

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ CagA, VacA VÀ CÁC GENOTYPE CỦA VacA Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN

Trần Văn Hay, Trần Quang Trung, Hà Thị Minh Thi

Trường Đại học Y Dược Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm dạ dày mạn được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học, có thể dẫn đến các biến đổi quan trọng như dị sản ruột, loạn sản và ung thư. Nguyên nhân chủ yếu của VDDM là *H.pylori*. Khả năng gây bệnh của *H.pylori* rất khác nhau giữa các cá thể. Vậy liệu kiểu gen của *H.pylori* có vai trò trong việc quyết định mức độ trầm trọng của bệnh viêm dạ dày mạn không? **Mục tiêu:** 1. Xác định tỷ lệ gen CagA, các dướiтип của VacA bằng kỹ thuật Multiplex PCR ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* (+). 2. Khảo sát mối liên quan giữa các gen này với một số đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học ở các bệnh nhân trên. **Bối cảnh:** 51 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H.pylori* (+) được nội soi dạ dày, lấy trang tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 4/2011 đến tháng 4/2013. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi bệnh sử, tiền sử, các triệu chứng cơ năng và khám các triệu chứng thực thể của VDDM, tiến hành nội soi và sinh thiết lấy bệnh phẩm. Đánh giá hình thái VDDM trên nội soi theo hệ thống Sydney cải tiến. Lấy 6 mảnh sinh thiết ở hang và thân vị, chia đều làm Clotest, miễn dịch và làm PCR. Xác định tỷ lệ gen CagA, các dướiтип của VacA bằng kỹ thuật Multiplex PCR. **Kết quả:** Tỷ lệ CagA (+) là 45,09%, VacA (+) 100%. Các genotypes của VacA gồm s1m1 (49,01%), s1m2 (47,07%), s1m1m2 (3,92%); không có trường hợp nào chứa dướiтип s2. Tỷ lệ CagA (+) và VacAs1m1 ở nhóm đau thượng vị nhiều lần lượt là 50% và 66,67%; cao hơn nhóm đau nhói và vừa ($p > 0,05$). Đa số tổn thương nằm ở vùng hang vị và tỷ lệ CagA (+) ở vùng này là 48,19% cao hơn các vùng khác ($p > 0,05$). Tỷ lệ CagA ở nhóm viêm mức độ nặng là 60,87%, cao hơn nhóm viêm nhẹ với $p = 0,002$. **Kết luận:** Tỷ lệ VacA chiếm ưu thế, trong đó chủ yếu là s1m1 và s1m2. Có mối liên quan giữa CagA với mức độ viêm.

Từ khóa: Viêm dạ dày mạn, CagA, VacA.

1. Đặt vấn đề

Viêm dạ dày mạn là tổn thương mạn tính của biểu mô phủ niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến các biến đổi quan trọng như dị sản ruột, loạn sản và ung thư. Hiện nay, tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) ở Mỹ là 35%, trên toàn thế giới là 50%. Nhiễm *H.pylori* rất cao ở Á châu và các nước đang phát triển khác, trong đó có Việt Nam [1], [2], [7].

Tỷ lệ nhiễm *H.pylori* cao trong nhiều bệnh lý dạ dày, tá tràng, nhất là viêm dạ dày

mạn và ngay cả ở những người bình thường. Nhưng khả năng gây bệnh của *H.pylori* rất khác nhau giữa các cá thể. Vậy liệu kiểu gen có vai trò trong việc quyết định mức độ trầm trọng của bệnh viêm dạ dày mạn không? Từ năm 1997, Tomb cùng các cộng sự đã hoàn tất chuỗi gen của *H.pylori*, trong đó quan trọng nhất là CagA và VacA. Hai gen này quyết địnhтип *H.pylori*. Các chủng CagA (+) làm tăng nguy cơ loét và ung thư thông qua việc tăng độ nặng của viêm dạ dày mạn. Các tác giả



3. Kết quả và bàn luận

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Giới, tuổi của đối tượng nghiên cứu

Giới \ Tuổi	20-40		41-60		61 trở lên		Tổng	
	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)
Nữ	6	12	7	14	7	14	20	40
Nam	12	24	16	31	3	5	31	60
Tổng	18	36	23	45	10	19	51	100
$\bar{X} \pm SD$	49 $\pm$ 13							

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 49 ± 13 , trẻ nhất là 28 tuổi, già nhất là 82 tuổi, đa số nằm trong nhóm 41 - 60 tuổi, tỷ lệ nam gấp mười nữ.

Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quang Chung, Tạ Long, Trịnh Tuấn Dũng trên 106 bệnh nhân VDDM, độ tuổi trung bình là $41,6 \pm 10,6$, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi với $p = 0,002$. [2]. Theo một nghiên cứu mới đây ở

Iran, tuổi trung bình của các bệnh nhân viêm dạ dày mạn là $47,3 \pm 19,4$ với biên độ tuổi 13 - 82. Trong một báo cáo ở Châu Âu năm 2002, trong 451 bệnh nhân VDDM có 63% nữ trong khi nam chỉ có 37%. Nhìn chung, các nghiên cứu cho thấy đặc điểm giới, tuổi của bệnh lý này khác nhau giữa các vùng, các quần thể nhưng đa số gặp ở người trưởng thành và phân bố chủ yếu ở nửa sau tuổi trung niên [6], [7].

3.2. Tỷ lệ gen CagA, VacA

Bảng 3.2. Tỷ lệ gen CagA và genotypes của VacA

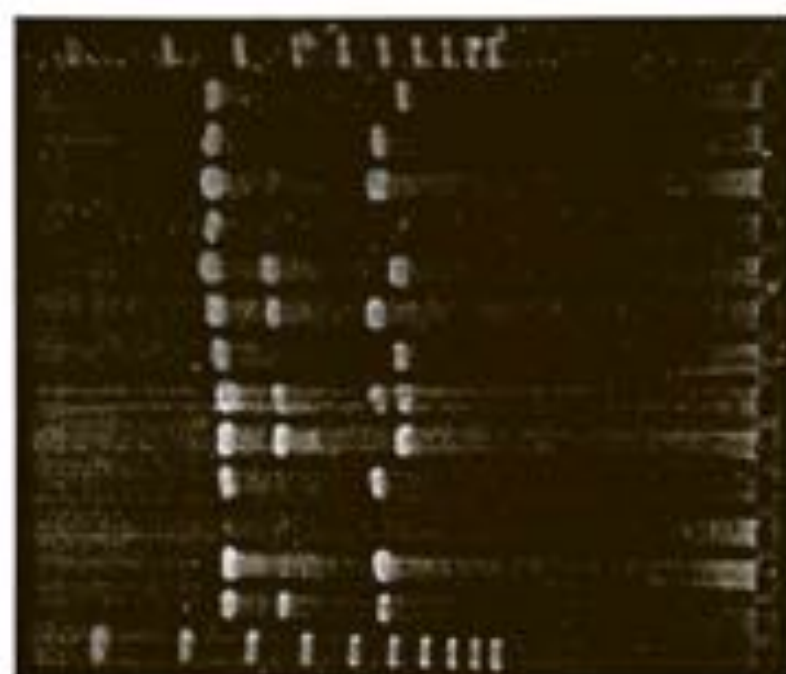
CagA \ VacA	s ₁ m ₁	s ₁ m ₁ m ₂	s ₁ m ₂	Tổng
Dương tính	10	1	12	23 (45,09%)
Âm tính	15	1	12	28 (54,91%)
Tổng	25 (49,01%)	2 (3,92%)	24 (47,07%)	51 (100%)
p	>0,05			

Bảng 3.3. Tỷ lệ CagA theo tuổi

Cag A \ Tuổi	20-40 tuổi		41-60 tuổi		61 tuổi trở lên	
	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)
Dương tính	11	47,83	8	34,78	4	17,39
Âm tính	7	25	15	53,57	6	21,43
p	* > 0,05					

Bảng 3.4. Tỷ lệ VacA theo tuổi

VacA \ Tuổi	20-40 tuổi		41-60 tuổi		61 tuổi trở lên	
	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)
s ₁ m ₁	6	24	12	48	7	28
s ₁ m ₁ m ₂	0	0	2	100	0	0
s ₁ m ₂	12	50	9	37,5	3	12,5
p	>0,05					



Hình 3.1. Kết quả PCR của một số bệnh nhân

Số mẫu theo thứ tự từ trên xuống dưới: T3, T7, T10, T12, T13, T15, T18, T19, T20, T23, T28, T31, T33 (các số mẫu không liên tục do đã loại trừ những mẫu không đạt tiêu chuẩn)

Nhận xét: Gần một nửa trường hợp có CagA (+), 100% có VacA(+), trong đó dưới tip s₁m₁ chiếm tỷ lệ cao nhất (p>0,05), không có trường hợp nào có dưới tip s₂ và đặc biệt có 3,92% trường hợp nhiễm cùng lúc 2 chủng H.pylori với dưới tip s₁m₁m₂.

