

BIỂU HIỆN HLA-DRB1 VÀ HLA-DQB1 TRÊN BỆNH NHÂN PEMPHIGUS

Vương Thế Bích Thanh¹, Lê Thái Vân Thanh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Pemphigus là bệnh bóng nước tự miễn nặng, mạn tính, hiếm gặp gây ra bởi các tự kháng thể kháng trực tiếp các cầu nối liên kết tế bào tạo sừng làm đứt gãy sự kết dính giữa các tế bào tạo sừng với nhau. HLA-DRB1 và HLA-DQB1 được xem là có mối liên quan mạnh nhất với bệnh pemphigus.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm biểu hiện HLA-DRB1 và HLA-DQB1 trên bệnh nhân pemphigus điều trị tại bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh và xác định mối liên quan giữa HLA-DRB1 và HLA-DQB1 với phân loại bệnh pemphigus.

Đối tượng - Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca từ tháng 11/2019 đến tháng 6/2020. Bệnh nhân được chẩn đoán bằng biểu hiện lâm sàng, giải phẫu bệnh hoặc miễn dịch huỳnh quang trực tiếp. Típ HLA được xác định bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

Kết quả: 32 bệnh nhân pemphigus tham gia nghiên cứu, gồm 22 bệnh nhân pemphigus thông thường, 9 bệnh nhân pemphigus lá và 1 bệnh nhân pemphigus cận tân sinh. Các alen phổ biến trong bệnh pemphigus thông thường là DRB1*14:54, DRB1*03:02, DRB1*14:04, và DQB1*05:03, DQB1*03:01. Các alen phổ biến trong pemphigus lá gồm DRB1*14:54, DRB1*03:01, DRB1*04:03, DRB1*13:07 và DQB1*03:01, DQB1*03:02. Trường hợp pemphigus cận tân sinh có kiểu gen dị hợp gồm các alen DRB1*14:04, DRB1*12:02 và DQB1*05:03, DQB1*03:01. Alen DQB1*05:03 chiếm tỉ lệ cao hơn ở bệnh pemphigus thông thường so với ở bệnh pemphigus lá có ý nghĩa thống kê. Ngược lại, alen DQB1*03:02 chiếm tỉ lệ cao hơn ở bệnh pemphigus lá so với ở bệnh pemphigus thông thường có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Trong 32 bệnh nhân pemphigus tham gia nghiên cứu, alen HLA-DRB1*14:54 là alen DRB1 phổ biến nhất ở bệnh nhân pemphigus thông thường và pemphigus lá. Alen DQB1*05:03 chiếm tỉ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh pemphigus thông thường gợi ý DQB1*05:03 như một yếu tố nguy cơ dự đoán khả năng mắc pemphigus thông thường và alen DQB1*03:02 chiếm tỉ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh pemphigus lá gợi ý DQB1*03:02 như một yếu tố nguy cơ dự đoán khả năng mắc pemphigus lá.

Từ khoá: pemphigus thông thường, pemphigus lá

ABSTRACT

EXPRESSION OF HLA-DRB1 AND HLA-DQB1 IN PATIENTS WITH PEMPHIGUS

Vuong The Bich Thanh, Le Thai Van Thanh

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 25 - No. 2 - 2021: 121 - 128

Backgrounds: Pemphigus is a severe, chronic and rare autoimmune bullous skin disease caused by the direct binding of autoantibodies to the interkeratinocytic links and as a consequence, the cohesion between those cells is destroyed. Among possible risk factors, HLA-DRB1 and HLA-DQB1 are thought to have strong relationship with pemphigus.

Objective: This study aimed at first to examine the distribution pattern of HLA class II DRB1, DQB1 alleles in Vietnamese pemphigus patients at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato Venereology, and secondly to study the association of these polymorphisms with pemphigus subtypes.

¹Bộ môn Da Liễu, Đại học Y Dược, TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: TS. Lê Thái Vân Thanh ĐT: 0903774310

Email: lethaiivanthanh@ump.edu.vn

Methods: The research was conducted from November 2019 to June 2020. Patient's diagnosis was confirmed by histopathology, with or without direct immunofluorescence. HLA polymorphisms of all patients were determined by Sanger sequences technique.

