



CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA BỆNH MÀY ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT

Nguyễn Thị Kim Cúc¹, Vũ Nguyệt Minh^{1,2}

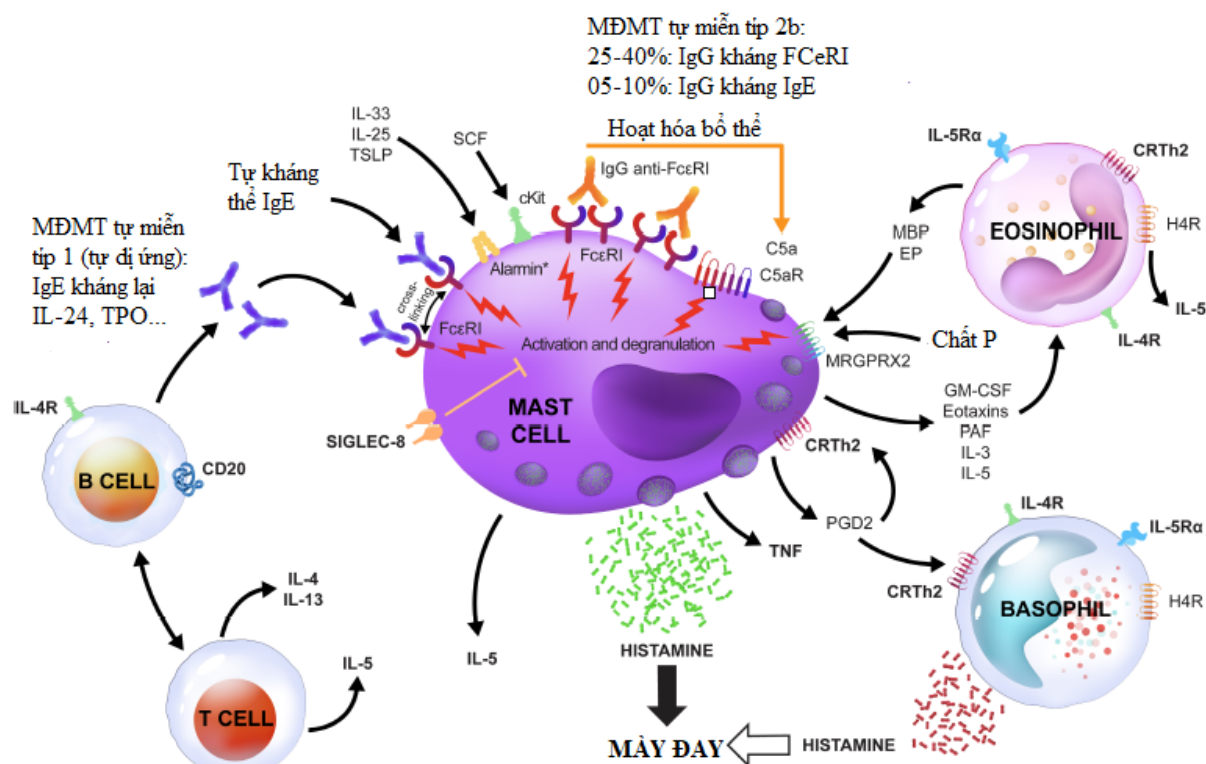
1. ĐẠI CƯƠNG

Mày đay mạn tính tự phát (MĐMTTP) là bệnh trung gian qua tế bào mast, đặc trưng lâm sàng là tổn thương sẩn phù có ngứa, hoặc phù mạch, hoặc cả hai; xuất hiện ít nhất 2 lần/tuần và kéo dài trên 6 tuần mà không xác định được yếu tố khởi phát. Bệnh ước tính khoảng 0,5 - 1% dân số nói chung và ảnh hưởng nhiều lên chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân MĐMTTP khá đa dạng, có thể chỉ có sẩn phù (khoảng 57%), hoặc chỉ có phù mạch (khoảng 10%) hoặc cả hai (khoảng 33%). Bệnh có thể có một hoặc nhiều giai đoạn bệnh và có thể kèm theo các thể mày đay mạn tính cảm ứng (10 - 30%). Điều quan trọng là cho đến thời điểm hiện tại chưa có phương pháp nào chữa khỏi được bệnh. Mục tiêu điều trị của MĐMTTP vẫn chỉ là kiểm soát triệu chứng bệnh cho đến khi bệnh tự thoái lui chứ chưa tác động được diễn biến của bệnh.

Tất cả các vấn đề trên xuất phát từ tính chất phức tạp trong cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP với sự tham gia của nhiều tế bào miễn dịch, hệ thống đông máu - bổ thể và phản ứng viêm thần kinh (Hình 1). Trong đó, tế bào mast được xác định đóng vai trò trung tâm. Sự giải phóng của nó dẫn đến giải phóng histamin và các chất trung gian viêm khác, gây kích thích cảm giác thần kinh, giãn mạch, thoát mạch và thu hút bạch cầu ái kiềm (BCAK), bạch cầu ái toan (BCAT) và tế bào lympho T, biểu hiện trên lâm sàng là sẩn phù, ngứa và phù mạch. Mối tương tác giữa tế bào mast với các tế bào miễn dịch khác, với hệ thống đông máu - bổ thể và hệ thần kinh đã và đang là chủ đề thú vị cho các nghiên cứu hiện tại và tương lai. Nhìn chung, sự hiểu biết sâu sắc hơn về cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP cho phép tiếp cận có mục tiêu hơn để phát triển các phương pháp điều trị mới nhằm mục đích chữa khỏi bệnh.

