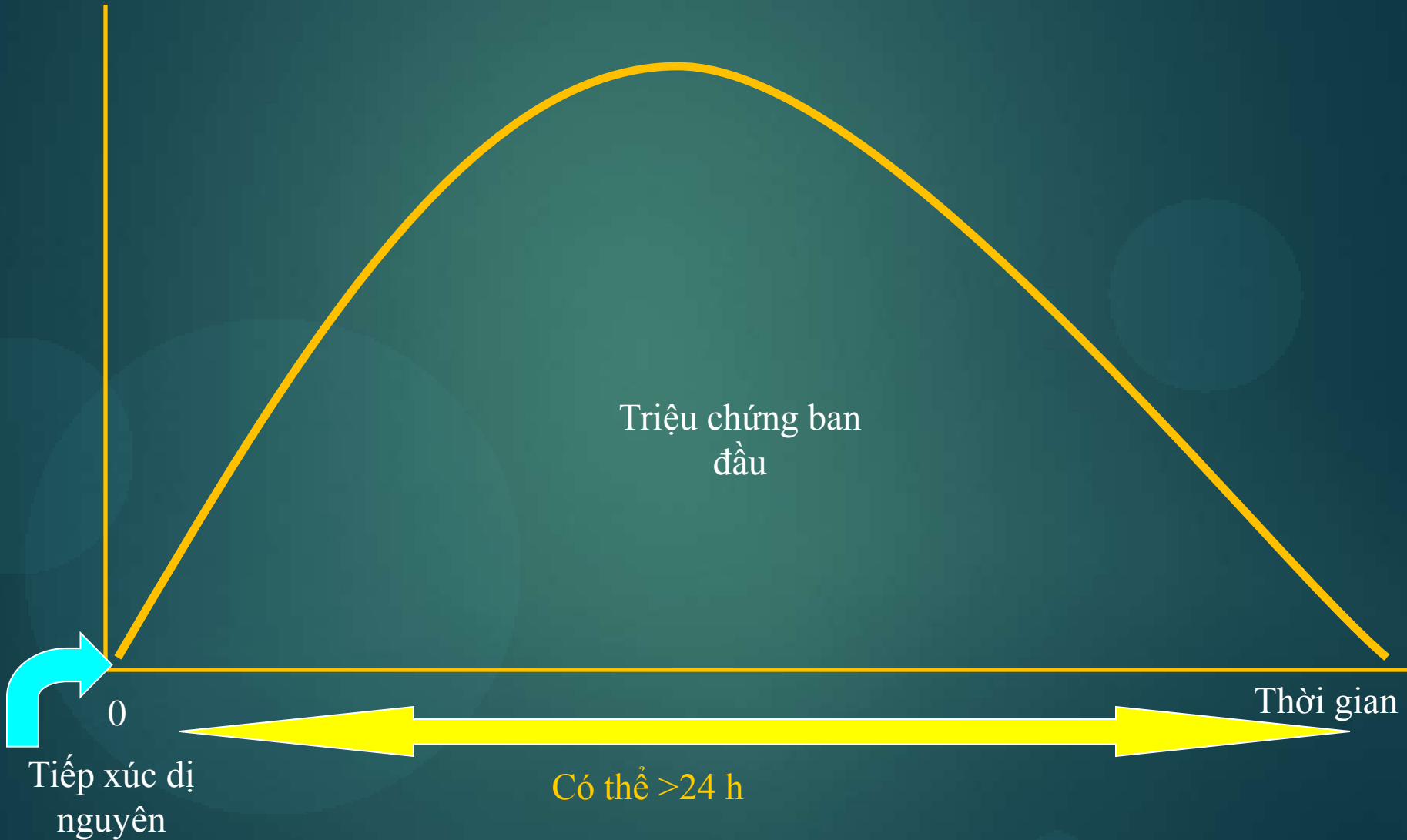
Hai giai đoạn/giai đoạn 2

Thâm nhiễm TB: 3 - 6 giờ (LPR)



