

# CÁC DẤU ẤN SINH HỌC TRONG BỆNH MÀY ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT

Nguyễn Thị Kim Cúc<sup>1\*</sup>

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Dấu ấn sinh học có thể được định nghĩa là một đặc tính được đo lường và đánh giá một cách khách quan như là một chỉ báo về (a) các quá trình sinh học bình thường hoặc (b) các quá trình gây bệnh hoặc (c) các phản ứng dược lý đối với một can thiệp điều trị. Các đặc điểm của một dấu ấn sinh học lý tưởng bao gồm (a) độ nhạy cao; (b) tính đặc hiệu cao; (c) khả năng tái sản xuất; (d) khả năng đo lường dễ dàng tại các cơ sở y tế; (e) hiệu lực đối với mọi bệnh nhân với một tình trạng nhất định.

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 có yếu tố khởi phát. Vấn đề khó khăn nhất trong thiết lập dấu ấn sinh học trong bệnh MĐMTTP chính là tính không đồng nhất của bệnh về mặt lâm sàng và cơ chế bệnh sinh. Về mặt lâm sàng, bệnh nhân MĐMTTP có thể biểu hiện chỉ có sẩn phù, (57%), hoặc đồng thời sẩn phù và phù mạch (37%), hoặc chỉ có phù mạch (6%). Diễn biến của MĐMTTP cũng rất đa dạng, có thể ngắt quãng từng đợt hoặc kéo dài liên tục. Đến tận thời điểm hiện nay, các chuyên gia cũng chưa hiểu được lý do của những bệnh cảnh lâm sàng đa dạng này. Về mặt cơ chế bệnh sinh, MĐMTTP là bệnh của dưỡng bào (tế bào Mast). Sự giải phóng của nó dẫn đến các triệu chứng

ở da, 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. Các nghiên cứu đã xác định trên bề mặt dưỡng bào có nhiều thụ thể hoạt hóa. Trong đó, FcεRI là thụ thể có ái lực cao với IgE đã được nghiên cứu từ lâu, liên quan chặt chẽ với cơ chế bệnh sinh của MĐMTT tự miễn với sự xuất hiện của (1) tự kháng thể IgE kháng tự kháng nguyên và (2) tự kháng thể chống lại IgE và thụ thể có ái lực cao của IgE (FcεRI) trên màng dưỡng bào. Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm với các dưỡng bào bị bất hoạt FcεRI vẫn gây phản ứng giải phóng histamin cùng các chất trung gian gây viêm khác. Sau này, một loạt các thụ thể hoạt hóa trên màng dưỡng bào đã được phát hiện như MRGPRX2, C5aR, PAR1, PAR2, thụ thể với chất hóa ứng động và các thụ thể với cytokin. Ngoài các thụ thể hoạt hóa, bề mặt dưỡng bào còn có một số thụ thể ức chế như Siglec 8, CD200R, CD300a và FcγRIIb có tác dụng gây bất hoạt dưỡng bào mặc dù tế bào này đã được kích hoạt bởi các chất chủ vận hoạt hóa. Mặc dù histamin là chất trung gian chính chịu trách nhiệm gây ra các triệu chứng của MĐMTTP, còn có rất nhiều các chất trung gian gây viêm khác được giải phóng từ dưỡng bào như tryptase, prostaglandin D2, TNF, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 và IL-31. Các chất này có những tác động nhất định lên các tế bào khác ở da và hoặc các tế bào miễn dịch khác như lympho T, BCAT và BCAK. Mối tương tác cực kỳ phức tạp giữa dưỡng bào với các tế bào miễn dịch thuộc hệ thống miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được vẫn đang tiếp tục được nghiên cứu.