Results: Totally 32 patients were recruited, 22 patients with pemphigus vulgaris (PV), 9 patients with pemphigus foliaceus (PF) and 1 patient with paraneoplastic pemphigus (PNP), The popular alleles in PV were DRB1*14:54, DRB1*03:02, DRB1*14:04, and DQB1*05:03, DQB1*03:01. The popular ones in PF included DRB1*14:54, DRB1*03:01, DRB1*04:03, DRB1*13:07 and DQB1*03:01, DQB1*03:02. The PNP case owned heterozygous genotype DRB1*14:04, DRB1*12:02 and DQB1*05:03, DQB1*03:01. The percentage of HLA-DQB1*05:03 in PV patients was significantly higher than PF patients. Conversely, the percentage of HLA-DQB1*03:02 in PF patients was significantly higher than PV patients.

Conclusion: HLA-DRB1*14:54 was the most frequent allele in both PV and PF patients. The significantly higher percentage of HLA-DQB1*05:03 in PV patients showed that DQB1*05:03 should be considered as a risk factor specific for PV and similarly, HLA-DQB1*03:02 for PF.

Keywords: pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus

ĐẶT VẤN ĐỀ

Pemphigus là bệnh bóng nước tự miễn nặng, mạn tính, hiếm gặp gây ra bởi các tự kháng thể kháng trực tiếp các cầu nối liên kết tế bào tạo sừng làm đứt gãy sự kết dính giữa các tế bào tạo sừng với nhau⁽¹⁾. Cơ chế sinh bệnh học của pemphigus hiện còn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Mối liên quan với tính gia đình, đi kèm với các bệnh tự miễn khác gợi ý vai trò của yếu tố di truyền trong sinh bệnh học của bệnh⁽²⁾.

Phần lớn các nghiên cứu về tính di truyền của bệnh pemphigus tập trung vào mối liên quan của bệnh với các kháng nguyên bạch cầu người hay còn gọi là HLA. Trong đó, mối liên quan giữa pemphigus với các HLA lớp II là được đề cập đến nhiều nhất và có bằng chứng mạnh nhất. Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận mối liên quan giữa bệnh pemphigus với các HLA-DRB1 và HLA-DQB1. Gần như các nghiên cứu đều ghi nhận mối liên quan giữa pemphigus với HLA-DQB1*05:03 hoặc HLA-DQB1*03:02, và HLA-DRB1*04 hoặc HLA-DRB1*14^(2,3). Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu tìm hiểu về vai trò của các HLA lớp II trên bệnh pemphigus, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu: Biểu hiện HLA-DRB1 và HLA-DQB1 trên bệnh nhân pemphigus.

Mục tiêu

Khảo sát đặc điểm biểu hiện HLA-DRB1 và

HLA-DQB1 trên bệnh nhân pemphigus tại bệnh viện Da Liễu Thành Phố Hồ Chí Minh từ tháng 11/2019 đến tháng 6/2020.

Xác định mối liên quan giữa HLA-DRB1 và HLA-DQB1 với phân loại bệnh pemphigus.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh pemphigus điều trị tại bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh từ 11/2019 đến 06/2020.

Tiêu chuẩn nhận bệnh

Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán pemphigus dựa trên biểu hiện lâm sàng, giải phẫu bệnh hoặc miễn dịch huỳnh quang trực tiếp, thuộc các dân tộc Việt Nam.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân từng được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại, bệnh nhân người nước ngoài.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu liên tục.

Biến số nghiên cứu

Các biến số cần thu thập là tuổi, giới, tuổi khởi phát, nhóm pemphigus, PDAI, mức độ bệnh, xác định típ HLA-DRB1 và DQB1.

Tuổi: được tính bằng cách lấy năm nhập viện trừ đi năm sinh.

Giới tính: gồm 2 giá trị là nam và nữ.

Tuổi khởi phát: tính bằng cách lấy năm bắt đầu xuất hiện triệu chứng và được chẩn đoán bệnh pemphigus trừ đi năm sinh.

Phân nhóm pemphigus: có 4 giá trị là pemphigus thông thường, pemphigus lá, pemphigus cận tầng sinh và pemphigus IgA: là chẩn đoán xác định của bệnh nhân sau khi khám lâm sàng và có kết quả giải phẫu bệnh/ miễn dịch huỳnh quang trực tiếp.

Chỉ số vùng bệnh pemphigus PDAI (Pemphigus Disease Area Index PDAI): là bảng chỉ số đánh giá độ hoạt động của bệnh pemphigus được chấp thuận sử dụng rộng rãi như một phương pháp đo độ nặng với độ tin cậy, độ nhạy cao và giá trị ổn định khi được định giá bởi nhiều đánh giá viên khác nhau⁽⁴⁾. PDAI có thang điểm từ 0 đến 263 điểm, trong đó 250 điểm đo độ hoạt động của bệnh (số lượng tổn thương, kích thước lớn nhất trên da, da đầu và niêm mạc) và 13 điểm còn lại đo các sang thương sau viêm.