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Da liễu Trung ương



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh của bệnh MDMTTP

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

2.1. Vai trò của tế bào mast

Tế bào mast là tế bào hiệu ứng chính trong bệnh MDMTTP. Sự giải phóng của tế bào này thông qua các thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào gây giải phóng các chất trung gian viêm, đặc biệt là histamin, chịu trách nhiệm chính tạo nên sản phẩm ngứa và hoặc phù mạch trên lâm sàng. Các thụ thể hoạt hóa chính trên màng tế bào mast bao gồm FcεRI, MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2), C5aR (Complement 5a Receptor), PAR1, PAR2 (Protease activated receptor 1 và 2), thụ thể với chất hóa ứng động và các thụ thể với cytokin. Trong đó, FcεRI là thụ thể có ái lực cao với IgE, do vậy con đường giải phóng hạt thông qua thụ thể này được gọi là con đường giải phóng hạt phụ thuộc IgE. Con đường giải phóng hạt tế bào mast thông qua các thụ thể hoạt hóa khác được gọi là con đường giải phóng hạt không phụ thuộc IgE.

2.1.1. Con đường giải phóng hạt phụ thuộc IgE

FcεRI là thụ thể có ái lực cao với IgE, chủ yếu được biểu hiện trên màng tế bào mast, BCAA và các tế bào trình diện kháng nguyên. Thụ thể này tồn tại dưới dạng dị vòng $\alpha\beta\gamma_2$, bao gồm một tiểu đơn vị α chứa miền liên kết với IgE, một tiểu đơn vị β chứa một mô típ kích hoạt dựa trên tyrosin của thụ thể miễn dịch (immunoreceptor tyrosine-based activation motif: ITAM) và hai tiểu đơn vị γ tồn tại dưới



dạng một homodim liên kết với disulfid và cũng chứa một ITAM mỗi tiểu đơn vị. FcεRIα liên kết với đoạn Fc của IgE theo tỷ lệ 1 : 1 để tạo thành phức hợp IgE-Fc. Hai vùng kỵ nước trong Cε3 của phức hợp IgE-Fc liên kết không đối xứng với hai miền ngoại bào giống Ig của tiểu đơn vị α. Sự tương tác bất đối xứng này tuân theo phép cân bằng hóa học 1 : 1 và cả hai sự tích hợp riêng biệt đều làm tăng ái lực liên kết, dẫn đến liên kết có ái lực cao.

FcεRI liên quan chặt chẽ với cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP, đặc biệt là mày đay mạn tính tự miễn (MĐMTTM) với sự xuất hiện của (1) tự kháng thể IgE kháng tự kháng nguyên (cơ chế tự miễn típ I) và (2) tự kháng thể chống lại IgE và thụ thể có ái lực cao của IgE (FcεRI) trên màng tế bào mast (cơ chế tự miễn típ IIb). Sự phân loại này được đặt tên dựa trên cơ sở phân loại của Gell và Coombs về phản ứng quá mẫn. Quá mẫn típ I được đặc trưng bởi sự sản xuất kháng thể IgE bất thường, do đó bệnh nhân MĐMTTP có tự kháng thể IgE được phân loại vào tự miễn típ I (MĐMTTM típ I), còn được gọi là MĐMTTP tự dị ứng. Trái ngược với chúng quá mẫn và dị ứng típ I cổ điển, liên quan đến các chất gây dị ứng ngoại sinh, MĐMTTM típ I được đặc trưng bởi các tự kháng thể IgE hướng đến các kháng nguyên tự thân (còn gọi là chất tự gây dị ứng). Các tự kháng thể IgE trong bệnh MĐMTTP bao gồm IgE kháng IL-24, IgE kháng TPO, IgE kháng DsDNA... Tương tự, quá mẫn típ II được đặc trưng bởi các kháng thể IgG đặc hiệu với các kháng nguyên trên màng tế bào. Bệnh nhân MĐMTTP có tự kháng thể IgG được phân loại vào tự miễn típ IIb (sự gắn kết tự kháng thể IgG với tự kháng nguyên trên màng tế bào mast gây hoạt hóa tế bào đích), khác với loại IIa liên quan đến sự phá hủy tế bào đích. Tự kháng thể trong MĐMT tự miễn típ 2b chủ yếu là IgG kháng FcεRI, IgG kháng IgE.

Có một nhóm nhỏ bệnh nhân MĐMTTP đồng thời cùng biểu hiện MĐMT tự dị ứng và MĐMT tự miễn típ 2b. Điều này được ghi nhận bởi nghiên cứu của Asero và cộng sự năm 2020. 50% bệnh nhân này cùng có tự kháng thể IgG và IgE kháng lại ít nhất 1 trong các tự kháng nguyên kể trên. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy có mối tương đồng giữa tự kháng thể IgE kháng TPO và tự kháng thể IgG kháng TPO trong bệnh MĐMTTP. Cần thêm nhiều nghiên cứu hơn về tỷ lệ và mức độ liên quan giữa MĐMTTM típ I và típ II. Liệu sự chồng chéo giữa hai típ này có ảnh hưởng đến kết quả điều trị hiện tại và các phương pháp điều trị trong tương lai không? MĐMTTM típ I hay típ II xuất hiện trước trong quá trình diễn tiến bệnh? Các vấn đề này cần được làm rõ hơn trong các nghiên cứu chuyên sâu.