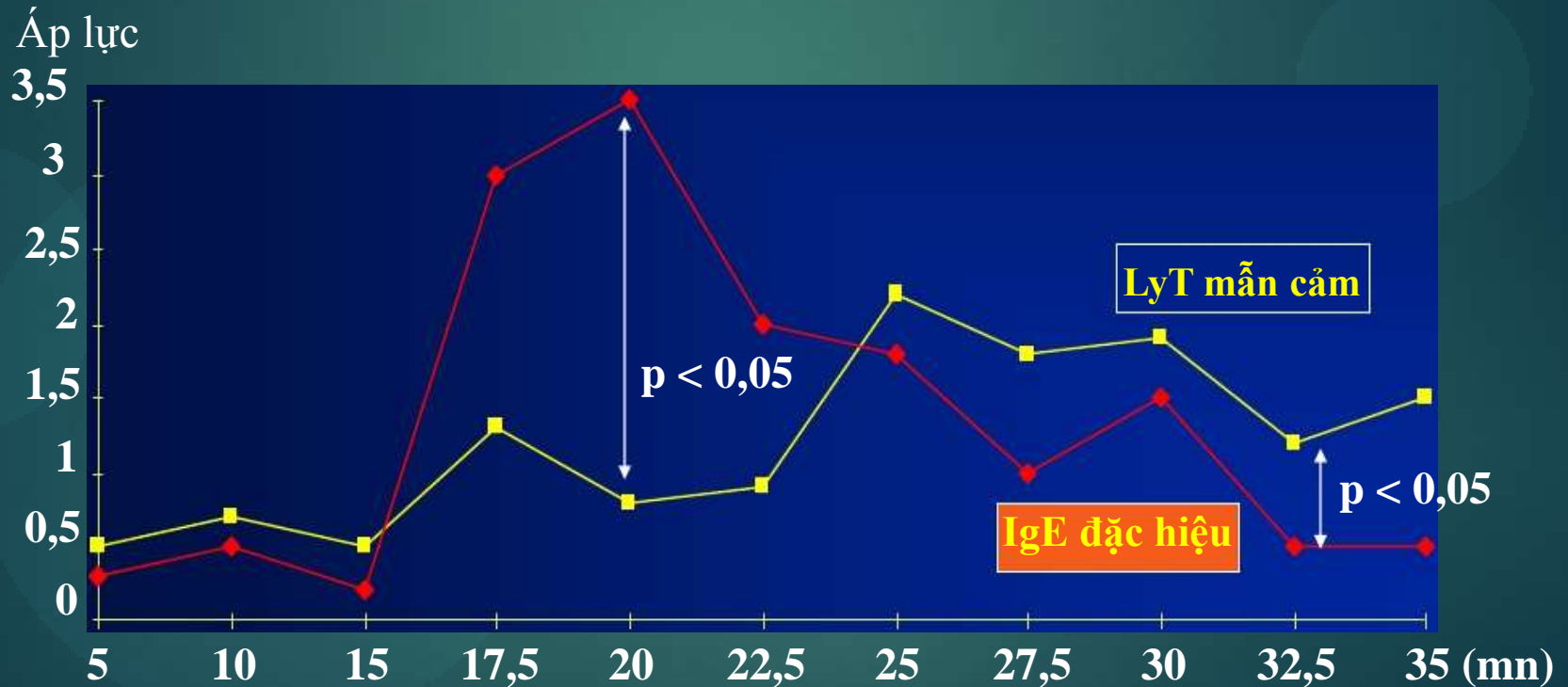
Giai đoạn sớm

Phản ứng kéo dài

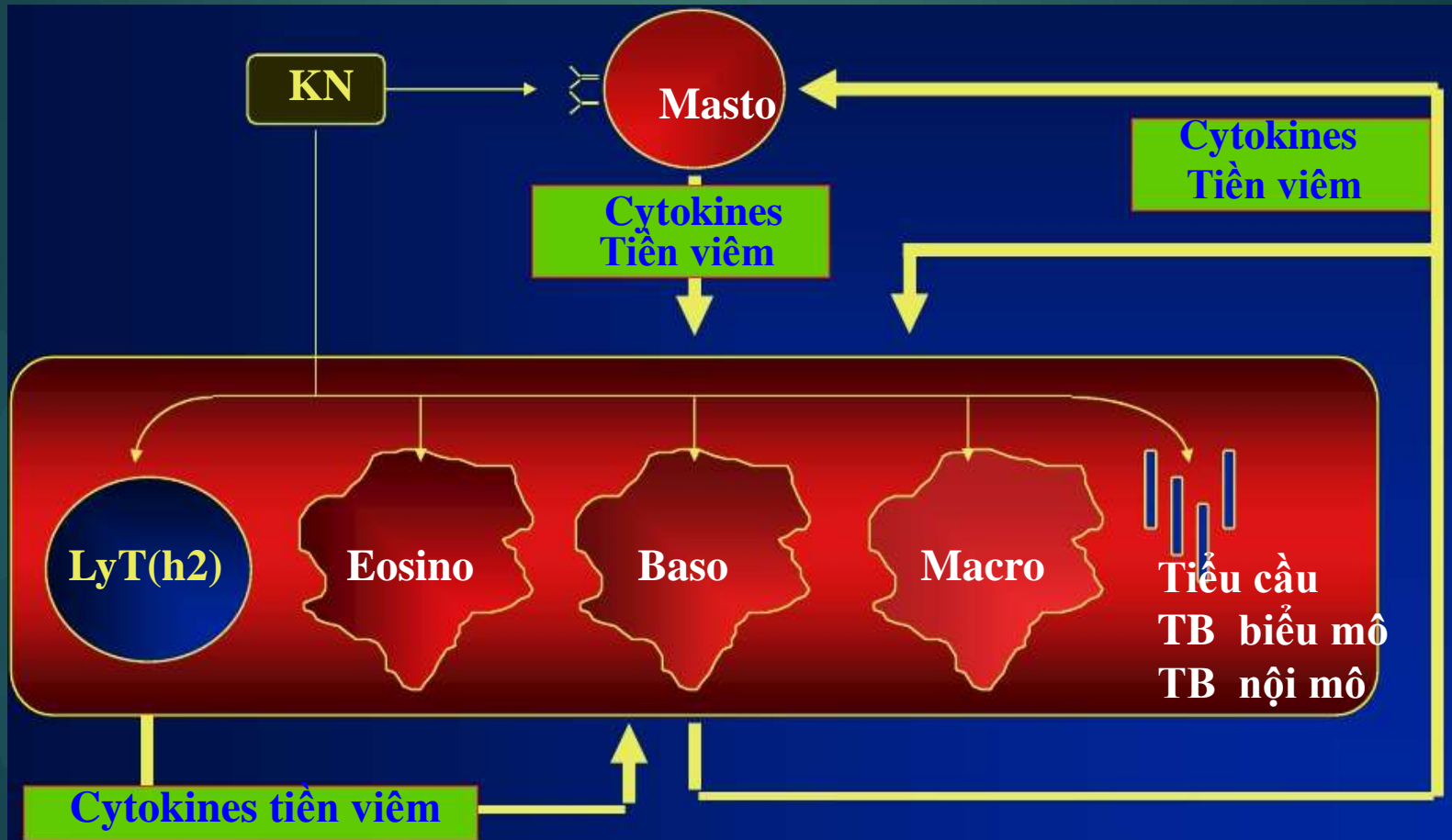


LyT có vai trò xác định trong sinh lý bệnh Giai đoạn muộn

Hít DN gây co thắt PQ ở chuột mẫn cảm thụ động bởi IgE đặc hiệu, và co thắt PQ + tăng phản ứng PQ muộn ở chuột mẫn cảm thụ động bởi LyT đặc hiệu
(Lambert et al, 1998)



Quan điểm mới về pha muộn của phản ứng dị ứng nhanh



Liên quan giữa dị ứng nhanh và muộn

Giới thiệu: Th1-Th2 theo lý thuyết không có hỗn hợp Th1 + Th2

Dữ liệu trong viêm da atopy:

Lâm sàng: đợt cấp mày đay trước khi có đợt cấp DA

Chẩn đoán dị ứng:

kết hợp test da đọc nhanh và chậm (+) (pricks) IgE trong da và ↑ IgE

Khởi phát:

- Thâm nhiễm TB mastocytes + eosinophiles hoạt hóa
- Biểu hiện cytokines Th2 tại da

Muộn / mạn:

- Thâm nhiễm TB đơn nhân (LyT + TB Langerhans + macrophages)
- Biểu hiện của cytokines Th1 tại da

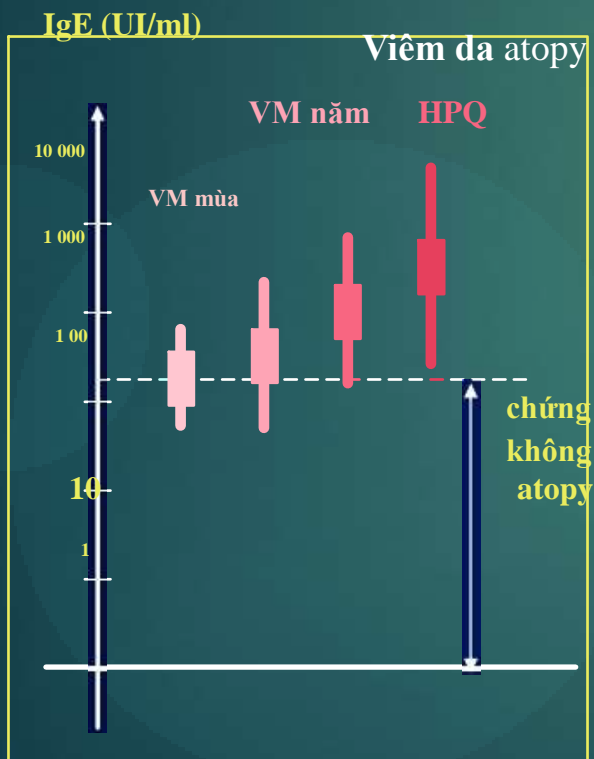
Viêm da atopy: sinh lý bệnh (1)

Thành phần dị ứng nhanh

Tăng-IgE-globulin máu

IgE TB + Trong TB biểu bì

Test da đọc nhanh và/hoặc RAST dương tính

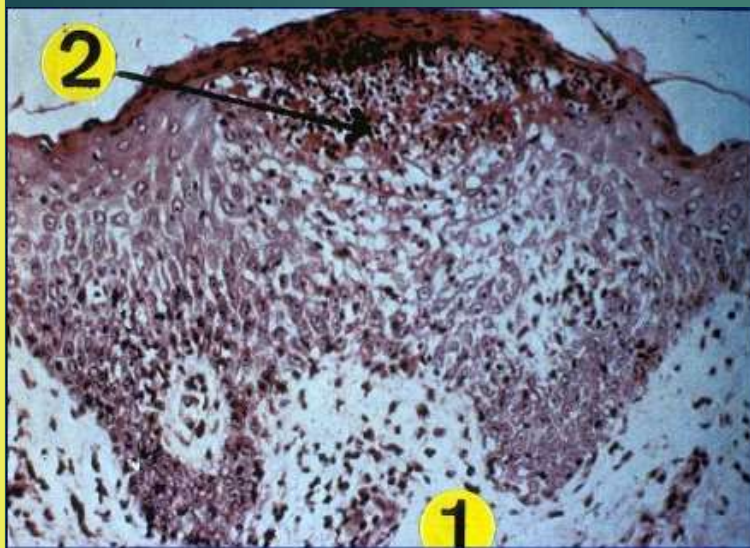


Viêm da atopy: sinh lý bệnh (2)

Thành phần dị ứng nhanh với

Mô học: TB đơn nhân điển hình tại
tổn thương

patch-tests dương tính với DN
Thông thường (\pm DN tiếp xúc)



Dị ứng nhanh và sốc phản vệ

Đặc điểm miễn dịch

Phản ứng	Cơ địa để phản ứng Miễn dịch	Mẫn cảm trước Đó (đôi khi “ bí ẩn”)	Cơ chế: Phân hủy TB mastocytes và basophiles	Biểu hiện lâm sàng
Dị ứng	Cơ địa dị ứng	Cần thiết	Phụ thuộc IgE	AD, mày đay Viêm mũi, Viêm kết mạc HPQ
Phản vệ - Dị ứng/IgE - Dị ứng/IgG	Không/có không	Cần thiết Cần thiết	Phụ thuộc IgE Phụ thuộc IgM/IgG	MĐ ± phù mạch ± co PQ ± tụt HA
Dạng phản vệ Không dị ứng	không	không	Trực tiếp (không phụ thuộc Ig)	± trụy tim mạch

Sinh lý bệnh sốc phản vệ

Vai trò của IgE

Bằng chứng phản vệ thụ động qua huyết thanh:

In vitro : phản vệ thụ động bởi

Chuột bạch

Phổi khỉ hoặc thỏ

in vivo : phản vệ thụ động

Tại da (Prausnitz-Küstner, Ovary)