Mức độ bệnh: có 3 giá trị là nhẹ, trung bình và nặng được phân chia theo thang điểm PDAI, trong đó bệnh nhân được xếp mức độ bệnh nhẹ khi có điểm PDAI từ 0 đến 14, mức độ trung bình khi có điểm PDAI từ 15 đến 45 và mức độ nặng khi có PDAI từ 46 điểm trở lên.

HLA-DRB1: có giá trị là tên của alen được xác định bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

HLA-DQB1: có giá trị là tên của alen được xác định bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

Các bước tiến hành

Bệnh nhân nhập viện sẽ được thăm khám lâm sàng để chẩn đoán bệnh pemphigus và phân nhóm bệnh pemphigus đồng thời hỏi bệnh sử, khai thác các thông tin về tiền căn ghép tủy để chọn bệnh, thời điểm khởi phát bệnh, các triệu chứng, diễn biến triệu chứng. Sau đó, chọn sang thương da phù hợp để sinh thiết/ làm miễn dịch huỳnh quang. Khi bệnh nhân có triệu

chứng lâm sàng cũng như kết quả sinh thiết, miễn dịch huỳnh quang phù hợp; thỏa tiêu chuẩn nhận bệnh và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ, bệnh nhân sẽ được giải thích cặn kẽ về mục tiêu, cách thức thực hiện nghiên cứu, nếu đồng ý, bệnh nhân kí vào biên bản đồng ý tham gia nghiên cứu, và được xin phép chụp lại hình ảnh các sang thương điển hình trong điều kiện tiêu chuẩn (phòng vách trắng, đủ ánh sáng, cùng góc độ). Bệnh nhân được đánh giá mức độ nặng của sang thương theo thang điểm PDAI và lấy 2ml máu tĩnh mạch, bảo quản trong ống nghiệm chứa EDTA. Mẫu máu được vận chuyển về Trung tâm Sinh học Phân tử Đại học Y Dược TP.HCM trong vòng 24h để xét nghiệm định típ HLA-DRB1 và DQB1.

Phương pháp thực hiện

Chúng tôi lựa chọn phương pháp giải trình tự Sanger để xác định típ HLA. với độ phân giải HLA là 4 chữ số, đây được xem là phương pháp chính xác và đáng tin cậy nhất hiện nay và là tiêu chuẩn vàng trong việc xác định HLA ở các trung tâm cấy ghép lớn⁽⁵⁾. Qui trình gồm: tách chiết DNA bộ gien bằng bộ kit GeneJet™ whole blood genomic DNA purification (Thermo Scientific, Mỹ), phản ứng PCR khuếch đại và giải trình tự gien mục tiêu bằng cặp cặp mồi được thiết kế và tổng hợp dựa trên trình tự DNA của gien HLA-DRB1 mang mã số NG_002392, HLA-DQB1 mang mã số NG_02922 trong kho dữ liệu của NCBI và tham khảo từ tác giả Lazaro A⁽⁶⁾, giải trình tự DNA bằng máy ABI 3500 Genetic Analyzer, kết quả giải trình tự DNA được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench, cuối cùng là thực hiện so sánh kết quả sử dụng phần mềm BLAST của EBI.

Thu thập và xử lý số liệu

Các số liệu được nhập bằng Excel, xử lý bằng phần mềm R 4.0.2. Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối chuẩn, dưới dạng trung vị, khoảng tứ phân vị nếu không phải là phân phối chuẩn. Dùng

kiểm định Fisher để kiểm định mối liên quan giữa các biến định tính. Dùng phép kiểm Student cho phân phối chuẩn và phép kiểm Mann-Whitney U cho phân phối không chuẩn để so sánh 2 số trung bình. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 393/ĐHYD-HĐĐĐ KÝ NGÀY 04/11/2019.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 11/2019 đến tháng 6/2020, có 32 bệnh nhân được khám, chẩn đoán bệnh pemphigus và điều trị nội trú tại bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh và chấp thuận tham gia nghiên cứu, trong đó có 22 bệnh nhân pemphigus thông thường, 9 bệnh nhân pemphigus lá và 1 bệnh nhân pemphigus cận tân sinh. Tất cả các bệnh nhân tham gia đều

không có tiền sử ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại trước đây.