Dù MĐMTTM típ I hay típ II thì đích cuối vẫn là hoạt hóa thụ thể FcεRI trên màng tế bào mast. Sự hoạt hóa của thụ thể này tạo dòng thác dẫn truyền tín hiệu nội bào, hoạt hóa các protein nội bào như LYN, SYK, BTK. Trong đó, BTK là tyrosin kinase nội bào đóng vai trò trung tâm điều hòa quá trình giáng hạt tế bào mast được hoạt hóa bởi FcεRI. Do vậy, ức chế BTK là một trong những liệu pháp điều trị mới đang được nghiên cứu trong bệnh MĐMTTP, đặc biệt trên các đối tượng kém và hoặc không đáp ứng với thuốc kháng Histamin H1 và hoặc omalizumab và hoặc cyclosporin.

2.1.2. Con đường giáng hạt không phụ thuộc IgE

Mặc dù FcεRI là thụ thể hoạt hóa quan trọng trong bệnh MĐMTTP, nhưng không phải là thụ thể hoạt hóa duy nhất của tế bào mast. Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm với các tế bào mast bị bất hoạt FcεRI vẫn gây phản ứng giáng hạt và giải phóng histamine cùng các chất trung gian gây viêm khác. Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận chỉ có khoảng 40% bệnh nhân MĐMTTP có sự lưu

hành của tự kháng thể IgE hoặc IgG kháng FcεRI và khoảng 30 - 50% bệnh nhân MĐMT có biểu hiện cao FcεRI trên màng tế bào mast. Ngoài FcεRI, các thụ thể hoạt hóa khác đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của MĐMTTP đã được xác định là MRGPRX2, C5aR, CHTR2 (Chemoattractant receptor TH2: Thụ thể của PGD2), thụ thể alarmin (thụ thể của IL-33, IL-25 và TSLP), thụ thể của các cytokin Th2 như IL-4, IL-5...

MRGPRX2 (còn gọi là MRGX2) là một thụ thể liên kết với protein G, có trọng lượng phân tử là 37 kDa, gồm 330 amino acid, được mã hóa bởi gen MRGPRX2 trên nhiễm sắc thể số 11 với 4 exon và 3 intron. Thụ thể này được biểu hiện chủ yếu trên màng tế bào mast da người. Mặc dù được phát hiện từ năm 2001, nhưng phải sau 10 năm, đến 2011, các nhà nghiên cứu mới biết đến vai trò của MRGRPs trong cơ chế bệnh sinh của hiện tượng ngứa. Đến năm 2015, phản ứng giả dị ứng do một số thuốc như nhóm quinolon, opioates... đã được khám phá qua trung gian MRGPX2. Năm 2021, các nhà nghiên cứu mới hiểu rõ cấu trúc phân tử của MRGPRX2. Do vậy, các nghiên cứu về vai trò của MRGPRX2 trong bệnh MĐMTTP, đặc biệt là MĐMTTP mức độ nặng chỉ mới được làm rõ trong khoảng 10 năm gần đây.

Nghiên cứu của Fujisawa và cộng sự năm 2014 trên mẫu sinh thiết da tổn thương sẩn phù của bệnh nhân MĐMTTP mức độ nặng (UAS7 > 30) cho thấy số lượng tế bào mast ở da có biểu hiện MRGRPX2 (116 ± 19 tế bào/mm²) và tỷ lệ phần trăm tế bào mast biểu hiện MRGPRX2 ở đối tượng này ($47,0\% \pm 6,9\%$) cao hơn hẳn so với nhóm chứng khỏe mạnh (tương ứng là $68,5 \pm 51,1$ tế bào/mm² và $21,6\% \pm 7,8\%$) với $p < 0,05$. Nghiên cứu này cũng chỉ ra một số chất chủ vận của MRGPRX2 trong MĐMTTP là chất P, MBP và EPO chứ không phải là eosinophil-derived neurotoxin.

Một nghiên cứu khác của tác giả Shtessel và cộng sự năm 2021 đã chứng minh phản ứng da của bệnh nhân MĐMTTP (sẩn phù, ngứa) tăng lên do hoạt hóa MRGPRX2. Nhóm nghiên cứu thực hiện test tiêm nội bì trên 10 bệnh nhân MĐMTTP mức độ nhẹ (UAS7 trung bình là 0,5) và 10 người tình nguyện khỏe mạnh với hai loại thuốc đã biết có vai trò là chất chủ vận của MRGPRX2 là icatibant và atracurium. Kết quả cho thấy, phản ứng da sau tiêm histamin của hai nhóm là tương đương nhau. Tuy nhiên, sẩn phù ở nhóm MĐMTTP sau tiêm icatibant và atracurium có đường kính lớn hơn nhóm chứng với $p < 0,05$.

Với các bằng chứng hiện tại, điều trị MĐMTTP bằng các thuốc ức chế MRGPRX2 là một trong các hướng mới đang được tiến hành nghiên cứu (ví dụ như EP262). Thử nghiệm này (NCT06077773EP-262-201) đang thực hiện ở pha II.

Tương tự MRGPRX2, C5aR1 là một thụ thể liên kết với protein G chỉ có trên màng tế bào mast ở da người, không biểu hiện trên màng tế bào mast ở các vị trí khác như phổi, ruột. C5aR1 (còn được gọi là CD88) là thụ thể có ái lực cao với C5a. Trục C5a-C5aR1 đã được chứng minh là một trong các cơ chế gây giải phóng hạt tế bào mast, giải phóng histamin và các chất trung gian viêm khác, tạo tổn thương lâm sàng của bệnh MĐMTTP. Yanase và cộng sự đã đo được một lượng lớn histamin giải phóng ra từ tế bào mast da người khi ủ tế bào này với C5a hoặc C5 và một số yếu tố đông máu hoạt hóa chứ không phải từ C3a hoặc các yếu tố đông máu đơn thuần. Hiện nay, thuốc ức chế C5aR1 trong MĐMTTP được thực hiện ở pha II.