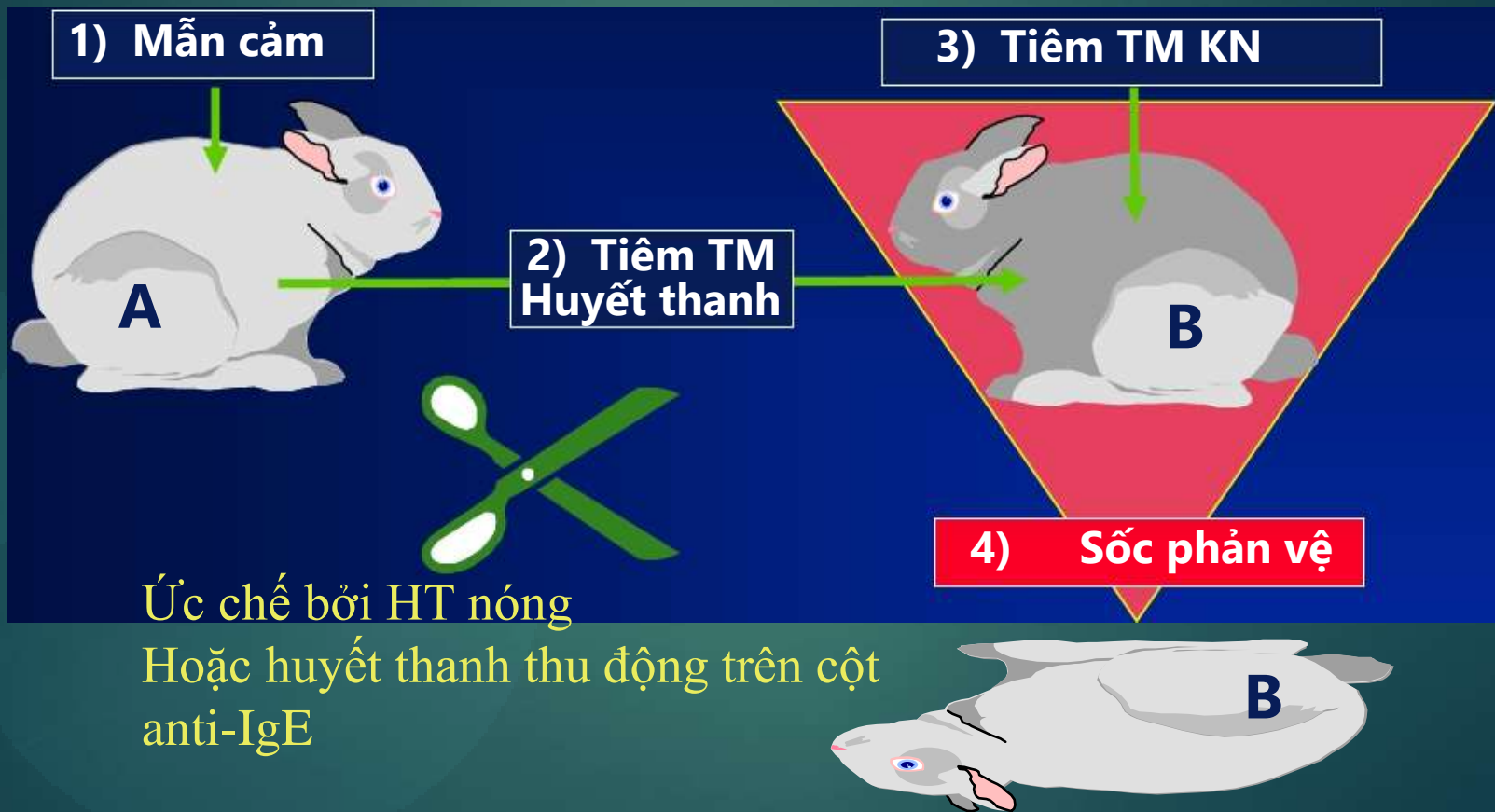
Toàn thân

Ức chế bởi :

Huyết thanh nóng 56° C trong > 30 phút.

Huyết thanh thụ động trên cột anti IgE

Sinh lý bệnh phản ứng phản vệ (phản ứng phản vệ thụ động trên in vivo)



Sinh lý bệnh phản ứng phản vệ

vai trò trung tâm của histamine

Phản vệ ở người

↑ histamine huyết thanh và tăng thải méthyl-histamine NT
tương quan với mức độ nặng bệnh

Nghiên cứu thực nghiệm

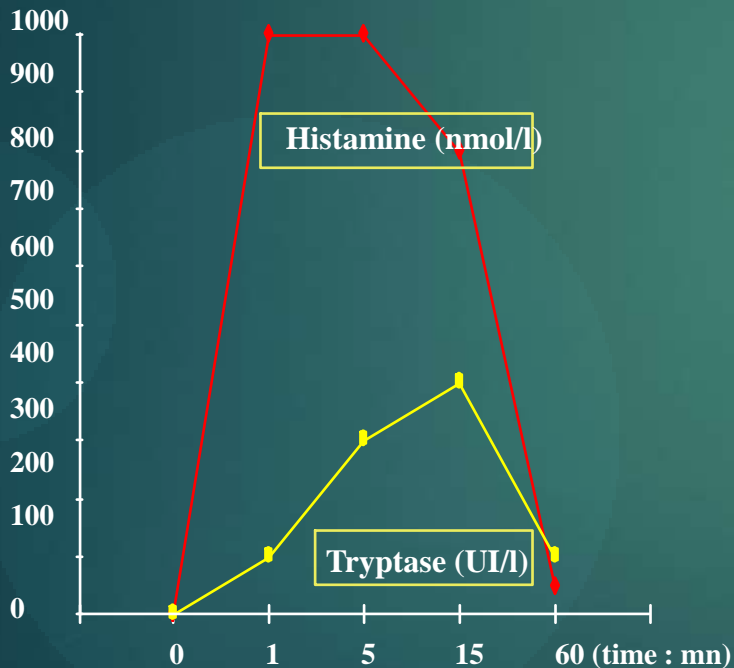
Gây triệu chứng sốc phản vệ khi tiêm histamine (sốc do histamine)

Tương quan giữa mức histamine HT và mức độ nặng

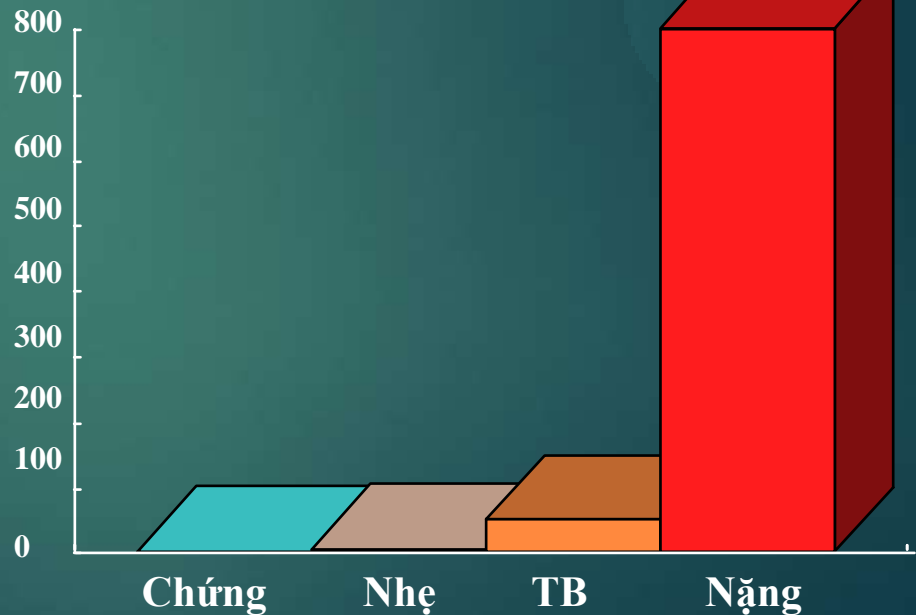
Sinh lý bệnh phản ứng phản vệ

vai trò trung tâm của histamine và TB mast

Hoạt chất của TB mast trong SPV do công trùng đốt
(Van den Linden et al, 1992)