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $52,31 \pm 15,76$ tuổi, đa số là nữ (chiếm 75,0%). Bệnh nhân pemphigus thông thường có tuổi khởi phát trung bình là $48,27 \pm 13,63$ tuổi, bệnh nhân pemphigus lá có tuổi khởi phát trễ hơn là $54,89 \pm 19,95$ tuổi. Điểm PDAI trung bình của tất cả đối tượng nghiên cứu là $70,06 \pm 29,64$ điểm, trong đó bệnh nhân pemphigus thông thường có điểm PDAI trung bình là $76,14 \pm 25,91$ điểm, cao hơn nhóm bệnh nhân pemphigus lá với điểm PDAI trung bình là $54,22 \pm 35,34$ điểm. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có sang thương mức độ nặng, lần lượt chiếm 91,0% ở bệnh nhân pemphigus thông thường và 55,6% ở bệnh nhân pemphigus lá. Nghiên cứu ghi nhận một trường hợp bệnh nhân nữ 76 tuổi với chẩn đoán pemphigus cận tân sinh mức độ nặng (PDA = 79 điểm) (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Pemphigus thông thường (n= 22)	Pemphigus lá (n = 9)	Pemphigus (n = 32)
Tuổi*	48,50 (38,25 – 54,50)	62,00 (45,00 – 71,00)	50,00 (38,50 – 62,50)
Tuổi khởi phát*	46,50 (38,25 – 53,00)	62,00 (45,00 – 71,00)	47,00 (38,50 – 62,50)
Giới			
Nam	6 (27,3)	2 (22,2)	8 (25,0)
Nữ	16 (72,7)	7 (77,8)	24 (75,0)
Điểm PDAI*	73,50 (66,00 – 90,50)	49,00 (40,00 – 65,00)	68,00 (51,00 – 87,00)
Độ nặng theo PDAI			
Nhẹ	1 (4,5)	1 (11,1)	2 (6,3)
Trung bình	1 (4,5)	3 (33,3)	4 (12,5)
Nặng	20 (91,0)	5 (55,6)	26 (81,2)

Trung bình ± độ lệch chuẩn

Đặc điểm biểu hiện của HLA-DRB1 và HLA-DQB1 trên bệnh nhân pemphigus tại bệnh viện Da Liễu Thành Phố Hồ Chí Minh

Alen phổ biến nhất của gen HLA-DRB1 ở bệnh nhân pemphigus thông thường và pemphigus lá đều là DRB1*14:54, lần lượt chiếm 20,5% và 33,3% ở mỗi nhóm. Các alen HLA-DRB1 phổ biến khác trong bệnh pemphigus là DRB1*03:02, DRB1*14:04, DRB1*03:01, DRB1*13:07, cùng chiếm tỷ lệ 6,2% trong bệnh pemphigus chung. Ngoài ra nghiên cứu ghi

nhận một trường hợp bệnh nhân pemphigus cận tân sinh có kiểu gen dị hợp với 2 alen DRB1*14:04 và DRB1*12:02 (Bảng 2).

Bảng 2: Các alen phổ biến của gen HLA-DRB1

HLA-DRB1	Pemphigus thông thường (n = 22)	Pemphigus lá (n = 9)	Pemphigus (n = 32)
14:54	9 (20,5)	6 (33,3)	15 (23,4)
03:02	3 (6,8)	1 (5,6)	4 (6,2)
14:04	3 (6,8)	0 (0,0)	4 (6,2)
03:01	2 (4,5)	2 (11,1)	4 (6,2)
04:04	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,1)
08:03	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,1)

HLA-DRB1	Pemphigus thông thường (n = 22)	Pemphigus lá (n = 9)	Pemphigus (n = 32)
13:07	2 (4,5)	2 (11,1)	4 (6,2)
14:01	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,1)
14:03	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,1)
14:12	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,1)
15:02	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,1)
16:02	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,1)
04:03	1 (2,3)	2 (11,1)	3 (4,7)
07:01	1 (2,3)	1 (5,6)	2 (3,1)
08:02	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
08:08	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
11:01	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
12:02	1 (2,3)	1 (5,6)	3 (4,7)
13:03	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
14:05	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
14:06	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
15:03	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
16:01	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
04:05	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (1,6)
04:06	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (1,6)
04:07	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (1,6)

HLA-DQB1*05:03 và -DQB1*03:01 là các alen phổ biến nhất của gen HLA-DQB1 ở bệnh nhân pemphigus thông thường. Ở bệnh nhân pemphigus lá, các alen phổ biến nhất là HLA-DQB1*03:01 và -DQB1*03:02. Trường hợp bệnh

nhân pemphigus cận tân sinh ghi nhận được trong nghiên cứu có 2 alen DQB1*05:03 và DQB1*03:01, cũng chính là 2 alen DQB1 phổ biến nhất ở bệnh nhân pemphigus thông thường (Bảng 3).