2.1.3. Sự khác biệt giữa hai con đường giải phóng hạt tế bào mast

Các hạt trong bào tương tế bào mast chứa các chất trung gian viêm đa dạng, được giải phóng khi các thụ thể hoạt hóa ở màng tế bào bị



kích hoạt. Nghiên cứu của Nicolas Gaudenzio và cộng sự đã chứng minh rằng tế bào mast giải mã các yếu tố kích hoạt khác nhau thành các kiểu bài tiết hạt khác biệt về mặt không gian và thời gian. Một số tín hiệu kích thích như chất P (thông qua MRGRPX2) và C5a (thông qua C5aR1) gây giải phóng hạt tế bào mast một cách nhanh chóng (khoảng 3 phút), giải phóng một loạt các cấu trúc hạt hình cầu nhỏ khá tương đồng, kiểu bài tiết của từng hạt riêng lẻ. Ngược lại, giải phóng hạt tế bào mast phụ thuộc IgE có một độ trễ nhất định giữa tín hiệu kích hoạt và sự bài tiết các hạt trong bào tương (khoảng 9 phút), điều này có liên quan đến giai đoạn tăng canxi nội bào được duy trì và hình thành các cấu trúc hạt lớn hơn và có hình dạng không đồng nhất, trải qua quá trình ngoại hóa kéo dài. Không chỉ có sự khác biệt về thời gian và không gian, nội dung chứa đựng trong các hạt được giải phóng bởi hai con đường này cũng khác nhau. Giải phóng hạt tế bào mast phụ thuộc IgE giải phóng các chất trung gian viêm sẵn có ở các hạt trong bào tương, đồng thời giải phóng các chất trung gian mới được tổng hợp từ lipid như PGD₂, PGE₂ và các cytokin, chemokin. Ngược lại, giải phóng hạt tế bào mast không phụ thuộc IgE chỉ giải phóng một lượng nhỏ các chất trung gian tổng hợp từ lipid và VEGF.

2.2. Vai trò của các tế bào miễn dịch

2.2.1. Vai trò của bạch cầu ái kiềm

BCAK được phát hiện lần đầu vào năm 1879 bởi Paul Erlich. Trong máu ngoại vi, BCAK chiếm dưới 1% tổng lượng bạch cầu và có nhiều đặc điểm tương đồng với tế bào mast: chung dòng tế bào gốc tiền thân, bào tương chứa nhiều hạt mang histamin và có thụ thể với IgE là FcεRI trên màng tế bào. BCAK có khả năng giải phóng histamin, leukotrien C₄ và các cytokin như IL-4, IL-13, IL-31 khi thụ thể FcεRI được hoạt hóa. Quá

trình biệt hóa và hoạt hóa của BCAK phụ thuộc vào sự gắn kết của IL-3 với thụ thể CD123 trên màng tế bào. Ngoài ra, BCAK cũng có thể giải phóng hạt theo cơ chế không phụ thuộc IgE thông qua các chất chủ vận như C5a, fMLP, IL-31. Quá trình hóa ứng động của BCAK tại các vị trí như mũi, da, phổi là một phần của pha chậm trong đáp ứng với các kháng nguyên. Các bằng chứng về vai trò của BCAK trong cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP đang ngày càng được làm sáng tỏ.

Sự phát triển của các KT đặc hiệu BCAK như basogranulin (BB1) cho phép các nhà khoa học xác định chính xác sự hóa ứng động của BCAK đến vị trí da tổn thương. Trong các mẫu sinh thiết vùng da sẩn phù đã cho thấy sự xâm nhập của các tế bào viêm tương tự như pha muộn trong phản ứng dị ứng, các tế bào viêm chiếm ưu thế là lympho bào, BCAT và BCAK. Nghiên cứu về các mảnh sinh thiết da tại nhiều vị trí hơn chứng minh rằng số lượng BCAK ở các bệnh da có ngứa như MĐMTTP và sẩn ngứa tăng cao nhất cùng với sự biểu hiện của CD203c trên màng tế bào BCAK ở máu ngoại vi (dấu ấn chứng tỏ tế bào này đang bị hoạt hóa). Mặc dù vị trí da tổn thương là có sự thâm nhiễm BCAK cao nhất, nhưng ngay cả các vị trí da không tổn thương ở các bệnh nhân MĐMTTP cũng có sự thâm nhiễm tế bào này cao hơn so với người khỏe mạnh. Điều này gợi ý quá trình hóa ứng động chung của BCAK vào da của BN MĐMTTP.