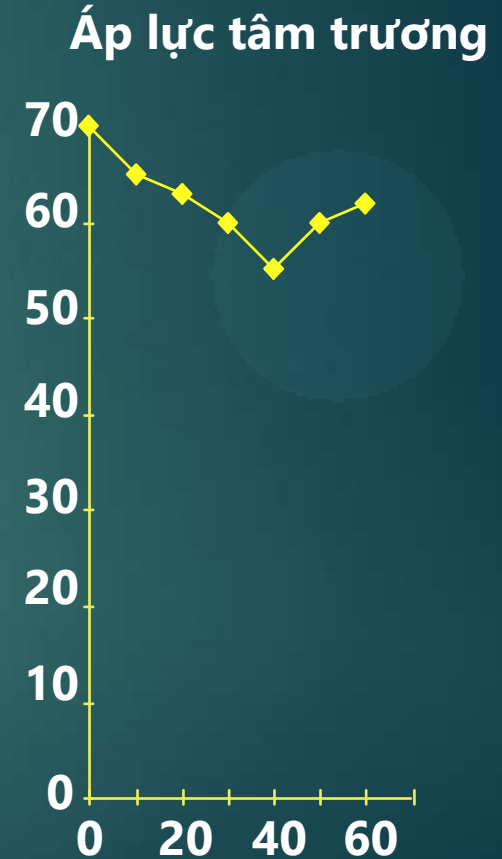
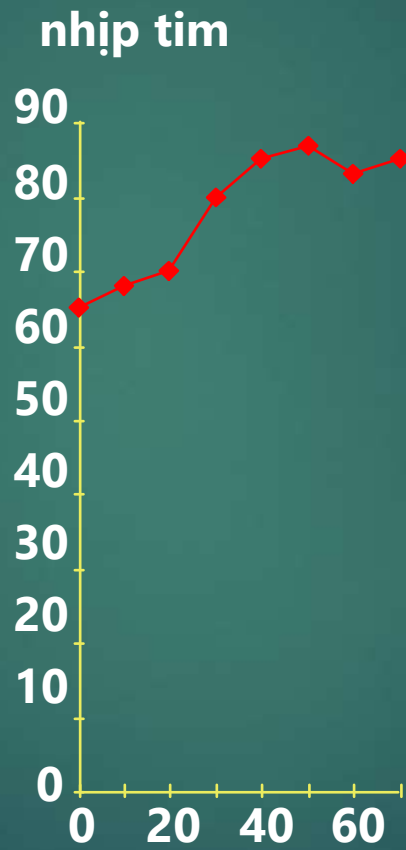


Histamine (nmol/l)



Sinh lý bệnh phản vệ

Vai trò histamine : tiêm TM histamine làm thay đổi chỉ số tim mạch trong sốc phản vệ



Thời gian sau test kích thích (ph)

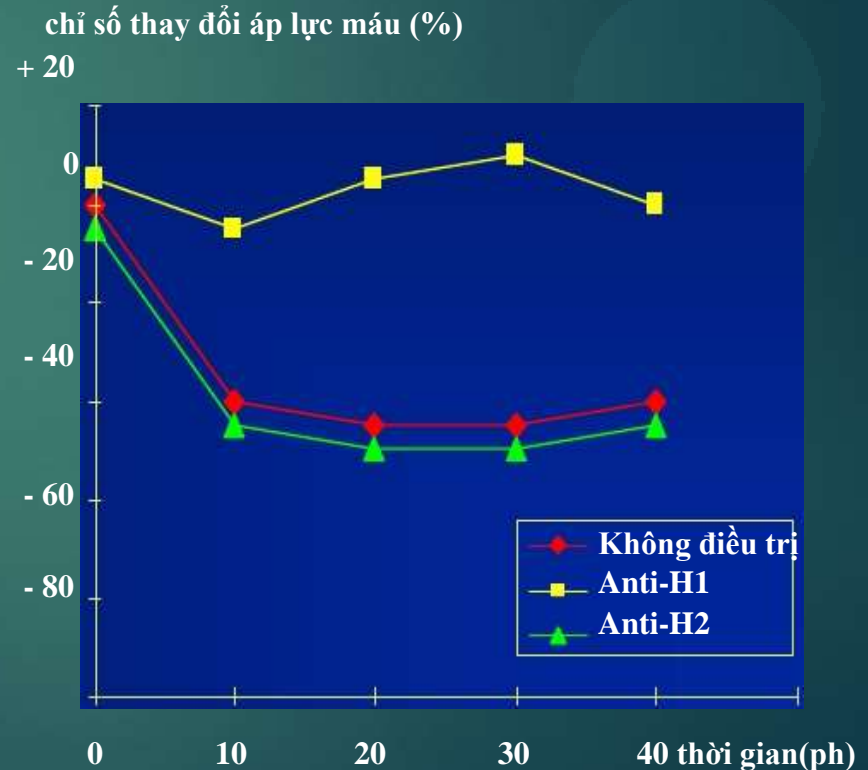
Sinh lý bệnh của phản vệ

Vai trò trung tâm của histamine

Thực nghiệm sốc do histamine. Tương quan giữa mức histamine và mức độ nặng (Moss, 1992)

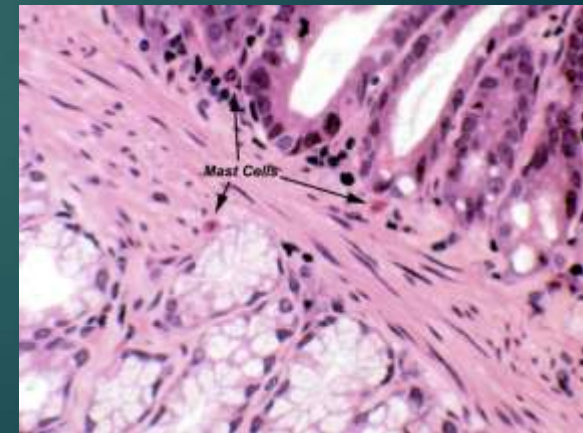
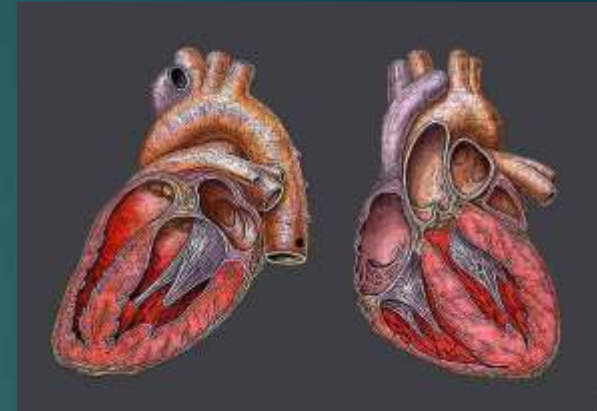
Histamine (ng/ml)	Triệu chứng lâm sàng
≤ 5	Tiết dịch dạ dày và giảm TC VD tiểu TM, VC tiểu ĐM
5-10	Ngứa, mấy đay ± phù mạch Mạch nhanh và thở nhanh
10-15	Tăng nhịp tim Tụt HA Phù mạch nặng (thanh quản)
15-50	RLNT và RL dẫn truyền nhĩ – thất. Có thất PQ,
> 50	Chết do ngừng tim

Chuột dị ứng, tiền điều trị anti-H1 ức chế giảm áp lực máu do tiêm DN tĩnh mạch (Osada, 1994)



SPV và bệnh tim mạch

- ↑ **TB mast** ở bệnh tim thiếu máu & bệnh cơ tim
- TB Mast cư trú nhiều **mảng xơ vữa mạch vành**
- **KT IgE gắn bề mặt TB mast tại tim** -> phân hủy
- SPV có thể gây ra thiếu máu cục bộ cơ tim do **mảng xơ vữa vỡ**
- 15% SPV nặng có **đau thắt ngực**
- 7% SPV nặng **RLNT**



1. Kemp SF et al. Allergy 2008. 63(8): 1061-70.

2. Lieberman P et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. J ACI 2010. 126 (3) 477-80, (AKA 2010 JTF Anaphylaxis PP)

Phản vệ tim

- **Bằng chứng LS:** chết do ngừng tim đột ngột
Sau khi ong đốt
Sau tiêm thuốc TM
- Bằng chứng mô học, sinh hóa
Đặc điểm mastocytes (Test da +) trong tim (nhĩ phải và nút dẫn truyền nhĩ thất, dấu hiệu phân hủy ào ạt ở bệnh nhân tử vong
Đặc điểm thụ thể H1 và H2 tại tim
- **Bằng chứng thử nghiệm trên in vitro/ex vivo**
phản vệ thụ động tại tim cô lập trên in vitro
 - mạch nhanh, rung ± ngừng tim
 - Kết hợp giải phóng
 - histamine (≤ 1 ph)
 - dẫn chất của AA : PGD2, PGF1 α ,

TXA2, LTC4 et LTD4 (≤ 2 ph)