Bảng 3: Các alen phổ biến của gen HLA-DQB1

HLA-DQB1	Pemphigus thông thường (n = 22)	Pemphigus lá (n = 9)	Pemphigus (n = 32)
05:03	14 (31,8)	1 (5,6)	16 (25,0)
03:01	13 (29,5)	5 (27,8)	19 (29,7)
05:02	8 (18,2)	4 (22,2)	12 (18,8)
02:02	5 (11,4)	0 (0,0)	5 (7,8)
03:02	2 (4,5)	5 (27,8)	7 (10,9)
02:01	1 (2,3)	1 (5,6)	2 (3,1)
03:03	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)
03:09	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (1,6)
05:01	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (1,6)

Alen HLA-DRB1 và HLA-DQB1 đặc hiệu cho phân loại bệnh pemphigus

Trong các alen của gen HLA-DQB1, tỷ lệ DQB1*05:03 trong nhóm bệnh pemphigus thông thường là 31,8%, cao hơn ở bệnh nhân pemphigus lá (p=0,047). Ngược lại, tỷ lệ alen DQB1*03:02 trong nhóm pemphigus lá (27,8%) cao hơn pemphigus thông thường (4,5%) với p=0,018 (Bảng 4).

Bảng 4: Alen HLA-DQB1 đặc hiệu cho phân loại bệnh pemphigus

HLA-DRB1	Pemphigus thông thường (n = 22)	Pemphigus lá (n = 9)	OR (KTC 95%)	p
02:01	1 (2,3)	1 (5,6)	0,40 (0,01-16,29)	0,500
02:02	5 (11,4)	0 (0,0)		0,309
03:01	13 (29,5)	5 (27,8)	1,08 (0,32-4,02)	1,000
03:02	2 (4,5)	5 (27,8)	0,13 (0,02-0,73)	0,018
03:03	1 (2,3)	0 (0,0)		1,000
03:09	0 (0,0)	1 (5,6)		0,290
05:01	0 (0,0)	1 (5,6)		0,290
05:02	8 (18,2)	4 (22,2)	0,77 (0,20-3,40)	0,732
05:03	14 (31,8)	1 (5,6)	6,91 (1,20-178,61)	0,047

BÀN LUẬN

Đặc điểm tần suất các alen của gen HLA-DRB1 ở bệnh nhân pemphigus thông thường

Trong nghiên cứu của chúng tôi, alen phổ biến nhất của gen HLA-DRB1 ở bệnh nhân pemphigus thông thường là DRB1*14:04, chiếm 20,5% kiểu gen của đối tượng nghiên cứu. Các alen HLA-DRB1 phổ biến tiếp theo trong bệnh pemphigus thông thường là DRB1*03:02 (6,8%),

DRB1*14:04 (6,8%), các alen DRB1*03:01, DRB1*04:04, DRB1*08:03, DRB1*13:07, DRB1*14:01, DRB1*14:03, DRB1*14:12, DRB1*15:02 và DRB1*16:02, mỗi alen lần lượt chiếm 4,5%. Nhìn chung các alen thuộc nhóm DRB1*14 tổng cộng chiếm đến 40,8% đối tượng nghiên cứu. Kết quả tương đồng một phần với nghiên cứu của Dere G tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2020, trong đó các tác giả báo cáo hai alen phổ biến nổi bật ở bệnh nhân pemphigus thông

thường là DRB1*04 (chiếm 41,7%) và DRB1*14 (chiếm 25,0%)⁽⁷⁾. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi alen DRB1*14 chiếm tỉ lệ cao hơn còn alen DRB1*04 không phổ biến bằng bệnh nhân ở Thổ Nhĩ Kỳ. Một số nghiên cứu tại các quốc gia châu Á khác cũng cho kết quả không đồng nhất. Nghiên cứu của Lee C tại Hàn Quốc vào năm 1998 báo cáo alen phổ biến nhất của gen HLA-DRB1 trong nhóm bệnh nhân pemphigus thông thường là HLA-DRB1*01 (chiếm 60,0%), và trong nhóm bệnh nhân pemphigus lá là HLA-DRB1*04 (chiếm 73,3%), chưa ghi nhận alen HLA-DRB1*01 trong dân số nghiên cứu⁽⁸⁾. Nghiên cứu của Niizeki H tại Nhật Bản năm 1994 cho thấy các alen phổ biến nhất ở bệnh nhân pemphigus thông thường là DRB1*14:01, DRB1*14:05, DRB1*04:06, DRB1*14:06, DRB1*14:08⁽⁹⁾.