Cơ chế hóa ứng động BCAK vào da của bệnh nhân MĐMTTP chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, nhưng các nhà khoa học cho rằng có thể liên quan đến con đường PGD₂ (Prostaglandin D₂) thông qua thụ thể của nó là CRTh2 (thụ thể trên màng tế bào BCAK, BACT và Th2). Nghiên cứu đã chứng minh có sự giảm biểu hiện của CRTh2 trên màng của BCAK, BCAT trong máu

ngoại vi BN MĐMTTP so với nhóm chứng khỏe mạnh, gợi ý rằng có sự điều hòa ngược của thụ thể này thông qua chính chất chủ vận của nó là PDG2 (một trong các chất trung gian được giải phóng từ sự giáng hạt của tế bào mast da người) vì nồng độ các chất chuyển hóa của PG trong nước tiểu không có sự khác biệt giữa nhóm MĐMTTP và nhóm chứng khỏe mạnh. Một cơ chế hóa ứng động BCAK khác được đề xuất là thông qua CCR3 do có sự tăng cao của eotaxin trong huyết thanh và giảm biểu hiện CCR3 trên màng BCAK và BCAT. Thử nghiệm lâm sàng về sử dụng thuốc ức chế CRTh2 ở bệnh nhân MĐMTTP cho thấy có sự tăng biểu hiện trở lại của CRTh2 ở BCAK chứ không phải BCAT. Tuy nhiên, số lượng BCAT ở máu ngoại vi tăng trở về mức ban đầu chứ không phải BCAK, điều này gợi ý rằng cơ chế hóa ứng động của hai loại bạch cầu này vào da là khác nhau.

Mức độ hóa ứng động BCAK còn chịu ảnh hưởng bởi số lượng tế bào này bị hoạt hóa (đo bằng phương pháp đếm dòng chảy tế bào với dấu ấn CD63 hoặc CD203c). Ở bệnh nhân MĐMTTP, BCAK có biểu hiện CD63 chứ không phải CD203c có mức độ hóa ứng động ít nhất, trái ngược với nhóm chứng khỏe mạnh. Nhóm bệnh nhân MĐMTTP có tự kháng thể trong huyết thanh không có sự biểu hiện của CD203c và CD63 trên màng BCAK. Nghiên cứu khác tại Nhật Bản lại cho thấy mặc dù có giảm BCAK trong máu ngoại vi nhưng không có sự khác biệt về sự biểu hiện của CD63 hay CD203c trên BCAK ở nhóm bệnh nhân MĐMTTP so với nhóm chứng khỏe mạnh.

Hiện tượng giảm BCAK trong máu ngoại vi ở các bệnh nhân MĐMTTP đã được phát hiện cách đây hơn 60 năm. Rorsman và cộng sự đã chứng minh không có hiện tượng tủy giảm sinh dòng bạch cầu ở các bệnh nhân này và cho rằng giảm

BCAK ở máu ngoại vi là do có sự tổn thương thành mạch. Các nghiên cứu về sau tìm ra mối liên quan giữa hiện tượng giảm BCAK ở máu ngoại vi với mức độ nặng của MĐMTTP, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân kháng lại thuốc kháng histamin H1. Một nghiên cứu thuần tập được tiến hành để chứng minh sự thay đổi số lượng BCAK ở máu ngoại vi có liên quan đến mức độ hoạt động của bệnh nhân MĐMTTP. Khi số lượng BCAK ở máu ngoại vi trở về bình thường, tương ứng mức độ hoạt động của bệnh MĐMTTP thuyên giảm, thậm chí thoái lui hoàn toàn. Từ tất cả các bằng chứng đó, các nhà khoa học cho rằng giảm BCAK ở máu ngoại vi là kết quả của quá trình hóa ứng động tế bào này vào trong da và tế bào này cũng gây nên các triệu chứng da của bệnh nhân MĐMTTP. Ở các bệnh nhân MĐMTTP có sự giảm BCAK mức độ nặng còn có khả năng phá hủy thành mạch thông qua sự có mặt của các tự kháng thể chức năng.

Do đó, chỉ số BCAK ở máu ngoại vi đã được thiết lập trong các nghiên cứu về liệu pháp điều trị MĐMTTP. Một nghiên cứu khá lớn đánh giá hiệu quả của Omalizumab trên các bệnh nhân MĐMTTP kháng lại thuốc kháng histamin H1 cho thấy những bệnh nhân đáp ứng với điều trị omalizumab tương ứng với sự tăng trở lại của BCAK trong máu ngoại vi, và đây cũng là dòng BC duy nhất trong máu ngoại vi có sự thay đổi này. Giả thuyết được đưa ra là omalizumab có thể tác động đến sự hoạt hóa của BCAK trong máu ngoại vi và ức chế tế bào này di chuyển đến da. Tương tự như vậy, các ca lâm sàng đáp ứng nhanh với omalizumab cũng ghi nhận sự tăng tương ứng của BCAK, và sau khi ngừng omalizumab thì các triệu chứng lâm sàng cũng quay trở lại. Gần đây, các bệnh nhân MĐMTTP đáp ứng với thuốc KH1 cũng có sự tăng BCAK máu ngoại vi. Tất cả các bằng chứng đó hỗ trợ cho giả thuyết là sự cải thiện các triệu chứng về da trên BN MĐMTTP là



kết quả giảm BCAK vào da và tăng BCAK vào máu ngoại vi, đây là một dấu ấn sinh học tiềm năng để đánh giá cải thiện về lâm sàng.

Như vậy, giảm BCAK ở máu ngoại vi ở bệnh nhân MĐMTTP là kết quả của quá trình hóa ứng động tế bào này vào da. Liệu BCAK đã bị hóa ứng động vào da có thể quay trở lại máu ngoại vi không vẫn là câu hỏi chưa có câu trả lời.