Diana Ortiz-Princz và cs nghiên cứu trên 124 bệnh nhân (51 Venezuela và 63 ở Cuba) cho thấy tỉ lệ cagA (+) là 87% ở Cuba và 80,3% ở Venezuela. Kiểu gen chủ yếu ở cả 2 nước là cagA+/ VacAs1m1. Kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi (p<0,0005). Tỷ lệ CagA (+) thay đổi tùy theo các báo cáo khác nhau [8].

Daniel Asrat khi nghiên cứu tỷ lệ CagA và VacA ở 52 người Ethiopia năm 2004 cũng thấy 100% có VacA (+), tỷ lệ các dưới tip s1m1,

s1m2 và s2m2 lần lượt là 60, 27 và 7%. Trong đó, có 3 ca (6%) chứa hai chủng H.pylori, 2 ca s1/m1m2 và 1 ca s1s2m2 [5].

Theo Alex S., Stephan K. và cs, có sự khác nhau giữa độ tuổi trung bình giữa các nhóm kiểu gene của H.pylori nhưng các mối liên quan này cũng không có ý nghĩa thống kê [9].

3.3. Mối liên quan giữa CagA, VacA với một số đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học

Bảng 3.5. CagA và mức độ đau thượng vị

Mức độ đau	CagA	Dương tính		Âm tính	
		n	f(%)	n	f(%)
Nhẹ		4	40	6	60
Vừa		16	45,72	19	54,28
Nặng		3	50	3	50
P		>0,05			

Bảng 3.6. VacA và các mức độ đau thượng vị

Mức độ đau	VacA	s, m ₁		s, m, m ₂		s, m ₂	
		n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)
Nhẹ		4	40	1	10	5	50
Vừa		17	48,57	1	2,86	17	48,57
Nặng		4	66,67	0	0	2	33,33
P		>0,05					

Nhận thấy nhóm đau nhẹ có tỷ lệ CagA(+) và VacAs1m1 thấp hơn và tỷ lệ CagA(-), VacAs1m2 cao hơn so với nhóm đau nặng; tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Thực tế, việc đánh giá mức độ đau chỉ dựa vào cảm giác chủ quan của người bệnh và khả năng lượng giá chỉ tương đối. Wen Zhou, Shiho Yamazaki và cs nghiên cứu trên 143 bệnh nhân (125 ở Nhật Bản và 18 ở Trung Quốc) cũng không thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa lâm sàng và tỷ lệ cagA [11].

Bảng 3.7. VacA với vùng tổn thương trên nội soi

Vùng tổn thương	VacA	s, m ₁		s, m, m ₂		s, m ₂	
		n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)
Hang vị		12	44,44	1	3,70	14	51,86
Thân vị		9	52,94	1	5,88	7	41,17
Toàn bộ		4	57,14	0	0	3	42,86
P		>0,05					

Bảng 3.8. CagA với các vùng tổn thương

Vùng tổn thương	CagA	Dương tính		Âm tính	
		n	f(%)	n	f(%)
Hang vị		13	48,15	14	51,85
Thân vị		7	41,17	10	58,83
Toàn bộ		3	42,86	4	57,14
P		>0,05			

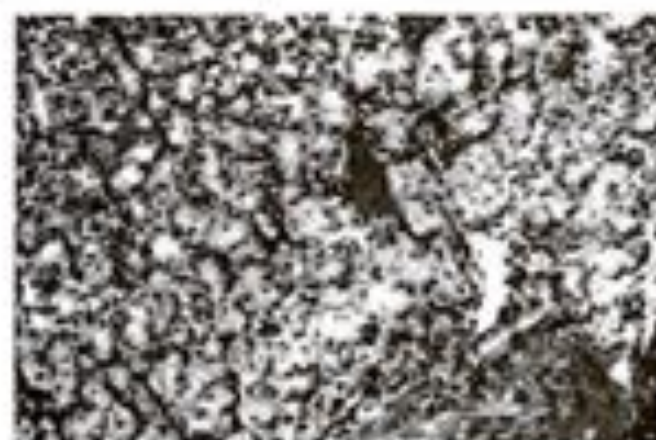
Nhận thấy đa số tổn thương nằm ở hang vị, tỷ lệ CagA(+) ở vùng hang vị nhiều hơn ($p > 0,05$). Theo Trần Thị Phương Thảo, tỷ lệ CagA cao nhất ở vùng hang vị-tiền môn vị, chiếm 52,6%; kế đến là thân vị (37,5%), và thấp nhất là tâm vị (33,3%) [3]. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của chúng tôi. Theo Hasan Umit và cs, CagA(+) gặp chủ yếu ở mảnh hang vị và liên quan có ý nghĩa với mức độ viêm ($p = 0,002$). VacAs1m1 cũng gặp nhiều hơn ở hang vị so với thân vị nhưng không có ý nghĩa thống kê [10].