Alen DRB1*14:54 có xu hướng phổ biến ở bệnh nhân pemphigus tại các quốc gia châu Âu. Nghiên cứu của Svecova D phát hiện các alen phổ biến của gen HLA-DRB1 trên đối tượng bệnh nhân pemphigus thông thường tại Slovakia là DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*14:54, DRB1*14:04, DRB1*14:05⁽¹⁰⁾. Nghiên cứu của Saha M thực hiện trên đối tượng bệnh nhân pemphigus thông thường người Anh da trắng và người Châu Á gốc Indonesia báo cáo các alen phổ biến là DRB1*04:02 và DRB1*14:54⁽¹¹⁾.

Đặc điểm tần suất các alen của gen HLA-DQB1 ở bệnh nhân pemphigus thông thường

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các alen phổ biến nhất của gen HLA-DQB1 ở bệnh nhân pemphigus thông thường là DQB1*05:03 (chiếm 31,8%) và DQB1*03:01 (chiếm 29,5%), tiếp theo là DQB1*05:02 (18,2%) và DQB1*02:02 (11,4%), các alen còn lại chiếm tỉ lệ không đáng kể (dưới 5%). Đặc điểm này khá tương đồng với nghiên cứu của Niizeki H tại Nhật Bản, trong đó alen DQB1*05:03 cũng chiếm tỉ lệ lớn nhất với 27,5%, tiếp theo là DQB1*03:02 (19,0%) và DQB1*03:01 (15,5%)⁽⁹⁾. Nghiên cứu của Loiseau P tại Pháp báo cáo tỉ lệ alen

DQB1*05:03 khá cao (25,7%), đứng thứ hai trong số các alen phổ biến nhất ở bệnh nhân pemphigus thông thường⁽³⁾. Một nghiên cứu khác cũng trên đối tượng bệnh nhân pemphigus thông thường người Anh da trắng của Saha M cũng cho kết quả alen phổ biến thứ hai trong dân số nghiên cứu là DQB1*05:03 (chiếm 22,4%)⁽¹²⁾. Nghiên cứu của Dere G tại Thổ Nhĩ Kỳ công bố năm 2020 cho thấy alen DQB1*03 và DQB1*05 cũng chiếm tỉ lệ vượt trội, lần lượt chiếm 48,4% và 28,4% trong dân số nghiên cứu⁽⁷⁾.

Đặc điểm tần suất các alen của gen HLA-DRB1 ở bệnh nhân pemphigus lá

Alen phổ biến nhất của gen HLA-DRB1 ở bệnh nhân pemphigus lá là DRB1*14:54 (chiếm 33,3% đối tượng nghiên cứu), tiếp theo là DRB1*03:01, DRB1*13:07 và DRB1*04:03 (mỗi alen chiếm 11,1%). Đặc điểm tần suất các alen của gen HLA-DRB1 ở bệnh nhân pemphigus lá trong nghiên cứu của chúng tôi khá khác biệt so với các nghiên cứu khác. Kết quả nghiên cứu của Saha M trên đối tượng bệnh nhân pemphigus lá người Anh da trắng và Châu Á gốc Indonesia thống kê được alen phổ biến nhất tại locus DRB1 ở nhóm bệnh nhân người Anh da trắng là DRB1*04:01 (chiếm 18,5%) và DRB1*04:04 (chiếm 14,8%), alen DRB1*14:54 là alen phổ biến xếp thứ ba với tỉ lệ 7,4%⁽¹³⁾. Ở nhóm bệnh nhân chủng tộc Châu Á gốc Indonesia alen phổ biến nhất lại là DRB1*14:04 (chiếm 40,0% đối tượng nghiên cứu), không có bệnh nhân nào mang alen DRB1*14:54⁽¹³⁾. Nghiên cứu của Abida O tại Tunisia cho thấy các alen phổ biến nhất là thuộc tít DRB1*04 (chiếm tỉ lệ 31,7%) và DRB1*03 (chiếm 25,6%), không có bệnh nhân pemphigus lá nào trong nghiên cứu của các tác giả có alen DRB1*14⁽¹⁴⁾.