2.2.2. Vai trò của bạch cầu ái toan

BCAT thuộc dòng tế bào miễn dịch bẩm sinh, chiếm 1 - 3% tổng số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi. Bằng chứng về thâm nhiễm BCAT tại tổn thương da của bệnh nhân MĐMTTP được phát hiện từ những năm 1980 bởi Grattan và cộng sự. Điều thú vị là BCAT cũng tồn tại dai dẳng tại vị trí da không bị tổn thương cùng với sự gia tăng của tế bào mast gợi ý vùng da này chuẩn bị hình thành sẩn phù. Bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch sử dụng các protein trong hạt của BCAT như MBP (Major basic protein), các nhà khoa học đã chứng minh có sự giáng hạt của tế bào này trong bệnh MĐMTTP. Nghiên cứu của Peter và cộng sự đã cho thấy gần 50% mẫu sinh thiết da của bệnh nhân MĐMT có sự giáng hạt của BCAT. Nghiên cứu khác lại ghi nhận một lượng lớn các hạt của BCAT tại vùng ngoại vi của các tổn thương sẩn phù kéo dài khi so sánh với các sẩn phù tồn tại thời gian ngắn.

Cơ chế hóa ứng động BCAT tại da và các mô khác bị chi phối bởi IL-5 (IL đóng vai trò quan trọng đối với quá trình biệt hóa của BCAT), eotaxin 1 và 2, MCP-3 (monocyte chemotactic protein 3) và RANTES thông qua thụ thể tương ứng là IL-5R và CCR3. IL-5 được sản xuất chính bởi tế bào mast và Th2 tại tổn thương da. Ngoài ra, tế bào mast cũng giải phóng eotaxin gây hóa ứng động BCAT. BCAK được hoạt hóa theo con đường IgE sản xuất IL-4, chính IL này tương tác làm tăng biểu hiện của các phân tử kết dính tế bào nội mô như VCAM-1, điều

này tạo thuận lợi cho BCAT bám dính vào thành mạch và thoát mạch vào tổn thương da.

Quá trình hóa ứng động của BCAT vào tổn thương da cùng với sự giáng hạt của nó dưới sự tác động của một số tự kháng thể trong MĐMTTP dẫn tới giảm tế bào này trong máu ngoại vi. Hiện tượng này được ghi nhận lần đầu vào năm 1981. Sau đó, các nghiên cứu lớn hơn trên 1.259 bệnh nhân MĐMTTP ghi nhận khoảng 10% bệnh nhân MĐMTTP có giảm BCAT ở máu ngoại vi ($< 0,05 \times 10^9/l$). Giảm BCAT là một trong các dấu ấn sinh học chỉ điểm cho bệnh MĐMTTP mức độ nặng, MĐMTTP typ 2, kém đáp ứng với thuốc KH1 và omalizumab.

BCAT tại vị trí da tổn thương có thể làm tăng mức độ nặng của bệnh MĐMTTP bằng ba cách. Thứ nhất, tế bào này bài tiết yếu tố tế bào gốc SCF, đây là yếu tố quan trọng đối với sự tăng sinh và biệt hóa của tế bào mast ở mô. Thứ hai, các protein trong hạt của BCAT như MBP, EPO, ECP gây giáng hạt tế bào mast qua các thụ thể MGRPX2 và hoặc gắn với tự kháng thể IgE tương ứng (đã trình bày ở trong phần vai trò của tế bào mast ở trên). Thứ ba, BCAT hoạt hóa tăng biểu lộ yếu tố mô TF (tissue factor), một yếu tố chính gây hoạt hóa con đường đông máu ngoại sinh, từ đó tạo nên các sản phẩm như thrombin, D-dimer và hoạt hóa bổ thể theo con đường thay thế tạo C5a. Các sản phẩm của quá trình đông máu gây giáng hạt tế bào mast thông qua thụ thể PAR 1 và 2. C5a gây giáng hạt tế bào mast thông qua C5aR. Như vậy, mối tương tác giữa BCAT và tế bào mast tại da góp phần duy trì tổn thương của bệnh MĐMTTP.

Với các bằng chứng nêu trên, các thuốc ức chế sự tăng sinh và hóa ứng động của BCAT như thuốc ức chế thụ thể của IL-5 (benralizumab, mepolizumab) đã được thử nghiệm trong điều trị MĐMTTP không đáp ứng với thuốc KH1. Kết

quả của nghiên cứu ARROYO (thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng pha IIb) cho thấy mặc dù benralizumab làm giảm đáng kể số lượng BCAT trong máu ngoại vi của bệnh nhân MĐMTTP (thông qua cơ chế gây độc tế bào) nhưng không đạt hiệu quả trong việc giảm mức độ hoạt động của bệnh (giảm điểm UAS7) so với nhóm chứng. Do đó, mặc dù BCAT có vai trò nhất định trong cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP nhưng nếu chỉ sử dụng thuốc có tác động duy nhất trên tế bào này là chưa đủ để kiểm soát triệu chứng của bệnh. Kết quả của nghiên cứu ARROYO cũng chứng minh cơ chế bệnh sinh của các bệnh lý da như MĐMTTP phức tạp hơn nhiều so với bệnh lý đường hô hấp như hen phế quản (benralizumab đã được chứng minh là có hiệu quả điều trị đối với hen phế quản tăng BCAT).

2.2.3. Vai trò của tế bào lympho

Tế bào lympho là dòng tế bào quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP. Mặc dù MĐMTTP chủ yếu là bệnh lý rối loạn dòng Th2 tương tự các bệnh dị ứng khác như hen phế quản, viêm da tiếp xúc dị ứng nhưng những bằng chứng gần đây cho thấy còn có tham gia của Th1, Th17, Th9 và Treg.