Nghiên cứu thực nghiệm trên tim cô lập, truyền mediators

histamine : chậm dẫn truyền AV /bloc AV (H1), nhịp tim nhanh/rung (H2)

leucotriènes : chậm dẫn truyền AV, giảm DC

Ức chế bởi

anti H1 và H2

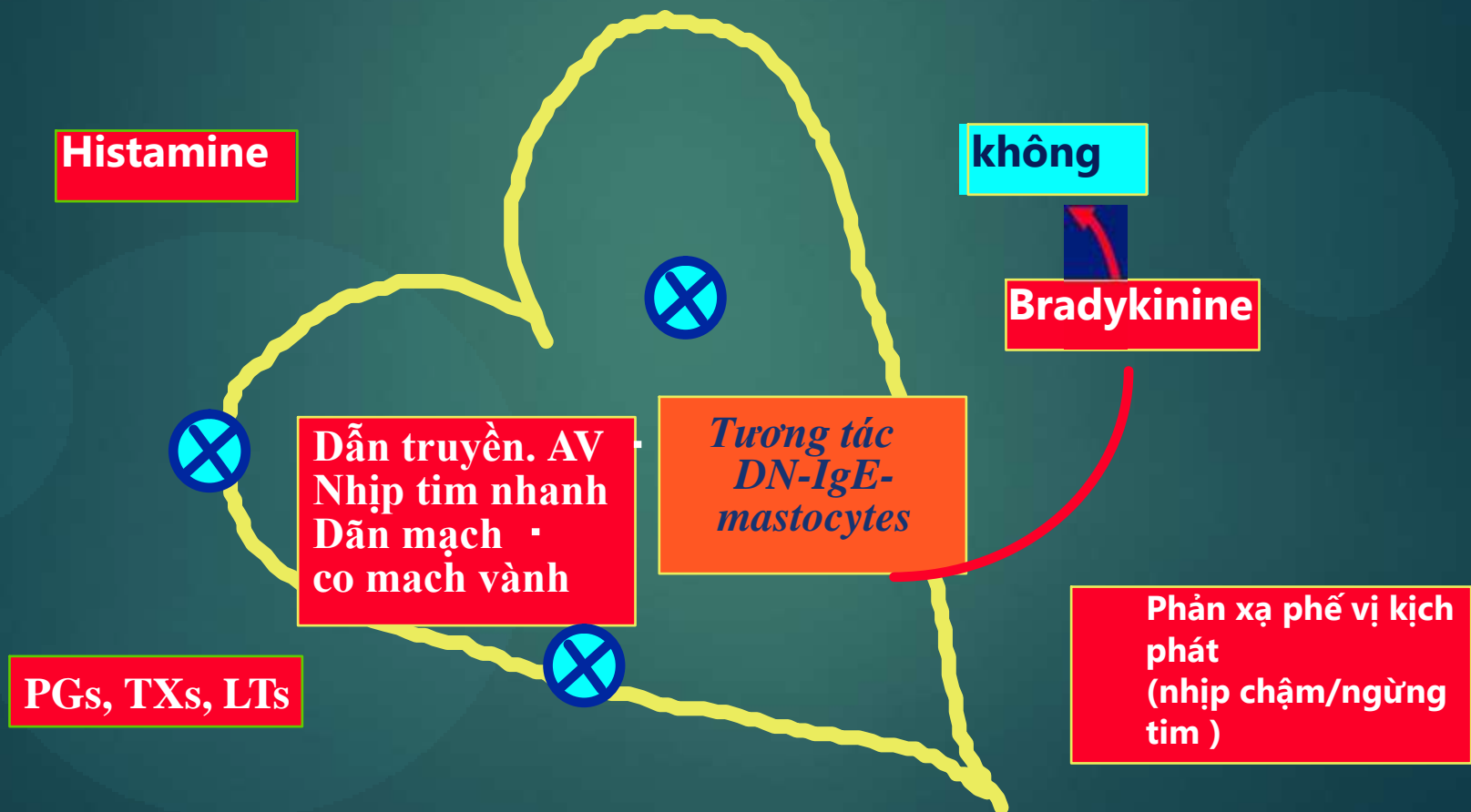
đôi kháng/ức chế dẫn chất CO và LO của AA

cung cấp NO (nitroprusside de Na)

Dr CHU

Sinh lý bệnh phản vệ

Mới (2) : phản vệ tim



Vai trò mediators không do TB mast



Vai trò cytokines

Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: identification of potential mediators of acute allergic reactions (định lượng cytokines, khi cấp cứu, ở bệnh nhân phản vệ). Stone et al, 2009.

Cytokine (pg/ml)	Chứng	Nặng	p
IL-1	0	0	NS
IL-2	0	6.1	< 0.01
IL-3	7.0	7.9	NS
IL-4	0	6.6	< 0.01
IL-5	0	4.3	< 0.01
IL-6	0	49.3	< 0.01
IL-8	48	24.4	NS
IL-9	6.0	9.1	NS
IL-10	0	29.5	< 0.01
IL-13	0	6.0	< 0.01
IFN- γ	0	0	NS
TNF-α	0	4.8	< 0.01
GM-CSF	0	0	NS
Eotaxine	110	57.6	NS

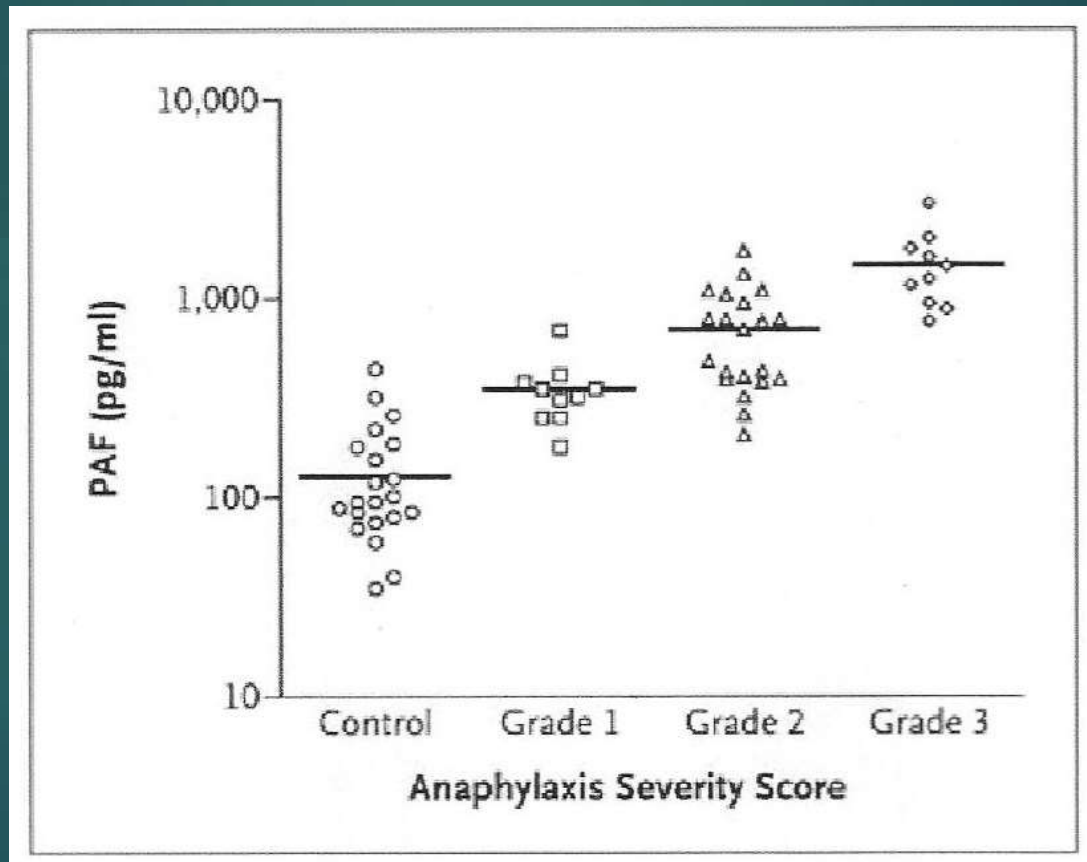
Cytokine (pg/ml)	TB	Nặng	p
IL-2	4	6.1	NS
IL-4	5.6	6.6	NS
IL-5	5	4.3	NS
IL-6	0	49.3	< 0.01
IL-10	10.6	29.5	< 0.01
IL-13	6.4	6.0	NS
IFN- γ	5.3	0	NS
TNF- α	6.5	4.8	NS

Vai trò PAF trong phản vệ

Platelet activating factor (PAF)