Đặc điểm tần suất các alen của gen HLA-DQB1 ở bệnh nhân pemphigus lá

Các alen phổ biến nhất của gen HLA-DQB1 ở bệnh nhân pemphigus lá là DQB1*03:01 (27,8%), DQB1*03:02 (27,8%) và DQB1*05:02 (22,2%). Trong nghiên cứu của Loiseau P tại Pháp, alen DQB1*03:02 chiếm tỉ

lệ lớn nhất trong dân số nghiên cứu bệnh nhân pemphigus lá (31,5%)⁽⁹⁾. Nghiên cứu của Abida O trên đối tượng bệnh nhân pemphigus lá người Tunisia cũng báo cáo DQB1*03:02 là một alen phổ biến, chiếm tỉ lệ lên đến 25,6% đối tượng nghiên cứu⁽¹⁴⁾.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được một bệnh nhân nữ 76 tuổi với chẩn đoán pemphigus cận tân sinh mức độ nặng (PDAI=79 điểm) có kiểu gen dị hợp với các alen DRB1*14:04/DRB1*12:02 và DQB1*05:03/DQB1*03:01. Pemphigus cận tân sinh là bệnh cảnh rất hiếm gặp so với pemphigus thông thường và pemphigus lá. Điểm đáng lưu ý là các alen DRB1*14:04, DQB1*05:03 và DQB1*03:01 ở bệnh nhân pemphigus cận tân sinh cũng là một trong số các alen phổ biến nhất ở bệnh nhân pemphigus thông thường và pemphigus lá thu được trong nghiên cứu của chúng tôi, gợi ý rằng đây không phải là alen đặc hiệu cho bệnh cảnh pemphigus cận tân sinh. Trong nghiên cứu của Liu Q tiến hành tại Trung Quốc công bố năm 2007, các tác giả có báo cáo một số alen như DQB1*03:01, DRB1*08 và DRB1*11 là có mối liên quan với bệnh pemphigus cận tân sinh khi so sánh với nhóm chứng bình thường⁽¹⁵⁾.

Xác định mối liên quan giữa HLA-DRB1 và HLA-DQB1 với phân loại bệnh pemphigus

Alen phổ biến nhất của gen HLA-DRB1 ở bệnh nhân pemphigus thông thường và pemphigus lá đều là DRB1*14:54, lần lượt chiếm 20,5% và 33,3% ở mỗi nhóm. Không có sự khác biệt giữa tỉ lệ alen này trong nhóm bệnh nhân pemphigus thông thường và pemphigus lá trong nghiên cứu của chúng tôi ($p=0,334$). Điều này gợi ý rằng ở đối tượng bệnh nhân người Việt Nam, alen DRB1*14:54 làm tăng khả năng mắc bệnh pemphigus nhưng không đặc hiệu cho phân nhóm bệnh nào. Khi so sánh với các nghiên cứu ở những quốc gia khác, kết quả này tương phản với nghiên cứu của Saha M trên hai đối tượng là người Anh da trắng và người châu Á gốc Indonesia tại Anh cho thấy alen DRB1*14:54 có liên quan đến bệnh pemphigus thông thường ở

bệnh nhân người da trắng⁽¹¹⁾, nhưng lại không liên quan đến bệnh pemphigus lá ở cả hai đối tượng sắc tộc trên⁽¹³⁾.

Trong dân số nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ alen DQB1*03:02 trong nhóm pemphigus lá (27,8%) cao hơn rõ rệt so với nhóm pemphigus thông thường (4,5%) với $p=0,018$. Kết quả này đồng thuận với kết quả nghiên cứu của Zhang S tại Trung Quốc cũng cho rằng alen DQB1*03:02 là một alen đặc hiệu cho bệnh pemphigus lá⁽¹⁶⁾. Nghiên cứu của Saha M trên đối tượng bệnh nhân người Anh da trắng cũng tìm thấy mối liên quan chặt chẽ giữa DQB1*03:02 với bệnh pemphigus lá với $OR=5,35$ (2,38–12,1)⁽¹³⁾. Một nghiên cứu khác của Abida O tại Tunisia cũng tìm thấy mối liên quan đặc hiệu này giữa alen DQB1*03:02 với bệnh pemphigus lá⁽¹⁴⁾. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Loiseau P, alen DQB1*03:02 lại có thể gặp ở cả bệnh nhân pemphigus thông thường và pemphigus lá⁽⁹⁾.