Các cytokin của Th2 như IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 và IL-33 có ảnh hưởng nhất định trong MĐMTTP. IL-4 và IL-13 có tác động biệt hóa dòng lympho B thành tương bào sản xuất IgE. Bản thân IL-4 cũng có tác dụng làm tăng biểu hiện của FcεRI trên màng tế bào mast. Tuy nhiên, các nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ của IL-4 và IL-13 trong huyết thanh với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP. Còn IL-5 góp phần trong quá trình biệt hóa và hóa ứng động của BCAT (đã trình bày trong phần vai trò của BCAT ở trên). IL-31 là chất gây ngứa độc lập, có tác dụng trong quá trình tăng sinh của tế bào mast, Th2 và BCAT. IL-33 là

chất báo động đã được chứng minh có sự gia tăng tại tổn thương da của bệnh nhân MĐMTTP, gây giáng hạt tế bào mast qua thụ thể alarmin.

Các cytokin của Th1 như IL-6, TNFα và IFN-γ cũng gia tăng tại tổn thương da của MĐMTTP so với nhóm chứng khỏe mạnh.

IL-17 góp phần trong cơ chế bệnh sinh ở một nhóm bệnh nhân MĐMTTP mặc dù chưa tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ trong huyết thanh của IL-17 với mức độ nặng của bệnh. IL-17 gây hóa ứng động BCTT tại da tổn thương của bệnh MĐMTTP. Một nhóm bệnh nhân MĐMTTP không đáp ứng với thuốc KH1 và omalizumab lại cho đáp ứng với secukinumab, thuốc ức chế IL-17A.

2.2.4. Vai trò của bạch cầu trung tính

Sự thâm nhiễm BCTT tại tổn thương sẩn phù của bệnh nhân MĐMTTP được phát hiện từ những năm 1990 bởi Sanchez và Benmaman. Sau đó, Sabroe và cộng sự khi so sánh mẫu sinh thiết sẩn phù sớm (< 4 giờ), sẩn phù muộn (> 12 giờ) và vùng da không sẩn phù trên 22 bệnh nhân MĐMTTP nhận thấy cả BCTT và BCAT đều thâm nhiễm ở giai đoạn sớm của quá trình hình thành sẩn phù, sau đó chỉ có BCAT được hoạt hóa kéo dài. Nghiên cứu khác của Kay và cộng sự trên mẫu sinh thiết sẩn phù và vùng da không sẩn phù ở bệnh nhân MĐMTTP và nhóm chứng khỏe mạnh cho thấy tại tổn thương sẩn phù có thâm nhiễm nhiều BCAT, BCTT hơn so với vùng da không sẩn phù. Điều quan trọng là ở vùng da không sẩn phù của bệnh nhân MĐMTTP có thâm nhiễm BCAT chứ không phải là BCTT so với nhóm chứng khỏe mạnh. Thâm nhiễm của BCTT tại tổn thương da ở bệnh nhân MĐMTTP liên quan đến nhiều chất hóa ứng động tế bào này được giải phóng bởi tế bào mast như CXCL1/CXCL2, GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor), IL-1b, IL-8.



Tuy nhiên, vai trò chính xác của BCTT trong cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP vẫn là một câu hỏi còn bỏ ngỏ. Một số thuốc có tác động đến hóa ứng động và hoặc di chuyển tế bào này như dapsone và colchicine chỉ có lợi ích ở một nhóm nhỏ bệnh nhân MĐMTTP và chưa được khuyến cáo chính thức trong các hướng dẫn điều trị MĐMTTP.

2.3. Vai trò của hệ thống đông máu và bổ thể

Trong MĐMTTP, con đường đông máu ngoại sinh được kích hoạt do sự biểu hiện của yếu tố mô TF (tissue factors: Yếu tố được biểu hiện chủ yếu bởi tế bào nội mô và BCAT dưới tác động của histamin, VEGF, LPS, TNF, IL-6, IL-33 và IL-1b). Các yếu tố đông máu được kích hoạt như Xa, IIa (thrombin) có tác dụng gây tăng tính thấm thành mạch, tạo điều kiện cho tự kháng thể IgE và hoặc IgG trong máu thâm nhập vào da và gắn với tự kháng nguyên tương ứng, gây giáng hạt tế bào mast. Ngoài ra, thrombin và fXa cũng gây giáng hạt tế bào mast thông qua thụ thể hoạt hóa là PAR 1 và 2. Một vài nghiên cứu cho thấy khi dùng heparin (chất hoạt hóa antithrombin, có tác dụng gây bất hoạt thrombin) cải thiện triệu chứng của MĐMTTP. Warfarin (chất ức chế quá trình tạo một số chất đông máu như FVII, FX, FIX và FII) cũng có hiệu quả trong MĐMTTP. Nghiên cứu khác cho thấy nồng độ của các sản phẩm của quá trình đông máu ngoại sinh như D-dimer, fibrin và phân đoạn giáng hóa fibrin tăng lên trong máu bệnh nhân MĐMTTP so với nhóm chứng khỏe mạnh. Nồng độ D-dimer có mối liên quan với mức độ hoạt động và kém đáp ứng với thuốc KH1. Điều đáng chú ý là hoạt hóa dòng thác đông máu ngoại sinh với sự phân hủy fibrin chỉ biểu hiện cục bộ tại da mà không có bất kỳ nguy cơ gây huyết khối nào.