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa CagA và độ viêm trên MBH

Độ viêm \ CagA	Dương		Âm	
	n	f(%)	n	f(%)
Nhẹ (a)	1	8,33	11	91,67
Vừa	8	50	8	50
Nặng (c)	14	60,87	9	39,13
P	p(a&c) = 0,009			

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa VacA và độ viêm

Độ viêm \ VacA	s ₁ m ₁		s ₁ m ₁ m ₂		s ₁ m ₂	
	n	f(%)	N	f(%)	n	f(%)
Nhẹ	5	41,67	1	8,33	6	50
Vừa	10	62,50	1	6,25	6	31,25
Nặng	10	43,48	0	0	13	56,52
P	> 0,05					



Hình 3.2. Viêm dạ dày mạn mức độ nhẹ
Nguyễn Thị L. 30 tuổi. MS lam: B18962



Hình 3.3. Viêm dạ dày mạn mức độ nặng
Trần Thị M, 52 tuổi, MS lam: B18235

Hossein Khedmat, Ali Karami và cs nghiên cứu trên 28 bệnh nhân (14 nam, 14 nữ) với tuổi trung bình: $48,8 \pm 14,4$ năm; thấy CagA (+) liên quan với độ nặng của VDDM và mật độ vi khuẩn cao hơn [6]. Miguel A. và cs nghiên cứu trên 121 bệnh nhân viêm dạ dày mạn ở Venezuela cho thấy tỉ lệ cagA (+) là 79,3%; tỉ lệ viêm dạ dày mạn, teo cao hơn đáng kể ($p < 0,02$) ở những bệnh nhân có cagA(+) so với nhóm còn lại nhưng không có mối liên quan có ý nghĩa giữa cagA, cagE,

CagT với sự thay đổi mô bệnh học của niêm mạc dạ dày; cho thấy đây có thể là những yếu tố độc lập, không liên quan với mức độ viêm của dạ dày [4]. Như vậy còn có sự khác nhau về mối liên quan giữa mức độ viêm và các genotypes của H.pylori. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ CagA (+) ở nhóm viêm nặng trên mô bệnh học cao hơn có ý nghĩa so với nhóm viêm nhẹ ($p=0,009$). Tỷ lệ VacA s1m1 ở nhóm viêm nặng cũng cao hơn nhóm viêm nhẹ nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

3. Kết luận

4.1. Tỷ lệ gene CagA và VacA genotypes:

- Tỷ lệ CagA(+) là 45,09%, VacA(+) 100%.

- Các genotypes của VacA gồm s1m1 (49,01%), s1m2 (47,07%), s1m1m2 (3,92% - đây là 2 trường hợp chứa cùng lúc 2 chủng H.pylori trong mẫu sinh thiết); không thấy dưới tip s2.

4.2. Mối liên quan giữa CagA và VacA genotypes với lâm sàng, nội soi, mô bệnh học:

- Tỷ lệ CagA(+) và VacAs1m1 ở nhóm đau thượng vị nhiều lần lượt là 50% và 66,67%; cao hơn nhóm đau nhẹ và vừa ($p > 0,05$).

- Đa số tổn thương nằm ở vùng hang vị và tỷ lệ CagA(+) ở vùng này là 48,15%, cao hơn

các vùng khác ($p > 0,05$).

- Tỷ lệ CagA ở nhóm viêm mức độ nặng là 60,87%; cao hơn nhóm viêm nhẹ với $p > 0,05$.