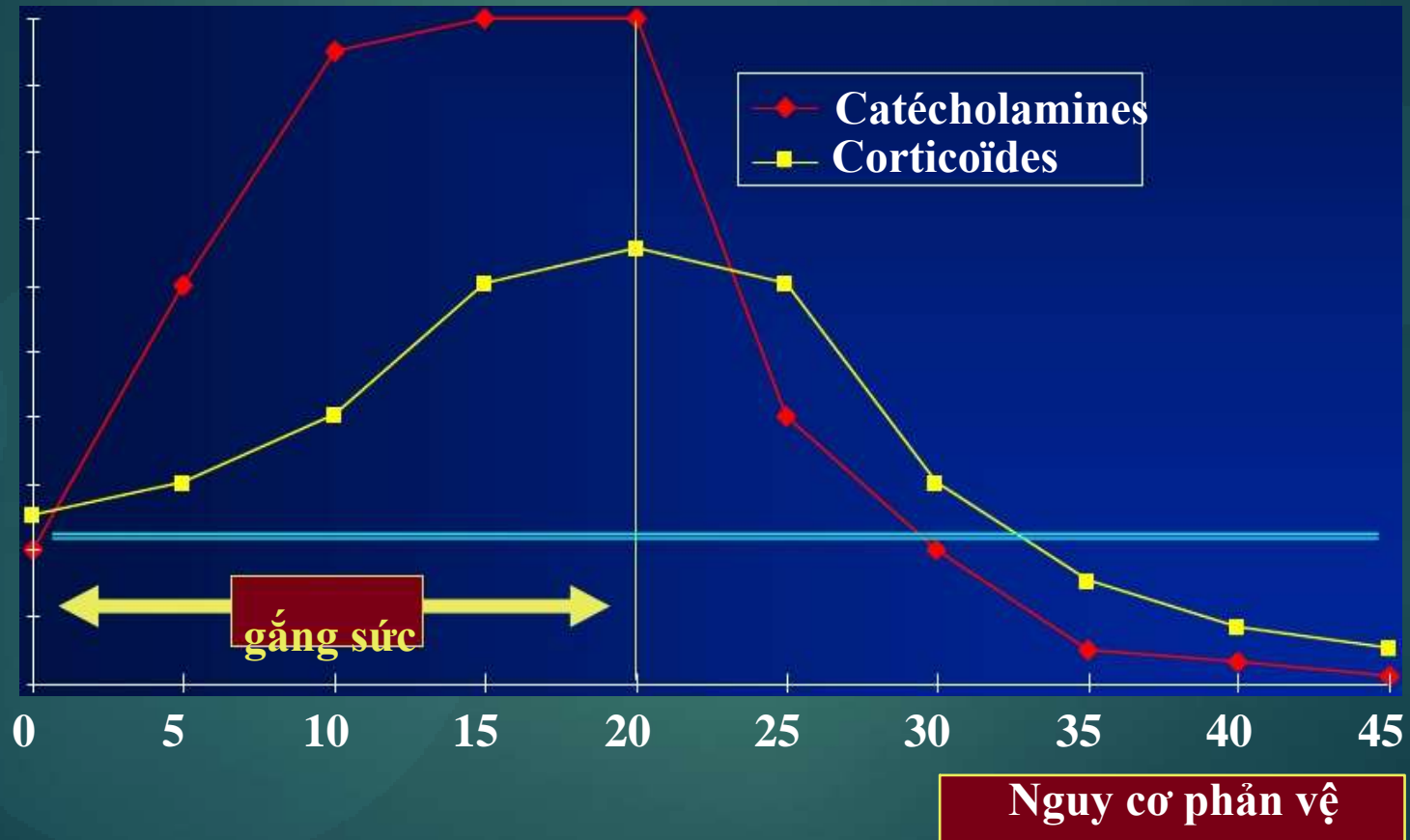
“BNP” trong SPV

↑ PAF tương ứng mức độ nặng



Phản vệ và thần kinh nội tiết

1) phản vệ gắng sức



Phản vệ và hệ TK – nội tiết

Stresses cấp : thay đổi

- catecholamines, ACTH và corticoïdes nội sinh
- cytokines thuộc type Th1 và Th2
- cytokines tiền viêm và tiền dị ứng (IL-1, 6, 8)
- endorphines và enképhalines
- neurokinines (SP) và acétylcholine hoạt hóa mastocytes/basophiles

Stresses mạn

- ↑, dao động catecholamines
- » Endorphines và enképhalines
- ↑TB, kéo dài corticoïdes

ức chế cytokines Th1 và ↑ cytokines Th2

↑ sản xuất IgE ?

Động vật và cá nhân đề kháng và dễ bị căng thẳng

Phản vệ và hệ TK- nội tiết

Điều trị hormone và phản vệ

Phản vệ : vai trò của đồng yếu tố hormone : mô tả bệnh nhân dị ứng thịt lợn

Bảo vệ trong thời gian điều trị oestro-progestatif

Phản ứng phản vệ \pm nặng xảy ra ngoài thời gian điều trị

Giải thích: tác động của oestrogenes

- Sản xuất corticoïdes nội sinh
- Sản xuất angiotensinogene, angiotensine và aldosterone

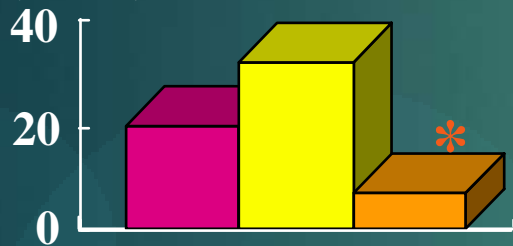
Drouet, M & Sabbah, A : Presse Med., 1997 : 26, 17

Sinh lý bệnh phản vệ

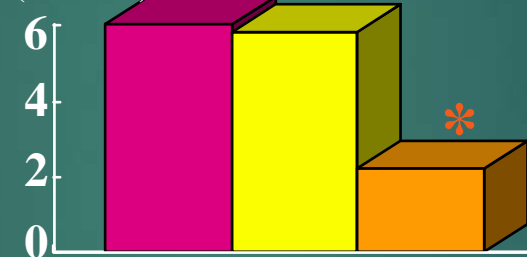
Mới (10) : phản vệ và hệ TK-nội tiết

3) phản vệ và hệ renine-angiotensine (Hermann et al 1997) : phản vệ với nọc ong

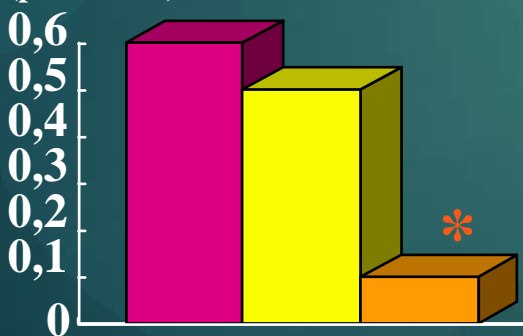
Angiotensine I
(f.mol/ml)



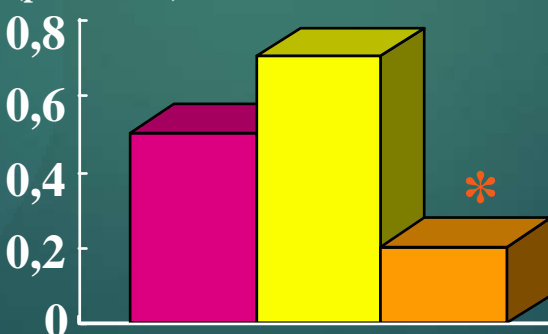
Angiotensine II
(f.mol/ml)



Angiotensinogène
(p.mol/ml/h)



Rénine
(p.mol/ml/h)