Hệ thống bổ thể đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bảo vệ vật chủ (hiện tượng opsonin

hóa, tiêu diệt các vi sinh vật). Hệ thống này gồm các protein từ C1 đến C9, hầu hết tồn tại ở dạng không hoạt động trong máu và dịch mô. Sự phân cắt của một trong các protein này sẽ khởi động dòng thác hoạt hóa các protein khác trong hệ thống bổ thể. Trong MĐMTTP, bổ thể được hoạt hóa theo hai con đường: Con đường cổ điển và con đường thay thế. Trong con đường cổ điển, sự kết hợp của tự kháng thể IgG với tự kháng nguyên tương ứng FcεRI và hoặc IgE sẽ kích hoạt C1 tạo phức hợp miễn dịch, gắn kết với C1 gây hoạt hóa C1, từ đó tạo dòng thác hoạt hóa C3 rồi C5, C3 phân tách thành C3a và C3b, C5 phân tách thành C5a và C5b. Trong con đường thay thế, yếu tố đông máu hoạt hóa FII a (được tạo ra theo con đường đông máu ngoại sinh đã trình bày ở trên) có tác dụng phân cắt C5 thành C5a và C5b. Như vậy, C5a được tạo thành từ hai con đường hoạt hóa bổ thể nói trên sẽ tác động trên thụ thể tương ứng trên màng tế bào mast là C5aR, từ đó gây giáng hạt tế bào này, giải phóng histamin và các yếu tố trung gian gây viêm khác.

2.4. Vai trò của phản ứng viêm thần kinh

Vai trò của hệ thống thần kinh trong cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP đã được chú ý từ lâu khi các nhà nghiên cứu nhận thấy stress là một yếu tố quan trọng làm trầm trọng bệnh MĐMTTP. Mối tương tác giữa tế bào mast và tế bào thần kinh ngày càng được làm rõ khi tìm ra chất P, một peptid thần kinh có tác dụng gây giáng hạt tế bào mast, giải phóng histamin. Chất P là thành viên thuộc họ tachykinin (tập hợp của rất nhiều neuropeptid, các peptid ngắn lưỡng tính được lưu trữ trong các túi và được giải phóng từ các đầu dây thần kinh ngoại vi khi có sự thay đổi dòng canxi trong tế bào, tham gia vào các quá trình sinh học của cơ thể thông qua các thụ thể của nó (NK-1, NK-2, NK-3). Chất P được bài tiết ở tận cùng của thần kinh

cảm giác đặc hiệu bởi các yếu tố kích thích như leukotrienes, prostaglandins và histamin.

Chất P là một yếu tố quan trọng của sự tương tác hai chiều giữa hệ thống miễn dịch và thần kinh. Sự tương tác này góp phần gây nên viêm thần kinh, đau và ngứa, chính là các đặc trưng lâm sàng quan trọng của nhiều bệnh lý da. Sau khi được hoạt hóa và giải phóng, dưỡng bào giải phóng các chất trung gian gây viêm, chất trung gian alogen và chất gây ngứa. Các chất này sẽ gắn kết với các thụ thể đặc hiệu về đêm trên sợi dây thần kinh cảm giác và hoạt hóa chúng. Ngược lại, các sợi thần kinh sau khi bị hoạt hóa sẽ bài tiết SP và các peptid thần kinh khác có đặc tính viêm và giãn mạch, chính các chất này lại hoạt hóa trở lại dưỡng bào. Bản thân dưỡng bào cũng sản xuất được một số peptid thần kinh để tạo tín hiệu tự hoạt hóa và tự điều hòa hoạt hóa của chính mình. Trong bệnh MĐMTTP, Fujisawa và cộng sự đã chứng minh chất P là chất chủ vận của MRGPRX2 (đã trình bày ở phần trên).

3. KẾT LUẬN

Cơ chế bệnh sinh của bệnh mày đay mạn tính tự phát hết sức phức tạp với sự tham gia của nhiều loại tế bào cùng hệ thống đông máu - bổ thể và phản ứng viêm thần kinh. Trong đó, tế bào mast vẫn đóng vai trò trung tâm với hai endotype đã được công nhận là tự dị ứng và tự miễn tít IIb. Những kiến thức mới về sinh bệnh học MĐMTTP giúp các nhà nghiên cứu đưa ra các chiến lược điều trị cụ thể và nhắm mục tiêu hơn để có thể chữa khỏi hoàn toàn bệnh lý dai dẳng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *The Journal of allergy and clinical*

immunology. Jun 2020;145(6):1510-1516. doi:10.1016/j.jaci.2020.03.005.

2. Asero R, Tedeschi A. Chronic spontaneous urticaria: from the hunt for causes and pathogenesis to the identification of different endotypes. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* Nov 2023;55(6):253-260. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.307.

3. Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Kolkhir P, et al. Chronic urticaria and the pathogenic role of mast cells. *Allergol Int.* May 18 2023;doi:10.1016/j.alit.2023.05.003.

4. Gimenez-Arnau AM, Podder I. Current perspectives and future directions in the management of chronic spontaneous urticaria and their link to disease pathogenesis and biomarkers. *Ital J Dermatol Venerol.* Aug 2023;158(4):302-315. doi:10.23736/S2784-8671.23.07537-0.

5. Kaplan A, Lebwohl M, Gimenez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy.* Nov 30 2022;doi:10.1111/all.15603.

6. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(5):321-333. doi:10.1159/000507218.

7. Sanchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J.* Jun 2021;14(6):100533. doi:10.1016/j.waojou.2021.100533.