1: Bệnh viện Da liễu Trung ương

\*Tác giả liên hệ: kimcuc190989m@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.39.64>



Một điểm quan trọng khác là không có dấu ấn sinh học chẩn đoán MĐMTTP. Hiện tại, chẩn đoán này vẫn chỉ dựa trên lâm sàng và tiêu chí duy nhất để phân biệt giữa bệnh cấp tính và bệnh mãn tính là giới hạn “thông thường” trong thời gian 6 tuần. Dựa trên các đặc điểm của dấu ấn sinh học được mô tả trong tài liệu, bài viết tổng quan này tập trung vào hai phần chính: (a) Dấu ấn sinh học hữu ích để đánh giá hoạt động/mức độ nghiêm trọng và tiên lượng của bệnh MĐMTTP và (b) dấu ấn sinh học về hiệu quả điều trị MĐMTTP.

## 2. DẤU ẤN SINH HỌC PHẢN ẢNH MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG VÀ TIÊN LƯỢNG CỦA MĐMTTP

### 2.1. Dấu ấn sinh học về mặt lâm sàng

- Tuổi khởi phát bệnh: Một số nghiên cứu cho thấy tuổi khởi phát muộn (> 45 tuổi) thường kết hợp với diễn biến MĐMTTP kéo dài hơn.

- Giới: Nữ giới thường chiếm ưu thế trong MĐMTTP mức độ nặng.

- Thời gian bệnh: Một số nghiên cứu cho thấy thời gian diễn biến bệnh càng lâu thì mức độ bệnh càng nặng.

- Phù mạch: Là một trong các yếu tố quan trọng phản ánh mức độ nặng của MĐMTTP.

- Nhạy cảm với thuốc kháng viêm không steroid NSAIDs: 10 - 25% MĐMTTP có đợt bùng phát liên quan đến thuốc NSAIDs, đặc biệt là nhóm ức chế COX-1.

- Không đáp ứng với thuốc kháng Histamin: Thường kết hợp với MĐMTTP mức độ nặng (UAS7 > 28).

- Test huyết thanh tự thân dương tính: Là một dấu ấn sinh học chỉ điểm cho MĐMTTP đang hoạt động và phản ánh cơ chế tự miễn/tự phản ứng của MĐMTTP.

### 2.2. Dấu ấn sinh học về huyết thanh

- CRP: Sự tăng cao của CRP thường kết hợp với mức độ nặng của bệnh. Nghiên cứu hồi cứu trên 1253 bệnh nhân MĐMTTP của tác giả Kolkhir 2018 cho thấy khoảng 33% bệnh nhân MĐMTTP có tăng CRP và sự tăng CRP có liên quan đến mức độ hoạt động của bệnh ( $p < 0,001$ ).

- Thể tích trung bình tiểu cầu: Một vài nghiên cứu cho thấy tăng thể tích trung bình tiểu cầu thường kết hợp với MĐMTTP mức độ nặng.

- Số lượng bạch cầu ái kiềm: Giảm bạch cầu ái kiềm trong máu ngoại vi thường kết hợp với mức độ nặng của MĐMTTP vì các tế bào này bị hóa ứng động tại vị trí da tổn thương. Tuy nhiên, do chẩn đoán giảm bạch cầu ái kiềm chưa được đánh giá một cách đầy đủ về giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính, độ nhạy, độ đặc hiệu nên nó vẫn chưa được khuyến cáo là xét nghiệm thường quy trong MĐMTTP.

- Sự tăng biểu hiện của CD203c trên BCAF phản ánh MĐMTTP mức độ nặng.

- Số lượng bạch cầu ái toan: Tương tự như BCAF, số lượng BCAT trong máu ngoại vi cũng liên quan đến mức độ nặng của MĐMTTP vì chúng cũng di chuyển vào da tổn thương, mặc dù độ nhạy của giảm BCAT dường như thấp hơn BCAF.

- Eotaxin: Là một chymokin quan trọng được sản xuất bởi nhiều tế bào có tác dụng hóa ứng động BCAT đến vị trí da tổn thương trong MĐMTTP. Tăng cao eotaxin phản ánh mức độ nặng của MĐMTTP.