■ Nhóm 1: chứng, không Dị ứng

■ Nhóm 2: GMC, hiệu quả và dung nạp tốt

■ Nhóm 3 : GMC, không hiệu quả và dung nạp kém

* $p < 0,05$

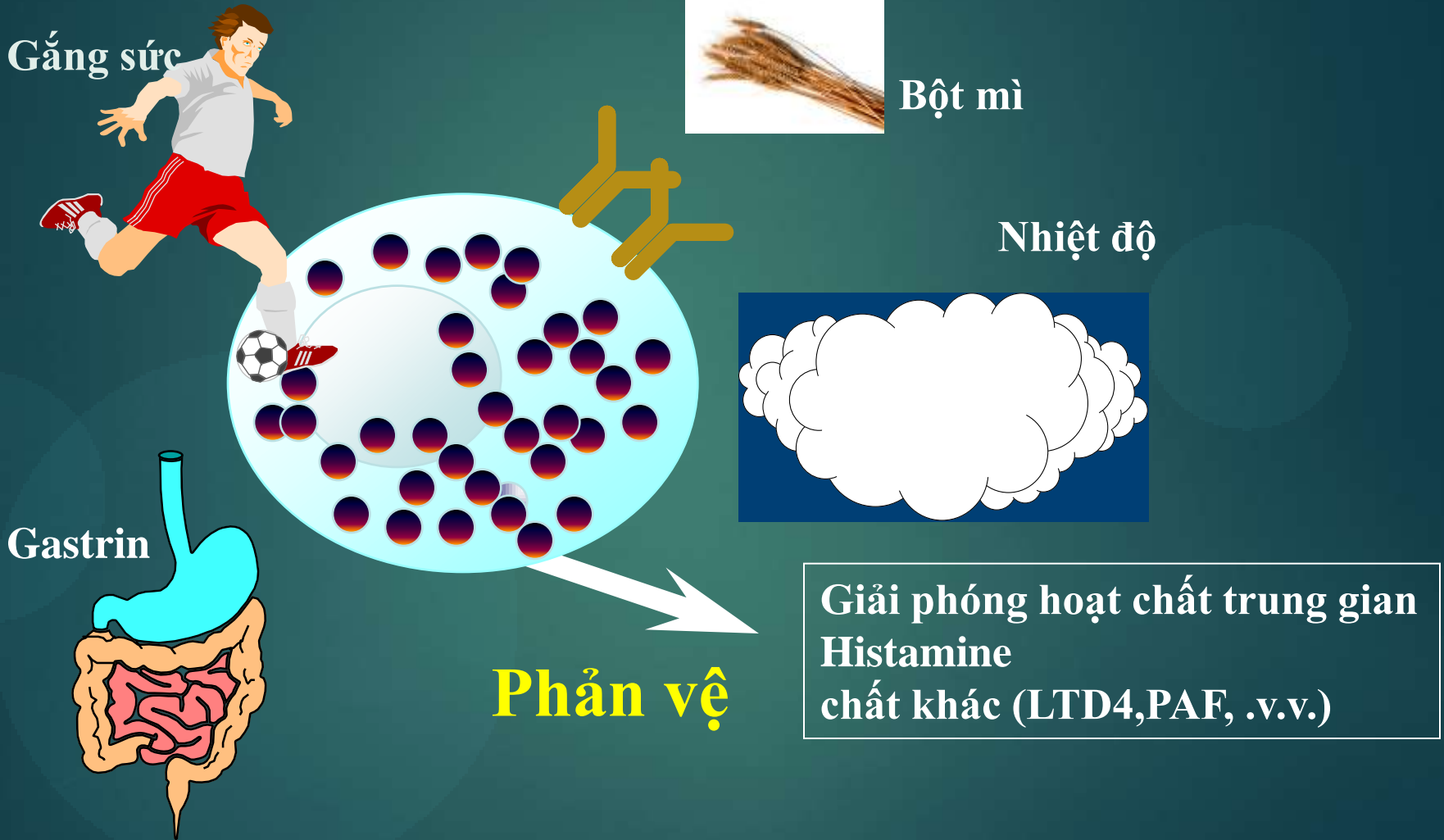
SPV do gắng sức liên quan thức ăn

- ▶ Ghi nhận ở Mỹ, Thái Lan, Nhật Bản
- ▶ Hay gặp ở nữ, tuổi thanh thiếu niên- 30 tuổi
- ▶ Kích hoạt bằng cách tập thể dục 2-4 giờ sau khi ăn phải thực phẩm nghi ngờ
- ▶ Thức ăn gây phản ứng: lúa mì, hải sản, trái cây, sữa, cần tây và cá.
- ▶ Kết hợp : HPQ, **prick tests + với thức ăn**
- ▶ Cơ chế: yêu cầu hai tín hiệu

Aunhachoke K et al. J Med Assoc Thai 2002;85:1014-8

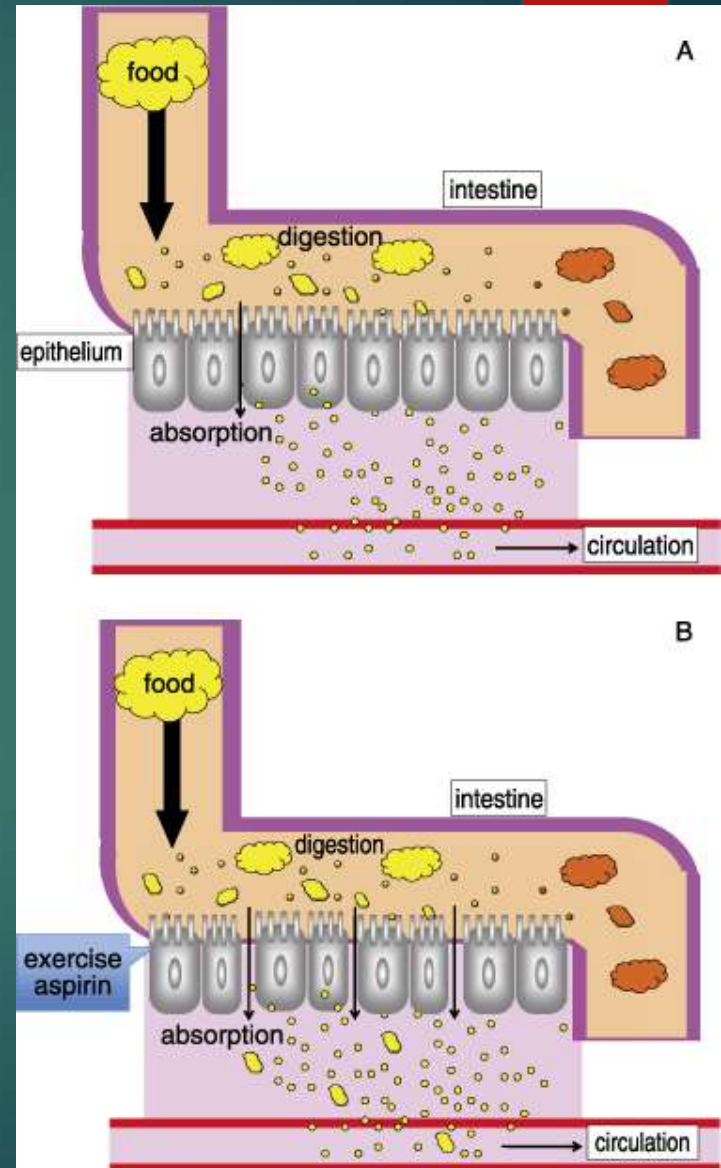
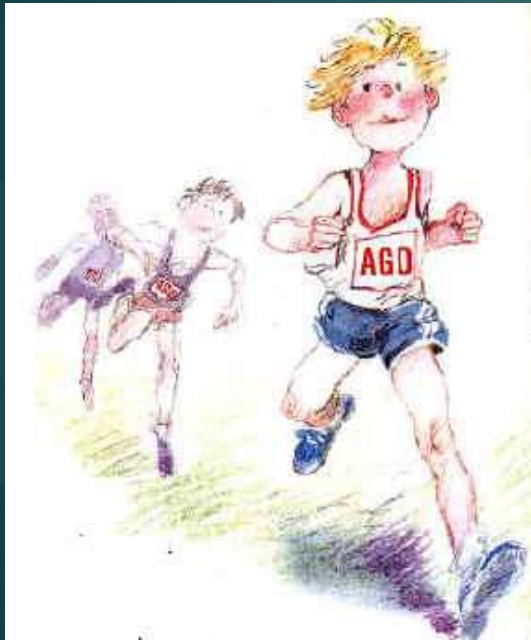
Aihara Y et al. J Allergy Clin Immunol 2001;108:1035-9

Phản vệ khi gắng sức-liên quan thức ăn



SPV sau gắng sức: cơ chế liên quan thuốc (2)