Như vậy, kết quả về CagA và VacA genotypes có mối liên quan giữa các gen này với số đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học. Nhiều điểm tương đồng nhưng cũng còn nhiều số liệu khác nhau so với các nghiên cứu trước đây về thể giới. Có lẽ chưa có sự thống nhất cao về tỷ lệ này nên trong khuyến cáo mới đây của Hội đồng tiêu hoá châu Âu, nhóm nghiên cứu H.pylori của châu Âu, Hội giải phẫu bệnh châu Âu chưa đưa các kết quả nghiên cứu về CagA và VacA ứng dụng vào lâm sàng trong xử trí tổn thương tiền ung thư dạ dày, trong điều trị viêm dạ dày mạn teo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hoà Bình (2001): Nghiên cứu chẩn đoán bệnh viêm dạ dày mạn tính bằng nội soi, mô bệnh học và tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori*. Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

2. Nguyễn Quang Chung, Tạ Long, Trịnh Tuấn Dũng (1997), Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học của viêm dạ dày mạn, Nội khoa, 1, 58-63.

3. Trần Thị Phương Thảo, Trần Văn Huy (2005), "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, nội soi và các dấu ấn phân tử của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân ung thư dạ dày tại bệnh viện trường Đại học Y khoa Huế", Tạp chí Y học thực hành, (521), tr.146-153.

4. Miguel A. et al, Infection with specific *Helicobacter pylori*-cag Pathogenicity Island Strains is associated with Interleukin-18 Gene polymorphisms in Venezuelan chronic gastritis patients, Dig Dis Sci (2011) 56: 449-456.

5. Daniel Asrat, Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA and cagA Genotypes in Ethiopian Dyspeptic Patients, JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, June 2004, Vol. 42, No. 6, p. 2682-2684.

6. Hossein Khedmat, Ali Karami et al, *Helicobacter pylori* genotypes can predict gastric tissue histopathology: A longitudinal study of Iranian patients. Journal of Infection and Public Health (2012) 5, 153-158.

7. Dinis-Ribeiro M, Areia M, C. de Veiga et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guidelines from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED), Endoscopy (2012); 44: 74-94.

8. Diana Ortiz-Princz, Verónica Gulligla-Oropeza et al, *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes in Cuban and Venezuelan populations, Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (2010), Vol. 105(3): 331-335.

9. Alex S., Stephan K. et al, Correlation of *Helicobacter pylori* virulence genotype vacA and cagA with histological parameters of gastritis and patient's age, Modern Pathology (2007) 20, 878-883.

10. Hasan Umit et al, The Relationship

Between Virulence Factors of *Helicobacter pylori* and Severity of Gastritis in Infected Patients, Dig Dis Sci (2009) 54:103–110.

11. Wen Zhou, Shiho Yamazaki et al,

The diversity of *vacA* and *cagA* genes of *Helicobacter pylori* in East Asia, FEMS Immunology and Medical Microbiology, 40 (2004) 81–87.

ABSTRACT

Background: Chronic gastritis is a histopathologic entity characterized by chronic inflammation of the stomach mucosa which can lead to metaplasia, dysplasia and gastric cancer. The most frequent etiology of this disease is *H. pylori*. Pathological characteristics are different among *H. pylori* infected patients. So how about the role of *H. pylori*'s genotypes in determining the severity of chronic gastritis? **Objectives:** 1. Determine the rate of *CagA*, *VacA* genotypes by Multiplex PCR method in *H. pylori* (+) chronic gastritis patients. 2. Assess the relationship between those genes and some clinical, endoscopic, histological characteristics. **Patients:** 51 chronic gastritis patients who were diagnosed by histopathology on endoscopic biopsy samples from 4/2011–4/2013 at Hue University Hospital. **Method:** Get 6 biopsy samples in antral and corpus, include: 2 samples for urease rapid test; 2 samples for histopathological examination, 2 remaining ones for Multiplex PCR if urease test (+) to determine *cagA* gene, *VacA* genotypes. **Results:** The rate of *CagA*(+) is 45.09%, 100% *VacA*(+). *VacA* genotypes include: s1m1 (49.01%), s1m2 (47.07%), s1m1m2 (3.92%); no cases has s2 subtype. The rate of *CagA* (+) and *VacA*s1m1 in severe epigastric pain group is 50% and 66.67% respectively; higher than mild and moderate pain group ($p > 0.05$). Most of chronic inflammatory lesion is at antral region and *CagA* (+) rate of this part is 48.15%, higher than others ($p > 0.05$). Rate of *CagA* (+) in severe inflammatory group is 60.87%, higher than mild one with $p = 0.009$. **Conclusions:** There are some similarities in results of *CagA* and *VacA* genotypes as well as the relationships between these genes and clinical, endoscopic, histopathological characteristics but some data still be different from other studies around the World.

Key words: Chronic gastritis, *CagA*, *VacA*.