- VEGF: Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu là một protein có tác dụng kích thích hình thành mạch máu mới và là tác nhân gây giãn mạch rất mạnh, thường tăng cao trong MĐMTTP mức độ nặng.

- Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): Là peptidase nội sinh phụ thuộc kẽm, có tác dụng phá hủy matrix giữa các tế bào, góp phần quan trọng trong tái tạo mạch máu. Sự tăng MMP - 9 được ghi nhận ở một số nghiên cứu liên quan đến mức độ nặng của MĐMTTP.

- IL-6: Interleukin-6 là một cytokin tiền viêm quan trọng. Có nghiên cứu ghi nhận sự tăng IL-6 cùng CRP trong MĐMTTP mức độ nặng.

- IL-18: là cytokin tiền viêm có vai trò trong sự biệt hóa từ T CD4 sang Th1. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng IL-18 là một chỉ số liên quan đến mức độ nặng của MĐMTTP.

- Đông máu: Dòng thác đông máu đã nhận được sự quan tâm rất lớn trong suốt 15 năm qua ở những bệnh nhân MĐMTTP. Hiện tại, người ta thường chấp nhận rằng sự hoạt hóa của hệ thống đông máu mà phản ánh bằng sự gia tăng D-dimer hoặc (nhạy cảm hơn) của đoạn prothrombin, F 1 + 2, có thể được phát hiện ở khoảng 50% MĐMTTP mức độ nặng. Tuy nhiên, giống như trường hợp giảm bạch cầu ái kiềm, thông tin hiện có không đủ để khuyến nghị sử dụng các chỉ số đông máu trong xét nghiệm thường quy của MĐMTTP.

- Vitamin D: Nồng độ vitamin D giảm có mối liên quan đến mức độ nặng và diễn biến của MĐMTTP.

- Bệnh tuyến giáp tự miễn: Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng có sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh tự miễn trong MĐMTTP, đặc biệt là bệnh tuyến giáp tự miễn. Đây cũng là một trong các bằng chứng gợi ý rằng tự miễn là một cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP. MĐMTTP thường kéo dài hơn ở các bệnh nhân có bệnh lý tuyến giáp tự miễn

- Test kích hoạt BCAK (BAT): BAT dương tính là một dấu ấn quan trọng phản ánh MĐMTTP đang hoạt động. Đây là thử nghiệm bọc lộ được dấu ấn

sinh học gây hoạt hóa BCAK. Cụ thể là sử dụng dấu ấn CD63+, CD203+ với kết quả thử nghiệm là đếm tỷ lệ tế bào BCAK ở mẫu người lành bọc lộ được những dấu ấn này.

### 3. DẤU ẤN SINH HỌC PHẢN ỨNG ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

#### 3.1. Đáp ứng điều trị với thuốc kháng histamin

- Chỉ số lâm sàng: Mức độ MĐMTTP càng nặng (biểu thị qua chỉ số UAS7) thì đáp ứng với thuốc kháng histamin càng kém. MĐMTTP mắc đồng thời với mày đay mạn tính cảm ứng cũng làm giảm đáp ứng với thuốc kháng histamin.

- Dấu ấn sinh học về tự phản ứng: Test huyết thanh tự thân dương tính và hoặc test kích hoạt BACK dương tính thường kết hợp với đáp ứng kém thuốc kháng histamin.

- Dấu ấn sinh học về đông máu: Một vài nghiên cứu cho thấy sự tăng D-dimer là một trong các chỉ số quan trọng của đáp ứng kém với thuốc kháng histamin.

- Dấu ấn sinh học phản ứng viêm: Tăng CRP, máu lắng thường kết hợp với kém đáp ứng thuốc kháng histamin (nghiên cứu của Kolchir năm 2018,  $p < 0,001$ ).