Ngược lại, tỉ lệ alen DQB1*05:03 trong nhóm pemphigus thông thường (31,8%) cao hơn nhóm pemphigus lá (5,6%) với $OR = 6,91$ (1,20–178,61), gợi ý sự đặc hiệu hơn của alen này với bệnh pemphigus thông thường. Nghiên cứu của Saha M cũng xác nhận mối liên quan này trên cả hai đối tượng người Anh da trắng và người châu Á gốc Indonesia tại Anh với $OR=6,93$ (3,03–16,48) trong nhóm người da trắng và $OR=6,18$ (3,07–12,57) trong nhóm người châu Á gốc Indonesia⁽¹¹⁾. Nghiên cứu của Loiseau P cũng cho thấy alen DQB1*05:03 có liên quan với bệnh pemphigus thông thường⁽⁹⁾. Tuy nhiên, nghiên cứu của Zhang S tại Trung Quốc lại cho thấy alen DQB1*05:03 có mối liên quan với cả hai phân loại bệnh pemphigus⁽¹⁶⁾.

KẾT LUẬN

Chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Alen HLA-DRB1*14:54 là alen phổ biến nhất ở cả bệnh nhân pemphigus thông thường và pemphigus lá. Bệnh nhân pemphigus cận tân sinh có kiểu gen dị hợp là DRB1*14:04, DRB1*12:02 và DQB1*05:03, DQB1*03:01. Alen HLA-DQB1*05:03 chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa

thống kê trong nhóm bệnh nhân pemphigus thông thường, gợi ý nên xem xét DQB1*05:03 như một yếu tố nguy cơ dự đoán khả năng mắc pemphigus thông thường. Ngược lại, alen HLA-DQB1*03:02 chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm pemphigus lá, gợi ý xem xét DQB1*03:02 như một yếu tố nguy cơ dự đoán khả năng mắc pemphigus lá.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M (2018). Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 54:1-25.
- Sinha A (2011). The genetics of pemphigus. *Dermatol. Clin*, 29:381-391.
- Loiseau P, Lecleach L, Prost C, et al (2000). HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun*, 15:67-73.
- Rosenbach M, Murrell DF, Bystryń JC, et al. (2008). Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol*, 129, 2404-2410.
- Sanchez-Mazas A, Vidan-Jeras B, Nunes JM, et al (2012). Strategies to work with HLA data in human populations for histocompatibility, clinical transplantation, epidemiology and population genetics: HLA-NET methodological recommendations. *International Journal of Immunogenetics*, 39(6):459-476.
- Lazaro A, Tu B, Yang R, Xiao Y, Kariyawasam K (2013). Human leukocyte antigen (HLA) typing by DNA sequencing. *Methods Mol Biol Clifton NJ*, 1034:161-95.
- Dere G, Ibrahim H, Goknur O, et al (2020). Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(9):2432-2437.
- Lee C, Yang H, Kim S, Jung J, Hwang J (1998). HLA class II allele associations in Korean patients with pemphigus. *Dermatology*, 197:349-52.
- Niizeki H, Inoko H, Inamoto N, Watanabe K (1994). HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 genotyping in Japanese pemphigus vulgaris patients by the PCR-RFLP method. *Tissue Antigens*, 44:248-251.
- Svecova D, Parnicka Z, Pastyrikova L, et al (2014). HLA DRB1* and DQB1* alleles are associated with disease severity in patients with pemphigus vulgaris. *International Journal of Dermatology*, pp.1-6.
- Saha M, Karen H, Neil J, et al (2010). Pemphigus vulgaris in White Europeans is linked with HLA Class II allele HLA DRB1*1454 but not DRB1*1401. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(1):311-314.
- Saha M, Bhogal B, Black M, et al (2014). Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *British Journal of Dermatology*, 170(1):116-122.
- Saha M, Harman K, Mortimer N, Binda V (2018). Sporadic pemphigus foliaceus and class II human leucocyte antigen allele associations in the white British and Indo-Asian populations in the UK. *Clinical and Experimental Dermatology*, pp.1-5.
- Abida O, Zitouni M (2009). Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *British Journal of Dermatology*, 161:522-27.
- Liu Q, Bu D, Li D, Zhu X (2008). Genotyping of HLA-I and HLA-II alleles in Chinese patients with paraneoplastic pemphigus. *British Journal of Dermatology*, 158(3):587-591.
- Zhang S, Zhou X, Zhou X (2019). Subtype-specific inherited predisposition to pemphigus in the Chinese population. *British Journal of Dermatology*, 180:828-835.

Ngày nhận bài báo: 10/11/2020

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 01/02/2021

Ngày bài báo được đăng: 10/03/2021