Thuốc : Aspirin



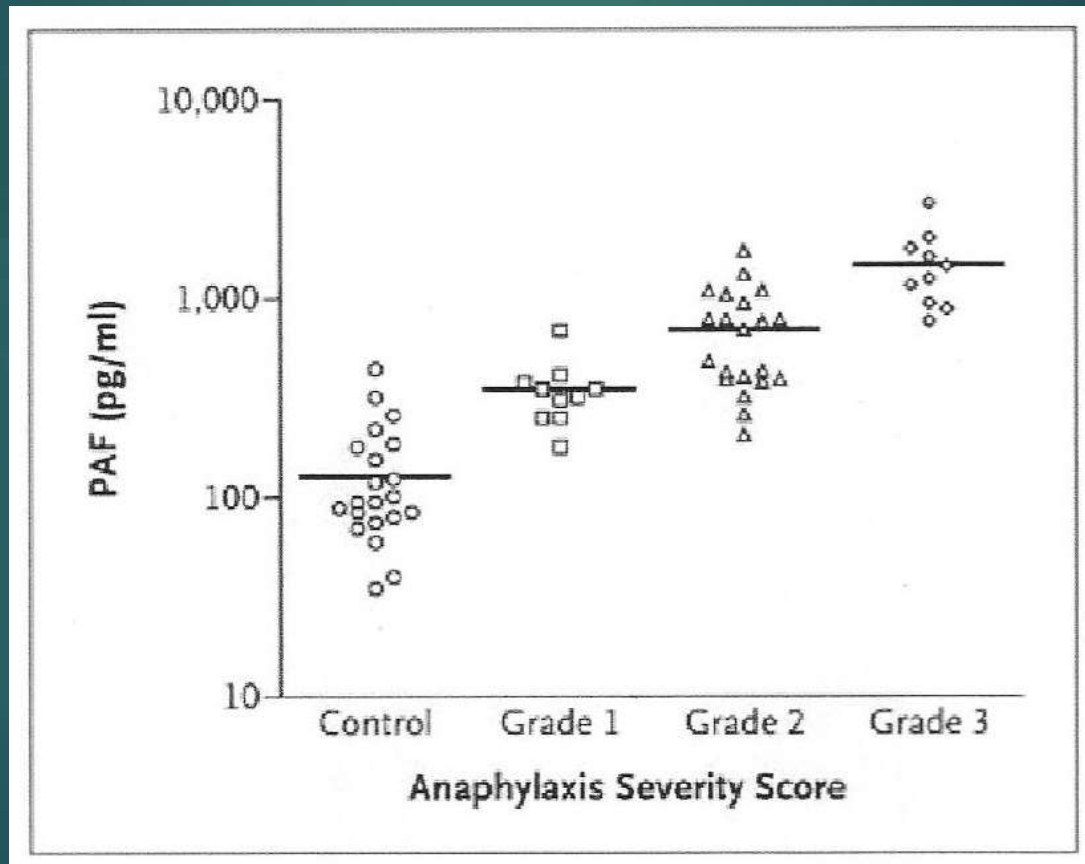
Dr CHU

Vai trò PAF trong phản vệ

Platelet activating factor (PAF)

“BNP” trong SPV

↑ PAF tương ứng mức độ nặng



SPV sau gắng sức: cơ chế liên quan thuốc (2)

- thuốc có thể góp phần gây SPV: Aspirin

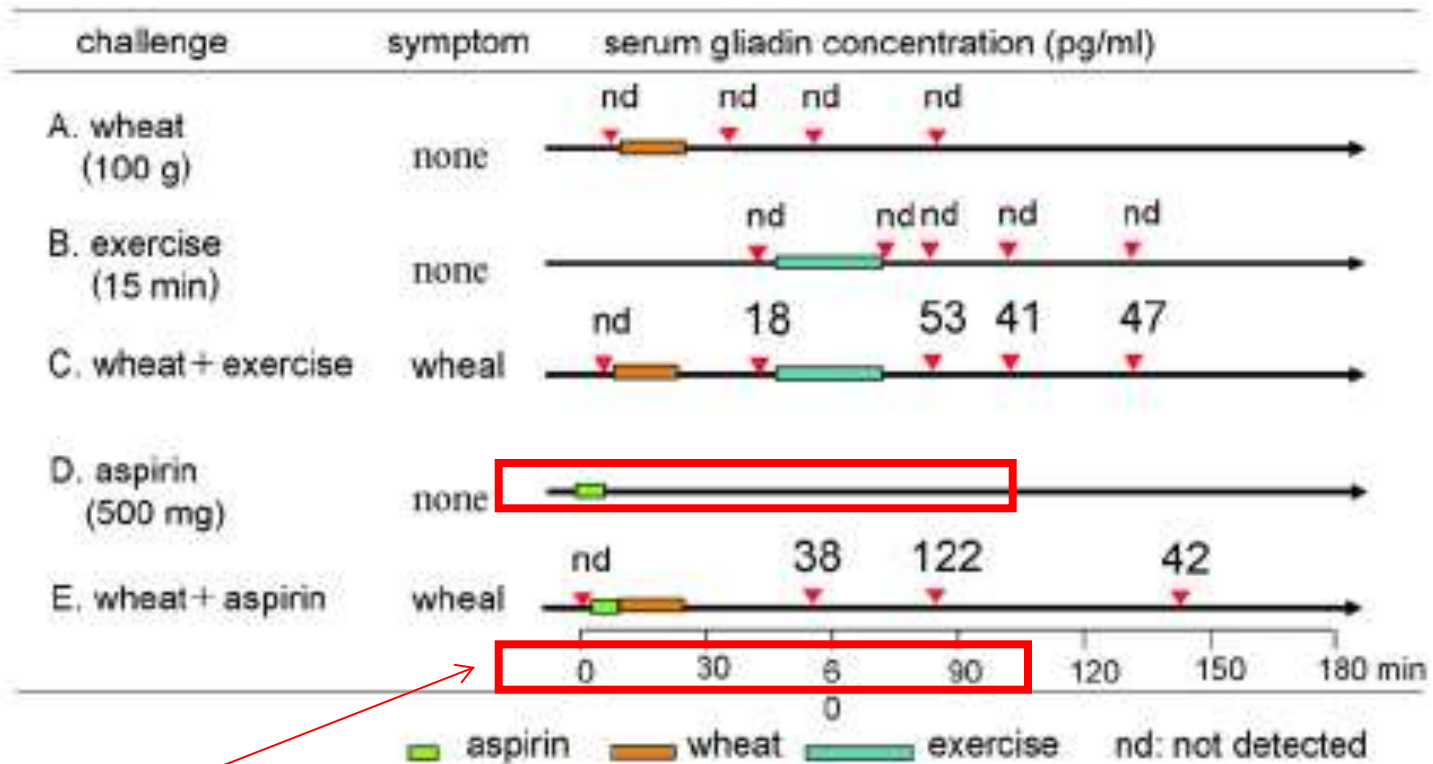


Fig. 4 Serum gliadin levels during provocation tests for the patient with WDEIA.

SPV vô căn

- ▶ Chủ yếu ở người lớn
- ▶ Ít gặp ở trẻ em
- ▶ Tests da âm tính, tiền sử CĐẢ âm tính, không kết hợp bệnh khác như mastocytosis
- ▶ Thuốc dự phòng: corticosteroids uống, kháng H₁ & H₂, anti-leukotrienes
- ▶ Hiếm khi tử vong
- ▶ Có thể dần cải thiện theo thời gian

Chẩn đoán SPV

- ▶ Thận trọng xác định nguyên nhân
- ▶ Có thể xác nhận khi tăng tryptase
 - Phân hủy TB mast đặc hiệu
 - giữ mức độ tăng tới 6 giờ
 - **Có thể không tăng, như trong dị ứng TĂ**
- ▶ Tham khảo chuyên khoa dị ứng để có test cụ thể

Giá trị chẩn đoán trên in vitro

Xét nghiệm	Ý nghĩa
Histamine máu	Tăng sau 5-10 ph và duy trì trong 30-60 ph. Ít giá trị nếu sau phản ứng > 1h
Histamin và chất chuyển hóa của histamine trong nước tiểu 24 h (methyl histamine)	Tăng trong 24 h
Metanephrine huyết thanh	Chẩn đoán loại trừ U tủy thượng thận
Serotonin huyết thanh	Chẩn đoán loại trừ hội chứng carcinoid
5-hydroxyindoleacetic acid nước tiểu	Chẩn đoán loại trừ hội chứng carcinoid
vasointestinal hormonal polypeptide huyết thanh: pancreastatin, pancreatic hormone, vasointestinal polypeptide, và substance P	Loại trừ u dạ dày ruột hoặc ung thư biểu mô tuyến giáp tiết vasoactive polypeptide-secreting hoặc

Xét nghiệm chẩn đoán dị ứng

- ▶ Test bì
- ▶ Khi nào ?
 - ▶ 4 - 6 tuần sau
- ▶ ở đâu ?
 - ▶ **Trung tâm chuyên khoa**
 - ▶ Không làm tại nơi không có phương tiện cấp cứu:
-> nguy cơ sốc
- ▶ Dữ liệu
 - ▶ Tờ khai trong hồ sơ gây mê
 - ▶ Kết quả xét nghiệm

Cảnh giác được

Chẩn đoán SPV

BS dị ứng có thể xác định nguyên nhân cụ thể

▶ Tiền sử bệnh /tiền sử dị ứng đầy đủ

▶ Skin tests/IgE đặc hiệu

- Thức ăn
- Côn trùng
- Thuốc (một số)

▶ Test kích thích:

(lựa chọn bệnh nhân, BS theo dõi, chỉ ở bệnh viện)

- Thức ăn
- NSAIDs
- gắng sức

Simons FER. J Allergy Clin Immunol 2006;117:367-77



◆ Death
[We
Must
Prevent]