#### 3.2. Đáp ứng điều trị với omalizumab

- Dấu ấn sinh học về tự miễn: Rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh MĐMTTP đáp ứng kém với omalizumab trên các bệnh nhân có test huyết thanh tự thân và test kích hoạt BACK dương tính, IgE toàn phần thấp hoặc kháng thể kháng nhân dương tính.

- Dấu ấn sinh học kết hợp với đáp ứng tốt với omalizumab: Giảm biểu hiện CD203c trên BCAK, tăng biểu hiện FcεRI trên BCAK, giảm IL-31, giảm D-dimer, giảm CRP và tăng số lượng BCAK.



### 3.3. Đáp ứng điều trị với ciclosporin

- Đối ngược với omalizumab, MĐMTTP đáp ứng tốt với ciclosporin thường kết hợp với các dấu ấn sinh học về tự miễn như test kích hoạt BCAF dương tính, test huyết thanh tự thân dương tính, IgE toàn phần thấp.

- Dấu ấn sinh học về đông máu: Giống như thuốc kháng histamin, các chỉ số về đông máu như tăng D-dimer thường làm MĐMTTP kém đáp ứng với ciclosporin.

### 4. KẾT LUẬN

Nhìn chung, các nghiên cứu tìm kiếm các dấu ấn sinh học phản ứng mức độ hoạt động, tiên lượng và đáp ứng với các phương pháp điều trị của MĐMTTP đã làm sáng tỏ một số khía cạnh khác nhau của các phản ứng viêm và miễn dịch xảy ra trong MĐMTTP. Chúng ta đã biết rằng MĐMTTP là một thuật ngữ chung của nhiều rối loạn viêm và miễn dịch khác nhau, mặc dù biểu hiện lâm sàng rất giống nhau. Các đặc điểm được phát hiện, về mặt lâm sàng hoặc huyết thanh học, trong hầu hết các trường hợp đều thiếu tính đặc hiệu đối với bệnh, vì chúng có thể bị thay đổi trong một số tình trạng lâm sàng khác, trong khi trong các trường hợp khác, chúng không dễ dàng có sẵn ở hầu hết các cơ sở lâm sàng.

Tóm lại, nhiều dấu ấn sinh học tiềm năng về hoạt động của bệnh, tiên lượng và hiệu quả điều trị đã được đề xuất trong những năm qua, nhưng thật không may, chúng ta vẫn đang thiếu một “viên đạn thần kỳ”, có thể là do cơ chế bệnh sinh protein của căn bệnh này. Các nghiên cứu sâu hơn được đảm bảo để xác định các dấu hiệu lâm sàng và huyết thanh học có thể được áp dụng rộng rãi và có thể được triển khai thực tế vào thực hành lâm sàng và do đó đưa vào các hướng dẫn quốc tế về quản lý và điều trị CSU. Không thể loại trừ rằng trong tương

lai, việc điều trị các trường hợp CSU không ngừng bằng các kháng thể đơn dòng mới và các phân tử nhỏ (ví dụ ligelizumab, dupilumab, chất ức chế Siglec-8,...) sẽ dẫn đến để phân tầng bệnh nhân xa hơn, chính xác hơn, mở đường cho sự hiểu biết tốt hơn về các cơ chế gây bệnh liên quan đến căn bệnh này và do đó, dẫn đến sự xuất hiện của các dấu ấn sinh học chẩn đoán và tiên lượng mới có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T et al. (2018). C - reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 73:940 - 8.
2. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S et al. (2020). Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8:318 - 25 e5.
3. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. (2015). Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 70:601 - 3.
4. Santiago L, Ferreira B, Ramos L et al. (2019). IgE levels are negatively correlated with clinical response to ciclosporin in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol* 180:199 - 200.
5. de Montjoye L, Darrigade AS, Gimenez - Arnau A et al. (2021). Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 53:55 - 66.
6. Asero R, Cugno M. (2021). Biomarkers of chronic spontaneous urticaria and their clinical implications. *Expert review of clinical immunology* 17:247 - 54.